(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-512874
(P2024-512874A)
(43)公表日　令和6年3月21日(2024.3.21)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14		4C063
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00		4C065
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P	35/02		4C071
A61K 45/00	*(2006.01)*	A61K	45/00		4C072
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	4C084

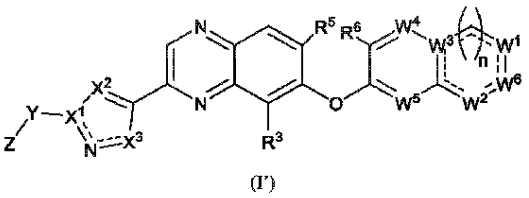
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全578頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-547499(P2023-547499)
(86)(22)出願日　令和4年2月4日(2022.2.4)
(85)翻訳文提出日　令和5年9月29日(2023.9.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/015353
(87)国際公開番号　WO2022/170122
(87)国際公開日　令和4年8月11日(2022.8.11)
(31)優先権主張番号　63/146,312
(32)優先日　令和3年2月5日(2021.2.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/223,255
(32)優先日　令和3年7月19日(2021.7.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/242,260
最終頁に続く

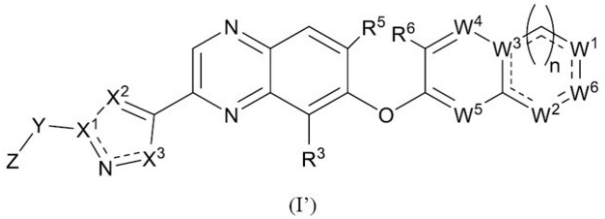
(71)出願人　521123091
ブラック ダイアモンド セラピューティクス，インコーポレイティド
アメリカ合衆国，マサチューセッツ 02142，ケンブリッジ，ワン メイン ストリート，テンス フロア
(71)出願人　324002074
マシュー シー．ルーカス
アメリカ合衆国，マサチューセッツ 02421，レキシントン，パーカー ストリート 48
(71)出願人　324002085
フェルナンド パディラ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ 02474，アーリントン，デイビス ア
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　キノキサリン誘導体及びその使用

(57)【要約】
本開示は、式（Ｉ’）：の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び立体異性体に関する。本開示は、これらの化合物を調製する方法、これらの化合物を含む組成物、及び例えば、がんの治療におけるこれらの化合物を使用する方法にも関する。



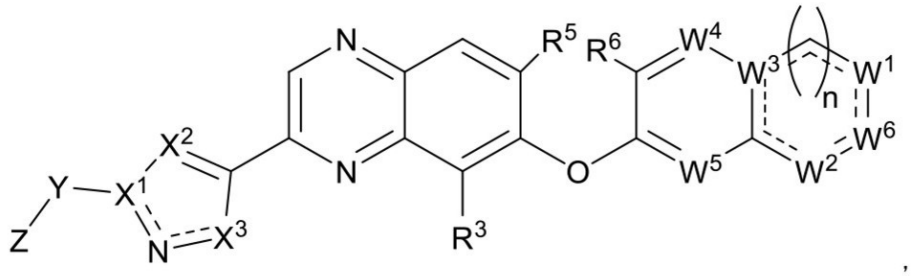
(I')



(I')

【選択図】　なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の式（Ｉ’）の化合物、
【化１】



（Ｉ’）

又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体であって、式中、
各
【化２】
⁼⁼

は独立して、単結合又は二重結合を表し、
ｎは、０又は１であり、
W^1は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W1}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W1}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎであり、
R^{W1}は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、
W^2は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W2}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W2}）若しくはＯであり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎであり、
R^{W2}は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、
W^3は、Ｃ又はＮであり、
W^4は、Ｃ（R^{W4}）又はＮであり、
R^{W4}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、
W^5は、Ｃ（R^{W5}）又はＮであり、
R^{W5}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、
W^6は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W6}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W6}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎであり、
R^{W6}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシル、C_1－C_6ハロアルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、
X^1は、Ｃ又はＮであり、
X^2は、Ｎ、Ｏ、又はＣ（R^{X2}）であり、
R^{X2}は、Ｈ又はC_1－C_6アルキルであり、
X^3は、Ｎ、Ｏ、又はＣ（R^{X3}）であり、
R^{X3}は、Ｈ又はC_1－C_6アルキルであり、
R^3は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、NH_2、－ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（C_1－C_6ハロアルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（

Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－Ｓ（＝Ｏ）２－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、前記－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－Ｓ（＝Ｏ）２－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されており、

各R^{3a}は独立して、ハロゲン、シアノ、オキソ、－ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－Ｓ（＝Ｏ）２－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、前記ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）は、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、

R^5は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、

R^6は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、

Ｙは、存在しない、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、又はＣ１－Ｃ６アルコキシルであり、前記Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、又はＣ１－Ｃ６アルコキシルは、１つ以上のハロゲン、オキソ、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）（Ｃ６－Ｃ１０アリール）で任意選択的に置換されたＣ１－Ｃ６アルコキシル、又はＣ３－Ｃ１２シクロアルキルで任意選択的に置換されており、

Ｚは、存在しない、Ｈ、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、前記Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のR^Zで任意選択的に置換されており、

各R^Zは独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、＝ＮR^{Za}、ＮＨ２、ＮＨR^{Za}、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－Ｓ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮR^{Za}）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）２－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）２－（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（３～１２員のヘテロシクロアルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮR^{Za}、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルコキシル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、又は５～１０員のヘテロアリールであり、前記ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－Ｓ（＝Ｏ）２－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換されており、

各R^{Za}は独立して、H、オキソ、ハロゲン、シアノ、－OH、NH_2、NH（C_1－C_6アルキル）、N（C_1－C_6アルキル）$_2$、－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）－（C_2－C_6アルケニル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシル、C_3－C_{12}シクロアルキル、又は３～１２員のヘテロシクロアルキルであり、前記NH（C_1－C_6アルキル）、N（C_1－C_6アルキル）$_2$、－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）－（C_2－C_6アルケニル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシル、C_3－C_{12}シクロアルキル、又は３～１２員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のR^{Zb}で任意選択的に置換されており、

各R^{Zb}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－OH、NH_2、NH（C_1－C_6アルキル）、N（C_1－C_6アルキル）$_2$、－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）－（C_2－C_6アルケニル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、又はC_1－C_6アルコキシルである、化合物又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体。

【請求項２】

各

【化３】

が独立して、単結合又は二重結合を表し、

nが、０であり、

W^1が、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、C（R^{W1}）であり、２つの単結合に接続された場合、N（R^{W1}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Nであり、

R^{W1}が、Hであり、

W^2が、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、C（R^{W2}）であり、２つの単結合に接続された場合、N（R^{W2}）若しくはOであり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Nであり、

R^{W2}が、Hであり、

W^3が、Nであり、

W^4が、C（R^{W4}）であり、

R^{W4}が、H又はハロゲンであり、

W^5が、C（R^{W5}）であり、

R^{W5}が、H又はハロゲンであり、

W^6が、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、C（R^{W6}）であり、２つの単結合に接続された場合、N（R^{W6}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Nであり、

R^{W6}が、H又はC_1－C_6アルキルであり、

X^1が、Nであり、

X^2が、C（R^{X2}）であり、

R^{X2}が、H又はC_1－C_6アルキルであり、

X^3が、C（R^{X3}）であり、

R^{X3}が、H又はC_1－C_6アルキルであり、

R^3が、H、ハロゲン、シアノ、NH_2、－NHC（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、又は５～１０員のヘテロアリールであり、前記－NHC（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）（C_1－C

$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ^{3a}で任意選択的に置換されており、

各Ｒ^{3a}が独立して、ハロゲン、オキソ、ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、又はＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニルであり、前記－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、又はＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニルは、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、

Ｒ^{5}が、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｒ^{6}が、Ｈ又はハロゲンであり、

Ｙが、存在しない、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシルであり、前記Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシルは、１つ以上のハロゲン、オキソ、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール）で任意選択的に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、又はＣ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキルで任意選択的に置換されており、

Ｚが、存在しない、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、前記Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ^{Z}で任意選択的に置換されており、

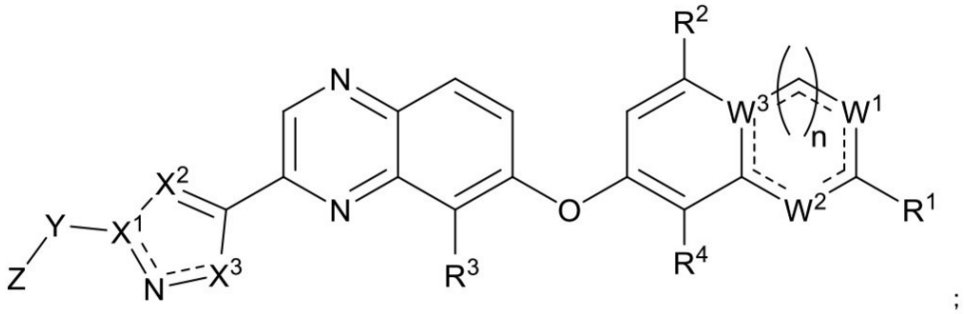
各Ｒ^{Z}が独立して、オキソ、ハロゲン、－ＯＨ、＝ＮＲ^{Za}、ＮＨ$_2$、ＮＨＲ^{Za}、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{Za}）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{Za}、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、又は５～１０員のヘテロアリールであり、前記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{Za}）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{Za}、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ^{Za}で任意選択的に置換されており、

各Ｒ^{Za}が独立して、Ｈ、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、又は３～１２員のヘテロシクロアルキルであり、前記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、又は３～１２員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Zb}で任意選択的に置換されており、

各Ｒ^{Zb}が独立して、オキソ、ハロゲン、－ＯＨである、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

以下の式（Ｉ）の化合物、
【化４】



（Ｉ）

又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体であって、式中、
各
【化５】

は独立して、単結合又は二重結合を表し、
ｎは、０又は１であり、
Ｗ^{1}は、２つの単結合に接続された場合、Ｃ（Ｒ^{Ｗ１}）若しくはＮ（Ｒ^{Ｗ１}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ若しくはＮであり、
Ｒ^{Ｗ１}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）であり、
Ｗ^{2}は、２つの単結合に接続された場合、Ｃ（Ｒ^{Ｗ２}）若しくはＮ（Ｒ^{Ｗ２}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ若しくはＮであり、
Ｒ^{Ｗ２}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）であり、
Ｗ^{3}は、Ｃ又はＮであり、
Ｘ^{1}は、Ｃ又はＮであり、
Ｘ^{2}は、Ｎ、Ｏ、又はＣ（Ｒ^{Ｘ２}）であり、
Ｒ^{Ｘ２}は、Ｈ又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｘ^{3}は、Ｎ、Ｏ、又はＣ（Ｒ^{Ｘ３}）であり、
Ｒ^{Ｘ３}は、Ｈ又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒ^{1}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒ^{2}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒ^{4}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｙは、存在しないか、又は１つ以上のオキソ若しくは－ＯＨで任意選択的に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｚは、Ｈ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、前記Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Ｚ}で任意選択的に置換されており、
各Ｒ^{Ｚ}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、前記ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケ

ニル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Ｚａ}で任意選択的に置換されており、
各Ｒ^{Ｚａ}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－Ｓ（＝Ｏ）２－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、前記ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－Ｓ（＝Ｏ）２－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Ｚｂ}で任意選択的に置換されており、
各Ｒ^{Ｚｂ}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－Ｓ（＝Ｏ）２－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、又はＣ１－Ｃ６アルコキシルである、化合物又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体。
【請求項４】
各
【化６】

が独立して、単結合又は二重結合を表し、
ｎが、０又は１であり、
Ｗ^{１}が、２つの単結合に接続された場合、Ｃ（Ｒ^{Ｗ１}）若しくはＮ（Ｒ^{Ｗ１}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ若しくはＮであり、
Ｒ^{Ｗ１}が、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）２－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、
Ｗ^{２}が、２つの単結合に接続された場合、Ｃ（Ｒ^{Ｗ２}）若しくはＮ（Ｒ^{Ｗ２}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ若しくはＮであり、
Ｒ^{Ｗ２}が、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）２－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、
Ｗ^{３}が、Ｃ又はＮであり、
Ｘ^{１}が、Ｃ又はＮであり、
Ｘ^{２}が、Ｎ、Ｏ、又はＣ（Ｒ^{Ｘ２}）であり、
Ｒ^{Ｘ２}が、Ｈ又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｘ^{３}が、Ｎ、Ｏ、又はＣ（Ｒ^{Ｘ３}）であり、
Ｒ^{Ｘ３}が、Ｈ又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ^{１}が、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ^{２}が、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ^{３}が、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ^{４}が、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｙが、存在しないか、又は１つ以上のオキソ若しくは－ＯＨで任意選択的に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｚが、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、前記Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Ｚ}で任意選択的に置換されており、
各Ｒ^{Ｚ}が独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－Ｓ（＝Ｏ）２－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－

Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、前記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換されており、

各R^{Za}が独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のR^{Zb}で任意選択的に置換されており、

各R^{Zb}が独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシルである、請求項３に記載の化合物。

【請求項５】

各

【化７】

が独立して、単結合又は二重結合を表し、

ｎが、０又は１であり、

W^1が、２つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W1}）若しくはＮ（R^{W1}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ若しくはＮであり、

R^{W1}が、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）であり、

W^2が、２つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W2}）若しくはＮ（R^{W2}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ若しくはＮであり、

R^{W2}が、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）であり、

W^3が、Ｃ又はＮであり、

X^1が、Ｃ又はＮであり、

X^2が、Ｎ、Ｏ、又はＣ（R^{X2}）であり、

R^{X2}が、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

X^3が、Ｎ、Ｏ、又はＣ（R^{X3}）であり、

R^{X3}が、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

R^1が、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

R^2が、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

R^3が、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

R^4が、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｙが、１つ以上のオキソ又は－ＯＨで任意選択的に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｚが、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、前記Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Z}で任意選択的に置換されており、

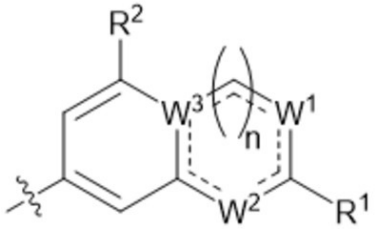
各Ｒ^{Z}が独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－Ｓ（＝Ｏ）２－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、前記ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－Ｓ（＝Ｏ）２－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Za}で任意選択的に置換されており、

各Ｒ^{Za}が独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－Ｓ（＝Ｏ）２－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、前記ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－Ｓ（＝Ｏ）２－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Zb}で任意選択的に置換されており、

各Ｒ^{Zb}が独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－Ｓ（＝Ｏ）２－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、又はＣ１－Ｃ６アルコキシルである、請求項３に記載の化合物。

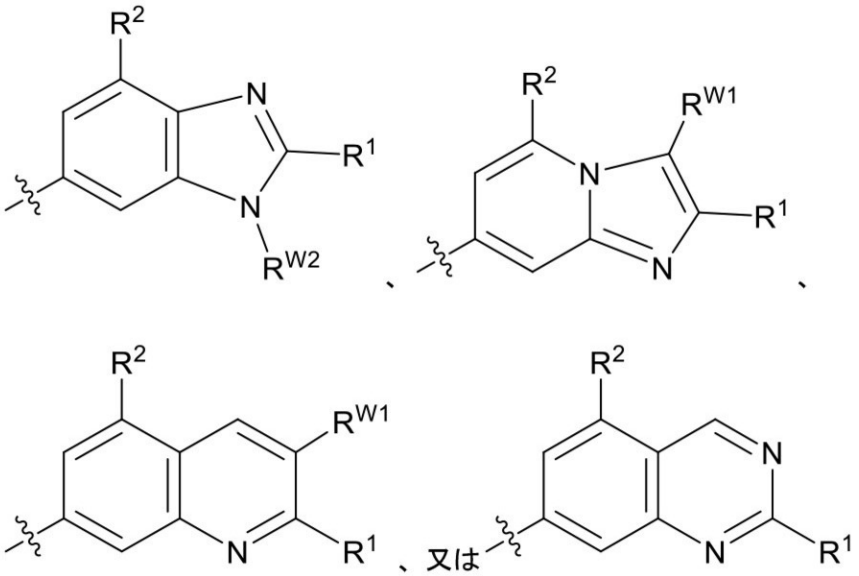
【請求項６】

【化８】



が、

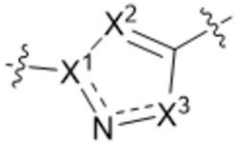
【化９】



である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

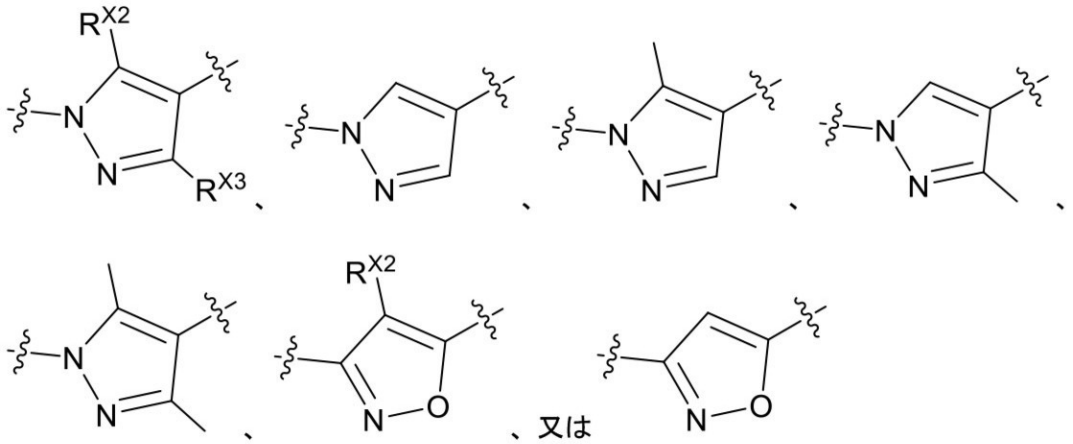
【請求項７】

【化１０】



が、

【化１１】



である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】

Ｒ^{1}が、Ｈである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９】

Ｒ^{1}が、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

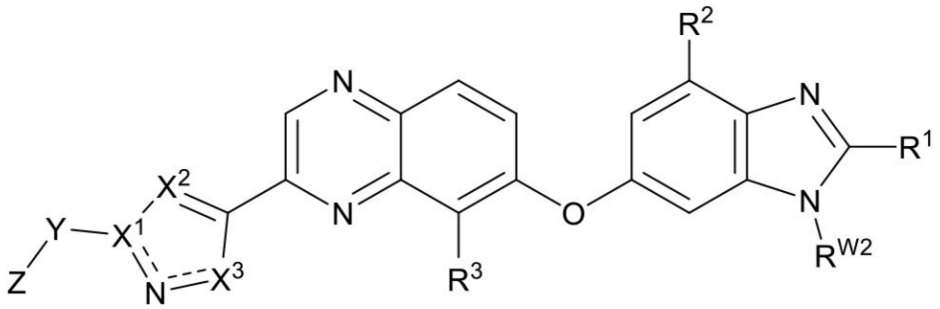
【請求項１０】

Ｒ^{2}が、Ｈである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１１】

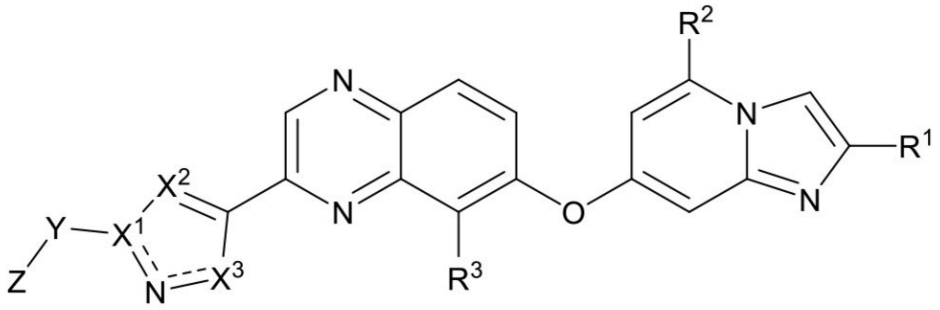
R^2が、ハロゲン、シアノ、又はC_1-C_6アルキルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２】
R^3が、Ｈである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３】
R^3が、ハロゲン、シアノ、又はC_1-C_6アルキルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４】
R^4が、Ｈである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５】
R^4が、ハロゲン、シアノ、又はC_1-C_6アルキルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】
Ｙが、存在しない、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１７】
Ｙが、１つ以上のオキソ又は－ＯＨで任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１８】
Ｚが、存在しない、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１９】
Ｚが、C_3-C_{12}シクロアルキル、C_3-C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6-C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、前記C_3-C_{12}シクロアルキル、C_3-C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6-C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のR^Zで任意選択的に置換されている、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２０】
式（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）、（Ｉ－ｃ）、（Ｉ－ｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩ－ａ）、（ＩＩ－ｂ）、（ＩＩ－ｃ）、若しくは（ＩＩ－ｄ）：

【化１２－１】



；

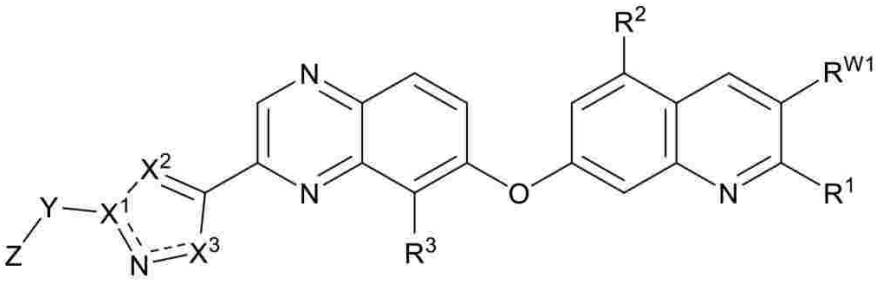
（Ｉ－ａ）



；

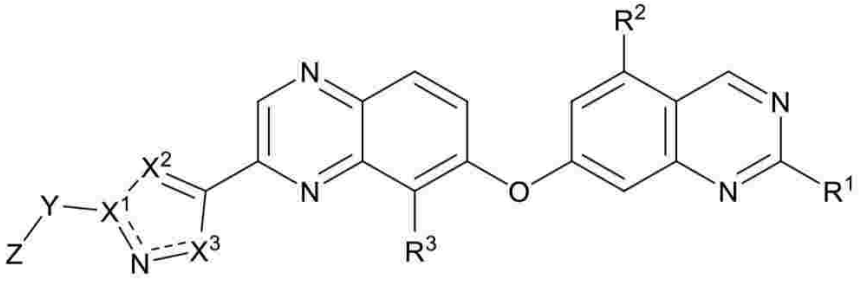
（Ｉ－ｂ）

【化１２－２】



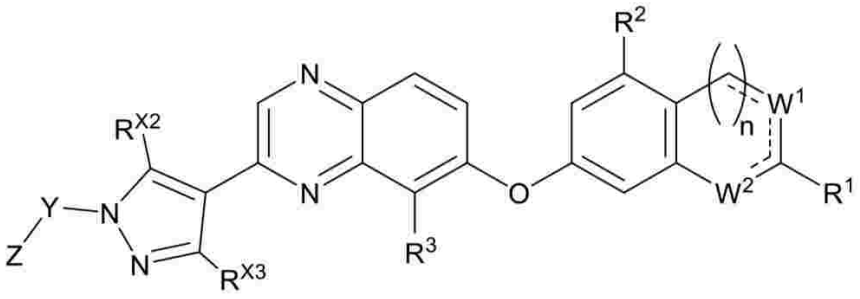
；

（Ｉ－ｃ）



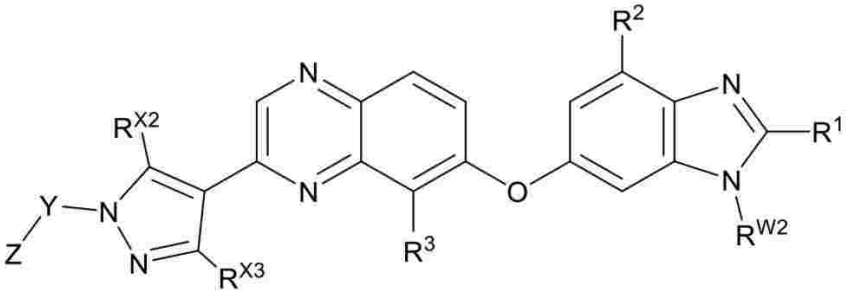
；

（Ｉ－ｄ）



；

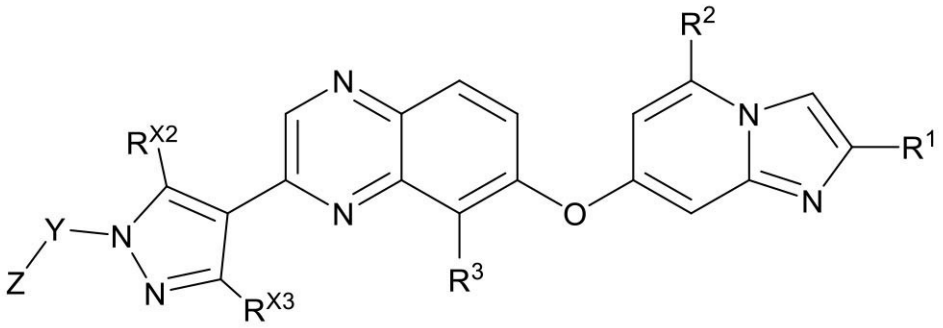
（ＩＩ）



；

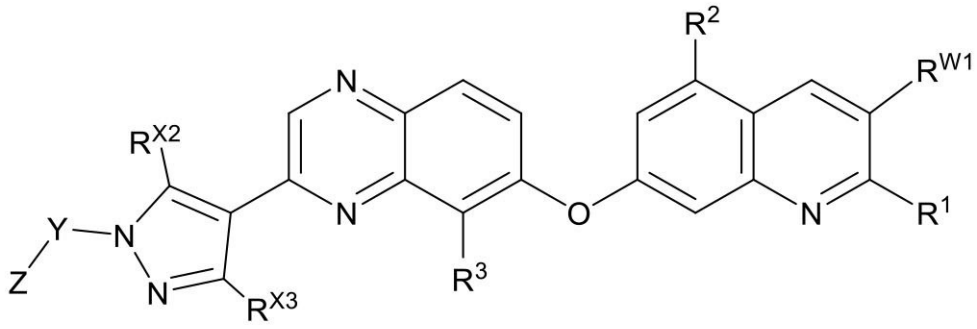
（ＩＩ－ａ）

【化１２－３】



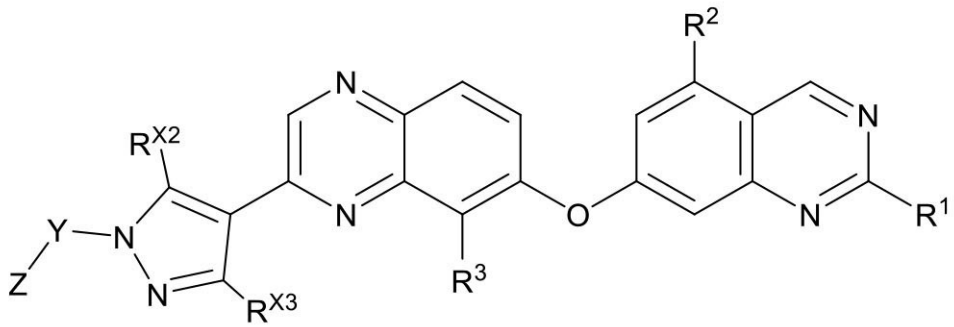
；

（ＩＩ－ｂ）



；

（ＩＩ－ｃ）



；

（ＩＩ－ｄ）

又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２１】

表Ｉ及び表ＩＩに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体から選択される、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２２】

先行請求項のいずれか一項に記載の化合物と、１つ以上の薬学的に許容可能な担体又は賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項２３】

対象におけるがんを治療又は予防する方法であって、前記方法が、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項２４】

対象におけるがんを治療又は予防するための、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２５】
対象におけるがんを治療又は予防するための薬剤の製造における、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項２６】
対象におけるがんを治療又は予防するための、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項２７】
前記対象が、少なくとも１ラウンドの抗がん療法を以前に受けている、請求項２３～２６のいずれか一項に記載の方法、化合物、又は使用。
【請求項２８】
前記がんが、ＦＧＦＲ２遺伝子又はＦＧＦＲ３遺伝子における少なくとも１つの発がん性変異を特徴とする、請求項２３～２７のいずれか一項に記載の方法、化合物、又は使用。
【請求項２９】
前記がんが、ＦＧＦＲ２遺伝子又はＦＧＦＲ３遺伝子の過剰発現を特徴とする、請求項２３～２７のいずれか一項に記載の方法、化合物、又は使用。
【請求項３０】
前記がんが、ＦＧＦＲ２又はＦＧＦＲ３の少なくとも１つの発がん性バリアントを特徴とする、請求項２３～２７のいずれか一項に記載の方法、化合物、又は使用。
【請求項３１】
前記がんが、がん腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、白血病、脳がん、乳がん、血液がん、骨がん、肺がん、皮膚がん、肝がん、卵巣がん、膀胱がん、腎がん（ｒｅｎａｌ　ｃａｎｃｅｒ）、腎臓がん（ｋｉｄｎｅｙ　ｃａｎｃｅｒ）、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、甲状腺がん、膵がん、食道がん、前立腺がん、子宮頸がん、子宮がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、軟部組織がん、喉頭がん、小腸がん、精巣がん、肛門がん、外陰がん、関節がん（ｊｏｉｎｔ　ｃａｎｃｅｒ）、口腔がん、咽頭がん又は結腸直腸がんである、請求項２３～３０のいずれか一項に記載の方法、化合物、又は使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０２１年２月５日に出願された米国仮特許出願第６３／１４６，３１２号、２０２１年７月１９日に出願された米国仮特許出願第６３／２２３，２５５号、及び２０２１年９月９日に出願された同第６３／２４２，２６０号の優先権の利益を主張するものであり、これらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
ＦＧＦＲ２タンパク質及びＦＧＦＲ３タンパク質をそれぞれコードするヒト遺伝子ＦＧＦＲ２及びＦＧＦＲ３における特異的変異は、いくつかの異なるタイプのがんと関連している。ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３に対する様々な異なる阻害剤が、がんの治療のために開発されており、それらとしては、エルダフィチニブ及びペミガチニブなどのＦＤＡ承認薬が挙げられる。しかしながら、既存の阻害剤は、臨床におけるその有効性を制限する様々な欠陥を呈する。第一に、既存の阻害剤うちの一部は、ＦＧＦＲ２のみを標的とし、かつＦＧＦＲ３を阻害せず、特定のタイプのがんを治療する能力が制限される。更に、既存の阻害剤のうちのいくつかはまた、ＦＧＦＲ１を標的とし、高リン血症などの用量制限毒性をもたらす。最後に、いくつかの既存の阻害剤の投与後、多くの患者が、ゲートキーパー変異と呼ばれるＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３で追加の変異を発現し、その結果、既存の阻害剤に対する抵抗性が生じる。したがって、当技術分野では、ＦＧＦＲ２及びＦＧＦＲ３を特異的に標的とする新しい療法が長年にわたって必要とされている。本開示

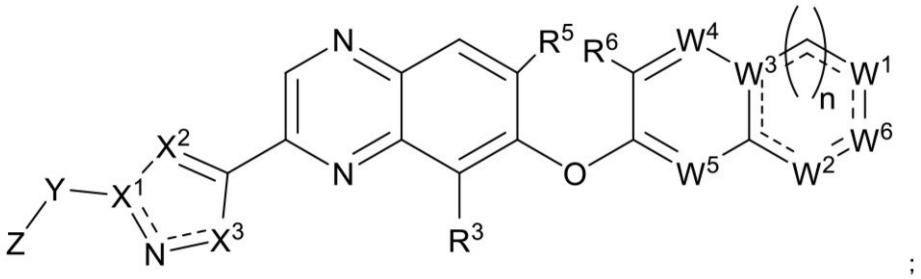
は、ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３の過剰発現及び／又は発がん性変異、並びにＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３を有する患者において、がんを予防又は治療するための組成物及び方法を提供する。

【発明の概要】

【０００３】

一部の態様では、本開示は、以下の式（Ｉ’）の化合物、

【化１】



（Ｉ’）

又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体を提供し、式中、

各

【化２】

は独立して、単結合又は二重結合を表し、

ｎは、０又は１であり、

W^1は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W1}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W1}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎであり、

R^{W1}は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、

W^2は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W2}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W2}）若しくはＯであり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎであり、

R^{W2}は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、

W^3は、Ｃ又はＮであり、

W^4は、Ｃ（R^{W4}）又はＮであり、

R^{W4}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、

W^5は、Ｃ（R^{W5}）又はＮであり、

R^{W5}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、

W^6は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W6}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W6}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎであり、

R^{W6}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシル、C_1－C_6ハロアルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、

X^1は、Ｃ又はＮであり、

X^2は、Ｎ、Ｏ、又はＣ（R^{X2}）であり、

R^{X2}は、Ｈ又はC_1－C_6アルキルであり、

X^3は、Ｎ、Ｏ、又はＣ（R^{X3}）であり、
R^{X3}は、Ｈ又はC_1－C_6アルキルであり、
R^3は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、NH_2、－ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（C_1－C_6ハロアルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_{12}シクロアルキル、C_3－C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記－ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（C_1－C_6ハロアルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_{12}シクロアルキル、C_3－C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されており、
各R^{3a}は独立して、ハロゲン、シアノ、オキソ、－ＯＨ、NH_2、－ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）は、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、
R^5は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はC_1－C_6アルキルであり、
R^6は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はC_1－C_6アルキルであり、
Ｙは、存在しない、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、又はC_1－C_6アルコキシルであり、上記C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、又はC_1－C_6アルコキシルは、１つ以上のハロゲン、オキソ、シアノ、－ＯＨ、NH_2、－ＮＨ（C_1－C_6アルキル）－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、－（C_1－C_6アルキル）（C_6－C_{10}アリール）で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルコキシル、又はC_3－C_{12}シクロアルキルで任意選択的に置換されており、
Ｚは、存在しない、Ｈ、C_3－C_{12}シクロアルキル、C_3－C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記C_3－C_{12}シクロアルキル、C_3－C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のR^Zで任意選択的に置換されており、
各R^Zは独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、＝NR^{Za}、NH_2、NHR^{Za}、ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（C_1－C_6アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）（＝NR^{Za}）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_2－C_6アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（３～１２員のヘテロシクロアルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）NR^{Za}、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルコキシル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシル、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－Ｃ

$_6$アルケニル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシル、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換されており、

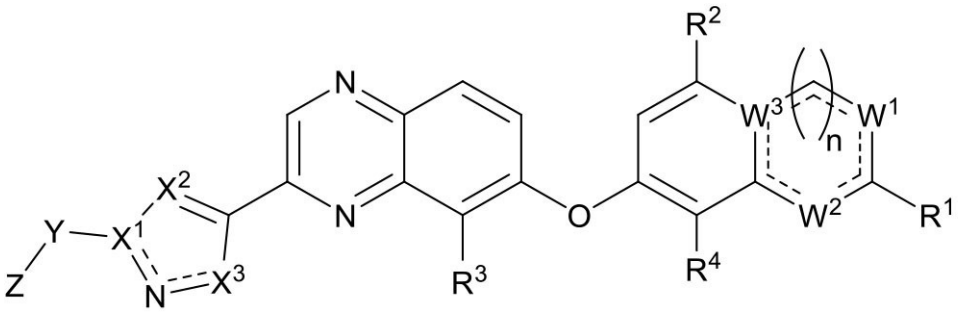
各R^{Za}は独立して、Ｈ、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、NH_2、ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシル、C_3－C_{12}シクロアルキル、又は３～１２員のヘテロシクロアルキルであり、上記ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシル、C_3－C_{12}シクロアルキル、又は３～１２員のヘテロシクロアルキルが、１つ以上のR^{Zb}で任意選択的に置換されており、

各R^{Zb}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、NH_2、ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、又はC_1－C_6アルコキシルである。

【０００４】

一部の態様では、本開示は、以下の式（Ｉ）の化合物、

【化３】



；

（Ｉ）

又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体を提供し、式中、

各

【化４】

は独立して、単結合又は二重結合を表し、

ｎは、０又は１であり、

W^1は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W1}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W1}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎであり、

R^{W1}は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、

W^2は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W2}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W2}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎであり、

R^{W2}は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）で

あり、
W^3は、Ｃ又はＮであり、
X^1は、Ｃ又はＮであり、
X^2は、Ｎ、Ｏ、又はＣ（R^{X2}）であり、
R^{X2}は、Ｈ又はC_1-C_6アルキルであり、
X^3は、Ｎ、Ｏ、又はＣ（R^{X3}）であり、
R^{X3}は、Ｈ又はC_1-C_6アルキルであり、
R^1は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はC_1-C_6アルキルであり、
R^2は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はC_1-C_6アルキルであり、
R^3は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はC_1-C_6アルキルであり、
R^4は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はC_1-C_6アルキルであり、
Ｙは、存在しないか、又は１つ以上のオキソ若しくは－ＯＨで任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルであり、
Ｚは、Ｈ、C_3-C_8シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記C_3-C_8シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のR^Zで任意選択的に置換されており、
各R^Zは独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、NH_2、ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2-C_6アルケニル）、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシル、C_3-C_8シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2-C_6アルケニル）、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシル、C_3-C_8シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換されており、
各R^{Za}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、NH_2、ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2-C_6アルケニル）、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシル、C_3-C_8シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2-C_6アルケニル）、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシル、C_3-C_8シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のR^{Zb}で任意選択的に置換されており、
各R^{Zb}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、NH_2、ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2-C_6アルケニル）、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、又はC_1-C_6アルコキシルである。

【０００５】
一部の態様では、本開示は、本明細書に記載の化合物の同位体誘導体を提供する。

【０００６】
一部の態様では、本開示は、本明細書に記載の化合物を調製する方法を提供する。

【０００７】
一部の態様では、本発明は、上述の化合物のうちの１つと、薬学的に許容可能な担体又は賦形剤と、を含む、医薬組成物を提供する。

【０００８】
一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防する方法を提供し、方法

は、治療有効量の本明細書に記載の化合物を対象に投与することを含む。

【０００９】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するに使用するための本明細書に記載の化合物を提供する。

【００１０】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための医薬品の製造における本明細書に記載の化合物の使用を対象とする。

【００１１】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、本開示が属する当業者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。本明細書において、文脈上明らかに別の意味を示していない限り、単数形はまた、複数形を含む。本明細書に記載のものと類似又は等価な方法及び材料を本開示の実施又は試験に使用することができるが、好適な方法及び材料を以下に記載する。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許及び他の参考文献は、参照することによりここに組み込まれる。本明細書に引用された参考文献は、特許請求される発明の先行技術であると認められるものではない。矛盾する場合、定義を含む本明細書が優先する。更に、材料、方法、及び実施例は例示に過ぎず、限定することを意図するものではない。化学構造と本明細書に開示される化合物の名称との間に矛盾がある場合、化学構造が制御する。

【００１２】

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

【発明を実施するための形態】

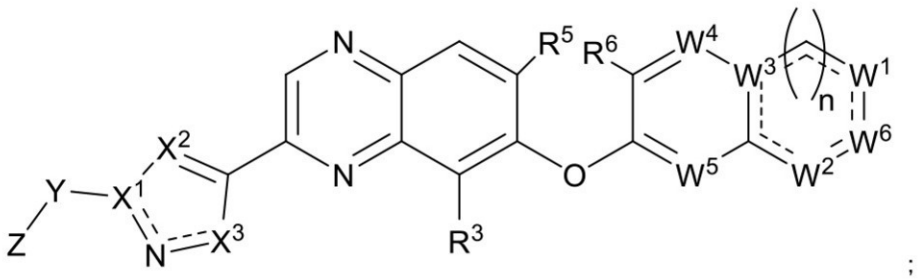
【００１３】

本開示の化合物

【００１４】

一部の態様では、本開示は、以下の式（Ｉ’）の化合物、

【化５】



；

（Ｉ’）

又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体を提供し、式中、

各

【化６】

は独立して、単結合又は二重結合を表し、

ｎは、０又は１であり、

W^1は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W1}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W1}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎであり、

R^{W1}は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、

W^2は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W2}）であり、２つ

の単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W2}）若しくはＯであり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎであり、
R^{W2}は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、
W^3は、Ｃ又はＮであり、
W^4は、Ｃ（R^{W4}）又はＮであり、
R^{W4}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、
W^5は、Ｃ（R^{W5}）又はＮであり、
R^{W5}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、
W^6は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W6}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W6}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎであり、
R^{W6}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシル、C_1－C_6ハロアルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、
X^1は、Ｃ又はＮであり、
X^2は、Ｎ、Ｏ、又はＣ（R^{X2}）であり、
R^{X2}は、Ｈ又はC_1－C_6アルキルであり、
X^3は、Ｎ、Ｏ、又はＣ（R^{X3}）であり、
R^{X3}は、Ｈ又はC_1－C_6アルキルであり、
R^3は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、NH_2、－ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（C_1－C_6ハロアルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_{12}シクロアルキル、C_3－C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記－ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（C_1－C_6ハロアルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_{12}シクロアルキル、C_3－C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されており、
各R^{3a}は独立して、ハロゲン、シアノ、オキソ、－ＯＨ、NH_2、－ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）は、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、
R^5は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はC_1－C_6アルキルであり、
R^6は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はC_1－C_6アルキルであり、
Ｙは、存在しない、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、又はC_1－C_6アルコキシルであり、上記C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、又はC_1－C_6アルコキシルは、１つ以上のハロゲン、オキソ、シアノ、－ＯＨ、NH_2、－ＮＨ（C_1－C_6アルキル）－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、－（C_1－C_6アル

キル）（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール）で任意選択的に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、又はＣ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキルで任意選択的に置換されており、

Ｚは、存在しない、Ｈ、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ^{Z}で任意選択的に置換されており、

各Ｒ^{Z}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、＝ＮＲ^{Za}、ＮＨ$_2$、ＮＨＲ^{Za}、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{Za}）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（３～１２員のヘテロシクロアルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{Za}、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ^{Za}で任意選択的に置換されており、

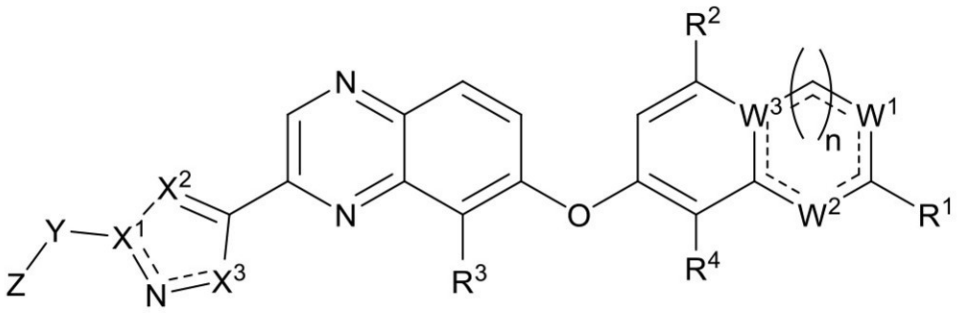
各Ｒ^{Za}は独立して、Ｈ、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、又は３～１２員のヘテロシクロアルキルであり、上記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、又は３～１２員のヘテロシクロアルキルが、１つ以上のＲ^{Zb}で任意選択的に置換されており、

各Ｒ^{Zb}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシルである。

【００１５】

一部の態様では、本開示は、以下の式（Ｉ）の化合物、

【化７】



；

（Ｉ）

又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体を提供し、式中、

各

【化８】

は独立して、単結合又は二重結合を表し、

ｎは、０又は１であり、

W^1は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W1}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W1}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎであり、

R^{W1}は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、

W^2は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W2}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W2}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎであり、

R^{W2}は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、

W^3は、Ｃ又はＮであり、

X^1は、Ｃ又はＮであり、

X^2は、Ｎ、Ｏ、又はＣ（R^{X2}）であり、

R^{X2}は、Ｈ又はC_1－C_6アルキルであり、

X^3は、Ｎ、Ｏ、又はＣ（R^{X3}）であり、

R^{X3}は、Ｈ又はC_1－C_6アルキルであり、

R^1は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はC_1－C_6アルキルであり、

R^2は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はC_1－C_6アルキルであり、

R^3は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はC_1－C_6アルキルであり、

R^4は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はC_1－C_6アルキルであり、

Ｙは、存在しないか、又は１つ以上のオキソ若しくは－ＯＨで任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルであり、

Ｚは、Ｈ、C_3－C_8シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記C_3－C_8シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のR^Zで任意選択的に置換されており、

各R^Zは独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、NH_2、ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシル、C_3－C_8シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6ア

ルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Za}で任意選択的に置換されており、

各Ｒ^{Za}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Zb}で任意選択的に置換されており、

各Ｒ^{Zb}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシルである。

【００１６】

一部の態様では、本開示は、式（Ｉ’）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体を提供し、式中、

各

【化９】

は独立して、単結合又は二重結合を表し、

ｎは、０であり、

Ｗ^{1}は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（Ｒ^{W1}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（Ｒ^{W1}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎであり、

Ｒ^{W1}は、Ｈであり、

Ｗ^{2}は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（Ｒ^{W2}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（Ｒ^{W2}）若しくはＯであり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎであり、

Ｒ^{W2}は、Ｈであり、

Ｗ^{3}は、Ｎであり、

Ｗ^{4}は、Ｃ（Ｒ^{W4}）であり、

Ｒ^{W4}は、Ｈ又はハロゲンであり、

Ｗ^{5}は、Ｃ（Ｒ^{W5}）であり、

Ｒ^{W5}は、Ｈ又はハロゲンであり、

Ｗ^{6}は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（Ｒ^{W6}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（Ｒ^{W6}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎであり、

Ｒ^{W6}は、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｘ^{1}は、Ｎであり、

Ｘ^{2}は、Ｃ（Ｒ^{X2}）であり、

Ｒ^{X2}は、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｘ^{3}は、Ｃ（Ｒ^{X3}）であり、

Ｒ^{X3}は、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

R^3は、H、ハロゲン、シアノ、NH_2、NHC（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記－NHC（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されており、

各R^{3a}は独立して、ハロゲン、オキソ、－NHC（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、又はC_2－C_6アルケニルであり、上記NHC（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、又はC_2－C_6アルケニルは、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、

R^5は、H又はC_1－C_6アルキルであり、

R^6は、H又はハロゲンであり、

Yは、存在しない、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、又はC_1－C_6アルコキシルであり、上記C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、又はC_1－C_6アルコキシルは、１つ以上のハロゲン、オキソ、シアノ、－OH、NH_2、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、－（C_1－C_6アルキル）（C_6－C_{10}アリール）で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルコキシル、又はC_3－C_{12}シクロアルキルで任意選択的に置換されており、

Zは、存在しない、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のR^Zで任意選択的に置換されており、

各R^Zは独立して、オキソ、ハロゲン、－OH、＝NR^{Za}、NH_2、NHR^{Za}、NH（C_1－C_6アルキル）、N（C_1－C_6アルキル）$_2$、－S（C_1－C_6アルキル）、－S（＝O）（＝NR^{Za}）－（C_1－C_6アルキル）、－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－S（＝O）$_2$－（C_2－C_6アルケニル）、－C（＝O）NH（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）NR^{Za}、－C（＝O）－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）－（C_2－C_6アルケニル）、－C（＝O）－（C_1－C_6アルコキシル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_1－C_6アルコキシル、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記NH（C_1－C_6アルキル）、N（C_1－C_6アルキル）$_2$、－S（C_1－C_6アルキル）、－S（＝O）（＝NR^{Za}）－（C_1－C_6アルキル）、－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－S（＝O）$_2$－（C_2－C_6アルケニル）、－C（＝O）NH（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）NR^{Za}、－C（＝O）－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）－（C_2－C_6アルケニル）、－C（＝O）－（C_1－C_6アルコキシル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_1－C_6アルコキシル、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換されており、

各R^{Za}は独立して、H、オキソ、ハロゲン、シアノ、－OH、NH_2、NH（C_1－C_6アルキル）、N（C_1－C_6アルキル）$_2$、－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）－（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_1－C_6アルコキシル、C_3－C_{12}シクロアルキル、又は３～１２員のヘテロシクロアルキルであり、上記NH（C_1－C_6アルキル）、N（C_1－C_6アルキル）$_2$、

－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、又は３～１２員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Zb}で任意選択的に置換されており、

各Ｒ^{Zb}は独立して、オキソ、ハロゲン、－ＯＨである。

【００１７】

一部の態様では、本開示は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体を提供し、式中、

各

【化１０】

は独立して、単結合又は二重結合を表し、

ｎは、０又は１であり、

Ｗ^{1}は、２つの単結合に接続された場合、Ｃ（Ｒ^{W1}）若しくはＮ（Ｒ^{W1}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ若しくはＮであり、

Ｒ^{W1}は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）であり、

Ｗ^{2}は、２つの単結合に接続された場合、Ｃ（Ｒ^{W2}）若しくはＮ（Ｒ^{W2}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ若しくはＮであり、

Ｒ^{W2}は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）であり、

Ｗ^{3}は、Ｃ又はＮであり、

Ｘ^{1}は、Ｃ又はＮであり、

Ｘ^{2}は、Ｎ、Ｏ、又はＣ（Ｒ^{X2}）であり、

Ｒ^{X2}は、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｘ^{3}は、Ｎ、Ｏ、又はＣ（Ｒ^{X3}）であり、

Ｒ^{X3}は、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｒ^{1}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｒ^{2}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｒ^{4}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｙは、存在しないか、又は１つ以上のオキソ若しくは－ＯＨで任意選択的に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｚは、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Z}で任意選択的に置換されており、

各Ｒ^{Z}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Za}で任意選択的に置換されており、

各Ｒ^{Za}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ

$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Zb}で任意選択的に置換されており、

各Ｒ^{Zb}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシルである。

【００１８】

一部の態様では、本開示は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体を提供し、式中、

各

【化１１】

は独立して、単結合又は二重結合を表し、

ｎは、０又は１であり、

Ｗ^{1}は、２つの単結合に接続された場合、Ｃ（Ｒ^{W1}）若しくはＮ（Ｒ^{W1}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ若しくはＮであり、

Ｒ^{W1}は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）であり、

Ｗ^{2}は、２つの単結合に接続された場合、Ｃ（Ｒ^{W2}）若しくはＮ（Ｒ^{W2}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ若しくはＮであり、

Ｒ^{W2}は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）であり、

Ｗ^{3}は、Ｃ又はＮであり、

Ｘ^{1}は、Ｃ又はＮであり、

Ｘ^{2}は、Ｎ、Ｏ、又はＣ（Ｒ^{X2}）であり、

Ｒ^{X2}は、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｘ^{3}は、Ｎ、Ｏ、又はＣ（Ｒ^{X3}）であり、

Ｒ^{X3}は、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｒ^{1}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｒ^{2}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｒ^{4}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｙは、１つ以上のオキソ又は－ＯＨで任意選択的に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｚは、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Z}で任意選択的に置換されており、

各Ｒ^{Z}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ア

ルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換されており、

各R^{Za}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のR^{Zb}で任意選択的に置換されており、

各R^{Zb}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシルである。

【００１９】

変数ｎ、W^1、R^{W1}、W^2、R^{W2}、W^3、W^4、R^{W4}、W^5、R^{W5}、W^6、及びR^{W6}

一部の実施形態では、各

【化１２】

は独立して、単結合又は二重結合を表す。

【００２０】

一部の実施形態では、各

【化１３】

は独立して、単結合を表す。一部の実施形態では、各

【化１４】

は独立して、二重結合を表す。

【００２１】

一部の実施形態では、ｎは、０である。一部の実施形態では、ｎは、１である。

【００２２】

一部の実施形態では、W^1は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W1}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W1}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎである。

【００２３】

一部の実施形態では、W^1は、１つの二重結合及び１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W1}）である。

【００２４】

一部の実施形態では、W^1は、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W1}）である。

【００２５】

一部の実施形態では、W^1は、１つの二重結合及び１つの単結合に接続された場合、Ｎ

である。
【００２６】
一部の実施形態では、W^1は、Ｃ（R^{W1}）又はＮ（R^{W1}）である。
【００２７】
一部の実施形態では、W^1は、Ｃ（R^{W1}）である。一部の実施形態では、W^1は、ＣＨである。
【００２８】
一部の実施形態では、W^1は、Ｎ（R^{W1}）である。一部の実施形態では、W^1は、ＮＨである。
【００２９】
一部の実施形態では、W^1は、Ｎ（－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル））である。一部の実施形態では、W^1は、Ｎ（－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－CH_3）である。
【００３０】
一部の実施形態では、W^1は、Ｎである。
【００３１】
一部の実施形態では、R^{W1}は、Ｈである。
【００３２】
一部の実施形態では、R^{W1}は、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）である。
【００３３】
一部の実施形態では、R^{W1}は、C_1－C_6アルキルである。
【００３４】
一部の実施形態では、R^{W1}は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）である。一部の実施形態では、R^{W1}は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－CH_3である。
【００３５】
一部の実施形態では、W^2は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W2}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W2}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎである。
【００３６】
一部の実施形態では、W^2は、１つの二重結合及び１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W2}）である。
【００３７】
一部の実施形態では、W^2は、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W2}）である。
【００３８】
一部の実施形態では、W^2は、１つの二重結合及び１つの単結合に接続された場合、Ｎである。
【００３９】
一部の実施形態では、W^2は、Ｃ（R^{W2}）又はＮ（R^{W2}）である。
【００４０】
一部の実施形態では、W^2は、Ｃ（R^{W2}）である。一部の実施形態では、W^2は、ＣＨである。
【００４１】
一部の実施形態では、W^2は、Ｎ（R^{W2}）である。一部の実施形態では、W^2は、ＮＨである。
【００４２】
一部の実施形態では、W^2は、Ｎ（－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル））である。一部の実施形態では、W^2は、Ｎ（－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－CH_3）である。
【００４３】
一部の実施形態では、W^2は、Ｎである。
【００４４】

一部の実施形態では、W^2は、Ｈである。

【００４５】

一部の実施形態では、R^{W2}は、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）である。

【００４６】

一部の実施形態では、R^{W2}は、C_1－C_6アルキルである。

【００４７】

一部の実施形態では、R^{W2}は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）である。一部の実施形態では、R^{W2}は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－CH_3である。

【００４８】

一部の実施形態では、W^3は、Ｃである。一部の実施形態では、W^3は、Ｎである。

【００４９】

一部の実施形態では、W^4は、Ｃ（R^{W4}）である。一部の実施形態では、W^4は、ＣＨである。一部の実施形態では、W^4は、Ｃ（ハロゲン）である。

【００５０】

一部の実施形態では、W^4は、Ｎである。

【００５１】

一部の実施形態では、R^{W4}は、Ｈである。

【００５２】

一部の実施形態では、R^{W4}は、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）である。

【００５３】

一部の実施形態では、R^{W4}は、ハロゲン又はシアノである。

【００５４】

一部の実施形態では、R^{W4}は、ハロゲンである。一部の実施形態では、R^{W4}は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩである。一部の実施形態では、R^{W4}は、Ｆである。一部の実施形態では、R^{W4}は、Ｃｌである。一部の実施形態では、R^{W4}は、Ｂｒである。一部の実施形態では、R^{W4}は、Ｉである。

【００５５】

一部の実施形態では、R^{W4}は、シアノである。

【００５６】

一部の実施形態では、R^{W4}は、C_1－C_6アルキルである。

【００５７】

一部の実施形態では、R^{W4}は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）である。一部の実施形態では、R^{W4}は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－CH_3である。

【００５８】

一部の実施形態では、W^5は、Ｃ（R^{W5}）である。一部の実施形態では、W^5は、ＣＨである。一部の実施形態では、W^5は、Ｃ（ハロゲン）である。

【００５９】

一部の実施形態では、W^5は、Ｎである。

【００６０】

一部の実施形態では、R^{W5}は、Ｈである。

【００６１】

一部の実施形態では、R^{W5}は、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）である。

【００６２】

一部の実施形態では、R^{W5}は、ハロゲン又はシアノである。

【００６３】

一部の実施形態では、R^{W5}は、ハロゲンである。一部の実施形態では、R^{W5}は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩである。一部の実施形態では、R^{W5}は、Ｆである。一部の実施形

態では、R^{W5}は、Ｃｌである。一部の実施形態では、R^{W5}は、Ｂｒである。一部の実施形態では、R^{W5}は、Ｉである。

【００６４】

一部の実施形態では、R^{W5}は、シアノである。

【００６５】

一部の実施形態では、R^{W5}は、C_1－C_6アルキルである。

【００６６】

一部の実施形態では、R^{W5}は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）である。一部の実施形態では、R^{W5}は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－CH_3である。

【００６７】

一部の実施形態では、W^6は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W6}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W6}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎである。

【００６８】

一部の実施形態では、W^6は、１つの二重結合及び１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W6}）である。

【００６９】

一部の実施形態では、W^6は、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W6}）である。

【００７０】

一部の実施形態では、W^6は、１つの二重結合及び１つの単結合に接続された場合、Ｎである。

【００７１】

一部の実施形態では、W^6は、Ｃ（R^{W6}）又はＮ（R^{W6}）である。

【００７２】

一部の実施形態では、W^6は、Ｃ（R^{W6}）である。一部の実施形態では、W^6は、ＣＨである。

【００７３】

一部の実施形態では、W^6は、Ｎ（R^{W6}）である。一部の実施形態では、W^6は、ＮＨである。

【００７４】

一部の実施形態では、W^6は、Ｎ（－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル））である。一部の実施形態では、W^6は、Ｎ（－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－CH_3）である。

【００７５】

一部の実施形態では、W^6は、Ｎである。

【００７６】

一部の実施形態では、R^{W6}は、Ｈである。

【００７７】

一部の実施形態では、R^{W6}は、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシル、C_1－C_6ハロアルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）である。

【００７８】

一部の実施形態では、R^{W6}は、ハロゲン又はシアノである。

【００７９】

一部の実施形態では、R^{W6}は、ハロゲンである。一部の実施形態では、R^{W6}は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩである。一部の実施形態では、R^{W6}は、Ｆである。一部の実施形態では、R^{W6}は、Ｃｌである。一部の実施形態では、R^{W6}は、Ｂｒである。一部の実施形態では、R^{W6}は、Ｉである。

【００８０】

一部の実施形態では、R^{W6}は、シアノである。

【００８１】

一部の実施形態では、R^{W6}は、C_1-C_6アルキルである。

【００８２】

一部の実施形態では、R^{W6}は、C_1-C_6アルコキシである。

【００８３】

一部の実施形態では、R^{W6}は、C_1-C_6ハロアルキルである。

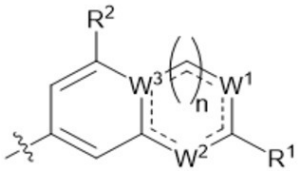
【００８４】

一部の実施形態では、R^{W6}は、$-S(=O)_2-(C_1-C_6$アルキル）である。一部の実施形態では、R^{W1}は、$-S(=O)_2-CH_3$である。

【００８５】

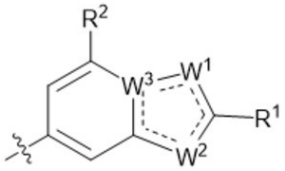
一部の実施形態では、

【化１５】



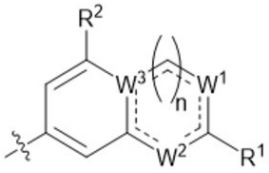
は、

【化１６】



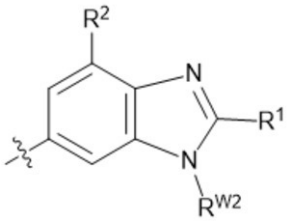
である。一部の実施形態では、

【化１７】



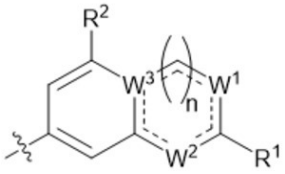
は、

【化１８】



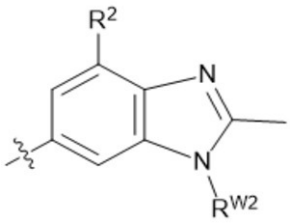
である。一部の実施形態では、

【化１９】



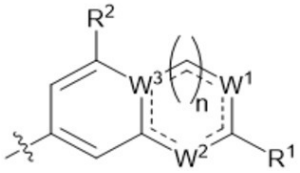
は、

【化２０】



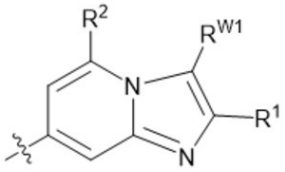
である。一部の実施形態では、

【化２１】



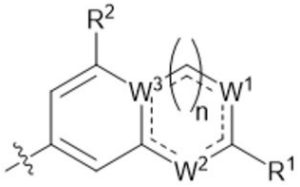
は、

【化２２】



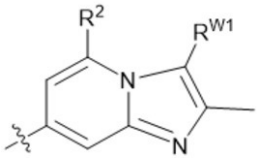
である。一部の実施形態では、

【化２３】



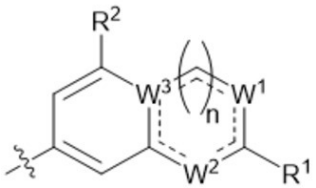
は、

【化２４】



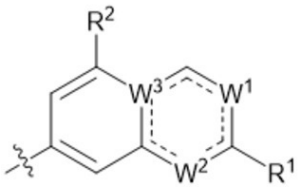
である。一部の実施形態では、

【化２５】



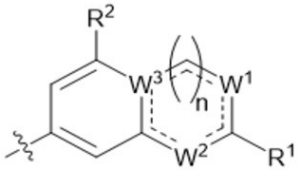
は、

【化２６】



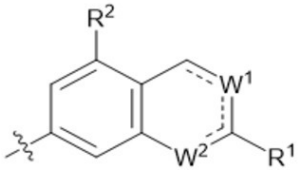
である。一部の実施形態では、

【化２７】



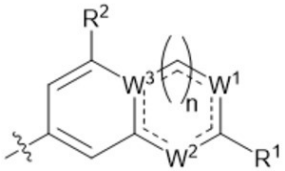
は、

【化２８】



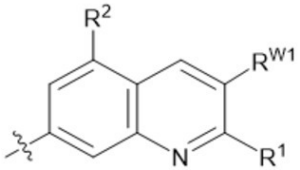
である。一部の実施形態では、

【化２９】



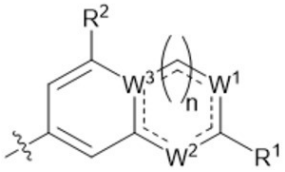
は、

【化３０】



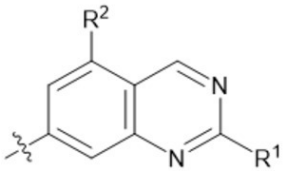
である。一部の実施形態では、

【化３１】



は、

【化３２】



である。

【００８６】

変数Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{Ｘ２}、Ｘ^{3}、及びＲ^{Ｘ３}

一部の実施形態では、Ｘ^{1}は、Ｃである。一部の実施形態では、Ｘ^{1}は、Ｎである。

【００８７】

一部の実施形態では、Ｘ^{2}は、Ｎである。一部の実施形態では、Ｘ^{2}は、Ｏである。

【００８８】

一部の実施形態では、Ｘ^{2}は、Ｃ（Ｒ^{Ｘ２}）である。一部の実施形態では、Ｘ^{2}は、ＣＨである。一部の実施形態では、Ｘ^{2}は、Ｃ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）である。一部の実施形態では、Ｘ^{2}は、Ｃ（ＣＨ$_{3}$）である。

【００８９】

一部の実施形態では、Ｒ^{Ｘ２}は、Ｈである。

【００９０】

一部の実施形態では、Ｒ^{Ｘ２}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{Ｘ２}は、ＣＨ$_{3}$である。

【００９１】

一部の実施形態では、Ｘ^{3}は、Ｎである。一部の実施形態では、Ｘ^{3}は、Ｏである。

【００９２】

一部の実施形態では、Ｘ^{3}は、Ｃ（Ｒ^{Ｘ３}）である。一部の実施形態では、Ｘ^{3}は、ＣＨである。一部の実施形態では、Ｘ^{3}は、Ｃ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）である。一部の実施形態では、Ｘ^{3}は、Ｃ（ＣＨ$_{3}$）である。

【００９３】

一部の実施形態では、Ｒ^{Ｘ３}は、Ｈである。

【００９４】

一部の実施形態では、Ｒ^{Ｘ３}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{Ｘ３}は、ＣＨ$_{3}$である。

【００９５】

一部の実施形態では、Ｘ^{1}は、Ｎであり、Ｘ^{2}は、Ｃ（Ｒ^{Ｘ２}）であり、Ｘ^{3}は、Ｃ（Ｒ^{Ｘ３}）である。

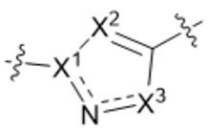
【００９６】

一部の実施形態では、Ｘ^{1}は、Ｃであり、Ｘ^{2}は、Ｃ（Ｒ^{Ｘ２}）であり、Ｘ^{3}は、Ｏである。

【００９７】

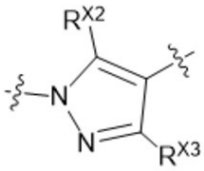
一部の実施形態では、

【化３３】



は、

【化３４】

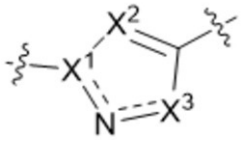


である。

【００９８】

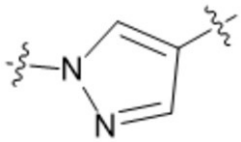
一部の実施形態では、

【化３５】



は、

【化３６】

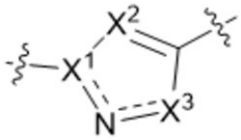


である。

【００９９】

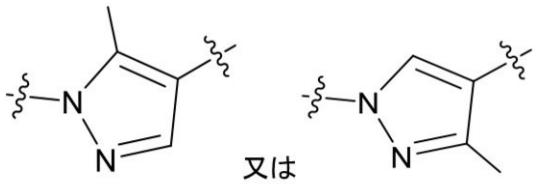
一部の実施形態では、

【化３７】



は、

【化３８】

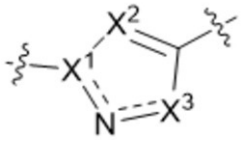


である。

【０１００】

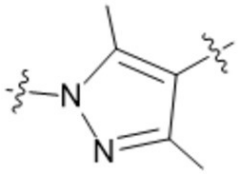
一部の実施形態では、

【化３９】



は、

【化４０】

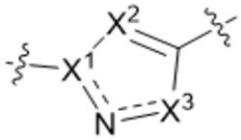


である。

【０１０１】

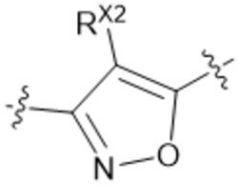
一部の実施形態では、

【化４１】



は、

【化４２】

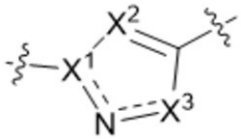


である。

【０１０２】

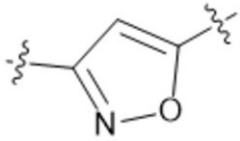
一部の実施形態では、

【化４３】



は、

【化４４】



である。

【０１０３】

変数R^1、R^2、R^3、R^{3a}、R^4、R^5、及びR^6

一部の実施形態では、R^1は、Ｈである。

【０１０４】

一部の実施形態では、R^1は、ハロゲン、シアノ、又はC_1－C_6アルキルである。

【０１０５】

一部の実施形態では、R^1は、ハロゲンである。一部の実施形態では、R^1は、Ｆ又はＣｌである。

【０１０６】
一部の実施形態では、R^1は、Ｆである。一部の実施形態では、R^1は、Ｃｌである。
【０１０７】
一部の実施形態では、R^1は、シアノである。
【０１０８】
一部の実施形態では、R^1は、C_1-C_6アルキルである。一部の実施形態では、R^1は、CH_3である。
【０１０９】
一部の実施形態では、R^2は、Ｈである。
【０１１０】
一部の実施形態では、R^2は、ハロゲン、シアノ、又はC_1-C_6アルキルである。
【０１１１】
一部の実施形態では、R^2は、ハロゲンである。一部の実施形態では、R^2は、Ｆ又はＣｌである。
【０１１２】
一部の実施形態では、R^2は、Ｆである。一部の実施形態では、R^2は、Ｃｌである。
【０１１３】
一部の実施形態では、R^2は、シアノである。
【０１１４】
一部の実施形態では、R^2は、C_1-C_6アルキルである。一部の実施形態では、R^2は、CH_3である。
【０１１５】
一部の実施形態では、R^3は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、NH_2、－ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（C_1-C_6ハロアルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシ、C_3-C_{12}シクロアルキル、C_3-C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6-C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記－ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（C_1-C_6ハロアルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシ、C_3-C_{12}シクロアルキル、C_3-C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6-C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されている。
【０１１６】
一部の実施形態では、R^3は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、NH_2、－ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（C_1-C_6ハロアルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシ、C_3-C_{12}シクロアルキル、C_3-C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6-C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールである。
【０１１７】
一部の実施形態では、R^3は、Ｈである。
【０１１８】
一部の実施形態では、R^3は、ハロゲン、シアノ、NH_2、－ＮＨ（C_1-C_6アルキ

ル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ^{3a}で任意選択的に置換されている。

【０１１９】

一部の実施形態では、Ｒ^{3}は、ハロゲン、シアノ、ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、又は５～１０員のヘテロアリールである。

【０１２０】

一部の実施形態では、Ｒ^{3}は、ハロゲン、シアノ、ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）であり、上記－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）は、１つ以上のＲ^{3a}で任意選択的に置換されている。

【０１２１】

一部の実施形態では、Ｒ^{3}は、ハロゲン、シアノ、ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）である。

【０１２２】

一部の実施形態では、Ｒ^{3}は、ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）であり、上記－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）は、１つ以上のＲ^{3a}で任意選択的に置換されている。

【０１２３】

一部の実施形態では、R^3は、NH_2、－NH（C_1－C_6アルキル）、－NHC（＝O）（C_1－C_6ハロアルキル）、－NHC（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、N（C_1－C_6アルキル）$_2$、－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）H、－C（＝O）（C_1－C_6アルキル）、又は－C（＝O）O（C_1－C_6アルキル）である。

【０１２４】

一部の実施形態では、R^3は、NH_2、－NH（C_1－C_6アルキル）、－NHC（＝O）（C_1－C_6ハロアルキル）、－NHC（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、又はN（C_1－C_6アルキル）$_2$であり、上記－NH（C_1－C_6アルキル）、－NHC（＝O）（C_1－C_6ハロアルキル）、－NHC（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、又はN（C_1－C_6アルキル）$_2$は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されている。

【０１２５】

一部の実施形態では、R^3は、NH_2、－NH（C_1－C_6アルキル）、－NHC（＝O）（C_1－C_6ハロアルキル）、－NHC（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、又はN（C_1－C_6アルキル）$_2$である。

【０１２６】

一部の実施形態では、R^3は、NH_2である。

【０１２７】

一部の実施形態では、R^3は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換された－NH（C_1－C_6アルキル）である。

【０１２８】

一部の実施形態では、R^3は、－NH（C_1－C_6アルキル）である。

【０１２９】

一部の実施形態では、R^3は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換された－NHC（＝O）（C_1－C_6ハロアルキル）である。

【０１３０】

一部の実施形態では、R^3は、－NHC（＝O）（C_1－C_6ハロアルキル）である。

【０１３１】

一部の実施形態では、R^3は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換された－NHC（＝O）O（C_1－C_6アルキル）である。

【０１３２】

一部の実施形態では、R^3は、－NHC（＝O）O（C_1－C_6アルキル）である。

【０１３３】

一部の実施形態では、R^3は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されたN（C_1－C_6アルキル）$_2$である。

【０１３４】

一部の実施形態では、R^3は、N（C_1－C_6アルキル）$_2$である。

【０１３５】

一部の実施形態では、R^3は、－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）H、－C（＝O）（C_1－C_6アルキル）、又は－C（＝O）O（C_1－C_6アルキル）であり、上記－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）H、－C（＝O）（C_1－C_6アルキル）、又は－C（＝O）O（C_1－C_6アルキル）は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されている。

【０１３６】

一部の実施形態では、R^3は、－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）H、－C（＝O）（C_1－C_6アルキル）、又は－C（＝O）O（C_1－C_6アルキル）である。

【０１３７】

一部の実施形態では、R^3は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換された－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）である。

【０１３８】
一部の実施形態では、R^3は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）である。
【０１３９】
一部の実施形態では、R^3は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈである。
【０１４０】
一部の実施形態では、R^3は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換された－Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_6アルキル）である。
【０１４１】
一部の実施形態では、R^3は、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_6アルキル）である。
【０１４２】
一部の実施形態では、R^3は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換された－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）である。
【０１４３】
一部の実施形態では、R^3は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）である。
【０１４４】
一部の実施形態では、R^3は、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_{12}シクロアルキル、C_3－C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_{12}シクロアルキル、C_3－C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されている。
【０１４５】
一部の実施形態では、R^3は、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_{12}シクロアルキル、C_3－C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールである。
【０１４６】
一部の実施形態では、R^3は、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、又はC_1－C_6アルコキシであり、上記C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、又はC_1－C_6アルコキシは、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されている。
【０１４７】
一部の実施形態では、R^3は、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、又はC_1－C_6アルコキシである。
【０１４８】
一部の実施形態では、R^3は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルである。
【０１４９】
一部の実施形態では、R^3は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されたC_2－C_6アルケニルである。
【０１５０】
一部の実施形態では、R^3は、C_2－C_6アルケニルである。
【０１５１】
一部の実施形態では、R^3は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されたC_2－C_6アルキニルである。
【０１５２】
一部の実施形態では、R^3は、C_2－C_6アルキニルである。
【０１５３】

一部の実施形態では、R^3は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルコキシである。

【０１５４】

一部の実施形態では、R^3は、C_1-C_6アルコキシである。

【０１５５】

一部の実施形態では、R^3は、C_3-C_{12}シクロアルキル、C_3-C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6-C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記C_3-C_{12}シクロアルキル、C_3-C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6-C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されている。

【０１５６】

一部の実施形態では、R^3は、C_3-C_{12}シクロアルキル、C_3-C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6-C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールである。

【０１５７】

一部の実施形態では、R^3は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されたC_3-C_{12}シクロアルキルである。

【０１５８】

一部の実施形態では、R^3は、C_3-C_{12}シクロアルキルである。

【０１５９】

一部の実施形態では、R^3は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されたC_3-C_{12}シクロアルケニルである。

【０１６０】

一部の実施形態では、R^3は、C_3-C_{12}シクロアルケニルである。

【０１６１】

一部の実施形態では、R^3は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換された３～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０１６２】

一部の実施形態では、R^3は、３～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０１６３】

一部の実施形態では、R^3は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換された３～１２員のヘテロシクロアルケニルである。

【０１６４】

一部の実施形態では、R^3は、３～１２員のヘテロシクロアルケニルである。

【０１６５】

一部の実施形態では、R^3は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されたC_6-C_{10}アリールである。

【０１６６】

一部の実施形態では、R^3は、C_6-C_{10}アリールである。

【０１６７】

一部の実施形態では、R^3は、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換された５～１０員のヘテロアリールである。

【０１６８】

一部の実施形態では、R^3は、５～１０員のヘテロアリールである。

【０１６９】

一部の実施形態では、R^3は、ハロゲン、シアノ、又はC_1-C_6アルキルである。

【０１７０】

一部の実施形態では、R^3は、ハロゲンである。一部の実施形態では、R^3は、Ｆ又はＣｌである。

【０１７１】
一部の実施形態では、R^3は、Ｆである。一部の実施形態では、R^3は、Ｃｌである。
【０１７２】
一部の実施形態では、R^3は、シアノである。
【０１７３】
一部の実施形態では、R^3は、C_1-C_6アルキルである。一部の実施形態では、R^3は、CH_3である。
【０１７４】
一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、ハロゲン、シアノ、オキソ、－ＯＨ、NH_2、－ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシ、C_3-C_{12}シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、C_6-C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記－ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシ、C_3-C_{12}シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、C_6-C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されている。
【０１７５】
一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、ハロゲン、シアノ、オキソ、－ＯＨ、NH_2、－ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシ、C_3-C_{12}シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、C_6-C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）は、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されている。
【０１７６】
一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、ハロゲン、シアノ、オキソ、－ＯＨ、NH_2、－ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1-C_6アルキル）、又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）であり、上記ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）は、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されている。
【０１７７】
一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、ハロゲン、シアノ、オキソ、又は－ＯＨである。
【０１７８】
一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、ハロゲンである。一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、シアノである。一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、オキソである。一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、－ＯＨである。
【０１７９】
一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、NH_2、－ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）、Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1-C_6アルキル）、又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）であり、上記－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1-C_6アルキル）は、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されている。
【０１８０】

一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、NH_2である。

【０１８１】

一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、－ＮＨ（C_1－C_6アルキル）である。

【０１８２】

一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換された－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）である。

【０１８３】

一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）である。

【０１８４】

一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$である。

【０１８５】

一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）である。

【０１８６】

一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_6アルキル）である。

【０１８７】

一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）である。

【０１８８】

一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、又はC_1－C_6アルコキシである。

【０１８９】

一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、C_1－C_6アルキルである。

【０１９０】

一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、C_2－C_6アルケニルである。

【０１９１】

一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、C_2－C_6アルキニルである。

【０１９２】

一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、C_1－C_6アルコキシである。

【０１９３】

一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールである。

【０１９４】

一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、C_3－C_{12}シクロアルキルである。

【０１９５】

一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、３～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０１９６】

一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、C_6－C_{10}アリールである。

【０１９７】

一部の実施形態では、各R^{3a}は独立して、５～１０員のヘテロアリールである。

【０１９８】

一部の実施形態では、R^4は、Ｈである。

【０１９９】

一部の実施形態では、R^4は、ハロゲン、シアノ、又はC_1－C_6アルキルである。

【０２００】

一部の実施形態では、R^4は、ハロゲンである。一部の実施形態では、R^4は、Ｆ又は

Ｃｌである。
【０２０１】
一部の実施形態では、R^4は、Ｆである。一部の実施形態では、R^4は、Ｃｌである。
【０２０２】
一部の実施形態では、R^4は、シアノである。
【０２０３】
一部の実施形態では、R^4は、C_1－C_6アルキルである。一部の実施形態では、R^4は、CH_3である。
【０２０４】
一部の実施形態では、R^5は、Ｈである。
【０２０５】
一部の実施形態では、R^5は、ハロゲン、シアノ、又はC_1－C_6アルキルである。
【０２０６】
一部の実施形態では、R^5は、ハロゲンである。一部の実施形態では、R^5は、Ｆ又はＣｌである。
【０２０７】
一部の実施形態では、R^5は、Ｆである。一部の実施形態では、R^5は、Ｃｌである。
【０２０８】
一部の実施形態では、R^5は、シアノである。
【０２０９】
一部の実施形態では、R^5は、C_1－C_6アルキルである。一部の実施形態では、R^5は、CH_3である。
【０２１０】
一部の実施形態では、R^6は、Ｈである。
【０２１１】
一部の実施形態では、R^6は、ハロゲン、シアノ、又はC_1－C_6アルキルである。
【０２１２】
一部の実施形態では、R^6は、ハロゲンである。一部の実施形態では、R^6は、Ｆ又はＣｌである。
【０２１３】
一部の実施形態では、R^6は、Ｆである。一部の実施形態では、R^6は、Ｃｌである。
【０２１４】
一部の実施形態では、R^6は、シアノである。
【０２１５】
一部の実施形態では、R^6は、C_1－C_6アルキルである。一部の実施形態では、R^6は、CH_3である。
【０２１６】
変数Ｙ、Ｚ、R^Z、R^{Za}、及びR^{Zb}
一部の実施形態では、Ｙは、存在しない、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、又はC_1－C_6アルコキシルであり、上記C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、又はC_1－C_6アルコキシルは、１つ以上のハロゲン、オキソ、シアノ、－ＯＨ、NH_2、－ＮＨ（C_1－C_6アルキル）－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、－（C_1－C_6アルキル）（C_6－C_{10}アリール）で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルコキシル、又はC_3－C_{12}シクロアルキルで任意選択的に置換されている。
【０２１７】
一部の実施形態では、Ｙは、存在しない。
【０２１８】
一部の実施形態では、Ｙは、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、又はC_1－C_6アルコキシルであり、上記C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、又はC_1－C_6アルコキシルは、１つ以上のハロゲン、オキソ、シアノ、－ＯＨ、NH_2、－ＮＨ（

Ｃ１－Ｃ６アルキル）－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）（Ｃ６－Ｃ１０アリール）で任意選択的に置換されたＣ１－Ｃ６アルコキシル、又はＣ３－Ｃ１２シクロアルキルで任意選択的に置換されている。

【０２１９】

一部の実施形態では、Ｙは、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、又はＣ１－Ｃ６アルコキシである。

【０２２０】

一部の実施形態では、Ｙは、１つ以上のハロゲン、オキソ、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）－ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシルで任意選択的に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０２２１】

一部の実施形態では、Ｙは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。一部の実施形態では、Ｙは、－ＣＨ２－である。

【０２２２】

一部の実施形態では、Ｙは、１つ以上のオキソ、シアノ、又は－ＯＨで任意選択的に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０２２３】

一部の実施形態では、Ｙは、１つ以上のオキソで任意選択的に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０２２４】

一部の実施形態では、Ｙは、１つ以上のオキソで置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０２２５】

一部の実施形態では、Ｙは、１つ以上のオキソで任意選択的に置換されたメチルである。

【０２２６】

一部の実施形態では、Ｙは、メチル置換オキソであり、すなわち、Ｙは、－Ｃ（＝Ｏ）－である。

【０２２７】

一部の実施形態では、Ｙは、１つ以上のシアノで任意選択的に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０２２８】

一部の実施形態では、Ｙは、１つ以上のシアノで置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０２２９】

一部の実施形態では、Ｙは、１つ以上のシアノで任意選択的に置換されたメチルである。

【０２３０】

一部の実施形態では、Ｙは、１つ以上の－ＯＨで任意選択的に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０２３１】

一部の実施形態では、Ｙは、１つ以上の－ＯＨで置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０２３２】

一部の実施形態では、Ｚは、Ｈである。

【０２３３】

一部の実施形態では、Ｚは、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２

員のヘテロシクロアルケニル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のＲＺで任意選択的に置換されている。

【０２３４】

一部の実施形態では、Ｚは、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキル、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、又は５～１０員のヘテロアリールである。

【０２３５】

一部の実施形態では、Ｚは、１つ以上のＲＺで任意選択的に置換されたＣ３－Ｃ１２シクロアルキルである。

【０２３６】

一部の実施形態では、Ｚは、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキルである。

【０２３７】

一部の実施形態では、Ｚは、１つ以上のＲＺで任意選択的に置換されたＣ３－Ｃ１２シクロアルケニルである。

【０２３８】

一部の実施形態では、Ｚは、Ｃ３－Ｃ１２シクロアルケニルである。

【０２３９】

一部の実施形態では、Ｚは、１つ以上のＲＺで任意選択的に置換された３～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０２４０】

一部の実施形態では、Ｚは、３～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０２４１】

一部の実施形態では、Ｚは、１つ以上のＲＺで任意選択的に置換された３～１２員のヘテロシクロアルケニルである。

【０２４２】

一部の実施形態では、Ｚは、３～１２員のヘテロシクロアルケニルである。

【０２４３】

一部の実施形態では、Ｚは、１つ以上のＲＺで任意選択的に置換されたＣ６－Ｃ１０アリールである。

【０２４４】

一部の実施形態では、Ｚは、Ｃ６－Ｃ１０アリールである。

【０２４５】

一部の実施形態では、Ｚは、１つ以上のＲＺで任意選択的に置換された５～１０員のヘテロアリールである。

【０２４６】

一部の実施形態では、Ｚは、５～１０員のヘテロアリールである。

【０２４７】

一部の実施形態では、Ｚは、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲＺで任意選択的に置換されている。

【０２４８】

一部の実施形態では、Ｚは、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルである。

【０２４９】

一部の実施形態では、Ｚは、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲＺで置換されている。

【０２５０】

一部の実施形態では、Ｚは、１つ以上のＲＺで任意選択的に置換されたＣ３－Ｃ８シクロアルキルである。

【０２５１】
一部の実施形態では、Ｚは、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルである。
【０２５２】
一部の実施形態では、Ｚは、１つ以上のＲ^{Z}で置換されたＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルである。
【０２５３】
一部の実施形態では、Ｚは、１つ以上のＲ^{Z}で任意選択的に置換されたシクロプロピルである。
【０２５４】
一部の実施形態では、Ｚは、１つ以上のＲ^{Z}で任意選択的に置換されたシクロブチルである。
【０２５５】
一部の実施形態では、Ｚは、１つ以上のＲ^{Z}で任意選択的に置換されたシクロヘキシルである。
【０２５６】
一部の実施形態では、Ｚは、１つ以上のＲ^{Z}で任意選択的に置換された３～８員のヘテロシクロアルキルである。
【０２５７】
一部の実施形態では、Ｚは、３～８員のヘテロシクロアルキルである。
【０２５８】
一部の実施形態では、Ｚは、１つ以上のＲ^{Z}で置換された３～８員のヘテロシクロアルキルである。
【０２５９】
一部の実施形態では、Ｚは、アゼチジニル又はオキセタニルであり、当該アゼチジニル又はオキセタニルは、１つ以上のＲ^{Z}で任意選択的に置換されている。
【０２６０】
一部の実施形態では、Ｚは、アゼチジニル又はオキセタニルである。
【０２６１】
一部の実施形態では、Ｚは、アゼチジニル又はオキセタニルであり、当該アゼチジニル又はオキセタニルは、１つ以上のＲ^{Z}で置換されている。
【０２６２】
一部の実施形態では、Ｚは、ピロリジニル又はテトラヒドロフラニルであり、当該ピロリジニル又はテトラヒドロフラニルは、１つ以上のＲ^{Z}で任意選択的に置換されている。
【０２６３】
一部の実施形態では、Ｚは、ピロリジニル又はテトラヒドロフラニルである。
【０２６４】
一部の実施形態では、Ｚは、ピロリジニル又はテトラヒドロフラニルであり、当該ピロリジニル又はテトラヒドロフラニルは、１つ以上のＲ^{Z}で置換されている。
【０２６５】
一部の実施形態では、Ｚは、ピペリジニル又はテトラヒドロピラニルであり、当該ピペリジニル又はテトラヒドロピラニルは、１つ以上のＲ^{Z}で任意選択的に置換されている。
【０２６６】
一部の実施形態では、Ｚは、ピペリジニル又はテトラヒドロピラニルである。
【０２６７】
一部の実施形態では、Ｚは、ピペリジニル又はテトラヒドロピラニルであり、当該ピペリジニル又はテトラヒドロピラニルは、１つ以上のＲ^{Z}で置換される。
【０２６８】
一部の実施形態では、各Ｒ^{Z}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、＝ＮＲ^{Za}、ＮＨ$_2$、ＮＨＲ^{Za}、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{Za}）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、

－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（３～１２員のヘテロシクロアルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{Ｚａ}、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のＲ^{Ｚａ}で任意選択的に置換されている。

【０２６９】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Ｚ}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、＝ＮＲ^{Ｚａ}、ＮＨ$_2$、ＮＨＲ^{Ｚａ}、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{Ｚａ}）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）３～１２員のヘテロシクロアルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{Ｚａ}、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アリコキシル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、又は５～１０員のヘテロアリールである。

【０２７０】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Ｚ}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨである。

【０２７１】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Ｚ}は独立して、Ｒ^{Ｚ}は、オキソである。

【０２７２】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Ｚ}は独立して、Ｒ^{Ｚ}は、ハロゲンである。一部の実施形態では、各Ｒ^{Ｚ}は独立して、Ｆ又はＣｌである。

【０２７３】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Ｚ}は独立して、Ｆである。一部の実施形態では、各Ｒ^{Ｚ}は独立して、Ｃｌである。

【０２７４】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Ｚ}は独立して、シアノである。一部の実施形態では、各Ｒ^{Ｚ}は独立して、－ＯＨである。

【０２７５】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Ｚ}は独立して、＝ＮＲ^{Ｚａ}である。一部の実施形態では、各Ｒ^{Ｚ}は独立して、ＮＨＲ^{Ｚａ}である。

【０２７６】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Ｚ}は独立して、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、又はＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$であり、上記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）又はＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$は、１つ以上のＲ^{Ｚａ}で任意選択的に置換されている。

【０２７７】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Ｚ}は独立して、ＮＨ$_2$である。

【０２７８】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Ｚ}は独立して、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、又はＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$であり、上記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）又はＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$は、１つ以上のＲ^{Ｚａ}で任意選択的に置換されている。

【０２７９】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、又はＮ（C_1－C_6アルキル）$_2$である。

【０２８０】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、又はＮ（C_1－C_6アルキル）$_2$であり、上記ＮＨ（C_1－C_6アルキル）又はＮ（C_1－C_6アルキル）$_2$は、１つ以上のR^{Za}で置換されている。

【０２８１】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換された－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）である。

【０２８２】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）である。

【０２８３】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－CH_3である。

【０２８４】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換された－Ｓ（C_1－C_6アルキル）である。

【０２８５】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で置換された－Ｓ（C_1－C_6アルキル）である。

【０２８６】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、－Ｓ（C_1－C_6アルキル）である。

【０２８７】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換された－Ｓ（＝ＮR^{Za}）－（C_1－C_6アルキル）である。

【０２８８】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で置換された－Ｓ（＝ＮR^{Za}）－（C_1－C_6アルキル）である。

【０２８９】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、－Ｓ（＝ＮR^{Za}）－（C_1－C_6アルキル）である。

【０２９０】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換された－Ｓ（C_2－C_6アルケニル）である。

【０２９１】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で置換された－Ｓ（C_2－C_6アルケニル）である。

【０２９２】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、－Ｓ（C_2－C_6アルケニル）である。

【０２９３】

一部の実施形態では、少なくとも１つのR^Zは、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）であり、上記－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）は、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換されている。

【０２９４】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）である。

【０２９５】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）である。

【０２９６】
一部の実施形態では、各R^Zは独立して、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）である。
【０２９７】
一部の実施形態では、各R^Zは独立して、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ＝CH_2である。
【０２９８】
一部の実施形態では、各R^Zは独立して、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）であり、上記－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）は、１つ以上のR^{Za}で置換されている。
【０２９９】
一部の実施形態では、各R^Zは独立して、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_2－C_6アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（３～１２員のヘテロシクロアルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）NR^{Za}、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）、又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルコキシル）であり、上記－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_2－C_6アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（３～１２員のヘテロシクロアルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）NR^{Za}、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）、又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルコキシル）は、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換されている。
【０３００】
一部の実施形態では、各R^Zは独立して、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_2－C_6アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（３～１２員のヘテロシクロアルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）NR^{Za}、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルコキシル）である。
【０３０１】
一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換された－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_2－C_6アルケニル）である。
【０３０２】
一部の実施形態では、各R^Zは独立して、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_2－C_6アルケニル）である。
【０３０３】
一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換された－Ｃ（＝Ｏ）（３～１２員のヘテロシクロアルキル）である。
【０３０４】
一部の実施形態では、各R^Zは独立して、－Ｃ（＝Ｏ）（３～１２員のヘテロシクロアルキル）である。
【０３０５】
一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換された－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6アルキル）である。
【０３０６】
一部の実施形態では、各R^Zは独立して、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6アルキル）である。
【０３０７】
一部の実施形態では、各R^Zは独立して、－Ｃ（＝Ｏ）NR^{Za}である。
【０３０８】
一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換された－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）である。
【０３０９】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、C（＝O）－（C_1－C_6アルキル）である。

【０３１０】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換されたC（＝O）－（C_2－C_6アルケニル）である。

【０３１１】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、－C（＝O）－（C_2－C_6アルケニル）である。

【０３１２】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換された－C（＝O）－（C_1－C_6アルコキシル）である。

【０３１３】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、－C（＝O）－（C_1－C_6アルコキシル）である。

【０３１４】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換された５～１０員のヘテロアリールである。

【０３１５】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、５～１０員のヘテロアリールである。

【０３１６】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、又はC_1－C_6アルコキシルであり、上記C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、又はC_1－C_6アルコキシルは、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換されている。

【０３１７】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルである。

【０３１８】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、C_1－C_6アルキルである。

【０３１９】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で置換されたC_1－C_6アルキルである。

【０３２０】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換されたC_2－C_6アルケニルである。

【０３２１】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、C_2－C_6アルケニルである。

【０３２２】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で置換されたC_2－C_6アルケニルである。

【０３２３】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換されたC_2－C_6アルキニルである。

【０３２４】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、C_2－C_6アルキニルである。

【０３２５】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で置換されたC_2－C_6アルキニルである。

【０３２６】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換された

C_1-C_6アルコキシルである。

【０３２７】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、C_1-C_6アルコキシルである。

【０３２８】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で置換されたC_1-C_6アルコキシルである。

【０３２９】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、C_3-C_{12}シクロアルキル又は３～１２員のヘテロシクロアルキルであり、上記C_3-C_{12}シクロアルキル又は３～１２員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換されている。

【０３３０】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、C_3-C_8シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記C_3-C_8シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換されている。

【０３３１】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換されたC_3-C_{12}シクロアルキルである。

【０３３２】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、C_3-C_{12}シクロアルキルである。

【０３３３】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で置換されたC_3-C_{12}シクロアルキルである。

【０３３４】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換されたC_3-C_8シクロアルキルである。

【０３３５】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、C_3-C_8シクロアルキルである。

【０３３６】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で置換されたC_3-C_8シクロアルキルである。

【０３３７】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換された３～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０３３８】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、３～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０３３９】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で置換された３～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０３４０】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換された３～８員のヘテロシクロアルキルである。

【０３４１】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、３～８員のヘテロシクロアルキルである。

【０３４２】

一部の実施形態では、各R^Zは独立して、１つ以上のR^{Za}で置換された３～８員のヘテロシクロアルキルである。

【０３４３】

一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、Ｈ、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、NH_2、ＮＨ（C_1-C_6アルキル）、Ｎ（C_1-C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1-C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ

$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、又は３～１２員のヘテロシクロアルキルであり、上記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、又は３～１２員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Zb}で任意選択的に置換されている。

【０３４４】

各Ｒ^{Za}は独立して、Ｈ、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキル、又は３～１２員のヘテロシクロアルキルである。

【０３４５】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Za}は独立して、Ｈである。

【０３４６】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Za}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨである。

【０３４７】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Za}は独立して、オキソである。

【０３４８】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Za}は独立して、ハロゲンである。一部の実施形態では、各Ｒ^{Za}は独立して、Ｆ又はＣｌである。

【０３４９】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Za}は独立して、Ｆである。一部の実施形態では、各Ｒ^{Za}は独立して、Ｃｌである。

【０３５０】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Za}は独立してシアノである。

【０３５１】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Za}は独立して、－ＯＨである。

【０３５２】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Za}は独立して、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、又はＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$であり、上記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）又はＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$は、１つ以上のＲ^{Zb}で任意選択的に置換されている。

【０３５３】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Za}は独立して、ＮＨ$_2$である。

【０３５４】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Za}は独立して、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）又はＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$であり、上記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）又はＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$は、１つ以上のＲ^{Zb}で任意選択的に置換されている。

【０３５５】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Za}は独立してＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、又はＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$である。

【０３５６】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Za}は独立して、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）又はＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$であり、上記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）又はＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$は、１つ以上のＲ^{Zb}で置換されている。

【０３５７】

一部の実施形態では、各Ｒ^{Za}は独立して、１つ以上のＲ^{Zb}で任意選択的に置換された－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）である。

【０３５８】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）である。
【０３５９】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－CH_3である。
【０３６０】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、１つ以上のR^{Zb}で置換された－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）である。
【０３６１】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）であり、上記－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）は、１つ以上のR^{Zb}で任意選択的に置換されている。
【０３６２】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）である。
【０３６３】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）である。
【０３６４】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）である。
【０３６５】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ＝CH_2である。
【０３６６】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）であり、上記－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）は、１つ以上のR^{Zb}で置換される。
【０３６７】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、又はC_1－C_6アルコキシルであり、上記C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、又はC_1－C_6アルコキシルは、１つ以上のR^{Zb}で任意選択的に置換されている。
【０３６８】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、１つ以上のR^{Zb}で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルである。
【０３６９】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、C_1－C_6アルキルである。
【０３７０】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、１つ以上のR^{Zb}で置換されたC_1－C_6アルキルである。
【０３７１】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、１つ以上のR^{Zb}で任意選択的に置換されたC_2－C_6アルケニルである。
【０３７２】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、C_2－C_6アルケニルである。
【０３７３】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、１つ以上のR^{Zb}で置換されたC_2－C_6アルケニルである。

【０３７４】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、１つ以上のR^{Zb}で任意選択的に置換されたC_2-C_6アルキニルである。
【０３７５】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、C_2-C_6アルキニルである。
【０３７６】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、１つ以上のR^{Zb}で置換されたC_2-C_6アルキニルである。
【０３７７】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、１つ以上のR^{Zb}で任意選択的に置換されたC_1-C_6アルコキシルである。
【０３７８】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、C_1-C_6アルコキシルである。
【０３７９】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、１つ以上のR^{Zb}で置換されたC_1-C_6アルコキシルである。
【０３８０】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、C_3-C_{12}シクロアルキル又は３～１２員のヘテロシクロアルキルであり、上記C_3-C_{12}シクロアルキル又は３～１２員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のR^{Zb}で任意選択的に置換されている。
【０３８１】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、１つ以上のR^{Zb}で任意選択的に置換されたC_3-C_{12}シクロアルキルである。
【０３８２】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、C_3-C_{12}シクロアルキルである。
【０３８３】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、１つ以上のR^{Zb}で置換されたC_3-C_{12}シクロアルキルである。
【０３８４】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、１つ以上のR^{Zb}で任意選択的に置換された３～１２員のヘテロシクロアルキルである。
【０３８５】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、３～１２員のヘテロシクロアルキルである。
【０３８６】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、１つ以上のR^{Zb}で置換された３～１２員のヘテロシクロアルキルである。
【０３８７】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、C_3-C_8シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記C_3-C_8シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のR^{Zb}で任意選択的に置換されている。
【０３８８】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、１つ以上のR^{Zb}で任意選択的に置換されたC_3-C_8シクロアルキルである。
【０３８９】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、C_3-C_8シクロアルキルである。
【０３９０】
一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、１つ以上のR^{Zb}で置換されたC_3-C_8シクロアルキルである。
【０３９１】

一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、１つ以上のR^{Zb}で任意選択的に置換された３～８員のヘテロシクロアルキルである。

【０３９２】

一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、３～８員のヘテロシクロアルキルである。

【０３９３】

一部の実施形態では、各R^{Za}は独立して、１つ以上のR^{Zb}で置換された３～８員のヘテロシクロアルキルである。

【０３９４】

一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、NH_2、ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、又はC_1－C_6アルコキシルである。

【０３９５】

一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、又は－ＯＨである。

【０３９６】

一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、オキソである。

【０３９７】

一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、ハロゲンである。一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、Ｆ又はＣｌである。

【０３９８】

一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、Ｆである。一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、Ｃｌである。

【０３９９】

一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、シアノである。一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、－ＯＨである。

【０４００】

一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、NH_2、ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、又はＮ（C_1－C_6アルキル）$_2$である。

【０４０１】

一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、NH_2である。

【０４０２】

一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、ＮＨ（C_1－C_6アルキル）である。

【０４０３】

一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$である。

【０４０４】

一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）である。

【０４０５】

一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）である。

【０４０６】

一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）である。

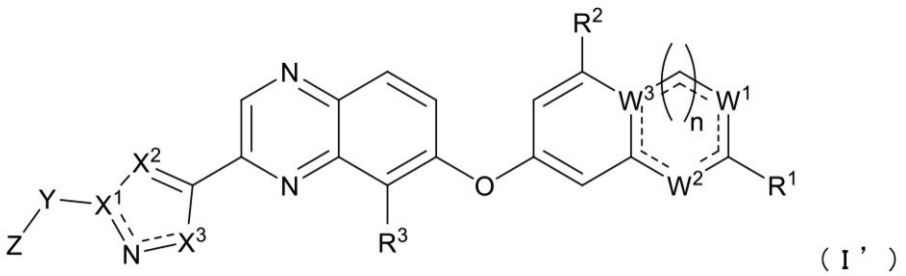
【０４０７】

一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）である。

【０４０８】

一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ＝CH_2である。

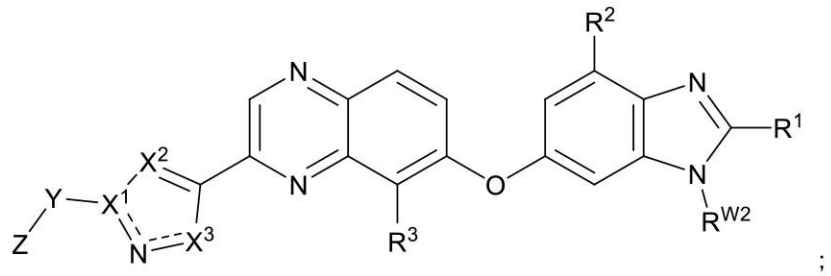
【０４０９】
一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、又はC_1－C_6アルコキシルである。
【０４１０】
一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、C_1－C_6アルキルである。
【０４１１】
一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、C_2－C_6アルケニルである。
【０４１２】
一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、C_2－C_6アルキニルである。
【０４１３】
一部の実施形態では、各R^{Zb}は独立して、C_1－C_6アルコキシルである。
【０４１４】
化合物の例示的な実施形態
一部の実施形態では、化合物は、以下の式（Ｉ’）の化合物、
【化４５】



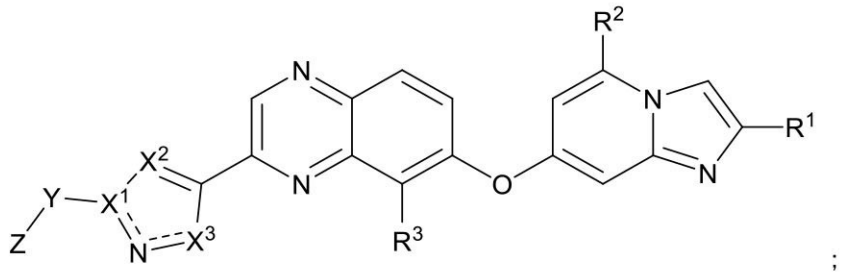
（Ｉ’）

又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体である。
【０４１５】
一部の実施形態では、化合物は、以下の式（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）、（Ｉ－ｃ）、若しくは（Ｉ－ｄ）の化合物、

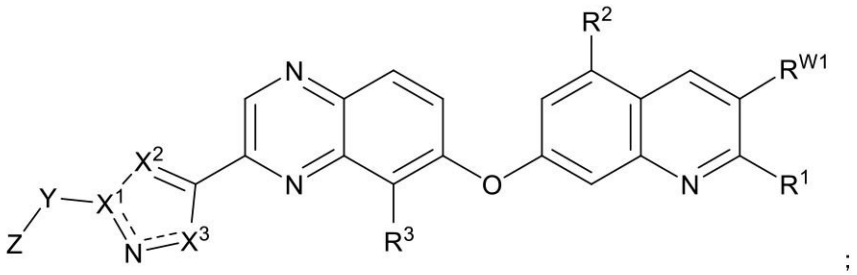
【化４６】


;

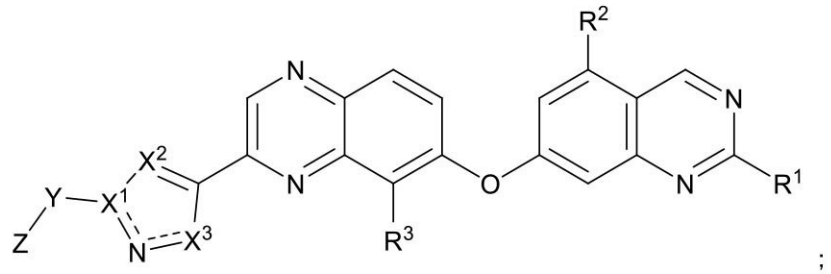
（Ｉ－ａ）


;

（Ｉ－ｂ）


;

（Ｉ－ｃ）


;

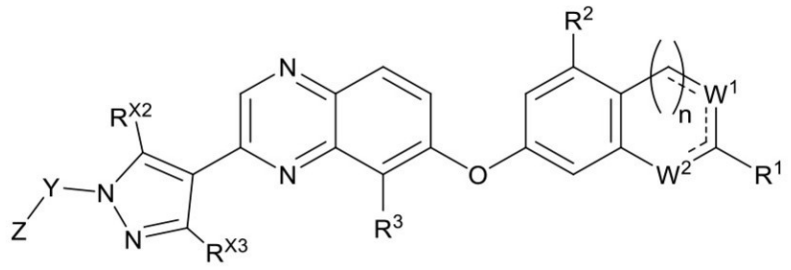
（Ｉ－ｄ）

又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体である。

【０４１６】

一部の実施形態では、化合物は、以下の式（ＩＩ）の化合物、

【化４７】



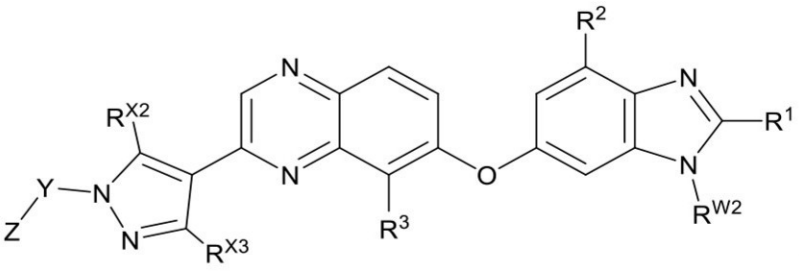
（ＩＩ）

又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体である。

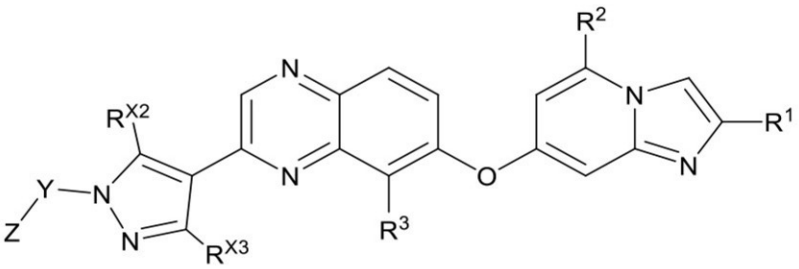
【０４１７】

一部の実施形態では、化合物は、以下の式（ＩＩ－ａ）、（ＩＩ－ｂ）、（ＩＩ－ｃ）、若しくは（ＩＩ－ｄ）の化合物、

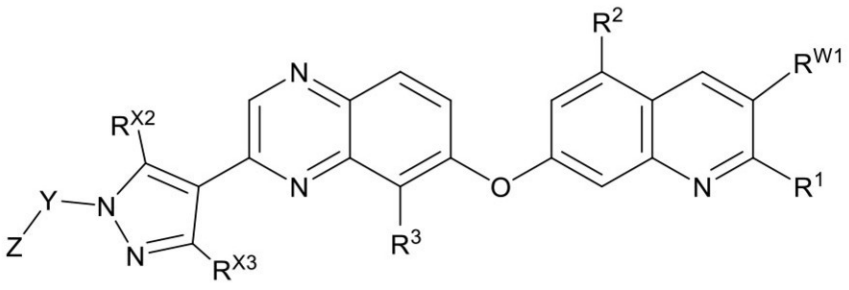
【化４８－１】



（ＩＩ－ａ）

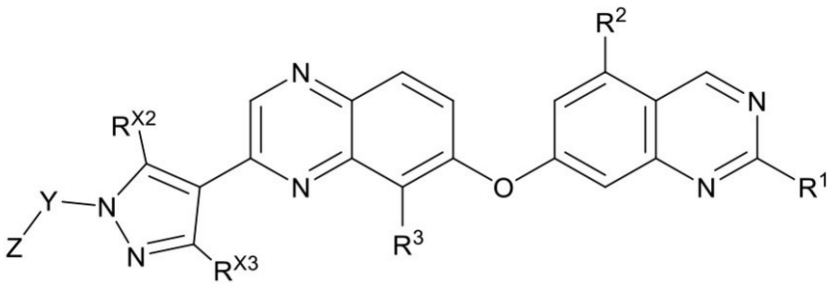


（ＩＩ－ｂ）



（ＩＩ－ｃ）

【化４８－２】



；

（ＩＩ－ｄ）

又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体である。

【０４１８】

一部の実施形態では、化合物は、表Ｉ及び表ＩＩに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体である。

【０４１９】

一部の実施形態では、化合物は、表Ｉ及び表ＩＩに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【０４２０】

一部の実施形態では、化合物は、表Ｉ及び表ＩＩに記載の化合物である。

【０４２１】

一部の実施形態では、化合物は、表ＩＩに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体である。

【０４２２】

一部の実施形態では、化合物は、表ＩＩに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【０４２３】

一部の実施形態では、化合物は、表ＩＩに記載の化合物である。

【０４２４】

一部の実施形態では、化合物は、表Ｉに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体である。

【０４２５】

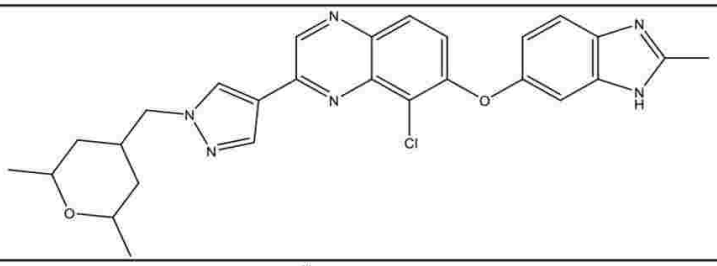
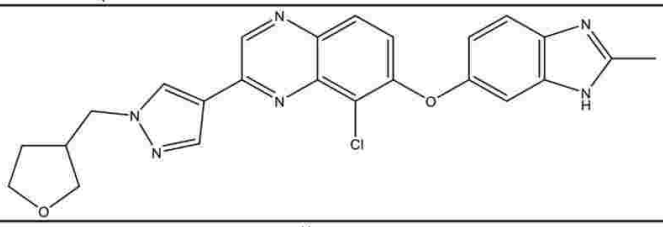
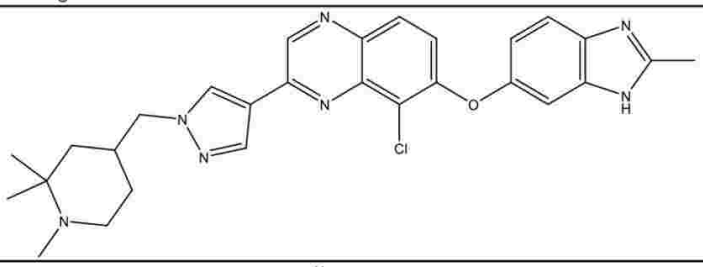
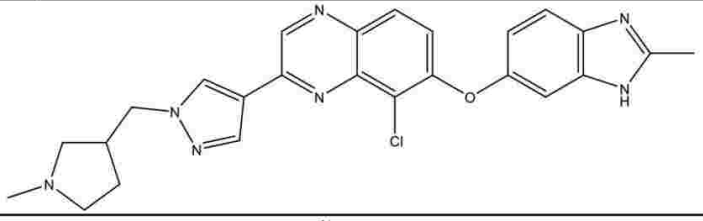
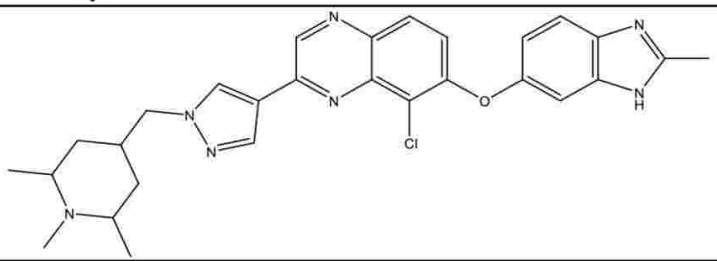
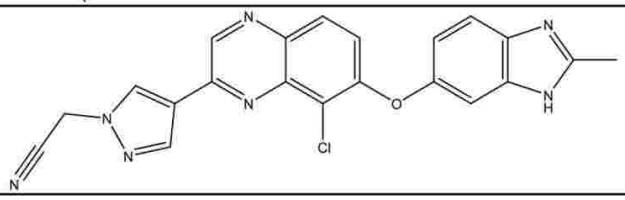
一部の実施形態では、化合物は、表Ｉに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【０４２６】

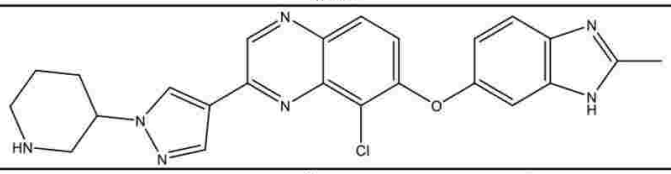
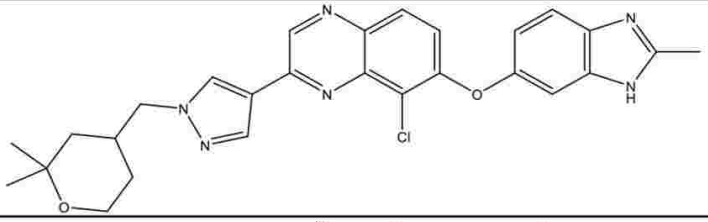
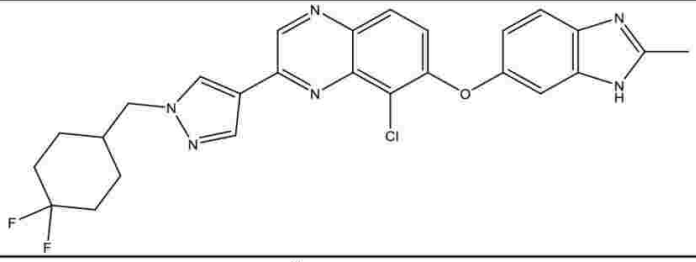
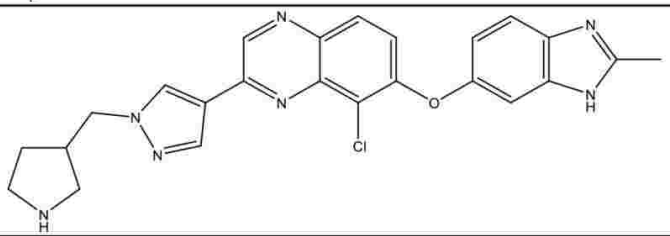
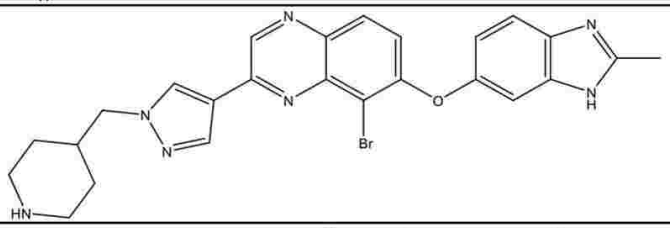
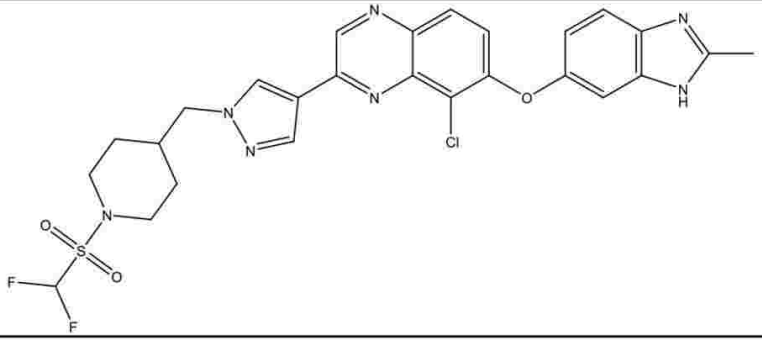
一部の実施形態では、化合物は、表Ｉに記載の化合物である。

【表１－１】

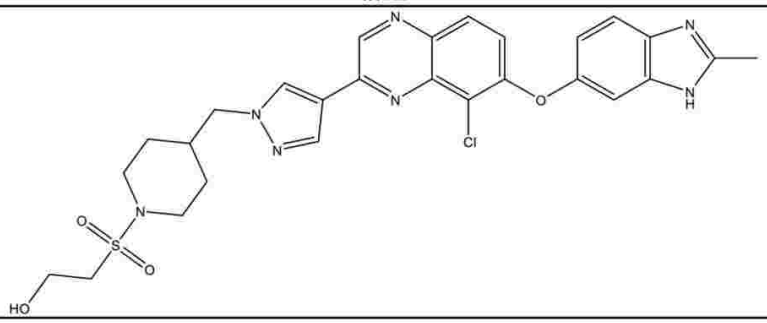
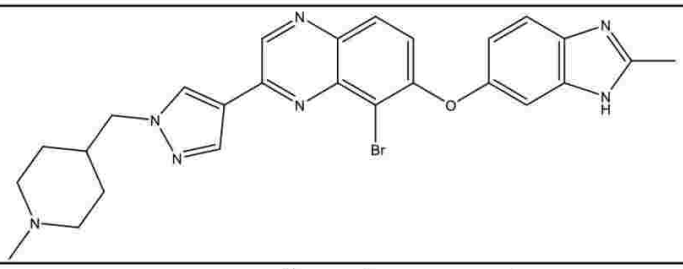
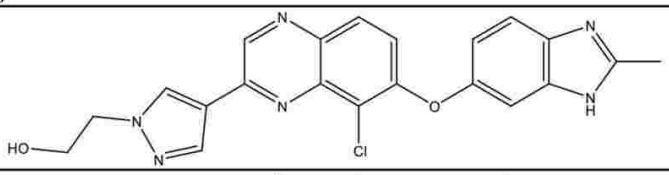
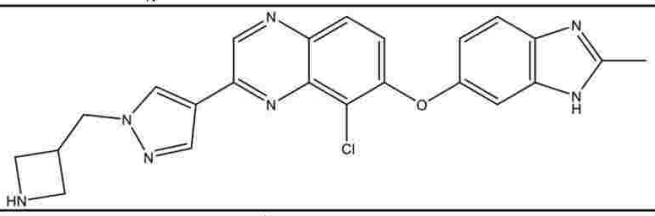
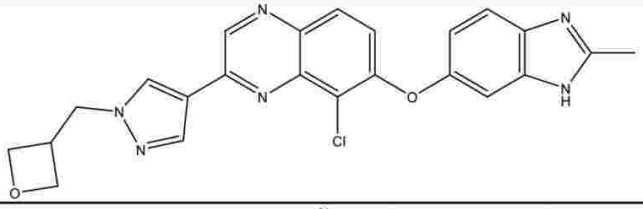
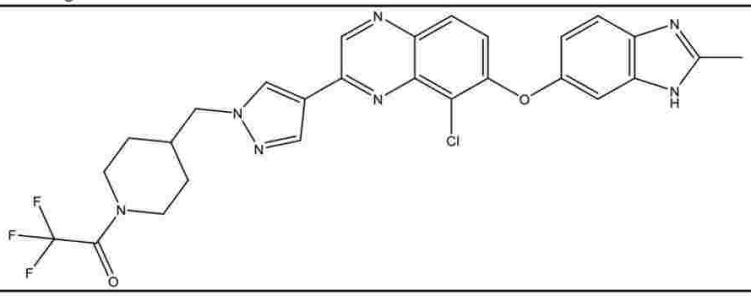
表Ｉ

化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	
5	
6	

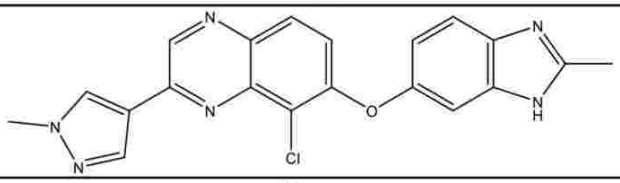
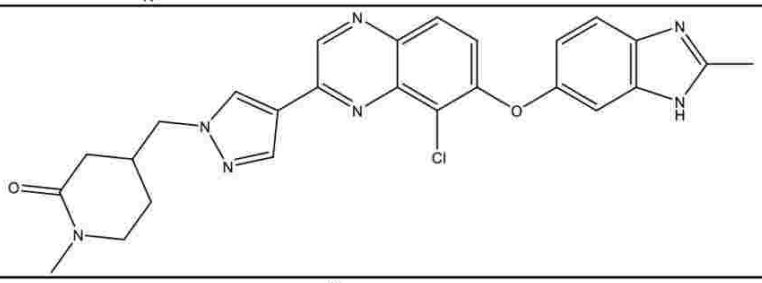
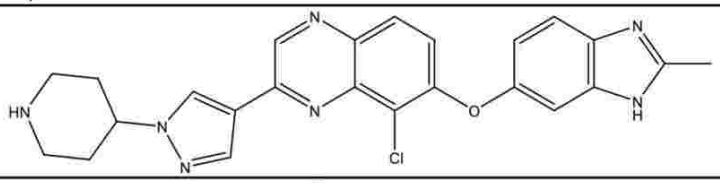
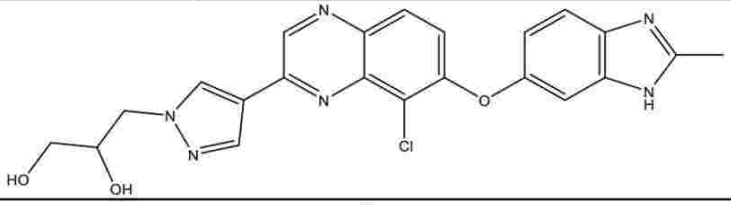
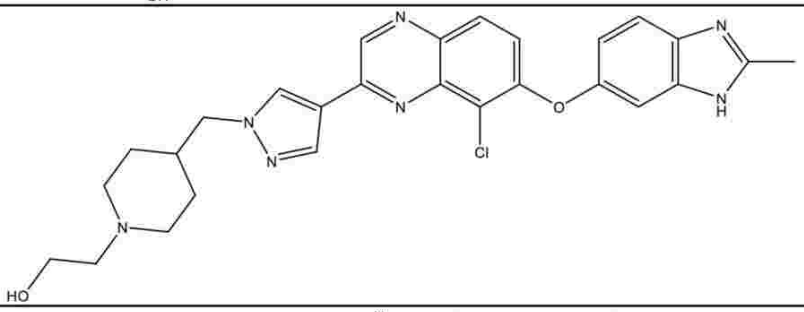
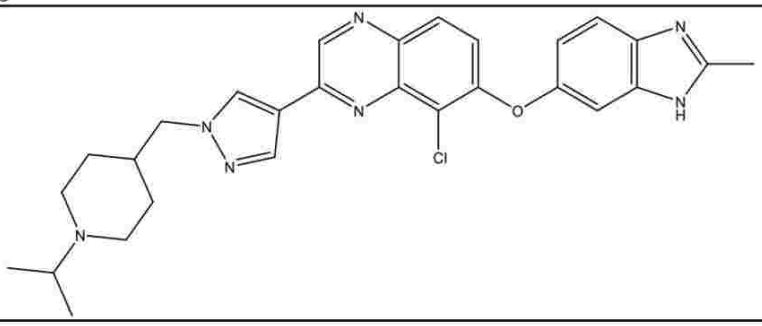
【表１－２】

化合物番号	構造
7	
8	
9	
10	
11	
12	

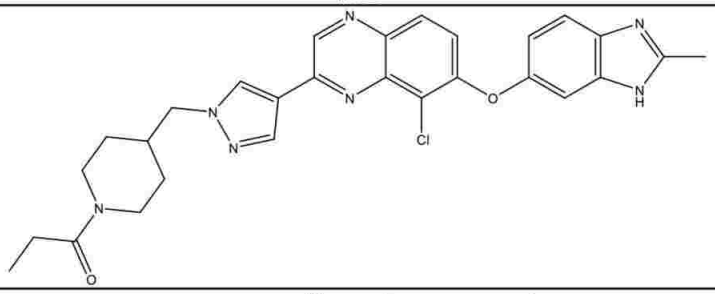
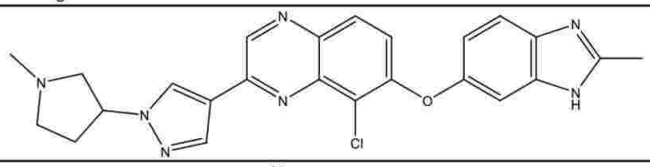
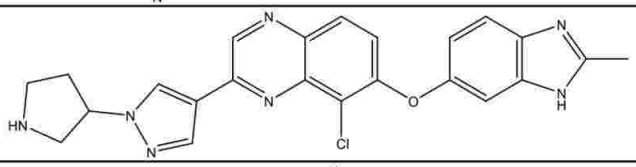
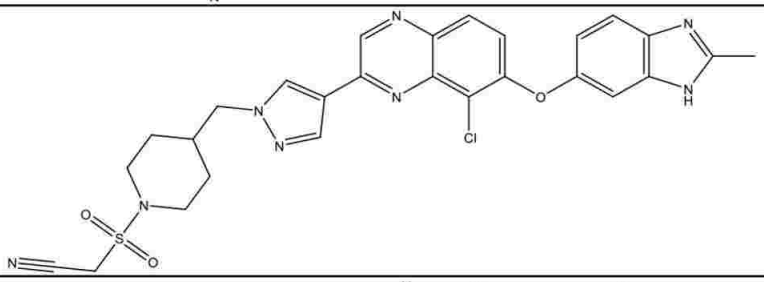
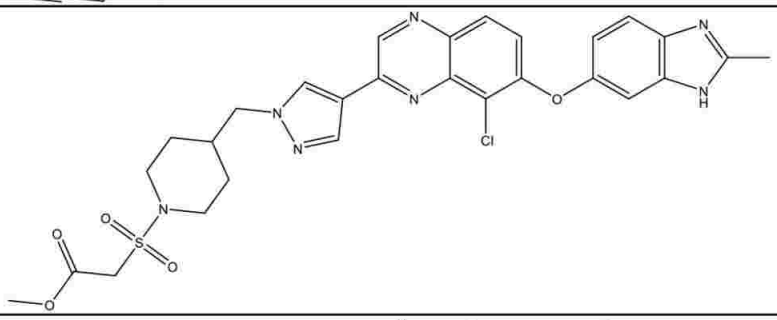
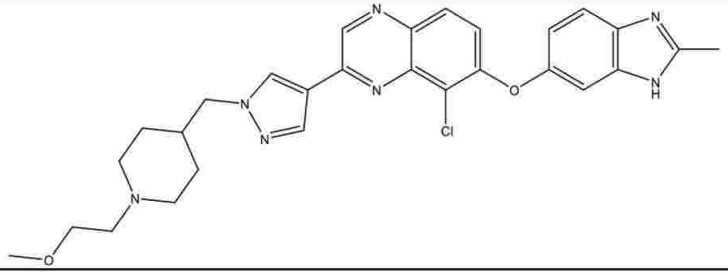
【表１－３】

化合物番号	構造
13	
14	
15	
16	
17	
18	

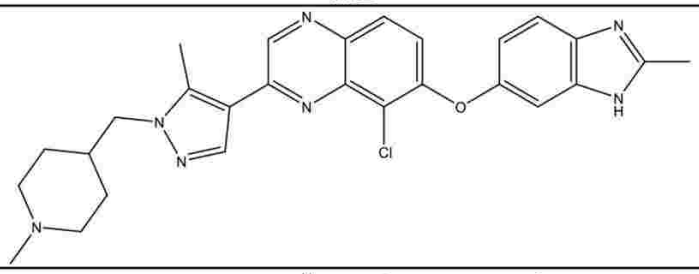
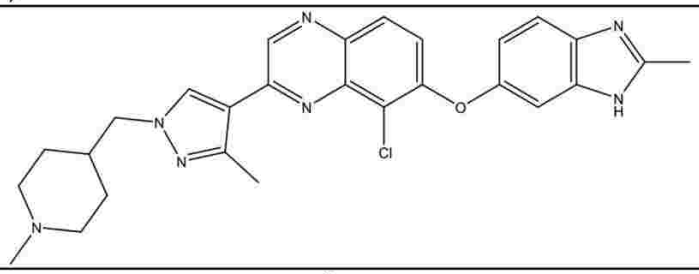
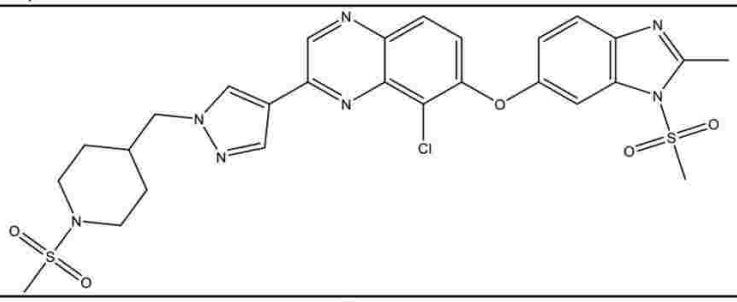
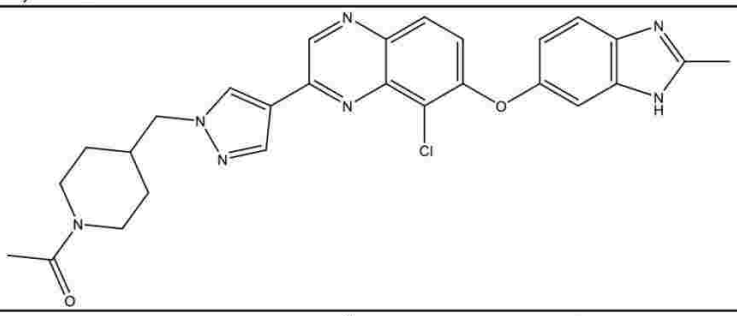
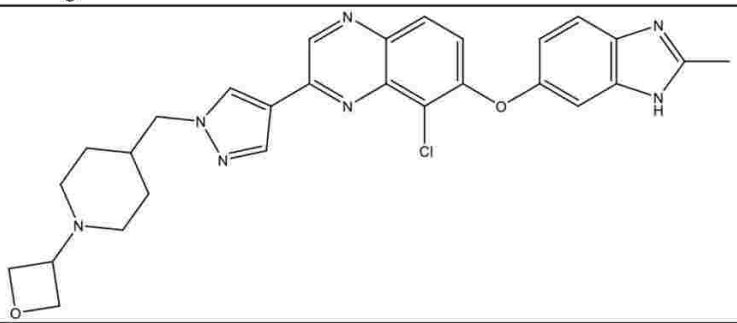
【表１－４】

化合物番号	構造
19	
20	
21	
22	
23	
24	

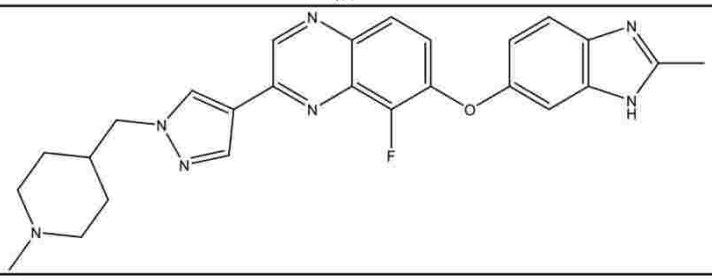
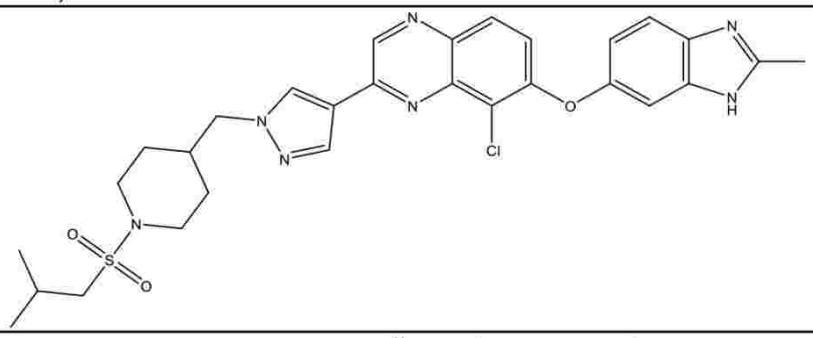
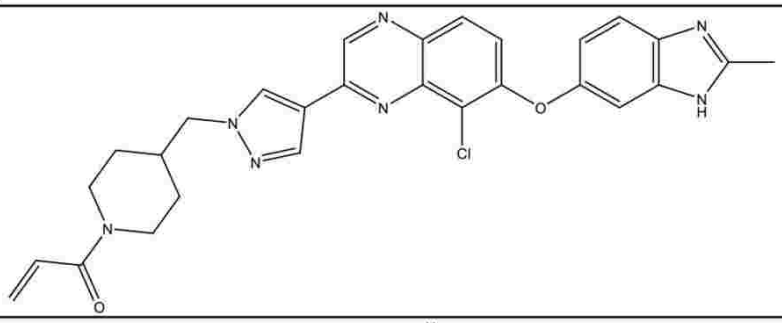
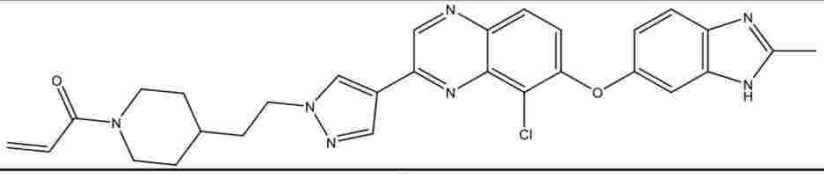
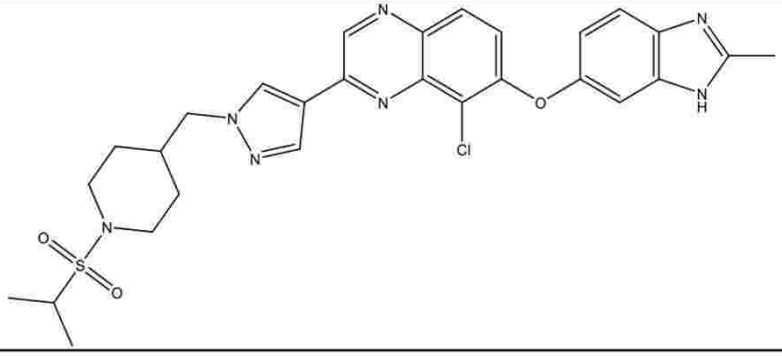
【表１－５】

化合物番号	構造
25	
26	
27	
28	
29	
30	

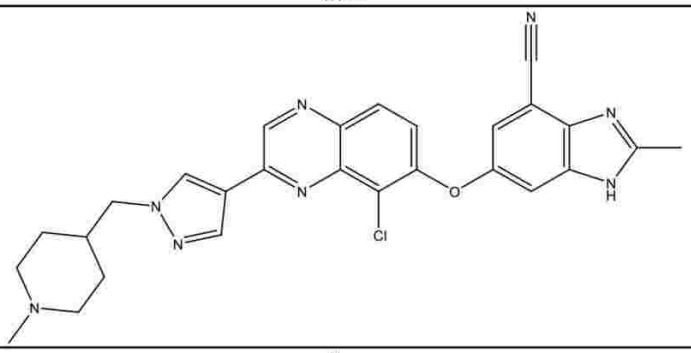
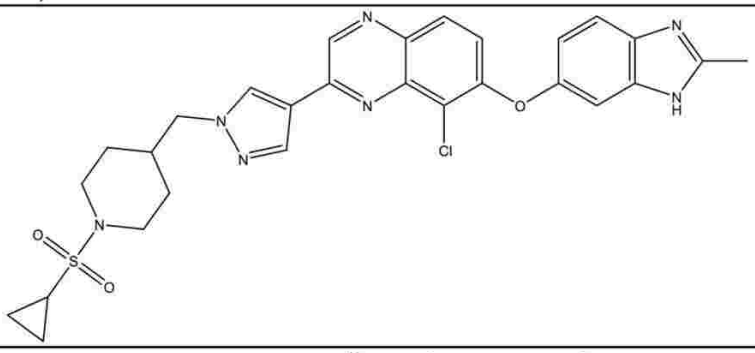
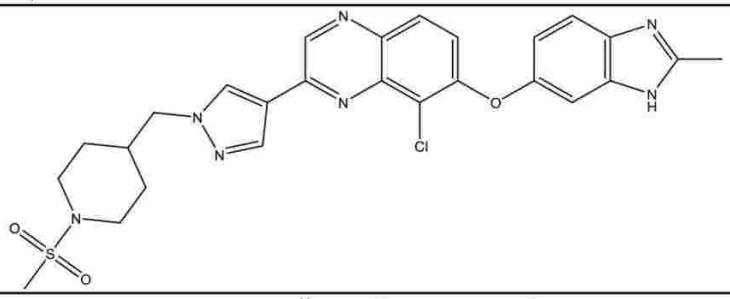
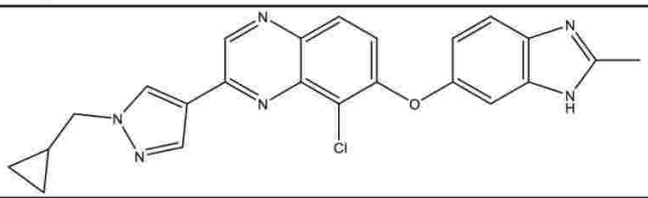
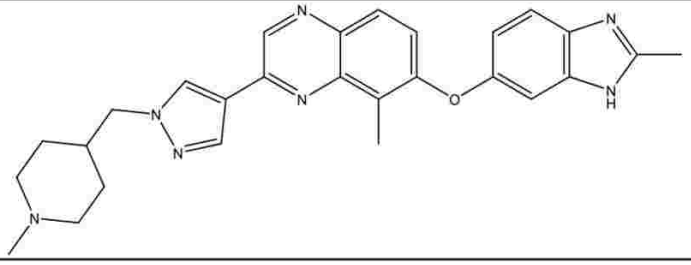
【表１－６】

化合物番号	構造
31	
32	
33	
34	
35	

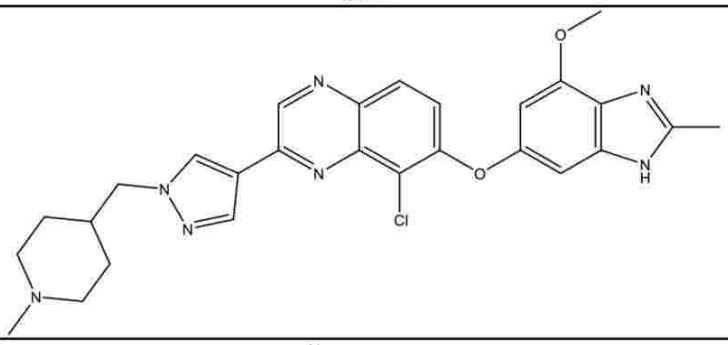
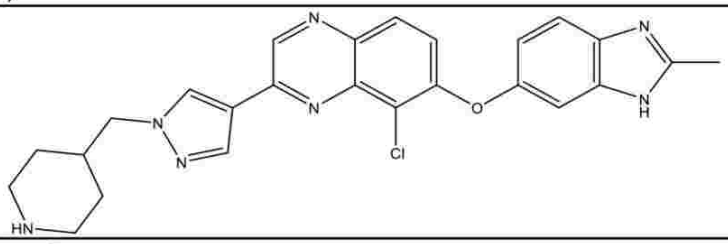
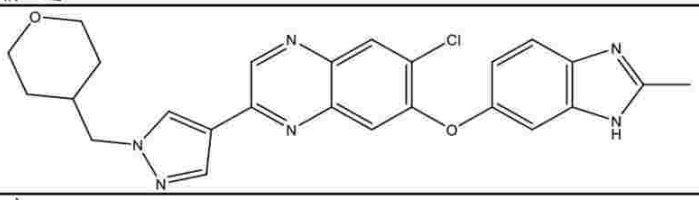
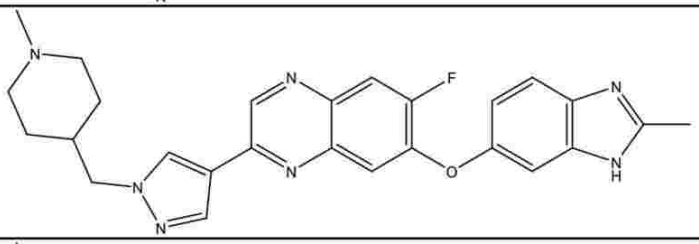
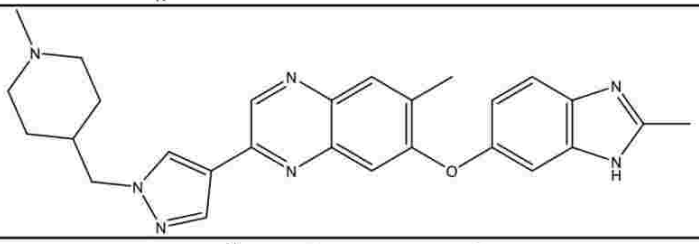
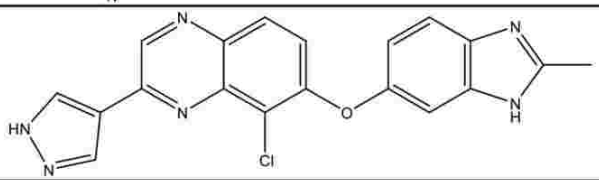
【表１－７】

化合物番号	構造
36	
37	
38	
39	
40	

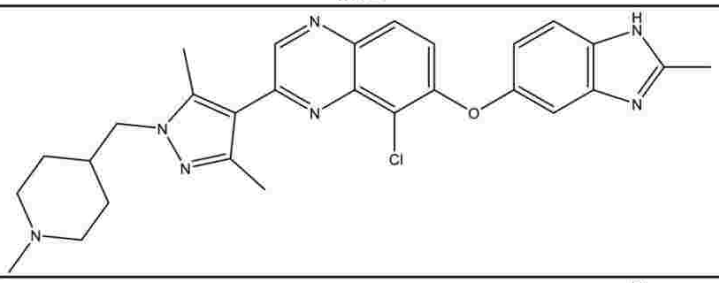
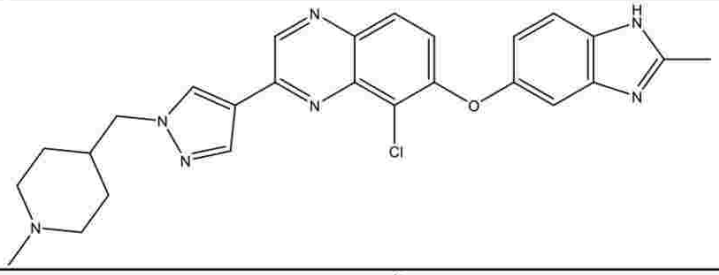
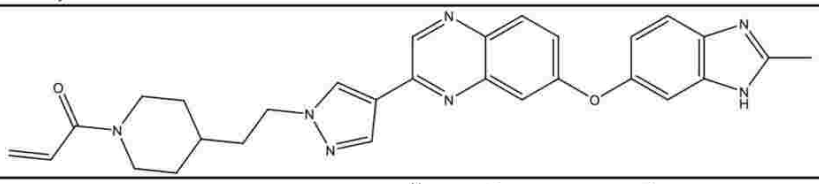
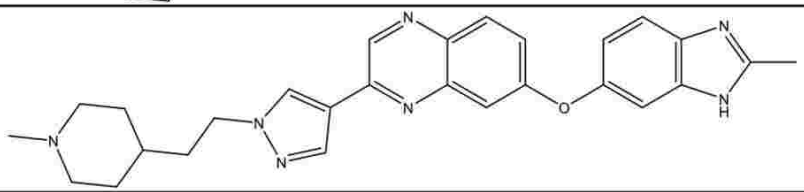
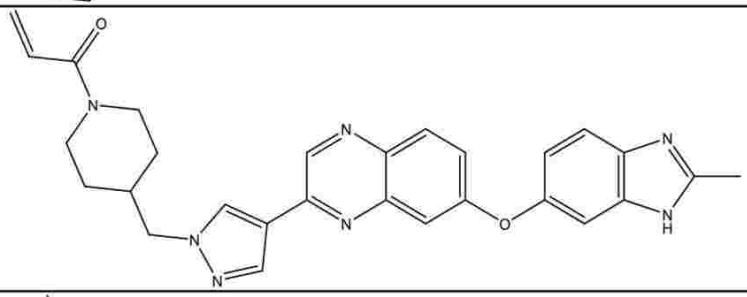
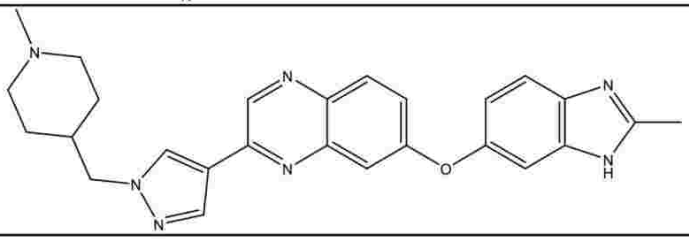
【表１－８】

化合物番号	構造
41	
42	
43	
44	
45	

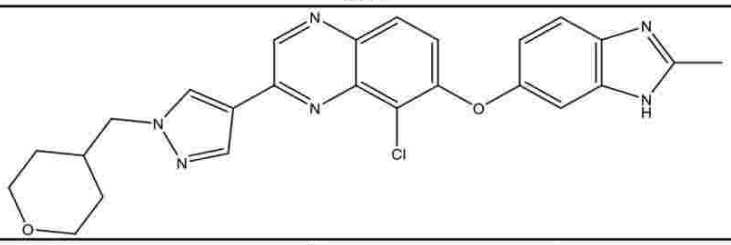
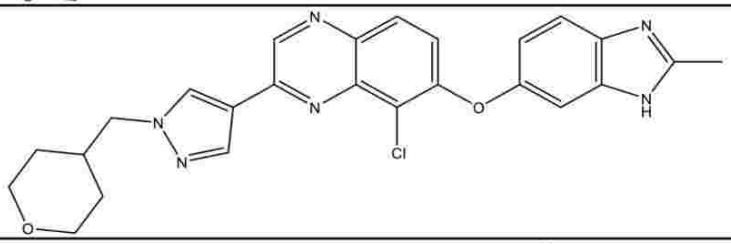
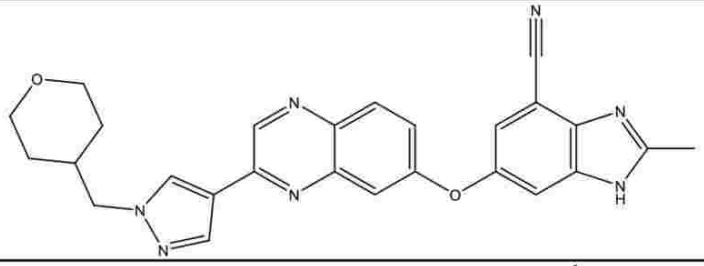
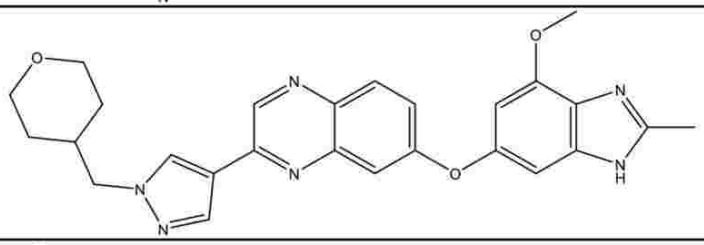
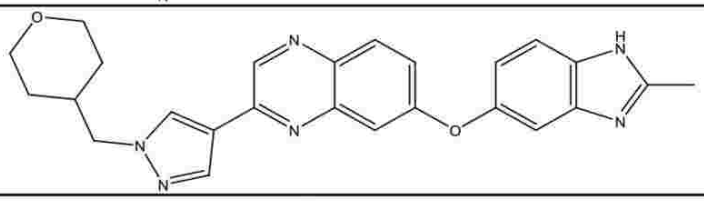
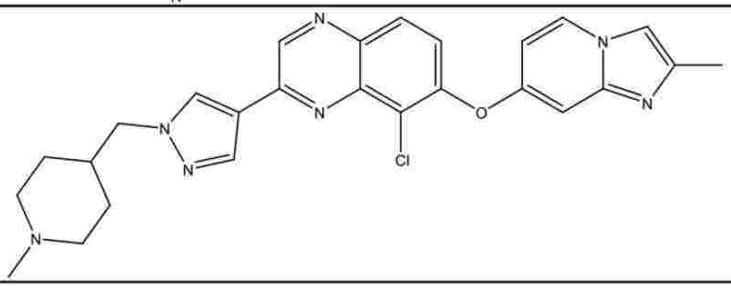
【表１－９】

化合物番号	構造
46	
47	
48	
49	
50	
51	

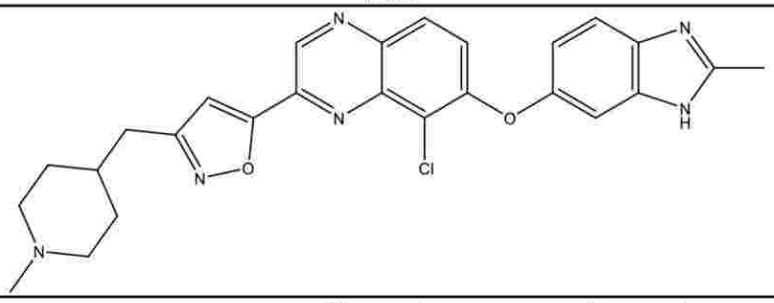
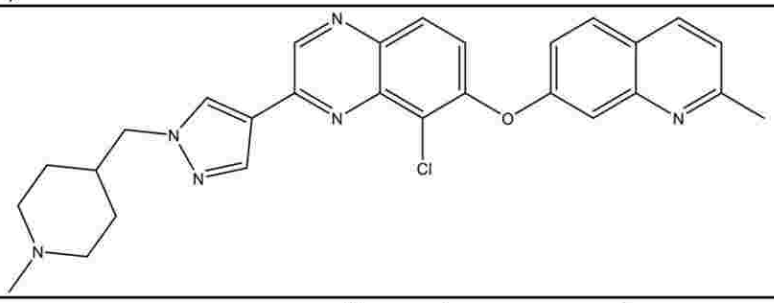
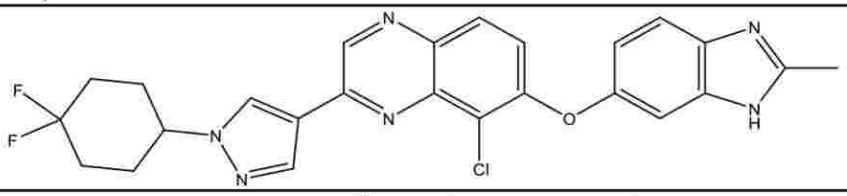
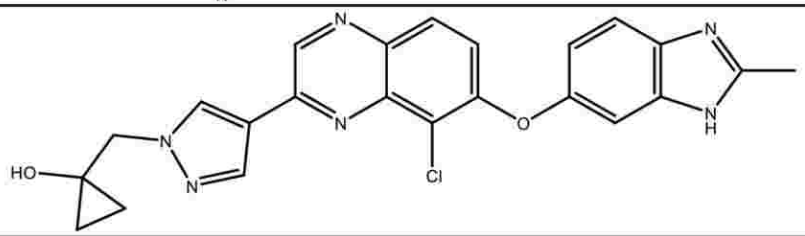
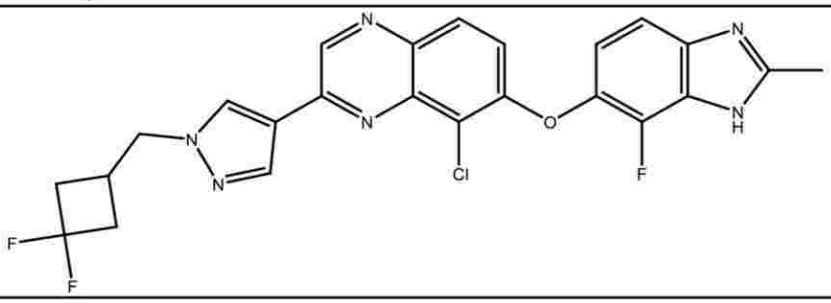
【表１－１０】

化合物番号	構造
52	
53	
54	
55	
56	
57	

【表１－１１】

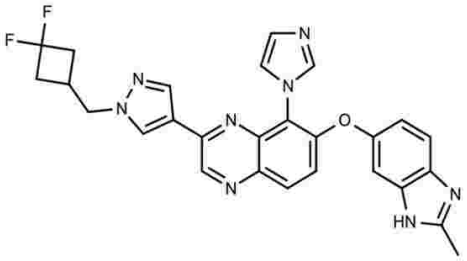
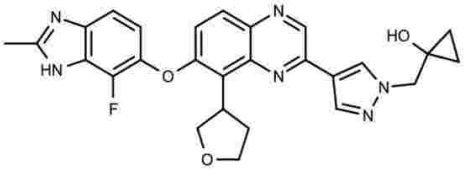
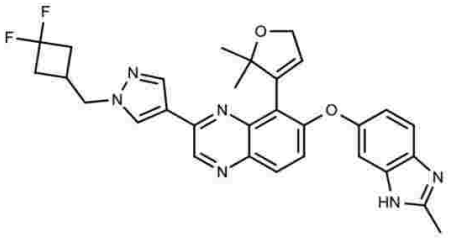
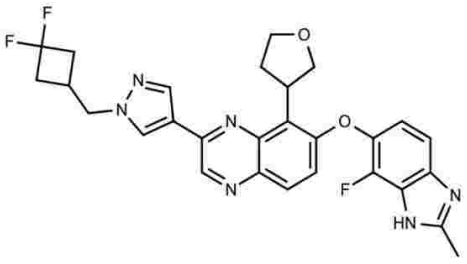
化合物番号	構造
58	
59	
60	
61	
62	
63	

【表１－１２】

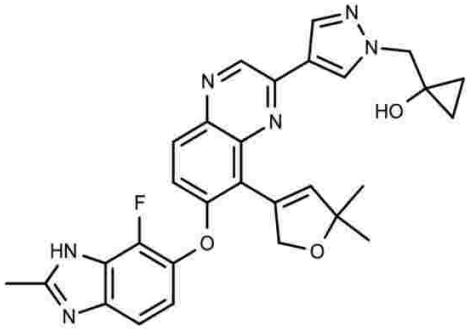
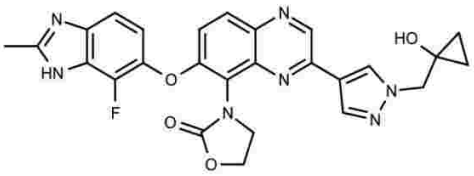
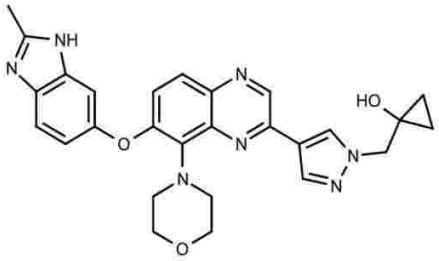
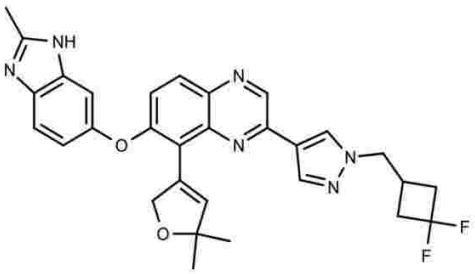
化合物番号	構造
64	
65	
66	
67	
68	

【表２－１】

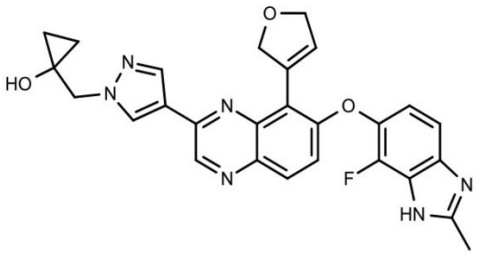
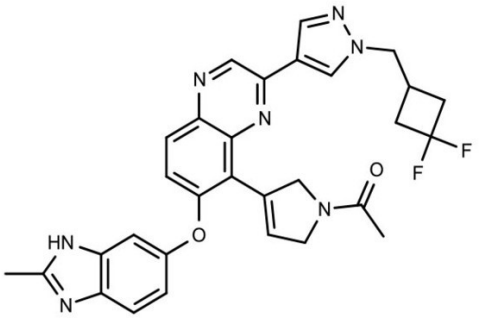
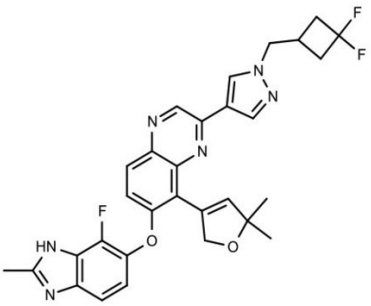
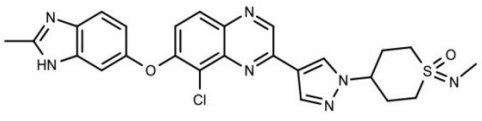
表ＩＩ

化合物番号	構造
69	
70	
71	
72	

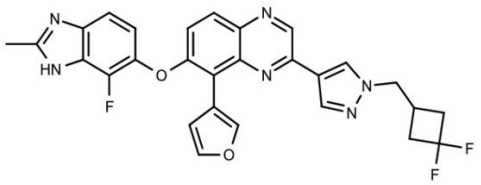
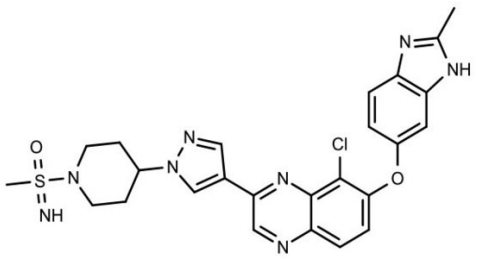
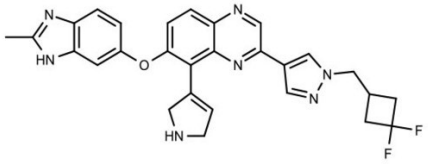
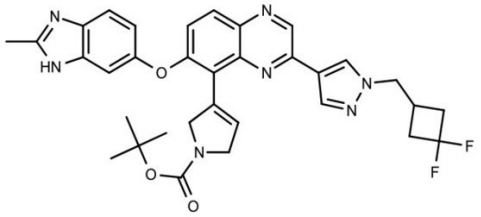
【表２－２】

化合物番号	構造
73	
74	
75	
76	

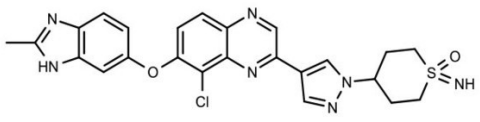
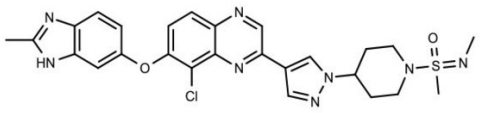
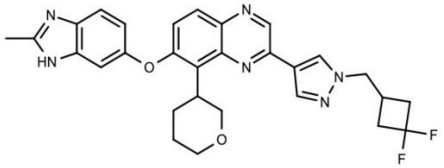
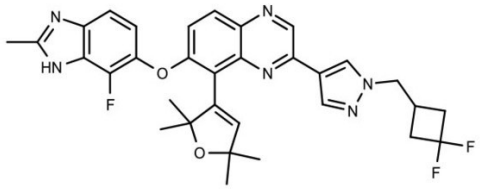
【表２－３】

化合物番号	構造
77	
78	
79	
80	

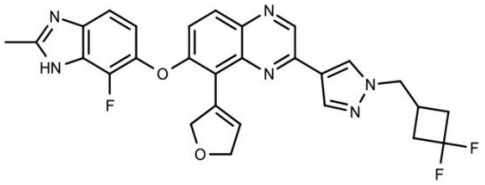
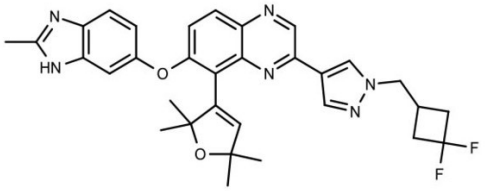
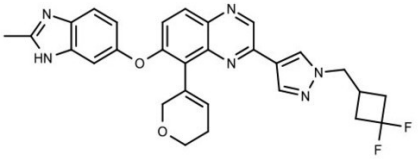
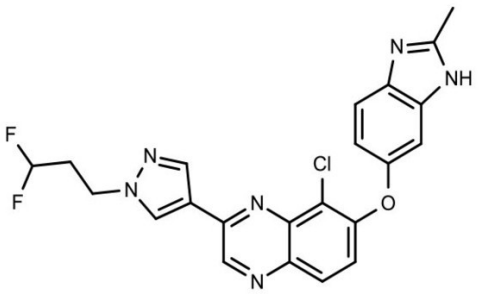
【表２－４】

化合物番号	構造
81	
82	
83	
84	

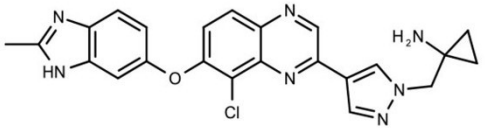
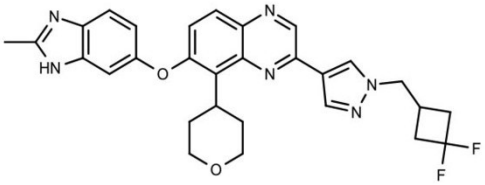
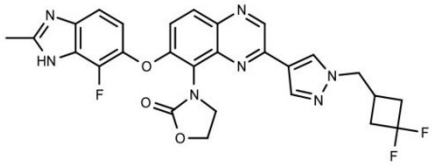
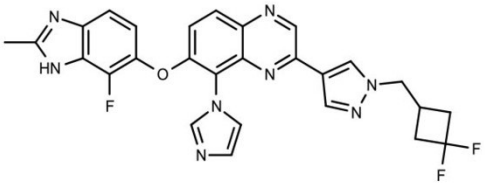
【表２－５】

化合物番号	構造
85	
86	
87	
88	

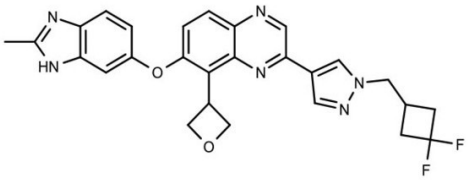
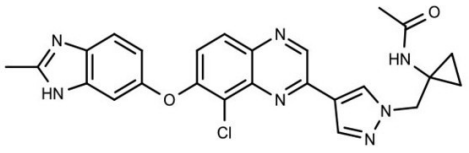
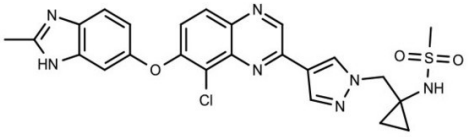
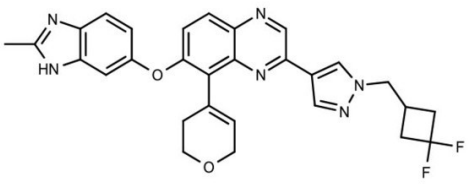
【表２－６】

化合物番号	構造
89	
90	
91	
92	

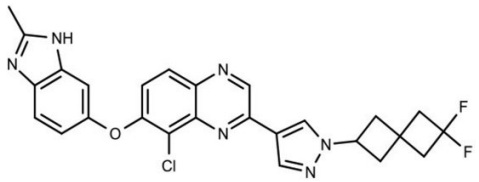
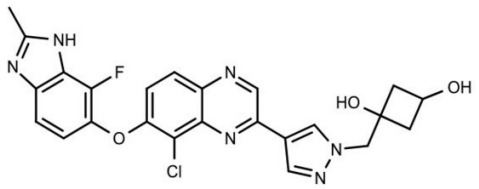
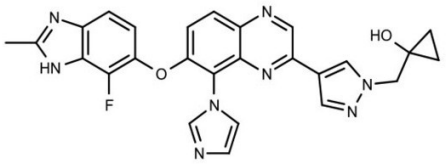
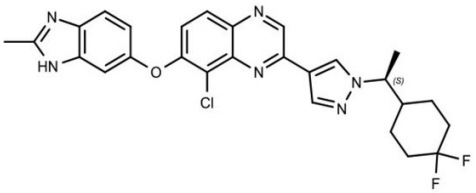
【表２－７】

化合物番号	構造
93	
94	
95	
96	

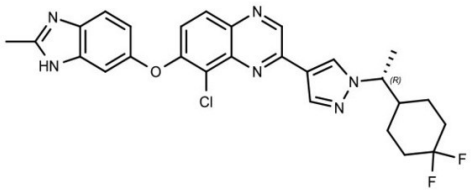
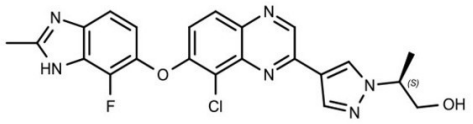
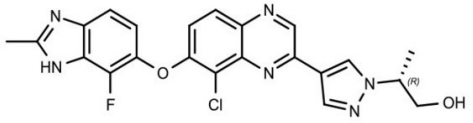
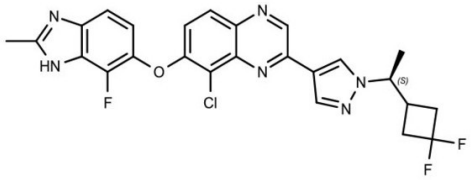
【表２－８】

化合物番号	構造
97	
98	
99	
100	

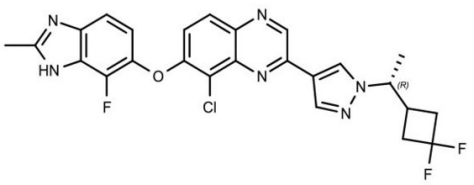
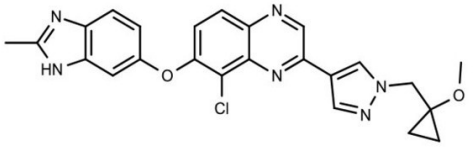
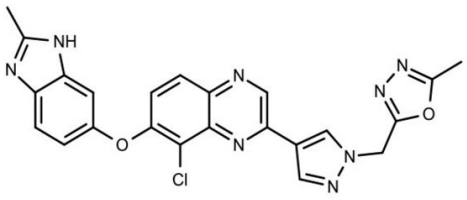
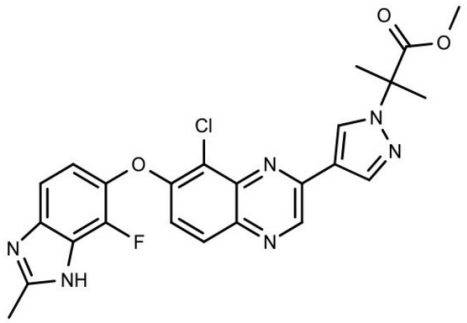
【表２－９】

化合物番号	構造
101	
102	
103	
104	

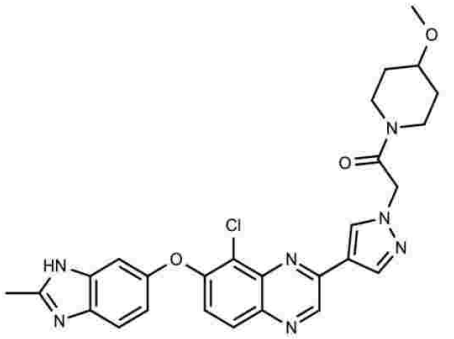
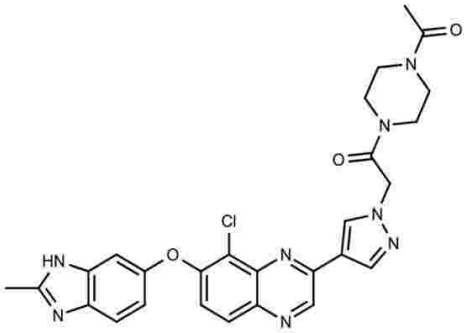
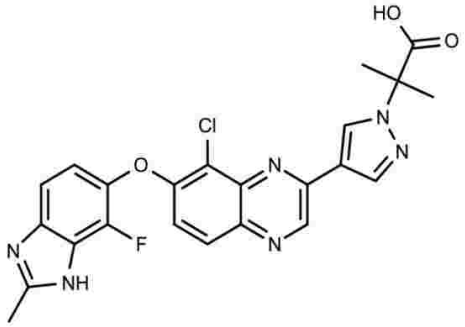
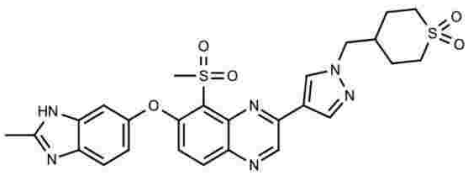
【表２－１０】

化合物番号	構造
105	
106	
107	
108	

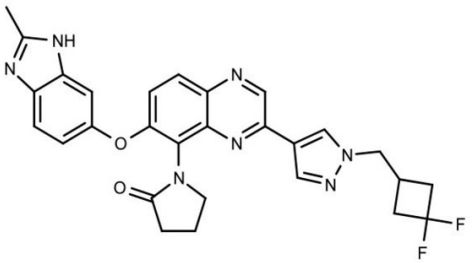
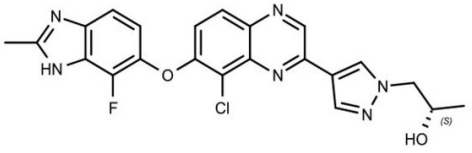
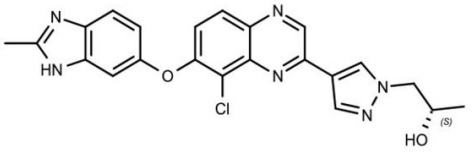
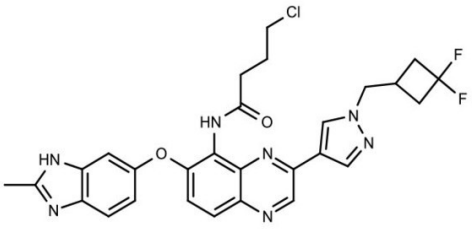
【表２－１１】

化合物番号	構造
109	
110	
111	
112	

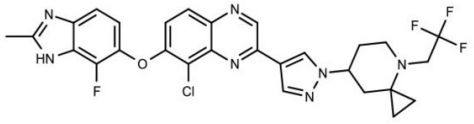
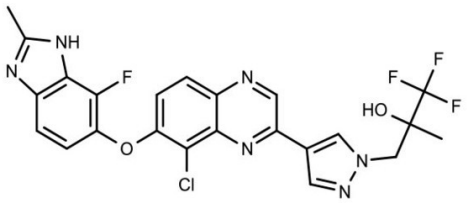
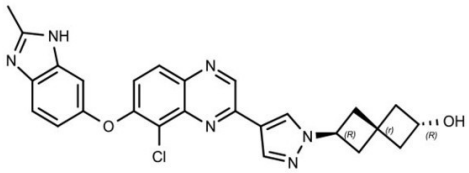
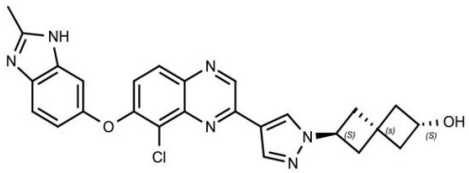
【表２－１２】

化合物番号	構造
113	
114	
115	
116	

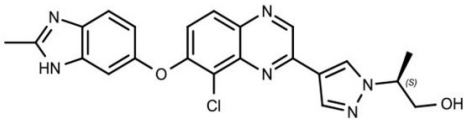
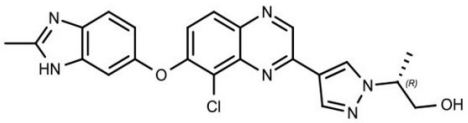
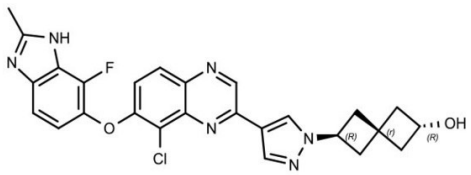
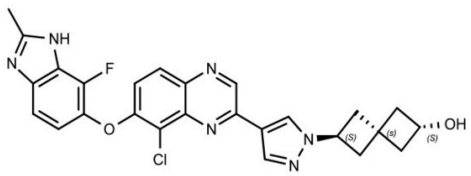
【表２－１３】

化合物番号	構造
117	
118	
119	
120	

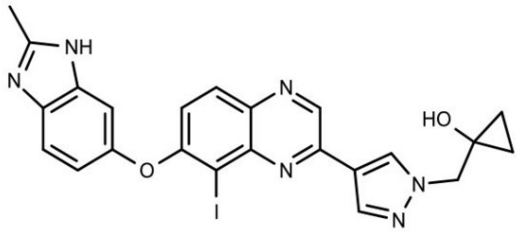
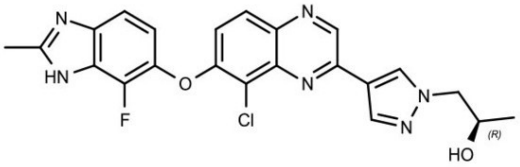
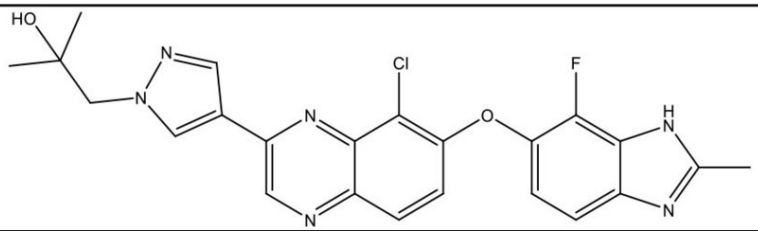
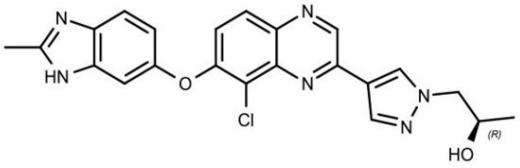
【表２－１４】

化合物番号	構造
121	
122	
123	
124	

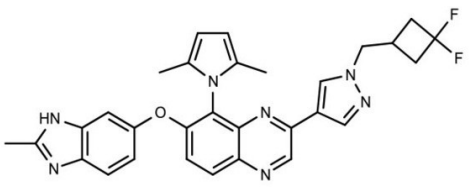
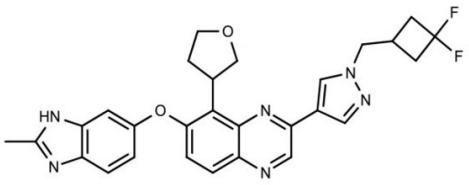
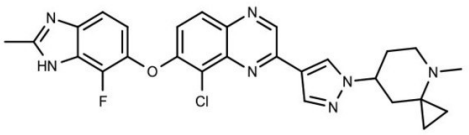
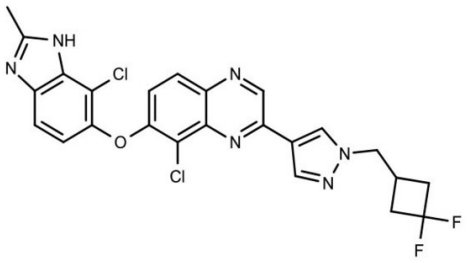
【表２－１５】

化合物番号	構造
125	
126	
127	
128	

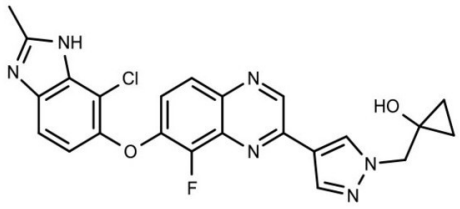
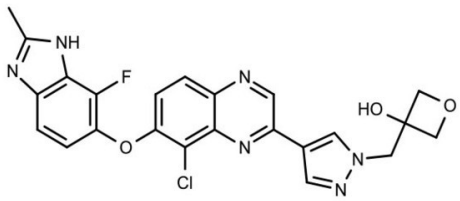
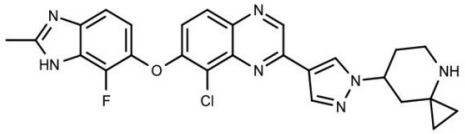
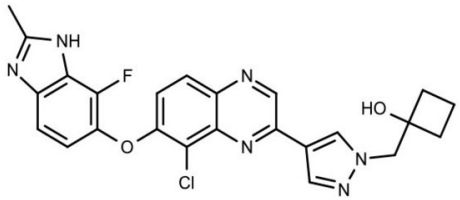
【表２－１６】

化合物番号	構造
129	
130	
131	
132	

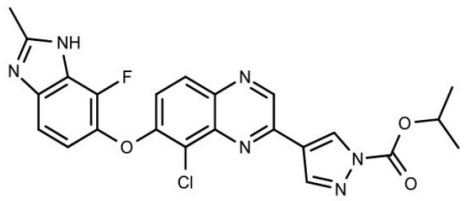
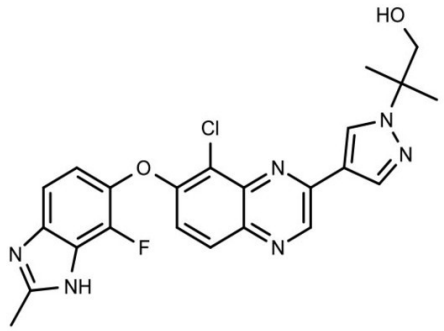
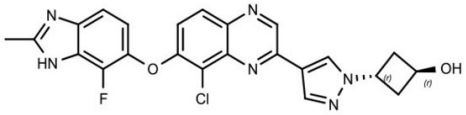
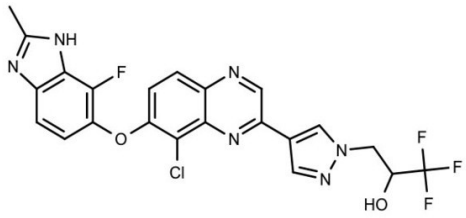
【表２－１７】

化合物番号	構造
133	
134	
135	
136	

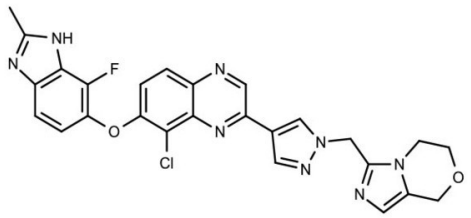
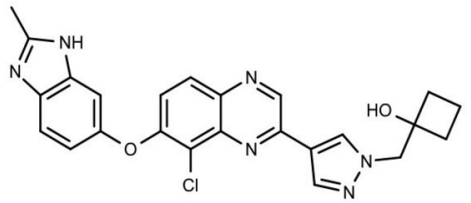
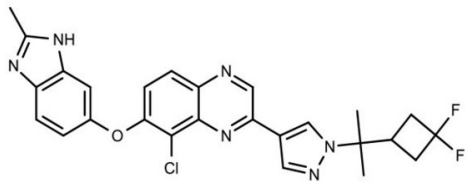
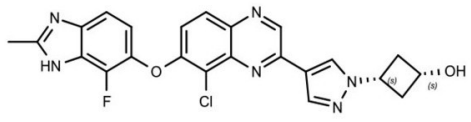
【表２－１８】

化合物番号	構造
137	
138	
139	
140	

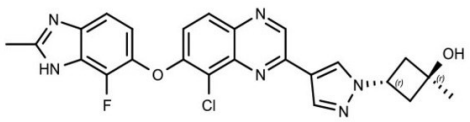
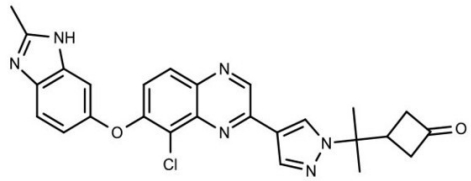
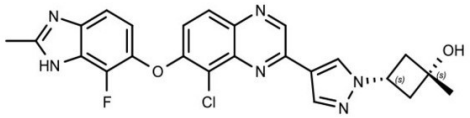
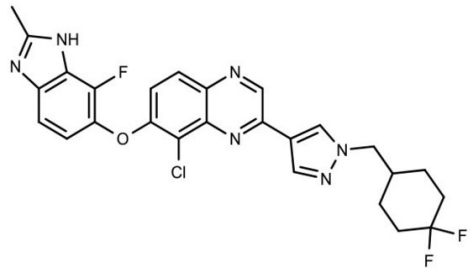
【表２－１９】

化合物番号	構造
141	
142	
143	
144	

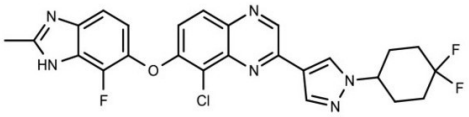
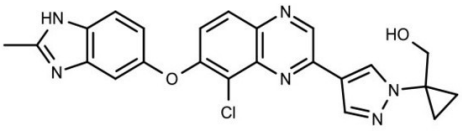
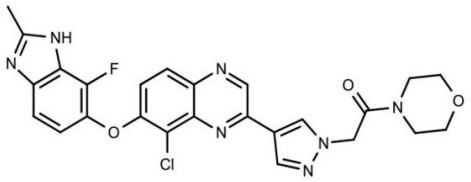
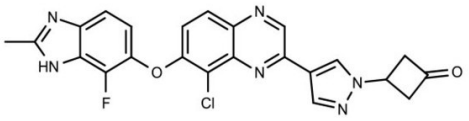
【表２－２０】

化合物番号	構造
145	
146	
147	
148	

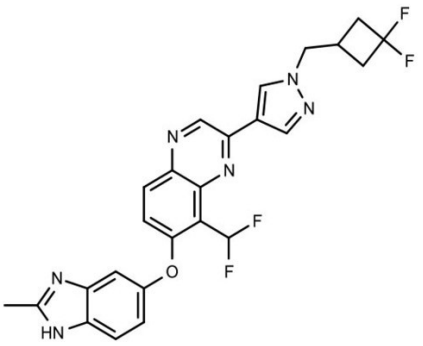
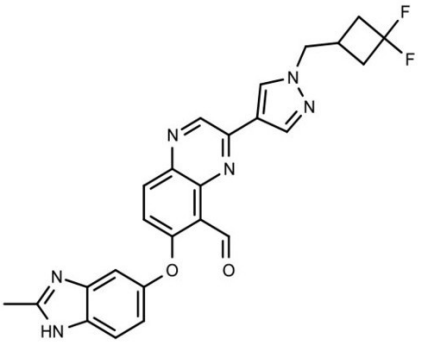
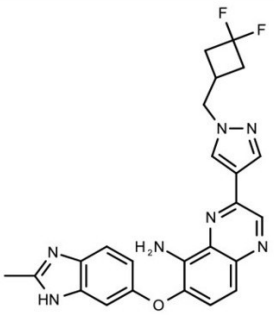
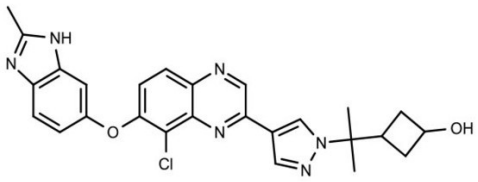
【表２－２１】

化合物番号	構造
149	
150	
151	
152	

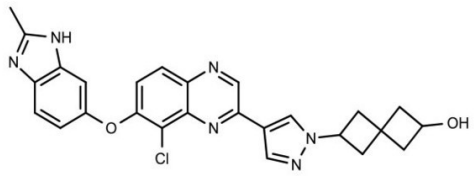
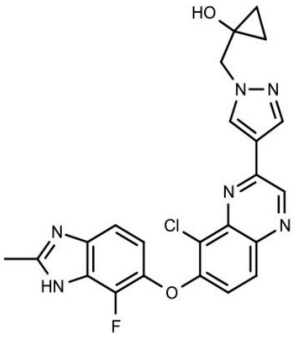
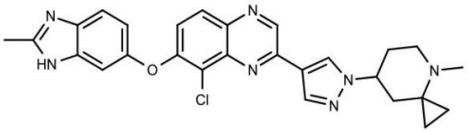
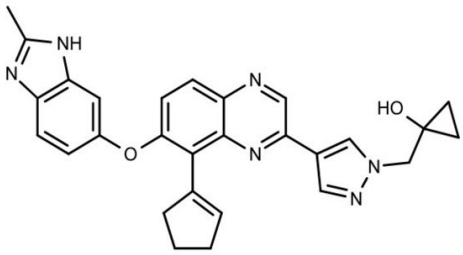
【表２－２２】

化合物番号	構造
153	
154	
155	
156	

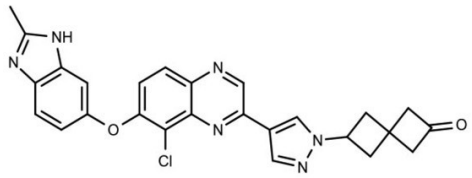
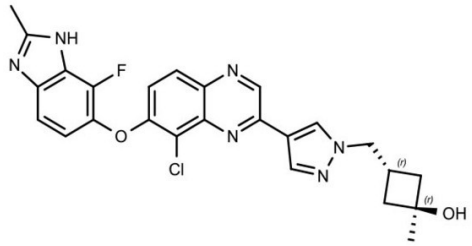
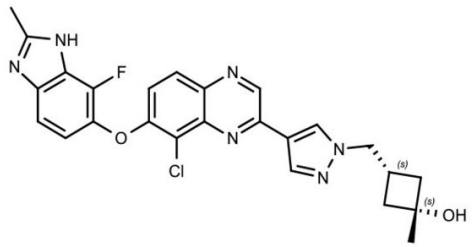
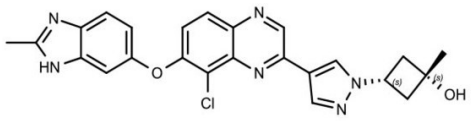
【表２－２３】

化合物番号	構造
157	
158	
159	
160	

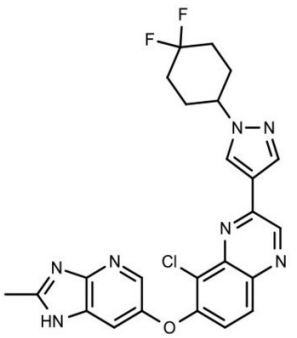
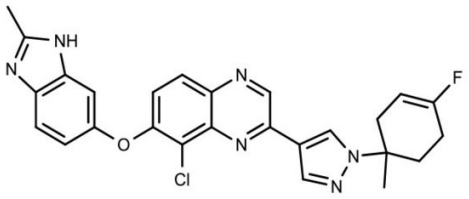
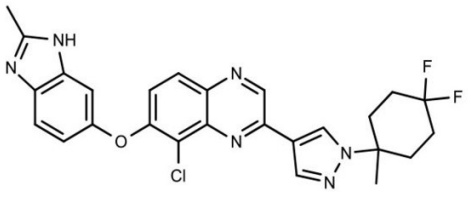
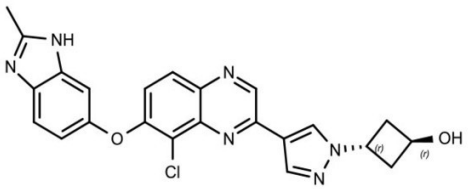
【表２－２４】

化合物番号	構造
161	
162	
163	
164	

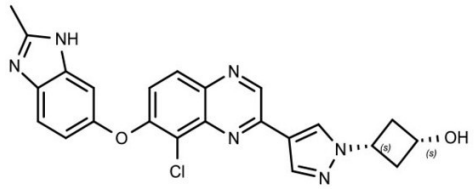
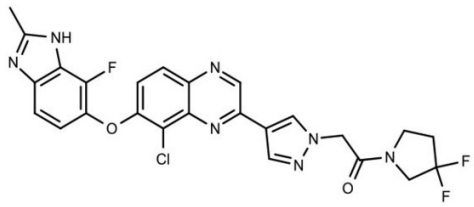
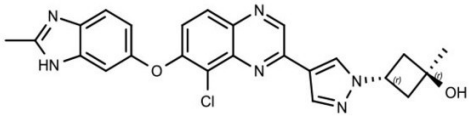
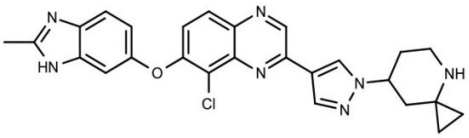
【表２－２５】

化合物番号	構造
165	
166	
167	
168	

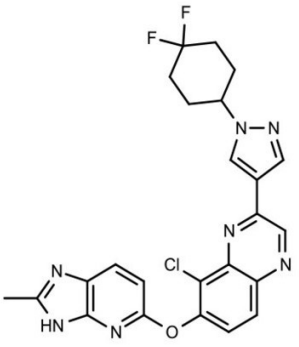
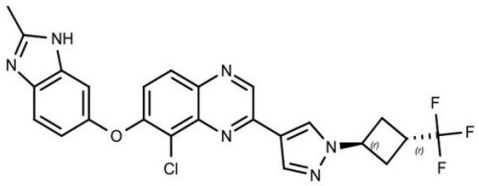
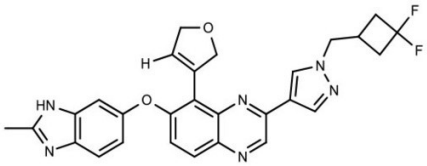
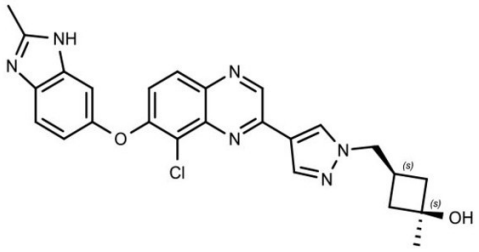
【表２－２６】

化合物番号	構造
169	
170	
171	
172	

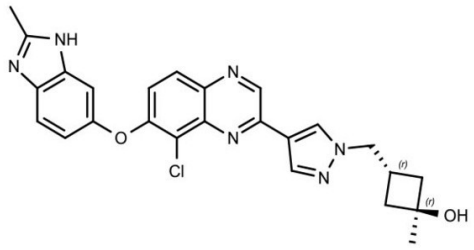
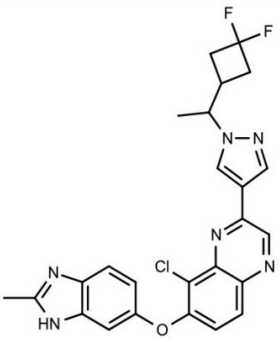
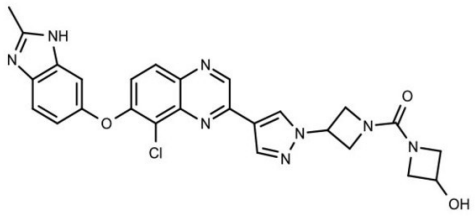
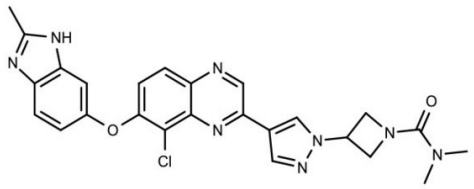
【表２－２７】

化合物番号	構造
173	
174	
175	
176	

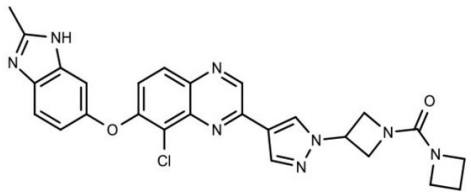
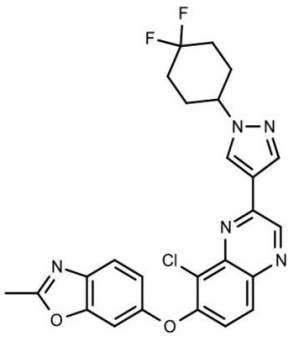
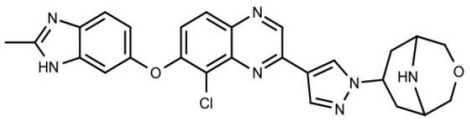
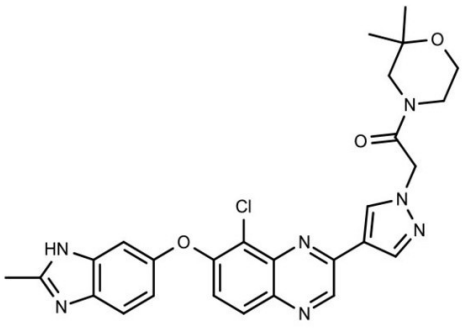
【表２－２８】

化合物番号	構造
177	
178	
179	
180	

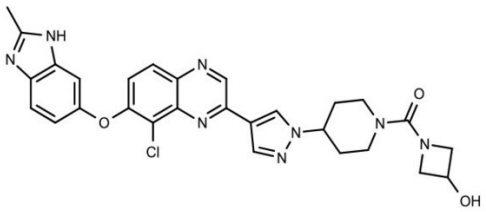
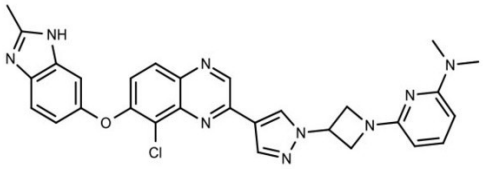
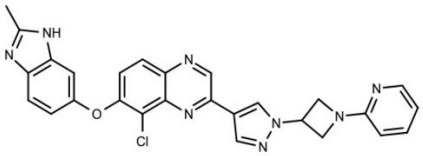
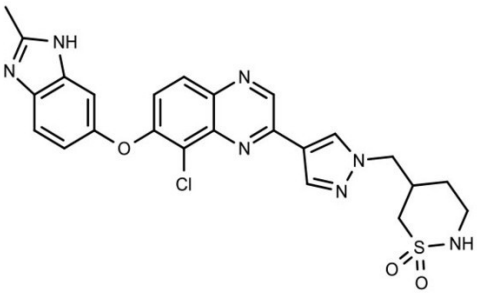
【表２－２９】

化合物番号	構造
181	
182	
183	
184	

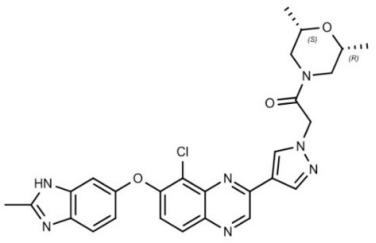
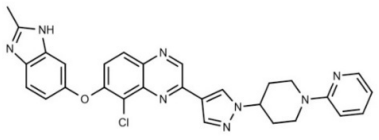
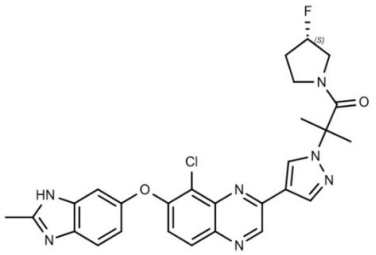
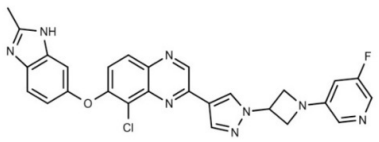
【表２－３０】

化合物番号	構造
185	
186	
187	
188	

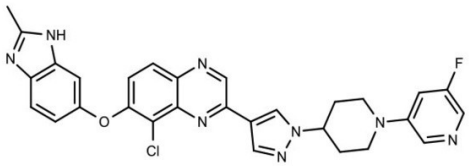
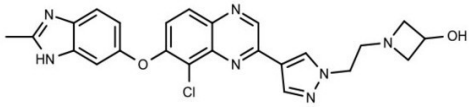
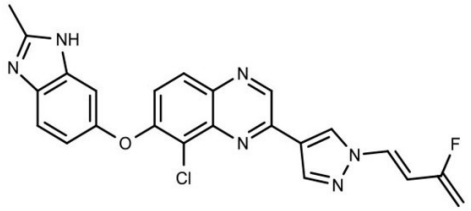
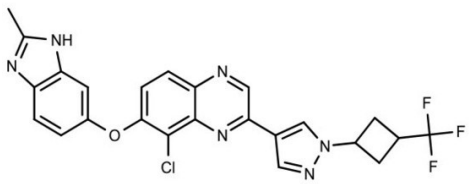
【表２－３１】

化合物番号	構造
189	
190	
191	
192	

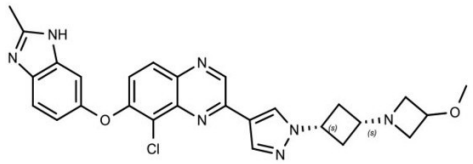
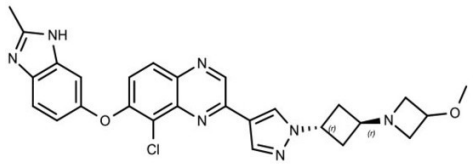
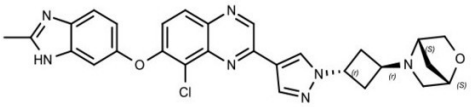
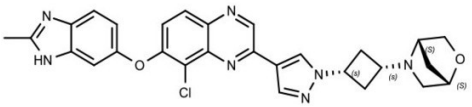
【表２－３２】

化合物番号	構造
193	
194	
195	
196	

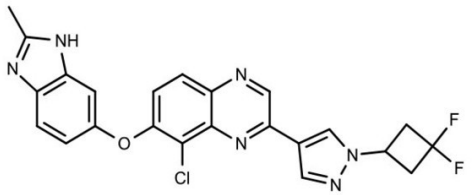
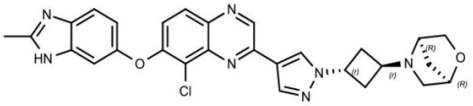
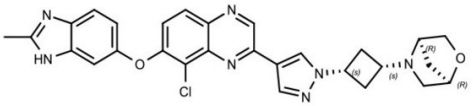
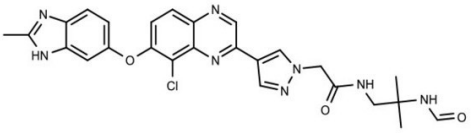
【表２－３３】

化合物番号	構造
197	
198	
199	
200	

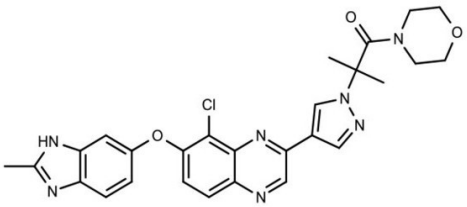
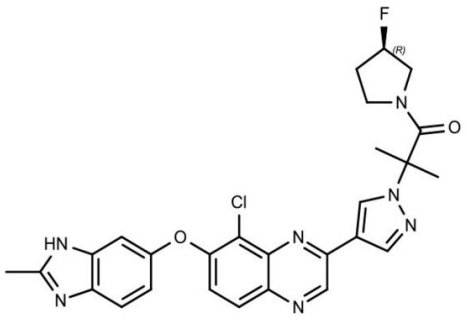
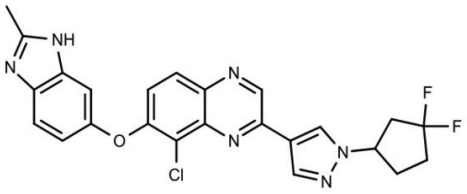
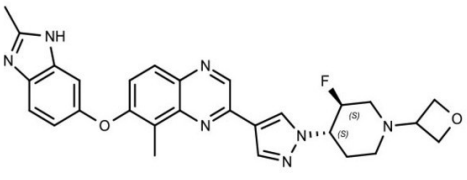
【表２－３４】

化合物番号	構造
201	
202	
203	
204	

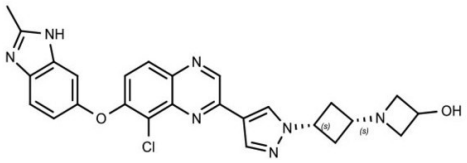
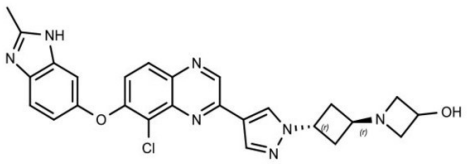
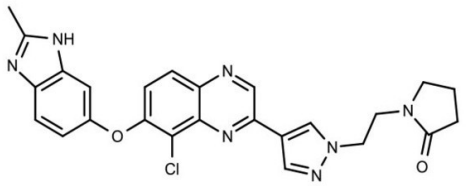
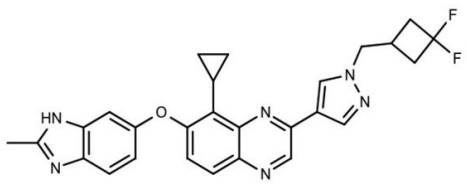
【表２－３５】

化合物番号	構造
205	
206	
207	
208	

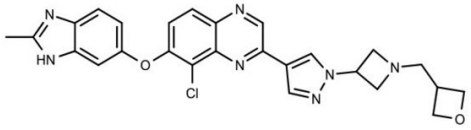
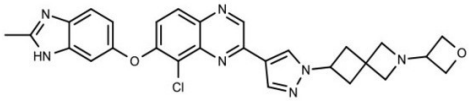
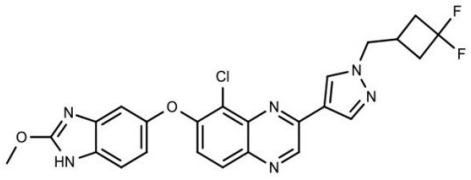
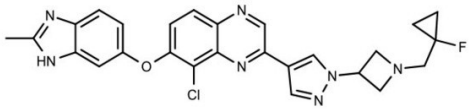
【表２－３６】

化合物番号	構造
209	
210	
211	
212	

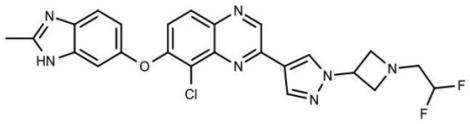
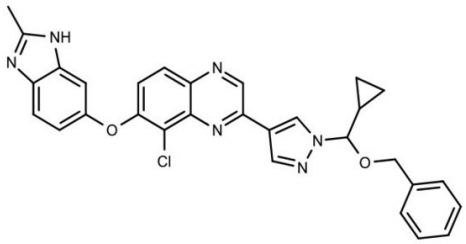
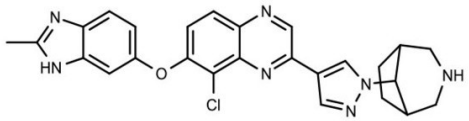
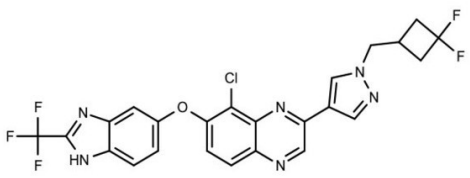
【表２－３７】

化合物番号	構造
213	
214	
215	
216	

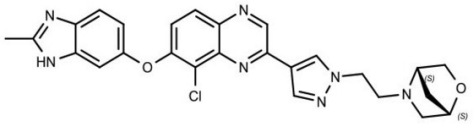
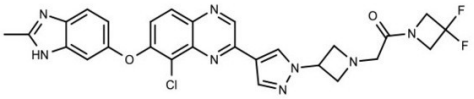
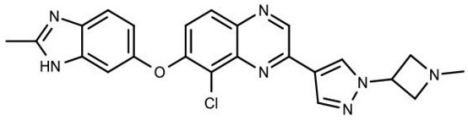
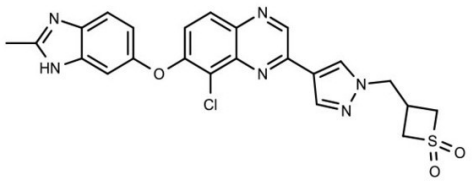
【表２－３８】

化合物番号	構造
217	
218	
219	
220	

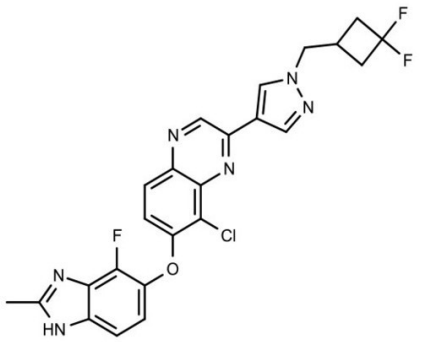
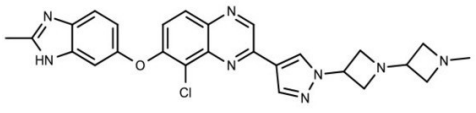
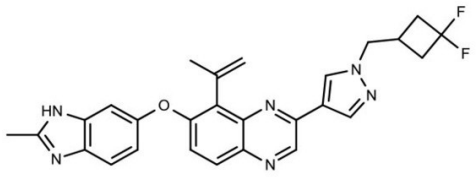
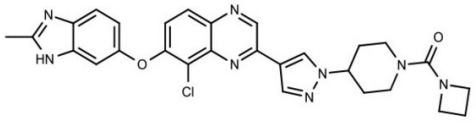
【表２－３９】

化合物番号	構造
221	
222	
223	
224	

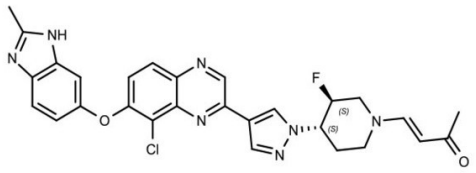
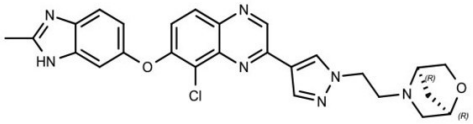
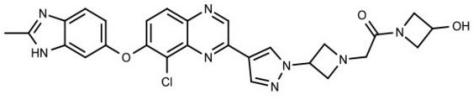
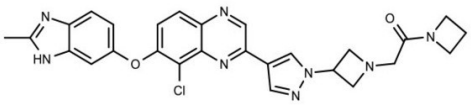
【表２－４０】

化合物番号	構造
225	
226	
227	
228	

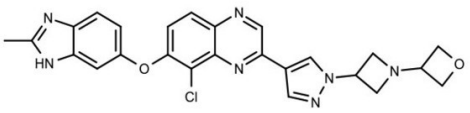
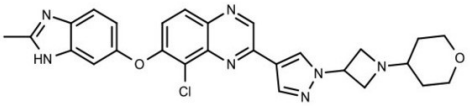
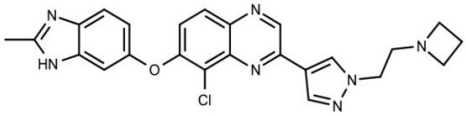
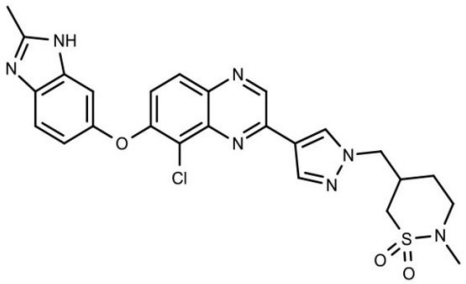
【表２－４１】

化合物番号	構造
229	
230	
231	
232	

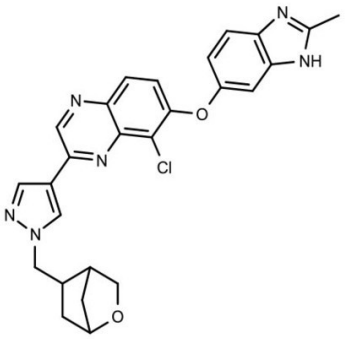
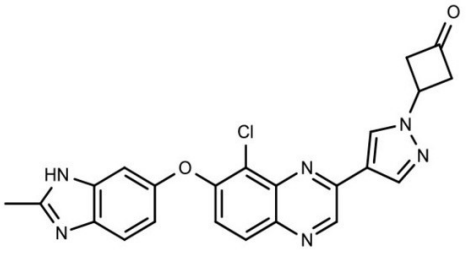
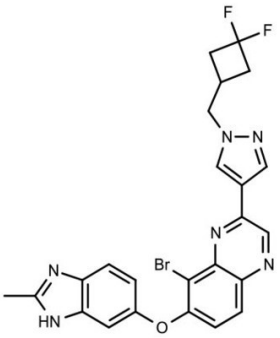
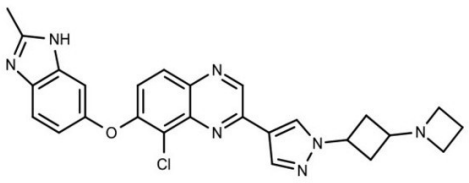
【表２－４２】

化合物番号	構造
233	
234	
235	
236	

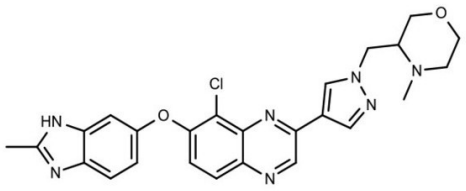
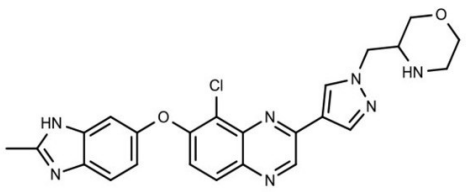
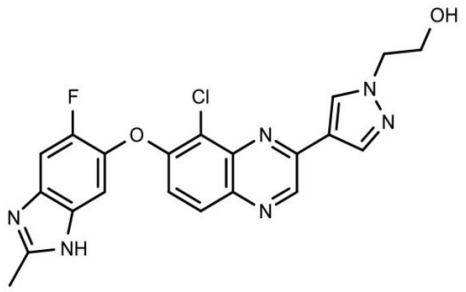
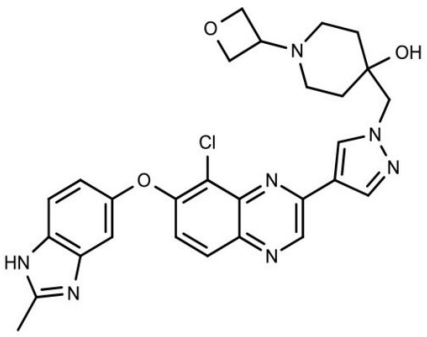
【表２－４３】

化合物番号	構造
237	
238	
239	
240	

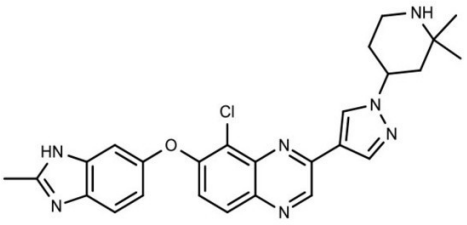
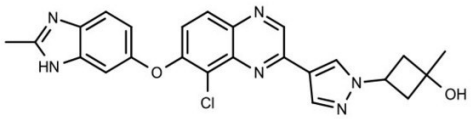
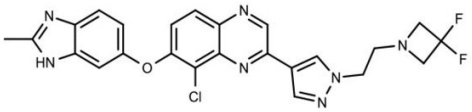
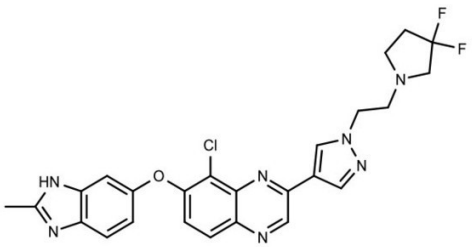
【表２－４４】

化合物番号	構造
241	
242	
243	
244	

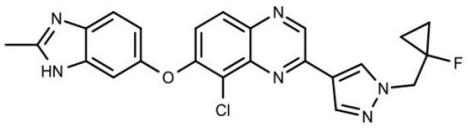
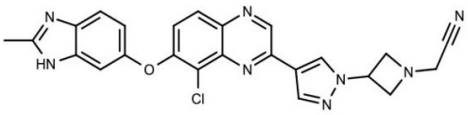
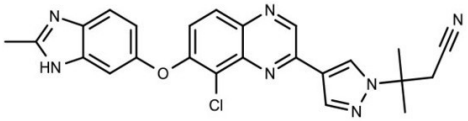
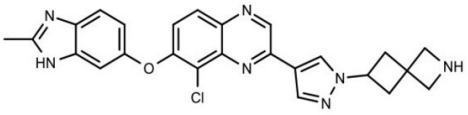
【表２－４５】

化合物番号	構造
245	
246	
247	
248	

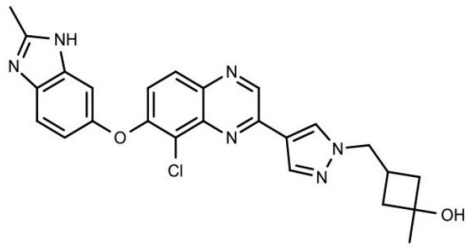
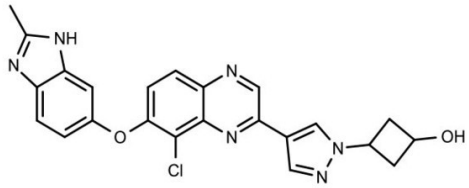
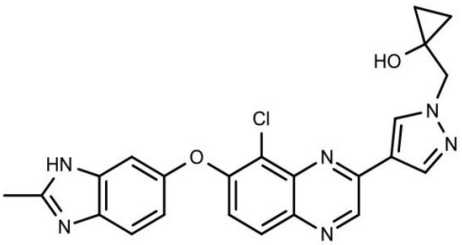
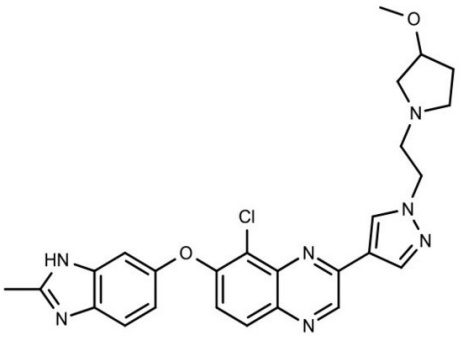
【表２－４６】

化合物番号	構造
249	
250	
251	
252	

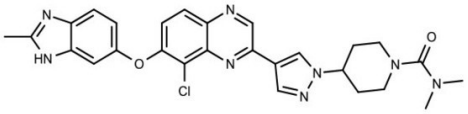
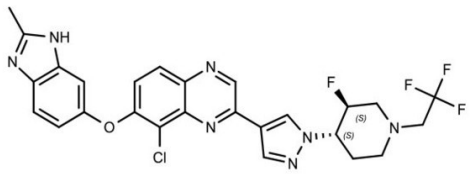
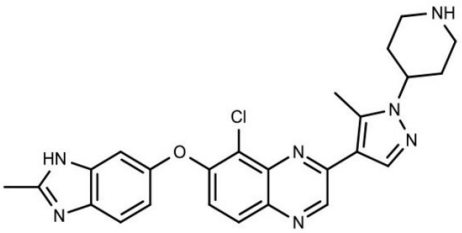
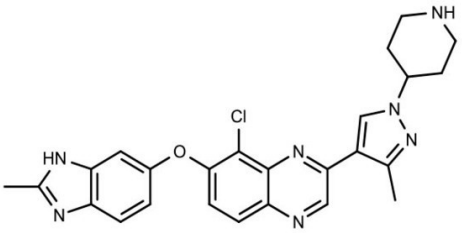
【表２－４７】

化合物番号	構造
253	
254	
255	
256	

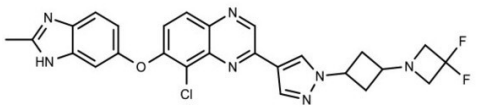
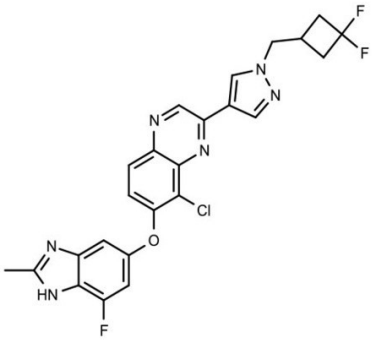
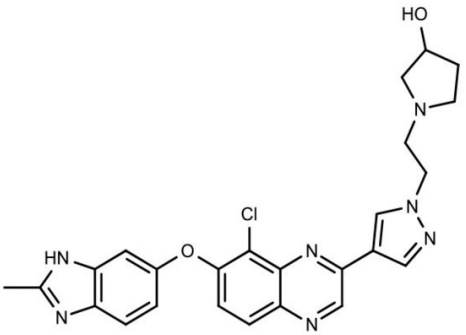
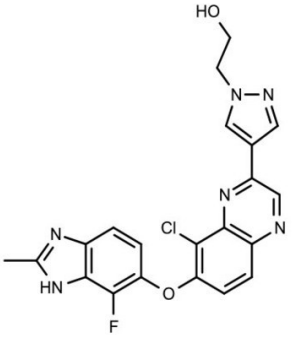
【表２－４８】

化合物番号	構造
257	
258	
259	
260	

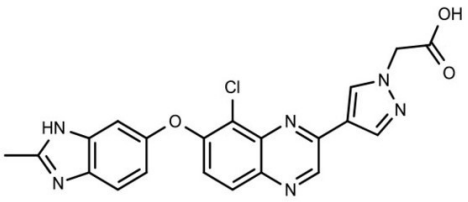
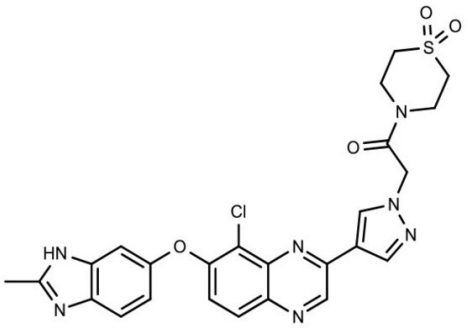
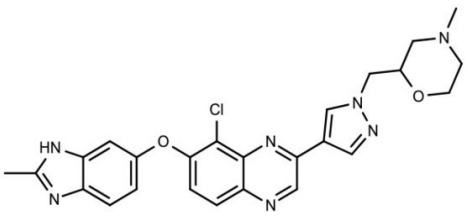
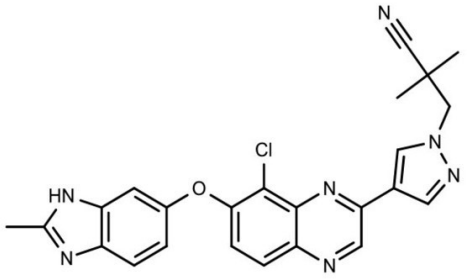
【表２－４９】

化合物番号	構造
261	
262	
263	
264	

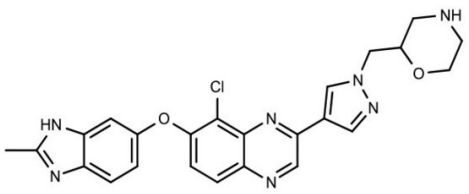
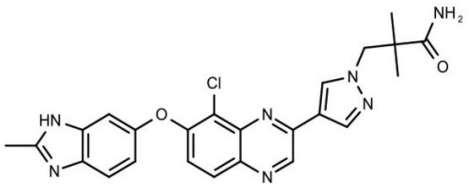
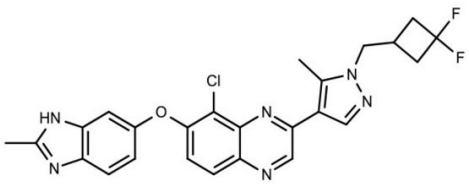
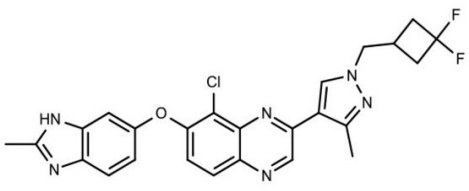
【表２－５０】

化合物番号	構造
265	
266	
267	
268	

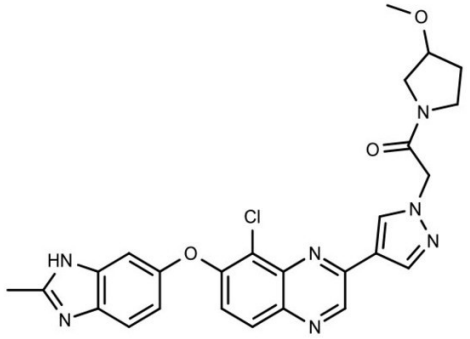
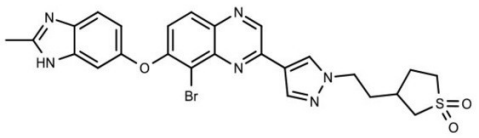
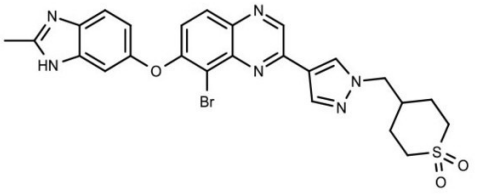
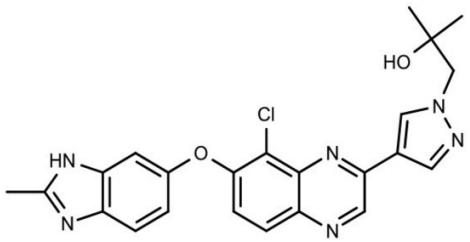
【表２－５１】

化合物番号	構造
269	
270	
271	
272	

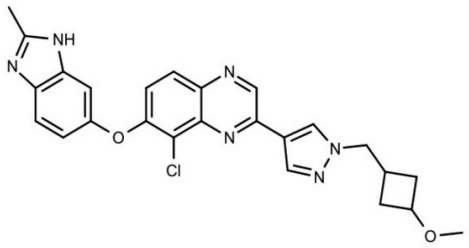
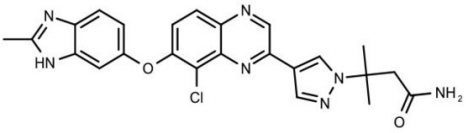
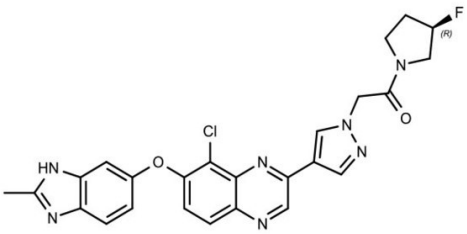
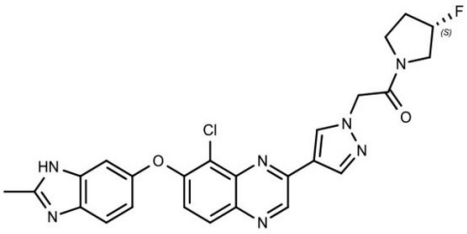
【表２－５２】

化合物番号	構造
273	
274	
275	
276	

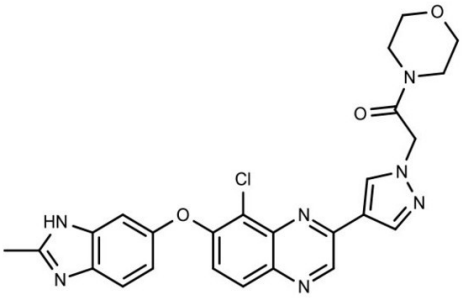
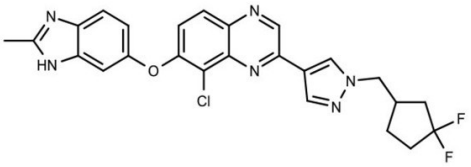
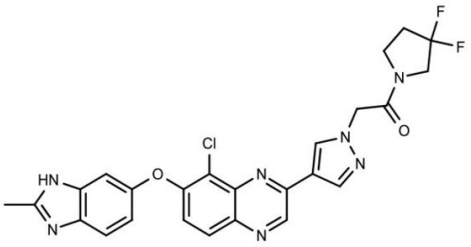
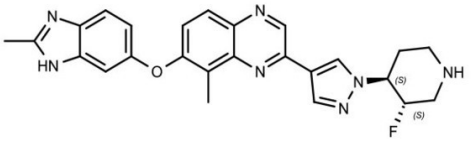
【表２－５３】

化合物番号	構造
277	
278	
279	
280	

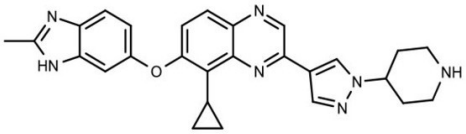
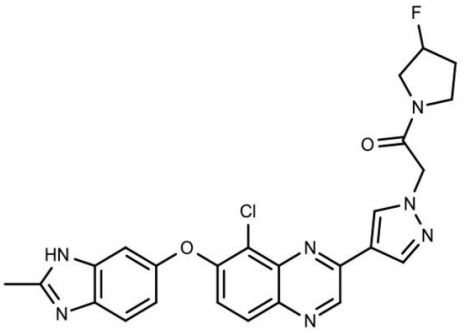
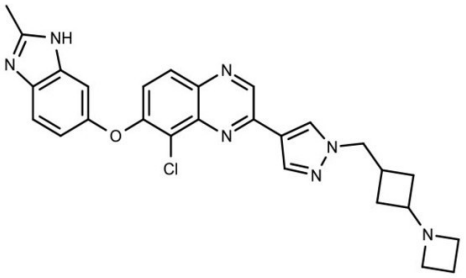
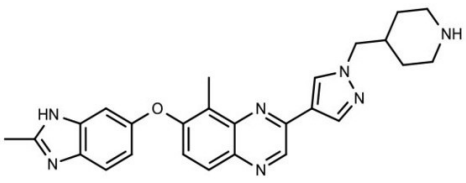
【表２－５４】

化合物番号	構造
281	
282	
283	
284	

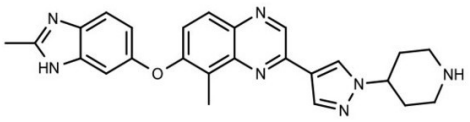
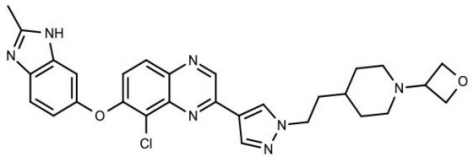
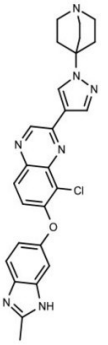
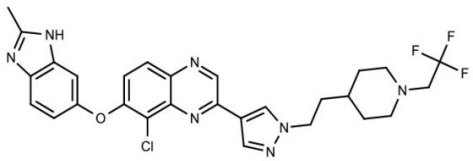
【表２－５５】

化合物番号	構造
285	
286	
287	
288	

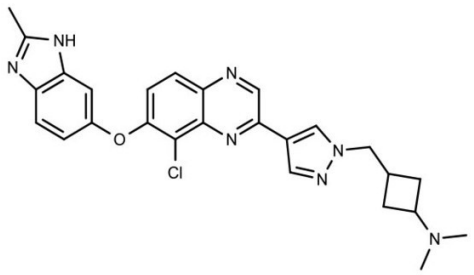
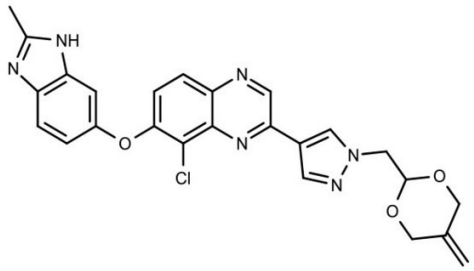
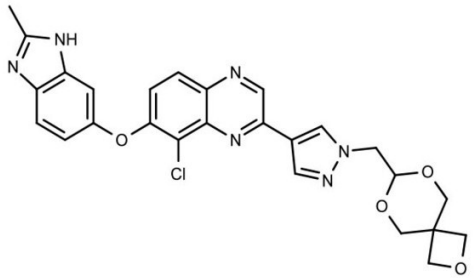
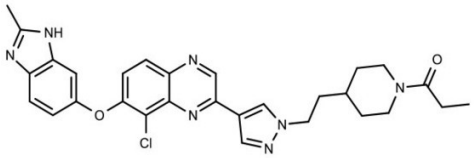
【表２－５６】

化合物番号	構造
289	
290	
291	
292	

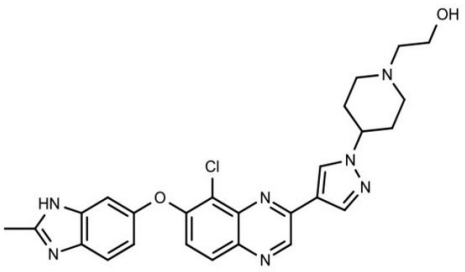
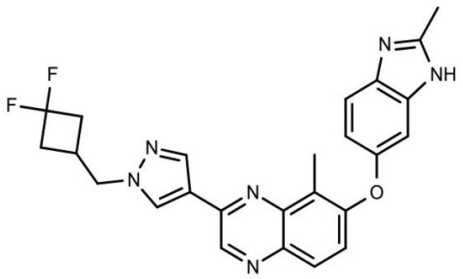
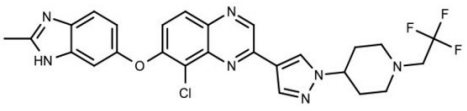
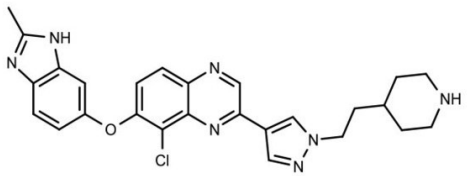
【表２－５７】

化合物番号	構造
293	
294	
295	
296	

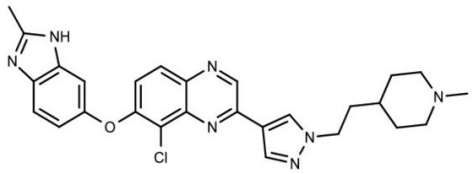
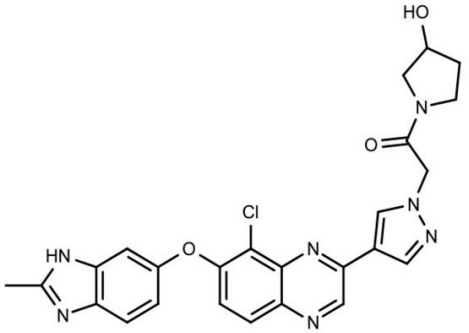
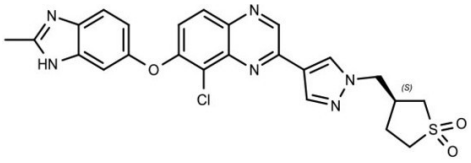
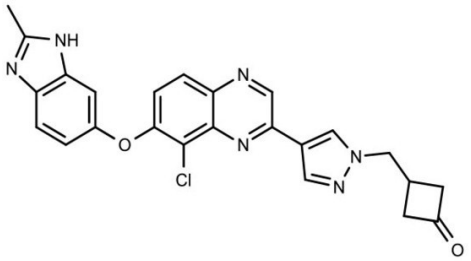
【表２－５８】

化合物番号	構造
297	
298	
299	
300	

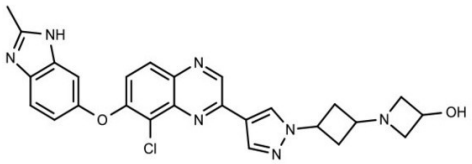
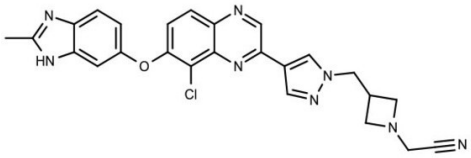
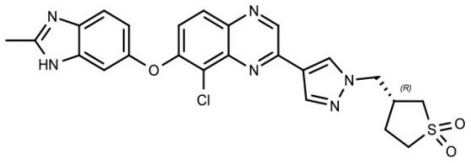
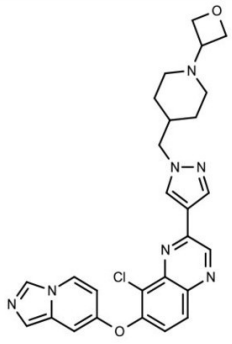
【表２－５９】

化合物番号	構造
301	
302	
303	
304	

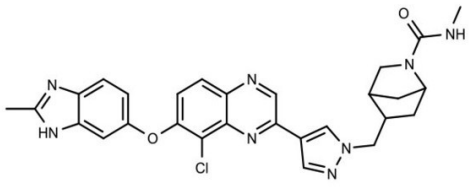
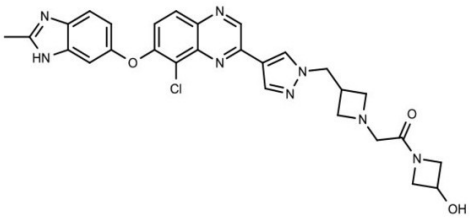
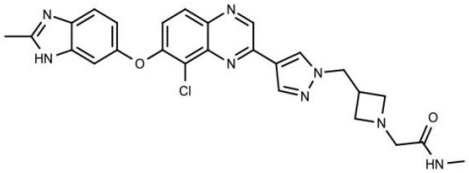
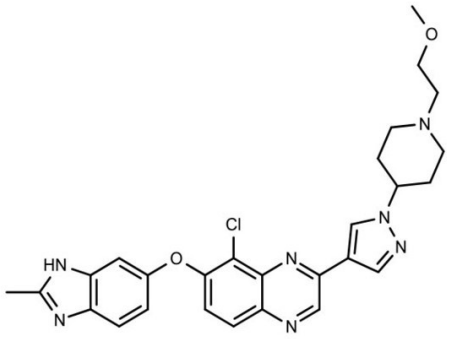
【表２－６０】

化合物番号	構造
305	
306	
307	
308	

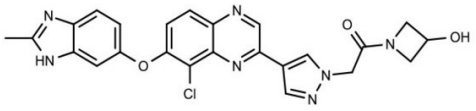
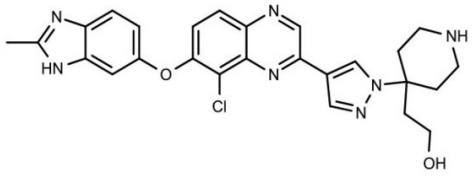
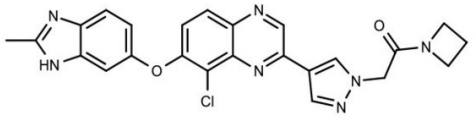
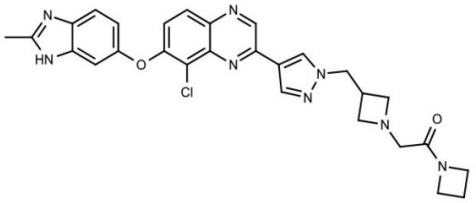
【表２－６１】

化合物番号	構造
309	
310	
311	
312	

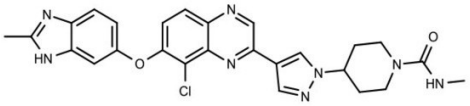
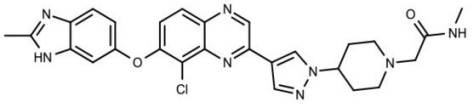
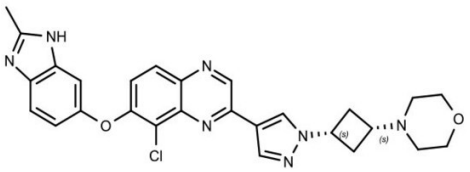
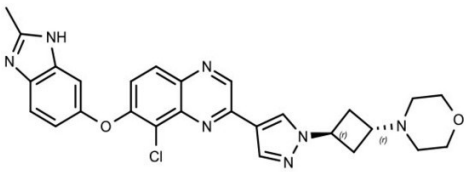
【表２－６２】

化合物番号	構造
313	
314	
315	
316	

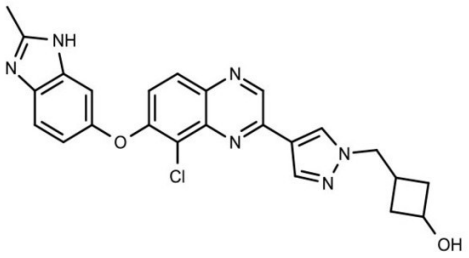
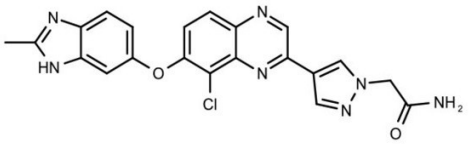
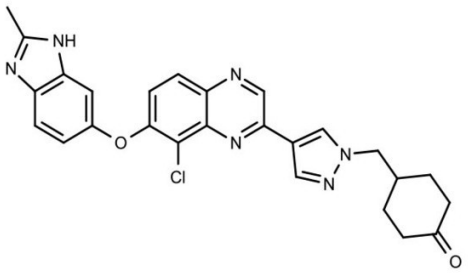
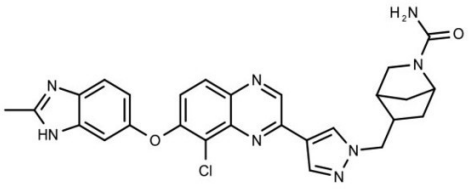
【表２－６３】

化合物番号	構造
317	
318	
319	
320	

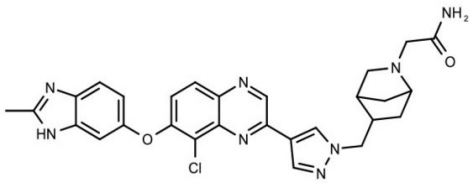
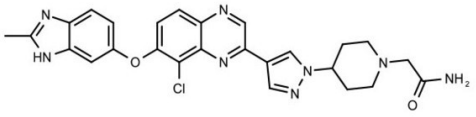
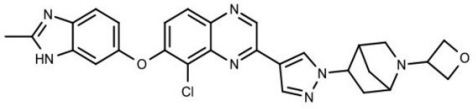
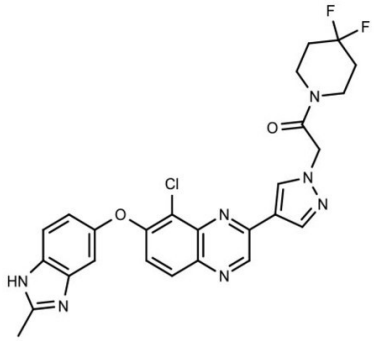
【表２－６４】

化合物番号	構造
321	
322	
323	
324	

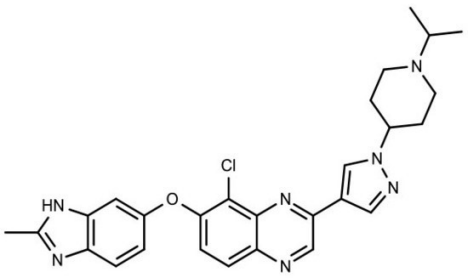
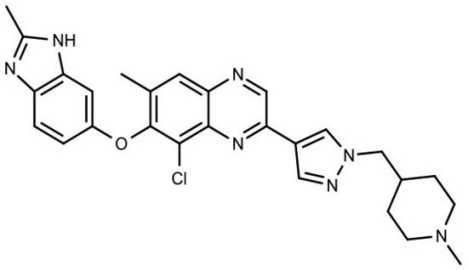
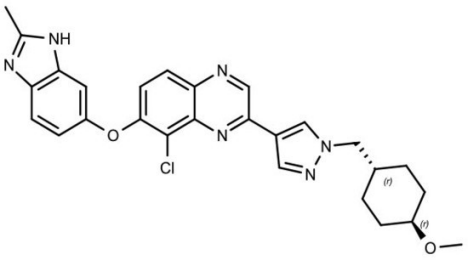
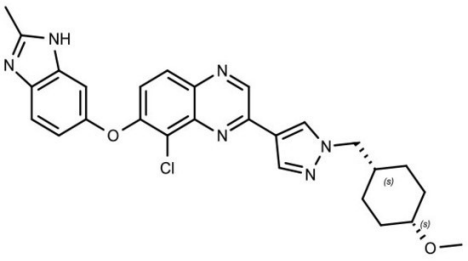
【表２－６５】

化合物番号	構造
325	
326	
327	
328	

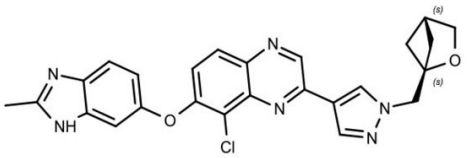
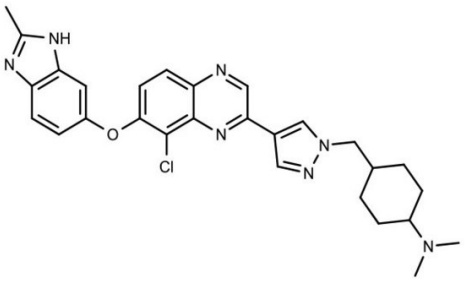
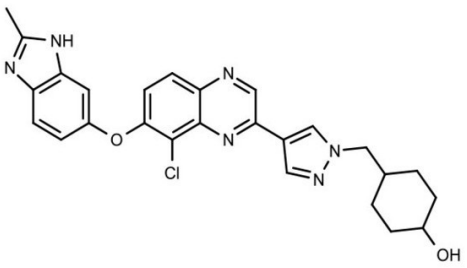
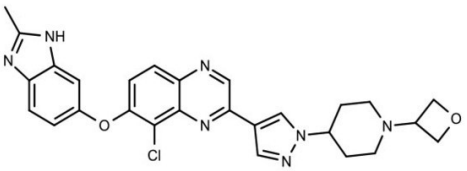
【表２－６６】

化合物番号	構造
329	
330	
331	
332	

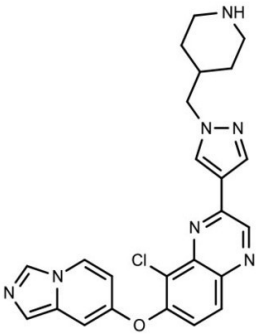
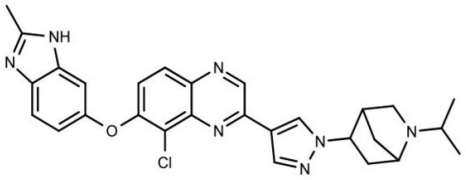
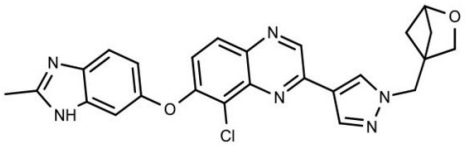
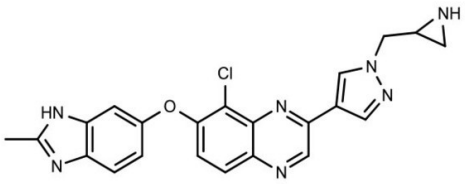
【表２－６７】

化合物番号	構造
333	
334	
335	
336	

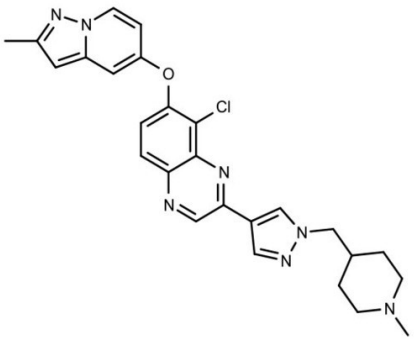
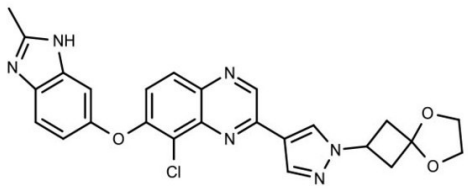
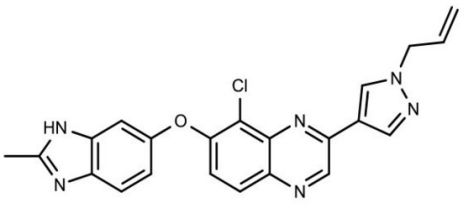
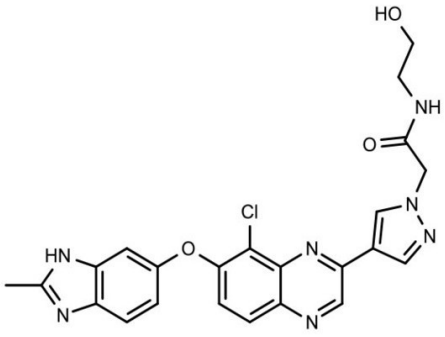
【表２－６８】

化合物番号	構造
337	
338	
339	
340	

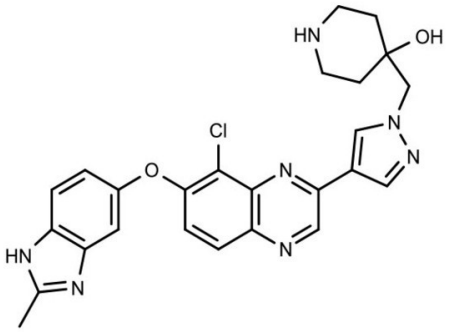
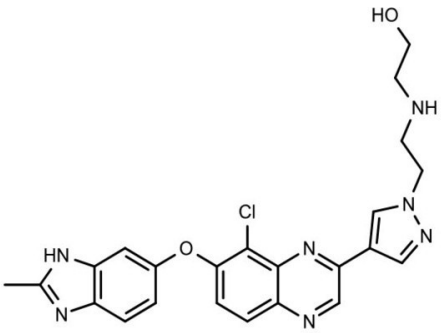
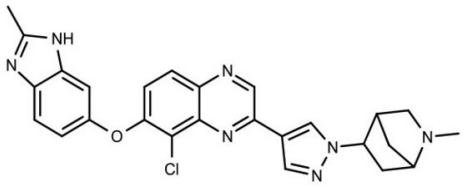
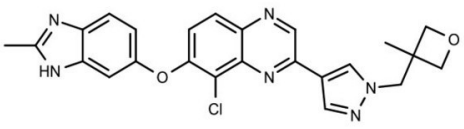
【表２－６９】

化合物番号	構造
341	
342	
343	
344	

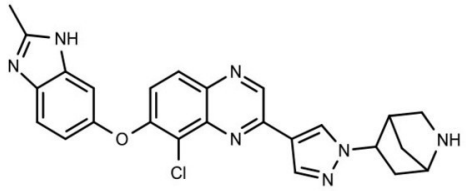
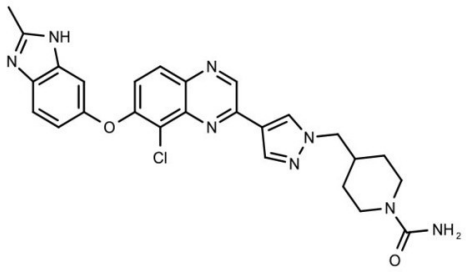
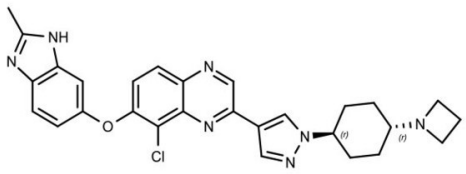
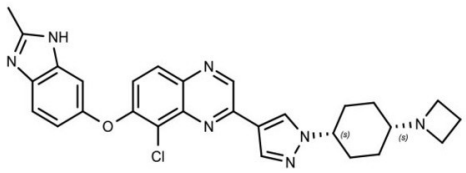
【表２－７０】

化合物番号	構造
345	
346	
347	
348	

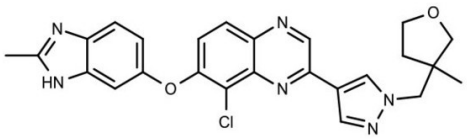
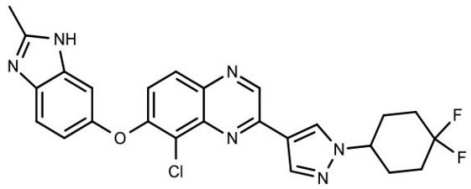
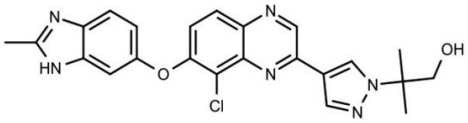
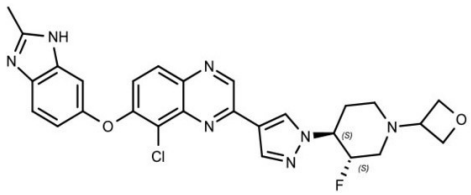
【表２－７１】

化合物番号	構造
349	
350	
351	
352	

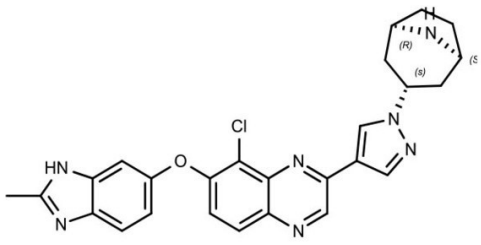
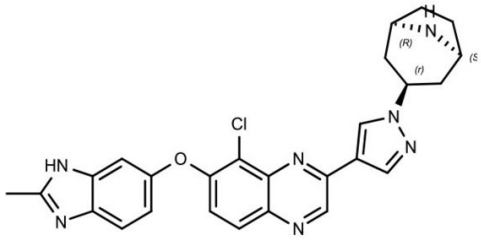
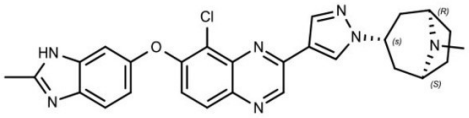
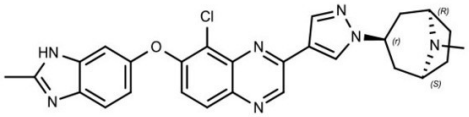
【表２－７２】

化合物番号	構造
353	
354	
355	
356	

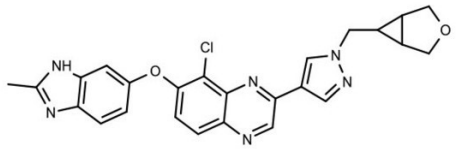
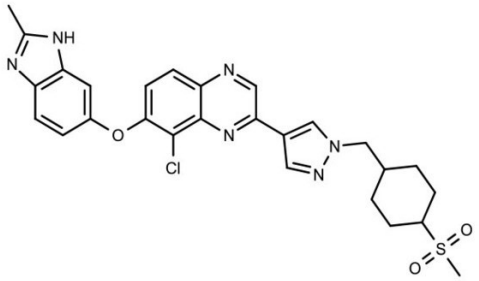
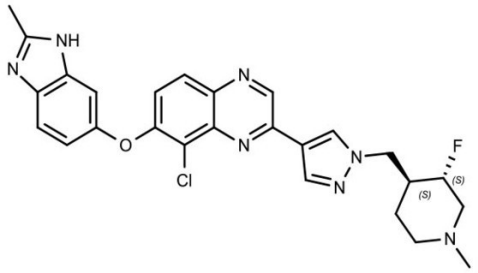
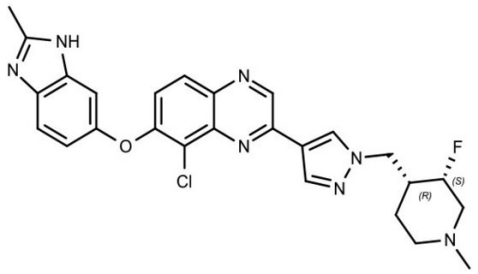
【表２－７３】

化合物番号	構造
357	
358	
359	
360	

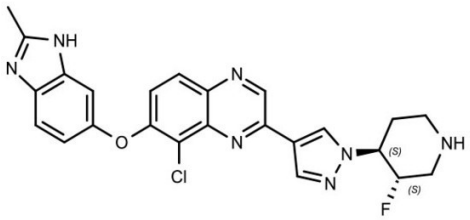
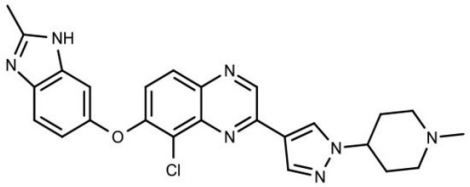
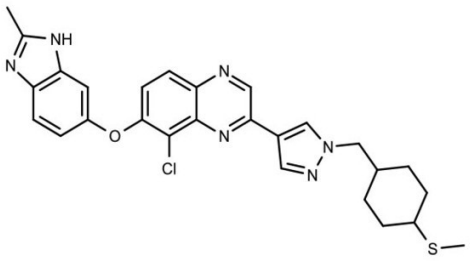
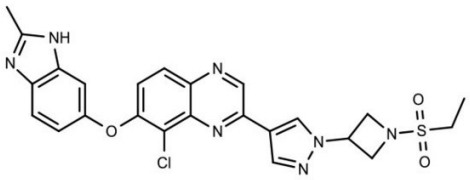
【表２－７４】

化合物番号	構造
361	
362	
363	
364	

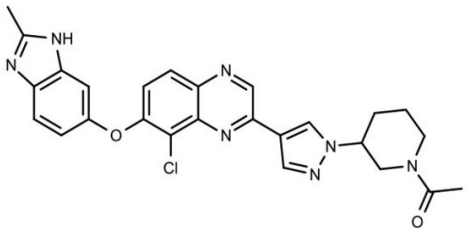
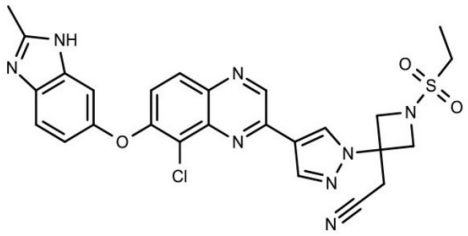
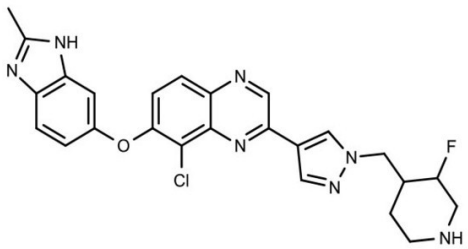
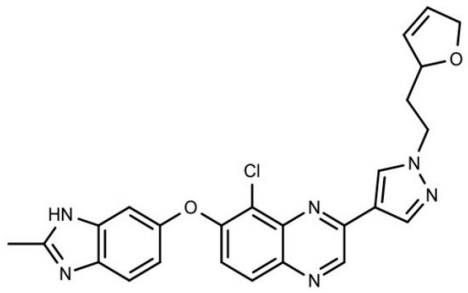
【表２－７５】

化合物番号	構造
365	
366	
367	
368	

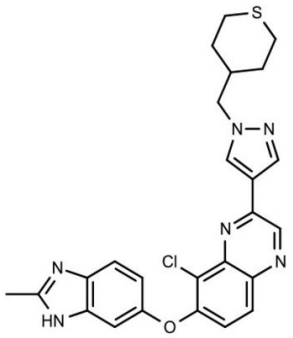
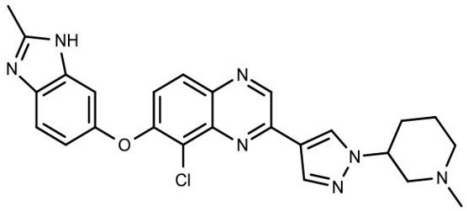
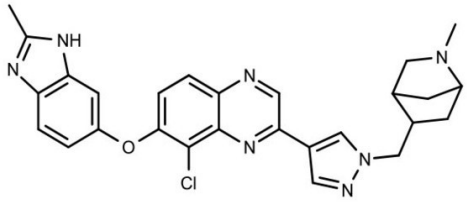
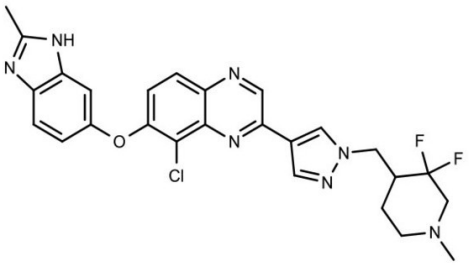
【表２－７６】

化合物番号	構造
369	
370	
371	
372	

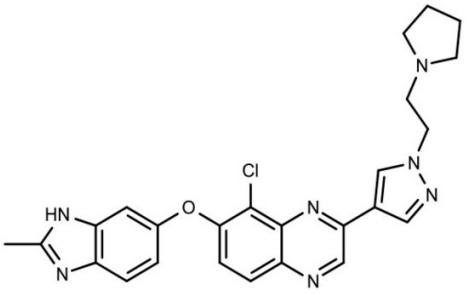
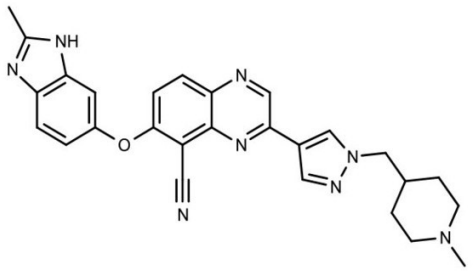
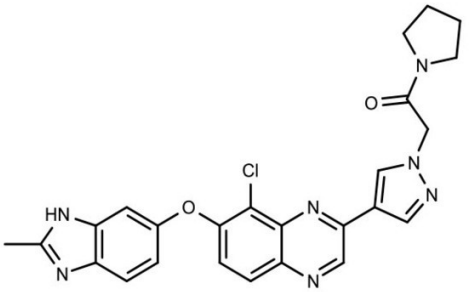
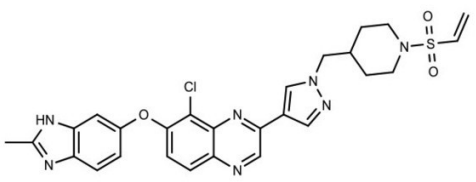
【表２－７７】

化合物番号	構造
373	
374	
375	
376	

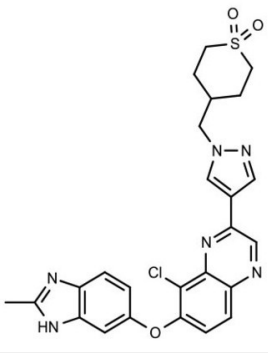
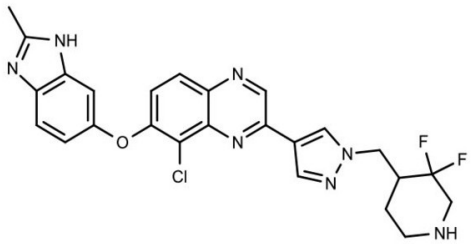
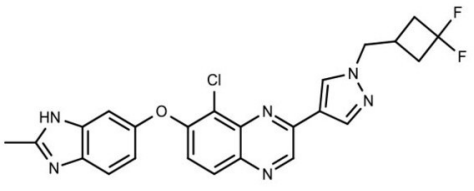
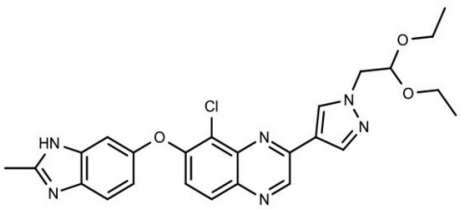
【表２－７８】

化合物番号	構造
377	
378	
379	
380	

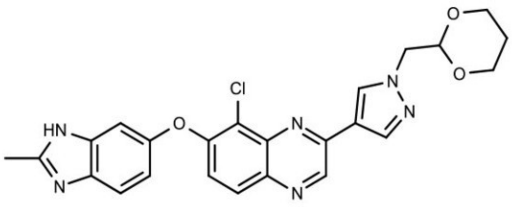
【表２－７９】

化合物番号	構造
381	
382	
383	
384	

【表２－８０】

化合物番号	構造
385	
386	
387	
388	

【表２－８１】

化合物番号	構造
389	

【０４２７】
一部の態様では、本開示は、本明細書に開示される式の化合物のいずれか1つの同位体誘導体(例えば、同位体標識化合物)である化合物を提供する。
【０４２８】
一部の実施形態では、化合物は、表I及び表IIに記載の化合物のいずれか1つの同位体誘導体、又はその薬学的に許容可能な塩である。
【０４２９】
一部の実施形態では、化合物は、表Ｉ及び表ＩＩに記載の化合物のいずれか１つの同位体誘導体である。
【０４３０】
一部の実施形態では、化合物は、表Ｉに記載の化合物のいずれか１つの同位体誘導体、又はその薬学的に許容可能な塩である。
【０４３１】
一部の実施形態では、化合物は、表Ｉに記載の化合物のいずれか１つの同位体誘導体である。
【０４３２】
一部の実施形態では、化合物は、表ＩＩに記載の化合物のいずれか１つの同位体誘導体、又はその薬学的に許容可能な塩である。
【０４３３】
一部の実施形態では、化合物は、表ＩＩに記載の化合物のいずれか１つの同位体誘導体である。
【０４３４】
同位体誘導体は、様々な当技術分野で認識される技術のいずれかを用いて調製され得ることが理解される。例えば、同位体誘導体は、概して、本明細書に記載されるスキーム及び／又は実施例に開示されている手順を実行することによって調製することができ、非同位体標識試薬を同位体標識試薬に置換することによって調製することができる。
【０４３５】
一部の実施形態では、同位体誘導体は、重水素標識化合物である。
【０４３６】
一部の実施形態では、同位体誘導体は、本明細書に開示される式の化合物のいずれか１つの重水素標識化合物である。
【０４３７】
一部の実施形態では、化合物は、表Ｉ及び表ＩＩに記載の化合物のいずれか１つの重水素標識化合物、又はその薬学的に許容可能な塩である。
【０４３８】

一部の実施形態では、化合物は、表Ｉ及び表ＩＩに記載の化合物のいずれか１つの重水素標識化合物である。

【０４３９】

一部の実施形態では、化合物は、表Ｉに記載の化合物のいずれか１つの重水素標識化合物、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【０４４０】

一部の実施形態では、化合物は、表Ｉに記載の化合物のいずれか１つの重水素標識化合物である。

【０４４１】

一部の実施形態では、化合物は、表ＩＩに記載の化合物のいずれか１つの重水素標識化合物、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【０４４２】

一部の実施形態では、化合物は、表ＩＩに記載の化合物のいずれか１つの重水素標識化合物である。

【０４４３】

重水素標識化合物は、０．０１５％である重水素の天然存在量よりもはるかに多い重水素存在量を有する重水素原子を含むことが理解される。

【０４４４】

一部の実施形態では、重水素標識化合物は、各重水素原子に対して少なくとも３５００（各重水素原子において５２．５％の重水素取り込み）、少なくとも４０００（６０％の重水素取り込み）、少なくとも４５００（６７．５％の重水素取り込み）、少なくとも５０００（７５％の重水素）、少なくとも５５００（８２．５％の重水素取り込み）、少なくとも６０００（９０％の重水素取り込み）、少なくとも６３３３．３（９５％の重水素取り込み）、少なくとも６４６６．７（９７％の重水素取り込み）、少なくとも６６００（９９％の重水素取り込み）、又は少なくとも６６３３．３（９９．５％の重水素取り込み）の重水素濃縮係数を有する。本明細書で使用される場合、「重水素濃縮係数」という用語は、重水素の存在量と重水素の天然存在量との間の比を意味する。

【０４４５】

重水素標識化合物は、当技術分野で認識されている様々な技術のいずれかを使用して調製され得ることが理解される。例えば、重水素標識化合物は、概して、本明細書に記載されるスキーム及び／又は実施例に開示されている手順を実行することによって調製することができ、非重水素標識試薬を重水素標識試薬に置換することによって調製することができる。

【０４４６】

前述の重水素原子を含む本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩若しくは溶媒和物は、本発明の範囲内である。更に重水素（すなわち^{2}Ｈ）を用いた置換は、より高い代謝安定性から生じる特定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の延長又は必要用量の減少をもたらし得る。

【０４４７】

疑義を避けるために付言すると、本明細書において、群が「本明細書に記載の」によって修飾される場合、当該群は、最初に出現する最も広範な定義、並びにその群に対する各々及び全ての特定の定義を包含することを理解されたい。

【０４４８】

本開示の化合物の好適な薬学的に許容可能な塩は、例えば、十分に塩基性である本開示の化合物の酸付加塩、例えば、無機酸又は有機酸との酸付加塩であり、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン、トリフルオロ酢酸、ギ酸、クエン酸メタンスルホネート又はマレイン酸、との酸付加塩である。更に、十分に酸性である本開示の化合物の好適な薬学的に許容可能な塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム若しくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム若しくはマグネシウム塩、アンモニウム塩、又は薬学的に許容可能なカチオンを与える有機塩基との塩、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、

ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、又はトリス－（２－ヒドロキシエチル）アミンとの塩である。

【０４４９】

本開示の化合物及びその任意の薬学的に許容可能な塩は、立体異性体、立体異性体の混合物、当該化合物の全ての異性体形態の多形体を含むことが理解されよう。

【０４５０】

本明細書において使用される場合、「異性」という用語は、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合順序又は空間におけるそれらの原子の配置が異なる化合物を意味する。空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いの鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」又は場合によっては光学異性体と呼ばれる。反対のキラリティーの個々のエナンチオマー型の等量を含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【０４５１】

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

【０４５２】

本明細書で使用される場合、「キラル異性体」という用語は、少なくとも１つのキラル中心を有する化合物を意味する。２つ以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして、又は「ジアステレオマー混合物」と呼ばれるジアステレオマーの混合物として存在し得る。１つのキラル中心が存在する場合、そのキラル中心の絶対配置（Ｒ又はＳ）により立体異性体を特徴付けることができる。絶対配置は、キラル中心に結合する置換基の空間における配置を指す。考察中のキラル中心に結合する置換基は、Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｒｕｌｅ ｏｆ Ｃａｈｎ，Ｉｎｇｏｌｄ ａｎｄ Ｐｒｅｌｏｇ（Ｃａｈｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔｅｒ．Ｅｄｉｔ．１９６６，５，３８５；ｅｒｒａｔａ ５１１、Ｃａｈｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．１９６６，７８，４１３、Ｃａｈｎ ａｎｄ Ｉｎｇｏｌｄ，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９５１（Ｌｏｎｄｏｎ），６１２、Ｃａｈｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｉｅｎｔｉａ １９５６，１２，８１、Ｃａｈｎ，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｅｄｕｃ．１９６４，４１，１１６）に従ってランク付けされる。

【０４５３】

本明細書で使用される場合、「幾何異性体」という用語は、その存在により、二重結合又はシクロアルキルリンカー（例えば、１，３－シクロブチル）周りの回転の妨げとなっているジアステレオマーを意味する。これらの立体配置は、Ｃａｈｎ－Ｉｎｇｏｌｄ－Ｐｒｅｌｏｇ則に従って、基が分子内の二重結合の同じ側又は反対側にあることを示す接頭語シス及びトランス、又はＺ及びＥによってその名称が区別される。

【０４５４】

本開示の化合物は、異なるキラル異性体又は幾何異性体として図示され得ることが理解されるべきである。化合物がキラル異性体又は幾何学的異性体形態を有する場合、全ての異性体形態は本開示の範囲に含まれることが意図され、化合物の命名はいかなる異性体形態も除外しないことが理解され、全ての異性体が同レベルの活性を有し得るわけではないことが理解される。

【０４５５】

本開示で論じる構造及び他の化合物は、その全てのアトロプ異性体が含まれることを理解されたい。また、全てのアトロプ異性体が、同じレベルの活性を有するわけではないことも理解されたい。

【０４５６】

本明細書で使用される場合、「アトロプ異性体」は、２つの異性体の原子が空間において異なって配置される一種の立体異性体である。アトロプ異性体では、その存在により、中心結合の周りの大きな基の回転が妨げられることにより回転が制限される。しかし、こ

のようなアトロプ異性体は通常、混合物として存在するが、クロマトグラフィー技術における最近の進歩の結果として、選択された場合には２つのアトロプ異性体の混合物を分離することが可能であった。

【０４５７】

本明細書で使用する場合、用語「互変異性体」は、平衡状態で存在する２つ以上の構造異性体のうちの１つであり、ある異性体から別の異性体に容易に変換される。この変換は、隣接する共役二重結合の入れ替わりを伴う水素原子の形式的な移動をもたらす。互変異性体は、溶液中で互変異性セットの混合物として存在する。互変異性化が可能な溶液では、互変異性体の化学平衡に達する。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒、及びｐＨを含むいくつかの要因に依存する。互変異性化によって相互変換可能な互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。可能な様々なタイプの互変異性のうち、２つが一般的に観察される。ケト－エノール互変異性では、電子と水素原子の同時にシフトが発生する。環状－鎖状互変異性は、糖鎖分子中のアルデヒド基（－ＣＨＯ）が同じ分子中のヒドロキシ基（－ＯＨ）の１つと反応してグルコースによって示されるような環状（リング状）の形態を与える結果として生じる。

【０４５８】

本出願の化合物は、異なる互変異性体として示され得ることを理解されたい。また、化合物が互変異性形態を有する場合、全ての互変異性形態は本出願の範囲に含まれることが意図とされ、化合物の名称はいかなる互変異性形態も排除しないことも理解されるべきである。特定の互変異性体は、他のものよりも高い活性レベルを有し得ることが理解されよう。

【０４５９】

同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の性質若しくは順序又は空間におけるそれらの原子の配置が異なる化合物を「異性体」と呼ぶ。空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いの鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」と呼ばれる。例えば、化合物が不斉中心を有する場合、それが４つの異なる基に結合され、一対のエナンチオマーが存在する可能がある。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けることができ、Ｃａｈｎ及びＰｒｅｌｏｇのＲ及びＳ順序付け規則によって、又は分子が偏光面を回転させ、右旋性又は左旋性として指定される方法（すなわち、それぞれ（＋）又は（‐）異性体として）によって記述される。キラル化合物は、個々のエナンチオマーとして、又はそれらの混合物として存在することができる。等しい割合のエナンチオマーを含有する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【０４６０】

本開示の化合物は、１つ以上の不斉中心を有してもよく、したがって、そのような化合物は、個々の（Ｒ）若しくは（Ｓ）立体異性体として、又はそれらの混合物として生成され得る。別段の示唆がない限り、本明細書及び特許請求の範囲における特定の化合物の説明又は命名は、個々のエナンチオマーと、そのラセミ体又はその他の混合物の両方を含むことが意図される。立体化学の決定及び立体異性体の分離のための方法は、当技術分野で周知であり（「Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」，４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ Ｊ．Ｍａｒｃｈ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１の第４章における考察を参照）、例えば光学活性出発物質からの合成又はラセミ体の分割によるものである。本開示の化合物の一部は、幾何異性体中心（Ｅ異性体及びＺ異性体）を有し得る。本開示は、インフラマソーム阻害活性を有する全ての光学異性体、ジアステレオ異性体、及び幾何異性体並びにそれらの混合物を包含することが理解されるべきである。

【０４６１】

本開示はまた、１つ以上の同位体置換を含む、本明細書に定義される本開示の化合物を包含する。

【０４６２】
本明細書に記載される任意の式の化合物は、該当する場合、化合物自体、並びにそれらの薬学的に許容可能な塩、及びそれらの溶媒和物を含むことが理解される。塩は、例えば、アニオンと、本明細書に開示される置換化合物上の正電荷基（例えば、アミノ）との間に形成され得る。適切なアニオンとしては、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸、重硫酸、スルファミン、硝酸、リン酸、クエン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、グルタミン酸、グルクロン酸、グルタル酸、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、トシレート、サリチル酸、乳酸、ナフタレンスルホン酸、及び酢酸（例えば、トリフルオロ酢酸）が挙げられる。

【０４６３】
本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容可能なアニオン」は、薬学的に許容可能な塩を形成するのに好適なアニオンを指す。同様に、塩はまた、本明細書に開示される置換化合物上のカチオンと負に荷電した基（例えば、カルボン酸）との間に形成されてもよい。適切なカチオンとしては、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、及びアンモニウムカチオン、例えばテトラメチルアンモニウムイオン又はジエチルアミンイオンが挙げられる。本明細書に開示される置換化合物はまた、四級窒素原子を含有する塩を含む。

【０４６４】
本開示の化合物、例えば化合物の塩は、水和形態又は非水和（無水）形態のいずれかで、又は他の溶媒分子との溶媒和物として存在し得ることが理解される。水和物の非限定的な例としては、一水和物及び二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例としては、エタノール溶媒和物及びアセトン溶媒和物などが挙げられる。

【０４６５】
本明細書で使用する場合、「溶媒和物」とは、化学量論量の又は非化学量論量の溶媒のいずれかを含む溶媒付加形態を意味する。いくつかの化合物は、結晶性固体状態で一定のモル比の溶媒分子を捕捉することで、溶媒和物を形成する傾向がある。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコラートである。水和物は、１つ以上の水分子と、水がその分子状態をH_2Oとして保持する物質の１つとの組み合わせによって形成される。

【０４６６】
本明細書で使用される場合、用語「類似体」は、別のものと構造的に類似しているが、組成がわずかに異なる（ある原子を異なる元素の原子で置換する、又は特定の官能基の存在下で、又はある官能基を別の官能基で置換するなど）化合物を指す。したがって、類似体は、参照化合物と、機能及び外観において類似又は同等であるが、構造又は起源においてそうではない化合物である。

【０４６７】
本明細書で使用される場合、用語「誘導体」は、共通のコア構造を有し、本明細書に記載される様々な基で置換される化合物を指す。

【０４６８】
本明細書で使用される場合、用語「生物学的等価体（ｂｉｏｉｓｏｓｔｅｒｅ）」は、ある原子又は原子団の、別の広く類似した原子又は原子団との交換から生じる化合物を指す。生物学的等価体置換の目的は、親化合物と類似の生物学的特性を有する新しい化合物を作成することである。生物学的等価体置換は、物理化学的又はトポロジカルに基づいてもよい。カルボン酸生物学的等価体の例としては、限定されるものではないが、アシルスルホンアミド、テトラゾール、スルホネート、及びホスホネートが挙げられる。例えば、Ｐａｔａｎｉ ａｎｄ ＬａＶｏｉｅ，Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．９６，３１４７－３１７６，１９９６を参照されたい。

【０４６９】
また、本開示の特定の化合物は、溶媒和形態及び非溶媒和形態、例えば、水和形態で存在し得ることも理解されるべきである。好適な薬学的に許容可能な溶媒和物は、例えば、

半水和物、一水和物、二水和物、又は三水和物などの水和物である。本開示は、インフラマソーム阻害活性を有する、このような溶媒和形態の全てを包含することが理解されるべきである。

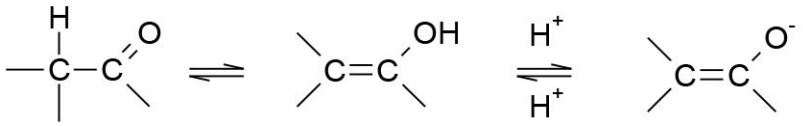
【０４７０】

また、本開示の特定の化合物は多形体を呈してもよく、本開示は、インフラマソーム阻害活性を有する全てのそのような形態、又はその混合物を包含することも理解されるべきである。結晶性物質は、粉末Ｘ線回折分析、示差走査熱量測定、熱重量分析、拡散反射赤外フーリエ変換（ＤＲＩＦＴ）分光法、近赤外（ＮＩＲ）分光法、溶液及び／又は固体核磁気共鳴分光法などの従来的な技術を使用して分析され得ることが一般的に知られている。こうした結晶性物質の含水量は、カールフィッシャー分析によって決定され得る。

【０４７１】

本開示の化合物は、多くの異なる互変異性体で存在してもよく、本開示の化合物への言及は、そのような全ての形態を含む。疑義を避けるために付言すると、化合物がいくつかの互変異性体のうちの１つに存在することができ、１つのみが具体的に記述又は示されている場合でも、他の全てが式（Ｉ）に包含される。互変異性体の例としては、例えば、以下の互変異性体対のように、ケト、エノール及びエノラートの形が含まれる：ケト／エノール（以下に図示）、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオール、及びニトロ／アシニトロ。

【化４９】



ケト　　エノール　　エノラート

【０４７２】

アミン官能基を含有する本開示の化合物はまた、Ｎ－オキシドを形成し得る。アミン官能基を含有する本明細書に開示される化合物に対する本明細書での言及には、Ｎ－オキシドも含まれる。化合物が複数のアミン官能基を含有する場合、１つ以上の窒素原子が酸化されてＮ－オキシドを形成する場合がある。Ｎ－オキシドの特定の例は、三級アミンのＮ－オキシド、又は窒素含有複素環の窒素原子のＮ－オキシドである。Ｎ－オキシドは、対応するアミンを、過酸化水素又は過酸（例えば、ペルオキシカルボン酸）などの酸化剤で処理することによって形成され得る。例えば、Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｊｅｒｒｙ　Ｍａｒｃｈ著，４ｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ　Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，ｐａｇｅｓを参照されたい。より具体的には、Ｎ－オキシドは、例えばジクロロメタンなどの不活性溶媒中で、アミン化合物をメタクロロペルオキシ安息香酸（ｍＣＰＢＡ）と反応させる、Ｌ．Ｗ．Ｄｅａｄｙ（Ｓｙｎ．Ｃｏｍｍ．１９７７，７，５０９－５１４）の手順によって作製することができる。

【０４７３】

本開示の化合物は、ヒト又は動物の体内で分解されて本開示の化合物を放出する、プロドラッグの形態で投与され得る。プロドラッグは、本開示の化合物の物理的特性及び／又は薬物動態特性を変更するために使用され得る。プロドラッグは、本開示の化合物が、特性修飾基が付加され得る好適な基又は置換基を含有する場合に形成され得る。プロドラッグの例としては、本明細書に開示される式のいずれか１つの化合物中のスルホニル尿素基にインビボで切断可能なアルキル又はアシル置換基を含有する誘導体が挙げられる。

【０４７４】

したがって、本開示は、有機合成によって利用可能にされた場合に、及びヒト又は動物の体内でそのプロドラッグの切断によって利用可能にされた場合に、以前に定義された本

開示の化合物が含まれる。したがって、本開示は、有機合成手段によって生成される本開示の化合物、及び前駆体化合物の代謝によってヒト又は動物体内で生成される化合物も含まれ、すなわち本開示の化合物は、合成的に生成された化合物又は代謝的に生成された化合物であってもよい。

【０４７５】

本開示の化合物の適切な薬学的に許容可能なプロドラッグは、望ましくない薬理活性がなく、かつ過度の毒性もない、ヒト又は動物の体への投与に適しているとの合理的な医学的判断に基づくものである。例えば以下の文献で、様々な形態のプロドラッグが記述されている：ａ）Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．４２，ｐ．３０９－３９６，Ｋ．Ｗｉｄｄｅｒ，ｅｔ ａｌ．編（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８５）、ｂ）Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ，Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ編，（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８５）、ｃ）Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ－Ｌａｒｓｅｎ ａｎｄ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ編，Ｃｈａｐｔｅｒ ５「Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ」，Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ著 ｐ．１１３－１９１（１９９１）、ｄ）Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ，８，１－３８（１９９２）、ｅ）Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，７７，２８５（１９８８）、ｆ）Ｎ．Ｋａｋｅｙａ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．，３２，６９２（１９８４）、ｇ）Ｔ．Ｈｉｇｕｃｈｉ ａｎｄ Ｖ．Ｓｔｅｌｌａ，「Ｐｒｏ－Ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ」，Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ，Ｖｏｌｕｍｅ １４、及びｈ）Ｅ．Ｒｏｃｈｅ（編者），「Ｂｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ」，Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，１９８７。

【０４７６】

ヒドロキシ基を有する本開示の化合物の好適な薬学的に許容可能なプロドラッグは、例えば、インビボで切断可能なエステル又はそのエーテルである。ヒドロキシ基を含有する本開示の化合物のインビボで切断可能なエステル又はエーテルは、例えば、ヒト又は動物の体内で切断されて親ヒドロキシ化合物を生成する薬学的に許容可能なエステル又はエーテルである。ヒドロキシ基に対する好適な薬学的に許容可能なエステル形成基には、リン酸エステル（ホスホラミド環状エステルを含む）などの無機エステルが含まれる。ヒドロキシ基に対する更に好適な薬学的に許容可能なエステル形成基としては、例えばアセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル並びに置換ベンゾイル及びフェニルアセチル基などのＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルカノイル基、例えばエトキシカルボニル、Ｎ，Ｎ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）$_{2}$カルバモイル、２－ジアルキルアミノアセチル、及び２－カルボキシアセチル基などのＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルコキシカルボニル基が挙げられる。フェニルアセチル基及びベンゾイル基上の環置換基の例としては、アミノメチル、Ｎ－アルキルアミノメチル、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン－１－イルメチル、及び４－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）ピペラジン－１－イルメチルが挙げられる。ヒドロキシ基に対する好適な薬学的に許容可能なエーテル形成基には、アセトキシメチル及びピバロイルオキシメチル基などのα－アシルオキシアルキル基が含まれる。

【０４７７】

カルボキシ基を有する本開示の化合物の好適な薬学的に許容可能なプロドラッグは、例えば　そのインビボ切断可能アミド、例えば、アンモニアなどのアミン、メチルアミンなどのＣ$_{1-4}$アルキルアミン、例えばジメチルアミン、Ｎ－エチル‐Ｎ－メチルアミン若しくはジエチルアミンなどの（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）$_{2}$アミン、２－メトキシエチルアミンなどのＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシ－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{4}$アルキルアミン、例えばベンジルアミンなどのフェニル‐Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルアミンなどのアミンで形成されるアミド、並びに例えばグリシン又はそのエステルなどのアミノ酸である。

【０４７８】

アミノ基を有する本開示の化合物の好適な薬学的に許容可能なプロドラッグは、例えば、そのインビボで切断可能なアミド誘導体である。アミノ基由来の好適な薬学的に許容可能なアミドとしては、例えば、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル、並びに置換ベンゾイル及びフェニルアセチル基などのC_1－C_{10}アルカノイル基で形成されるアミドが挙げられる。フェニルアセチル基及びベンゾイル基上の環置換基の例としては、アミノメチル、Ｎ－アルキルアミノメチル、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン－１－イルメチル、及び４－（C_1－C_4アルキル）ピペラジン－１－イルメチルが挙げられる。

【０４７９】

本開示の化合物のインビボ効果は、本開示の化合物の投与後にヒト又は動物の体内で形成される１つ以上の代謝産物によって部分的に発揮され得る。本明細書で前述したように、本開示の化合物のインビボ効果は、前駆体化合物（プロドラッグ）の代謝によっても発揮され得る。

【０４８０】

合成方法

一部の態様では、本開示は、本明細書に開示される化合物を調製する方法を提供する。

【０４８１】

一部の態様では、本開示は、本明細書に記載される１つ以上のステップを含む、化合物を調製する方法を提供する。

【０４８２】

一部の態様では、本開示は、本明細書に記載される化合物を調製するための方法によって得ることができる、それによって得られる、又はそれによって直接得られる化合物を提供する。

【０４８３】

一部の態様では、本開示は、本明細書に記載される化合物を調製するための方法に使用するのに好適な中間体を提供する。

【０４８４】

本開示の化合物は、当該技術分野で既知の任意の好適な技法により調製され得る。これらの化合物の調製のための特定のプロセスは、付随する実施例で更に記載される。

【０４８５】

本明細書に記載の合成方法の説明において、及び出発物質を調製するために使用される任意に言及される合成方法において、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験期間、及びワークアップ手順の選択を含む、全ての提案される反応条件は、当業者によって選択され得ることが理解されるべきである。

【０４８６】

有機合成の当業者ならば、分子の様々な部分に存在する官能基が、利用される試薬及び反応条件と適合性がなければならないことは理解される。

【０４８７】

本明細書に定義されるプロセスにおける本開示の化合物の合成中、又はある特定の出発物質の合成中に、ある特定の置換基を保護して、それらの望ましくない反応を防止することが望ましい場合があることが理解されるであろう。熟練の化学者であれば、そのような保護が必要である場合、及びそのような保護基をどのように配置し、後に除去するかを理解するであろう。保護基の例については、主題についての多くの一般的なテキストのうちの１つ、例えば、Ｔｈｅｏｄｏｒａ Ｇｒｅｅｎ著「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」（出版社：Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ）を参照されたい。保護基は、問題の保護基の除去に適した、文献に記載の又は熟練の化学者に既知の任意の従来の方法によって除去することができ、そのような方法は、分子中の他の箇所の基への妨害を最小限に抑えながら保護基の除去をもたらすように選択される。したがって、反応物が、例えば、アミノ、カルボキシ、又はヒドロキシなどの基を含む場合、本明細書に記述される反応の一部において基を保護することが望ましい場

合がある。

【０４８８】

例として、アミノ基又はアルキルアミノ基の適切な保護基は、例えば、アシル基、例えばアセチルなどのアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、又はｔ‐ブトキシカルボニル基、アリールメトキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル基、又はアロイル基、例えばベンゾイルである。上記の保護基の脱保護条件は、保護基の選択によって必然的に変化する。したがって、例えば、アルカノイル若しくはアルコキシカルボニル基又はアロイル基などのアシル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムなどの適切な塩基による加水分解によって除去され得る。あるいは、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基などのアシル基は、例えば、塩酸、硫酸若しくはリン酸若しくはトリフルオロ酢酸などの適切な酸での処理によって除去することができ、ベンジルオキシカルボニル基などのアリールメトキシカルボニル基は、例えば、パラジウム炭素などの触媒による水素化によって、又は例えばホウ素トリス（トリフルオロ酢酸）などのルイス酸での処理によって、除去することができる。一級アミノ基に対する適切な代替保護基は、例えばフタロイル基であり、これはアルキルアミン、例えばジメチルアミノプロピルアミン、又はヒドラジンによる処理によって除去され得る。

【０４８９】

ヒドロキシ基に対する適切な保護基は、例えば、アシル基、例えばアセチルなどのアルカノイル基、アロイル基、例えばベンゾイル、又はアリールメチル基、例えばベンジルである。上記の保護基の脱保護条件は、保護基の選択によって必然的に変化する。したがって、例えば、アルカノイル又はアロイル基などのアシル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、ナトリウム又はアンモニアなどの適切な塩基を用いた加水分解によって除去され得る。あるいは、ベンジル基などのアリールメチル基は、例えば、パラジウム炭素などの触媒による水素化によって除去され得る。

【０４９０】

カルボキシ基に対する好適な保護基は、例えばエステル化基であり、例えば、水酸化ナトリウムなどの塩基による加水分解によって除去され得るメチル基若しくはエチル基、又は例えば、酸、例えばトリフルオロ酢酸などの有機酸による処理によって除去され得るｔｅｒｔ－ブチル基、又は例えば、パラジウム炭素などの触媒による水素化によって除去され得るベンジル基である。

【０４９１】

本開示の化合物が本明細書に定義されるプロセスのいずれか１つによって合成されると、プロセスは次いで、以下の追加のステップを更に含み得る：（ｉ）存在する任意の保護基を除去するステップ、（ｉｉ）本開示の化合物を本開示の別の化合物に変換するステップ、（ｉｉｉ）その薬学的に許容可能な塩、水和物、若しくは溶媒和物を形成するステップ、及び／又は（ｉｖ）そのプロドラッグを形成するステップ。

【０４９２】

本開示の結果として生じる化合物は、当技術分野で周知の技術を使用して単離及び精製することができる。

【０４９３】

好都合には、化合物の反応は、それぞれの反応条件下では不活性であることが好ましい好適な溶媒の存在下で行われる。好適な溶媒の例は、限定されるものではないが、炭化水素、例えばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン若しくはキシレン；塩素化炭化水素、例えばトリクロルエチレン、１，２－ジクロロエタン、テトラクロロメタン、クロロホルム若しくはジクロロメタン；アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ｎ－プロパノール、ｎ－ブタノール若しくはｔｅｒｔ－ブタノール；エーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、２－メチルテトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル（ＣＰＭＥ）、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）若しくはジオキサン；グリコールエーテル、例え

ばエチレングリコールモノメチル若しくはモノエチルエーテル又はエチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）；ケトン、例えばアセトン、メチルイソブチルケトン（ＭＩＢＫ）若しくはブタノン；アミド、例えばアセトアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）若しくはＮ－メチルピロリジノン（ＮＭＰ）；ニトリル、例えばアセトニトリル；スルホキシド、例えばジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）；ニトロ化合物、例えばニトロメタン又はニトロベンゼン；エステル、例えば酢酸エチル若しくは酢酸メチル、あるいは上記溶媒の混合物、又は水との混合物を含む。

【０４９４】

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

【０４９５】

反応時間は一般に、それぞれの化合物の反応性及びそれぞれの反応条件に応じて、ほんの数分から数日の範囲にある。適切な反応時間は、当技術分野で公知の方法、例えば、反応モニタリングによって容易に決定可能である。上述の反応温度に基づいて、好適な反応時間は、一般に１０分～４８時間の範囲にある。

【０４９６】

更に、本明細書に記載される手順を当技術分野の手順と併せて利用することによって本開示の追加の化合物を容易に調製することができる。当業者であれば、以下の調製手順の条件及びプロセスの既知の変形が、これらの化合物を調製するために使用され得ることを容易に理解するであろう。

【０４９７】

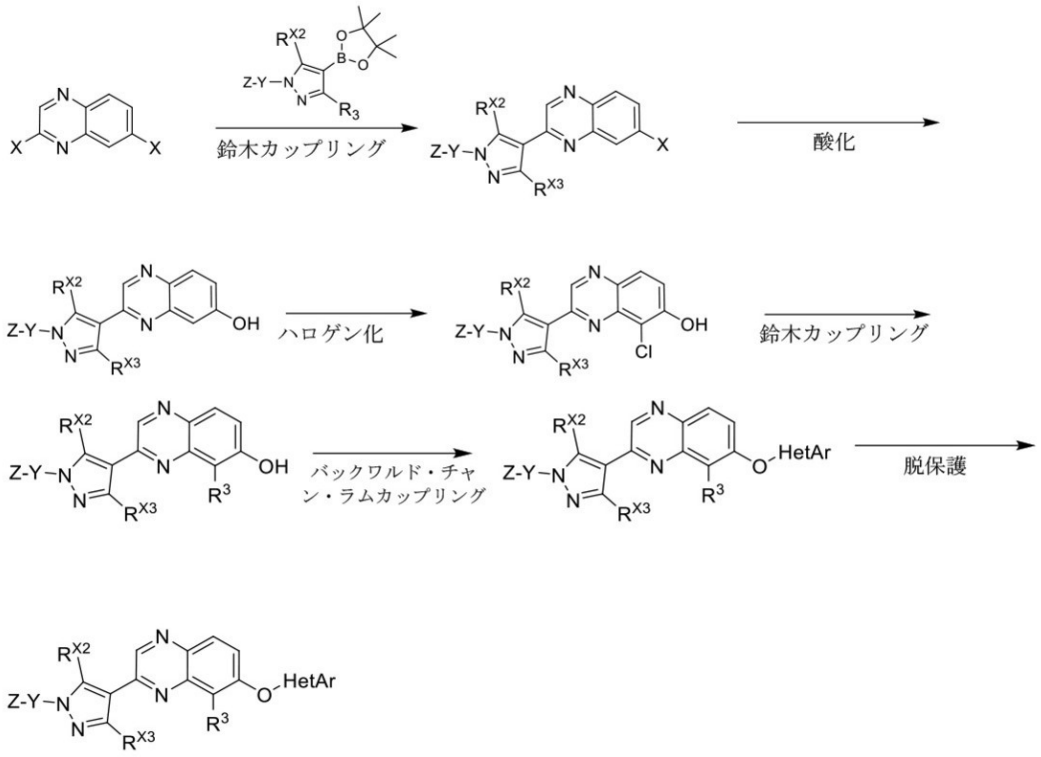
有機合成の当業者によって理解されるように、本開示の化合物は、様々な合成経路によって容易に入手可能であり、そのうちの一部が付随する実施例において例示される。当業者は、本開示の化合物を得るために、どの種類の試薬及び反応条件を使用するか、並びに任意の特定の場合において、必要又は有用な場合はいつでも、それらがとのように適用及び適応されるべきかを容易に認識するだろう。更に、本開示の化合物の一部は、本開示の他の化合物を好適な条件下で反応させることによって、例えば、本開示の化合物又はその好適な前駆体分子中に存在する１つの特定の官能基を、還元、酸化、付加、又は置換反応のような標準的な合成方法を適用することにより別のものに変換することによって、容易に合成することができ、これらの方法は当業者には周知である。同様に、当業者は、必要又は有用な場合はいつでも、合成保護（又は保護）基を適用するであろう、好適な保護基それらを導入し除去するための方法は、化学合成の当業者には周知であり、例えば、Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ（２００６）（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ）により詳細に記載されている。

【０４９８】

本出願の化合物の調製のための一般的経路は、スキーム１及びスキーム２に記載されている。

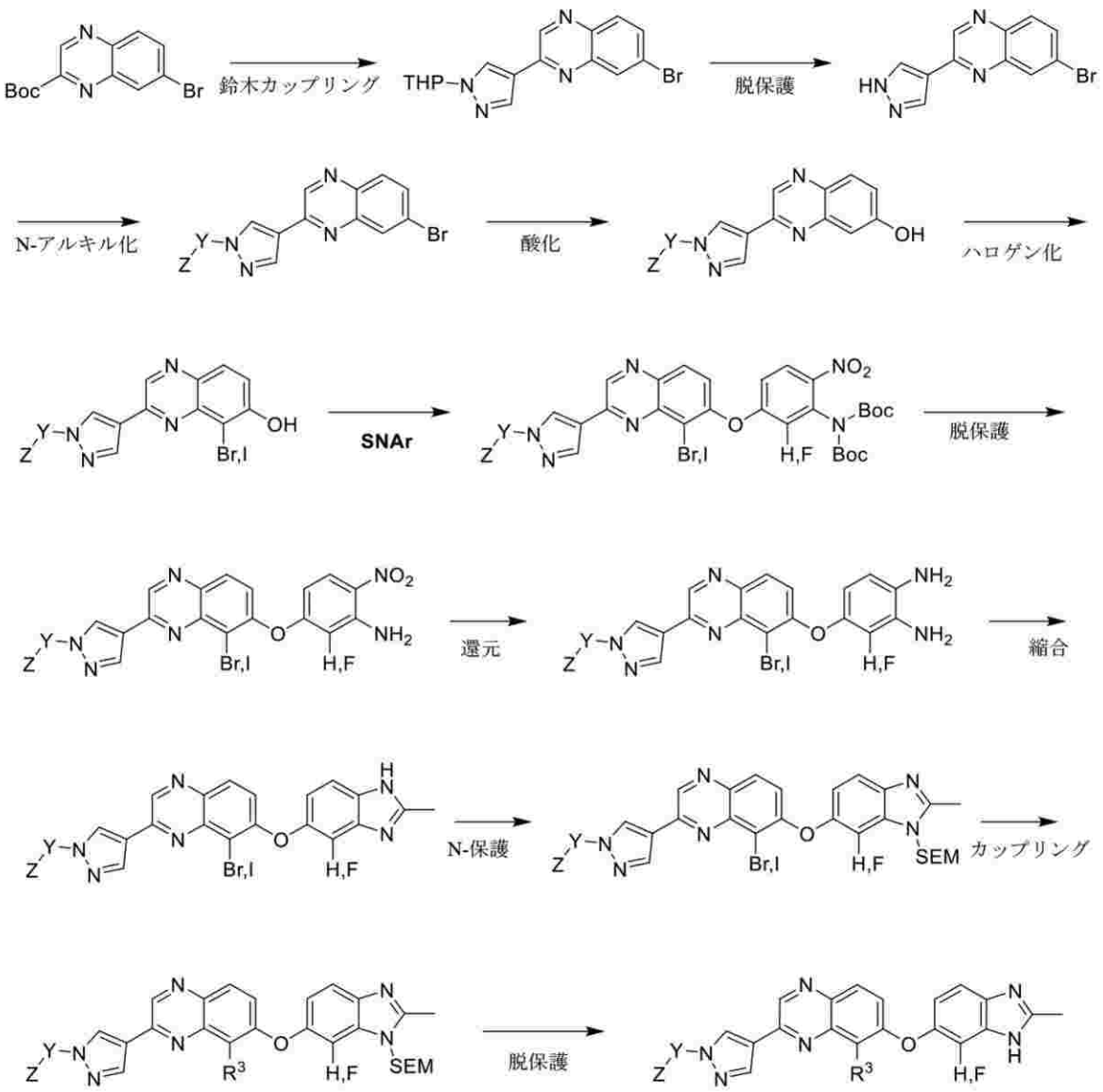
【化５０】

スキーム１



【化５１】

スキーム２



【０４９９】

生物学的アッセイ

上述の方法により設計、選択、及び／又は最適化された化合物は、生成されると、化合物が生物学的活性を有するかを決定するために、当業者に既知の様々なアッセイを使用して特徴付けされ得る。例えば、分子は、それらが予測された活性、結合活性、及び／又は結合特異性を有するかを決定するために、限定されないが、以下に記載のそれらのアッセイを含む従来のアッセイにより特徴付けされ得る。

【０５００】

更に、高処理スクリーニングを使用して、そのようなアッセイを使用する分析をスピードアップすることができる。結果として、当該技術分野で既知の技法を使用して、活性について本明細書に記載の分子を迅速にスクリーニングすることが可能であり得る。高処理スクリーニングを行うための一般的な方法論は、例えば、Ｄｅｖｌｉｎ（１９９８）Ｈｉｇｈ Ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ、及び米国特許第５，７６３，２６３号に記載されている。高処理アッセイは、限定されないが

、以下に記載のものを含む１つ以上の異なるアッセイ技法を使用することができる。

【０５０１】

様々なインビトロ又はインビボの生物学的アッセイが本開示の化合物の効果を検出するのに好適であり得る。これらのインビトロ又はインビボの生物学的アッセイには、酵素活性アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、レポーター遺伝子アッセイ、インビトロ細胞生存アッセイ、及び本明細書に記載のアッセイが含まれ得るが、これらに限定されない。

【０５０２】

一部の実施形態では、生物学的アッセイは、細胞増殖を阻害する化合物の能力を評価する。

【０５０３】

一部の実施形態では、細胞（例えば、ＳＮＵ－１６（ＦＧＦＲ２－増幅）細胞）を懸濁させ、プレートに分配することができる。一部の実施形態では、細胞（例えば、ＵＭ－ＵＣ－１４（ＦＧＦＲ３－Ｓ２４９Ｃ）細胞）を懸濁させ、プレートに分配することができる。一部の実施形態では、細胞（例えば、ＤＭＳ－１１４（ＦＧＦＲ１過剰発現）細胞）を懸濁させ、プレートに分配することができる。一部の実施形態では、細胞（例えば、ＲＴ－１１２（ＦＧＦＲ３－Ｔａｃｃ３融合）細胞）を懸濁させ、プレートに分配することができる。一部の実施形態では、細胞増殖に対する本開示の化合物の効果を決定するために、細胞（例えば、ＳＮＵ－１６、ＵＭ－ＵＣ－１４、ＤＭＳ－１１４及びＲＴ１１２細胞）を、ビヒクル対照（例えば、ＤＭＳＯ）の存在下で、又は様々な濃度で本開示の化合物の存在下でインキュベートされ得、細胞増殖の阻害は、製造業者のプロトコルに従って、発光定量（例えば、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒＧｌｏを使用する細胞内ＡＴＰ含有量）によって決定され得る。一部の実施形態では、IC_{50}値を決定するために、ビヒクル処理細胞を生存細胞として正規化し、増殖をソフトウェア（例えば、ＣＤＤ　Ｖａｕｌｔソフトウェア（Ｃｏｌｌａｂｏｒａｔｉｖｅ　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、Ｂｕｒｌｉｎｇａｍｅ，ＣＡ））を使用して分析した。

【０５０４】

医薬組成物

一部の態様では、本開示は、活性成分として本開示の化合物を有効成分として含む医薬組成物を提供する。

【０５０５】

一部の実施形態では、本発明は、本明細書に記載の化合物と、１つ以上の薬学的に許容可能な担体又は賦形剤と、を含む、医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、表Ｉから選択される少なくとも１つの化合物を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、表ＩＩから選択される少なくとも１つの化合物を含む医薬組成物を提供する。

【０５０６】

本明細書で使用される場合、用語「組成物」は、特定量の特定成分を含む生成物、及び特定量の特定成分の組み合わせから直接的又は間接的に得られる任意の生成物を包含するものとする。

【０５０７】

本開示の化合物は、錠剤、カプセル剤（それぞれ持続放出又は徐放製剤を含む）、丸薬、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁剤、シロップ剤、及びエマルジョン等の形態で経口投与のために製剤化することができる。本開示の化合物は、全て薬学分野の当業者に周知の形態を用いて、静脈内（ボーラス注入若しくは注入）、腹腔内、局所、皮下、筋肉内、又は経皮（例えば、パッチ）投与用に製剤化することもできる。

【０５０８】

本開示の製剤は、水性ビヒクルを含む水溶液の形態であってもよい。水性ビヒクル成分は、水及び少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤を含むことができる。適切な許容可能な賦形剤は、溶解度向上剤、キレート剤、保存剤、等張化剤、粘性／懸濁化剤、緩衝

剤、及びｐＨ調節剤、並びにそれらの混合物からなる群から選択されるものを含む。

【０５０９】

任意の好適な溶解度向上剤を用いることができる。溶解度向上剤の例には、シクロデキストリン、例えばヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン、メチル－β－シクロデキストリン、ランダムメチル化－β－シクロデキストリン、エチル化－β－シクロデキストリン、トリアセチル－β－シクロデキストリン、過アセチル化－β－シクロデキストリン、カルボキシメチル－β－シクロデキストリン、ヒドロキシエチル－β－シクロデキストリン、２－ヒドロキシ－３－（トリメチルアンモニオ）プロピル－β－シクロデキストリン、グルコシル－β－シクロデキストリン、硫酸化β－シクロデキストリン（Ｓ－β－ＣＤ）、マルトシル－β－シクロデキストリン、β－シクロデキストリンスルホブチルエーテル、分枝－β－シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル－γ－シクロデキストリン、ランダムメチル化－γ－シクロデキストリン、及びトリメチル－γ－シクロデキストリン、並びにそれらの混合物からなる群より選択されるものが挙げられる。

【０５１０】

任意の好適なキレート剤を用いることができる。好適なキレート剤の例としては、エチレンジアミン四酢酸及びその金属塩、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、及びエデト酸四ナトリウム、並びにそれらの混合物からなる群より選択されるものが挙げられる。

【０５１１】

任意の好適な保存剤を用いることができる。保存剤の例としては、ハロゲン化ベンザルコニウム（好ましくは塩化ベンザルコニウム）などの四級アンモニウム塩、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、臭化ベンジル、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀、ネオデカン酸フェニル水銀、メルチオレート、メチルパラベン、プロピルパラベン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ｐ－ヒドロキシ安息香酸エチル、プロピルアミノプロピルビグアニド、及びｐ－ヒドロキシ安息香酸ブチル、及びソルビン酸、並びにそれらの混合物からなる群より選択されるものが挙げられる。

【０５１２】

水性ビヒクルはまた、張性（浸透圧）を調整するための等張化剤を含んでもよい。等張化剤は、グリコール（例えば、プロピレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール）、グリセロール、デキストロース、グリセリン、マンニトール、塩化カリウム、及び塩化ナトリウム、並びにそれらの混合物からなる群より選択することができる。

【０５１３】

水性ビヒクルはまた、好ましくは粘性／懸濁化剤を含む。好適な粘性／懸濁化剤は、セルロース誘導体、例えばメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコール（例えばポリエチレングリコール３００、ポリエチレングリコール４００）、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び架橋アクリル酸ポリマー（カルボマー）、例えばポリアルケニルエーテル又はジビニルグリコールと架橋アクリル酸のポリマー（カーボポール、例えばカーボポール９３４、カーボポール９３４Ｐ、カーボポール９７１、カーボポール９７４、及びカーボポール９７４Ｐ）、並びにそれらの混合物からなる群より選択されるものが含まれる。

【０５１４】

製剤を許容可能なｐＨ（典型的には約５．０～約９．０、より好ましくは約５．５～約８．５、特に約６．０～約８．５、約７．０～約８．５、約７．２～約７．７、約７．１～約７．９、又は約７．５～約８．０のｐＨ範囲）に調節するために、製剤はｐＨ改変剤を含んでいてもよい。ｐＨ改変剤は典型的には、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、及び塩酸、並びにそれらの混合物の群より選択される鉱酸又は金属水酸化物塩基であり、好ましくは水酸化ナトリウム及び／又は塩酸である。これらの酸性及び／又は塩基性ｐＨ改変剤を添加して、製剤を標的の許容できるｐＨ範囲に調整する。したがって、製剤に依存

して酸及び塩基の両方を必ずしも使用しなくてもよく、混合物を所望のｐＨ範囲にするのに、酸又は塩基の一方の添加で十分である場合がある。

【０５１５】

水性ビヒクルはまた、ｐＨを安定化するための緩衝剤を含んでいてもよい。用いる場合は、緩衝剤は、リン酸緩衝液（例えば、リン酸二水素ナトリウム及びリン酸水素二ナトリウム）、ホウ酸緩衝液（例えば、ホウ酸、又は四ホウ酸二ナトリウムを含むその塩）、クエン酸緩衝液（例えば、クエン酸、又はクエン酸ナトリウムを含むその塩）、及びε－アミノカプロン酸、並びにそれらの混合物からなる群より選択される。

【０５１６】

製剤は、湿潤剤を更に含んでいてもよい。好適な湿潤剤のクラスは、ポリオキシプロピレン－ポリオキシエチレンブロックコポリマー（ポロキサマー）、ひまし油のポリエトキシル化エーテル、ポリオキシエチレン化ソルビタンエステル（ポリソルベート）、オキシエチル化オクチルフェノールのポリマー（チロキサポール）、ステアリン酸ポリオキシル４０、脂肪酸グリコールエステル、脂肪酸グリセリルエステル、スクロース脂肪酸エステル、及びポリオキシエチレン脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物からなる群より選択されるものを含む。

【０５１７】

経口組成物は、一般に、不活性希釈剤又は食用の薬学的に許容可能な担体を含む。それらを、ゼラチンカプセル内に封入するか、錠剤に圧縮することができる。治療的経口投与の目的のために、活性化合物を賦形剤と混合し、錠剤、トローチ剤、又はカプセル剤の形態で用いることができる。口腔用組成物はまた、口腔洗浄剤として使用するために流動性担体を用いて調製してもよく、この場合、流動性担体中の化合物は、経口的に適用され、濯いで吐き出されるか、又は飲み込まれる。医薬適合性のある結合剤、及び／又は補助物質を、組成物の一部として含めることができる。錠剤、丸薬、カプセル剤、トローチ剤などには、任意の以下の成分、又は類似した性質の化合物：結合剤、例えば微晶質セルロース、トラガカントゴム若しくはゼラチン；賦形剤、例えばデンプン若しくはラクトース、崩壊剤、例えばアルギン酸、プリモゲル（Ｐｒｉｍｏｇｅｌ）、若しくはコーンスターチ；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム若しくはステロテ（Ｓｔｅｒｏｔｅｓ）；流動促進剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、例えばスクロース若しくはサッカリン；又は香味剤、例えばペパーミント、サリチル酸メチル、若しくはオレンジ香料、を含むことができる。

【０５１８】

本開示の更なる態様によれば、上記で定義される本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物若しくは溶媒和物を、薬学的に許容可能な希釈剤又は担体と合わせて含む医薬組成物が提供される。

【０５１９】

本開示の組成物は、経口使用（例えば、錠剤、トローチ、ハードカプセル又はソフトカプセル、水性又は油性懸濁液、エマルジョン、分散性粉末又は顆粒、シロップ又はエリキシル剤として）、局所使用（例えば、クリーム、軟膏、ゲル、又は水性若しくは油性の溶液若しくは懸濁液として）、吸入による投与（例えば、微粉又は液体エアロゾルとして）、吹送による投与（例えば、微粉として）又は非経口投与（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内若しくは筋肉内投与のための滅菌水性若しくは油性溶液として、又は直腸投与のための座薬として）に好適な形態であってもよい。

【０５２０】

本開示の組成物は、当技術分野で周知の従来の医薬賦形剤を使用する従来の手順によって得ることができる。したがって、経口使用を意図する組成物は、例えば、１つ以上の着色剤、甘味剤、香味剤及び／又は保存剤を含有してもよい。

【０５２１】

治療で使用するための本開示の化合物の有効量は、本明細書に言及されるインフラマソーム関連状態を治療又は予防し、その進行を遅らせ、及び／又は状態に関連する症状を低

減させるのに十分な量である。

【０５２２】

本開示の化合物の治療目的又は予防目的の用量の大きさは、周知の医学の原則に従って、状態の性質及び重症度、動物又は患者の年齢及び性別、並びに投与経路に応じて、当然変化するであろう。

【０５２３】

使用方法

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防する方法を提供し、方法は、治療有効量の本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む。

【０５２４】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防する方法を提供し、方法は、治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む。

【０５２５】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防する方法を提供し、方法は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む。

【０５２６】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療する方法を提供し、方法は、治療有効量の本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む。

【０５２７】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療する方法を提供し、方法は、治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む。

【０５２８】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療する方法を提供し、方法は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む。

【０５２９】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【０５３０】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【０５３１】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療するための、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【０５３２】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療するための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【０５３３】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための薬剤の製造における、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。

【０５３４】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための薬剤の製造における、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。

【０５３５】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療するための薬剤の製造における、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。

【０５３６】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療するための薬剤の製造における、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。

【０５３７】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。

【０５３８】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。

【０５３９】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療するための、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。

【０５４０】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療するための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。

【０５４１】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防する方法を提供し、方法は、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む、治療有効量の医薬組成物を対象に投与することを含む。

【０５４２】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防する方法を提供し、方法は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む、治療有効量の医薬組成物を対象に投与することを含む。

【０５４３】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防する方法を提供し、方法は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を対象に投与することを含む。

【０５４４】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療する方法を提供し、方法は、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む、治療有効量の医薬組成物を対象に投与することを含む。

【０５４５】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療する方法を提供し、方法は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む、治療有効量の医薬組成物を対象に投与することを含む。

【０５４６】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療する方法を提供し、方法は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を対象に投与することを含む。

【０５４７】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【０５４８】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【０５４９】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療するための、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【０５５０】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療するための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【０５５１】
一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための薬剤の製造における、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物の使用を提供する。
【０５５２】
一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための薬剤の製造における、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物の使用を提供する。
【０５５３】
一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療するための薬剤の製造における、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物の使用を提供する。
【０５５４】
一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療するための薬剤の製造における、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物の使用を提供する。
【０５５５】
一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物の使用を提供する。
【０５５６】
一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物の使用を提供する。
【０５５７】
一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療するための、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物の使用を提供する。
【０５５８】
一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療するための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物の使用を提供する。
【０５５９】
一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防する方法を提供し、方法は、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む、治療有効量の医薬キットを対象に投与することを含む。
【０５６０】
一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防する方法を提供し、方法は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む、治療有効量の医薬キットを対象に投与することを含む。
【０５６１】
一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防する方法を提供し、方法は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬キットを対象に投与することを含む。
【０５６２】
一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療する方法を提供し、方法は、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む、治療有効量の医薬キットを対象に投与することを含む。
【０５６３】
一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療する方法を提供し、方法は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む、治療有効量の医薬キットを対象に投与することを含む。
【０５６４】
一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療する方法を提供し、方法は、本開

示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬キットを対象に投与することを含む。

【０５６５】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬キットを提供する。

【０５６６】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬キットを提供する。

【０５６７】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療するための、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬キットを提供する。

【０５６８】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療するための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬キットを提供する。

【０５６９】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための薬剤の製造における、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬キットの使用を提供する。

【０５７０】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための薬剤の製造における、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬キットの使用を提供する。

【０５７１】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療するための薬剤の製造における、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬キットの使用を提供する。

【０５７２】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療するための薬剤の製造における、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬キットの使用を提供する。

【０５７３】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬キットの使用を提供する。

【０５７４】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療又は予防するための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬キットの使用を提供する。

【０５７５】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療するための、本開示の少なくとも１つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬キットの使用を提供する。

【０５７６】

一部の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療するための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬キットの使用を提供する。

【０５７７】

ＦＧＦＲ２は、ＦＧＦＲ２として知られるタンパク質をコードする染色体１０に位置するヒト遺伝子である。ＦＧＦＲ３は、ＦＧＦＲ３として知られるタンパク質をコードする染色体４に位置するヒト遺伝子である。ＦＧＦＲ２及びＦＧＦＲ３の両方は、選択的スプライシングを通じて様々な異なるアイソフォームで生成される。「ｂアイソフォーム」は、主に上皮組織で発現され、一方、「ｃアイソフォーム」は、主に間葉組織で発現される。

【０５７８】

ＦＧＦＲ２及びＦＧＦＲ３は、線維芽細胞増殖因子受容体ファミリーのメンバーである。線維芽細胞増殖因子受容体ファミリーのメンバーは、細胞表面に位置し、線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）ファミリーのタンパク質の様々なメンバーに結合するタンパク質である。ＦＧＦＲ２及びＦＧＦＲ３は、３つの免疫グロブリン様ドメイン、単一の膜貫通ヘリックスドメイン、及び細胞内チロシンキナーゼドメインから構成される細胞外リガンドドメインを有する。細胞外リガンドドメインにＦＧＦリガンドが結合すると、受容体は二量体化し、二量体内の細胞内チロシンキナーゼドメインは互いに交差リン酸化し（ｃｒｏｓｓ－ｐｈｏｓｐｈｏｒｙｌａｔｅ）、それによってキナーゼドメインを活性化し、その後アダプタータンパク質に結合し、他の細胞内シグナル伝達分子をリン酸化できるようになる。線維芽細胞増殖因子受容体ファミリーのメンバーは、特に発生及び組織修復との状況において、増殖及び分化を含むがこれらに限定されない様々な細胞プロセスを調節することが知られている。

【０５７９】

ＦＧＦＲ２の過剰発現は、胃がん及びトリプルネガティブ乳がんを含むがこれらに限定されない、様々な異なるがんに関与している。

【０５８０】

ＦＧＦＲ３の過剰発現は、肺がん及び膀胱がんを含むがこれらに限定されない、様々な異なるがんに関与している。

【０５８１】

変異型ＦＧＦＲ２タンパク質を生成するＦＧＦＲ２遺伝子の変異は、子宮内膜がん腫及び肺がんを含むがこれらに限定されない、様々な異なるがんに関与している。

【０５８２】

変異型ＦＧＦＲ３タンパク質を生成するＦＧＦＲ３遺伝子の変異は、膀胱がんを含むがこれに限定されない様々な異なるがんに関与している。

【０５８３】

ＦＧＦＲ２タンパク質の融合体を生成するＦＧＦＲ２遺伝子の融合は、膀胱がん及び肝内胆管がんを含むが、これらに限定されない、様々な異なるがんに関与している。

【０５８４】

ＦＧＦＲ３タンパク質の融合体を生成するＦＧＦＲ３遺伝子の融合は、膀胱がん及び神経膠芽腫を含むが、これらに限定されない、様々な異なるがんに関係している。

【０５８５】

一部の実施形態では、対象は、哺乳動物である。

【０５８６】

一部の実施形態では、対象は、ヒトである。

【０５８７】

一部の実施形態では、対象は、少なくとも１ラウンドの抗がん療法を以前に受けている。一部の実施形態では、対象は、少なくとも１ラウンドの抗がん療法を以前に受けており、抗がん療法による治療に対する抵抗性を獲得している。一部の実施形態では、抗がん療法は、フチバチニブ、ペミガチニブ、エルダフィチニブ、インフィグラチニブ、Ｄｅｂｉｏ－１３４７のうちの少なくとも１つの投与を含み得る。

【０５８８】

一部の実施形態では、がんは、ＦＧＦＲ２遺伝子における少なくとも１つの発がん性変異を特徴としている。

【０５８９】

一部の実施形態では、がんは、ＦＧＦＲ３遺伝子における少なくとも１つの発がん性変異を特徴としている。

【０５９０】

ＦＧＦＲ２遺伝子及び／又はＦＧＦＲ３遺伝子における少なくとも１つの発がん性変異を特徴とするがんは、通常、ＦＧＦＲ２遺伝子及び／又はＦＧＦＲ３遺伝子における少なくとも１つの発がん性変異と関連するがんであり、その主な発がん活性が、ＦＧＦＲ２遺

伝子及び／又はＦＧＦＲ３遺伝子における少なくとも１つの発がん性変異によって駆動されると考えられるがんが含まれるが、これらに限定されないことが理解される。

【０５９１】

一部の実施形態では、がんは、ＦＧＦＲ２遺伝子の過剰発現を特徴としている。

【０５９２】

一部の実施形態では、がんは、ＦＧＦＲ３遺伝子の過剰発現を特徴としている。

【０５９３】

ＦＧＦＲ２遺伝子及び／又はＦＧＦＲ３遺伝子の過剰発現を特徴とするがんは、通常、ＦＧＦＲ２遺伝子及び／又はＦＧＦＲ３遺伝子の過剰発現に関連するがんであり、それには、その主な発がん活性が、ＦＧＦＲ２遺伝子及び／又はＦＧＦＲ３遺伝子の過剰発現によって駆動されると考えられるがんが含まれるが、これらに限定されないことが理解される。

【０５９４】

一部の実施形態では、がんは、ＦＧＦＲ２の少なくとも１つの発がん性バリアントによって特徴付けられる。

【０５９５】

一部の実施形態では、がんは、ＦＧＦＲ３の少なくとも１つの発がん性バリアントによって特徴付けられる。

【０５９６】

ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３の少なくとも１つの発がん性バリアントによって特徴付けられるがんは、通常、ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３の少なくとも１つの発がん性バリアントに関連するがんであり、その主な発がん活性が、ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３の少なくとも１つの発がん性バリアントによって駆動されると考えられるがんが含まれるが、これらに限定されないことが理解される。

【０５９７】

一部の実施形態では、がんは、ＦＧＦＲ２の過剰発現を特徴としている。

【０５９８】

一部の実施形態では、がんは、ＦＧＦＲ３の過剰発現を特徴としている。

【０５９９】

ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３の過剰発現を特徴とするがんは、通常、ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３の過剰発現に関連するがんであり、その主な発がん活性が、ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３の過剰発現によって駆動されると考えられるがんが含まれるが、これらに限定されないことが理解される。

【０６００】

ＦＧＦＲ２の発がん性バリアントは、少なくとも１つの発がん性変異を含み、少なくとも１つの発がん性変異を含むＦＧＦＲ２遺伝子の発現の結果として生成されるＦＧＦＲ２タンパク質であることが理解される。

【０６０１】

ＦＧＦＲ３の発がん性バリアントは、少なくとも１つの発がん性変異を含み、少なくとも１つの発がん性変異を含むＦＧＦＲ３遺伝子の発現の結果として生成されるＦＧＦＲ３タンパク質であることが理解される。

【０６０２】

一部の実施形態では、対象は、ＦＧＦＲ２遺伝子に少なくとも１つの発がん性変異を有する。

【０６０３】

一部の実施形態では、対象は、ＦＧＦＲ３遺伝子に少なくとも１つの発がん性変異を有する。

【０６０４】

一部の実施形態では、対象は、ＦＧＦＲ２の発がん性バリアントを発現する少なくとも１つの腫瘍又はがん細胞を有する。

【０６０５】
一部の実施形態では、対象は、ＦＧＦＲ３の発がん性バリアントを発現する少なくとも１つの腫瘍又はがん細胞を有する。
【０６０６】
一部の実施形態では、対象は、ＦＧＦＲ２を過剰発現する少なくとも１つの腫瘍及び／又はがん細胞を有する。
【０６０７】
一部の実施形態では、対象は、ＦＧＦＲ３を過剰発現する少なくとも１つの腫瘍及び／又はがん細胞を有する。
【０６０８】
当業者には理解されるように、遺伝子（例えば、ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３）との関連において、発がん性変異は、これらに限定されないが、ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３内の特定の位置におけるあるアミノ酸の別のアミノ酸への置換をもたらす変異、ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３内の２つの特定の位置の間での１つ以上のアミノ酸の１つ以上のアミノ酸への置換をもたらす変異、ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３内の２つの位置の間に１つ以上のアミノ酸の挿入をもたらす変異、ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３内の２つの位置の間でもう１つのアミノ酸の欠失をもたらす変異、並びにＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３、若しくはその一部と、別のタンパク質、若しくはその一部との融合をもたらす変異、あるいはそれらの任意の組み合わせを含み得る。当業者には理解されるように、遺伝子との関連において、発がん性変異は、これらに限定されないが、ミスセンス変異、非同義変異、１つ以上のヌクレオチドの挿入、１つ以上のヌクレオチドの欠失、逆位及び欠失－挿入を含み得る。当業者には理解されるように、遺伝子（例えば、ＦＧＲＦ２及び／又はＦＧＦＲ３）との関連において、遺伝子は、異なるタイプの発がん性変異の組み合わせを含む、前述のタイプの発がん性変異のうちの１つ以上を有し得る。
【０６０９】
当業者には理解されるように、タンパク質（例えば、ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３）との関連において、発がん性変異は、これらに限定されないが、ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３内の特定の位置におけるあるアミノ酸の別のアミノ酸への置換、ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３内の２つの特定の位置の間での１つ以上のアミノ酸の１つ以上のアミノ酸への置換、ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３内の２つの位置の間に１つ以上のアミノ酸の挿入、ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３内の２つの位置の間でもう１つのアミノ酸の欠失、並びにＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３、若しくはその一部と、別のタンパク質、若しくはその一部との融合、あるいはそれらの任意の組み合わせ。当業者には理解されるように、タンパク質（例えば、ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３）との関連において、タンパク質は、異なるタイプの発がん性変異の組み合わせを含む、前述のタイプの発がん性変異のうちの１つ以上を有し得る。
【０６１０】
一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２の発がん性変異は、表１ａに提示されるＦＧＦＲ２変異のいずれかであり得る。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２の発がん性変異は、既存の阻害剤に対する抵抗性をもたらすゲートキーパー変異であり得、この場合において当該ゲートキーパー変異は、Ｖ５６５Ｉ又はＶ５６５Ｆである。
【表３】

表１ａ．ＦＧＦＲ２変異

Ｓ２５２Ｗ	Ｖ５６５Ｆ	Ｖ５６５Ｉ
Ｖ５６５Ｉ	Ｎ５５０Ｋ	

【０６１１】
一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３の発がん性変異は、表１ｂに提示されるＦＧＦＲ３変異のいずれかであり得る。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３の発がん性変異は、既存の阻

害剤に対する抵抗性をもたらすゲートキーパー変異であり得、この場合において当該ゲートキーパー変異は、Ｖ５５５Ｍ、Ｖ５５５Ｌ、又はＶ５５５Ｆである。

【表４】

表１ｂ．ＦＧＦＲ３変異

Ｓ２４９Ｃ	Ｔａｃｃ３融合	Ｖ５５５Ｌ
Ｖ５５５Ｆ	Ｖ５５５Ｍ	

【０６１２】

一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２の発がん性バリアントは、表１ｃに提示されるＦＧＦＲ２バリアントのいずれかであり得る。

【表５】

表１ｃ．ＦＧＦＲ２発がん性バリアント

FGFR2-S252W	FGFR2-V565F	FGFR2-S252W+V565F
FGFR2-V565I	FGFR2-N550K	FGFR2-S252W+V565I
FGRF2-V565I		

【０６１３】

一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３の発がん性バリアントは、表１ｄに提示されるＦＧＦＲ３バリアントのいずれかであり得る。

【表６】

表１ｄ．ＦＧＦＲ３発がん性バリアント

FGFR3-S249C	FGFR3-Tacc3 融合	FGFR3-S249C+V555M
FGFR3-V555F	FGFR3-S249C+V555F	FGFR3-S249C+V555L
FGFR3-V555L	FGFR3-V555M	

【０６１４】

一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２の発がん性バリアントは、既存の阻害剤に対する抵抗性をもたらすゲートキーパー変異を含み得、この場合において当該ゲートキーパー変異は、Ｖ５６５Ｉ又はＶ５６５Ｆである。

【０６１５】

一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３の発がん性バリアントは、既存の阻害剤に対する抵抗性をもたらすゲートキーパー変異を含み得、この場合において当該ゲートキーパー変異は、Ｖ５５５Ｍ、Ｖ５５５Ｌ、又はＶ５５５Ｆである。

【０６１６】

本明細書で使用される場合、「活性化変異」という用語は、ａ）ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３のリガンド結合の増加、ｂ）ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３のリガンド非依存性二量体化及び活性化、及びｃ）ＦＧＦＲ２及び／又はＦＧＦＲ３のキナーゼ活性の増加のうちの少なくとも１つをもたらす任意の発がん性変異を指す。

【０６１７】

一部の実施形態では、がんは、がん腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、白血病、脳がん、乳がん、血液がん、骨がん、肺がん、皮膚がん、肝がん、卵巣がん、膀胱がん、腎がん、腎臓がん、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、甲状腺がん、膵臓がん、食道がん、前立腺がん、子宮頸がん、子宮がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、軟部組織がんであり、喉頭がん、小腸がん、精巣がん、肛門がん、外陰がん、関節がん、口腔がん、咽頭がん又は結腸直腸がんである。

【０６１８】

一部の実施形態では、がんは、副腎皮質がん、膀胱尿路上皮がん、乳房浸潤性がん、子

宮頸部扁平上皮がん、子宮頸管内腺がん、胆管がん、結腸腺がん、リンパ系腫瘍びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、食道がん腫、多形神経膠芽腫、頭頸部扁平上皮がん、腎臓嫌色素性細胞、腎臓腎明細胞がん、腎臓腎乳頭状細胞がん、急性骨髄性白血病、脳低悪性度神経膠腫、肝臓肝細胞がん、肺腺がん、肺扁平上皮がん、中皮腫、卵巣漿液性嚢胞腺がん、膵臓腺がん、褐色細胞腫、傍神経節腫、前立腺腺がん、直腸腺がん、肉腫、皮膚皮膚黒色腫（ｓｋｉｎ　ｃｕｔａｎｅｏｕｓ　ｍｅｌａｎｏｍａ）、胃腺がん、精巣生殖細胞腫瘍、甲状腺がん腫、胸腺腫、子宮がん肉腫、ブドウ膜黒色腫である。他の例は、乳がん、肺がん、リンパ腫、黒色腫、肝臓がん、結腸直腸がん、卵巣がん、膀胱がん、腎がん、又は胃がんを含む。がんの更なる例には、神経内分泌がん、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺がん、甲状腺がん、子宮内膜がん、胆道がん、食道がん、肛門がん、唾液、がん、外陰がん、子宮頸がん、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、副腎腫瘍、肛門がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、腸がん、脳腫瘍、乳がん、原発不明がん（ＣＵＰ）、骨に転移したがん、脳に転移したがん、肝臓に転移したがん、肺に転移したがん、カルチノイド、子宮頸がん、小児がん、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、クロム骨髄性白血病（ＣＭＬ）、結腸直腸がん、耳のがん、子宮内膜がん、眼がん、濾胞樹状細胞肉腫、胆嚢がん、胃がん、胃食道接合部がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾患（ＧＩＴ）、ヘアリー細胞白血病、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、カポジ肉腫、腎臓がん、喉頭がん、白血病、胃形成性胃線維炎、肝臓がん、肺がん、リンパ腫、悪性神経鞘腫、縦隔胚細胞腫瘍、黒色腫皮膚がん、男性のがん、メルケル細胞性皮膚がん、中皮腫、奇胎妊娠、口腔及び中咽頭がん、骨髄腫、鼻腔及び副鼻腔がん、上咽頭がん、神経芽細胞腫、神経内分泌腫瘍、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、食道がん、卵巣がん、膵臓がん、陰茎がん、存続絨毛症及び絨毛がん、褐色細胞腫、前立腺がん、腹膜偽粘液腫、直腸がん。網膜芽細胞腫、唾液腺がん、二次がん、印細胞（Ｓｉｇｎｅｔ　ｃｅｌｌ）がん、皮膚がん、小腸がん、軟部肉腫、胃がん、Ｔ細胞小児非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、精巣がん、胸腺がん、甲状腺がん、舌がん、扁桃がん、副腎腫瘍、子宮がん（Ｕｔｅｒｉｎｅ　ｃａｎｃｅｒ）。膣がん、外陰部がん、ウィルムス腫瘍、子宮がん（Ｗｏｍｂ　ｃａｎｃｅｒ）、及び婦人科がんが含まれる。がんの例としてはまた、限定されるものではないが、血液悪性腫瘍、リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、クロムリンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、胆道がん、肝細胞がん、結腸直腸がん、乳がん、肺がん、非小細胞肺がん、卵巣がん、甲状腺がん腫、腎細胞がん、膵臓がん、膀胱がん、皮膚がん、悪性黒色腫、メルケル細胞がん、ブドウ膜黒色腫又は多形神経膠芽腫も含まれる。

【０６１９】

一部の実施形態では、がんは、胃がん、トリプルネガティブ乳がん、黒色腫、肝胆道がん、原発不明がん、食道胃がん、子宮頸がん、頭頸部がん、ＣＮＳがん、脳がん、ＮＳＣＬＣ、卵巣がん、乳がん、軟部組織肉腫、膵臓がん、前立腺がん、腎細胞がん、甲状腺がん、肺がん、膀胱がん、子宮内膜がん腫、肝内胆管がん又は神経膠芽腫である。

【０６２０】

定義

別段の記載がない限り、本明細書及び特許請求の範囲において使用される以下の用語は、以下に示す意味を有する。

【０６２１】

この記述によって限定されることを意図するものではないが、変数に対する様々な選択肢が本明細書に記述されているが、本開示は、選択肢の組み合わせを有する実施可能な実施形態を包含することを意図している。本開示は、選択肢の特定の組み合わせによって引き起こされる、実施不可能な実施形態を除外していると解釈され得る。

【０６２２】

当然のことながら、本開示の化合物は、中性形態、カチオン性形態（例えば、１つ以上の正電荷を担持する）、又はアニオン性形態（例えば、１つ以上の負電荷を担持する）で

示されてもよく、それら全てが本開示の範囲に含まれることが意図されることが理解されるべきである。例えば、本開示の化合物がアニオン性形態で図示される場合、そのような描写は、化合物の様々な中性形態、カチオン性形態、及びアニオン性形態も指すことが理解されるべきである。別の例として、本開示の化合物がアニオン性形態で図示される場合、そのような描写はまた、化合物のアニオン性形態の様々な塩（例えば、ナトリウム塩）も指すことが理解されるべきである。

【０６２３】

「治療有効量」は、疾患を治療するために哺乳動物に投与される場合、そのような疾患の治療に十分な化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患及びその重症度、並びに治療される哺乳動物の年齢、体重などに応じて変化するであろう。

【０６２４】

本明細書で使用される場合、「アルキル」、「C_1、C_2、C_3、C_4、C_5又はC_6アルキル」又は「C_1－C_6アルキル」とは、「C_1、C_2、C_3、C_4、C_5又はC_6の直鎖（線形）飽和脂肪族炭化水素の基、及びC_3、C_4、C_5又はC_6の分岐鎖飽和脂肪族炭化水素の基を含むことが意図される。例えば、C_1－C_6アルキルは、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、及びC_6のアルキル基を含むことが意図される。アルキルの例としては、限定されないが、メチル、エチル、ｎ‐プロピル、ｉ‐プロピル、ｎ‐ブチル、ｓ‐ブチル、ｔ‐ブチル、ｎ‐ペンチル、ｉ‐ペンチル、又はｎ－ヘキシルなどの、１～６個の炭素原子を有する部分が挙げられる。一部の実施形態では、直鎖又は分岐鎖のアルキルは、６個以下の炭素原子（例えば、直鎖についてはC_1－C_6、分岐鎖についてはC_3－C_6）を有し、別の実施形態では、直鎖又は分岐鎖のアルキルは、４個以下の炭素原子を有する。

【０６２５】

本明細書で使用される場合、「任意選択的に置換されたアルキル」という用語は、非置換アルキル、又は炭化水素主鎖の１つ以上の炭素上の１つ以上の水素原子を置換する指定置換基を有するアルキルを指す。そのような置換基としては例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、又は芳香族部分若しくはヘテロ芳香族部分が挙げられ得る。

【０６２６】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、上述のアルキルに対して、長さ、及び置換の可能性において類似しているが、少なくとも一つの二重結合を含有する不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルケニル」という用語は、直鎖アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル）及び分岐鎖アルケニル基を含む。特定の実施形態では、直鎖又は分岐鎖のアルケニル基は、その主鎖に６個以下の炭素原子（例えば、直鎖についてはC_2－C_6、分岐鎖についてはC_3－C_6）を有する。「C_2－C_6」という用語は、２～６個の炭素原子を含有するアルケニル基を含む。「C_3－C_6」という用語は、３～６個の炭素原子を含有するアルケニル基を含む。

【０６２７】

本明細書で使用される場合、「任意選択的に置換されたアルケニル」という用語は、非

置換アルケニル、又は１つ以上の炭化水素主鎖の炭素原子上の１つ以上の水素原子を置換している指定置換基を有するアルケニルを指す。そのような置換基としては例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、ヘテロシクリル、アルキルアリール、又は芳香族部分若しくはヘテロ芳香族部分が挙げられ得る。

【０６２８】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、上述のアルキルに対して、長さ、及び置換の可能性において類似しているが、少なくとも一つの三重結合を含有する不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルキニル」という用語は、直鎖アルキニル基（例えば、エリニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル）及び分岐鎖アルキニル基を含む。特定の実施形態では、直鎖又は分岐鎖のアルキニル基は、その主鎖中に６個以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖についてはＣ$_2$－Ｃ$_6$、分岐鎖についてはＣ$_3$－Ｃ$_6$）。「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$」という用語は、２～６個の炭素原子を含有するアルキニル基を含む。「Ｃ$_3$－Ｃ$_6$」という用語は、３～６個の炭素原子を含有するアルキニル基を含む。本明細書で使用される場合、「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニレンリンカー」又は「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニレンリンカー」は、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$又はＣ$_6$の鎖（直鎖又は分岐鎖）の二価不飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される。例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニレンリンカーは、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$又はＣ$_6$のアルケニレンリンカー基を含むことが意図される。

【０６２９】

本明細書で使用される場合、「任意選択的に置換されたアルキニル」という用語は、非置換アルキニル、又は１つ以上の炭化水素骨格の炭素原子上の１つ以上の水素原子を置換する指定置換基を有するアルキニルを指す。そのような置換基としては例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、又は芳香族部分若しくはヘテロ芳香族部分が挙げられる。

【０６３０】

他の任意選択的に置換される部分（例えば、任意選択的に置換されるシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールなど）は、非置換部分と、指定置換基のうちの１つ以上を有する部分の両方を含む。例えば、置換ヘテロシクロアルキルは、２，２，６，６－テトラメチル－ピペリジニル、及び２，２，６，６－テトラメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジニルなどの１つ以上のアルキル基で置換されたもの

を含む。

【０６３１】

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

【０６３２】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、別段の特定がなければ、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される、１つ以上のヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｐ、又はＳｅ）、例えば、１個若しくは１～２個若しくは１～３個若しくは１～４個若しくは１～５個若しくは１～６個のヘテロ原子、又は例えば、１、２、３、４、５若しくは６個のヘテロ原子を有する飽和又は部分不飽和の３～８員単環式、７～１２員の二環式（縮合環、架橋環又はスピロ環）、又は１１～１４員三環式環系（縮合環、架橋環又はスピロ環）を指す。ヘテロシクロアルキル基の例としては、これらに限定されないが、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、イソインドリニル、インドリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、１，２，３，６－テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ピラニル、モルホリニル、テトラヒドロチオピラニル、１，４－ジアゼパニル、１，４－オキサゼパニル、２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタニル、１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカニル、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニル、１－オキサスピロ［４．５］デカニル、１－アザスピロ［４．５］デカニル、３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－イソベンゾフラン］－イル、７’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，５’－フロ［３，４－ｂ］ピリジン］－イル、３’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，１’－フロ［３，４－ｃ］ピリジン］－イル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル、１，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾリル、３，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジニル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジニル、５，６，７，８－テトラヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２－アザスピロ［３．５］ノナニル、２－メチル－２－アザスピロ［３．５］ノナニル、２－アザスピロ［４．５］デカニル、２－メチル－２－アザスピロ［４．５］デカニル、２－オキサ－アザスピロ［３．４］オクタニル、２－オキサ－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イルなどが挙げられる。多環式ヘテロシクロアルキルの場合、ヘテロシクロアルキル中の環のうちの１つのみが、非芳香族である必要がある（例えば、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｃ］イソオキサゾリル）。

【０６３３】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、「共役」を含む、芳香族性を有する基、又は１つ以上の芳香環を有する多環系を含み、環構造中にヘテロ原子を含まない基を含む。アリールという用語は、一価種及び二価種の両方を含む。アリール基の例としては、これらに限定されないが、フェニル、ビフェニル、ナフチルなどが挙げられる。好都合には、アリールは、フェニルである。

【０６３４】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、炭素原子と、窒素、酸

素及び硫黄からなる群から独立して選択される１つ以上のヘテロ原子、例えば１個若しくは１～２個若しくは１～３個若しくは１～４個若しくは１～５個若しくは１～６個のヘテロ原子、又は例えば１、２、３、４、５、若しくは６個のヘテロ原子とからなる、安定な５員、６員若しくは７員の単環式、又は７員、８員、９員、１０員、１１員若しくは１２員の二環式芳香族複素環を含むことが意図される。窒素原子は、置換又は非置換であってよい（すなわち、Ｎ又はＮＲであってもよく、この場合においてＲが、Ｈ又は規定される他の置換基である）。窒素ヘテロ原子及び硫黄ヘテロ原子は、任意選択的に酸化されていてもよい（すなわち、Ｎ→Ｏ、及びＳ（Ｏ）$_p$、式中、ｐ＝１又は２）。芳香族複素環中のＳ原子及びＯ原子の合計数は、１以下であることに注意されたい。ヘテロアリール基の例としては、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなどが挙げられる。ヘテロアリール基はまた、多環系を形成するように芳香族ではない、脂環式環又は複素環式環と縮合又は架橋されてもよい（例えば、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｃ］イソオキサゾリル）。

【０６３５】

更に、用語「アリール」及び「ヘテロアリール」には、多環式アリール基及びヘテロアリール基、例えば、三環式、二環式、例えば、ナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、デアザプリン、インドリジンが含まれる。

【０６３６】

一部の実施形態では、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールは、１つ以上の環の位置（例えば、環形成炭素、又は例えばＮ等のヘテロ原子）で、上述の置換基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボン酸、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、リン酸、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボン酸、硫酸、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、又は芳香族部分若しくはヘテロ芳香族部分で置換され得る。アリール基及びヘテロアリール基はまた、多環系を形成するように芳香族ではない、脂環式又は複素環式環と縮合又は架橋され得る（例えば、テトラリン、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルなどのメチレンジオキシフェニル）。

【０６３７】

本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、指定された原子上の任意の１つ以上の水素原子が、指定された基からの選択基で置換されることを意味し、ただし、指定される原子の正常な原子価を超えておらず、及び当該置換によって、安定化合物が生じることが条件とする。置換基が、オキソ又はケト（すなわち、＝Ｏ）である場合、原子上の２つの水素原子が置換される。ケト置換基は、芳香族部分には存在しない。環二重結合は、本明細書で使用される場合、２つの隣接する環原子の間に形成される二重結合である（例えば、Ｃ＝Ｃ、Ｃ＝Ｎ、又はＮ＝Ｎ）。「安定化合物」及び「安定構造」は、反応混合物からの有用な純度の単離及び有効な治療剤への製剤化に耐えるのに十分な堅牢性を有する化合物を示すことを意味する。

【０６３８】

置換基との結合が環内の２つの原子を接続する結合と交差することが示されている場合、そのような置換基は環内の任意の原子に結合されてもよい。置換基が、所与の式の化合物の残りの部分に結合されるのに介在する原子を示すことなく列挙される場合、その置換基は、その式中の任意の原子を介して結合され得る。置換基及び／又は変数の組み合わせは許容されるが、このような組み合わせは安定化合物が得られる場合のみである。

【０６３９】

任意の変数（例えば、Ｒ）が、化合物の任意の構成要素又は式において複数回出現する場合、各出現におけるその定義は、他の全ての出現におけるその定義から独立している。したがって、例えば、基が０～２個のＲ部分で置換されることが示されている場合、基は任意選択的に、最大２個のＲ部分で置換されてもよく、各出現時のＲは、Ｒの定義から独立して選択される。また、置換基及び／又は変数の組み合わせは許容されるが、このような組み合わせが安定化合物が得られる場合のみである。

【０６４０】

本明細書で使用される場合、用語「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」は、－ＯＨ又は－Ｏ$^{-}$を有する基を含む。

【０６４１】

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

【０６４２】

用語「ハロアルキル」又は「ハロアルコキシル」は、１つ以上のハロゲン原子で置換されたアルキル又はアルコキシルを指す。

【０６４３】

本明細書で使用される場合、用語「任意選択的に置換されたハロアルキル」は、１つ以上の炭化水素骨格の炭素原子上の１つ以上の水素原子を置換する指定置換基を有する非置換ハロアルキル基を指す。そのような置換基としては例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、又は芳香族部分若しくはヘテロ芳香族部分が挙げられ得る。

【０６４４】

本明細書で使用される場合、用語「アルコキシ」又は「アルコキシル」は、酸素原子に共有結合した置換及び非置換の、アルキル、アルケニル及びアルキニル基を含む。アルコキシ基又はアルコキシルラジカルの例としては、これらに限定されないが、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、及びペントキシ基が挙げられる。置換アルコキシ基の例としては、ハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。アルコキシ基は、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリ

ールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、又は芳香族部分若しくはヘテロ芳香族部分などの基で置換されていてもよい。ハロゲン置換アルコキシ基の例としては、これらに限定されないが、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、及びトリクロロメトキシが挙げられる。

【０６４５】

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

【０６４６】

本開示は、本明細書に記載される式のいずれかの化合物の合成方法を提供することが理解されるべきである。本開示はまた、以下のスキーム及び実施例に示されるものに従って、本開示の様々な開示される化合物の詳細な合成方法を提供する。

【０６４７】

説明全体を通して、組成物は、特定の成分を有するか、含んでいる（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）か、又は含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）ものとして記述される場合、組成物はまた、列挙された成分から本質的になるか、又はそれからなることが企図されることが理解されるべきである。同様に、方法又はプロセスが、特定のプロセスステップを有するか、含んでいる（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）か、又は含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）と記述される場合、プロセスはまた、列挙されたプロセスステップから本質的になるか、又はそれからなる。更に、当然のことながら、ステップの順序、又は特定の動作を行うための順序は、本発明が実行可能である限り、重要ではないことが理解されるべきである。更に、２つ以上のステップ又は動作を同時実行することができる。

【０６４８】

本開示の合成プロセスは、幅広い官能基を許容することができ、したがって、様々な置換出発物質を使用することができることが理解されるべきである。プロセスは、概して、プロセス全体の終了時又は終了に近いときに所望の最終化合物を提供するが、特定の例では、化合物をその薬学的に許容可能な塩に更に変換することが望ましい場合がある。

【０６４９】

本開示の化合物は、当業者に公知であるか、又は本明細書の教示に照らして当業者に明白となるであろう標準的な合成方法及び手順を採用することによって、市販の出発材料、文献において公知の化合物、又は容易に作製される中間体を使用して、様々な方法で作製され得ることが理解される。有機分子の作製及び官能基の変換並びに操作に関する標準的な合成方法及び手順は、関連する科学文献又は当該分野の標準的な教科書から取得することができる。任意の１つ又は複数のソースに限定されないが、例えば、Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ．，Ｍａｒｃｈ，Ｊ．，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，５ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９９、Ｒ．Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ（１９８９）、Ｌ．Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｍ．Ｆｉｅｓｅｒ，Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉ

ｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９４）、及びＬ．Ｐａｑｕｅｔｔｅ，ｅｄ．，Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９５）などの古典的なテキストが、当業者に公知の有機合成に関する有用で広く認められている参照文献であり、それらは参照により本明細書に組み込まれる。

【０６５０】

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

【０６５１】

別段の記載がない限り、治療方法の任意の記載には、本明細書に記載されるような治療又は予防を提供するための化合物の使用、並びにそのような状態を治療又は予防するための薬剤を調製するための化合物の使用が含まれることが理解されるべきである。治療は、ヒト又は齧歯類及び他の疾患モデルを含む非ヒト動物の治療を含む。

【０６５２】

本明細書で使用される場合、用語「対象」は、ヒト及び非ヒト哺乳動物、並びに細胞株、細胞培養物、組織、及び器官を含む。一部の実施形態では、対象は、哺乳動物である。哺乳動物は、例えば、ヒト、又は霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジ、若しくはブタなどの適切な非ヒト哺乳動物であってもよい。対象はまた、鳥又は家禽であってもよい。一部の実施形態では、対象は、ヒトである。

【０６５３】

本明細書で使用される場合、用語「それを必要とする対象」は、疾患を有するか、又は疾患を発症するリスクが高い対象を指す。それを必要とする対象は、本明細書に開示される疾患又は障害を有するとして以前に診断又は特定された対象であってもよい。それを必要とする対象はまた、本明細書に開示される疾患又は障害に罹患している対象であってもよい。あるいは、それを必要とする対象は、集団全体と比較して、そのような疾患又は障害を発症するリスクが高い対象（すなわち、集団全体と比較してそのような障害を発症する傾向にある対象）であり得る。それを必要とする対象は、本明細書に開示される疾患又は障害に難治性又は抵抗性を有し得る（すなわち、治療に応答しないか、又はまだ応答しない本明細書に開示される疾患又は障害）。対象は、治療開始時に抵抗性である場合もあれば、又は治療中に抵抗性となる場合もある。一部の実施形態では、それを必要とする対象は、本明細書に開示される疾患又は障害に対する全ての公知の有効な療法を受け、及び効果がなかった。一部の実施形態では、それを必要とする対象は、少なくとも１つの以前の療法を受けている。

【０６５４】

本明細書で使用される場合、用語「治療すること」又は「治療する」は、疾患、状態、又は障害と闘うための患者の管理及びケアを表し、疾患、状態、又は障害の症状又は合併症を軽減し、又は疾患、状態、又は障害を除去するために、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、多形体、若しくは溶媒和物の投与を含む。用語「治療する」はまた、インビトロ又は動物モデルでの細胞の治療を含み得る。

【０６５５】

本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、多形体若しくは溶媒和物は、関連する疾患、状態、若しくは障害を予防し得るか、若しくは予防するために使用することもでき、又はそのような目的のために好適な候補を特定するために使用されてもよいことが理解される。

【０６５６】
本明細書で使用される場合、用語「予防すること」、「予防する」、又は「から保護する」は、そのような疾患、状態、又は障害の症状又は合併症の発症を低減又は除去することを表す。
【０６５７】
本明細書で用いられる全てのパーセンテージ及び比は、特に明記しない限り、重量基準である。本開示の他の特徴及び利点は、種々の実施例から明らかになる。提供される実施例は、本開示の実施に有益な種々の構成要素及び方法を示している。実施例は、特許請求される開示を制限するものではない。本開示に基づいて、当業者は、本開示の実施に有益な他の構成要素及び方法論を特定し、使用することができる。
【０６５８】
本明細書に記載される合成スキームでは、化合物は、簡略化のために１つの特定の構成で描かれる場合もある。こうした特定の構成は、本開示を１つ又は別の異性体、互変異性体、位置異性体、又は立体異性体に限定するものとして解釈されるべきではなく、また、異性体、互変異性体、位置異性体、又は立体異性体の混合物を除外するものではない。しかしながら、所与の異性体、互変異性体、位置異性体、又は立体異性体は、別の異性体、互変異性体、位置異性体、又は立体異性体よりも高いレベルの活性を有し得ることが理解されるであろう。
【０６５９】
当業者であれば、本明細書に記述される公知の技術又は同等の技術の詳細な説明については一般的な参照テキストを参照できることが理解される。これらのテキストには、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．（２００５）、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（3rd ｅｄｉｔｉｏｎ），Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（２０００）、Ｃｏｌｉｇａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ & Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．、Ｅｎｎａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ & Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．、Ｆｉｎｇｌ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ（１９７５），Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ，18th ｅｄｉｔｉｏｎ（１９９０）が含まれる。これらのテキストは、当然のことながら、本開示の態様を作製又は使用する際にも参照することができる。
【０６６０】
本開示はまた、本明細書に記載の任意の化合物を、少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤又は担体と組み合わせて含む医薬組成物も提供することが理解される。
【０６６１】
本明細書で使用される場合、用語「医薬組成物」は、対象への投与に適した形態で本開示の化合物を含有する製剤である。一実施形態では、組成物は、バルク又は単位剤形である。単位剤形は、例えば、カプセル剤、ＩＶバッグ、錠剤、エアロゾル吸入器のシングルポンプ、又はバイアルを含めた様々な形態のいずれかである。組成物の単位用量における有効成分（例えば、開示された化合物、又はその塩、その水和物、その溶媒和物、若しくはその異性体の製剤）の量は、有効量であり、関与する特定の治療に従って変化する。当業者は、患者の年齢及び状態に応じて投与量を日常的に変えることが必要になる場合があることを認識するであろう。また、投与量は、投与経路に依存するであろう。経口、肺、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入、口腔、舌下、胸膜内、くも膜下腔内、鼻腔内などを含む、様々な経路が企図される。本開示の化合物の局所又は経皮投与用の剤形には、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶

液、パッチ、及び吸入剤が含まれる。一実施形態では、活性化合物は、無菌状態下で、薬学的に許容できる担体と、かつ必要な任意の防腐剤、緩衝剤、又は噴射剤と混合される。

【０６６２】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容可能である」は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症を伴わずにヒト及び動物の組織と接触して使用することに適し、合理的な利益／リスク比に見合った、化合物、アニオン、カチオン、物質、組成物、担体及び／又は剤形を指す。

【０６６３】

「薬学的に許容できる賦形剤」は、概して安全、無毒性であり、生物学的にもその他の点でも有害ではない薬学的組成物の調製に有用な賦形剤を意味し、ヒトの薬学的使用だけではなく、獣医学的使用にも適用できる賦形剤を含む。「薬学的に許容できる賦形剤」は、本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、１つ及び複数の賦形剤の両方を含む。

【０６６４】

本開示の医薬組成物は、その意図された投与経路に適合するように製剤化されることが理解されるべきである。投与経路の例としては、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口（例えば、摂取）、吸入、経皮（局所）、及び経粘膜投与が挙げられる。非経口、皮内、皮下用途に用いられる溶液又は懸濁液は、以下の成分を含み得る：注射用水、食塩水、固定油、ポリエチレングリコール類、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒などの無菌希釈液；ベンジルアルコール又はメチルパラベン類などの抗菌剤；アスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤；酢酸塩類、クエン酸塩類、又はリン酸塩類などの緩衝液、及び塩化ナトリウム又はデキストロースなどの張性を調節するための剤。ｐＨは、塩酸又は水酸化ナトリウムなどの酸又は塩基で調節され得る。非経口調製物は、ガラス又はプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ、又は複数回投与バイアルに封入され得る。

【０６６５】

本開示の化合物又は医薬組成物は、化学療法治療に現在使用されている周知の方法の多くで対象に投与され得ることが理解されるべきである。例えば、本開示の化合物は、血流又は体腔内に注射されてもよく、又は経口的に摂取されてもよく、又はパッチを用いて皮膚を通して適用されてもよい。選択される用量は、有効な治療となるのに十分であるが、許容できない副作用を引き起こすほど多くはならないようにすべきである。患者の病状の状態（例えば、本明細書に開示される疾患又は障害）や健康状態は、好ましくは、治療の間、及び治療後の適正な期間の間に綿密にモニタすべきである。

【０６６６】

本明細書で使用される場合、用語「治療有効量」は、特定された疾患若しくは状態を治療、改善、若しくは予防するか、又は検出可能な治療効果若しくは抑制効果を示す医薬品の量を表す。効果は、当技術分野で既知の任意のアッセイ方法により検出することができる。対象に対しての正確な有効量というのは、対象の体重、サイズ、健康状態；状態の性質及び程度；及び投与用に選択された治療剤又は治療剤の組み合わせによって決まることになる。所定の状況での治療有効量は、臨床医の技術及び判断の範囲内である常套的な実験によって決定され得る。

【０６６７】

任意の組成物について、治療有効量は、例えば腫瘍細胞の、細胞培養アッセイでか、又は通常ラット、マウス、ウサギ、イヌ、若しくはブタである動物モデルで、のいずれかで最初に推定できることが理解されるべきである。動物モデルは、適正な濃度範囲及び投与経路を決定するために使用されてもよい。こうした情報は、その後、ヒトにおける有用な用量及び投与経路を決定するために使用することができる。治療／予防有効性及び毒性は、細胞培養又は実験動物における標準的な薬学的手順、例えば、ＥＤ$_{50}$（集団の５０％において治療的に有効である用量）、及びＬＤ$_{50}$（集団の５０％に致死的な用量）によって判定され得る。有毒作用と治療作用との間の用量比は治療指数であり、比ＬＤ$_{50}$／

ＥＤ$_{50}$として表すことができる。大きい治療指数を示す医薬組成物が好ましい。投与量は、使用される剤形、患者の感受性、及び投与経路に応じて、この範囲内で変化し得る。

【０６６８】

投与量及び投与は、十分なレベルの活性剤を提供するか、又は所望の効果を維持するように調整される。考慮に入れることができる因子には、病態の重症度、対象の全身健康状態、対象の年齢、体重、及び性別、食事、投与の時間及び頻度、併用製剤、反応感受性、並びに治療法への耐性／反応が含まれる。長時間作用型の医薬組成物は、特定の製剤の半減期及びクリアランス速度に応じて、３～４日毎、毎週、又は２週間に１回投与され得る。

【０６６９】

本開示の活性化合物を含有する医薬組成物は、一般的に知られている方法で、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製（ｄｒａｇｅｅ－ｍａｋｉｎｇ）、研和（ｌｅｖｉｇａｔｉｎｇ）、乳化、カプセル封入、封入、又は凍結乾燥プロセスによって製造され得る。医薬組成物は、活性化合物を薬学的に使用することができる調製物に加工することを容易にする賦形剤及び／又は補助剤を含む１つ以上の薬学的に許容可能な担体を使用して、従来的な方式で製剤化することができる。もちろん、適切な製剤は、選択された投与経路に依存する。

【０６７０】

注射用に適した医薬組成物には、無菌水溶液（水溶性の場合）又は分散液、及び無菌注射溶液又は分散液を即時調製するための滅菌粉末が含まれる。静脈内投与用に適切な担体として、生理食塩水、注射用静菌水、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ　ＥＬ（商標）（ＢＡＳＦ、Ｐａｒｓｉｐｐａｎｙ，Ｎ．Ｊ．）、又はリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）が挙げられる。全ての場合において、組成物は無菌なければならず、容易に注射針を通過する程度に流動性があるべきである。組成物は、製造及び保管条件下で安定でなくてはならず、かつ細菌及び真菌などの微生物の汚染作用から保護されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの適切な混合物を含有する溶媒又は分散媒であり得る。例えばレシチンなどのコーティングを使用することによって、分散物の場合には所要粒子サイズを維持することによって、また界面活性剤を使用することによって、適正な流動性を保持することができる。微生物の作用は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、及びチメロサールなどの種々の抗菌剤及び抗真菌剤によって阻止することができる。多くの場合、組成物中に、等張剤、例えば、糖、マンニトール及びソルビトールなどの多価アルコール、及び塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の持続的な吸収は、吸収を遅らせる剤、例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを当該組成物中に含めることによってもたらされ得る。

【０６７１】

無菌注射用溶液は、適切な溶媒中で必要な量の活性化合物を、必要に応じて、上記に列挙した成分のうちの１つ又はその組み合わせとともに組み込み、次いで濾過滅菌することによって、調製することができる。分散液は通例、活性化合物を、基本分散媒と、上記に列挙したものからの別の必要成分とを含む無菌ビヒクルに組み込むことによって調製する。無菌注射用溶液の調製用の無菌粉末の場合には、調製方法は、真空乾燥方式及び凍結乾燥方式であり、これにより有効成分と任意の付加的な所望成分の粉末を、予め滅菌濾過したそれらの溶液から得る。

【０６７２】

経口組成物は、一般に、不活性希釈剤又は食用の薬学的に許容可能な担体を含む。それらを、ゼラチンカプセル内に封入するか、錠剤に圧縮することができる。治療的経口投与の目的のために、活性化合物を賦形剤と混合し、錠剤、トローチ剤、又はカプセル剤の形態で用いることができる。口腔用組成物はまた、口腔洗浄剤として使用するために流動性担体を用いて調製してもよく、この場合、流動性担体中の化合物は、経口的に適用され、濯いで吐き出されるか、又は飲み込まれる。医薬適合性のある結合剤、及び／又は補助物

質を、組成物の一部として含めることができる。錠剤、丸薬、カプセル剤、トローチ剤などには、任意の以下の成分、又は類似した性質の化合物：結合剤、例えば微晶質セルロース、トラガカントゴム若しくはゼラチン；賦形剤、例えばデンプン若しくはラクトース、崩壊剤、例えばアルギン酸、プリモゲル（Ｐｒｉｍｏｇｅｌ）、若しくはコーンスターチ；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム若しくはステロテ（Ｓｔｅｒｏｔｅｓ）；流動促進剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、例えばスクロース若しくはサッカリン；又は香味剤、例えばペパーミント、サリチル酸メチル、若しくはオレンジ香料、を含むことができる。

【０６７３】

吸入による投与の場合、化合物は、好適な噴霧剤、例えば、二酸化炭素などのガスを含む加圧容器若しくはディスペンサー、又はネブライザーからのエアロゾルスプレーの形態で送達される。

【０６７４】

全身投与は、経粘膜的又は経皮的な手段によっても行われ得る。経粘膜的投与又は経皮的投与の場合、浸透させるバリアに適切な浸透剤を製剤に用いる。こうした浸透剤は、当技術分野で一般的に知られており、例えば、経粘膜的投与の場合、界面活性剤、胆汁酸塩、及びフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜的投与は、スプレー式点鼻薬又は座薬の使用により遂行することができる。経皮的投与の場合、当技術分野で一般的に知られるように、活性化合物を、軟膏、膏薬、ゲル、又はクリームに製剤化する。

【０６７５】

活性化合物は、例えば、植込錠及びマイクロカプセル化送達システムを含めた放出制御製剤など、その化合物が身体から急速に排除されないように保護する薬学的に許容できる担体を用いて調製することができる。生分解性の生体適合性ポリマーを用いることができ、これには例えば、エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物類、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル類、及びポリ乳酸などがある。こうした製剤の調製方法は、当業者には明らかであろう。材料はまた、Ａｌｚａ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ及びＮｏｖａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．から商業的に入手することができる。リポソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体で感染細胞を標的としたリポソームを含む）も、薬学的に許容可能な担体として使用することができる。これらは、例えば、米国特許第４，５２２，８１１号に記載されるように、当業者に公知の方法に従って調製することができる。

【０６７６】

経口組成物又は非経口組成物を投与単位形態で製剤化することは、投与の簡易性と投与の均一性に特に有利である。本明細書で使用される場合、投与単位形態とは、治療される対象に対して、単位投与量として適する物理的に別個の単位を表すものであり、各単位は、必要とされる薬学的担体も含めて所望の治療効果を生じるように算出された所定の量の活性化合物を含んでいる。本開示の投与単位形態についての仕様は、活性化合物の固有の特性と、達成すべき特定の治療効果とによって決定され、またこれらに直接左右されるものである。

【０６７７】

治療用途において、本開示に従って使用される医薬組成物の投与量は、選択投与量に影響を及ぼす要因の中でも特に、剤、レシピエント患者の年齢、体重、及び臨床状態、並びに治療を施す臨床医又は開業医の経験及び判断によって異なる。一般的に、用量は、本明細書に開示される疾患又は障害の症状を遅らせ、好ましくは退縮させ、また好ましくは疾患又は障害の完全退縮をもたらすのに十分であるべきである。投与量は、１日当たり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～１日当たり約５０００ｍｇ／ｋｇの範囲であり得る。好ましい態様では、投与量は、１日当たり約１ｍｇ／ｋｇ～１日当たり約１０００ｍｇ／ｋｇの範囲であり得る。ある態様において、用量は、単回、分割、又は連続で、約０．１ｍｇ／日～約５０ｇ／日、約０．１ｍｇ／日～約２５ｇ／日、約０．１ｍｇ／日～約１０ｇ／日、約０．１ｍｇ～約３ｇ／日、又は約０．１ｍｇ～約１ｇ／日の範囲である（この用量は、患者の

体重（ｋｇ）、体表面積（ｍ^2）、及び年齢（歳）に応じて調整され得る）。医薬品の有効量は、臨床医又は他の専門的な観察者によって確認されるような客観的に認識できる改善をもたらす量である。生存及び成長の改善は、退縮を示す。本明細書で使用される場合、「有効投与量」という用語は、対象又は細胞において所望の生物学的作用をもたらす活性化合物の量を表す。

【０６７８】

医薬組成物を、投与の説明書と合わせて、容器、パック、又はディスペンサーに入れることができるが理解されるべきである。

【０６７９】

本開示の化合物が塩を更に形成する能力を有するため、これらの形態の全ても、特許請求される開示の範囲内にあると意図されることが理解されるべきである。

【０６８０】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容可能な塩」は、親化合物がその酸性塩又は塩基性塩を作製することによって修飾された、本開示の化合物の誘導体を表す。薬学的に許容可能な塩の例として、以下に限定されないが、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩又は有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩又は有機塩などが挙げられる。薬学的に許容可能な塩には、例えば、非毒性の無機酸又は有機酸から形成された親化合物の一般的な非毒性塩又は第四アンモニウム塩が含まれる。例えば、このような通常の非毒性塩として、以下に限定されないが、２－アセトキシ安息香酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、１，２－エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリルアルサニル（ｇｌｙｃｏｌｌｙａｒｓａｎｉｌｉｃ）酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバム（ｈｙｄｒａｂａｍｉｃ）酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナプシル酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクツロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、塩基性酢酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、及び一般的に存在するアミン酸、例えば、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニンなど、から選択される無機酸及び有機酸から誘導される塩が挙げられる。

【０６８１】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、ジエチルアミン塩、コリン塩、メグルミン塩、ベンザチン塩、トロメタミン塩、アンモニア塩、アルギニン塩、又はリジン塩である。

【０６８２】

薬学的に許容可能な塩の他の例として、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピルビン酸、マロン酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、ケイ皮酸、４－クロロベンゼンスルホン酸、２－ナフタリンスルホン酸、４－トルエンスルホン酸、カンファスルホン酸、４－メチルビシクロ－［２．２．２］－オクト－２－エン－１－カルボン酸、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、及びムコン酸などが挙げられる。本開示はまた、親化合物に含まれる酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、又はアルミニウムイオンで置換されているか、又は有機塩基、例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、Ｎ－メチルグルカミンなどと配位結合している場合に形成される塩を包含する。塩形態では、化合物と、塩のカチオン又はアニオンとの比は、１：１、又は１：１以外の任意の比、例えば、３：１、２：１、１：２、又は１：３とすることができることが理解される。

【０６８３】

薬学的に許容可能な塩への全ての言及が、同一の塩の、本明細書で定義されている溶媒

付加形態（溶媒和物）又は結晶形態（多形体）を含むことが理解されるべきである。

【０６８４】

化合物、又はその薬学的に許容可能な塩は、経口的、経鼻的、経皮的、経肺的、吸入的、口腔、舌下、腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内、経直腸的、胸膜内、くも膜下腔内、及び非経口的に投与される。一実施形態において、化合物は経口的に投与される。当業者は、特定の投与経路の利点を認識するであろう。

【０６８５】

本化合物を用いる投与レジメンは、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別、及び医学的状態、治療される状態の重症度、投与経路、患者の腎機能及び肝機能、使用される特定の化合物又はその塩などを含めた、種々の因子に従って選択される。通常の知識を有する医師又は獣医は、その状態の進行を防ぐか、阻止するか、又は抑えるのに必要な薬物の有効量を容易に決定し、処方することができる。

【０６８６】

本開示の開示された化合物の製剤化及び投与の技術は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，１９th ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ（１９９５）に記載されている。ある実施形態では、本明細書に記載の化合物及びその薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な担体又は希釈剤と組み合わせて医薬製剤に用いられる。好適な薬学的に許容可能な担体には、不活性な固体充填剤又は希釈剤、及び無菌水溶液又は有機溶液が含まれる。化合物は、こうした医薬組成物中に、本明細書に記載の範囲内の望ましい投与量を与えるのに十分な量で含まれることになる。

【０６８７】

本明細書で用いられる全てのパーセンテージ及び比は、特に明記しない限り、重量基準である。本開示の他の特徴及び利点は、種々の実施例から明らかになる。提供される実施例は、本開示の実施に有益な種々の構成要素及び方法を示している。実施例は、特許請求される開示を制限するものではない。本開示に基づいて、当業者は、本開示の実施に有益な他の構成要素及び方法論を特定し、使用することができる。

【０６８８】

本明細書に記載される合成スキームでは、化合物は、簡略化のために１つの特定の構成で描かれる場合もある。こうした特定の構成は、本開示を１つ又は別の異性体、互変異性体、位置異性体、又は立体異性体に限定するものとして解釈されるべきではなく、また、異性体、互変異性体、位置異性体、又は立体異性体の混合物を除外するものではない。しかしながら、所与の異性体、互変異性体、位置異性体、又は立体異性体は、別の異性体、互変異性体、位置異性体、又は立体異性体よりも高いレベルの活性を有し得ることが理解されるであろう。

【０６８９】

当業者によって理解されるであろうように、ＦＧＦＲ２遺伝子は、一般的に、ＦＧＦＲ２、線維芽細胞増殖因子受容体２、ＢＥＫ、ＪＷＳ、ＢＢＤＳ、ＣＥＫ３、ＣＦＤ１、ＥＣＴ１、ＫＧＦＲ、ＴＫ１４、ＴＫ２５、ＢＦＲ－１、ＣＤ３３２、分化抗原群３３２、及びＫ－ＳＡＭのうちの１つと呼称される。したがって、これらの用語は、本明細書ではＦＧＦＲ２遺伝子を指すために互換的に使用される。

【０６９０】

当業者によって理解されるであろうように、ＦＧＦＲ２遺伝子によってコードされるＦＧＦＲ２タンパク質は、一般的に、ＦＧＦＲ２、線維芽細胞増殖因子受容体２、ＢＥＫ、ＪＷＳ、ＢＢＤＳ、ＣＥＫ３、ＣＦＤ１、ＥＣＴ１、ＫＧＦＲ、ＴＫ１４、ＴＫ２５、ＢＦＲ－１、ＣＤ３３２、分化抗原群３３２、及びＫ－ＳＡＭのうちの１つと呼称される。したがって、これらの用語は、本明細書ではＦＧＦＲ２タンパク質を指すために互換的に使用される。

【０６９１】

本明細書で使用される場合、ＦＧＦＲ２という用語は、ＦＧＦＲ２－ＩＩＩＢ及びＦＧ

ＦＲ２－ＩＩＩＣを含むがこれらに限定されない、ＦＧＦＲ２タンパク質の任意のアイソフォームを指すことができる。

【０６９２】

当業者によって理解されるように、ＦＧＦＲ３遺伝子は、一般的に、ＦＧＦＲ３、線維芽細胞増殖因子受容体３、ＡＣＨ、ＣＤ３３３、分化抗原群３３３、ＣＥＫ２、ＨＳＦＧＦＲ３ＥＸ、及びＪＴＫ４のうちの１つと呼称される。したがって、これらの用語は、本明細書ではＢＲＡＦ遺伝子を指すために、互換的に使用される。

【０６９３】

当業者によって理解されるように、ＦＧＦＲ３遺伝子によってコードされるＦＧＦＲ３タンパク質は、一般的に、ＦＧＦＲ３、線維芽細胞増殖因子受容体３、ＡＣＨ、ＣＤ３３３、分化抗原群３３３、ＣＥＫ２、ＨＳＦＧＦＲ３ＥＸ、及びＪＴＫ４のうちの１つと呼称される。したがって、これらの用語は、本明細書ではＦＧＦＲ３タンパク質を指すために互換的に使用される。

【０６９４】

本明細書で使用される場合、ＦＧＦＲ２という用語は、ＦＧＦＲ２－ＩＩＩＢ及びＦＧＦＲ２－ＩＩＩＣを含むがこれらに限定されない、ＦＧＦＲ２タンパク質の任意のアイソフォームを指すことができる。

【０６９５】

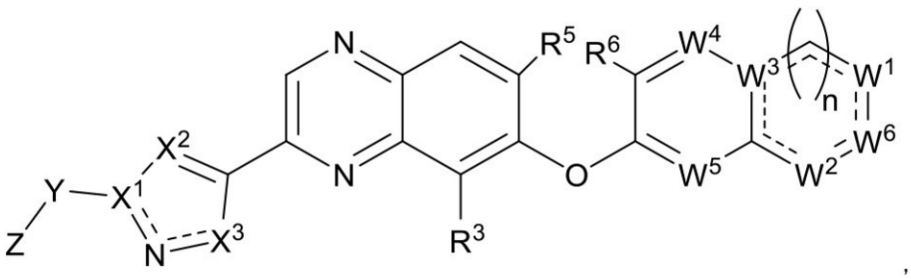
本明細書に引用される全ての刊行物及び特許文書は、あたかもかかる刊行物又は文書それぞれが、参照により本明細書に組み込まれることが具体的かつ個別に示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。刊行物及び特許文献の引用は、いずれかが関連する先行技術であることへの承認を意味するものではなく、また内容又は日付に関するいかなる承認も構成しない。本発明は記述を介して説明されてきたが、当業者であれば、本発明が様々な実施形態で実行され得ることや、上記説明及び以下に示す実施例が例示を目的とし、後続の特許請求の範囲を限定するものではないことを認識するであろう。

【０６９６】

例示的実施形態

実施形態１．以下の式（Ｉ’）の化合物、

【化５２】



（Ｉ’）

又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体であって、式中、

各

【化５３】

は独立して、単結合又は二重結合を表し、

ｎは、０又は１であり、

W^1は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W1}）であり、２つの単結合に接続された場合、Ｎ（R^{W1}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｎであり、

R^{W1}は、H、C_1－C_6アルキル、又は－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、
W^2は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、C（R^{W2}）であり、２つの単結合に接続された場合、N（R^{W2}）若しくはOであり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Nであり、
R^{W2}は、H、C_1－C_6アルキル、又は－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、
W^3は、C又はNであり、
W^4は、C（R^{W4}）又はNであり、
R^{W4}は、H、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、又は－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、
W^5は、C（R^{W5}）又はNであり、
R^{W5}は、H、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、又は－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、
W^6は、１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、C（R^{W6}）であり、２つの単結合に接続された場合、N（R^{W6}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Nであり、
R^{W6}は、H、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシル、C_1－C_6ハロアルキル、又は－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、
X^1は、C又はNであり、
X^2は、N、O、又はC（R^{X2}）であり、
R^{X2}は、H又はC_1－C_6アルキルであり、
X^3は、N、O、又はC（R^{X3}）であり、
R^{X3}は、H又はC_1－C_6アルキルであり、
R^3は、H、ハロゲン、シアノ、NH_2、－NH（C_1－C_6アルキル）、－NHC（＝O）（C_1－C_6ハロアルキル）、－NHC（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、N（C_1－C_6アルキル）$_2$、－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）H、－C（＝O）（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_{12}シクロアルキル、C_3－C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記－NH（C_1－C_6アルキル）、－NHC（＝O）（C_1－C_6ハロアルキル）、－NHC（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、N（C_1－C_6アルキル）$_2$、－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）H、－C（＝O）（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_{12}シクロアルキル、C_3－C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のR^{3a}で任意選択的に置換されており、
各R^{3a}は独立して、ハロゲン、シアノ、オキソ、－OH、NH_2、－NH（C_1－C_6アルキル）、－NHC（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、N（C_1－C_6アルキル）$_2$、－S（＝O）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）（C_1－C_6アルキル）、－C（＝O）O（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシ、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記NHC（＝O）O（C_1－C_6アルキル）は、１つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、
R^5は、H、ハロゲン、シアノ、又はC_1－C_6アルキルであり、
R^6は、H、ハロゲン、シアノ、又はC_1－C_6アルキルであり、
Yは、存在しない、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、又はC_1－C_6アル

コキシルであり、上記C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、又はC_1－C_6アルコキシルは、１つ以上のハロゲン、オキソ、シアノ、－ＯＨ、NH_2、－ＮＨ（C_1－C_6アルキル）－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、－（C_1－C_6アルキル）（C_6－C_{10}アリール）で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルコキシル、又はC_3－C_{12}シクロアルキルで任意選択的に置換されており、

Ｚは、存在しない、Ｈ、C_3－C_{12}シクロアルキル、C_3－C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記C_3－C_{12}シクロアルキル、C_3－C_{12}シクロアルケニル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{10}アリール、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のR^Zで任意選択的に置換されており、

各R^Zは独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、＝NR^{Za}、NH_2、NHR^{Za}、ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（C_1－C_6アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）（＝NR^{Za}）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_2－C_6アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）（３～１２員のヘテロシクロアルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）NR^{Za}、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルコキシル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシル、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、又は５～１０員のヘテロアリールであり、上記ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシル、C_3－C_{12}シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクロアルキル、又は５～１０員のヘテロアリールは、１つ以上のR^{Za}で任意選択的に置換されており、

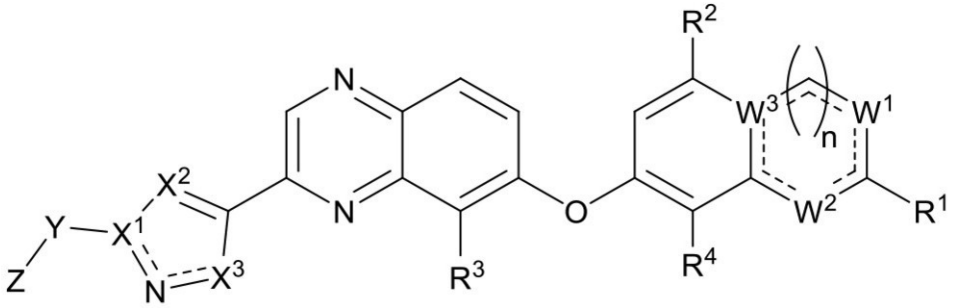
各R^{Za}は独立して、Ｈ、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、NH_2、ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシル、C_3－C_{12}シクロアルキル、又は３～１２員のヘテロシクロアルキルであり、上記ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシル、C_3－C_{12}シクロアルキル、又は３～１２員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のR^{Zb}で任意選択的に置換されており、

各R^{Zb}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、NH_2、ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、又はC_1－C_6アルコキシルである、化合物又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体。

【０６９７】

実施形態２．以下の式（Ｉ）の化合物、

【化５４】



；

（Ｉ）

又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体であって、式中、

各

【化５５】

は独立して、単結合又は二重結合を表し、

ｎは、０又は１であり、

W^1は、２つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W1}）若しくはＮ（R^{W1}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ若しくはＮであり、

R^{W1}は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、

W^2は、２つの単結合に接続された場合、Ｃ（R^{W2}）若しくはＮ（R^{W2}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ若しくはＮであり、

R^{W2}は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）であり、

W^3は、Ｃ又はＮであり、

X^1は、Ｃ又はＮであり、

X^2は、Ｎ、Ｏ、又はＣ（R^{X2}）であり、

R^{X2}は、Ｈ又はC_1－C_6アルキルであり、

X^3は、Ｎ、Ｏ、又はＣ（R^{X3}）であり、

R^{X3}は、Ｈ又はC_1－C_6アルキルであり、

R^1は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はC_1－C_6アルキルであり、

R^2は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はC_1－C_6アルキルであり、

R^3は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はC_1－C_6アルキルであり、

R^4は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はC_1－C_6アルキルであり、

Ｙは、存在しないか、又は１つ以上のオキソ若しくは－ＯＨで任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルであり、

Ｚは、Ｈ、C_3－C_8シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記C_3－C_8シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のR^Zで任意選択的に置換されており、

各R^Zは独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、NH_2、ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシル、C_3－C_8シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニ

ル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Ｚａ}で任意選択的に置換されており、
各Ｒ^{Ｚａ}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Ｚｂ}で任意選択的に置換されており、
各Ｒ^{Ｚｂ}は独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、又はＣ１－Ｃ６アルコキシルである、化合物又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体。

【０６９８】

実施形態３．

各

【化５６】

が独立して、単結合又は二重結合を表し、
ｎが、０又は１であり、
Ｗ^{1}が、２つの単結合に接続された場合、Ｃ（Ｒ^{Ｗ１}）若しくはＮ（Ｒ^{Ｗ１}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ若しくはＮであり、
Ｒ^{Ｗ１}が、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、
Ｗ^{2}が、２つの単結合に接続された場合、Ｃ（Ｒ^{Ｗ２}）若しくはＮ（Ｒ^{Ｗ２}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ若しくはＮであり、
Ｒ^{Ｗ２}が、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、
Ｗ^{3}が、Ｃ又はＮであり、
Ｘ^{1}が、Ｃ又はＮであり、
Ｘ^{2}が、Ｎ、Ｏ、又はＣ（Ｒ^{Ｘ２}）であり、
Ｒ^{Ｘ２}が、Ｈ又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｘ^{3}が、Ｎ、Ｏ、又はＣ（Ｒ^{Ｘ３}）であり、
Ｒ^{Ｘ３}が、Ｈ又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ^{1}が、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ^{2}が、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ^{3}が、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ^{4}が、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｙが、存在しないか、又は１つ以上のオキソ若しくは－ＯＨで任意選択的に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｚが、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Ｚ}で任意選択的に置換されており、
各Ｒ^{Ｚ}が独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６ア

ルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Za}で任意選択的に置換されており、

各Ｒ^{Za}が独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Zb}で任意選択的に置換されており、

各Ｒ^{Zb}が独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０６９９】

実施形態４．

各

【化５７】

が独立して、単結合又は二重結合を表し、

ｎが、０又は１であり、

Ｗ^{1}が、２つの単結合に接続された場合、Ｃ（Ｒ^{W1}）若しくはＮ（Ｒ^{W1}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ若しくはＮであり、

Ｒ^{W1}が、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）であり、

Ｗ^{2}が、２つの単結合に接続された場合、Ｃ（Ｒ^{W2}）若しくはＮ（Ｒ^{W2}）であり、又は１つの二重結合と１つの単結合に接続された場合、Ｃ若しくはＮであり、

Ｒ^{W2}が、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）であり、

Ｗ^{3}が、Ｃ又はＮであり、

Ｘ^{1}が、Ｃ又はＮであり、

Ｘ^{2}が、Ｎ、Ｏ、又はＣ（Ｒ^{X2}）であり、

Ｒ^{X2}が、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｘ^{3}が、Ｎ、Ｏ、又はＣ（Ｒ^{X3}）であり、

Ｒ^{X3}が、Ｈ又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｒ^{1}が、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｒ^{2}が、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｒ^{3}が、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｒ^{4}が、Ｈ、ハロゲン、シアノ、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｙが、１つ以上のオキソ又は－ＯＨで任意選択的に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｚが、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Z}で任意選択的に置換されており、

各Ｒ^{Z}が独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Za}で任意選択的に置換されており、

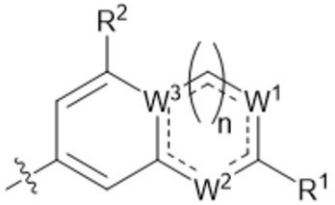
各Ｒ^{Za}が独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上のＲ^{Zb}で任意選択的に置換されており、

各Ｒ^{Zb}が独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７００】

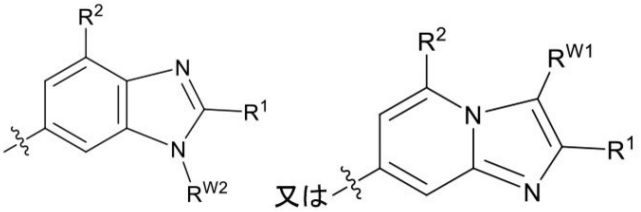
実施形態５．

【化５８】



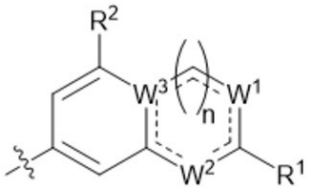
が、

【化５９】

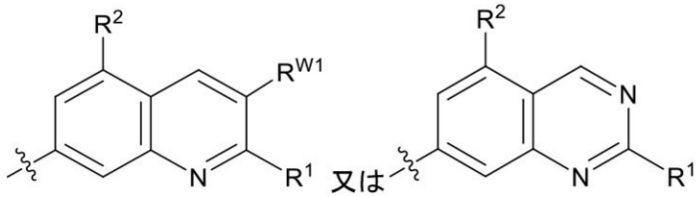


である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

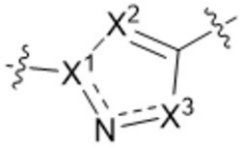
【０７０１】
実施形態６．
【化６０】



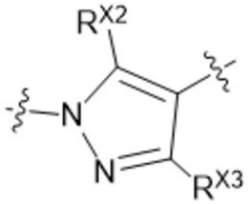
が、
【化６１】



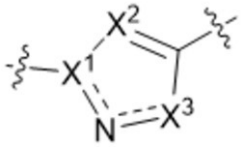
である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７０２】
実施形態７．
【化６２】



が、
【化６３】

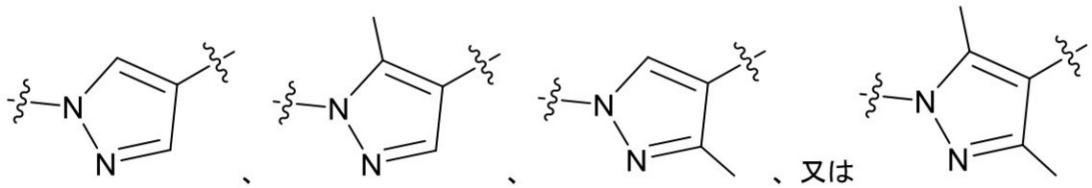


である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７０３】
実施形態８．
【化６４】



が、

【化６５】

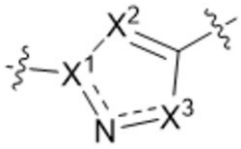


である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７０４】

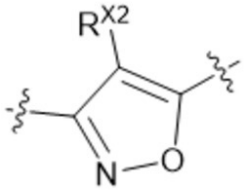
実施形態９．

【化６６】



が、

【化６７】

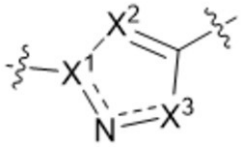


である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７０５】

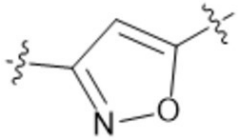
実施形態１０．

【化６８】



が、

【化６９】



である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７０６】

実施形態１１．R^1が、Ｈである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７０７】

実施形態１２．R^1が、ハロゲン、シアノ、又はC_1-C_6アルキルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７０８】

実施形態１３．R^1が、C_1-C_6アルキルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７０９】
実施形態１４．R^1が、CH_3である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７１０】
実施形態１５．R^2が、Ｈである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７１１】
実施形態１６．R^2が、ハロゲン、シアノ、又はC_1-C_6アルキルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７１２】
実施形態１７．R^3が、Ｈである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７１３】
実施形態１８．R^3が、ハロゲン、シアノ、又はC_1-C_6アルキルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７１４】
実施形態１９．R^3が、ハロゲンである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７１５】
実施形態２０．R^3が、Ｃｌである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７１６】
実施形態２１．R^3が、C_1-C_6アルキルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７１７】
実施形態２２．R^3が、CH_3である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７１８】
実施形態２３．R^4が、Ｈである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７１９】
実施形態２４．R^4が、ハロゲン、シアノ、又はC_1-C_6アルキルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７２０】
実施形態２５．R^4が、ハロゲンである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７２１】
実施形態２６．R^4が、Ｃｌである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７２２】
実施形態２７．R^4が、C_1-C_6アルキルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７２３】
実施形態２８．R^4が、CH_3である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７２４】
実施形態２９．Ｙが、存在しない、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７２５】
実施形態３０．Ｙが、１つ以上のオキソ又は－ＯＨで任意選択的に置換されたC_1-C_6アルキルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７２６】
実施形態３１．Ｙが、C_1-C_6アルキルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７２７】
実施形態３２．Ｙが、$-CH_2-$である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７２８】
実施形態３３．Ｙが、１つ以上のオキソ又は－ＯＨで置換されたC_1-C_6アルキルで

ある、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７２９】
実施形態３４．Ｚが、Ｈである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７３０】
実施形態３５．Ｚが、$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{8}$シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{8}$シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上の$Ｒ^{Ｚ}$で任意選択的に置換されている、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７３１】
実施形態３６．Ｚが、アゼチジニル又はオキセタニルであり、上記アゼチジニル又はオキセタニルは、１つ以上の$Ｒ^{Ｚ}$で任意選択的に置換されている、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７３２】
実施形態３７．Ｚが、アゼチジニル又はオキセタニルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７３３】
実施形態３８．Ｚが、ピロリジニル又はテトラヒドロフラニルであり、上記ピロリジニル又はテトラヒドロフラニルは、１つ以上の$Ｒ^{Ｚ}$で任意選択的に置換されている、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７３４】
実施形態３９．Ｚが、ピロリジニル又はテトラヒドロフラニルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７３５】
実施形態４０．Ｚが、ピペリジニル又はテトラヒドロピラニルであり、上記ピペリジニル又はテトラヒドロピラニルは、１つ以上の$Ｒ^{Ｚ}$で任意選択的に置換されている、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７３６】
実施形態４１．Ｚが、ピペリジニル又はテトラヒドロピラニルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７３７】
実施形態４２．少なくとも１つの$Ｒ^{Ｚ}$が、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７３８】
実施形態４３．少なくとも１つの$Ｒ^{Ｚ}$が、$ＮＨ_{2}$、ＮＨ（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキル）、又は$Ｎ（Ｃ_{1}－Ｃ_{6}アルキル）_{2}$であり、上記ＮＨ（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキル）又は$Ｎ（Ｃ_{1}－Ｃ_{6}アルキル）_{2}$は、１つ以上の$Ｒ^{Ｚａ}$で任意選択的に置換されている、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７３９】
実施形態４４．少なくとも１つの$Ｒ^{Ｚ}$が、１つ以上の$Ｒ^{Ｚａ}$で任意選択的に置換された$Ｓ（＝Ｏ）_{2}－（Ｃ_{1}－Ｃ_{6}アルキル）$である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７４０】
実施形態４５．少なくとも１つの$Ｒ^{Ｚ}$が、－Ｃ（＝Ｏ）－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキル）又は－Ｃ（＝Ｏ）－（$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$アルケニル）であり、上記－Ｃ（＝Ｏ）－（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキル）又は－Ｃ（＝Ｏ）－（$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$アルケニル）は、１つ以上の$Ｒ^{Ｚａ}$で任意選択的に置換されている、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７４１】
実施形態４６．少なくとも１つの$Ｒ^{Ｚ}$が、－Ｃ（＝Ｏ）－$ＣＨ＝ＣＨ_{2}$である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７４２】
実施形態４７．少なくとも１つの$Ｒ^{Ｚ}$が、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキル、$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$アルケニル

、C_2－C_6アルキニル、又はC_1－C_6アルコキシルであり、上記C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、又はC_1－C_6アルコキシルは、１つ以上の$R^{Z\,a}$で任意選択的に置換されている、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７４３】

実施形態４８．少なくとも１つのR^Zが、１つ以上の$R^{Z\,a}$で任意選択的に置換されたC_1－C_6アルキルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７４４】

実施形態４９．少なくとも１つのR^Zが、C_3－C_8シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記C_3－C_8シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上の$R^{Z\,a}$で任意選択的に置換されている、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７４５】

実施形態５０．少なくとも１つの$R^{Z\,a}$が、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７４６】

実施形態５１．少なくとも１つの$R^{Z\,a}$が、NH_2、ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、又はＮ（C_1－C_6アルキル）$_2$であり、上記ＮＨ（C_1－C_6アルキル）又はＮ（C_1－C_6アルキル）$_2$は、１つ以上の$R^{Z\,b}$で任意選択的に置換されている、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７４７】

実施形態５２．少なくとも１つの$R^{Z\,a}$が、１つ以上の$R^{Z\,b}$で任意選択的に置換されたＳ（＝Ｏ）$_2$－（C_1－C_6アルキル）である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７４８】

実施形態５３．少なくとも１つの$R^{Z\,a}$が、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）であり、上記－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1－C_6アルキル）又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_2－C_6アルケニル）は、１つ以上の$R^{Z\,b}$で任意選択的に置換されている、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７４９】

実施形態５４．少なくとも１つの$R^{Z\,a}$が、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ＝CH_2である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７５０】

実施形態５５．少なくとも１つの$R^{Z\,a}$が、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、又はC_1－C_6アルコキシルであり、上記C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、又はC_1－C_6アルコキシルは、１つ以上の$R^{Z\,b}$で任意選択的に置換されている、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７５１】

実施形態５６．少なくとも１つの$R^{Z\,a}$が、C_3－C_8シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルであり、上記C_3－C_8シクロアルキル又は３～８員のヘテロシクロアルキルは、１つ以上の$R^{Z\,b}$で任意選択的に置換されている、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７５２】

実施形態５７．少なくとも１つの$R^{Z\,b}$が、オキソ、ハロゲン、シアノ、－ＯＨである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７５３】

実施形態５８．少なくとも１つの$R^{Z\,b}$が、NH_2、ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、又はＮ（C_1－C_6アルキル）$_2$である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７５４】

実施形態５９．少なくとも１つのR^{Zb}が、Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７５５】

実施形態６０．少なくとも１つのR^{Zb}が、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７５６】

実施形態６１．少なくとも１つのR^{Zb}が、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ＝ＣＨ$_2$である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

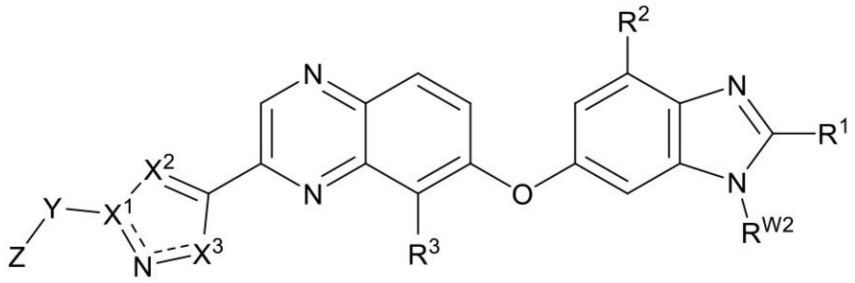
【０７５７】

実施形態６２．少なくとも１つのR^{Zb}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７５８】

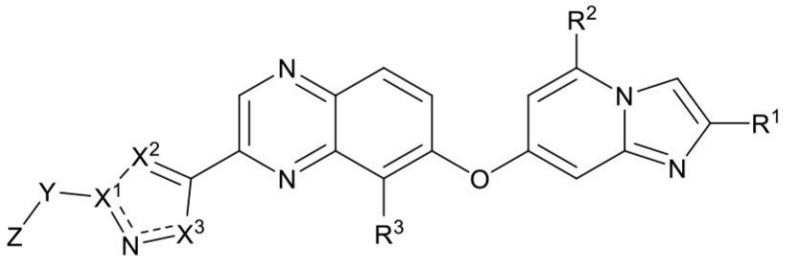
実施形態６３．式（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）、（Ｉ－ｃ）、若しくは（Ｉ－ｄ）：

【化７０】



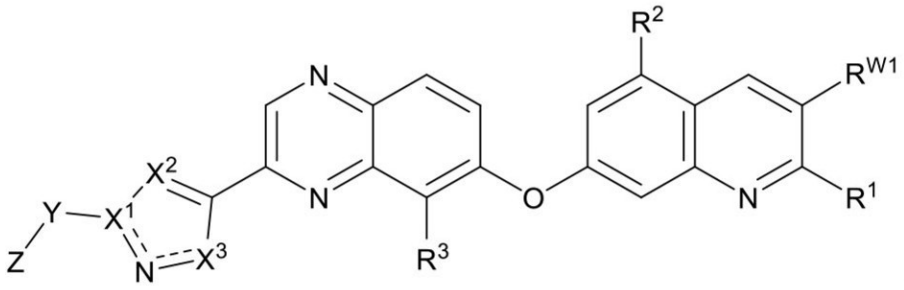
;

（Ｉ－ａ）



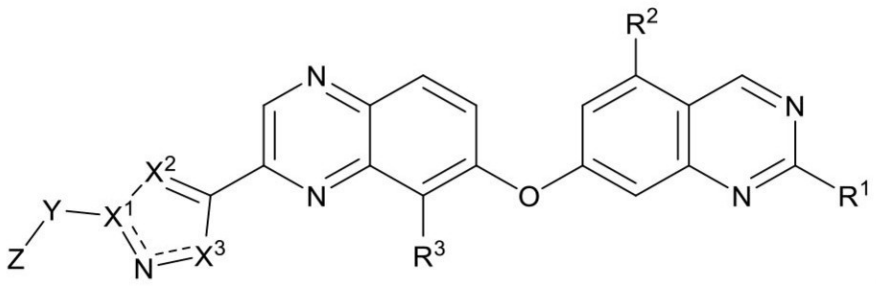
;

（Ｉ－ｂ）



;

（Ｉ－ｃ）



;

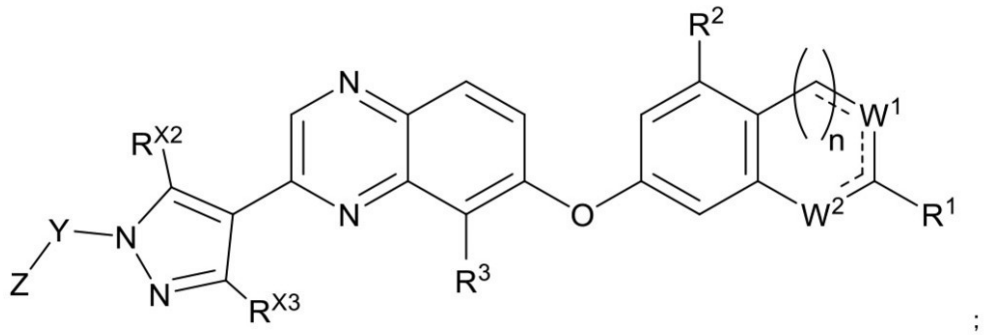
（Ｉ－ｄ）

又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７５９】

実施形態６４．式（ＩＩ）の化合物：

【化７１】



；

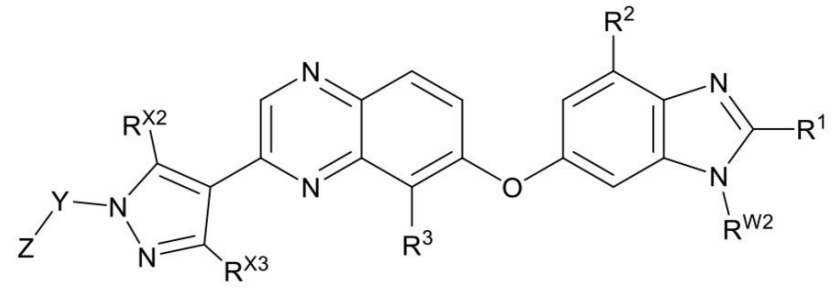
（ＩＩ）

又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

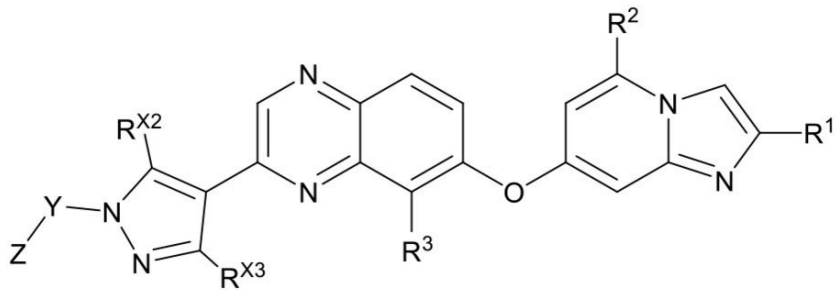
【０７６０】

実施形態６５．式（ＩＩ－ａ）、（ＩＩ－ｂ）、（ＩＩ－ｃ）、若しくは（ＩＩ－ｄ）：

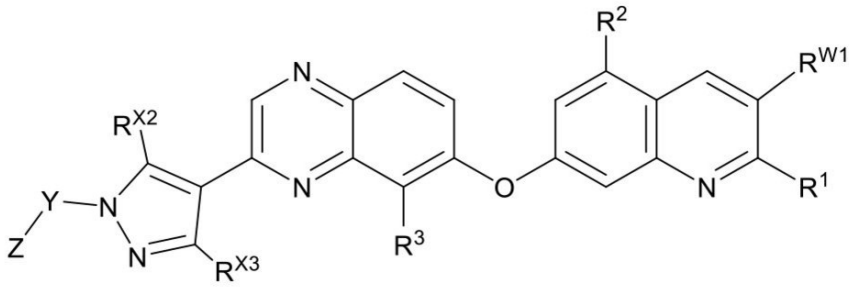
【化７２】


;

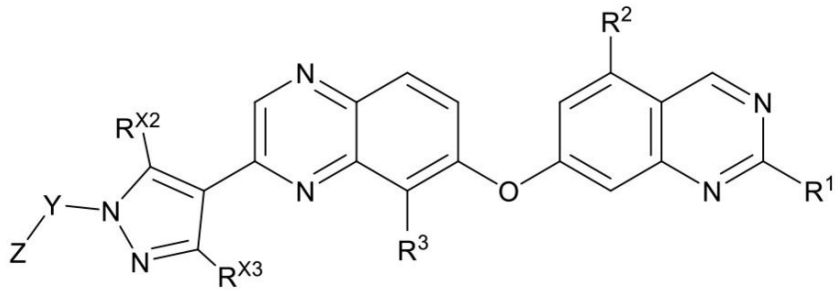
（ＩＩ－ａ）


;

（ＩＩ－ｂ）


;

（ＩＩ－ｃ）


;

（ＩＩ－ｄ）

又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７６１】

実施形態６６．表Ｉ及び表ＩＩに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは立体異性体から選択される、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０７６２】

実施形態６７．先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物の同位体誘導体。

【０７６３】

実施形態６８．先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物を調製する方法。

【０７６４】
実施形態６９．先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物と、１つ以上の薬学的に許容可能な担体又は賦形剤と、を含む、医薬組成物。
【０７６５】
実施形態７０．対象におけるがんを治療又は予防する方法であって、方法が、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物を対象に投与することを含む、方法。
【０７６６】
実施形態７１．対象におけるがんを治療又は予防するための、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。
【０７６７】
実施形態７２．対象におけるがんを治療又は予防するための薬剤の製造における、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物の使用。
【０７６８】
実施形態７３．対象におけるがんを治療又は予防するための、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物の使用。
【０７６９】
実施形態７４．対象が、ヒトである、実施形態７０～７３のいずれか１つに記載の方法、化合物、又は使用。
【０７７０】
実施形態７５．対象が、少なくとも１ラウンドの抗がん療法を以前に受けている、実施形態７０～７４のいずれか１つに記載の方法、化合物、又は使用。
【０７７１】
実施形態７６．がんが、ＦＧＦＲ２遺伝子における少なくとも１つの発がん性変異を特徴とする、実施形態７０～７５のいずれか１つに記載の方法、化合物、又は使用。
【０７７２】
実施形態７７．がんが、ＦＧＦＲ３遺伝子における少なくとも１つの発がん性変異を特徴とする、実施形態７０～７５のいずれか１つに記載の方法、化合物、又は使用。
【０７７３】
実施形態７８．がんが、ＦＧＦＲ２遺伝子の過剰発現を特徴とする、実施形態７０～７５のいずれか１つに記載の方法、化合物、又は使用。
【０７７４】
実施形態７９．がんが、ＦＧＦＲ３遺伝子の過剰発現を特徴とする、実施形態７０～７５のいずれか１つに記載の方法、化合物、又は使用。
【０７７５】
実施形態８０．がんが、ＦＧＦＲ２の少なくとも１つの発がん性バリアントにより特徴付けられる、実施形態７０～７５のいずれか１つに記載の方法、化合物、又は使用。
【０７７６】
実施形態８１．がんが、ＦＧＦＲ３の少なくとも１つの発がん性バリアントにより特徴付けられる、実施形態７０～７５のいずれか１つに記載の方法、化合物、又は使用。
【０７７７】
実施形態８２．がんが、ＦＧＦＲ２の過剰発現を特徴とする、実施形態７０～７５のいずれか１つに記載の方法、化合物、又は使用。
【０７７８】
実施形態８３．がんが、ＦＧＦＲ３の過剰発現を特徴とする、実施形態７０～７５のいずれか１つに記載の方法、化合物、又は使用。
【０７７９】
実施形態８４．がんが、がん腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、白血病、脳がん、乳がん、血液がん、骨がん、肺がん、皮膚がん、肝がん、卵巣がん、膀胱がん、腎がん、腎臓がん、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、甲状腺がん、膵臓がん、食道がん、前立腺がん、子宮頸がん、子宮がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、軟部組織が

んであり、喉頭がん、小腸がん、精巣がん、肛門がん、外陰がん、関節がん、口腔がん、咽頭がん又は結腸直腸がんである、実施形態７０～８３のいずれか１つの方法、化合物、又は使用。

【０７８０】

実施形態８５．がんが、副腎皮質がん、膀胱尿路上皮がん、乳房浸潤性がん、子宮頸部扁平上皮がん、子宮頸管内腺がん、胆管がん、結腸腺がん、リンパ系腫瘍びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、食道がん腫、多形神経膠芽腫、頭頸部扁平上皮がん、腎臓嫌色素性細胞、腎臓腎明細胞がん、腎臓腎乳頭状細胞がん、急性骨髄性白血病、脳低悪性度神経膠腫、肝臓肝細胞がん、肺腺がん、肺扁平上皮がん、中皮腫、卵巣漿液性嚢胞腺がん、膵臓腺がん、褐色細胞腫、傍神経節腫、前立腺腺がん、直腸腺がん、肉腫、皮膚皮膚黒色腫、胃腺がん、精巣生殖細胞腫瘍、甲状腺がん、胸腺腫、子宮がん肉腫、ブドウ膜黒色腫である、実施形態７０～８３のいずれか１つの方法。他の例は、乳がん、肺がん、リンパ腫、黒色腫、肝臓がん、結腸直腸がん、卵巣がん、膀胱がん、腎がん、又は胃がんを含む。がんの更なる例には、神経内分泌がん、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺がん、甲状腺がん、子宮内膜がん、胆道がん、食道がん、肛門がん、唾液、がん、外陰がん、子宮頸がん、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、副腎腫瘍、肛門がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、腸がん、脳腫瘍、乳がん、原発不明がん（ＣＵＰ）、骨に転移したがん、脳に転移したがん、肝臓に転移したがん、肺に転移したがん、カルチノイド、子宮頸がん、小児がん、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、クロム骨髄性白血病（ＣＭＬ）、結腸直腸がん、耳のがん、子宮内膜がん、眼がん、濾胞樹状細胞肉腫、胆嚢がん、胃がん、胃食道接合部がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾患（ＧＩＴ）、ヘアリー細胞白血病、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、カポジ肉腫、腎臓がん、喉頭がん、白血病、胃形成性胃線維炎、肝臓がん、肺がん、リンパ腫、悪性神経鞘腫、縦隔胚細胞腫瘍、黒色腫皮膚がん、男性のがん、メルケル細胞性皮膚がん、中皮腫、奇胎妊娠、口腔及び中咽頭がん、骨髄腫、鼻腔及び副鼻腔がん、上咽頭がん、神経芽細胞腫、神経内分泌腫瘍、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、食道がん、卵巣がん、膵臓がん、陰茎がん、存続絨毛症及び絨毛がん、褐色細胞腫、前立腺がん、腹膜偽粘液腫、直腸がん。網膜芽細胞腫、唾液腺がん、二次がん、印細胞（Ｓｉｇｎｅｔ　ｃｅｌｌ）がん、皮膚がん、小腸がん、軟部肉腫、胃がん、Ｔ細胞小児非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、精巣がん、胸腺がん、甲状腺がん、舌がん、扁桃がん、副腎腫瘍、子宮がん（Ｕｔｅｒｉｎｅ　ｃａｎｃｅｒ）。膣がん、外陰部がん、ウィルムス腫瘍、子宮がん（Ｗｏｍｂ　ｃａｎｃｅｒ）、及び婦人科がんが含まれる。がんの例としてはまた、限定されるものではないが、血液悪性腫瘍、リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、クロムリンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、胆道がん、肝細胞がん、結腸直腸がん、乳がん、肺がん、非小細胞肺がん、卵巣がん、甲状腺がん腫、腎細胞がん、膵臓がん、膀胱がん、皮膚がん、悪性黒色腫、メルケル細胞がん、ブドウ膜黒色腫又は多形神経膠芽腫も含まれる。

【０７８１】

実施形態８６．がんが、胃がん、トリプルネガティブ乳がん、黒色腫、肝胆道がん、原発不明がん、食道胃がん、子宮頸がん、頭頸部がん、ＣＮＳがん、脳がん、ＮＳＣＬＣ、卵巣がん、乳がん、軟部組織肉腫、膵臓がん、前立腺がん、腎細胞がん、甲状腺がん、肺がん、膀胱がん、子宮内膜がん腫、肝内胆管がん又は神経膠芽腫である、実施形態７０～８３のいずれか１つの方法、化合物、又は使用。

【実施例】

【０７８２】

例示的な目的のために、実施例では、式（Ｉ’）及び（Ｉ）の化合物の塩を合成し、試験する。式（Ｉ’）及び（Ｉ）の中性化合物は、実施例に記載される例示的な手順を使用して同様に合成及び試験され得ることが理解される。更に、式（Ｉ’）及び（Ｉ）の化合物の塩（例えば、ナトリウム塩）は、当技術分野での日常的な技術（例えば、ｐＨ調整、及び任意選択的に（例えば、水相への）抽出）を使用して、対応する中性化合物に変換さ

れ得ることが理解される。

【０７８３】

式（Ｉ’）及び（Ｉ）の化合物は、本明細書に詳述する方法を使用して調製することができる。当業者は、様々な出発物質及び試薬を使用して、式（Ｉ’）及び（Ｉ）の開示された化合物を調製し、及び更なる修正を行うために、代替的な合成経路を想定することができる。例示的な目的のために、式（Ｉ’）及び（Ｉ）の化合物の一部の塩を合成し、実施例で試験する。式（Ｉ’）及び（Ｉ）の中性化合物は、実施例に記載される例示的な手順を使用して同様に合成及び試験され得ることが理解される。更に、式（Ｉ’）及び（Ｉ）の化合物の塩（例えば、塩酸塩）は、当技術分野の日常的な技術（例えば、ｐＨ調整、及び任意選択的に（例えば、水相への）抽出）を使用して、対応する中性化合物に変換され得ることが理解される。

【０７８４】

略語

【表７】

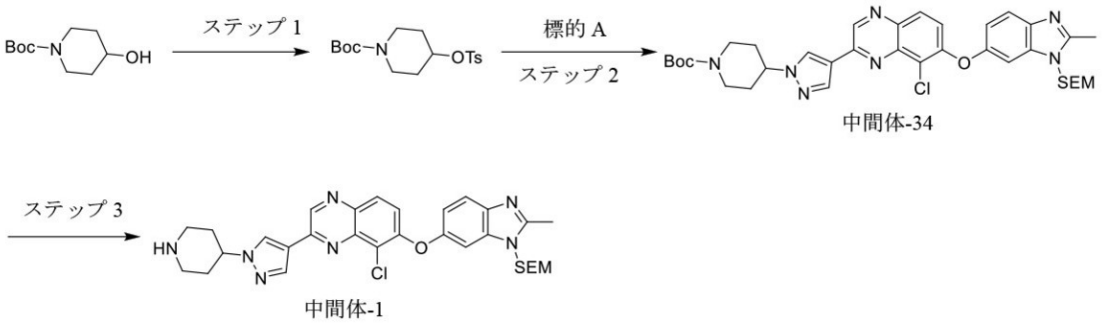
aq.	水性
ACN	アセトニトリル
^{1}H NMR	プロトン核磁気共鳴分光法
$CDCl_3$	重水素化クロロホルム
DCM	ジクロロメタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO-d_6	ヘキサジュウテロジメチルスルホキシド
EtOAc	酢酸エチル
eq.	当量
h	時間
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析
min	分
prep-HPLC	分取高速液体クロマトグラフィー
Et_3N	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
Y	収率

【０７８５】

中間体の合成

中間体１及び３４：８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン及びｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化７３】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　４－（トシルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０７８６】

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（７５４ｍｇ、７．４５ｍｍｏｌ）及びｐ－トルエンスルホニルクロリド（９４７ｍｇ、４．９７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。完了時に、混合物を水（５０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を、１Ｍの塩酸（１０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～３／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（トシルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ、収率６７％）を白色の固体として得た。

【０７８７】

ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート

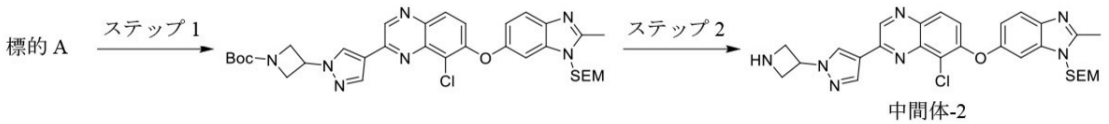
【０７８８】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１．２９ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（８４１ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．２９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝７．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝２．０，１３．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．１６（ｍ，１Ｈ），５．７９－５．６４（ｍ，２Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８０－３．５６（ｍ，４Ｈ），２．２９－２．０８（ｍ，４Ｈ），１．６２－１．５４（ｍ，９Ｈ），１．０８－０．８１（ｍ，２Ｈ），０．１３－０．０８（ｍ，９Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６９０．４．

【０７８９】

ステップ３．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（４－ピペリジル）ピラゾール－

４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン
【０７９０】
ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、２．９０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（４ｍＬ）を加えた。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、逆相ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］；（Ｂ％：５０％～５５％、１０分）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（７００ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、４１％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）：δ＝９．２８（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．０８－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．７７－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．０８（ｍ，１Ｈ），５．８２－５．５９（ｍ，２Ｈ），４．６２－４．４５（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．１７（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），２．３７－２．２６（ｍ，２Ｈ），１．０９－０．８３（ｍ，２Ｈ），０．０８（ｓ，９Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５９０．１．
【０７９１】
中間体２：２－（１－（アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン
【化７４】



中間体-2

ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート
【０７９２】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－ヨードアゼチジン－１－カルボキシレート（１．６７ｇ、５．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１．０９ｇ、７．８９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で３２時間撹拌した。反応混合物を２０℃で水（２００ｍＬ）を加えてクエンチし、次いで酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１００ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシレート（２．７０ｇ、３．６７ｍｍｏｌ、９３％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６６２．４．
【０７９３】

ステップ２．２－（１－（アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

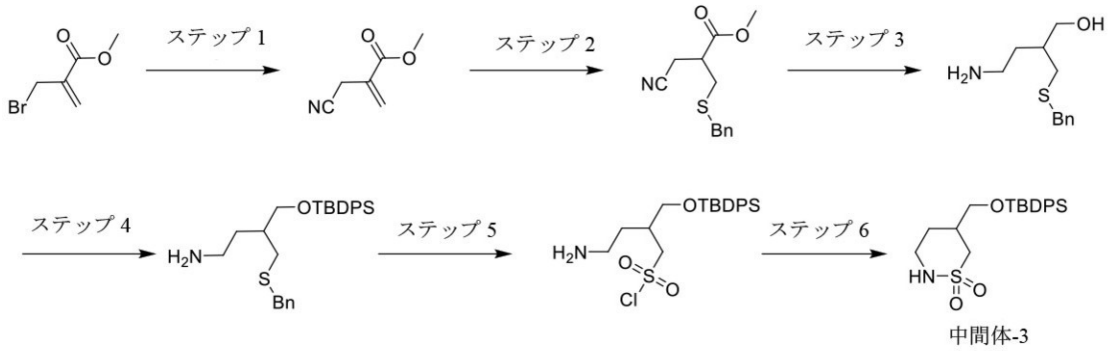
【０７９４】

トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）及びジクロロメタン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、２５℃で飽和重炭酸ナトリウム（５０ｍＬ）でクエンチし、次いでジクロロメタン（５０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（１－（アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（２．０ｇ、２．４９ｍｍｏｌ、６６％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．４８－９．３７（ｍ，１Ｈ），９．２７－９．０１（ｍ，１Ｈ），８．８６（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６６－５．４９（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｓ，１Ｈ），４．６０－４．３９（ｍ，４Ｈ），４．０２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９８（ｓ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５６２．４．

【０７９５】

中間体３：５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－１，２－チアジナン　１，１－ジオキシド

【化７５】



ステップ１．メチル　２－（シアノメチル）アクリレート

【０７９６】

アセトニトリル（５００ｍＬ）中のメチル　メチル２－（ブロモメチル）アクリレート（２３．０ｇ、１２８ｍｍｏｌ）、トリメチルシリルホルモニトリル（１２．７ｇ、１２８ｍｍｏｌ）の溶液を、テトラブチルアンモニウムフルオリド（ＴＨＦ中１Ｍ、１２８．４８ｍＬ）を２５℃で滴下して加え、混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）により精製して、メチル　２－（シアノメチル）アクリレート（１３．０ｇ、１０３ｍｍｏｌ、８０％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　６．４０（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０１（ｓ，１Ｈ），３．７５（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，３Ｈ），３．３５（ｓ，２Ｈ）．

【０７９７】

ステップ２．メチル　３－（ベンジルチオ）－２－（シアノメチル）プロパノエート

【０７９８】
テトラヒドロフラン（８０ｍＬ）中のメチル　２－（シアノメチル）アクリレート（６．５０ｇ、５１．９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１５．７ｇ、１５５ｍｍｏｌ）及びフェニルメタンチオール（７．７４ｇ、６２．３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３０：１～１５：１）により精製して、メチル　３－（ベンジルチオ）－２－（シアノメチル）プロパノエート（２２．０ｇ、８８．２ｍｍｏｌ、８５％）を無色油状物として得た。

【０７９９】
ステップ３．４－アミノ－２（（ベンジルチオ）メチル）ブタン－１－オール

【０８００】
テトラヒドロフラン（２００ｍＬ）中のメチル　３－（ベンジルチオ）－２－（シアノメチル）プロパノエート（１０．０ｇ、４０．１ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化アルミニウムリチウム（４．５７ｇ、１２０ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ注意深く加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を、硫酸ナトリウム十水和物（１０ｇ）及び水（５ｍＬ）で注意深くクエンチした。得られた沈殿物を濾過した。濾液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、４－アミノ－２－（（ベンジルチオ）メチル）ブタン－１－オール（９ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

【０８０１】
ステップ４．４－（ベンジルチオ）－３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ブタン－１－アミン

【０８０２】
ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の４－アミノ－２－（（ベンジルチオ）メチル）ブタン－１－オール（７ｇ、３１．０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルクロロジメチルシラン（８．５４ｇ、３１．０ｍｍｏｌ）、イミダゾール（３．１７ｇ、４６．５ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、４－（ベンジルチオ）－３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ブタン－１－アミン（６．６０ｇ、１４．２ｍｍｏｌ、４５％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６４．２．

【０８０３】
ステップ５．４－アミノ－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ブタン－１－スルホニルクロリド

【０８０４】
酢酸（３０ｍＬ）及び水（９ｍＬ）中の４－（ベンジルチオ）－３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ブタン－１－アミン（３ｇ、６．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（２．５９ｇ、１９．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２５℃で０．５時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、４－アミノ－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）ブタン－１－スルホニルクロリド（２．８０ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

【０８０５】
ステップ６．メチル　３－（ベンジルチオ）－２－（シアノメチル）プロパノエート

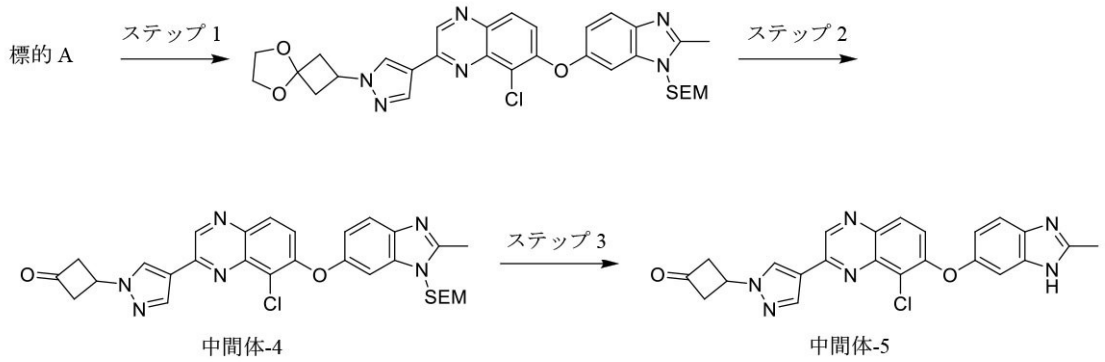
【０８０６】
ジクロロメタン（３０ｍＬ）中の４－アミノ－２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシメチル］ブタン－１－スルホニルクロリド（２．８ｇ、６．３６ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１．９３ｇ、１９．０ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲ

ル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～３／１）により精製して、５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－１，２－チアジナン　１，１－ジオキシド（１ｇ、２．４８ｍｍｏｌ、３８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．６４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ），７．５６－７．３６（ｍ，７Ｈ），３．７３－３．２６（ｍ，４Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５２（ｓ，１Ｈ），１．５５－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．１３－１．０４（ｍ，９Ｈ）．

【０８０７】

中間体４及び５：３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタン－１－オン及び３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタン－１－オン

【化７６】



ステップ１．２－（１－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【０８０８】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（９ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（８３０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）及び２－ブロモ－５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン（３５０ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（６８０ｍｇ、４，９０ｍｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（２７．０ｍｇ、１６５ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１００：１～１０：１）により精製して、２－（１－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（６８０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、６４％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６１９．１．

【０８０９】

ステップ２．３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン

【０８１０】

ジクロロメタン（６．８ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（６８０ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、ギ酸（８．３０ｇ、１８０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、４０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで水（２０ｍＬ）で希釈した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム（３０ｍＬ）でｐＨ＝８～９に調整し、次いで酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（５５０ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５７５．３．

【０８１１】

ステップ３．３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン

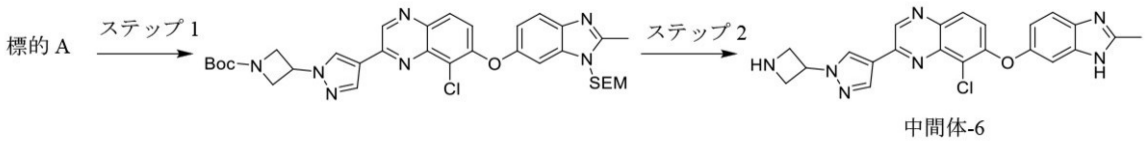
【０８１２】

トリフルオロ酢酸（３．５ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（３５０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで水（３０ｍＬ）で希釈した。混合物を、飽和炭酸ナトリウム溶液でｐＨ＝９に調整し、次いで酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（３００ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．３３（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４１－５．３１（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６４（ｍ，４Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４４５．０．

【０８１３】

中間体６：２－（１－（アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【化７７】



中間体-6

ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシレート

【０８１４】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１ｇ、１．９７ｍｍｏｌ

）の溶液に、炭酸セシウム（１．２９ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル３－ヨードアゼチジン－１－カルボキシレート（６１４ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、５０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１５ｕｍ、移動相：［水（０．１％　ＴＦＡ）－アセトニトリル］、（Ｂ％：３５％～６５％、１１分）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、６１％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋１］$^{+}$　６６２．４．

【０８１５】

ステップ２．２－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

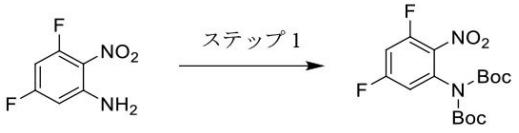
【０８１６】

トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシレート（７９０ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、２－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（５００ｍｇ、粗生成物、ＴＦＡ塩）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．３７（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），８．８６（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．０９（ｍ，１Ｈ），５．６４－５．５４（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．３９（ｍ，４Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋１］$^{+}$　４３２．２．

【０８１７】

中間体７：ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－ニトロ－フェニル）カルバメート

【化７８】



中間体-7

ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－ニトロ－フェニル）カルバメート

【０８１８】

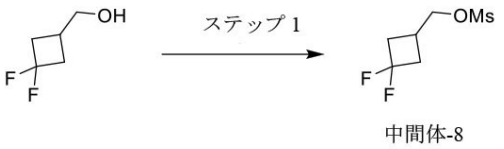
ジクロロメタン（８ｍＬ）中の３，５－ジフルオロ－２－ニトロ－アニリン（５００ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（３５．１ｍｇ、２８７ｕｍｏｌ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．２５ｇ、５．７４ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（８７２ｍｇ、８．６２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～４／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－ニトロ－フェニル）カルバメート（８００ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、７４％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．３５－６．９８（ｍ，１Ｈ），６．９４－６．８２（ｍ

，１Ｈ），１．４４（ｓ，１８Ｈ）．

【０８１９】

中間体８：（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル　メタンスルホネート

【化７９】



ステップ１．（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル　メタンスルホネート

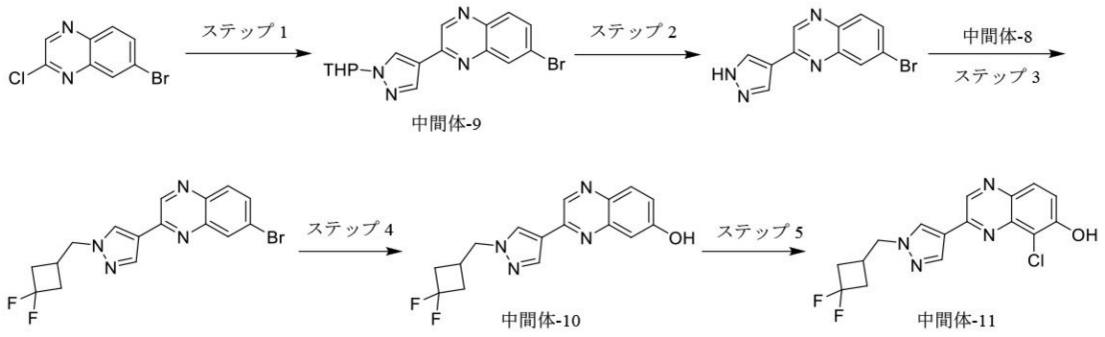
【０８２０】

ジクロロメタン（６０ｍＬ）中の（３，３－ジフルオロシクロブチル）メタノール（５ｇ、４１．０ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１０．４ｇ、１０２ｍｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（７．０４ｇ、６１．４ｍｍｏｌ、４．７５ｍＬ）を０℃で加え、混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１５ｍＬ）でクエンチし、次いで酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチルメタンスルホネート（９ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　４．２５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），２．７９－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．３２（ｍ，２Ｈ）．

【０８２１】

中間体９、１０及び１１：７－ブロモ－２－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン及び３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール及び５－クロロ－３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール

【化８０】



ステップ１．７－ブロモ－２－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【０８２２】

ジオキサン（３０ｍＬ）及び水（６ｍＬ）中の７－ブロモ－２－クロロ－キノキサリン（３ｇ、１２．３ｕｍｏｌ）及び１－テトラヒドロピラン－２－イル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（３．６１ｇ、１３．０ｕｍｏｌ）の混合物に、酢酸カリウム（３．６３ｇ、３７．０ｕｍｏｌ）及びシクロペンタ－２，４－ジエン－１－イル（ジフェニル）ホスファレン；ジクロロパラジウム；鉄（ＩＩ）（９０２ｍｇ、１．２３ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素下、６

０℃で１２時間撹拌した。完了時に、混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝３０：１～０：１）により精製して、７－ブロモ－２－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（２．８０ｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　９．０６（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．２９－８．２０（ｍ，２Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５４－５．４５（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．７２（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６６（ｍ，３Ｈ）．

【０８２３】

ステップ２．７－ブロモ－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【０８２４】

ジクロロメタン（６０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン（５．２０ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（２０ｍＬ）を加え、混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、７－ブロモ－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（５ｇ、粗生成物）を黒色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　２７４．７．

【０８２５】

ステップ３．７－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【０８２６】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（２．３０ｇ、８．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（２．３１ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）及び（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル　メタンスルホネート（１．６７ｇ、８．３６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／１）により精製して、残渣を得た。残渣を、２０℃で３０分間、石油エーテル／酢酸エチル（２０：１、４０ｍＬ）で粉砕し、７－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（８００ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ、１２％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．４３－９．３１（ｍ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３０（ｓ，１Ｈ），２．７７－２．５７（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　３７８．８．

【０８２７】

ステップ４．３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール

【０８２８】

ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の７－ブロモ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（６００ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（１４５ｍｇ、１５８ｕｍｏｌ）、ジｔｅｒｔ－ブチル－［２－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（６７．２ｍｇ、１５８ｕｍｏｌ）及び水酸化カリウム（８８８ｍ

ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）の混合物を、脱気して、窒素で３回パージし、次いで混合物を窒素雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／１）により精製して、３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（４００ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、６８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝１０．６９－１０．２５（ｍ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝２．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７５－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．４７（ｓ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　３１７．１．

【０８２９】

ステップ５．５－クロロ－３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール

【０８３０】

クロロホルム（５ｍＬ）中の３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－オール（４００ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（３３８ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）、塩化ニッケル（１６４ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（１２８ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／１）により精製して、５－クロロ－３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（５００ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ、９５％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．１４（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｓ，１Ｈ），２．７７－２．５９（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　３５１．０．

【０８３１】

中間体１２：ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（５－フルオロ－２－ニトロ－フェニル）カルバメート

【化８１】



中間体-12

ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（５－フルオロ－２－ニトロ－フェニル）カルバメート

【０８３２】

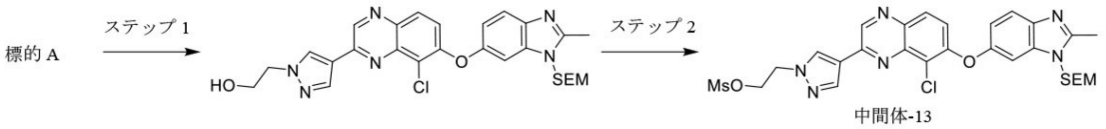
ジクロロメタン（１００ｍＬ）中の５－フルオロ－２－ニトロ－アニリン（１０ｇ、６４．１ｕｍｏｌ）の溶液に、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２８．０ｇ、１２８ｕｍｏｌ）、トリエチルアミン（１９．５ｇ、１９２ｕｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（７８３ｍｇ、６．４１ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、２０℃で１時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～８／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（５－フルオロ－２－ニトロ－フェニル）カルバメート（２０ｇ、５６．１ｕｍｏｌ、８８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００

ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ＝８．１４（ｄｄ，Ｊ＝５．６，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．１４（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｓ，１８Ｈ）．

【０８３３】

中間体１３：２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル　メタンスルホネート

【化８２】



中間体-13

ステップ１．２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エタノール

【０８３４】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）及び２－ブロモエタノール（１．４８ｇ、１１．８３ｍｍｏｌ、８４０μＬ）の混合物に、炭酸カリウム（１．６４ｇ、１１．８３ｍｍｏｌ）を添加した。次いで混合物を８０℃に加熱し、１６時間撹拌した。完了時に、反応混合物を２０℃で水（１５０ｍＬ）でクエンチし、次いで酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１００：１～２０：１）により精製して、２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エタノール（２．５ｇ、３．８６ｍｍｏｌ、９８％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５５１．４．

【０８３５】

ステップ２．２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル　メタンスルホネート

【０８３６】

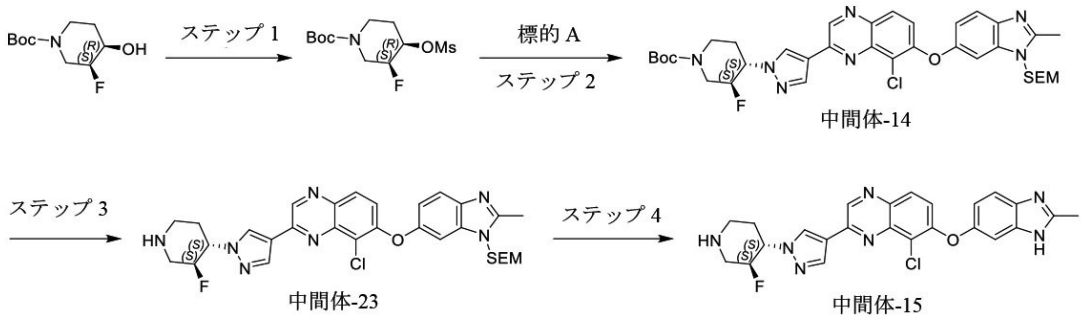
ジクロロメタン（３０ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エタノール（２．５ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（１．３８ｇ、１３．６１ｍｍｏｌ）及びメタンスルホニルクロリド（１．０４ｇ、９．０７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を、０℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を０℃で水（３０ｍＬ）でクエンチし、次いでジクロロメタン（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル　メタンスルホネート（２．６ｇ、３．６４ｍｍｏｌ、８０％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６２９．４．

【０８３７】

中間体１４、２３及び１５：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－

ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート、８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【化８３】



ステップ１．（３Ｓ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－フルオロ－４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０８３８】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中の（３Ｓ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－フルオロ－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（３９２ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（６９２ｍｇ、６．８４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（３Ｓ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－フルオロ－４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（７２０ｍｇ、粗生成物）をオレンジ色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　４．９９－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．９１－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．２６（ｓ，３Ｈ），３．２４－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．８６（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．

【０８３９】

ステップ２．（３Ｓ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【０８４０】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（６００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（４９１ｍｇ、３．５５ｍｍｏｌ）及び（３Ｓ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－フルオロ－４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（７０４ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を、水（０．５ｍＬ）でクエンチし、減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％のギ酸条件、８５～９０％のアセトニトリル、５分）により精製して、（３Ｓ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－（８－クロロ－７－

（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、８４９ｕｍｏｌ、７２％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３３（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），８．８７（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１０－６．９９（ｍ，１Ｈ），５．６５－５．５２（ｍ，２Ｈ），５．０１－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．１０－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．１０－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），２．１７－２（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），０．８７－０．７７（ｍ，２Ｈ），－０．０６－－０．１５（ｍ，９Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７０８．３．

【０８４１】

ステップ３．８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【０８４２】

ジクロロメタン（１ｍＬ）及びトリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）中の（３Ｓ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、４２４ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（２５０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．５２－９．４５（ｍ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，２Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８３－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１２（ｍ，１Ｈ），５．８１－５．６１（ｍ，２Ｈ），４．７７－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），３．５２－３．４３（ｍ，３Ｈ），３．１７－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），２．３７－２．２５（ｍ，３Ｈ），１．０２－０．９０（ｍ，２Ｈ），０．０９－０．０１（ｍ，９Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０８．３．

【０８４３】

ステップ４．８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【０８４４】

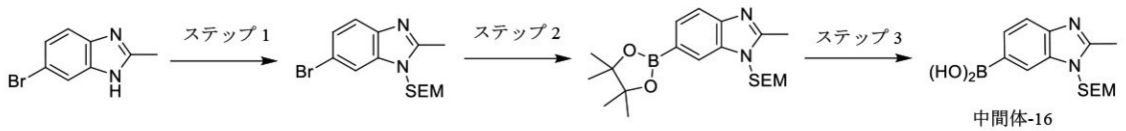
テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（２５０ｍｇ、４１１ｕｍｏｌ）の溶液に、ピリジンヒドロフルオリド（４０７ｍｇ、４．１１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件、３０％～４０％アセトニトリル、５分）により精製して、８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１

２０ｍｇ、２５１ｕｍｏｌ、５５％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４７８．２．

【０８４５】

中間体１６：（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）ボロン酸

【化８４】



中間体-16

ステップ１．６－ブロモ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【０８４６】

ＴＨＦ（４００ｍＬ）中の５－ブロモ－２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール（２０ｇ、９４．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（７．５８ｇ、１８９ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を０℃で少しずつ加えた。反応物を、０℃で０．５時間撹拌した。次いで（２－（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン（２３．７ｇ、１４２ｍｍｏｌ、２５ｍＬ）を０℃で滴下して加えた。混合物を、２５℃で１．５時間撹拌した。完了時に、反応混合物を氷水（７００ｍＬ）中にゆっくりと注ぎ、次いで酢酸エチル（３００ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、６－ブロモ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（３９ｇ、粗生成物、位置異性体の混合物）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝７．８７（ｓ，０．５Ｈ），７．７３（ｓ，０．５Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．５Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．５Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ，０．５Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ，０．５Ｈ），５．５８（ｓ，２Ｈ），３．６０－３．５０（ｍ，４Ｈ），２．６５－２．４７（ｍ，６Ｈ），０．９０－０．７０（ｍ，４Ｈ），０．１０－－０．８０（ｍ，１８Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　３４１．１．

【０８４７】

ステップ２．２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【０８４８】

ジオキサン（６００ｍＬ）中の２－［（５－ブロモ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３９．２９ｇ、１１５ｍｍｏｌ、位置異性体の混合物）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（８７．６９ｇ、３４５ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸カリウム（３３．８９ｇ、３４５ｍｍｏｌ）及びシクロペンタ－２，４－ジエン－１－イル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（ＩＩ）（８．４２ｇ、１１．５１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素下、６０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）により精製して、２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（４４．２ｇ、１１４ｍｍｏｌ、９９％、位置異性体の混合物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　３８９．３．

【０８４９】

ステップ３．（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－

１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）ボロン酸

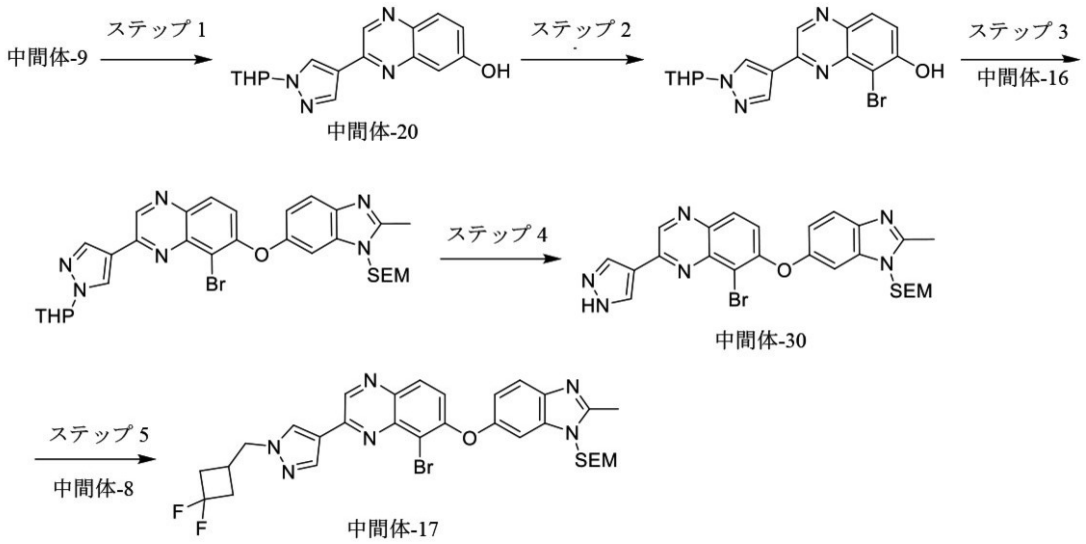
【０８５０】

テトラヒドロフラン（２５０ｍＬ）及び水（２５０ｍＬ）中のトリメチル－［２－［［２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル］シラン（２５ｇ、６４．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム（４１．３０ｇ、１９３ｍｍｏｌ）及び酢酸アンモニウム（１４．８９ｇ、１９３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、３０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を濾過し、濾液を酢酸エチル（３００ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を飽和亜硫酸ナトリウム（２５０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｉ．Ｄ．１００ｍｍ×Ｈ４００ｍｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２０～７５％、４０分；７５％、３５分）により精製して、（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）ボロン酸（８．２ｇ、２６．７８ｍｍｏｌ、４２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝８．０１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．６７－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．５Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．５Ｈ），５．５６（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５２（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），０．８４（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，８．０Ｈｚ，２Ｈ），－０．０９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，９Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　３０７．２．

【０８５１】

中間体１７、２０及び３０：８－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン、３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール及び８－ブロモ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【化８５】



ステップ１．３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール

【０８５２】

ジオキサン（５０ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）中の７－ブロモ－２－（１－テトラヒドロ

ピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン（４．９０ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（１．２５ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、ジｔｅｒｔ－ブチル－［２－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（５７９ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）及び水酸化カリウム（７．６５ｇ、１３６ｍｍｏｌ））を加えた。混合物を脱気して、窒素で３回パージし、次いで混合物を窒素下、１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１）により精製して、３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（１．７０ｇ、５．３９ｍｍｏｌ、３９％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１０．４４（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝２．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｄｄ，Ｊ＝２．０，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７２－３．６２（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　２９７．１．

【０８５３】

ステップ２．５－ブロモ－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール

【０８５４】

クロロホルム（３４ｍＬ）中の３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（１．７０ｇ、５．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（１．５３ｇ、８．６１ｍｍｏｌ）、ジクロロニッケル（７４４ｍｇ、５．７４ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（５８１ｍｇ、５．７４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、２５℃に冷却し、濾過した。濾液を飽和重炭酸ナトリウム溶液（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－ブロモ－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（２．８０ｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．１３（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｄｄ，Ｊ＝２．０，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６１（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５４（ｍ，２Ｈ）．

【０８５５】

ステップ３．８－ブロモ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【０８５６】

１，２－ジメトキシエタン（３０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（１．４０ｇ、３．７３ｍｍｏｌ）及び［２－メチル－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］ボロン酸（１．２２ｇ、３．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（２．６７ｇ、８．２１ｍｍｏｌ）、４Å　ＭＳ（１．５０ｇ）及び酢酸銅（ＩＩ）（８１３ｍｇ、４．４８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を酸素雰囲気下、６０℃で６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～１／５）により精製して、８－ブロモ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－

ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（６７０ｍｇ、９８０ｕｍｏｌ、２６％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６３７．２．

【０８５７】

ステップ４．８－ブロモ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【０８５８】

メタノール（７ｍＬ）中の２－［［６－［５－ブロモ－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（６７０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、塩酸（１Ｍ、７ｍＬ）を加え、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／３～０／１）により精製して、８－ブロモ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（３６０ｍｇ、５８７ｕｍｏｌ、５５％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５５３．１．

【０８５９】

ステップ５．８－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

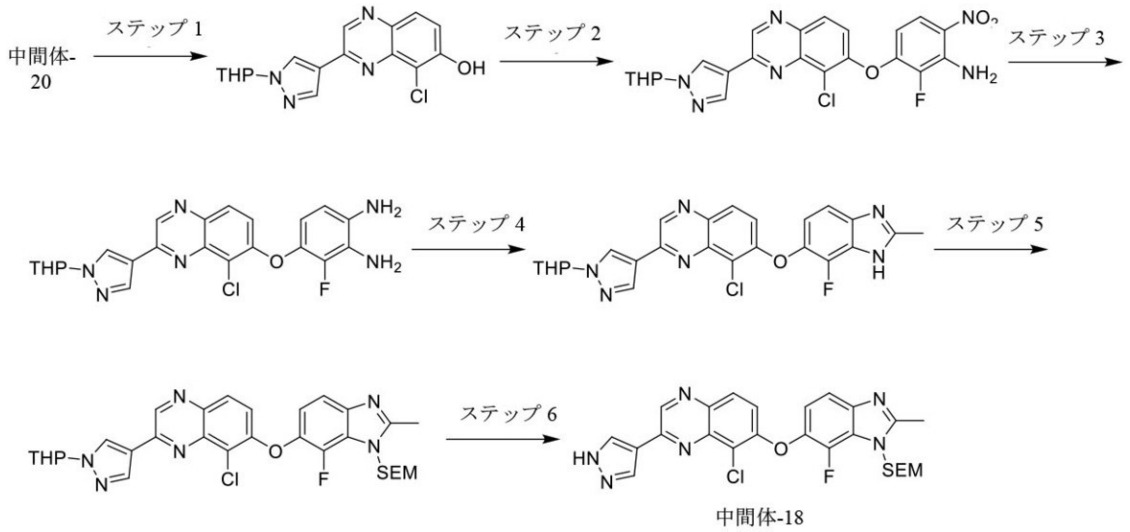
【０８６０】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）中の２－［［６－［５－ブロモ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２９０ｍｇ、５２６ｕｍｏｌ）及び（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル　メタンスルホネート（１５８ｍｇ、７８９ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（２１８ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、８－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（４３０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６５７．２．

【０８６１】

中間体１８：８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【化８６】



中間体-18

ステップ１．５－クロロ－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール

【０８６２】

クロロホルム（９０ｍＬ）中の３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（４．５０ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）の溶液に、１－クロロピロリジン－２，５－ジオン（４．０６ｇ、３０．４ｍｍｏｌ）、ジクロロニッケル（１．９７ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）、及びジイソプロピルエチルアミン（２．９４ｇ、２２．８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で２時間撹拌した。完了時、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～０／１）により精製して、２－クロロ－３－（２－フルオロ－５－メトキシフェノキシ）－６－ニトロアニリン（７ｇ、２１．２ｍｍｏｌ、収率７０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝１１．０５（ｓ，１Ｈ），９．１９（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｄｄ，Ｊ＝２．０，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７２－３．６４（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５４（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　３３１．０．

【０８６３】

ステップ２．３－（（５－クロロ－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）オキシ）－２－フルオロ－６－ニトロアニリン

【０８６４】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１６０ｍＬ）中の５－クロロ－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（５．９０ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）及び２，３－ジフルオロ－６－ニトロ－アニリン（３．１１ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（４．９３ｇ、３５．７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、１３０℃で４時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（４００ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）により精製した。得られた固体を、石油エーテル／酢酸エチル（１／２、３０ｍＬ）で粉砕して、３－クロロ－４－（２－フルオロ－５－メトキシフェノキシ）ベンゼン－１，２－ジアミン（６．

５９ｇ、１２．２ｍｍｏｌ、６９％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．４４（ｓ，１Ｈ），８．９０（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄｄ，Ｊ＝１．６，９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｓ，２Ｈ），６．２７（ｄｄ，Ｊ＝７．６，９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｄｄ，Ｊ＝２．０，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．６６（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５５（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８５．１．

【０８６５】

ステップ３．４－（（５－クロロ－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）オキシ）－３－フルオロベンゼン－１，２－ジアミン

【０８６６】

エタノール（８０ｍＬ）及び水（４０ｍＬ）中の３－［５－クロロ－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－フルオロ－６－ニトロ－アニリン（６．５９ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化アンモニウム（７．２７ｇ、１３６ｍｍｏｌ）及び鉄粉（３．８０ｇ、６８．０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。完了時、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～１／２）により精製して、４－（（５－クロロ－３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）オキシ）－３－フルオロベンゼン－１，２－ジアミン（４．４０ｇ、９．３８ｍｍｏｌ、６９％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．３２（ｓ，１Ｈ），８．８６（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４２－６．３１（ｍ，２Ｈ），５．５５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８４（ｓ，２Ｈ），４．７２（ｓ，２Ｈ），４．０２－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６６（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５５（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４５５．１．

【０８６７】

ステップ４．８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【０８６８】

メタノール（１００ｍＬ）中の４－［５－クロロ－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－３－フルオロ－ベンゼン－１，２－ジアミン（４．４０ｇ、９．６７ｍｍｏｌ）及び１，１，１－トリメトキシエタン（５．８１ｇ、４８．４ｍｍｏｌ）の溶液に、スルファミン酸（１．８８ｇ、１９．４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、次いで水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（４．８０ｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７９．０．

【０８６９】

ステップ５．８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメ

チルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【０８７０】

テトラヒドロフラン（６０ｍＬ）中の８－クロロ－７－［（４－フルオロ－２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン（２．６０ｇ、５．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（５４３ｍｇ、１３．６ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を０℃で少しずつ加えた。次いで混合物を、０℃で０．５時間撹拌した。次いで、無水テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の（２－（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン（１．３６ｇ、８．１４ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で滴下して加えた。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を５０ｍＬの水に注いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～０／１）により精製して、８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（２．９０ｇ、４．７６ｍｍｏｌ、８８％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０９．２．

【０８７１】

ステップ６．８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

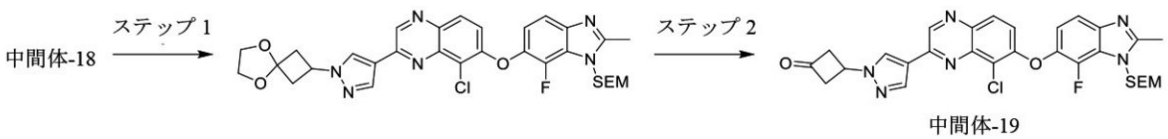
【０８７２】

メタノール（２９ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－７－フルオロ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２．９０ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）の溶液に、塩酸水溶液（１Ｎ、２９ｍＬ）を加えた。混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ＝８になるまで塩基性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（２．６０ｇ、粗生成物）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ$^{+}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５２５．２．

【０８７３】

中間体１９：３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタン－１－オン

【化８７】

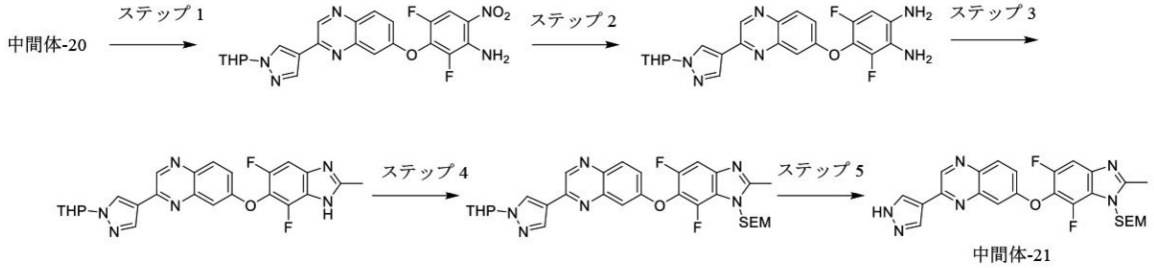


中間体-19

ステップ１．２－（１－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－

６－イル）オキシ）キノキサリン
【０８７４】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－７－フルオロ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５００ｍｇ、９５２μｍｏｌ）及び２－ブロモ－５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン（２７６ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（３９５ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（１５．８ｍｇ、９５．２μｍｏｌ）を添加した。混合物を、１００℃で２４時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（３０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／３）により精製して、２－（１－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（４６０ｍｇ、６８６μｍｏｌ、７２％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．８２（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．１２（ｍ，２Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），４．８９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．８４（ｍ，４Ｈ），３．５９－３．５４（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．７９（ｍ，４Ｈ），２．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８７－０．８０（ｍ，２Ｈ），０．０７（ｓ，４Ｈ），０．１３（ｓ，５Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６３７．２．
【０８７５】
ステップ２．３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタノン
【０８７６】
ジクロロメタン（１．８ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－７－フルオロ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３６０ｍｇ、５６５μｍｏｌ）の溶液に、ギ酸（４．３９ｇ、９５．４ｍｍｏｌ、３．６ｍＬ）を添加した。混合物を、４０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水（１０ｍＬ）で希釈し、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ８～９に調整した。次いで混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～１／３）により精製して、３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタノン（２８０ｍｇ、４６７μｍｏｌ、８３％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５９３．２．
【０８７７】
中間体２１：７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【化８８】



ステップ１．２，４－ジフルオロ－６－ニトロ－３－（（３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）オキシ）アニリン

【０８７８】

１－メチルピペリジン－２－オン（３０ｍＬ）中の３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（３ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（６．６０ｇ、２０．３ｍｍｏｌ）及び２，３，４－トリフルオロ－６－ニトロ－アニリン（１．９４ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、１１０℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈した。得られた沈殿物を濾過により収集し、２，４－ジフルオロ－６－ニトロ－３－（（３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）オキシ）アニリン（３．９ｇ、粗生成物）を褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．１４－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝２．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｓ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７５－３．６３（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５１（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６９．２．

【０８７９】

ステップ２．３，５－ジフルオロ－４－（（３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）オキシ）ベンゼン－１，２－ジアミン

【０８８０】

エタノール（６０ｍＬ）及び水（６ｍＬ）中の２，４－ジフルオロ－６－ニトロ－３－（（３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）オキシ）アニリン（３．９ｇ、８．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、鉄粉（２．３２ｇ、４１．６ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（４．４５ｇ、８３．３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、３，５－ジフルオロ－４－（（３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）オキシ）ベンゼン－１，２－ジアミン（５ｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４３９．０．

【０８８１】

ステップ３．７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【０８８２】

メタノール（８０ｍＬ）中の３，５－ジフルオロ－４－（（３－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）

オキシ）ベンゼン－１，２－ジアミン（５ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）の溶液に、１，１，１－トリメトキシエタン（６．８５ｇ、５７．０ｍｍｏｌ）及びスルファミン酸（２．２１ｇ、２２．８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２０℃で２時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール＝１／０～１０／１）により精製して、７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（３．９ｇ、６．７５ｍｍｏｌ、５９％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．９６（ｓ，１Ｈ），８．４３－７．９３（ｍ，３Ｈ），７．７１－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），５．４３（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．８１－３．６４（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．７７－１．５６（ｍ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６３．３．

【０８８３】

ステップ４．７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【０８８４】

無水テトラヒドロフラン（６０ｍＬ）中の７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（２．０ｇ、４．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（１．０４ｇ、２６．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を０℃で加えた。混合物を、０℃で２時間撹拌した。次いで（２－（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン（８６５ｍｇ、５．１９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２０℃で１４時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～０／１）により精製して、７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（６００ｍｇ、８１０μｍｏｌ、１９％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋１８］$^{+}$　５９３．４．

【０８８５】

ステップ５．７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【０８８６】

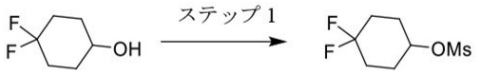
メタノール（５ｍＬ）中の７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（４５０ｍｇ、７５９μｍｏｌ）の溶液に、塩酸（１Ｍ、４．５ｍＬ）を加えた。混合物を、２０℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を減圧下で濃縮して、７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（６００ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　９．４５－８．９６（ｍ，１Ｈ），８．６１－８．５１（ｍ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．１８－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．２６－７．１３（ｍ，１Ｈ），５．９０－５．３７（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．４９（ｍ，２Ｈ），

３．１０－２．７０（ｍ，３Ｈ），１．０６－０．７８（ｍ，２Ｈ），０．０６－－０．０８（ｍ，９Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５０９．３．

【０８８７】

中間体２２：４，４－ジフルオロシクロヘキシル　メタンスルホネート

【化８９】



中間体-22

ステップ１．４，４－ジフルオロシクロヘキシル　メタンスルホネート

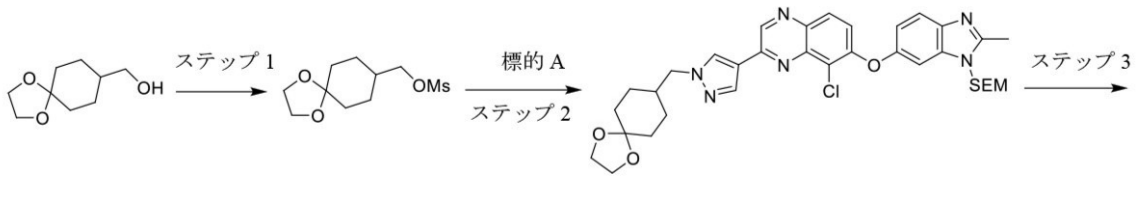
【０８８８】

ジクロロメタン（１ｍＬ）中の４，４－ジフルオロシクロヘキサノール（５００ｍｇ、３．６７ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（７４３ｍｇ、７．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（６３１ｍｇ、５．５１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、０℃で１時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～３：１）により精製して、４，４－ジフルオロシクロヘキシル　メタンスルホネート（７５０ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ、９５％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　４．９５－４．９２（ｍ，１Ｈ），３．０７（ｓ，３Ｈ），２．１３－１．８７（ｍ，８Ｈ）．

【０８８９】

中間体２３：４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロヘキサン－１－オン

【化９０】





中間体-23

ステップ１．１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル　メチルメタンスルホネート

【０８９０】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中の１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イルメタノール（５００ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（５８２ｍｇ、５．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（４４４ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、０℃で１時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１２ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル　メチルメタン

スルホネート（８５０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　４．０５－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．８８（ｓ，４Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．７２（ｍ，５Ｈ），１．５４－１．５１（ｍ，１Ｈ），１３６－１．３１（ｍ，１Ｈ）．

【０８９１】

ステップ２．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【０８９２】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中の１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イルメチル　メタンスルホネート（３７０ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）及び２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５００ｍｇ、９８６ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（３００ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。混合物を水（５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（８ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（９００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６６１．３．

【０８９３】

ステップ３．４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロヘキサノン

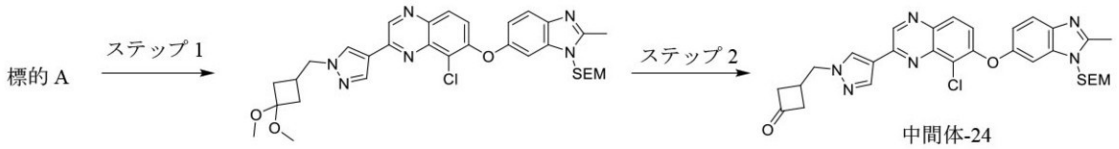
【０８９４】

ジクロロメタン（４ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（９００ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、ギ酸（４ｍＬ）を加えた。混合物を、２５℃で８時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水（２ｍＬ）に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液でｐＨ＝７に調整した。次いで混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロヘキサノン（７８０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６１７．３．

【０８９５】

中間体２４：３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロブタン－１－オン

【化９１】



ステップ１．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジメトキシシクロブ

チル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【０８９６】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１５０ｍｇ、２９６ｕｍｏｌ）及び（３，３－ジメトキシシクロブチル）メチル　メタンスルホネート（７９．６ｍｇ、３５５ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１２３ｍｇ、８８７ｕｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（４９．１ｍｇ、２９６ｕｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３×３ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジメトキシシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１８０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６３５．３．

【０８９７】

ステップ２．３－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロブタノン

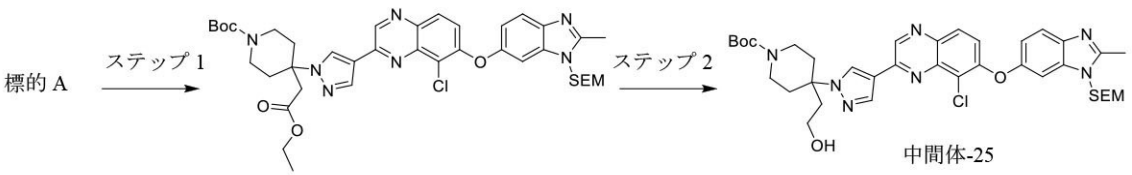
【０８９８】

ジクロロメタン（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジメトキシシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１８０ｍｇ、２８３ｕｍｏｌ）の溶液に、ギ酸（１３．６ｍｇ、２８３ｕｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液（３ｍＬ）で洗浄し、次いで酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３×５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、３－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロブタノン（１１０ｍｇ、粗生成物）を黄色ゴムとして得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９８－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．７０－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．１１－６．９６（ｍ，１Ｈ），５．７５－５．３０（ｍ，２Ｈ），４．４９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５８－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｄｔ，Ｊ＝６．４，１１．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０１（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９３－０．７１（ｍ，２Ｈ），－０．０５－－０．１７（ｍ，９Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５８９．３．

【０８９９】

中間体２５：ｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化９２】



中間体-25

ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０９００】

アセトニトリル（１０ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチリデン）ピペリジン－１－カルボキシレート（５９５ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）及び１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（３３０ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で２４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝１／０～８０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（９００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、５３％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　７７６．５．

【０９０１】

ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

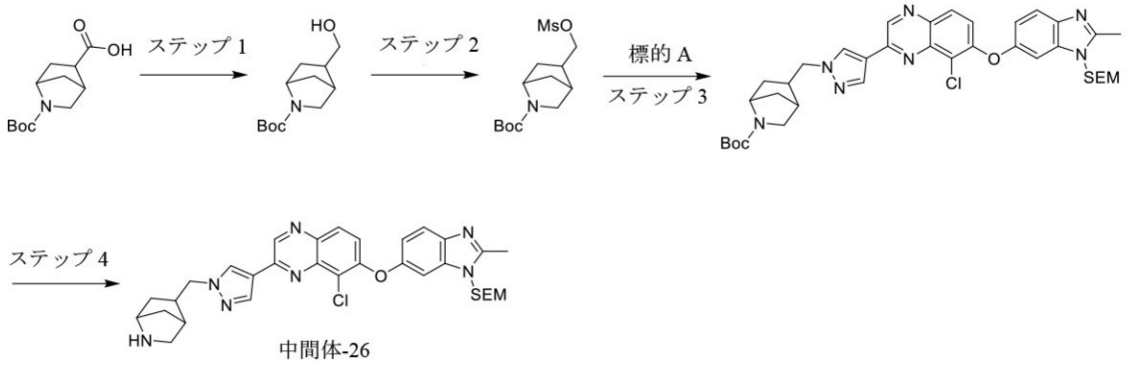
【０９０２】

テトラヒドロフラン（１４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７００ｍｇ、９０２μｍｏｌ）の溶液に、０℃で水素化ジイソブチルアルミニウム（トルエン中１Ｍ、２．７ｍＬ）を添加した。混合物を、０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で注意深くクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝１／０～８０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、４５１μｍｏｌ、５０％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　７３４．１．

【０９０３】

中間体２６：２－（１－（（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【化９３】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　５－（ヒドロキシメチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート

【０９０４】

テトラヒドロフラン（６ｍＬ）中の２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－カルボン酸（５００ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、ボラン－テトラヒドロフラン錯体（１Ｍ、１２．４ｍＬ）を０℃で滴下して加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を、２５℃でメタノール（６０ｍＬ）で注意深くクエンチし、次いで６０℃で３０分間撹拌した。反応物を、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　５－（ヒドロキシメチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（４６０ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ、７８％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　４．５５（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．４８（ｓ，１Ｈ），２．１１（ｄｔ，Ｊ＝５．６，９．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７６－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．０１－０．８９（ｍ，１Ｈ）．

【０９０５】

ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル　５－（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート

【０９０６】

ジクロロメタン（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　５－（ヒドロキシメチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（４６０ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（６１４ｍｇ、６．０７ｍｍｏｌ、０．８４５ｍＬ）及びメタンスルホニルクロリド（３４８ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ、０．２３５ｍＬ）を加えた。混合物を、０℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　５－（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（７６０ｍｇ、粗生成物）をオレンジ色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　４．３７－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．２５（ｓ，３Ｈ），３．２４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１８－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．３８（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．７２（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６４－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０９０７】

ステップ３．ｔｅｒｔ－ブチル　５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート

【０９０８】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（３６０ｍｇ、７１０μｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（２９４ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　５－（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（４３４ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％のギ酸条件、９５％～１００％アセトニトリル、８分）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（４３０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ、８５％）をオレンジ色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．３３（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．８０－８．７５（ｍ，１Ｈ），８．３９－８．３６（ｍ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝１．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１０－６．９９（ｍ，１Ｈ），５．６２（ｓ，１Ｈ），５．５５（ｓ，１Ｈ），４．３６－４．１８（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５１－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９２－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，９Ｈ），１．３８（ｓ，１Ｈ），１．２４（ｓ，１Ｈ），０．８９－０．７８（ｍ，２Ｈ），－０．０６－－０．１４（ｍ，９Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７１６．２．

【０９０９】

ステップ４．２－（１－（（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

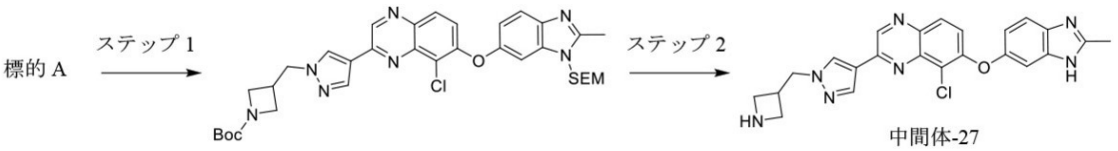
【０９１０】

トリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）及びジクロロメタン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（４００ｍｇ、５５８μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を減圧下で濃縮して、２－（１－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（３４０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６１６．１．

【０９１１】

中間体２７：２－（１－（アゼチジン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【化９４】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０９１２】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５００ｍｇ、９８６ｕｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　３－（ヨードメチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（２９０ｍｇ、９７６ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、１００℃で１４時間撹拌した。完了時に、混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝３０／１～１０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］アゼチジン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６７６．１．

【０９１３】

ステップ２．２－（１－（アゼチジン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【０９１４】

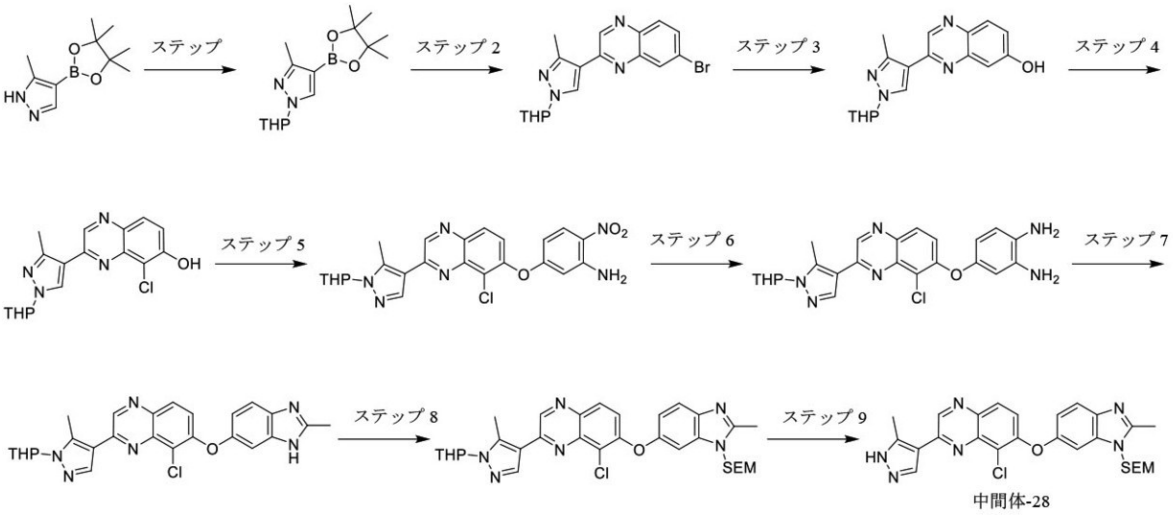
トリフルオロ酢酸（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］アゼチジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、５９１ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１．５時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、逆相ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１０％～４０％、８分）により精製して、２－［１－（アゼチジン－３－イルメチル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（２４０ｍｇ、５３８ｕｍｏｌ、９１％、ギ酸塩）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３２（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．４３－８．３７（ｍ，２Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．９０（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３３－３．２２（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４４６．０．

【０９１５】

中間体２８：８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（５－メ

チル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【化９５】



ステップ１．３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

【０９１６】

トルエン（２００ｍＬ）中の５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１８．０ｇ、８６．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸（１．４９ｇ、８．６５ｍｍｏｌ）及び３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（８．７３ｇ、１０３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１）により精製して、５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（２０ｇ、６８．４ｍｍｏｌ、６４％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．８３（ｓ，１Ｈ），５．３３－５．２９（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．６４（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．５５（ｍ，４Ｈ），１．３０（ｓ，１２Ｈ）．

【０９１７】

ステップ２．７－ブロモ－２－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【０９１８】

ジオキサン（２００ｍＬ）及び水（４０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－クロロ－キノキサリン（１６．０ｇ、６５．７ｍｍｏｌ）、５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（２０．０ｇ、６８．４ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３．９５ｇ、３．４２ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（２９．１ｇ、１３６ｍｍｏｌ）の混合物を、脱気して、窒素で３回パージし、次いで混合物を窒素雰囲気下、８０℃で１２時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～３／１）により精製して、７－ブロモ－２－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（２６．０ｇ、６９．６ｍｍｏｌ、９３％）を黄色固体として

得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ　８．９９（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．６９（ｍ，１Ｈ），５．４１－５．３２（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．６７（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．２５（ｍ，３Ｈ），２．１５－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．５９（ｍ，４Ｈ）．

【０９１９】

ステップ３．３－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール

【０９２０】

ジオキサン（３００ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（２６．０ｇ、６９．６ｍｍｏｌ）、水酸化カリウム（３９．０ｇ、６９６ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（６．３８ｇ、６．９７ｍｍｏｌ）及びｔ－Ｂｕ　ＸＰｈｏｓ（５．９２ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）の混合物を、脱気して、窒素で３回パージし、次いで混合物を窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）により精製して、３－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（１７．０ｇ、５４．８ｍｍｏｌ、６０％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　３１１．１．

【０９２１】

ステップ４．５－クロロ－３－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール

【０９２２】

トリクロロメタン（３００ｍＬ）中の３－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（１６．０ｇ、５１．５ｍｍｏｌ）の溶液に、クロロスクシンイミド（１３．７ｇ、１０３ｍｍｏｌ）、塩化ニッケル（６．６８ｇ、５１．５ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（５．２２ｇ、５１．５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で２時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１）により精製して、５－クロロ－３－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（７ｇ、２０ｍｍｏｌ、３９％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ　８．９３（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５３－５．２８（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．１２（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７０（ｍ，１Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６７（ｍ，４Ｈ）．

【０９２３】

ステップ５．５－［５－クロロ－３－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－ニトロ－アニリン

【０９２４】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中の５－クロロ－３－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（１．３０ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１．５６ｇ、１１．３１ｍｍｏｌ）及び５－フルオロ－２－ニトロ－アニリン（７６５ｍｇ、４．９０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、１２０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１／０～１００／５）により精製して、５－［５－ク

ロロ－３－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－ニトロ－アニリン（５００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、２２％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８１．１

【０９２５】

ステップ６．４－［５－クロロ－３－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシベンゼン－１，２－ジアミン

【０９２６】

エタノール（１０ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中の５－［５－クロロ－３－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－ニトロ－アニリン（５００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、鉄粉（４６４ｍｇ、８．３２ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（４４４ｍｇ、８．３２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を濾過した。濾液を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、４－［５－クロロ－３－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシベンゼン－１，２－ジアミン（３５０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４５１．１

【０９２７】

ステップ７．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【０９２８】

メタノール（１０ｍＬ）中の４－［５－クロロ－３－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシベンゼン－１，２－ジアミン（８００ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）の溶液に、スルファミン酸（３４４ｍｇ、３．５５ｍｍｏｌ）及び１，１，１－トリメトキシエタン（１．０７ｇ、８．８７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。完了時に、飽和水酸化アンモニウムで反応物のｐＨをｐＨ約８に調整し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１／０～１０／１）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１ｇ、２．１１ｍｍｏｌ、８９％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　８．９９（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０７－７．０２（ｍ，１Ｈ），５．４４－５．３８（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．７０（ｍ，２Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．６３（ｍ，４Ｈ）．

【０９２９】

ステップ８．２－［［６－［５－クロロ－３－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【０９３０】

テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（８００ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（１３４ｍｇ、３．３７ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を０℃で加えた。混合物を、０℃で０．５時間撹拌した。次いで（２－（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン（４２１ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）を滴下して加え、混合物を２５℃で１．５

時間撹拌した。完了時に、反応混合物を２５℃で水（２０ｍＬ）でクエンチし、次いで酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１／０～２０／１）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（９００ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ、８５％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０５．２

【０９３１】

ステップ９．２－［［６－［５－クロロ－３－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

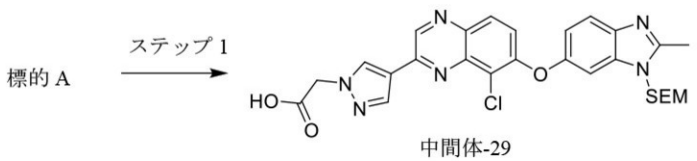
【０９３２】

メタノール（９ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（５－メチル－１－テトラヒドロピラン－２－イル－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（０．９０ｇ、１．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、塩酸水溶液（１Ｍ、９ｍＬ）を加えた。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１．１ｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６５－５．５０（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．４１（ｍ，２Ｈ），２．５６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），０．８８－０．７５（ｍ，２Ｈ），－０．０７－－０．１６（ｍ，９Ｈ）．

【０９３３】

中間体２９：２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸

【化９６】



中間体-29

ステップ１．２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］酢酸

【０９３４】

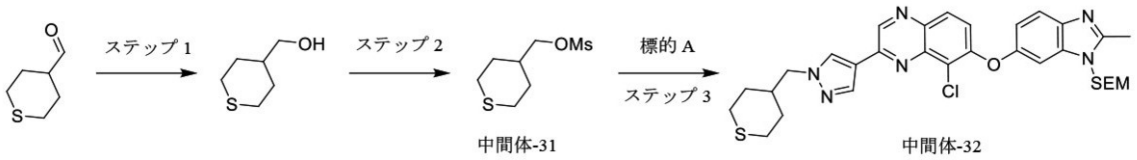
テトラヒドロフラン（７ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチルシラン（５００ｍｇ、９８６ｕｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（１１８ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を加え、混合物を

２５℃で３０分間撹拌した。次いで、２－ブロモ酢酸（２０６ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を、飽和クエン酸（７ｍＬ）でクエンチし、次いで濾過した。濾過ケーキを真空中で乾燥して、２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］酢酸（５５６ｍｇ、９８４ｕｍｏｌ、９９％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．３５（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｓ，２Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），３．４８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），０．７９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），－０．１１－－０．２０（ｍ，９Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５６５．２．

中間体３１及び３２：（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）メチル　メタンスルホネート及び８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【０９３５】

【化９７】



ステップ１．（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）メタノール

【０９３６】

エタノール（５ｍＬ）中のテトラヒドロチオピラン－４－カルボアルデヒド（０．２０ｇ、１．５４ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（５８１ｍｇ、１５．７ｍｍｏｌ）を加え、次いで混合物を２５℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（８０ｍＬ）及びメタノール（１０ｍＬ）に注ぎ、次いで酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、テトラヒドロチオピラン－４－イルメタノール（０．２０ｇ、粗生成物）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　３．４７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７５－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．３５（ｍ，２Ｈ）．

【０９３７】

ステップ２．（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）メチル　メタンスルホネート

【０９３８】

ジクロロメタン（２ｍＬ）中のテトラヒドロチオピラン－４－イルメタノール（１８０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（３１２ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（４１３ｍｇ、４．０８ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、次いで混合物を２５℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を塩化アンモニウム水溶液（３０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、テトラヒドロチオピラン－４－イルメチル　メタンスルホネート（３４４ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　４．０４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）

，３．０２（ｓ，３Ｈ），２．７１－２．６３（ｍ，４Ｈ），１．８１－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．４０（ｍ，４Ｈ）．

【０９３９】

ステップ３．８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

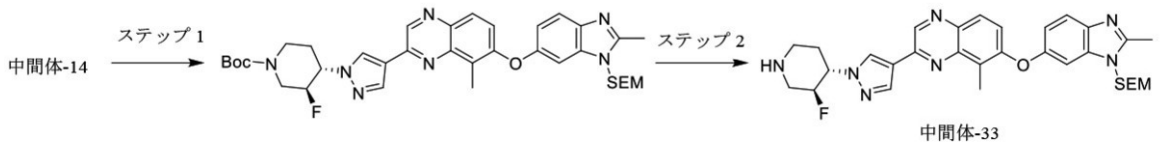
【０９４０】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中のテトラヒドロチオピラン－４－イルメチル　メタンスルホネート（０．３０ｇ、１．４３ｍｍｏｌ）及び２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（７２３ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸カリウム（３９４ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）を加え、次いで、混合物を８０℃で１２時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、１５℃で４０分間、水（３０ｍＬ）で粉砕し、８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（０．２０ｇ、０．３２ｍｍｏｌ、２３％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６２１．３．

【０９４１】

中間体３３：２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－メチル－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【化９８】



ステップ１．（３Ｓ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－フルオロ－４－（４－（８－メチル－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０９４２】

ジオキサン（５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－３－フルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（２２０ｍｇ、３１１ｕｍｏｌ）及びメチルボロン酸（１８６ｍｇ、３．１１ｍｍｏｌ）の溶液に炭酸ナトリウム（９８．８ｍｇ、９３２ｕｍｏｌ）及びメタンスルホナト（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，４，６－トリ－ｉ－プロピル－１，１’－ビフェニル）（２－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）（３６．７ｍｇ、４６．６ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素下、１１０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／８）により精製して、（３Ｓ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロ－４－（４－（８－メチル－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）

キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１４０ｍｇ、２０３ｕｍｏｌ、６６％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６８８．４．

【０９４３】

ステップ２．２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－メチル－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

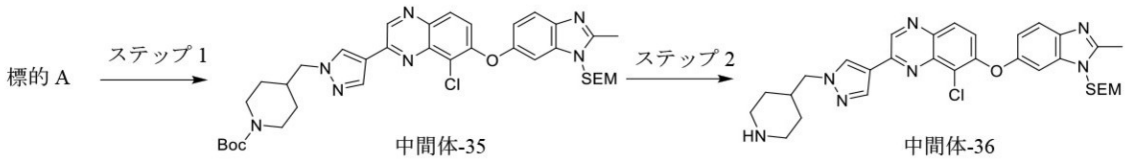
【０９４４】

ジクロロメタン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－［４－［８－メチル－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１３０ｍｇ、１８９ｕｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（４６２ｍｇ、４．０５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム（３０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－メチル－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１００ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５８８．２．

【０９４５】

中間体３５及び３６：ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート及び８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【化９９】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０９４６】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５００ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　４－（ブロモメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３０２ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（４０９ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカ

ゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～１０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７００ｍｇ、９７４μｍｏｌ、９９％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７０４．３．

【０９４７】

ステップ２．８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

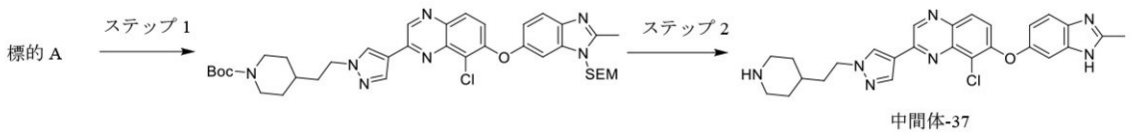
【０９４８】

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（７００ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を加えた。混合物を、２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム（５０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、８－クロロ－７－（（２－メトキシピリジン－４－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（６８０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０４．１．

【０９４９】

中間体３７：８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（２－（ピペリジン－４－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【化１００】



中間体-37

ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　４－［２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］ピペリジン－１－カルボキシレート

【０９５０】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（８３２ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（６８１ｍｇ、４．９３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－ブロモエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４８０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．２０ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７１８．２．

【０９５１】

ステップ２．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－（４－ピペリジル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン

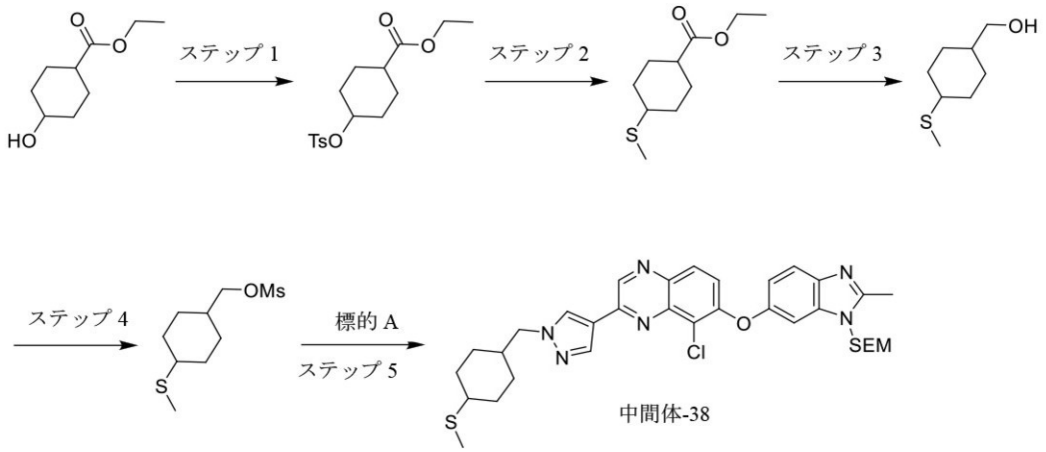
【０９５２】

トリフルオロ酢酸（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、６９６μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時に、反応混合物を減圧下で濃縮して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－（４－ピペリジル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（５００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８８．１．

【０９５３】

中間体３８：８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（４－（メチルチオ）シクロヘキシル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【化１０１】



ステップ１．エチル　４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）シクロヘキサンカルボキシレート

【０９５４】

ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のエチル　４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート（１ｇ、５．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（１．２２ｇ、６．３９ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（６４６ｍｇ、６．３９ｍｍｏｌ）及び４－ジメチルアミノピリジン（７０．９ｍｇ、５８１ｕｍｏｌ）を加え、混合物を２０℃で２４時間撹拌した。完了時に、混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～１０／１）により精製して、エチル　４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）シクロヘキサンカルボキシレート（１．７ｇ、５．２１ｍｍｏｌ、８７％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．１７－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．２５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．９２－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．４３（ｍ，３Ｈ），１．２６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

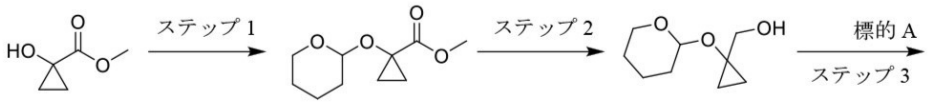
【０９５５】
ステップ２．エチル　４－メチルスルファニルシクロヘキサンカルボキシレート
【０９５６】
エタノール（２０ｍＬ）中のエチル４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）シクロヘキサンカルボキシレート（１．２ｇ、３．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、ナトリウムメタンチオレート（１．２９ｇ、１８．３８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で２時間撹拌した。完了時に、混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～５／１）により精製して、エチル　４－メチルスルファニルシクロヘキサンカルボキシレート（５５０ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ、７４％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　４．１５（ｓ，２Ｈ），２．８６－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．６４（ｍ，５Ｈ），１．５４－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２６（ｍ，３Ｈ）．
【０９５７】
ステップ３．（４－メチルスルファニルシクロヘキシル）メタノール
【０９５８】
テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中のエチル　４－メチルスルファニルシクロヘキサンカルボキシレート（１５０ｍｇ、７４１ｕｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素リチウム（４８．５ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、次いで混合物を２０℃で２時間撹拌した。完了時に、混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル１０／１～３／１）により精製して、（４－メチルスルファニルシクロヘキシル）メタノール（６０ｍｇ、３７０ｕｍｏｌ、５０％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　３．５４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０１－２．９５（Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），１．９０－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．６４－１．４７（ｍ，５Ｈ）．
【０９５９】
ステップ４．（４－メチルスルファニルシクロヘキシル）メチル　メタンスルホネート
【０９６０】
テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の（４－メチルスルファニルシクロヘキシル）メタノール（６０．０ｍｇ、３７４ｕｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（１４５ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（９８．６ｍｇ、８６１ｕｍｏｌ）を加え、混合物を２０℃で１時間撹拌した。完了時に、混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、（４－メチルスルファニルシクロヘキシル）メチル　メタンスルホネート（７０ｍｇ、粗生成物）を無色油状物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　４．１３－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．０９－２．９５（ｍ，４Ｈ），２．１４－２．０８（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．６５－１．５３（ｍ，４Ｈ）．
【０９６１】
ステップ５．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（４－メチルスルファニルシクロヘキシル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン
【０９６２】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、１９７ｕｍｏｌ）、（４－メチルスルファニルシクロヘキシル）メチル　メタンスルホネート（６８．

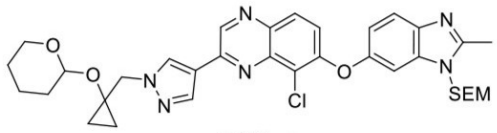
２ｍｇ、２８６ｕｍｏｌ）及び炭酸カリウム（８１．８ｍｇ、５９２ｕｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１時間撹拌した。完了時に、混合物を水（５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝１００／１～２０／１）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（４－メチルスルファニルシクロヘキシル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３５ｍｇ、５４．０ｕｍｏｌ、２２％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６４９．２．

【０９６３】

中間体３９：８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）シクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【化１０２】





中間体-39

ステップ１．メチル　１－テトラヒドロピラン－２－イルオキシシクロプロパンカルボキシレート

【０９６４】

ジクロロメタン（１５ｍＬ）中のメチル　１－ヒドロキシシクロプロパンカルボキシレート（１ｇ、８．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（２１６ｍｇ、８６１ｕｍｏｌ）及び３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（７６１ｍｇ、９．０４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～６／１）により精製して、メチル　１－テトラヒドロピラン－２－イルオキシシクロプロパンカルボキシレート（１．１５ｇ、５．７４ｍｍｏｌ、６７％）を白色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　４．８６－４．８１（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，１Ｈ），３．４５－３．４０（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．３４（ｍ，６Ｈ），１．２０－１．１０（ｍ，２Ｈ）．

【０９６５】

ステップ２．（１－テトラヒドロピラン－２－イルオキシシクロプロピル）メタノール

【０９６６】

テトラヒドロフラン（１ｍＬ）中のメチル　１－テトラヒドロピラン－２－イルオキシシクロプロパンカルボキシレート（１００ｍｇ、４９９ｕｍｏｌ）の０℃の混合物に、窒素雰囲気下で、水素化アルミニウムリチウム（３７．９ｍｇ、９９８ｕｍｏｌ）を少しずつ添加し、反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を、水（３ｍＬ）、水酸

化ナトリウム溶液（４Ｎ、３ｍＬ）でクエンチし、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、（１－テトラヒドロピラン－２－イルオキシシクロプロピル）メタノール（８０．０ｍｇ、４６４ｕｍｏｌ、９３％）を、更に精製することなく白色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　４．７３－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．１１－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８７－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５４（ｍ，３Ｈ），１．５３－１．５０（ｍ，１Ｈ），０．９６－０．８９（ｍ，１Ｈ），０．８５－０．７８（ｍ，１Ｈ），０．７６－０．６９（ｍ，１Ｈ），０．６６－０．５６（ｍ，１Ｈ）．

【０９６７】

ステップ３．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（１－テトラヒドロピラン－２－イルオキシシクロプロピル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

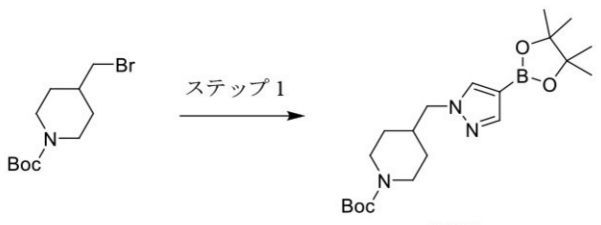
【０９６８】

トルエン（２ｍＬ）中の（１－テトラヒドロピラン－２－イルオキシシクロプロピル）メタノール（１００ｍｇ、５８０ｕｍｏｌ）、２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２４５ｍｇ、４８３ｕｍｏｌ）の溶液にトリフェニルホスフィン（１９０ｍｇ、７２５ｕｍｏｌ）を添加し、反応物を脱気して、窒素で３回パージした。次いで、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（１４６ｍｇ、７２５ｕｍｏｌ）を滴下して加え、混合物を６０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で洗浄し、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（１－テトラヒドロピラン－２－イルオキシシクロプロピル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２００ｍｇ、３２．０ｕｍｏｌ、６２％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６６１．１．

【０９６９】

中間体４０：ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化１０３】



中間体-40

ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート

【０９７０】

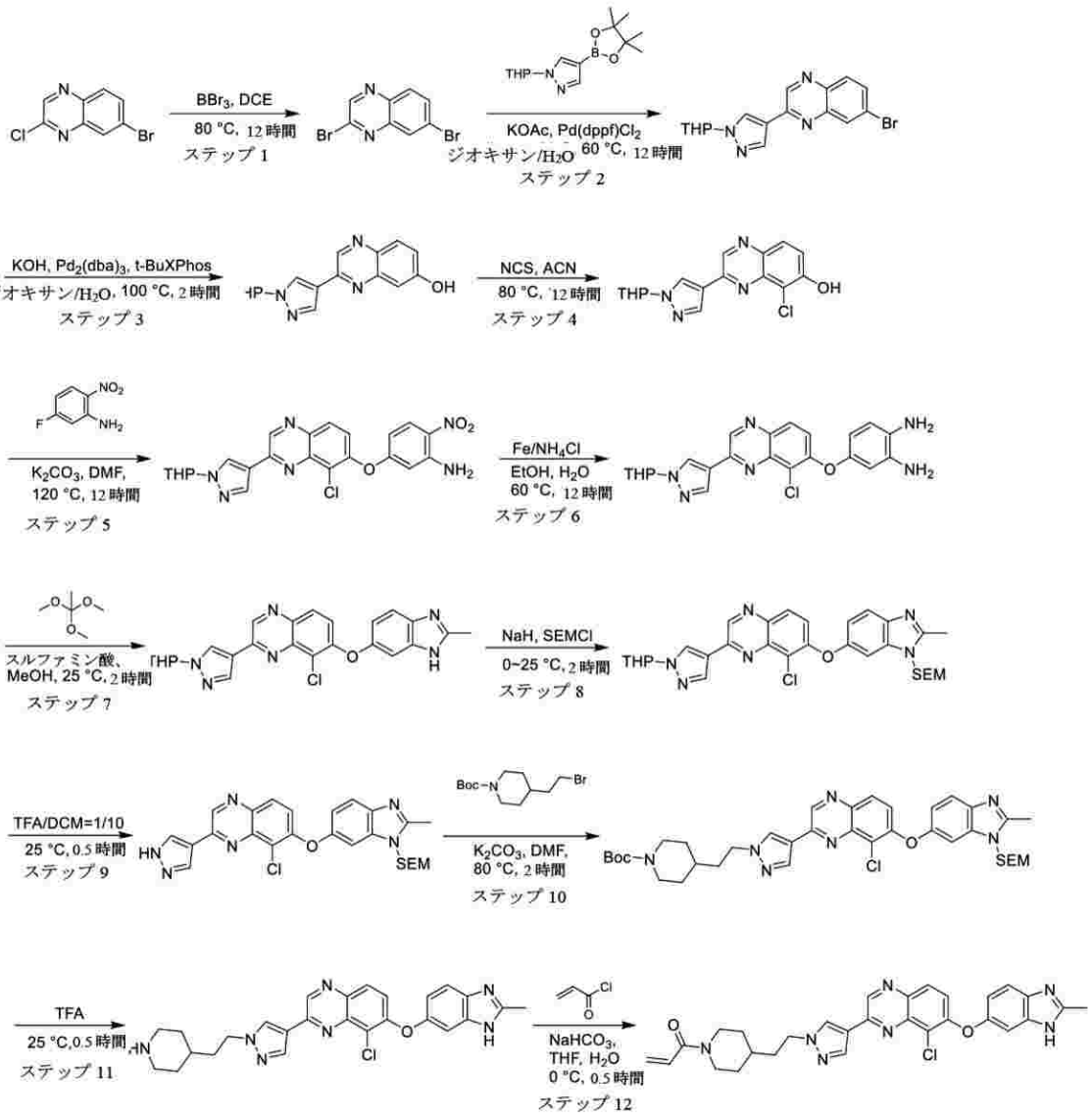
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－（ブロモメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）及び４－（４，

４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３６６ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸カリウム（５００ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ）を添加した。次いで混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～２：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４５０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、５７％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．９２（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１４－４．０７（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．２４（ｓ，１２Ｈ），１．２１－１．１１（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　３９２．０．

【０９７１】

実施例１．１－［４－［２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］－１－ピペリジル］プロプ－２－エン－１－オンの合成。

【化１０４】



ステップ１．ジクロロエタン（５０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－クロロ－キノキサリン（５ｇ、２０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＢＢｒ$_3$（２５．７ｇ、１０２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して２，７－ジブロモキノキサリン（５．８ｇ、粗生成物）を赤色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ　８．８６（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０１－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．９０－７．８４（ｍ，１Ｈ）．

【０９７２】

ステップ２．ジオキサン（１００ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）中の２，７－ジブロモキノキサリン（５．８ｇ、２０．１ｍｍｏｌ）、１－テトラヒドロピラン－２－イル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（５．３２ｇ、１９．１ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（５．９３ｇ、６０．４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１．４７ｇ、２．０１ｍｍｏｌ）の混合物を脱気して、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_2$雰囲気下、６０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～２／１）により

精製して、７－ブロモ－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン（３．５ｇ、３４％）を赤色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　３５９．１．

【０９７３】

ステップ３．ジオキサン（３０ｍＬ）及びH_2O（１０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン（３．５ｇ、９．７４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（８９２ｍｇ、９７４μｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ（４１３ｍｇ、９７４μｍｏｌ）及びＫＯＨ（５．４７ｇ、９７．４ｍｍｏｌ）の混合物を脱気して、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１）により精製して、３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（１．１０ｇ、３８％）を赤色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　２９７．２．

【０９７４】

ステップ４．アセトニトリル（５０ｍＬ）中の３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（３．４ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（１．５３ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１）により精製して、５－クロロ－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（２．５ｇ、６２％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　３３０．９．

【０９７５】

ステップ５．ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の５－クロロ－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（１ｇ、３．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（８３５ｍｇ、６．０５ｍｍｏｌ）及び５－フルオロ－２－ニトロ－アニリン（７０７ｍｇ、４．５３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、１２０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１）により精製して、５－［５－クロロ－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－ニトロ－アニリン（８００ｍｇ、３６％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６７．１．

【０９７６】

ステップ６．エタノール（１０ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中の５－［５－クロロ－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－ニトロ－アニリン（８００ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）の溶液に、鉄粉（７６５ｍｇ、１３．７ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（７３３ｍｇ、１３．７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで残渣を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）により精製して、４－［５－クロロ－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシベンゼン－１，２－ジアミン（３００ｍｇ、３６％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０４．４．

【０９７７】

ステップ７．メタノール（３ｍＬ）中の４－［５－クロロ－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシベンゼン－１，２－ジアミン（２５０ｍｇ、５７２μｍｏｌ）の溶液に、スルファミン酸（１１１ｍｇ、

１．１４ｍｍｏｌ）及び１，１，１－トリメトキシエタン（３４３ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を減圧下で濃縮し、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン（４００ｍｇ、粗生成物）を赤色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４６１．４．

【０９７８】

ステップ８．ＴＨＦ（５ｍＬ）中の８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン（３８０ｍｇ、８２４μｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（６５．９ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ、純度６０％）を０℃で添加し、混合物を０℃で０．５時間撹拌した。次いで、ＳＥＭ－Ｃｌ（２０６ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２２０ｍｇ、３５％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５９１．３．

【０９７９】

ステップ９．ジクロロメタン（３ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１７０ｍｇ、２８７μｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（４６２ｍｇ、４．０５ｍｍｏｌ、０．３ｍＬ）を添加した。混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％水酸化アンモニウム）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５０ｍｇ、粗生成物）を赤色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５０７．２．

【０９８０】

ステップ１０．ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（４５ｍｇ、８８．７μｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（３６．８ｍｇ、２６６μｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－ブロモエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２５．９ｍｇ、８８．７μｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　７１８．３．

【０９８１】

ステップ１１．ＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４５ｍｇ、６２．６μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時に、反応混合物を減圧下で濃縮して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－（４－ピペリジル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（５０ｍｇ、粗生成物）を赤色油

状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８８．０．

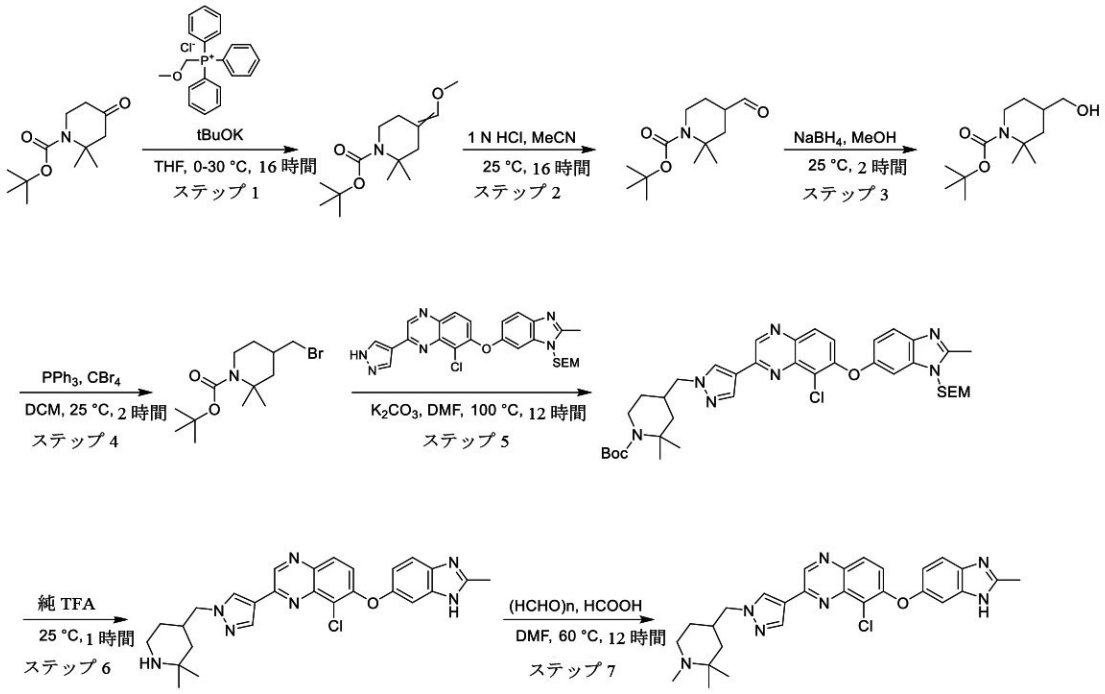
【０９８２】

ステップ１２．ＴＨＦ（０．５ｍＬ）及び$Ｈ_{2}Ｏ$（０．５ｍＬ）中の８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－（４－ピペリジル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（３５ｍｇ、７１．７μｍｏｌ）の溶液に、$ＮａＨＣＯ_{3}$（１８．１ｍｇ、２１５μｍｏｌ）及びプロパ－２－エノイルクロリド（９．７４ｍｇ、１０８μｍｏｌ）を添加した。混合物を、０℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、Ｂ％：１５％～４５％、７分）により精製して、１－［４－［２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］－１－ピペリジル］プロパ－２－エン－１－オン（１８．４ｍｇ、４６％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$５４２．５；$^{1}Ｈ$　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）　δ　１２．３３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．９８－６．９１（ｍ，１Ｈ），６．８５－６．７５（ｍ，１Ｈ），６．１１－６．０３（ｍ，１Ｈ），５．６８－５．６１（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．２６（ｍ，２Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０５－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），１．８７－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．５９－１．４６（ｍ，１Ｈ），１．１６－０．９９（ｍ，２Ｈ）．

【０９８３】

実施例２．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成

【化１０５】



ステップ１．ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウムクロリド（４．５２ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔＢｕＯＫ（１．４８ｇ、１３．２

ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ加えた。混合物を０℃で１時間撹拌し、次いでＴＨＦ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　２，２－ジメチル－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、８．８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、３０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～２０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（メトキシメチレン）－２，２－ジメチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（１．７ｇ、収率７６％）を無色油状物として得た。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　５．９３（ｓ，１Ｈ），５．８４（ｓ，１Ｈ），３．５８（ｓ，４Ｈ），２．３６－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），２．１１（ｓ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｓ，６Ｈ）．

【０９８４】

ステップ２．アセトニトリル（１７０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－（メトキシメチレン）－２，２－ジメチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（１．７ｇ、６．６６ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、ＨＣｌ（１Ｍ、７．９９ｍＬ）を添加した。混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、飽和　$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）によりクエンチし、減圧下で濃縮した。次いで残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－ホルミル－２，２－ジメチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（１．６ｇ、９９％）を白色固体として得た。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ　９．６８（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝４．４，８．０，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４８－３．３７（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．５６（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．５０（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．３９（ｓ，３Ｈ）．

【０９８５】

ステップ３．エタノール（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－ホルミル－２，２－ジメチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（１．６ｇ、６．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、$NaBH_4$（２７６ｍｇ、７．２９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃で水（３０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（１．４５ｇ、９０％）を無色油状物として得た。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ　５．３９－５．２２（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｄｄｄ，Ｊ＝４．４，６．４，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．１６（ｍ，１Ｈ），１．８４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．５６－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．３８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），１．２７－１．１３（ｍ，１Ｈ）．

【０９８６】

ステップ４．Ｔｅｒｔ－ブチル　４－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）及びCBr_4（８８６ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却し、次いでPPh_3（６４７ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～３０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（ブロモメチル）－２，２－ジメチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（５５０ｍｇ、８７

％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　３．７２（ｄｄｄ，Ｊ＝４．４，６．０，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｄｄｄ，Ｊ＝４．０，９．２，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０８－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．５２（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．４１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３０（ｓ，３Ｈ），１．２８－１．２０（ｍ，１Ｈ）．

【０９８７】

ステップ５．ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（８０ｍｇ、１５８μｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（６５．４ｍｇ、４７３μｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（ブロモメチル）－２，２－ジメチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（７２．４７ｍｇ、２３７μｍｏｌ）を加えた。混合物を、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－２，２－ジメチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ$^{+}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７３２．３．

【０９８８】

ステップ６．ＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－２，２－ジメチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、１６４μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、８－クロロ－２－［１－［（２，２－ジメチル－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（１００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ$^{+}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０２．０．

【０９８９】

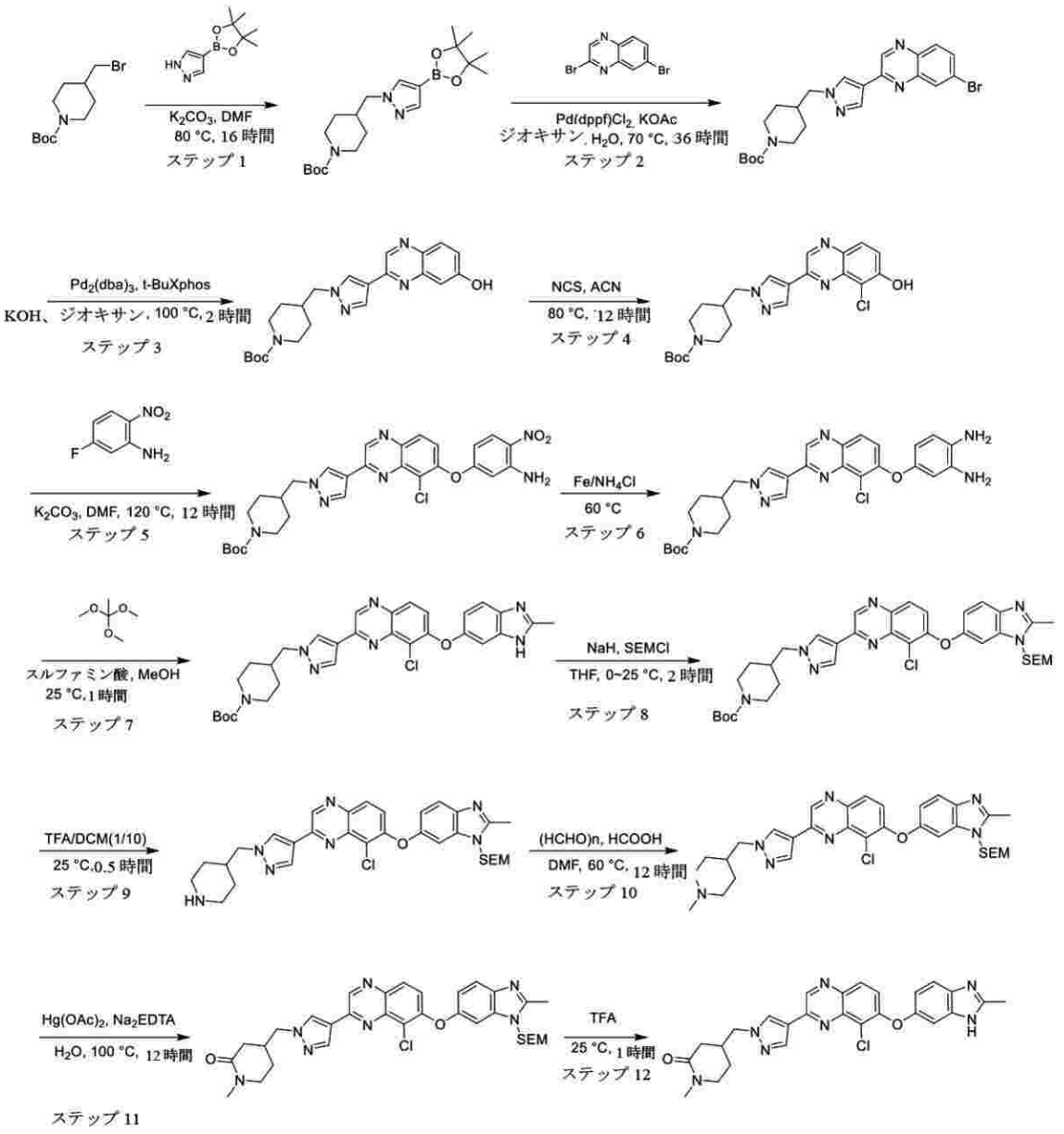
ステップ７．ＤＭＦ（１ｍＬ）中の８－クロロ－２－［１－［（２，２－ジメチル－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（９０ｍｇ、１４６μｍｏｌ、ＴＦＡ）の溶液に、ギ酸（１４０ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）及びパラホルムアルデヒド（８７．７ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ　３－１００　Ｃ１８　Ｕｌｔｒａ　１５０×５０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、Ｂ％：５％～３５％、１０分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］　キノキサリン（４０．７ｍｇ、５４％）をオフホワイト固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$５１６．３、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．２９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９７－６．８８（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．９８－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．５０（ｓ，６Ｈ），２．３５－２．２６（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．３１（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．２１（ｍ，３Ｈ），１．１５（ｓ，３Ｈ）．

【０９９０】

実施例３．４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダ

ゾール－６－イル）オキシ）－キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルピペリジン－２－オンの合成

【化１０６】



ステップ１．ＤＭＦ（９０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－（ブロモメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（９．５ｇ、３４ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（９．４ｇ、６８ｍｍｏｌ）及び４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（６．９ｇ、３６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～３／１）により精製して、１－（４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エタノン（７．２ｇ、５１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ　ｐｐｍ　７．８０（ｓ，１Ｈ）　７．６５（ｓ，１Ｈ）　４．１３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）　４．０１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）　２．６６（ｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，

２Ｈ）　２．１５－２．０５（ｍ，１Ｈ）　１．５４（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ）　１．４５（ｓ，９Ｈ）　１．３２（ｓ，１２Ｈ）　１．２０－１．１２（ｍ，２Ｈ）．

【０９９１】

ステップ２．ジオキサン（２００ｍＬ）及びH_2O（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２０ｇ、５１ｍｍｏｌ）及び２，７－ジブロモキノキサリン（１８ｇ、６１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＯＡｃ（１５ｇ、０．１５ｍｏｌ）及び$Pd(dppf)Cl_2$（３．７ｇ、５．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下、７０℃で３６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５００ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／２）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（７－ブロモキノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２７ｇ、５４％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）　δ　ｐｐｍ　９．０５（ｓ，１Ｈ）　８．２１（ｓ，２Ｈ）　８．１４（ｓ，１Ｈ）　７．９２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）　７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ）　４．１０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ）　２．７１（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ）　２．２４－２．１１（ｍ，１Ｈ）　１．６３（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ）　１．４６（ｓ，９Ｈ）　１．３１－１．１８（ｍ，２Ｈ）．

【０９９２】

ステップ３．ジオキサン（２８０ｍＬ）及びH_2O（１４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（７－ブロモキノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２７ｇ、５８ｍｍｏｌ）の溶液に、$Pd_2(dba)_3$（５．３０ｇ、５．８ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ（２．５ｇ、５．８ｍｍｏｌ）及びＫＯＨ（３２ｇ、０．５８ｍｏｌ）を加えた。混合物を脱気して、N_2で３回パージし、次いでN_2雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５００ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（７－ヒドロキシキノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２０ｇ、８４％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ES^+［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４１０．０．

【０９９３】

ステップ４．アセトニトリル（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（７－ヒドロキシキノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１０ｇ、１２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（１．５ｇ、１１ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。固体を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－クロロ－７－ヒドロキシキノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７．９ｇ、６８％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ES^+［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４４４．１．

【０９９４】

ステップ５．ＤＭＦ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（８－クロロ－７－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４．７ｇ、１１ｍｍｏｌ）及び５－フルオロ－２－ニトロ－アニリン（２ｇ、１３ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（４．４ｇ、３２ｍｍｏｌ）及びＫＩ（０．１７ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、１２０℃で１２時間撹拌した

。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／４）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（７－（３－アミノ－４－ニトロフェノキシ）－８－クロロキノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３ｇ、収率３９％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５８０．２．

【０９９５】

ステップ６．エタノール（４０ｍＬ）及びH_2O（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［７－（３－アミノ－４－ニトロ－フェノキシ）－８－クロロ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３ｇ、４．１ｍｍｏｌ、純度８０％）の溶液に、鉄粉（１．２ｇ、２１ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（２．２ｇ、４１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、エタノールを除去した。反応混合物をジクロロメタン（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－クロロ－７－（３，４－ジアミノフェノキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．６ｇ、６８％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５５０．１．

【０９９６】

ステップ７．メタノール（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－クロロ－７－（３，４－ジアミノフェノキシ）キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．６ｇ、２．９ｍｍｏｌ）及び１，１，１－トリメトキシエタン（１．７ｇ、１４ｍｍｏｌ、１．８ｍＬ）の溶液に、スルファミン酸（０．５６ｇ、５．７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５７４．２．

【０９９７】

ステップ８．ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、１．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（０．１５ｇ、３．８ｍｍｏｌ、純度６０％）を０℃で加え、混合物を０℃で３０分間撹拌した。次いで、ＳＥＭ－Ｃｌ（０．４８ｇ、２．９ｍｍｏｌ、０．５１ｍＬ）を０℃で加えた。混合物を、２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝１００／１～２０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、１．３ｍｍｏｌ、６７％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　７０４．３。

【０９９８】

ステップ９．ジクロロメタン（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］

ピペリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、１．７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（２．３０ｇ、２０ｍｍｏｌ、１．５ｍＬ）を添加した。混合物を、２５℃で５時間撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$溶液（５０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１．３０ｇ、粗生成物）を褐色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６０４．２．

【０９９９】

ステップ１０．ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（４－ピペリジルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（０．１ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、パラホルムアルデヒド（９９ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ）及びギ酸（０．１６ｇ、３．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（９０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６１８．３．

【１０００】

ステップ１１．H_2O（４ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（１－メチル－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（８０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、$Hg(OAc)_2$（０．１ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及び２－［２－［ビス（カルボキシメチル）アミノ］エチル－（カルボキシメチル）アミノ］酢酸（９１ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝１００～２０／１）により精製して、４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルピペリジン－２－オン（１２ｍｇ、１９μｍｏｌ、１４％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６３２．３．

【１００１】

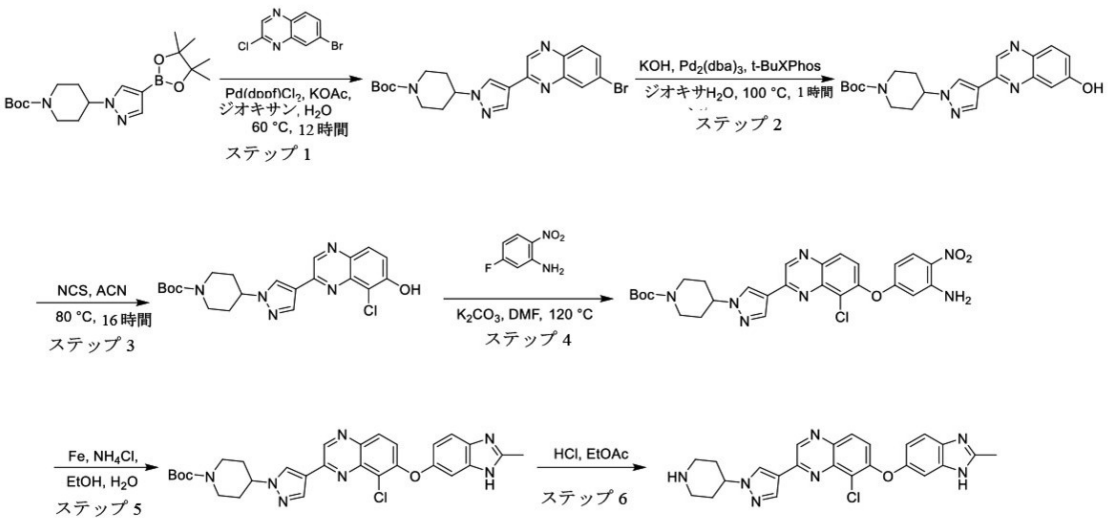
ステップ１２．ＴＦＡ（０．３ｍＬ）中の４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－１－メチル－ピペリジン－２－オン（１２ｍｇ、１９μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－アセトニトリル］、Ｂ％：８％～３８％、１０分）により精製して、４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルピペリジン－２－オン（６ｍｇ、１２μｍｏｌ、６２％）をオフホワイトの固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$５０２．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）　δ　ｐｐｍ　９．３３（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ

，Ｊ$_1$＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２２－３．２９（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．４６－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５８－１．４６（ｍ，１Ｈ）．

【１００２】

実施例４．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－（４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成

【化１０７】



ステップ１．ジオキサン（１０ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）中の７－ブロモ－２－クロロ－キノキサリン（７５０ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、２．９３ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（９０７ｍｇ、９．２４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２２５ｍｇ、３０８μｍｏｌ）の混合物を脱気して、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_2$雰囲気下、６０℃で１２時間撹拌した。完了時に、混合物を水（１０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～３／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－（７－ブロモキノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６３０ｍｇ、４５％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４５８．１．

【１００３】

ステップ２．ジオキサン（６ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－（７－ブロモキノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＯＨ（７３４ｍｇ、１３．１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１１９ｍｇ、１３１μｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ（５５．６ｍｇ、１３１μｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素下、１００℃で１時間撹拌した。完了時に、混合物を水（１０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～１／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－（７－ヒドロキシキノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、７７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ８．９８（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝２．８，９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９

（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．４５（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｓ，２Ｈ），２．１８（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０９－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）．

【１００４】

ステップ３．アセトニトリル（３５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－（７－ヒドロキシキノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、８８５μｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（１１８ｍｇ、８８５μｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１６時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝２／１～１／１］により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－（８－クロロ－７－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、９２％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４３０．３．

【１００５】

ステップ４．ＤＭＦ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－（８－クロロ－７－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、２３３μｍｏｌ）、５－フルオロ－２－ニトロ－アニリン（７２．６ｍｇ、４６５μｍｏｌ）の溶液にK_2CO_3（９６．５ｍｇ、６９７μｍｏｌ）を添加した。混合物を、１２０℃で３時間撹拌した。完了時に、固体を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、逆相ＨＰＬＣ（移動相：［水／ギ酸－アセトニトリル］）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－［７－（３－アミノ－４－ニトロ－フェノキシ）－８－クロロ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、３８％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５６６．５．

【１００６】

ステップ５．エタノール（５ｍＬ）及びH_2O（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－［７－（３－アミノ－４－ニトロ－フェノキシ）－８－クロロ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３０ｍｇ、５３μｍｏｌ）の溶液に、鉄粉（１４．８ｍｇ、２６５μｍｏｌ）及びNH_4Cl（１４．２ｍｇ、２６５μｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で１６時間撹拌した。完了時に、固体を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、逆相ＨＰＬＣ（移動相：［水／ギ酸－アセトニトリル］）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２５ｍｇ、８４％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５６０．３．

【１００７】

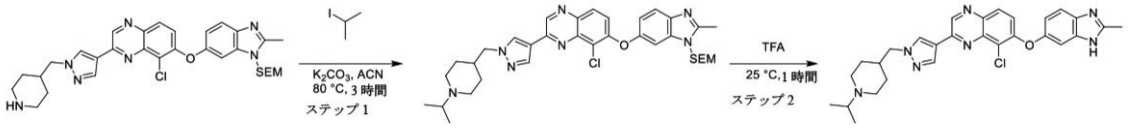
ステップ６．ＨＣｌ／酢酸エチル（４Ｍ、１．２５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２５ｍｇ、４４．６μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１０分間撹拌した。完了時に、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、Ｂ％：２％～３２％、７分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－（４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（７．９５ｍｇ、３９％）をオフホワイトの固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４６０．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１６（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，２Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７０－

４．６０（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．４９－２．３２（ｍ，４Ｈ）．

【１００８】

実施例５．２－（４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エタノールの合成

【化１０８】



ステップ１．アセトニトリル（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（４－ピペリジルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５０ｍｇ、８２．７５μｍｏｌ）及び２－ヨードプロパン（１７ｍｇ、９９μｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（２３ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、８－クロロ－２－（１－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（５３ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６４６．４．

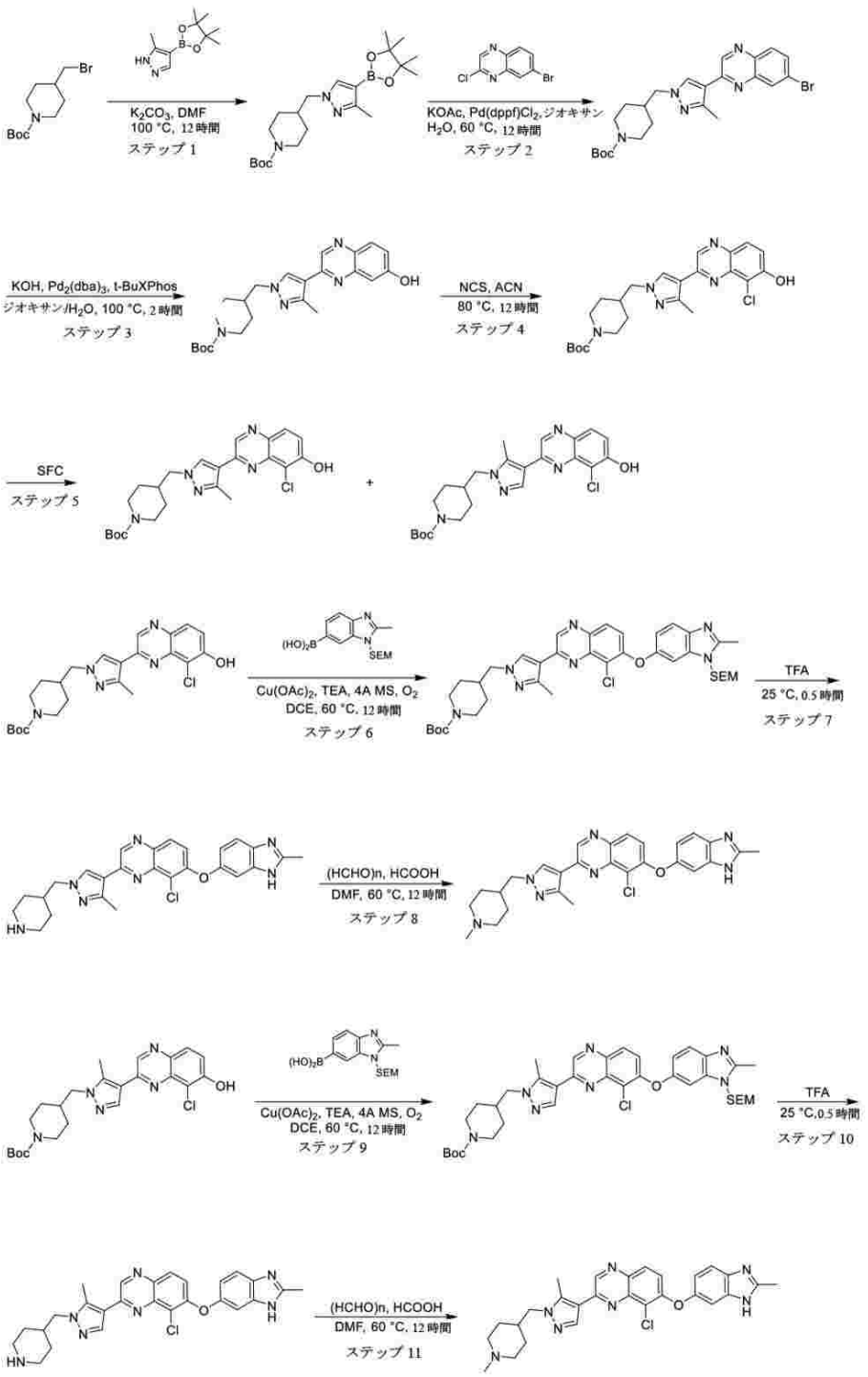
【１００９】

ステップ２．ＴＦＡ（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（１－イソプロピル－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５３ｍｇ、８２μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－アセトニトリル］、Ｂ％：２２％～５２％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－（１－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６イル）オキシ）キノキサリン（１５ｍｇ、３２％、ギ酸塩として）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５１６．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　ｐｐｍ　９．３４（ｓ，１Ｈ），９．１５（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４６－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．０２－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｑ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．

【１０１０】

実施例６及び７．２－［［６－［５－クロロ－３－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン及び８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［５－メチル－１－［（１－メチル－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成

【化１０９】



ステップ１．ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（５ｇ、２４ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（９．９６ｇ、７２．１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　４－（ブロモメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６．６９ｇ、２４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、１００℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～３／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオ

キサボロラン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５ｇ、４０％）を無色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４０６．５．

【１０１１】

ステップ２．ジオキサン（５０ｍＬ）及びH_2O（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－２－クロロ－キノキサリン（３．３０ｇ、１３．５ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（３．６３ｇ、３７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（９０２ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の混合物を脱気して、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、６０℃で３時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～２／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（７－ブロモキノキサリン－２－イル）－３－メチル－ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３．１ｇ、５０％）を黄色固体として得た。^{1}H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）　δ　９．０３（ｄ，Ｊ＝１８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２４－８．１８（ｍ，１Ｈ），８．１０－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．９３－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．７８－７．７０（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．０８（ｍ，２Ｈ），４．０６－３．９８（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．６２（ｍ，５Ｈ），２．２３－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．６３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，９Ｈ），１．２９－１．１９（ｍ，２Ｈ）．

【１０１２】

ステップ３．ジオキサン（３０ｍＬ）及びH_2O（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（７－ブロモキノキサリン－２－イル）－３－メチル－ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．８ｇ、５．７６ｍｍｏｌ）、ＫＯＨ（３．２３ｇ、５７．５ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ（２４４ｍｇ、５７５μｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（５２７ｍｇ、５７５μｍｏｌ）の混合物を脱気して、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（７－ヒドロキシキノキサリン－２－イル）－３－メチル－ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．９ｇ、７２．３％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４２４．１．

【１０１３】

ステップ４．アセトニトリル（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（７－ヒドロキシキノキサリン－２－イル）－３－メチル－ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．７ｇ、４．０１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（５３６ｍｇ、４．０１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（８－クロロ－７－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）－３－メチル－ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、５６％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４５８．０．

【１０１４】

ステップ５．ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（８－クロロ－７－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）－３－メチル－ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、２．４ｍｍｏｌ）をＳＦＣ（カラム：Ｄａｉｃｅｌ　ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＩＧ（２５０×３０ｍｍ、１０ｕｍ）；移動相：［メタノール中の０．１％水酸化アンモニウム水溶液］、Ｂ％：６０％～６０％、５．９分、６０分）で分離して

、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（８－クロロ－７－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）－３－メチル－ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４５０ｍｇ、３８％）を黄色固体として、及びｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（８－クロロ－７－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）－５－メチル－ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、２９％）を黄色固体として得た。

【１０１５】

ステップ６．ジクロロエタン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（８－クロロ－７－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）－３－メチル－ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、４３６μｍｏｌ）、［２－メチル－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］ボロン酸（２００ｍｇ、６５５μｍｏｌ）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$（３９．６ｍｇ、２１８μｍｏｌ）、トリエチルアミン（１３２ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の混合物を脱気して、Ｏ$_2$で３回パージし、次いで混合物をＯ$_2$雰囲気下、６０℃で１２時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）により２回精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］－３－メチル－ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６０ｍｇ、１６％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５３９．３．

【１０１６】

ステップ７．ＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］－３－メチル－ピラゾール－１－イル］－メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、６９．６μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時に、反応混合物を減圧下で濃縮して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［３－メチル－１－（４－ピペリジルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（５０ｍｇ、粗生成物）を赤色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４８８．１．

【１０１７】

ステップ８．ＤＭＦ（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［３－メチル－１－（４－ピペリジルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（５０ｍｇ、１０２．４６μｍｏｌ）の溶液に、パラホルムアルデヒド（６１．５ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）及びギ酸（９８．４ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。完了時に、固体を濾過により除去し、濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、Ｂ％：５％～３５％，７分）により２回精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［３－メチル－１－［（１－メチル－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］　キノキサリン（７．８６ｍｇ、１５％）を褐色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$５０２．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．５０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．２３（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９９－６．９３（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，２Ｈ），２．９９－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５５－１．３８（ｍ，２Ｈ）．

【１０１８】

ステップ９．ジクロロエタン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（８－クロロ－７－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）－５－メチル－ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、４３６μｍｏｌ）、［２－メチル－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］ボロン酸（２００ｍｇ、６５５μｍｏｌ）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$（３９．６ｍｇ、２１８μｍｏｌ）、トリエチルアミン（１３２ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の混合物を脱気して、Ｏ$_2$で３回パージし、混合物をＯ$_2$雰囲気下、６０℃で１２時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）により２回精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］－５－メチル－ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、１３％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５０７．２．

【１０１９】

ステップ１０．ＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－１－（２－トリメチルシリル－エトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］－５－メチル－ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、６９．６μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時に、反応混合物を減圧下で濃縮して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［５－メチル－１－（４－ピペリジルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（５０ｍｇ、粗生成物）を赤色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４８８．１．

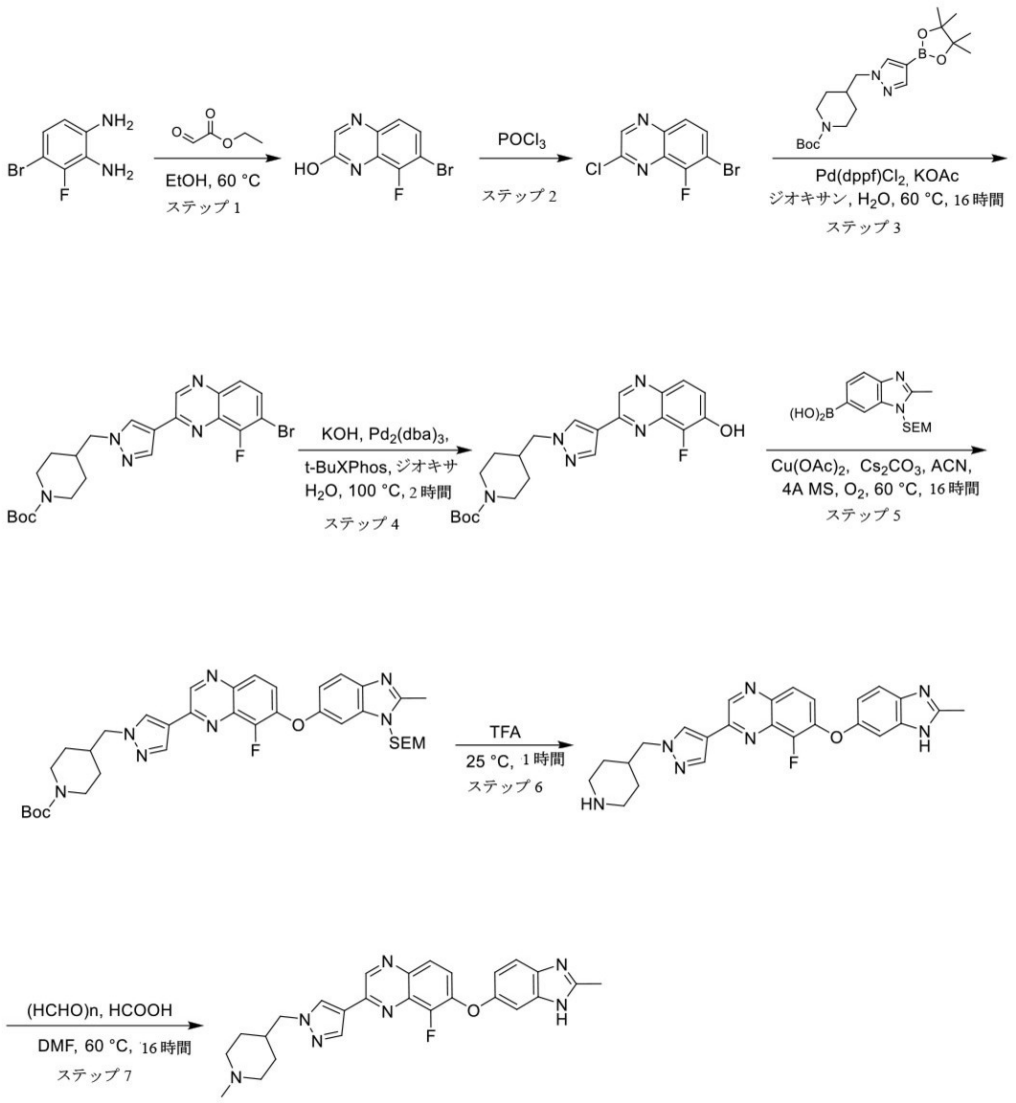
【１０２０】

ステップ１１．ＤＭＦ（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［５－メチル－１－（４－ピペリジルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（５０ｍｇ、１０２．４６μｍｏｌ）の溶液に、パラホルムアルデヒド（６１．５ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）及びギ酸（９８．４ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。完了時に、固体を濾過により除去し、濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、Ｂ％：５％～３５％、７分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［５－メチル－１－［（１－メチル－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］　キノキサリン（１８．２ｍｇ、３５％）を褐色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$５０２．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１２．２９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４０－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．９６－２．８５（ｍ，５Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６０－１．４０（ｍ，２Ｈ）．

【１０２１】

実施例８．８－フルオロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［（１－メチル－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成

【化１１０】



ステップ１．エタノール（５０ｍＬ）中の４－ブロモ－３－フルオロ－ベンゼン－１，２－ジアミン（４．５ｇ、２１．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、２－オキソ酢酸エチル（４．４８ｇ、２２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で１６時間撹拌した。室温まで冷却した後、形成された固体を濾過により分離し、濾過ケーキを石油エーテル（５０ｍＬ）で洗浄して、７－ブロモ－８－フルオロ－キノキサリン－２－オール（５ｇ、９４％）を暗褐色固体として得た。

【１０２２】

ステップ２．$POCl_3$（１５ｍＬ）中の７－ブロモ－８－フルオロ－キノキサリン－２－オール（５ｇ、２０．６ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で１時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。次いで、$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）を加え、混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５０／１）により精製して、７－ブロモ－２－クロロ－８－フルオロ－キノキサリン（４ｇ、７４％）を黄色固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ８．８５（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．７６（ｍ，２Ｈ）．

【１０２３】

ステップ３．ジオキサン（４０ｍＬ）及びH_2O（２０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－クロロ－８－フルオロ－キノキサリン（４ｇ、１５．３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル ４

－［［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６．５８ｇ、１６．８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（５６０ｍｇ、７６４μｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（４．５ｇ、４５．８９ｍｍｏｌ）の混合物を脱気して、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_2$雰囲気下、６０℃で１６時間撹拌した。完了時に、混合物を水（１０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～３／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（７－ブロモ－８－フルオロ－キノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５ｇ、６６％）を暗褐色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４３６．３．

【１０２４】

ステップ４．ジオキサン（５０ｍＬ）、Ｈ$_2$Ｏ（２５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（７－ブロモ－８－フルオロ－キノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３ｇ、６．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（２８０ｍｇ、３０５μｍｏｌ）、ＫＯＨ（３．４３ｇ、６１．１８ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ（１３０ｍｇ、３０５．８９μｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素下、１００℃で１時間撹拌した。完了時に、混合物を水（１０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～１／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（８－フルオロ－７－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、５７％）を黄色固体として得た。次いでｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（８－フルオロ－７－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．４ｇ）をＳＦＣ（カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＪ（２５０ｍｍ×３０ｍｍ、１０ｕｍ）、移動相：［メタノール中０．１％水酸化アンモニウム水溶液］、Ｂ％：５５％～５５％、５分、４０分）により分離して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（８－フルオロ－７－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、７８％）を黄色固体として、及びｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（５－フルオロ－６－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、２１％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　９．０３（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．０９（ｍ，４Ｈ），２．８５－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．３０－１．１１（ｍ，２Ｈ）．

【１０２５】

ステップ５．アセトニトリル（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（８－フルオロ－７－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、７０１μｍｏｌ）、［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］ボロン酸（４２９ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$（６３．７ｍｇ、３５１μｍｏｌ）、４Å　ＭＳ（１０ｍｇ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（４５７ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｏ$_2$雰囲気（１５ｐｓｉ）下、６０℃で１６時間撹拌した。完了時に、固体を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝５０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－［８－フルオロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１４０ｍｇ、２９％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　Ｅ

Ｓ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６８８．６．

【１０２６】

ステップ６．ＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－フルオロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－ピペリジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、１０２μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時に、混合物を減圧下で濃縮し、８－フルオロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－（４－ピペリジルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（４５ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４５８．４．

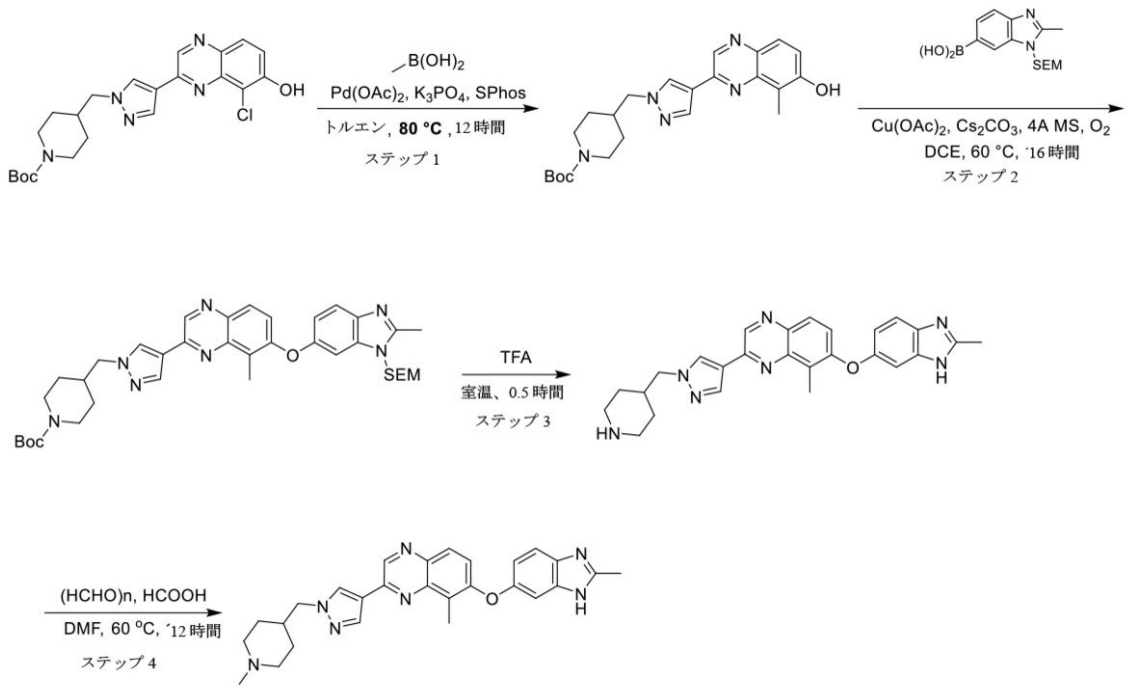
【１０２７】

ステップ７．ＤＭＦ（１ｍＬ）中の８－フルオロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－（４－ピペリジルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（４５ｍｇ、９８．３μｍｏｌ）の溶液に、パラホルムアルデヒド（２９．５ｍｇ、９８３μｍｏｌ）及びギ酸（４７．２ｍｇ、９８３μｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で１６時間撹拌した。完了時に、固体を濾過により除去し、濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、Ｂ％：２％～３２％、７分）により精製して、８－フルオロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［（１－メチル－４－ピペリジル）－メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（２２．１ｍｇ、４７％）を褐色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４７２．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３２（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５１－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．０２（ｓ，１Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３４（ｍ，２Ｈ）．

【１０２８】

実施例９．８－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化１１１】



ステップ１．トルエン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（８－クロロ－７－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、メチルボロン酸（８０９ｍｇ、１４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（８６０ｍｇ、４．１ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（５５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、及び$Pd(OAc)_2$（６１ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2下、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（７－ヒドロキシ－８－メチル－キノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、３７％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４２４．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ　ｐｐｍ　８．８９（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７９－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．３２－１．１６（ｍ，４Ｈ）．

【１０２９】

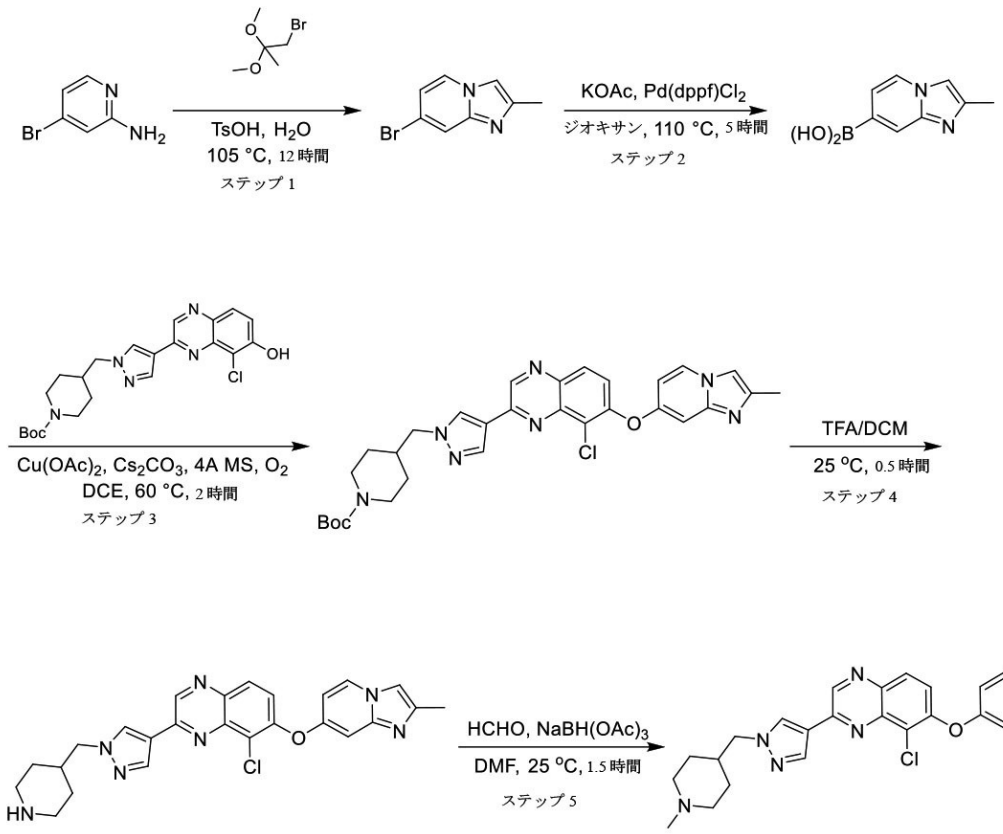
ステップ２．ジクロロエタン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（７－ヒドロキシ－８－メチル－キノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２４０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］ボロン酸（３５０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、$Cu(OAc)_2$（１０２ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、４Å　ＭＳ（４００ｍｇ）及びCs_2CO_3（３７０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をO_2下、６０℃で１２時間撹拌した（１５Ｐｓｉ）。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－メチル－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４４ｍｇ、１１％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６８４．３．

【１０３０】
ステップ３．ＴＦＡ（０．５ｍＬ）中の４－［［４－［８－メチル－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４４ｍｇ、６４μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、８－メチル－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－（４－ピペリジルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（３５ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４５４．３．

【１０３１】
ステップ４．ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の８－メチル－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－（４－ピペリジルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（３５ｍｇ、７７μｍｏｌ）の溶液に、パラホルムアルデヒド（４６ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）及びギ酸（７４ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件；Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－アセトニトリル］、Ｂ％：２４％～５４％、１０分）により精製して、８－メチル－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［（１－メチル－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（８．５４ｍｇ、１９％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４６８．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　ｐｐｍ　９．２３（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２，２Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．９４（ｓ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４２－１．２５（ｍ，２Ｈ）．

【１０３２】
実施例１０．８－クロロ－７－（（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）オキシ）－２－（１－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化１１２】



ステップ１．H_2O（０．１４Ｌ）中の４－ブロモピリジン－２－アミン（７ｇ、４０ｍｍｏｌ）及び１－ブロモ－２，２－ジメトキシ－プロパン（３６ｇ、１９８．２５ｍｍｏｌ、２６．６８ｍＬ）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸（１．３２ｇ、７．６９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、１０５℃で１８時間撹拌した。反応混合物を、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ＝９に調整し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～２／１）により精製して、７－ブロモ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（２．９ｇ、１３．７ｍｍｏｌ、３４％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　２１３．０．

【１０３３】

ステップ２．ジオキサン（４０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－メチル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（１ｇ、４．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（６．０２ｇ、２３．６９ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１．８６ｇ、１８．９５ｍｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（３８７ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下、１１０℃で５時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１５０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（移動相：［水／ギ酸－アセトニトリル］）により精製して、（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）ボロン酸（４８０ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ、５８％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　１７７．０．

【１０３４】

ステップ３．ジクロロエタン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（８－クロロ－７－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペ

リジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及び（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）ボロン酸（３９．６４ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$（２４．６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、４Å　ＭＳ（１００ｍｇ）及びCs_2CO_3（７３．４ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５ＰｓｉのＯ$_2$下、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～ジクロロメタン／メタノール＝３０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１２ｍｇ、１７．４μｍｏｌ、１５％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５７４．２．

【１０３５】

ステップ４．ジクロロメタン（０．３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－クロロ－７－（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１０ｍｇ、１４．５μｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１５４ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、０．１ｍＬ）を添加した。混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、所望の８－クロロ－７－（（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１０ｍｇ、粗生成物、ＴＦＡ塩）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４７４．２．

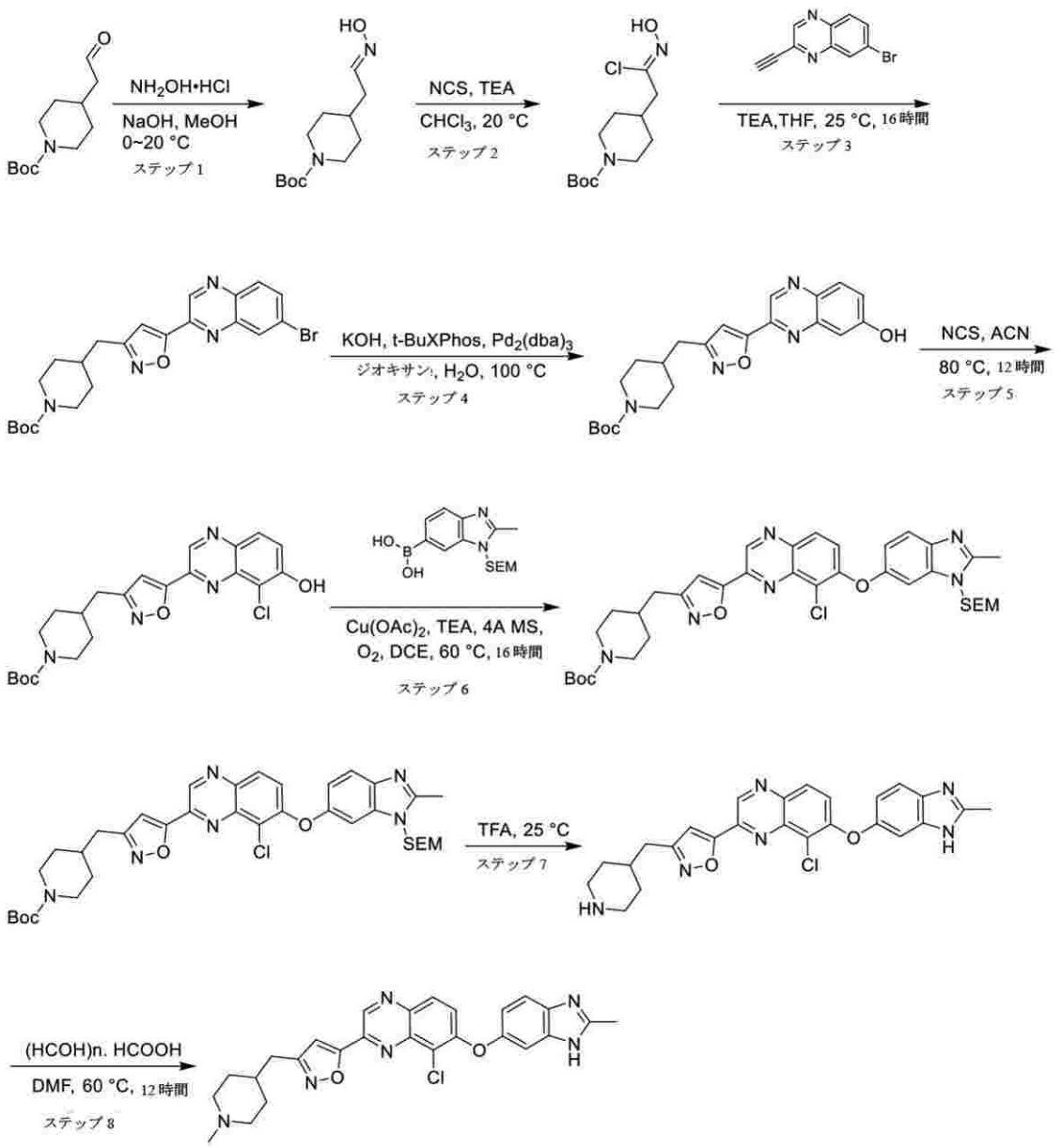
【１０３６】

ステップ５．ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の８－クロロ－７－（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）オキシ－２－［１－（４－ピペリジルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（１０ｍｇ、１７μｍｏｌ、ＴＦＡ塩）の溶液に、パラホルムアルデヒド水溶液（１３．８ｍｇ、１７０μｍｏｌ、純度３７％）を加えた。混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１８ｍｇ、８５μｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭNH_4HCO_3）－アセトニトリル］、Ｂ％：１８％～４８％、１０分）により精製して、８－クロロ－７－（（２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）オキシ）－２－（１－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１．４１ｍｇ、２．６８μｍｏｌ、１６％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４８８．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　ｐｐｍ　９．３７（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），６．８５－６．７７（ｍ，２Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），１．８７－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２９－１．２３（ｍ，２Ｈ）．

【１０３７】

実施例１１．５－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］－３－［（１－メチル－４－ピペリジル）メチル］イソオキサゾールの合成

【化１１３】



ステップ１．メタノール（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、４．４ｍｍｏｌ）ヒドロキシルアミン（３６７ｍｇ、５．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（３Ｍ、１．７６ｍＬ）を０℃で滴下して加え、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。完了時に、混合物を減圧下で濃縮し、次いで水（５０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［（２Ｅ）－２－ヒドロキシイミノエチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、９４％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　９．７９（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．１６－４．０５（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７９－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．２５－１．１０（ｍ，２Ｈ）．

【１０３８】

ステップ２．ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［（２Ｅ）－２－ヒドロキシイミノエチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、４．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（５５１ｍｇ、４．１３ｍｍｏｌ）及びピリジ

ン（３２．６ｍｇ、４１２μｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。完了時に、混合物を水（５０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、溶媒を除去し、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［（２Ｚ）－２－クロロ－２－ヒドロキシイミノ－エチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．４ｇ、粗生成物）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　９．１９（ｓ，１Ｈ），８．５８－８．２０（ｍ，１Ｈ），７．９７－７．８３（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６９－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９０－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．１３－１．０２（ｍ，２Ｈ）．

【１０３９】

ステップ３．ＴＨＦ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［（２Ｚ）－２－クロロ－２－ヒドロキシイミノ－エチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、３．６１ｍｍｏｌ）７－ブロモ－２－エチニル－キノキサリン（４００ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１７４ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去し、残渣を得た。残渣をメタノール（２０ｍＬ）で粉砕して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［５－（７－ブロモキノキサリン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、７３％）を白色固体として得た。

【１０４０】

ステップ４．ジオキサン（１０ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［５－（７－ブロモキノキサリン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６５０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＯＨ（７７０ｍｇ、１３．７ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ（５８．３ｍｇ、１３７μｍｏｌ）及びＰｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（１２５ｍｇ、１３７μｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素下、１００℃で１時間撹拌した。完了時、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～１／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［５－（７－ヒドロキシキノキサリン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２７０ｍｇ、４７％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．２３（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ），２．１１－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．３３－１．１５（ｍ，２Ｈ）．

【１０４１】

ステップ５．アセトニトリル（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［５－（７－ヒドロキシキノキサリン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２２０ｍｇ、５３５μｍｏｌ）、Ｎ－クロロスクシンイミド（８５．８ｍｇ、６４３μｍｏｌ）の溶液を、８０℃で１６時間撹拌した。完了時に、反応混合物を濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～３／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［５－（８－クロロ－７－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、８４％）を黄色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．２３（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ），２．１１－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．３３－１．１５（ｍ，２Ｈ）．

【１０４２】

ステップ６．ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［５－（８－クロロ－７－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１８０ｍｇ、４０４μｍｏｌ）、［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］ボロン酸（２４７ｍｇ、８０９μｍｏｌ）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$（３６．７ｍｇ、２０２μｍｏｌ）、４Å　ＭＳ（５ｍｇ、４０５μｍｏｌ）及びトリエチルアミン（８１．８ｍｇ、８０９μｍｏｌ）の混合物を、Ｏ$_2$雰囲気（１５ｐｓｉ）下、６０℃で１６時間撹拌した。完了時に、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル５：１～３：１、及びジクロロメタン／メタノール＝１／０～１００／１）及び逆相ＨＰＬＣ（移動相：［水／ギ酸－アセトニトリル］）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［５－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］イソオキサゾール－３－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３０ｍｇ、４２．５μｍｏｌ、１１％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　７０５．２．

【１０４３】

ステップ７．ＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［５－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］イソオキサゾール－３－イル］メチル］－ピペリジン－１－カルボキシレート（２５ｍｇ、３５．４μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１０分間撹拌した。完了時に、混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、５－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］－３－（４－ピペリジルメチル）イソオキサゾール（１６ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４７５．１．

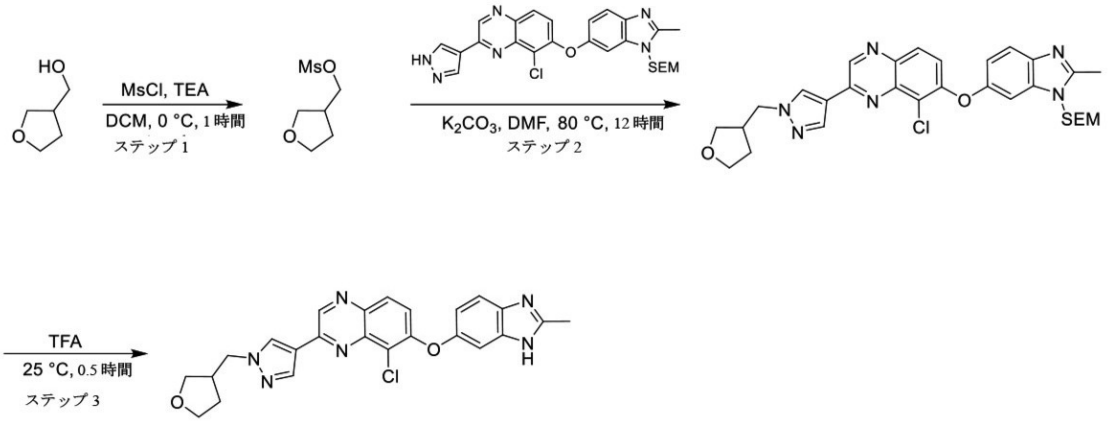
【１０４４】

ステップ８．ＤＭＦ（１ｍＬ）中の５－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］－３－（４－ピペリジルメチル）イソオキサゾール（１６ｍｇ、３３．７μｍｏｌ）の溶液に、ギ酸（１６．２ｍｇ、３３６μｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（１０．１ｍｇ、３３６μｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で１６時間撹拌した。完了時に、固体を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、Ｂ％：５％～３５％、７分）により精製して、５－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］－３－［（１－メチル－４－ピペリジル）メチル］イソオキサゾール（８．７３ｍｇ、５３％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$４８９．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．４７（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８０－１．６４（ｍ，３Ｈ），１．４３－１．２５（ｍ，２Ｈ）．

【１０４５】

実施例１２．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－（テトラヒドロフラン－３－イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成

【化１１４】



ステップ１．ジクロロメタン（３ｍＬ）中のテトラヒドロフラン－３－イルメタノール（２００ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（３３６ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（５９４ｍｇ、５．８７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、０℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を$NaHCO_3$溶液（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、テトラヒドロフラン－３－イルメチル　メタンスルホネート（４００ｍｇ、粗生成物）を白色油状物として得た。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ　４．２５－４．０７（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．７０（ｍ，３Ｈ），３．６７－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｓ，３Ｈ），２．７５－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．５８（ｍ，１Ｈ）．

【１０４６】

ステップ２．ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５０ｍｇ、９８．６μｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（４０．８ｍｇ、２９５μｍｏｌ）及びテトラヒドロフラン－３－イルメチル　メタンスルホネート（３０ｍｇ、１６６μｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（テトラヒドロフラン－３－イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５０ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５９１．１．

【１０４７】

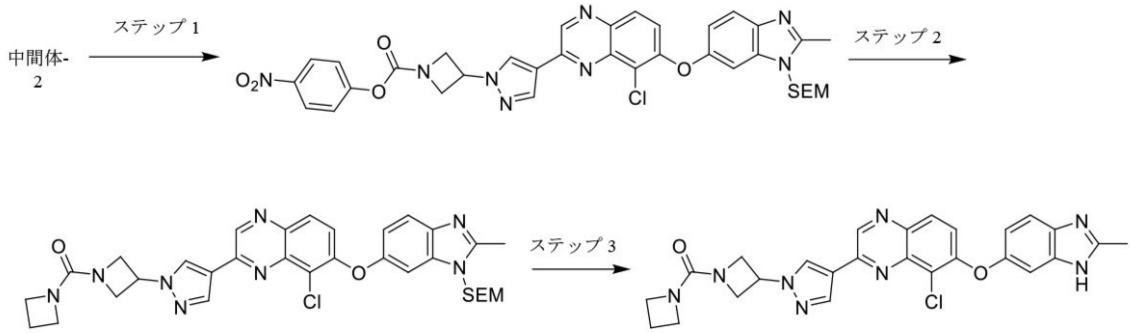
ステップ３．ＴＦＡ（０．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（テトラヒドロフラン－３－イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５０ｍｇ、８４．５μｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（７７０ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％のギ酸）－アセトニトリル］、Ｂ％：１５％～４５％、７分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－（テトラヒドロフラン－３－イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（１５．２ｍｇ、３９％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$４６１．１；^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ　８．９９（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｂｒ

ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，１Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９９－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．６８（ｍ，１Ｈ）．

【１０４８】

実施例１３．アゼチジン－１－イル（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－イル）メタノンの合成

【化１１５】



ステップ１．４－ニトロフェニル　３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【１０４９】

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の２－［［６－［３－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５００ｍｇ、８８９ｕｍｏｌ）及び（４－ニトロフェニル）カルボノクロリデート（１７９ｍｇ、８８９ｕｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（１８０ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）を窒素下で一度に添加した。混合物を、２０℃で撹拌し、２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、４－ニトロフェニル　３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（０．６ｇ、５７８ｕｍｏｌ、６５％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　７２７．４

【１０５０】

ステップ２．アゼチジン－１－イル（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－イル）メタノン

【１０５１】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中のアゼチジン（１１８ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）及び（４－ニトロフェニル）３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、４１３ｕｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、アゼチジン－１－イル－［３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベ

ンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］メタノン（７０ｍｇ、８６．８ｕｍｏｌ、２１％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　６４５．４

【１０５２】

ステップ３．アゼチジン－１－イル（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－イル）メタノン

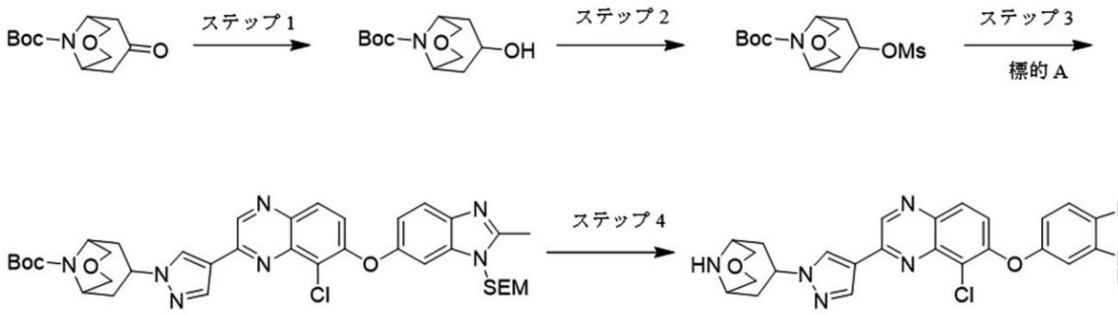
【１０５３】

トリフルオロ酢酸中（０．５ｍＬ）のアゼチジン－１－イル－［３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］メタノン（７０．０ｍｇ、１０８ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１１％～４１％、１０分）により精製して、アゼチジン－１－イル－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］メタノン（１６．８ｍｇ、３２．７ｕｍｏｌ、３０％）をオフホワイトの固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）　δ　９．１８（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，２Ｈ），５．４０－５．２９（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．４３－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，４Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．２５（ｍ，２Ｈ）．ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５１４．１

【１０５４】

実施例１４．７－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナンの合成

【化１１６】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　７－ヒドロキシ－３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボキシレート

【１０５５】

メタノール（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　７－オキソ－３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボキシレート（４５０ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１４１ｍｇ、３．７３ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。混合物を、０℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃で飽和塩化アンモニウム（１０ｍＬ）でクエンチし、次いで水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、

濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　７－ヒドロキシ－３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ、収率８８％）を白色固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）　δ＝５．５９－５．４３（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．７０（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．８２（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１４．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）．

【１０５６】

ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル　７－メチルスルホニルオキシ－３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボキシレート

【１０５７】

ジクロロメタン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　７－ヒドロキシ－３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボキシレート（１００ｍｇ、４１１ｕｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（８３．１ｍｇ、８２２ｕｍｏｌ）を０℃で加えた。次いで、メタンスルホニルクロリド（７０．６ｍｇ、６１６ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、０℃で水（１０ｍＬ）を加えてクエンチし、次いでジクロロメタン（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル１：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　７－メチルスルホニルオキシ－３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボキシレート（６０．０ｍｇ、１８７ｕｍｏｌ、４５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝４．９１－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７８－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｓ，３Ｈ），２．４４－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）．

【１０５８】

ステップ３．ｔｅｒｔ－ブチル　７－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボキシレート

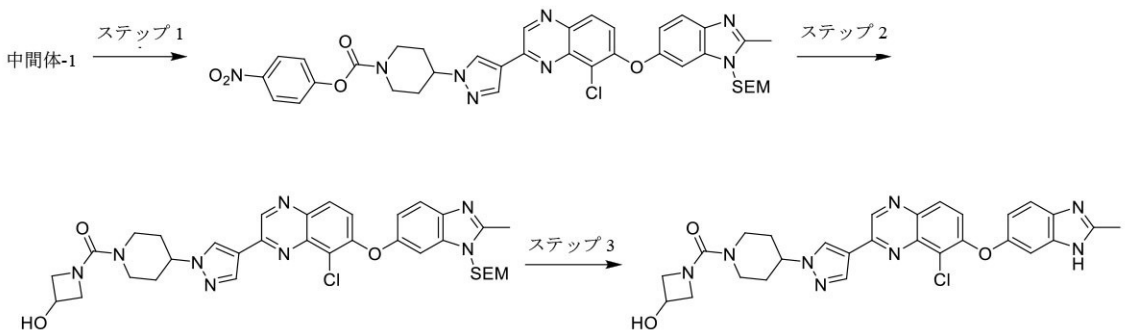
【１０５９】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（４７．３ｍｇ、９３．３ｕｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　７－メチルスルホニルオキシ－３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボキシレート（３６．０ｍｇ、１１２ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（６０．８ｍｇ、１８６ｕｍｏｌ）及び４－ピロリジン－１－イルピリジン（１３．８ｍｇ、９３．３ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］；（Ｂ％：４６％～７９％、１１分）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　７－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボキシレート（２８．０ｍｇ、３２．８ｕｍｏｌ、４０％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋１］$^{+}$　７３２．０．

【１０６０】

ステップ４．７－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－３－オキサ

－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン
【１０６１】
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　７－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボキシレート（２０．０ｍｇ、２７．３ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：０％～２６％、１０分）により精製して、７－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン（１３．４ｍｇ、２６．７ｕｍｏｌ、８５％、ギ酸塩）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝９．１３（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．３９－８．３５（ｍ，２Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．７７－５．６８（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．１４（ｍ，２Ｈ），４．１１－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｓ，２Ｈ），２．７７－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．５３（ｍ，５Ｈ）．ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋１］$^{+}$　５０２．０．
【１０６２】
実施例１５．（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）メタノンの合成
【化１１７】



ステップ１．４－ニトロフェニル　４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【１０６３】
ジクロロメタン（１．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１７０ｍｇ、２８８ｕｍｏｌ）の溶液に、（４－ニトロフェニル）カルボノクロリデート（１１６ｍｇ、５７６ｕｍｏｌ）及びトリエチルアミン（８７．４ｍｇ、８６４ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～０／１）により精製して、４－ニトロフェニル　４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キ

ノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１９０ｍｇ、２４２ｕｍｏｌ、８４％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７５５．２．

【１０６４】

ステップ２．（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）メタノン

【１０６５】

テトラヒドロフラン（１．５ｍＬ）中の４－ニトロフェニル　４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１７０ｍｇ、２２５ｕｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（６８．３ｍｇ、６７５ｕｍｏｌ）及びアゼチジン－３－オール（７４．０ｍｇ、６７５ｕｍｏｌ、ＨＣｌ）を添加した。混合物を、６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）メタノン（１４０ｍｇ、２０３ｕｍｏｌ、９０％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６８９．１．

【１０６６】

ステップ３．（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）メタノン

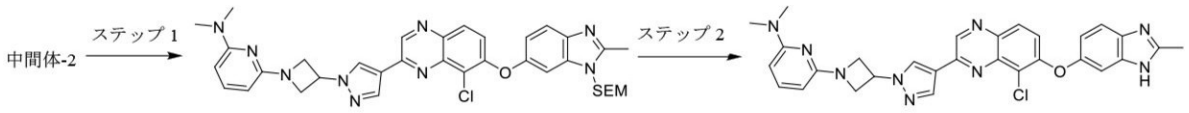
【１０６７】

トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中の（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）メタノン（７０．０ｍｇ、１０２ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：９％～３９％、１０分）により精製して、（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）メタノン（２４．８ｍｇ、４４．２ｕｍｏｌ、４４％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１８（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．４７（ｍ，２Ｈ），４．３１－４．２２（ｍ，２Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５５９．０．

【１０６８】

実施例１６．６－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジ

ン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ピリジン－２－アミンの合成
【化１１８】



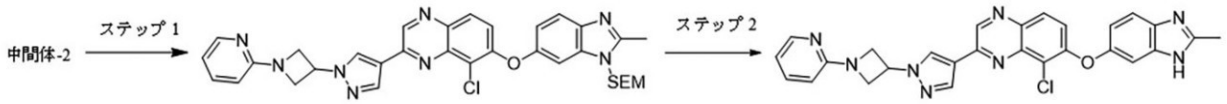
ステップ１．６－［３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ピリジン－２－アミン
【１０６９】
ジオキサン（３ｍＬ）中の２－［［６－［３－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１３０ｍｇ、２３０ｕｍｏｌ）及び６－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ピリジン－２－アミン（５１．０ｍｇ、２５０ｕｍｏｌ）の溶液に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（２１．０ｍｇ、２３．０ｕｍｏｌ）、（５－ジフェニルホスファニル－９，９－ジメチルキサンテン－４－イル）－ジフェニルホスファン（１３．０ｍｇ、２３．０ｕｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１５１ｍｇ、４６０ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素下、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。次いで合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１）により精製して、６－［３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ピリジン－２－アミン（５０．０ｍｇ、７３．４ｕｍｏｌ、２８％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６８２．２．
【１０７０】
ステップ２．６－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ピリジン－２－アミン
【１０７１】
トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中の６－［３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ピリジン－２－アミン（４０．０ｍｇ、５８．０ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：４４％～７４％、１０分）により精製して、６－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ピリジン－２－アミン（２．６８ｍｇ、４．８６ｕｍｏｌ、７．９％）を、白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１２．３４－１２．２４（ｍ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），７．９８－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９０（ｍ，１Ｈ），５．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５３－５．４９（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２８－４．２３（ｍ，２Ｈ），２．９８（ｓ，６Ｈ）

，２．５０（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５５２．１．

【１０７２】

実施例１７．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［１－（２－ピリジル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成

【化１１９】



ステップ１．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［１－（２－ピリジル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１０７３】

ジオキサン（３ｍＬ）中の２－ブロモピリジン（４０．０ｍｇ、２５０ｕｍｏｌ）及び２－［［６－［３－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１３０ｍｇ、２３０ｕｍｏｌ）の溶液に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（２１．０ｍｇ、２３．０ｕｍｏｌ）、（５－ジフェニルホスファニル－９，９－ジメチルキサンテン－４－イル）－ジフェニルホスファン（１３．０ｍｇ、２３．０ｕｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１５０ｍｇ、４６０ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素下、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍｌ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、次いで減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［１－（２－ピリジル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（７０．０ｍｇ、１１０ｕｍｏｌ、３４％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６３９．３．

【１０７４】

ステップ２．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［１－（２－ピリジル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン

【１０７５】

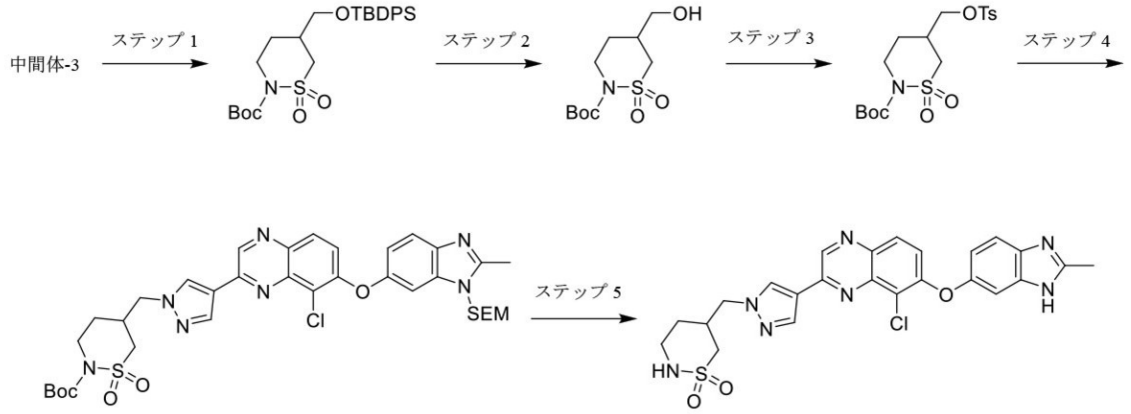
トリフルオロ酢酸（０．６ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［１－（２－ピリジル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（６０．０ｍｇ、９４．０ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２％～３２％、１０分）により直接精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［１－（２－ピリジル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（２４．３ｍｇ、４７．８ｕｍｏｌ、５０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ＝９．３６（ｓ，１Ｈ），８．９３（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．１１（ｍ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄｄ，Ｊ

＝５．６，６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６１－５．５１（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．６，８．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５０９．０．

【１０７６】

実施例１８．５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１，２－チアジナン　１，１－ジオキシドの合成

【化１２０】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－１，２－チアジナン－２－カルボキシレート　１，１－ジオキシド

【１０７７】

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－１，２－チアジナン　１，１－ジオキシド（３００ｍｇ、７４３ｕｍｏｌ）及び４－ジメチルアミノピリジン（１８１ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（３２４ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）を２５℃で滴下して加えた。混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－１，２－チアジナン－２－カルボキシレート　１，１－ジオキシド（３３０ｍｇ、６５５ｕｍｏｌ、８８％）を白色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．５４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），７．４３－７．２７（ｍ，６Ｈ），４．２３（ｔｄ，Ｊ＝３．６，１４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．４０（ｍ，３Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４７（ｓ，１Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｓ，９Ｈ）．

【１０７８】

ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル　５－（ヒドロキシメチル）－１，２－チアジナン－２－カルボキシレート　１，１－ジオキシド

【１０７９】

テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－１，２－チアジナン－２－カルボキシレート　１，１－ジオキシド（２７０ｍｇ、５３６ｕｍｏｌ）、テトラブチルアンモニウムフルオリド（ＴＨＦ中１Ｍ、０．８ｍＬ）の溶液を、２５℃で５時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、次いで酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　５－（ヒドロキシメ

チル）－１，２－チアジナン－２－カルボキシレート　１，１－ジオキシド（１５０ｍｇ、粗生成物）を無色油状物として得た。

【１０８０】

ステップ３．ｔｅｒｔ－ブチル　５－（（トシルオキシ）メチル）－１，２－チアジナン－２－カルボキシレート　１，１－ジオキシド

【１０８１】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　５－（ヒドロキシメチル）－１，２－チアジナン－２－カルボキシレート　１，１－ジオキシド（１５０ｍｇ、５６５ｕｍｏｌ）の溶液に、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（１６１ｍｇ、８４８ｕｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１７１ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　５－（（トシルオキシ）メチル）－１，２－チアジナン－２－カルボキシレート　１，１－ジオキシド（１４０ｍｇ、３３３ｕｍｏｌ、５９％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝　８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３０（ｔｄ，Ｊ＝４．０，１４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０９－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｓ，１Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）．

【１０８２】

ステップ４．ｔｅｒｔ－ブチル　５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１，２－チアジナン－２－カルボキシレート　１，１－ジオキシド

【１０８３】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（７０．０ｍｇ、１３８ｕｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　５－（（トシルオキシ）メチル）－１，２－チアジナン－２－カルボキシレート　１，１－ジオキシド（７０．０ｍｇ、１６６ｕｍｏｌ）、炭酸セシウム（１３４ｍｇ、４１４ｕｍｏｌ）の溶液を、８０℃で３時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を、ブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１，２－チアジナン－２－カルボキシレート　１，１－ジオキシド（７０．０ｍｇ、９２．０ｕｍｏｌ、６７％）を黄色油状物として得た。

【１０８４】

ステップ５．５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１，２－チアジナン　１，１－ジオキシド

【１０８５】

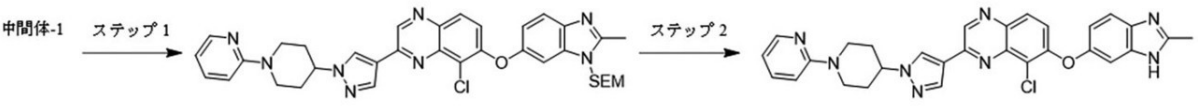
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１，２－チアジナン－２－カルボキシレート　１，１－ジオキシド（７０ｍｇ、９２．９ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１０分間撹拌した。混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ；移動相：［水（１０ｍＭの重炭酸アンモニウム）－アセトニトリ

ル］、（Ｂ％：２２％～５２％、８分）により精製して、５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１，２－チアジナン　１，１－ジオキシド（７．５ｍｇ、１４．２ｕｍｏｌ、１５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．１２（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．２０（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９６－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），１．７８－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．２５（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５２４．０．

【１０８６】

実施例１９．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［１－（２－ピリジル）－４－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成

【化１２１】



ステップ１．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［１－（２－ピリジル）－４－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１０８７】

ジオキサン（１．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１５０ｍｇ、２５４ｕｍｏｌ）及び２－ブロモピリジン（４０．２ｍｇ、２５４ｕｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホナト（２－ジシクロヘキシホスフィノ－２，６－ジ－ｉ－プロポキシ－１，１－ビフェニル）（２－アミノ－１，１－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）（２１．３ｍｇ、２５．４ｕｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１６６ｍｇ、５０８ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を脱気して、窒素で３回パージし、次いで８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２／１～０／１）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［１－（２－ピリジル）－４－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、１５０ｕｍｏｌ、５９％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６６７．３．

【１０８８】

ステップ２．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［１－（２－ピリジル）－４－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン

【１０８９】

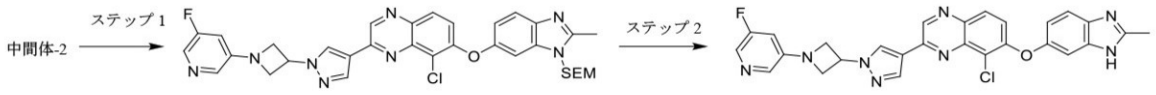
トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［１－（２－ピリジル）－４－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（６５．０ｍｇ、９７．４ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセト

ニトリル］、（Ｂ％：５％～３５％、１０分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［１－（２－ピリジル）－４－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（２７．０ｍｇ、５０．３ｕｍｏｌ、５２％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１４（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄｄ，Ｊ＝１．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６６－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２３－３．１１（ｍ，２Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１０（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５３７．０．

【１０９０】

実施例２０．８－クロロ－２－（１－（１－（５－フルオロピリジン－３－イル）アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化１２２】



ステップ１．８－クロロ－２－（１－（１－（５－フルオロピリジン－３－イル）アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１０９１】

ジオキサン（２ｍＬ）中の２－［６－［［３－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１３０ｍｇ、２３１ｕｍｏｌ）及び３－ブロモ－５－フルオロ－ピリジン（４４．８ｍｇ、２５４ｕｍｏｌ）の溶液に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（２１．２ｍｇ、２３．１ｕｍｏｌ）、（５－ジフェニルホスファニル－９，９－ジメチルキサンテン－４－イル）－ジフェニルホスファン（１３．４ｍｇ、２３．１ｕｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１５１ｍｇ、４６３ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を脱気して、窒素雰囲気で３回パージし、次いで窒素雰囲気下、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール＝１／０～２０／１）により精製して、８－クロロ－２－（１－（１－（５－フルオロピリジン－３－イル）アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（３０．０ｍｇ、４２．５ｕｍｏｌ、１８％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６５７．２．

【１０９２】

ステップ２．８－クロロ－２－（１－（１－（５－フルオロピリジン－３－イル）アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１０９３】

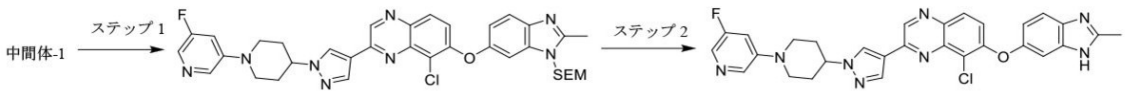
トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［１－（

５－フルオロ－３－ピリジル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３０．０ｍｇ、３８．０ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１１％～４１％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－（１－（１－（５－フルオロピリジン－３－イル）アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（２４．５ｍｇ、４６．２ｕｍｏｌ、９９％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．３５（ｓ，１Ｈ），８．９３（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．９９－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９７－６．８９（ｍ，２Ｈ），５．６４－５．５６（ｍ，１Ｈ），４．４９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝５．５，８．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５２７．０．

【１０９４】

実施例２１．８－クロロ－２－［１－［１－（５－フルオロ－３－ピリジル）－４－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化１２３】



ステップ１．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［１－（５－フルオロ－３－ピリジル）－４－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１０９５】

ジオキサン（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２００ｍｇ、３３９ｕｍｏｌ）及び３－ブロモ－５－フルオロ－ピリジン（５９．６ｍｇ、３３９ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（２２１ｍｇ、６７８ｕｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（３１．０ｍｇ、３３．９ｕｍｏｌ）及び（５－ジフェニルホスファニル－９，９－ジメチルキサンテン－４－イル）－ジフェニルホスファン（１９．６ｍｇ、３３．９ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を脱気して、窒素で３回パージし、次いで８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～酢酸エチル／メタノール＝２０／１）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［１－（５－フルオロ－３－ピリジル）－４－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１２０ｍｇ、１７５ｕｍｏｌ、４８％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６８５．２．

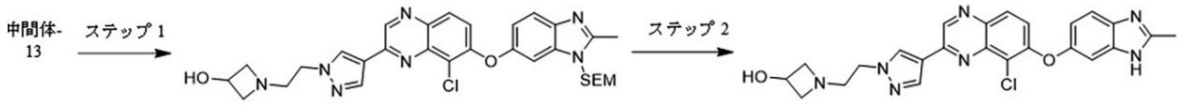
【１０９６】

ステップ２．８－クロロ－２－［１－［１－（５－フルオロ－３－ピリジル）－４－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

【１０９７】
トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［１－（５－フルオロ－３－ピリジル）－４－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（６０．０ｍｇ、８７．６ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１５％～４５％、７分）により精製して、８－クロロ－２－［１－［１－（５－フルオロ－３－ピリジル）－４－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（２４．２ｍｇ、４０．１ｕｍｏｌ、３９％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．２０（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｔｄ，Ｊ＝２．４，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．１３（ｍ，１Ｈ），４．６２－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１５－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．２２（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５５５．０．

【１０９８】
実施例２２．１－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）アゼチジン－３－オールの合成

【化１２４】

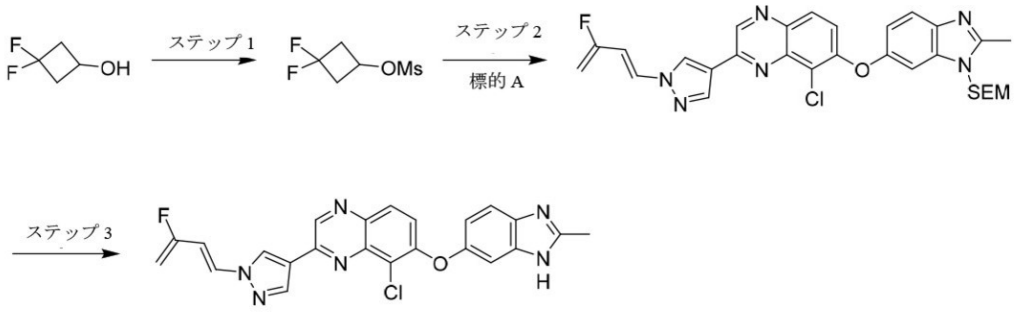


ステップ１．１－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）アゼチジン－３－オール

【１０９９】
メタノール（１ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（１ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチルメタンスルホネート（２００ｍｇ、３１８ｕｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（９６．５ｍｇ、９５４ｕｍｏｌ）及びアゼチジン－３－オール（６９．７ｍｇ、６３６ｕｍｏｌ、ＨＣｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール＝１０／１～１／１）により精製して、１－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）アゼチジン－３－オール（１００ｍｇ、１２４ｕｍｏｌ、３９％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０６．１．

【１１００】
ステップ２．１－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１

－イル）エチル）アゼチジン－３－オール
【１１０１】
トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中の１－［２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］アゼチジン－３－オール（８０．０ｍｇ、１３２ｕｍｏｌ）の溶液を、２０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＳＦＣ（カラム：Ｄａｉｃｅｌ Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ ＯＤ（２５０ｍｍ×３０ｍｍ×１０ｕｍ）、移動相：［０．１％水酸化アンモニウム／メタノール］、（Ｂ％：４５％～４５％、４．５分、合計実行５０分）及び分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２１％～５１％、１０分）により精製して、１－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）アゼチジン－３－オール（６．６ｍｇ、１３．４ｕｍｏｌ、１０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ） δ ９．１４（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．２３（ｍ，３Ｈ），３．６８－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４７６．０．
【１１０２】
実施例２３．８－クロロ－２－［１－［（１Ｅ）－３－フルオロブタ－１，３－ジエニル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成
【化１２５】



ステップ１．（３，３－ジフルオロシクロブチル）メタンスルホネート
【１１０３】
ジクロロメタン（２ｍＬ）中の３，３－ジフルオロシクロブタノール（１００ｍｇ、９２５ｕｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１０２ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）及びメタンスルホニルクロリド（１１６ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を、０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を０℃で水（１０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（３，３－ジフルオロシクロブチル）メタンスルホネート（１７２ｍｇ、粗生成物）を褐色油状物として得た。
【１１０４】
ステップ２．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（１Ｅ）－３－フルオロブタ－１，３－ジエニル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン
【１１０５】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１５０ｍｇ、２９５ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１９２ｍｇ、５９１ｕｍｏｌ）、ヨウ化カリウム（９．８２ｍｇ、５９．１ｕｍｏｌ）及び（３，３－ジフルオロシクロブチル）メタンスルホネート（８２．６ｍｇ、４４３ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：４６％～７６％、１０分）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（１Ｅ）－３－フルオロブタ－１，３－ジエニル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１２０ｍｇ、２０８ｕｍｏｌ、７０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ｐｐｍ ９．０９（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．１７－７．１０（ｍ，１Ｈ），６．８７－６．７２（ｍ，１Ｈ），５．４９（ｓ，２Ｈ），４．８７（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－４．５７（ｍ，１Ｈ），３．５５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），－０．０５（ｓ，９Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ５７７．３．

【１１０６】

ステップ３．８－クロロ－２－［１－［（１Ｅ）－３－フルオロブタ－１，３－ジエニル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

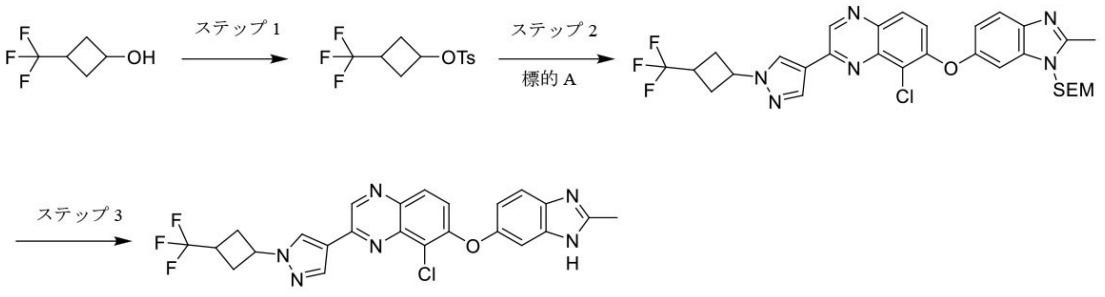
【１１０７】

テトラヒドロフラン（０．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（１Ｅ）－３－フルオロブタ－１，３－ジエニル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（９０．０ｍｇ、１５５ｕｍｏｌ）の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（ＴＨＦ中１Ｍ、１．５６ｍＬ）を添加した。混合物を、８０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗｅｌｃｈ Ｕｌｔｉｍａｔｅ ＸＢ－ＣＮ ２５０×７０×１０ｕｍ、移動相：［ヘプタン－エタノール（０．１％水酸化アンモニウム）］、（Ｂ％：３０％～７０％、１５分）により精製して、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ Ｃ１８ １５０×２５×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１５％～４５％、１０分）により更に精製して、８－クロロ－２－［１－［（１Ｅ）－３－フルオロブタ－１，３－ジエニル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（２６．１ｍｇ、５８．５ｕｍｏｌ、３６％）をオフホワイト固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ｐｐｍ ９．０４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８４－６．７０（ｍ，１Ｈ），４．８６（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７６－４．５７（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４４７．０．

【１１０８】

実施例２４．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（３－（トリフルオロメチル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化１２６】



ステップ１．３－（トリフルオロメチル）シクロブチル　４－メチルベンゼンスルホネート

【１１０９】

ジクロロメタン（３ｍＬ）中の３－（トリフルオロメチル）シクロブタノール（５０ｍｇ、３５７ｕｍｏｌ）の溶液に、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（１０２ｍｇ、５３５ｕｍｏｌ）、トリエチルアミン（７２．２ｍｇ、７１４ｕｍｏｌ）、及び４－ジメチルアミノピリジン（４．３６ｍｇ、３５．７ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝４：１）により精製して、３－（トリフルオロメチル）シクロブチル　４－メチルベンゼンスルホネート（５０．０ｍｇ、１７０ｕｍｏｌ、４８％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．７５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２６（ｍ，２Ｈ）．

【１１１０】

ステップ２．８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（３－（トリフルオロメチル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１１１１】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（７０．０ｍｇ、１３８ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１３５ｍｇ、４１４ｕｍｏｌ）及び［３－（トリフルオロメチル）シクロブチル］　４－メチルベンゼンスルホネート（４０．６ｍｇ、１３８ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃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（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（３－（トリフルオロメチル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（８０．０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６２９．４．

【１１１２】

ステップ３．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（３－（トリフルオロメチル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１１１３】

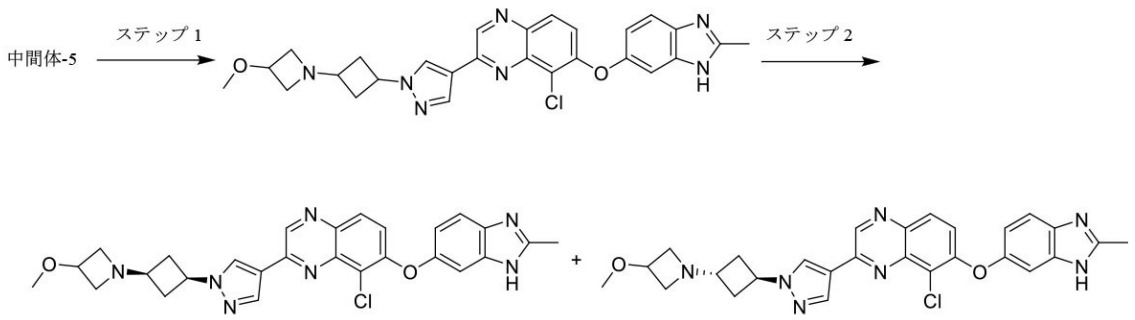
トリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［３－（トリフルオロメチル）シクロブチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］

オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（８０ｍｇ、１２７ｕｍｏｌ）の溶液を、２０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　２５０×５０ｍｍ×１５ｕｍ、移動相：［水（０．２％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２２％～５２％、１０分）により精製して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（３－（トリフルオロメチル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（５１．８ｍｇ、１０４ｕｍｏｌ、８２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　ｐｐｍ　９．３５（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３０－５．１３（ｍ，１Ｈ），３．３５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９６－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９９．０．

【１１１４】

実施例２５．８－クロロ－２－（１－（（１ｓ，３ｓ）－３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び８－クロロ－２－（１－（（１ｒ，３ｒ）－３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾオキサ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化１２７】



ステップ１．８－クロロ－２（１－（３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１１１５】

メタノール（２ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（１５０ｍｇ、３３７ｕｍｏｌ）及び３－メトキシアゼチジン塩酸塩（１２５ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（１３１ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）及びチタン（ＩＶ）プロパン－２－オレート（１９２ｍｇ、６７４ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で２時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２１ｍｇ、３３７ｕｍｏｌ）を加え、反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１％～３０％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－（１－（３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）シクロブ

チル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６）－イル）オキシ）キノキサリン（６０．０ｍｇ、１１２ｕｍｏｌ、３３％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１６．１．

【１１１６】

ステップ２．８－クロロ－２－（１－（（１ｓ，３ｓ）－３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び８－クロロ－２－（１－（（１ｒ，３ｒ）－３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１１１７】

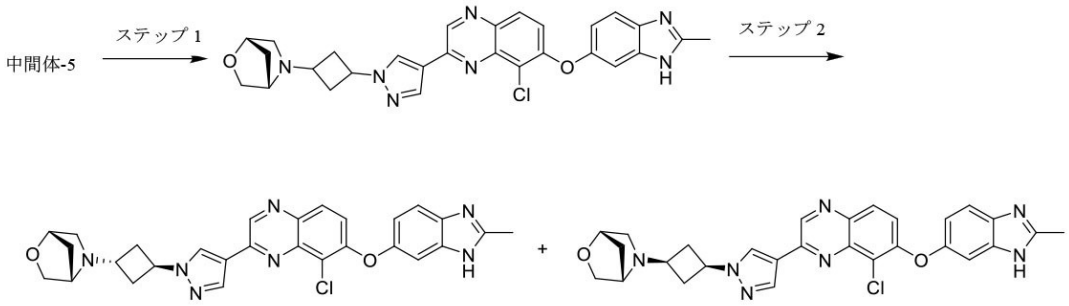
８－クロロ－２－［１－［３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）シクロブチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（６０．０ｍｇ、１１６ｕｍｏｌ）を、ＳＦＣ（塩基性条件、カラム：Ｄａｉｃｅｌ　ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＩＥ（５０×２５０ｍｍ、１０ｕｍ）；移動相：［ヘキサン－エチルアルコール（０．１％水酸化アンモニウム］、（Ｂ％：８０％～８０％、３０分、１２０分）により精製して、８－クロロ－２－（１－（（１ｓ，３ｓ）－３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１１．３ｍｇ、１８．４ｕｍｏｌ、１６％）をオフホワイトの固体として及び８－クロロ－２－（１－（（１ｒ，３ｒ）－３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（６．０ｍｇ、１１．３ｕｍｏｌ、９．８％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．１６（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，２Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｓ，１Ｈ），４．２５－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．０７－４（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１０．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６２－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１６．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．１６－９．１４（ｍ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１８－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．４０（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），２．８５－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．５６－２．４９（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１６．０．

【１１１８】

実施例２６．（１Ｓ，４Ｓ）－５－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン及び（１Ｓ，４Ｓ）－５－（（１ｓ，３Ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタンの合成

【化１２８】



ステップ１．（１Ｓ，４Ｓ）－５－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブチル］－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン

【１１１９】

メタノール（４ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（２００ｍｇ、４５０ｕｍｏｌ）及び（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン塩酸塩（１８０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（１７４ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、２３５ｕＬ）及びチタン（ＩＶ）プロパン－２－オレート（２５６ｍｇ、９００ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で２時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２８ｍｇ、４５０ｕｍｏｌ）を加え、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液（２０ｍＬ）で希釈し、次いで酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１％～３０％、１０分）により精製して、（１Ｓ，４Ｓ）－５－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブチル］－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン（３８．０ｍｇ、７１．３ｕｍｏｌ、１６％）を無色の油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５２８．１．

【１１２０】

ステップ２．（１Ｓ，４Ｓ）－５－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン及び（１Ｓ，４Ｓ）－５－（（１ｓ，３Ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン

【１１２１】

（１Ｓ，４Ｓ）－５－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブチル］－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン（５４．０ｍｇ、１０２ｕｍｏｌ）をＳＦＣ（塩基性状態、カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＧ（２５０ｍｍ×５０ｍｍ、１０ｕｍ）、移動相：［ヘキサン－エチルアルコール（０．１％水酸化アンモニウム］）、（Ｂ％：８０％～８０％、１２分）により分離して、（１Ｓ，４Ｓ）－５－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ

－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン（３６．４ｍｇ、６６．９ｕｍｏｌ、６５％）を白色固体として、及び（１Ｓ，４Ｓ）－５－（（１ｓ，３Ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン（８．４ｍｇ、１４．６ｕｍｏｌ、１４％）を白色固体として得た。

【１１２２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ＝１２．４２－１２．２０（ｍ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．８９（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．６８（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｓ，１Ｈ），３．７９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５４－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．７７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７１－２．５６（ｍ，３Ｈ），２．４９－２．４７（ｍ，３Ｈ），２．４４－２．３６（ｍ，２Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５２８．０．

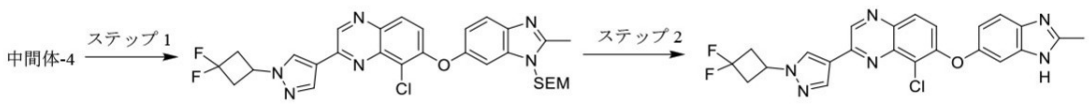
【１１２３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ＝１２．４８－１２．１７（ｍ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄｄ，Ｊ＝３．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．１３（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１６－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｓ，１Ｈ），３．８０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｓ，１Ｈ），３．５３（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４７－３．４０（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．４７（ｍ，３Ｈ），２．４３－２．３４（ｍ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５２８．０．

【１１２４】

実施例２７．８－クロロ－２－［１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化１２９】



ステップ１．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１１２５】

ジクロロメタン（０．５ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（２０．０ｍｇ、３４．７ｕｍｏｌ）の溶液に、ビス（２－メトキシエチル）アミノ硫黄トリフルオリド（７６．９ｍｇ、３４７ｕｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を、窒素雰囲気下で、２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を０℃で飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を、分取ＨＰＬ

Ｃ（カラム：Ｗｅｌｃｈ　Ｕｌｔｉｍａｔｅ　ＸＢ－ＳｉＯＨ　２５０×５０×１０ｕｍ、移動相：［ヘプタン－エタノール（０．１％水酸化アンモニウム）］、（Ｂ％：１％～３５％、１５分）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２０．０ｍｇ、３３．６ｕｍｏｌ、９１％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５９７．３．

【１１２６】

ステップ２．８－クロロ－２［１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

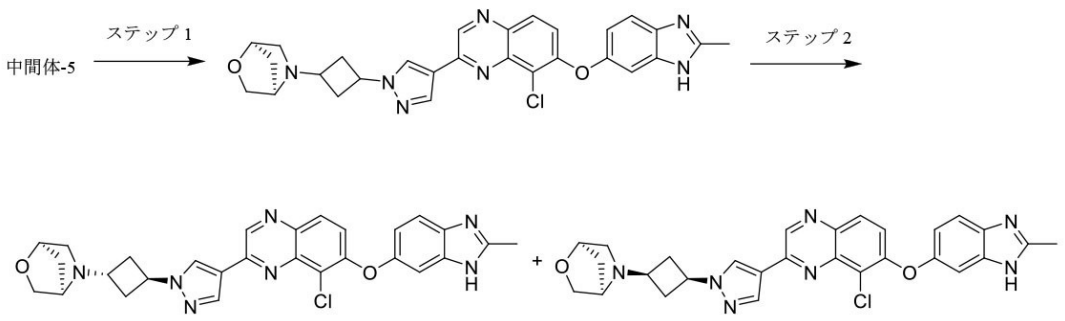
【１１２７】

トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１７．０ｍｇ、２８．４ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１２％～４２％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－［１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（１１．４ｍｇ、２４．５ｕｍｏｌ、８５％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　ｐｐｍ　９．０２（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９０－４．７８（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．１３（ｍ，２Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６７．０．

【１１２８】

実施例２８．（１Ｒ，４Ｒ）－５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン及び（１Ｒ，４Ｒ）－５－（（１ｓ，３Ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタンの合成

【化１３０】



ステップ１．（１Ｒ，４Ｒ）－５－（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ

－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン

【１１２９】

メタノール（２ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（５０．０ｍｇ、１１２ｕｍｏｌ）及び（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン；塩酸塩（４５．７ｍｇ、３３７ｕｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（４３．６ｍｇ、３３７ｕｍｏｌ）及びチタン（ＩＶ）プロパン－２－オレート（６３．９ｍｇ、２２５ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で２時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（７．０６ｍｇ、１１２ｕｍｏｌ）を加え、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム（３０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１％～３０％、１０分）により精製して、（１Ｒ，４Ｒ）－５－（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン（３８．０ｍｇ、７２．０ｕｍｏｌ、２１％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ５２８．３．

【１１３０】

ステップ２．（１Ｒ，４Ｒ）－５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン及び（１Ｒ，４Ｒ）－５－（（１ｓ，３Ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン

【１１３１】

化合物（１Ｒ、４Ｒ）－５－（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン（３８．０ｍｇ、７２．０ｕｍｏｌ）をＳＦＣ（カラム：Ｄａｉｃｅｌ Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＧ（２５０ｍｍ×５０ｍｍ、１０ｕｍ）；移動相：［ヘキサン－ＥｔＯＨ（０．１％水酸化アンモニウム）］、（Ｂ％：９０％～９０％、３０分）により分離して、（１Ｒ，４Ｒ）－５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン（３２．４ｍｇ、５５．９ｕｍｏｌ、７８％）をオフホワイトの固体として、及び（１Ｒ，４Ｒ）－５－（（１ｓ，３Ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン（６．９１ｍｇ、１２．３ｕｍｏｌ、１７％）をオフホワイト固体として得た。

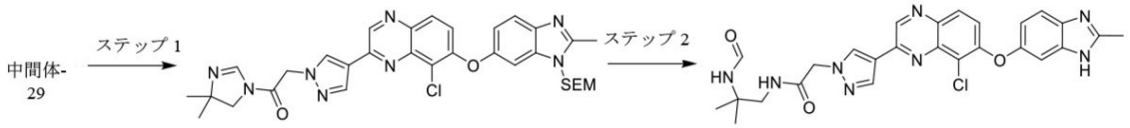
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ＝１２．５３－１２．１４（ｍ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８２－４．６８（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｓ，１Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），２

．７９（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６７－２．５６（ｍ，３Ｈ），２．５４－２．５１（ｍ，３Ｈ），２．４６－２．３５（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．５６（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５２８．０．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ＝９．１２（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２４－５．１４（ｍ，１Ｈ），４．５９（ｓ，１Ｈ），４．１４－３．８７（ｍ，４Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１１－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．７２（ｍ，４Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５２８．０．

【１１３２】

実施例２９．２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－Ｎ－（２－ホルムアミド－２－メチルプロピル）アセトアミドの合成

【化１３１】



ステップ１．２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（５，５－ジメチル－４Ｈ－イミダゾール－３－イル）エタノン

【１１３３】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］酢酸（７０．０ｍｇ、１２４ｕｍｏｌ）、４，４－ジメチル－１，５－ジヒドロイミダゾール（１５．８ｍｇ、１６１ｕｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（６４．０ｍｇ、４９５ｕｍｏｌ）の溶液に、［ジメチルアミノ（トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イルオキシ）メチリデン］－ジメチルアザニウム；ヘキサフルオロホスフェート（２３６ｍｇ、６１９ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で５時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（５，５－ジメチル－４Ｈ－イミダゾール－３－イル）エタノン（１０５ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　６４５．２．

【１１３４】

ステップ２．２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－Ｎ－（２－ホルムアミド－２－メチルプロピル）アセトアミド

【１１３５】

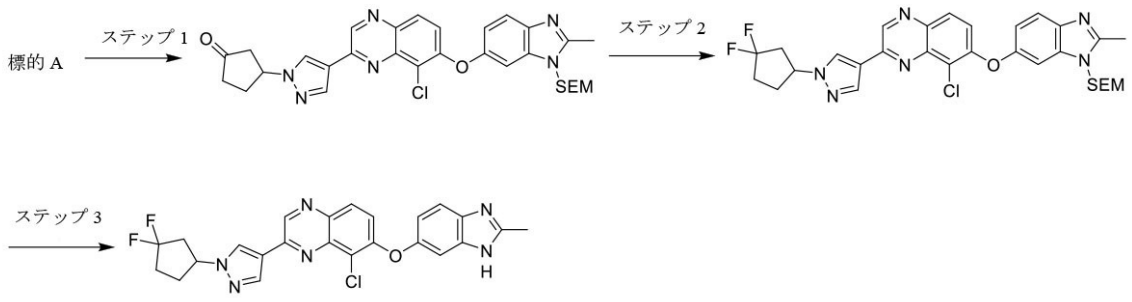
トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（５，５－ジメチル－４Ｈ－イミダゾール－３－イル）エタノン（１０５ｍｇ、１６３ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹

拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２２％～５２％、１０分）により精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１０％～３０％、１０分）により再精製して、２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－Ｎ－（２－ホルムアミド－２－メチルプロピル）アセトアミド（６．５８ｍｇ、１２．６ｕｍｏｌ、７．６％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．８５－１１．６７（ｍ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．７４－８．６２（ｍ，１Ｈ），８．４２－８．３１（ｍ，１Ｈ），８．２９－８．２０（ｍ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９２－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０６－４．８７（ｍ，２Ｈ），３．４１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），１．２５－１．１７（ｍ，６Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５３３．０．

【１１３６】

実施例３０．８－クロロ－２－（１－（３，３－ジフルオロシクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化１３２】



ステップ１．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロペンタノン

【１１３７】

アセトニトリル（４ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（３００ｍｇ、５９２ｕｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム（ＩＩＩ）（２９．１ｍｇ、５９．２ｕｍｏｌ）及びシクロペンタ－２－エン－１－オン（１９４ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１３時間撹拌した。反応混合物を水（４０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍｌ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件、５０％～８０％アセトニトリル、１０分）により精製して、３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロペンタノン（３００ｍｇ、５１０ｕｍｏｌ、８２％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３３（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．３

９（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝０．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．０９－６．９９（ｍ，１Ｈ），５．６５－５．５２（ｍ，２Ｈ），５．２９－５．２１（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４５（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），２．５５－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．２８（ｍ，２Ｈ），０．９０－０．７５（ｍ，２Ｈ），－０．０７－－０．１４（ｍ，９Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５８９．３．

【１１３８】

ステップ２．８－クロロ－２－（１－（３，３－ジフルオロシクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１１３９】

ジクロロメタン（３ｍＬ）中の３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロペンタノン（２８０ｍｇ、４７５ｕｍｏｌ）の溶液に、ビス（２－メトキシエチル）アミノ硫黄トリフルオリド（２１０ｍｇ、９５１ｕｍｏｌ）を０℃でゆっくりと添加した。混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％のギ酸条件、７５％～８０％のアセトニトリル、５分）により精製して、８－クロロ－２－（１－（３，３－ジフルオロシクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１４０ｍｇ、２３０ｕｍｏｌ、４８％）をオレンジ色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６１１．１．

【１１４０】

ステップ３．８－クロロ－２－（１－（３，３－ジフルオロシクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１１４１】

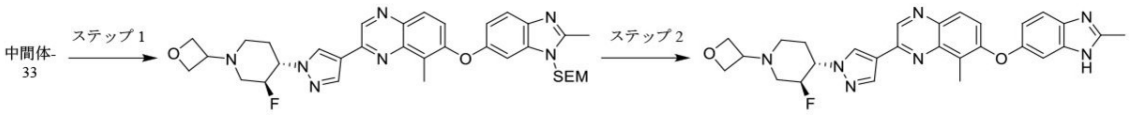
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の８－クロロ－２－（１－（３，３－ジフルオロシクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（６０．０ｍｇ、９８．２ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１５％～４５％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－（１－（３，３－ジフルオロシクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（２７．７ｍｇ、５７．５ｕｍｏｌ、５９％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３４（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８６－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．１９（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８１．０．

【１１４２】

実施例３１．２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（オキセタン－３－イル

）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化１３３】



ステップ１．２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－メチル－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１１４３】

テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－メチル－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（９０．０ｍｇ、１５３ｕｍｏｌ）の溶液に、オキセタン－３－オン（２２．１ｍｇ、３０６ｕｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（９７．４ｍｇ、４５９ｕｍｏｌ）を混合物に添加した。混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により精製して、２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－メチル－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（４０．０ｍｇ、６１．５ｕｍｏｌ、４０％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６４４．４．

【１１４４】

ステップ２．２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１１４５】

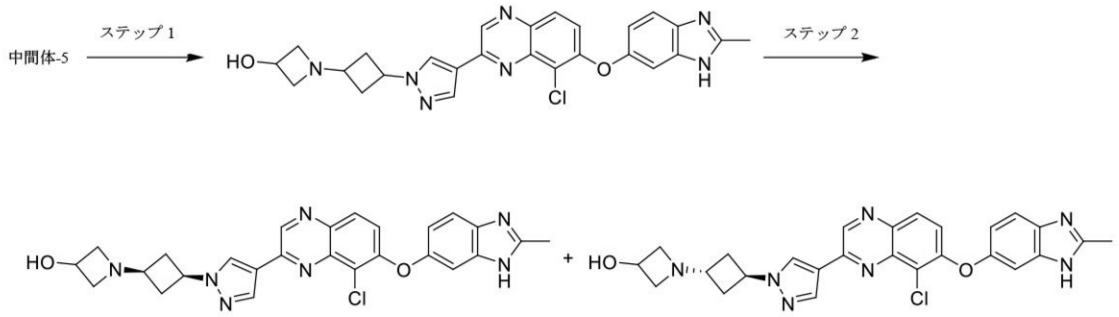
テトラヒドロフラン（１ｍＬ）中の２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－メチル－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（３５．０ｍｇ、５４．４ｕｍｏｌ）の溶液に、ピリジンヒドロフルオリド（２２０ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｕｎｉｓｉｌ　３－１００　Ｃ１８　Ｕｌｔｒａ　１５０×５０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１０％～４０％、１０分）により精製して、２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（２３．５ｍｇ、４４．８ｕｍｏｌ、８２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．２４（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８

Ｈｚ，１Ｈ），５．１１－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．５５（ｍ，２Ｈ），４．５０－４．４５（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｓ，１Ｈ），３．２１（ｓ，１Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．５１－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４８（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．０４（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１４．１．

【１１４６】

実施例３２．１－（（１ｓ，３ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）アゼチジン－３－オール及び１－（（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）アゼチジン－３－オールの合成

【化１３４】



ステップ１．１－（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）アゼチジン－３－オール

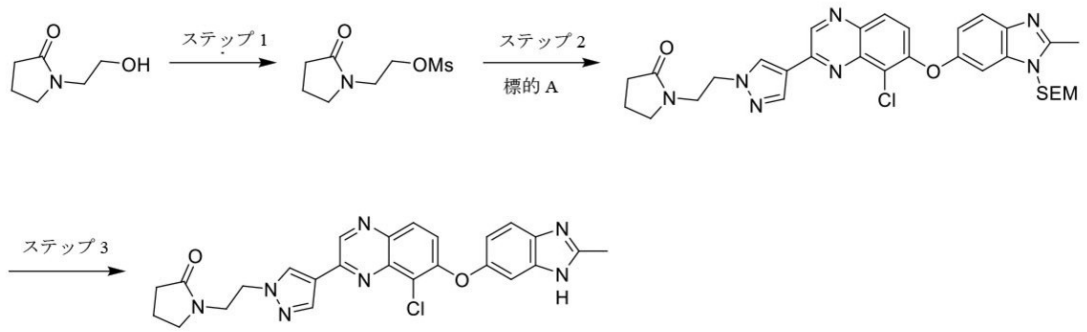
【１１４７】

メタノール（２ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（１５０ｍｇ、３４０ｕｍｏｌ）及びアゼチジン－３－オール塩酸塩（１１１ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）の溶液に、チタン（ＩＶ）プロパン－２－オレート（１９２ｍｇ、６７４ｕｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（１３１ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で２時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２１．０ｍｇ、３３７ｕｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム（２０ｍＬ）で希釈し、次いで酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、１－（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）アゼチジン－３－オール（３０．０ｍｇ、６０．０ｕｍｏｌ、１８％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０２．３．

【１１４８】

ステップ２．１－（（１ｓ，３ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）アゼチジン－３－オール及び１－（（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール）－１－イル）シクロブチル）アゼチジン－３－オール

【１１４９】
１－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブチル］アゼチジン－３－オール（８０．０ｍｇ、１６０ｕｍｏｌ）を、ＳＦＣ（塩基性条件、カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＧ（２５０ｍｍ×５０ｍｍ、１０ｕｍ）、移動相：［ヘキサン－エチルアルコール（０．１％水酸化アンモニウム）］、（Ｂ％：４０％～４０％、２２、６６分）により分離して、１－（（１ｓ，３ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）アゼチジン－３－オール（３９．５ｍｇ、７７．１ｕｍｏｌ、４８％）を黄色固体として、及び１－（（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール）－１－イル）シクロブチル）アゼチジン－３－オール（１８．６ｍｇ、３６．４ｕｍｏｌ、２３％）を白色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１２．４０－１２．１０（ｍ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２７－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７５－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．４４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１１－３（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５７－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．４７（ｍ，３Ｈ），２．４２－２．３２（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０２．０．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１２．５３－１２．０９（ｍ，１Ｈ），９．３０（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｓ，１Ｈ），５．１４－５（ｍ，１Ｈ），４．２１（ｓ，１Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ），３．２１－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．７５（ｓ，２Ｈ），２．５９－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．４５（ｍ，３Ｈ），２．３１－２．２１（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０２．０．
【１１５０】
実施例３３．１－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピロリジン－２－オンの合成
【化１３５】



ステップ１．２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エチル　メタンスルホネート
【１１５１】
ジクロロメタン（５ｍＬ）中の１－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－２－オン（

５００ｍｇ、３．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．１８ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）及びメタンスルホニルクロリド（６６５ｍｇ、５．８１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エチル　メタンスルホネート（７００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　４．２８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．８９（ｍ，２Ｈ）．

【１１５２】

ステップ２．１－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピロリジン－２－オン

【１１５３】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（２００ｍｇ、３９４ｕｍｏｌ）の溶液に、酢酸カリウム（１６４ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）及び２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エチル　メタンスルホネート（１６３ｍｇ、７８９ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。次いで、反応物を、１００℃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（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％のギ酸条件、８０％～９０％のアセトニトリル、５分）により精製して、１－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）トキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピロリジン－２－オン（１５０ｍｇ、２４３ｕｍｏｌ、６２％）をオレンジ色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６１８．１．

【１１５４】

ステップ３．１－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピロリジン－２－オン

【１１５５】

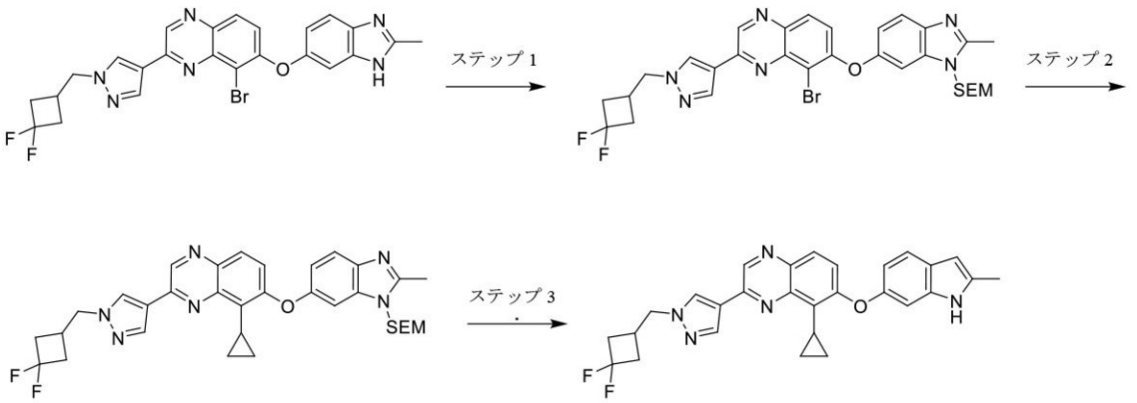
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の１－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピロリジン－２－オン（５０．０ｍｇ、８０．９ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：９％～３９％、１０分）により精製して、１－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピロリジン－２－オン（１３．１ｍｇ、２６．９ｕｍｏｌ、３３％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈ

ｚ，２Ｈ），３．２２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８８．１．

【１１５６】

実施例３４．８－シクロプロピル－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化１３６】



ステップ１．８－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１１５７】

テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の８－ブロモ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（１００ｍｇ、１９０ｕｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（１５．２ｍｇ、３８１ｕｍｏｌ、鉱油中６０％）を０℃で加えた。混合物を、０℃で３０分間撹拌した。次いで、２－（クロロメトキシ）エチル－トリメチル－シラン（４７．６ｍｇ、２８６ｕｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を、２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／４）により精製して、８－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（３０．０ｍｇ、４５．８ｕｍｏｌ、２４％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６５７．２．

【１１５８】

ステップ２．８－シクロプロピル－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１１５９】

ジオキサン（０．５ｍＬ）及び水（０．０５ｍＬ）中の２－［［６－［５－ブロモ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２５．０ｍｇ、３８．１ｕｍｏｌ）及びシクロプロピルボロ

ン酸（３２．８ｍｇ、３８１ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸ナトリウム（１２．１ｍｇ、１１４ｕｍｏｌ）及びメタンスルホナト（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，４，６－トリ－ｉ－プロピル－１，１’－ビフェニル）（２－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）（４．５０ｍｇ、５．７２ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素下、１１０℃で８時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～１／９）により精製して、８－シクロプロピル－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１５．０ｍｇ、１９．９ｕｍｏｌ、５２％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６１７．４．

【１１６０】

ステップ３．８－シクロプロピル－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

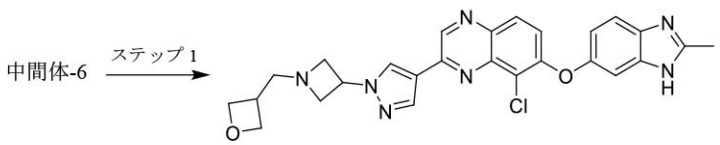
【１１６１】

トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－シクロプロピル－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１３．０ｍｇ、１７．３ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２０％～５０％、１０分）により精製して、８－シクロプロピル－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（３．７ｍｇ、７．４３ｕｍｏｌ、４３％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　ｐｐｍ　９．０６（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９２－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．６３（ｍ，３Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．５２－２．３９（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．０７－１．０２（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８７．１．

【１１６２】

実施例３５．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［１－（オキセタン－３－イルメチル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成

【化１３７】



ステップ１．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［１－（オキセタン－３－イルメチル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン

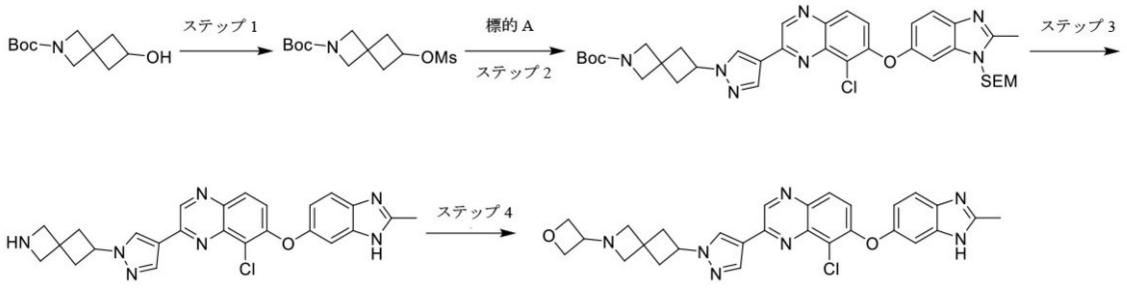
【１１６３】

テトラヒドロフラン（０．８ｍＬ）及びメタノール（０．８ｍＬ）中の２－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（１００ｍｇ、２３１ｕｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（４６．８ｍｇ、４６３ｕｍｏｌ）を加え、次いでオキセタン－３－イルメチル　メタンスルホネート（３８．４ｍｇ、２３１ｕｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：０％～２４％、１０分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［１－（オキセタン－３－イルメチル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（２６．２ｍｇ、５１．２ｕｍｏｌ、２２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．３３（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２０－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．５５（ｍ，２Ｈ），４．２９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０４－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．８３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０２．０．

【１１６４】

実施例３６．２－［１－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン及び８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－（オキセタン－３－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成

【化１３８】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　６－メチルスルホニルオキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート

【１１６５】

ジクロロメタン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　６－ヒドロキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（１５０ｍｇ、７０３ｕｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（２１４ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）及びメタンスルホニルクロリド（１６１ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃で４時間撹拌した。反応混合物を０℃で水（５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　６－メチルスルホニルオキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（２２０ｍｇ、７５５ｕｍｏｌ、９６％）を黄色油状物として

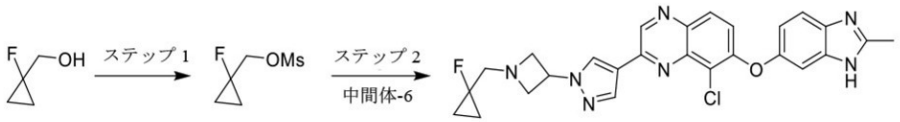
得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ－５５］$^{+}$　２３６．１．
【１１６６】
　ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル　６－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート
【１１６７】
　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５０．０ｍｇ、９８．６ｕｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　６－メチルスルホニルオキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（４３．１ｍｇ、１４８ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（５４．５ｍｇ、３９４ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を２０℃で水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　６－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（８０．０ｍｇ、１１４ｕｍｏｌ、９０％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７０２．５．
【１１６８】
　ステップ３．２－［１－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン
【１１６９】
　トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　６－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（８０．０ｍｇ、１１４ｕｍｏｌ）の溶液を、２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：３％～３３％、１０分）により精製して、２－［１－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（１５．４ｍｇ、３２．６ｕｍｏｌ、３６％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．２２（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，２Ｈ），４．９８－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，４Ｈ），３．０２－２．８７（ｍ，４Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７２．１．
【１１７０】
　ステップ４．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－（オキセタン－３－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン
【１１７１】
　メタノール（１ｍＬ）中の２－［１－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（１００．０ｍｇ、２１２ｕｍｏｌ）及びオキセタ

ン－３－オン（３０．６ｍｇ、４２４ｕｍｏｌ）の混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（４０．０ｍｇ、６３６ｕｍｏｌ）及び酢酸ナトリウム（８７．９ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２７％～５７％、８分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－（オキセタン－３－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（１７．７ｍｇ、３２．０ｕｍｏｌ、１５％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．１１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄｄ，Ｊ＝１．６，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），７（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．７３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．２，６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８６－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｓ，２Ｈ），３．４０（ｓ，２Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５２８．１．

【１１７２】

実施例３７．８－クロロ－２－［１－［１－［（１－フルオロシクロプロピル）メチル］アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化１３９】



ステップ１．（１－フルオロシクロプロピル）メチル　メタンスルホネート

【１１７３】

ジクロロメタン（６ｍＬ）中の（１－フルオロシクロプロピル）メタノール（５００ｍｇ、５．５５ｍｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（１．１２ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）を加え、次いでメタンスルホニルクロリド（９５３ｍｇ、８．３２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１／１）により精製して、（１－フルオロシクロプロピル）メチル　メタンスルホネート（４００ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ、４２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝４．５５－４．４１（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｓ，３Ｈ），１．３１－１．１５（ｍ，２Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【１１７４】

ステップ２．８－クロロ－２［１－［１－［（１－フルオロシクロプロピル）メチル］アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

【１１７５】

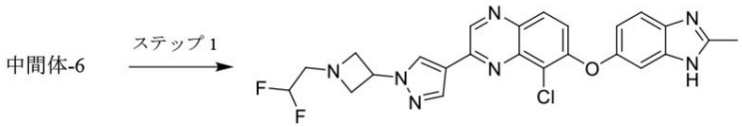
テトラヒドロフラン（１ｍＬ）及びメタノール（１ｍＬ）中の２－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（１００ｍｇ、２３１ｕｍｏｌ）及び（１－フルオロシクロプロピル）メチル　メタンスルホネート（３８．９ｍｇ、２３１ｕｍ

ｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（４６．８ｍｇ、４６３ｕｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（１５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：０％～２８％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－［１－［１－［（１－フルオロシクロプロピル）メチル］アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（１４．３ｍｇ、２８．２ｕｍｏｌ、１２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１２．８９－１１．７９（ｍ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），７－６．９１（ｍ，１Ｈ），５．２４－５．１４（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｓ，２Ｈ），２．９４－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），１．０５－０．９０（ｍ，２Ｈ），０．７５－０．６３（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０４．０．

【１１７６】

実施例３８．８－クロロ－２－［１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化１４０】



ステップ１．８－クロロ－２－［１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

【１１７７】

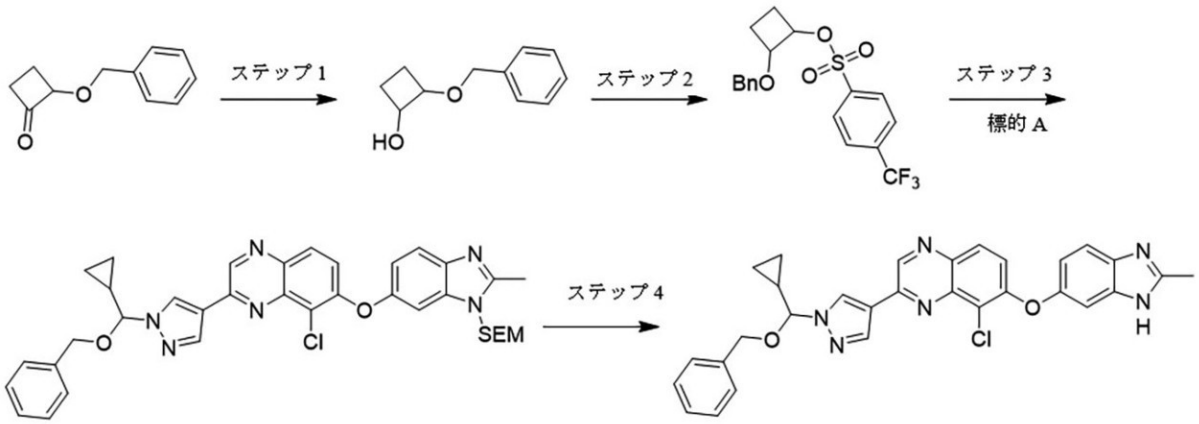
アセトニトリル（１．５ｍＬ）中の２－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（１００ｍｇ、２３１ｕｍｏｌ）及び２，２－ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（４９．５ｍｇ、２３１ｕｍｏｌ）の混合物に、炭酸カリウム（９６．０ｍｇ、６９４ｕｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（３．８４ｍｇ、２３．１ｕｍｏｌ）を加え、反応混合物を７０℃で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：０％～３１％、１１分）により精製して、８－クロロ－２－［１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（２５．２ｍｇ、５０．４ｕｍｏｌ、２２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１２．５５－１２．１１（ｍ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．９４－８．８１（ｍ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），７．０５－６．８５（ｍ，１Ｈ），６．２１－５．８７（ｍ，１Ｈ），５．２６－５．１３（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）

，３．０５－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４９６．０．

【１１７８】

実施例３９．２－［１－［ベンジルオキシ（シクロプロピル）メチル］ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化１４１】



ステップ１．２－ベンジルオキシシクロブタノール

【１１７９】

メタノール（８ｍＬ）中の２－ベンジルオキシシクロブタノン（８００ｍｇ、４．５４ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（２５８ｍｇ、６．８１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、０℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃で水（１０ｍＬ）を加えてクエンチし、次いで水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～３／１）により精製して、２－ベンジルオキシシクロブタノール（３５０ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ、４３％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．３８－７．２６（ｍ，５Ｈ），５．２９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．４１（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９３－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．１５（ｍ，２Ｈ）．

【１１８０】

ステップ２．（２－ベンジルオキシシクロブチル）４－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホネート

【１１８１】

ジクロロメタン（４ｍＬ）中の２－ベンジルオキシシクロブタノール（４１０ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）及び４－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホニルクロリド（１．１３ｇ、４．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（１．１９ｇ、９．２０ｍｍｏｌ、１．６ｍＬ）及び４－ジメチルアミノピリジン（５６．２ｍｇ、４６０ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１０／１）により精製して、（２－ベンジルオキシシクロブチル）４－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホネート（４００ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ＝８．１３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．２１（ｍ，５Ｈ），４．７９－４．６５（ｍ，１Ｈ

），４．４４－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．０７－３．９５（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３９（ｍ，１Ｈ）．

【１１８２】

ステップ３．２－［［６－［３－［１－（２－ベンジルオキシシクロブチル）ピラゾール－４－イル］－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１１８３】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、１９７ｕｍｏｌ）、（２－ベンジルオキシシクロブチル）４－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホネート（２２９ｍｇ、５９２ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（８１．８ｍｇ、５９２ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２／１～０／１）により精製して、２－［［６－［３－［１－（２－ベンジルオキシシクロブチル）ピラゾール－４－イル］－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（９０．０ｍｇ、１３５ｕｍｏｌ、６８％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６６７．１．

【１１８４】

ステップ４．２－［１－［ベンジルオキシ（シクロプロピル）メチル］ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

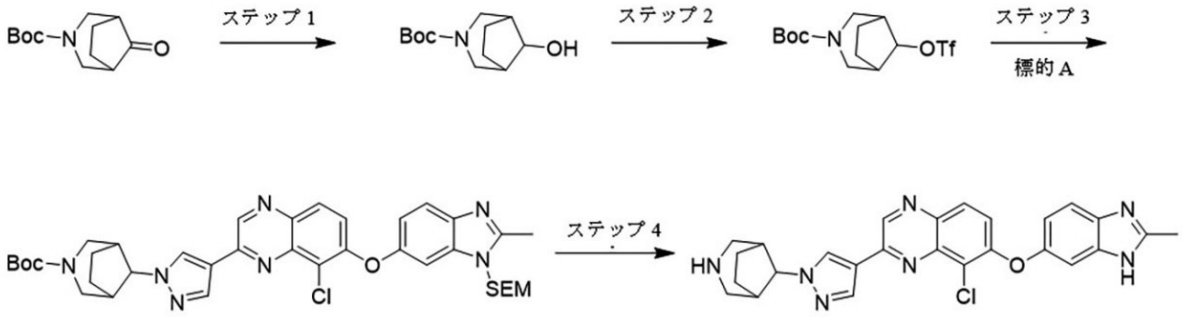
【１１８５】

テトラヒドロフラン（１ｍＬ）中の２－［［６－［３－［１－（２－ベンジルオキシシクロブチル）ピラゾール－４－イル］－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３５．０ｍｇ、５２．４ｕｍｏｌ）の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（ＴＨＦ中１Ｍ、１０５ｕＬ）を添加した。混合物を、４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（酢酸エチル／メタノール＝２０：１）により精製して、次いで分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：４０％～７０％、９分）により精製して、２－［１－［ベンジルオキシ（シクロプロピル）メチル］ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（６．０ｍｇ、１１．２ｕｍｏｌ、２１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．４０（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．２８（ｍ，６Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１７－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．４０（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．４７（ｍ，３Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），０．７７－０．６１（ｍ，２Ｈ），０．５８－０．３９（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５３７．２．

【１１８６】

実施例４０．２－［１－（３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化１４２】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　８－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート

【１１８７】

メタノール（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　８－オキソ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１２６ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、０℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃で水２ｍＬを加えてクエンチし、次いで水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　８－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（４４０ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ、８７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　３．９７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３３（ｄｄ，Ｊ＝１．６，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）．

【１１８８】

ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル　８－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート

【１１８９】

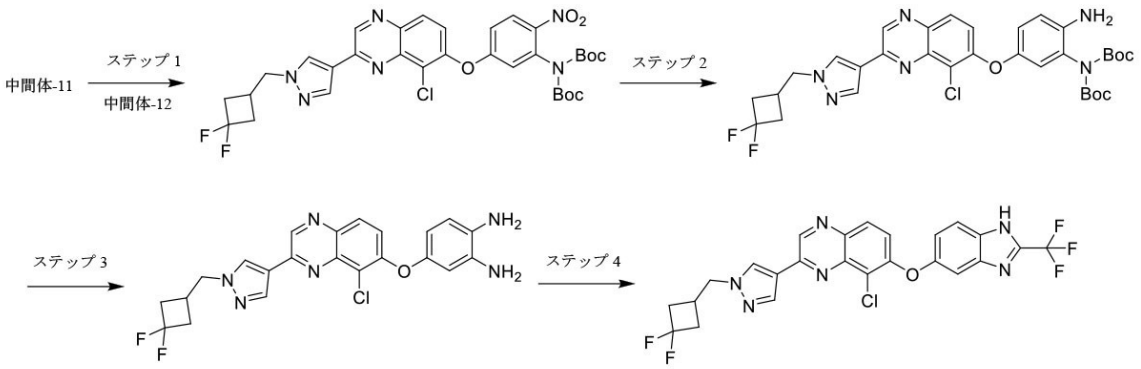
ジクロロメタン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　８－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（２００ｍｇ、８８０ｕｍｏｌ）、ピリジン（６９６ｍｇ、８．８０ｍｍｏｌ）の－７８℃の混合物に、トリフルオロメチルスルホニル　トリフルオロメタンスルホネート（４９７ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。混合物をゆっくりと０℃に加温し、０℃で１時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム（５ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～２０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　８－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（２３０ｍｇ、６４０ｕｍｏｌ、７３％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）　δ　５．０４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３１（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４３－２．２６（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６６（ｍ，４Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）．

【１１９０】

ステップ３．ｔｅｒｔ－ブチル　８－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン

－３－カルボキシレート
【１１９１】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１５０ｍｇ、２９６ｕｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　８－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（１２８ｍｇ、３５５ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１９３ｍｇ、５９２ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　８－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（９０．０ｍｇ、１２６ｕｍｏｌ、４３％）を無色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７１６．３．
【１１９２】
ステップ４．２－［１－（３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン
【１１９３】
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　８－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（９０．０ｍｇ、１２６ｕｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２％～３２％、７分）により精製して、２－［１－（３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（３４．６ｍｇ、７１．０ｕｍｏｌ、５７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．２３（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４６（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，４Ｈ），３．３３－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．２７（ｓ，２Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｓ，２Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８６．１．
【１１９４】
実施例４１．８－クロロ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化１４３】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［５－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－ニトロ－フェニル］カルバメート

【１１９５】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－オール（２５０ｍｇ、７１３ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１９７ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（５－フルオロ－２－ニトロ－フェニル）カルバメート（５０８ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［５－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－ニトロ－フェニル］カルバメート（３８０ｍｇ、５４２ｕｍｏｌ、７６％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６８７．５．

【１１９６】

ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［２－アミノ－５－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－フェニル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート

【１１９７】

エタノール（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔブトキシカルボニル－Ｎ－［５－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－ニトロ－フェニル］カルバメート（３３０ｍｇ、４８０ｕｍｏｌ）の溶液に、鉄粉（１３４ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（２５７ｍｇ、４．８０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［２－アミノ－５－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－フェニル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート（２００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６５７．１．

【１１９８】

ステップ３．４－（（５－クロロ－３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）オキシ）ベンゼン－１，２－ジアミン

【１１９９】

ジクロロメタン（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［２－アミノ－５－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－フェニル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート（２００ｍｇ、３０４ｕｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）を加えた。混合物を、２０℃で２０分間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸状態）により精製して、４－（（５－クロロ－３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）オキシ）ベンゼン－１，２－ジアミン（１００ｍｇ、２１２ｕｍｏｌ、７０％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４５７．０．

【１２００】

ステップ４．８－クロロ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）オキシ）キノキサリン

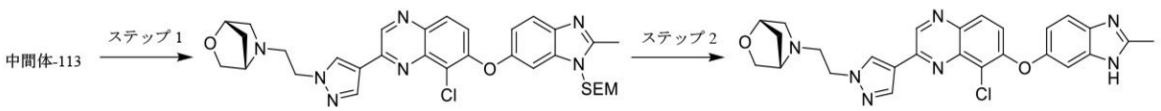
【１２０１】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の４－（（５－クロロ－３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）オキシ）ベンゼン－１，２－ジアミン（５０ｍｇ、１０９ｕｍｏｌ）の溶液を、６０℃で６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　２５０×５０ｍｍ×１５ｕｍ、移動相：［水（０．２％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：５０％～８０％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル））オキシ）キノキサリン（３８．５ｍｇ、７１．９ｕｍｏｌ、６６％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ＝９．１９（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．２１（ｍ，２Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７９－２．６４（ｍ，３Ｈ），２．５７－２．４３（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５３５．０．

【１２０２】

実施例４２．（１Ｓ，４Ｓ）－５－［２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタンの合成

【化１４４】



ステップ１．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［２－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１２０３】

アセトニトリル（５ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル　メタンスルホネート（３００ｍｇ、４７６ｕｍｏｌ）及び（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン塩酸塩（１９３ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、重炭酸ナトリウム（２００ｍｇ

、２．３８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［２－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、１５８ｕｍｏｌ、３０％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６３２．３．

【１２０４】

ステップ２．（１Ｓ，４Ｓ）－５－［２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン

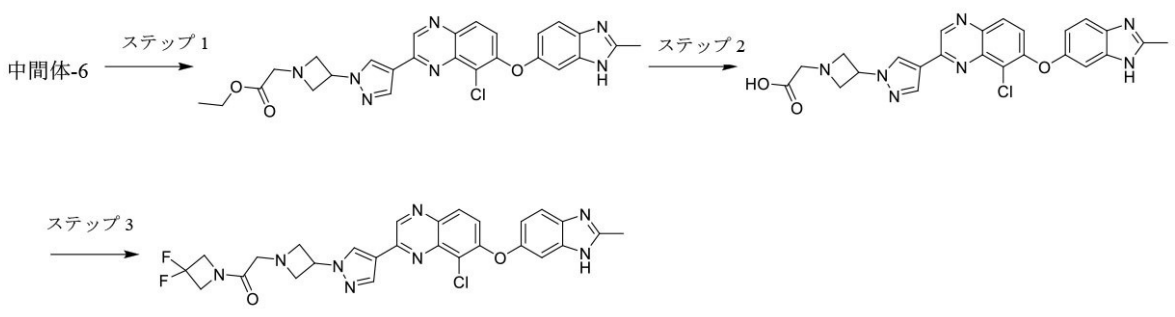
【１２０５】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［２－［（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（９０．０ｍｇ、１４２ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％のギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：０％～２９％、１１分）により精製し、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により再精製して、（１Ｓ，４Ｓ）－５－［２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン（８．２ｍｇ、１６．４ｕｍｏｌ、１０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　ｐｐｍ　９．１６（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｓ，１Ｈ），４．４４－４．３２（ｍ，３Ｈ），４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｓ，１Ｈ），３．２３－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．８９（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｓ，１Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），１．８７（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０２．０．

【１２０６】

実施例４３．２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］－１－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）エタノンの合成

【化１４５】



ステップ１．エチル　２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル

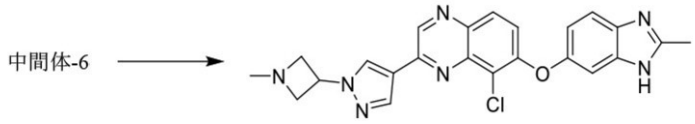
］アゼチジン－１－イル］アセテート
【１２０７】
ジクロロメタン（１．５ｍＬ）中の２－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（１００ｍｇ、２３１ｕｍｏｌ）の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン（７４．８ｍｇ、５７８ｕｍｏｌ）及び２－ブロモ酢酸エチル（３１．７ｍｇ、１８９ｕｍｏｌ）を加え、反応混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、エチル　２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］アセテート（１００ｍｇ、１９３ｕｍｏｌ、８３％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１８．４．
【１２０８】
ステップ２．２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］酢酸
【１２０９】
テトラヒドロフラン（１ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中のエチル　２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］アセテート（１００ｍｇ、１９３ｕｍｏｌ）の混合物に、水酸化物リチウム一水和物（４０．５ｍｇ、９６５ｕｍｏｌ）を加え、反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を、１Ｎ　ＨＣｌ溶液でｐＨ約３までクエンチした。混合物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：０％～２８％、１０分）により直接精製して、２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］酢酸（５０．０ｍｇ、１０２ｕｍｏｌ、５２％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９０．３．
【１２１０】
ステップ３．２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］－１－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）エタノン
【１２１１】
ジクロロメタン（１ｍＬ）中の３，３－ジフルオロアゼチジン塩酸塩（１０．５ｍｇ、８１．６ｕｍｏｌ）及び２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］酢酸（４０．０ｍｇ、８１．６ｕｍｏｌ）の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン（３１．６ｍｇ、２４４ｕｍｏｌ）を加え、反応混合物を２５℃で１０分間撹拌した。次いで、３－（エチルイミノメチリデンアミノ）プロピル－ジメチルアザニウム；クロリド（２３．４ｍｇ、１２２ｕｍｏｌ）及び１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（１６．５ｍｇ、１２２ｕｍｏｌ）を加え、反応混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：０％～２９％、１１分）により精製して、２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］－１－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）エタノン（１７．５ｍｇ、３０．７ｕｍｏｌ、３７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１２

．５７－１２．０９（ｍ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．０９（ｍ，２Ｈ），６．９８－６．７５（ｍ，１Ｈ），５．１８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７０－４．６１（ｍ，２Ｈ），４．３４－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４２－３．３８（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．４６（ｍ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５６５．１．

【１２１２】

実施例４４．８－クロロ－２－［１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化１４６】



ステップ１．８－クロロ－２－［１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

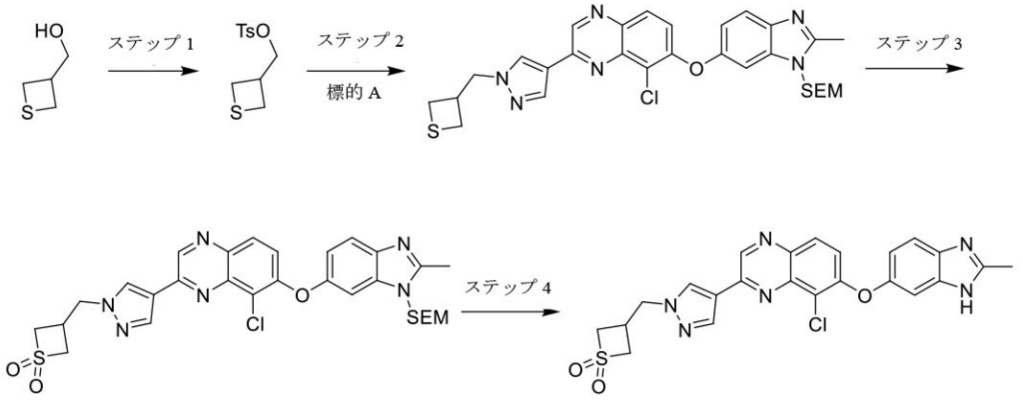
【１２１３】

テトラヒドロフラン（１．５ｍＬ）中の２－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（５０．０ｍｇ、１１６ｕｍｏｌ）、ホルムアルデヒド（６９．５ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ、３７％水溶液）、及びジイソプロピルエチルアミン（７４．８ｍｇ、５７９ｕｍｏｌ）の溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（４９．１ｍｇ、２３２ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１％～２９％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－［１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（２６．９ｍｇ、６０．３ｕｍｏｌ、５２％）を黄色ゴム状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ＝９．１６（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５２－５．４０（ｍ，１Ｈ），４．６９－４．６１（ｍ，２Ｈ），４．５４－４．４８（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４４６．０．

【１２１４】

実施例４５．３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）チエタン　１，１－ジオキシドの合成

【化１４７】



ステップ１．チエタン－３－イルメチル　４－メチルベンゼンスルホネート

【１２１５】

ジクロロメタン（１ｍＬ）中のチエタン－３－イルメタノール（３０．０ｍｇ、２８７ｕｍｏｌ）、トリエチルアミン（８７．４ｍｇ、８６３ｕｍｏｌ）の溶液に、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（８２．３ｍｇ、４３１ｕｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）により精製して、チエタン－３－イルメチル　４－メチルベンゼンスルホネート（６０．０ｍｇ、２３２ｕｍｏｌ、８０％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．７３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．５５－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｄｄ，Ｊ＝６．４，９．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ）．

【１２１６】

ステップ２．８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（チエタン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１２１７】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１００ｍｇ、１９７ｕｍｏｌ）、チエタン－３－イルメチル　４－メチルベンゼンスルホネート（５０．９ｍｇ、１９７ｕｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１２８ｍｇ、３９４ｕｍｏｌ）の混合物を、８０℃で３時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２／１～０／１）により精製して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（チエタン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１００ｍｇ、１６８ｕｍｏｌ、８５％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５９３．２．

【１２１８】

ステップ３．３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）チエタン　１，１－ジオキシド

【１２１９】

ジクロロメタン（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（チエタン－３－イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、１６８ｕｍｏｌ）の溶液に、３－クロロペルオキシ安息香酸（１１６ｍｇ、５０５ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。混合物を飽和亜硫酸ナトリウム溶液（５０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～０／１）により精製して、３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）チエタン　１，１－ジオキシド（８０．０ｍｇ、１２７ｕｍｏｌ、７５％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６２５．２．

【１２２０】

ステップ４．３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）チエタン　１，１－ジオキシド

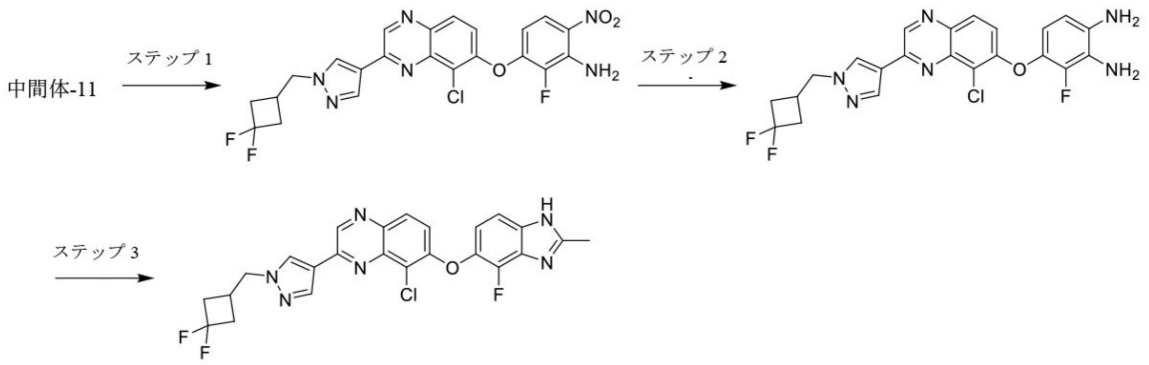
【１２２１】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）チエタン　１，１－ジオキシド（８０ｍｇ、１２７ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１０分間撹拌した。混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１０％～４０％、７分）により精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２５％～５５％、７分）により再精製して、３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）チエタン　１，１－ジオキシド（８．９ｍｇ、１７．０ｕｍｏｌ、１４％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．１６－９．１２（ｍ，１Ｈ），８．６５－８．６２（ｍ，１Ｈ），８．３８－８．３５（ｍ，１Ｈ），７．９２－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），４．３０－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．１１－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９５．０．

【１２２２】

実施例４６．８－クロロ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（４－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化１４８】



ステップ１．３－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－フルオロ－６－ニトロ－アニリン

【１２２３】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－オール（１５０ｍｇ、４２７ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１７７ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）及び２，３－ジフルオロ－６－ニトロ－アニリン（１０５ｍｇ、６０３ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、３－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－フルオロ－６－ニトロ－アニリン（１８０ｍｇ、３５７ｕｍｏｌ、６６％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５０５．０．

【１２２４】

ステップ２．４－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－３－フルオロ－ベンゼン－１，２－ジアミン

【１２２５】

エタノール（２ｍＬ）及び水（０．４ｍＬ）中の３－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－フルオロ－６－ニトロ－アニリン（１５０ｍｇ、２９７ｕｍｏｌ）の溶液に、鉄粉（８２．９ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（７９．４ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、４－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－３－フルオロ－ベンゼン－１，２－ジアミン（１８０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４７５．２．

【１２２６】

ステップ３．８－クロロ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（４－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

【１２２７】

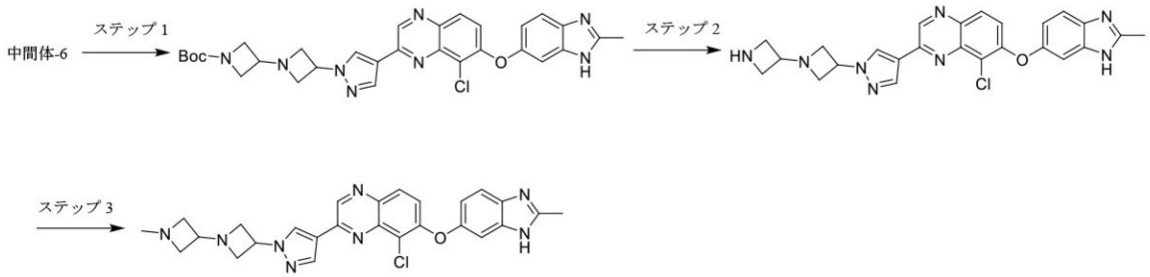
ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の１，１，１－トリメトキシエタン（１８９ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、スルファミン酸（６１．３ｍｇ、６３１ｕｍｏｌ）及び４－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］

キノキサリン－６－イル］オキシ－３－フルオロ－ベンゼン－１，２－ジアミン（１５０ｍｇ、３１５．ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％のギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２９％～５９％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（４－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（１０１ｍｇ、２０３ｕｍｏｌ、６２％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．８１－１２．５６（ｍ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－６．９９（ｍ，３Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７６－２．６３（ｍ，３Ｈ），２．５６（ｓ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．４９－２．４４（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４９９．０．

【１２２８】

実施例４７．８－クロロ－２－［１－［１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化１４９】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル ３－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシレート

【１２２９】

テトラヒドロフラン（１ｍＬ）中の２－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（１００ｍｇ、２３１ｕｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル ３－オキソアゼチジン－１－カルボキシレート（５１．５ｍｇ、３０１ｕｍｏｌ）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１４７ｍｇ、６９４ｕｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：３５％～６５％、９分）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル ３－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシレート（５０．０ｍｇ、８５．３ｕｍｏｌ、３７％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋１］$^{+}$ ５８７．４．

【１２３０】

ステップ２．２－［１－［１－（アゼチジン－３－イル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

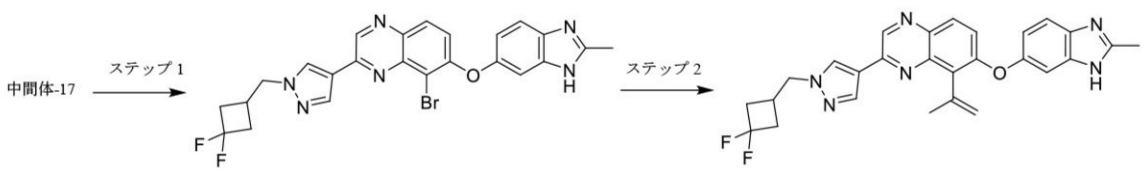
【１２３１】
ジクロロメタン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、８５．１ｕｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加えた。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、２－［１－［１－（アゼチジン－３－イル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（４０．０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋１］$^{+}$　４８７．２．

【１２３２】
ステップ３．８－クロロ－２－［１－［１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

【１２３３】
メタノール（２ｍＬ）中の２－［１－［１－（アゼチジン－３－イル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（３５．０ｍｇ、７１．８ｕｍｏｌ）の溶液に、ホルムアルデヒド（４３．１ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、３７％水溶液）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（７６．１ｍｇ、３５９ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２４％～５４％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－［１－［１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（２４．３ｍｇ、４８．６ｕｍｏｌ、６７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．３４（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９５－＋６．８２（ｍ，１Ｈ），５．２０－５．１０（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３９－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．２４（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋１］$^{+}$　５０１．１．

【１２３４】
実施例４８．２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－８－（プロプ－１－エン－２－イル）キノキサリンの合成

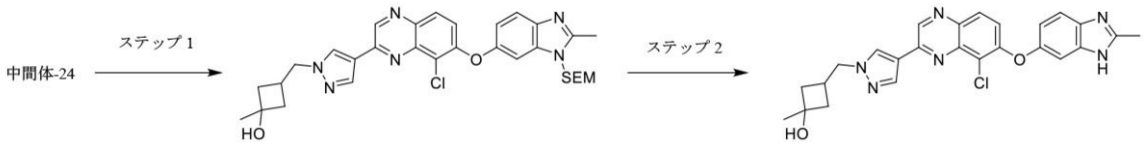
【化１５０】



ステップ１．８－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾー

ル－６－イル）オキシ）キノキサリン
【１２３５】
８－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（４３０ｍｇ、６５６ｕｍｏｌ）のトリフルオロ酢酸（５ｍＬ）溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、８－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（３００ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５２７．１．
【１２３６】
ステップ２．２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－８－（プロパ－１－エン－２－イル）キノキサリン
【１２３７】
ジオキサン（２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の８－ブロモ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（１００ｍｇ、１９０ｕｍｏｌ）及びトリフルオロ（プロパ－１－エン－２－イル）ホウ酸カリウム（２８２ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸ナトリウム（６０．５ｍｇ、５７１ｕｍｏｌ）及びメタンスルホナト（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，４，６－トリ－ｉ－プロピル－１，１’－ビフェニル）（２－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）（２２．５ｍｇ、２８．６ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素下、１１０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１９％～４９％、１０分）により精製して、２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－８－（プロプ－１－エン－２－イル）キノキサリン（１７．８ｍｇ、３５．８ｕｍｏｌ、１８．８％）を黄色の固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ＝９．０８（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｓ，１Ｈ），５．０５（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８２－２．６２（ｍ，３Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８７．１．
【１２３８】
実施例４９．３－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－１－メチル－シクロブタノールの合成

【化１５１】



ステップ１．３－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－１－メチル－シクロブタノール

【１２３９】

テトラヒドロフラン（１ｍＬ）中の３－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロブタノン（１００ｍｇ、１７０ｕｍｏｌ）の溶液を、脱気して、窒素で３回パージした。次いで、メチルマグネシウムブロミド（ＴＨＦ中３Ｍ、１７０μＬ）を０℃で滴下して加えた。混合物を、０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×３ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、酢酸エチル：メタノール＝１０：１）により精製して、３－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－１－メチル－シクロブタノール（３５．０ｍｇ、５７．２ｕｍｏｌ、３３％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０５．２．

【１２４０】

ステップ２．３－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－１－メチル－シクロブタノール

【１２４１】

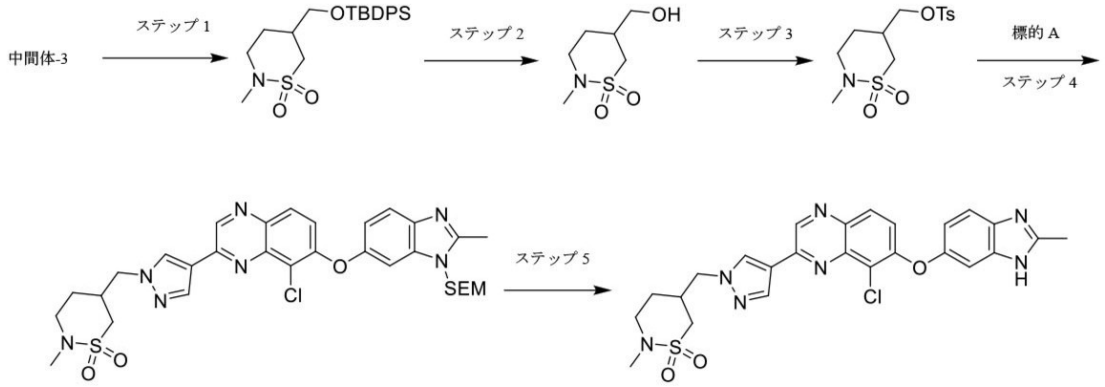
トリフルオロ酢酸（２．１６ｇ、１８．９ｍｍｏｌ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－１－メチル－シクロブタノール（３５．０ｍｇ、５７．８ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１２％～４２％、７分）により精製して、３－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－１－メチル－シクロブタノール（１８．０ｍｇ、３７．５ｕｍｏｌ、６４％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　ｐｐｍ　９．１６（ｓ，１Ｈ），８．５７－８．５４（ｍ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２４－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｓ，２Ｈ），１．３５（ｓ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７５．１．

【１２４２】

実施例５０．５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミ

ダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－メチル－１，２－チアジナン　１，１－ジオキシドの合成

【化１５２】



ステップ１．５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－２－メチル－１，２－チアジナン　１，１－ジオキシド

【１２４３】

テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－［（１，１－ジオキソチアジナン－５－イル）メトキシ］－ジフェニル－シラン（１ｇ、２．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１．０３ｇ、７．４３ｍｍｏｌ）及びヨウ化メチル（１．７６ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で３０時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－２－メチル－１，２－チアジナン　１，１－ジオキシド（１．３０ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４１８．２．

【１２４４】

ステップ２．５－（ヒドロキシメチル）－２－メチル－１，２－チアジナン　１，１－ジオキシド

【１２４５】

水酸化ナトリウム水溶液（５Ｍ、１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－［（２－メチル－１，１－ジオキソ－チアジナン－５－イル）メトキシ］－ジフェニル－シラン（５００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）の溶液を、４０℃で１６時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。水層を濃塩酸（１２Ｍ）でｐＨ＝＜５に酸性化し、次いで酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、５－（ヒドロキシメチル）－２－メチル－１，２－チアジナン１，１－ジオキシド（５００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　１７９．９．

【１２４６】

ステップ３．（２－メチル－１，１－ジオキシド－１，２－チアジナン－５－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネート

【１２４７】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中の５－（ヒドロキシメチル）－２－メチル－１，２－チアジナン　１，１－ジオキシド（５００ｍｇ、粗生成物）の溶液に、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（２３９ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２５４ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、（２－メチル－１，１－ジオキシド－１，２－チアジナン－５－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネート（１００ｍｇ、２９９ｕｍｏｌ、３５％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（

４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．７１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５１－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６２－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．６３－１．５４（ｍ，３Ｈ）．

【１２４８】

ステップ４．５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－メチル－１，２－チアジナン １，１－ジオキシド

【１２４９】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の ８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１００ｍｇ、１９７ｕｍｏｌ）、（２－メチル－１，１－ジオキシド－１，２－チアジナン－５－イル）メチル ４－メチルベンゼンスルホネート（８０．０ｍｇ、２４０ｕｍｏｌ）、炭酸セシウム（１９２ｍｇ、５９１ｕｍｏｌ）の溶液を８０℃で３時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を、ブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－メチル－１，２－チアジナン １，１－ジオキシド（１３０ｍｇ、粗生成物）黄色油状物として得た。ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ６６８．２．

【１２５０】

ステップ５．５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－メチル－１，２－チアジナン １，１－ジオキシド

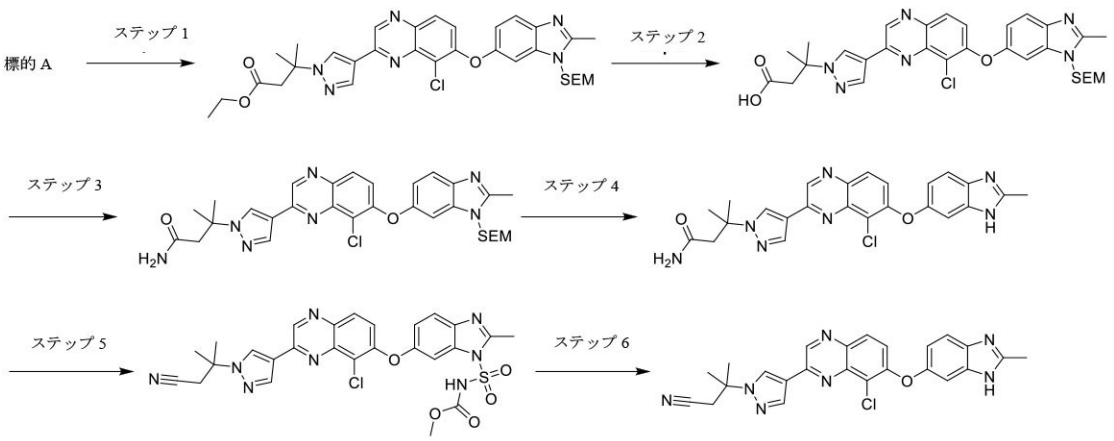
【１２５１】

トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中の５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－メチル－１，２－チアジナン １，１－ジオキシド（１３０ｍｇ、粗生成物）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ Ｃ１８ ７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１２％～４２％、７分）により精製して、５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－メチル－１，２－チアジナン １，１－ジオキシド（７４．９ｍｇ、１３９ｕｍｏｌ、７１％）をオフホワイト固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ） δ ９．１５（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．０２－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，２Ｈ），４．４０－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｓ，１Ｈ），３．１１－２．８５（ｍ，３Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），１．８０－１．４６（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ５３８．０．

【１２５２】

実施例５１．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）

－３－メチルブタンニトリルの合成
【化１５３】



ステップ１．エチル　３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタノエート
【１２５３】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１４ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（７００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）及びエチル　３－メチルブタ－２－エノエート（２６５ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ、２８８μＬ）の溶液に、炭酸セシウム（９００ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で４８時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１／９）により精製して、エチル　３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタノエート（３４０ｍｇ、４５５ｕｍｏｌ、３２％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．３８－９．３６（ｍ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５６－５．５２（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５１－３．４６（ｍ，２Ｈ），３（ｓ，２Ｈ），２．５７－２．５４（ｍ，３Ｈ），１．７３（ｓ，６Ｈ），１．０７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８１－０．７５（ｍ，２Ｈ），－０．１２－－０．１６（ｍ，９Ｈ）．
【１２５４】
ステップ２．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタン酸
【１２５５】
メタノール（２．５ｍＬ）、テトラヒドロフラン（２．５ｍＬ）及び水（２．５ｍＬ）中のエチル　３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピ

ラゾール－１－イル］－３－メチル－ブタノエート（２７０ｍｇ、３６１ｕｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（４５．５ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、クエン酸水溶液でｐＨ＝５に調整し、次いで濾過し、真空中で濃縮して、３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタン酸（１５０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０７．３．

【１２５６】

ステップ３．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタンアミド

【１２５７】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－３－メチル－ブタン酸（１５０ｍｇ、２４７ｕｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（１３２ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（９５．８ｍｇ、７４１ｕｍｏｌ、１２９μＬ）及び［ジメチルアミノ（トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イルオキシ）メチレン］－ジメチルアンモニウム；ヘキサフルオロホスフェート（１４１ｍｇ、３７１ｕｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタンアミド（１８０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０６．３．

【１２５８】

ステップ４．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタンアミド

【１２５９】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－３－メチル－ブタンアミド（５０．０ｍｇ、８２．５ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１０％～４０％、１０分）により精製して、３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタンアミド（１７．８ｍｇ、３７．４ｕｍｏｌ、４５％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．３６（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），２．７４（ｓ，２Ｈ），２．４９－２．４８（ｍ，３Ｈ），１．７３（ｓ，６Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７６．１．

【１２６０】

ステップ５．４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミ

ダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）キヌクリジン

【１２６１】

アセトニトリル（０．５ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－３－メチル－ブタンアミド（８ｍｇ、１６．８ｕｍｏｌ）の溶液に、メトキシカルボニル－（トリエチルアンモニオ）スルホニル－アザニド（８．０１ｍｇ、３３．６ｕｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、混合物を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１０％～４０％、１０分）により精製して、４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）キヌクリジン（１０．０ｍｇ、１６．６ｕｍｏｌ、９８％）を、黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５９５．０．

【１２６２】

ステップ６．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタンニトリル

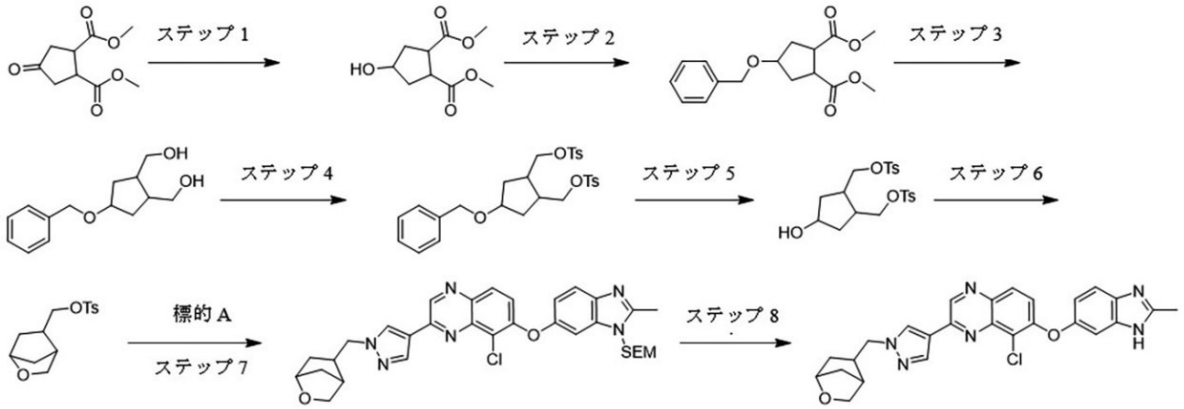
【１２６３】

ジメチルスルホキシド（０．５ｍＬ）中のメチル　Ｎ－［６－［５－クロロ－３－［１－（２－シアノ－１，１－ジメチル－エチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］スルホニルカルバメート（８ｍｇ、１３．４ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（３．７２ｍｇ、２６．９ｕｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１２％～４２％、１０分）により精製して、３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタンニトリル（３．３ｍｇ、６．８０ｕｍｏｌ、５０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ＝９．３８（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．３１（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．４８（ｍ，３Ｈ），１．７５（ｓ，６Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４５８．０．

【１２６４】

実施例５２．２－（１－（２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化１５４】



ステップ１．ジメチル　４－ヒドロキシシクロペンタン－１，２－ジカルボキシレート

【１２６５】

メタノール（２００ｍＬ）中のジメチル　４－オキソシクロペンタン－１，２－ジカルボキシレート（１７．５ｇ、８７．４ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（３．６４ｇ、９６．２ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ加えた。混合物を、０℃で１時間撹拌した。反応混合物を０℃でブライン（１００ｍＬ）でクエンチし、次いで酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／１）により精製して、ジメチル　４－ヒドロキシシクロペンタン－１，２－ジカルボキシレート（１０．０ｇ、４９．５ｍｍｏｌ、５６％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　４．５０－４．３２（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，６Ｈ），３．４７－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．０８（ｍ，３Ｈ），２．０６－１．８８（ｍ，２Ｈ）．

【１２６６】

ステップ２．ジメチル　４－（ベンジルオキシ）シクロペンタン－１，２－ジカルボキシレート

【１２６７】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中のジメチル　４－ヒドロキシシクロペンタン－１、２－ジカルボキシレート（２ｇ、９．８９ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（３９６ｍｇ、９．８９ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を０℃で少しずつ添加し、混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。次いで、臭化ベンジル（１．６９ｇ、９．８９ｍｍｏｌ、１．１７ｍＬ）をゆっくりと加え、得られた混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を０℃で水（１００ｍＬ）でクエンチし、次いで酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～３／１）により精製して、ジメチル　４－（ベンジルオキシ）シクロペンタン－１，２－ジカルボキシレート（１ｇ、３．４２ｍｍｏｌ、３５％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．３３－７．１９（ｍ，５Ｈ），４．４７－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．０７－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．５９（ｍ，６Ｈ），３．４７－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．１１（ｍ，３Ｈ），１．９６－１．８４（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　２９３．１．

【１２６８】

ステップ３．（４－（ベンジルオキシ）シクロペンタン－１，２－ジイル）ジメタノール

【１２６９】
テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中のジメチル　４－ベンジルオキシシクロペンタン－１，２－ジカルボキシレート（１ｇ、３．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化アルミニウムリチウム（４９３ｍｇ、１３．０ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加し、混合物を、窒素雰囲気下、２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を、０℃で水（０．５ｍＬ）、１０％水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ）及び水（１．５ｍＬ）で順次クエンチし、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（４－（ベンジルオキシ）シクロペンタン－１，２－ジイル）ジメタノール（８００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．３８－７．２７（ｍ，５Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０７－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．４９（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１２（ｓ，２Ｈ），２．２３－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０３（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３５（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　２３７．２．

【１２７０】
ステップ４．（４－（ベンジルオキシ）シクロペンタン－１，２－ジイル）ビス（メチレン）ビス（４－メチルベンゼンスルホネート）

【１２７１】
ピリジン（２ｍＬ）中の［４－ベンジルオキシ－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル］メタノール（１００ｍｇ、４２３ｕｍｏｌ）の溶液に、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（２４２ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０～５／１）により精製して、（４－（ベンジルオキシ）シクロペンタン－１，２－ジイル）ビス（メチレン）ビス（４－メチルベンゼンスルホネート）（１５０ｍｇ、２６２ｕｍｏｌ、６２％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１３．２Ｈｚ，４Ｈ），７．３１－７．１４（ｍ，９Ｈ），４．３３－４．１９（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．８４（ｍ，５Ｈ），２．３７（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，６Ｈ），２．１６－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８４（ｍ，３Ｈ），１．５７－１．３８（ｍ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋１８］$^{+}$　５６２．４．

【１２７２】
ステップ５．（４－ヒドロキシシクロペンタン－１，２－ジイル）ビス（メチレン）ビス（４－メチルベンゼンスルホネート）

【１２７３】
ジクロロメタン（１ｍＬ）中の［４－ベンジルオキシ－２－（ｐ－トリルスルホニルオキシメチル）シクロペンチル］メチル４－メチルベンゼンスルホネート（１４０ｍｇ、２５７ｕｍｏｌ）の溶液に、三塩化ホウ素（１ｍＬ）を添加した。混合物を、２０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液（５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／１）により精製して、（４－ヒドロキシシクロペンタン－１，２－ジイル）ビス（メチレン）ビス（４－メチルベンゼンスルホネート）（８０．０ｍｇ、１７６ｕｍｏｌ、６８％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．７７（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，４Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝４．０，８．０Ｈｚ，４Ｈ），４．３９－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．８８（ｍ，４Ｈ），２．４７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，６Ｈ），２．３１－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋１８］$^{+}$　４７１．９．

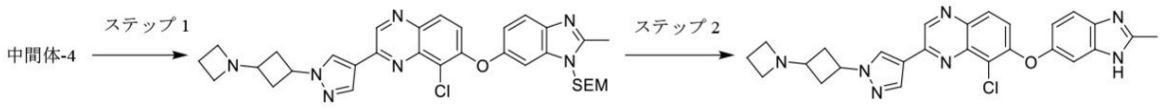
【１２７４】
ステップ６．２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イルメチル　４－メチルベンゼンスルホネート
【１２７５】
無水テトラヒドロフラン（１ｍＬ）中の［４－ヒドロキシ－２－（ｐ－トリルスルホニルオキシメチル）シクロペンチル］メチル４－メチルベンゼンスルホネート（８０．０ｍｇ、１７６ｕｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（１４．１ｍｇ、３５２ｕｍｏｌ、鉱油中６０％）を加え、混合物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、０℃で飽和塩化アンモニウム（５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／１）により精製して、２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イルメチル　４－メチルベンゼンスルホネート（４５．０ｍｇ、１５９ｕｍｏｌ、９１％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．３０（ｓ，１Ｈ），３．８８－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｄｄ，Ｊ＝２．８，７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），１．０６（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１３．２Ｈｚ，１Ｈ）．
【１２７６】
ステップ７．２－（１－（２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン
【１２７７】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、１９７ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（５４．５ｍｇ、３９４ｕｍｏｌ）及び２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イルメチル４－メチルベンゼンスルホネート（４４．６ｍｇ、１５８ｕｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（１－（２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１２０ｍｇ、粗生成物）を黒色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６１７．２．
【１２７８】
ステップ８．２－（１－（２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン
【１２７９】
トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（７０．０ｍｇ、１１３ｕｍｏｌ）の溶液を、２０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１４％～４４％、１０分）により精製して、２－（１－（２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イルメチル）－１

Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（２２．９ｍｇ、４５．７ｕｍｏｌ、４０％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝９．２９（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．１２（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），４．３３－４．０６（ｍ，３Ｈ），３．５５－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．５１（ｍ，３Ｈ），２．３１（ｓ，２Ｈ），１．６７（ｓ，２Ｈ），１．５５－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８７．１．

【１２８０】

実施例５３．２－［１－［３－（アゼチジン－１－イル）シクロブチル］ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化１５５】



ステップ１．２－（１－（３－（アゼチジン－１－イル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１２８１】

メタノール（２ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（１００ｍｇ、１７４ｕｍｏｌ）及びアゼチジン（４８．８ｍｇ、５２２ｕｍｏｌ）の溶液に、テトライソプロポキシチタン（９８．８ｍｇ、３４８ｕｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（６７．４ｍｇ、５２２ｕｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で２時間撹拌した。次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１０．９ｍｇ、１７４ｕｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、次いで濾過した。濾液を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×２５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により精製して、２－（１－（３－（アゼチジン－１－イル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（３０．０ｍｇ、４８．７ｕｍｏｌ、２８％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６１６．３．

【１２８２】

ステップ２．２－［１－［３－（アゼチジン－１－イル）シクロブチル］ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

【１２８３】

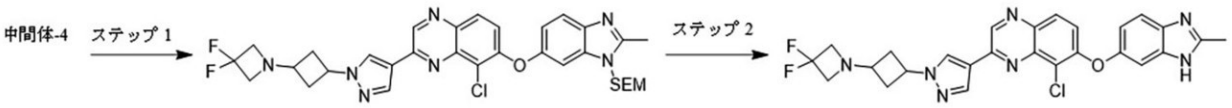
トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中の２－［［６－［３－［１－［３－（アゼチジン－１－イル）シクロブチル］ピラゾール－４－イル］－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２５．０ｍｇ、４０．６ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｕｎｉｓｉｌ　３－１００　Ｃ１８　Ｕｌｔｒａ　１５０×５０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：

［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：３％～３３％、１０分）により精製して、２－［１－［３－（アゼチジン－１－イル）シクロブチル］ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（１２．４ｍｇ、２３．９ｕｍｏｌ、６０％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．３５－９．３０（ｍ，１Ｈ），８．８７－８．７９（ｍ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２２－４．７８（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８１－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．４８（ｍ，３Ｈ），２．３０－２．１３（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８６．１．

【１２８４】

実施例５４．８－クロロ－２－［１－［３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）シクロブチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化１５６】



ステップ１．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）シクロブチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１２８５】

メタノール（１．５ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（１００ｍｇ、１７０ｕｍｏｌ）及び３，３－ジフルオロアゼチジン（６８．０ｍｇ、５２０ｕｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（６７．０ｍｇ、５２０ｕｍｏｌ）及びテトライソプロピルチタン（９９．０ｍｇ、３５０ｕｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で２時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１１．０ｍｇ、１７０ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、４０℃で１２時間撹拌した。次いで、反応混合物を濾過した。濾液を水（２０ｍＬ）で洗浄し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム（２×１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）シクロブチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（４０．０ｍｇ、６１．３ｕｍｏｌ、３６％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６５２．２．

【１２８６】

ステップ２．８－クロロ－２－［１－［３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）シクロブチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

【１２８７】

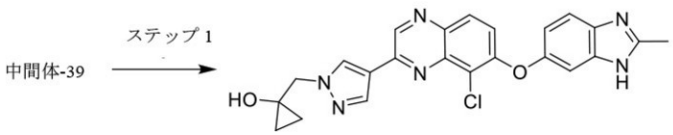
トリフルオロ酢酸（０．２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）シクロブチル］ピラゾール－４－イル］キノ

キサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３０．０ｍｇ、４６．０ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：３５％～６５％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－［１－［３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）シクロブチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（１３．７ｍｇ、２６．２ｕｍｏｌ、５６％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１２．６２－１１．８９（ｍ，１Ｈ），９．３４－９．２９（ｍ，１Ｈ），８．８１－８．７６（ｍ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１５－４．６７（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．６０（ｍ，４Ｈ），３．２５－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．３２（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５２２．１．

【１２８８】

実施例５５．１－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロプロパノールの合成

【化１５７】



ステップ１．１－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロプロパノール

【１２８９】

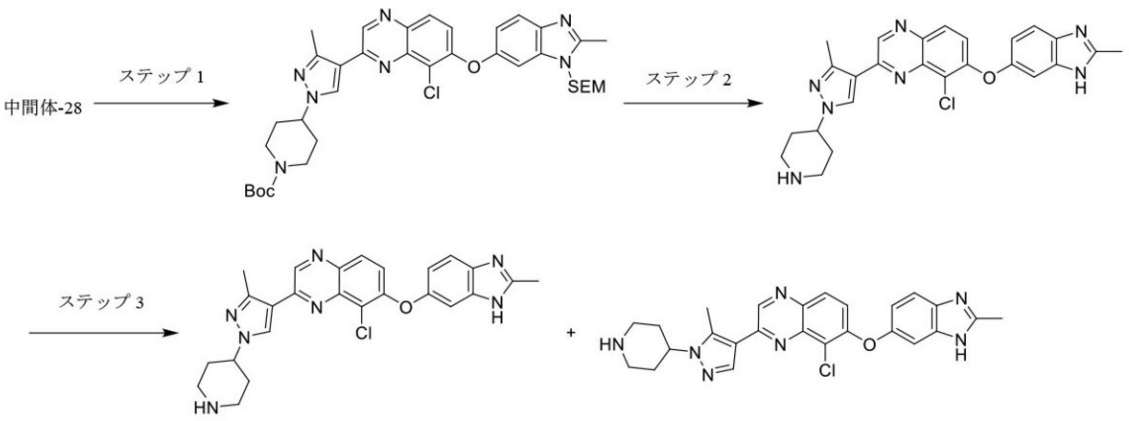
トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（１－テトラヒドロピラン－２－イルオキシシクロプロピル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１９０ｍｇ、２８７ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：８％～３８％、１０分）により精製して、１－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロプロパノール（７４．６ｍｇ、１６７ｕｍｏｌ、５８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．４０（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．９０－５．４２（ｍ，１Ｈ），４．３０（ｓ，２Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），０．７９－０．６８（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４４７．０．

【１２９０】

実施例５６．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［３－メチル－１－（４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］キノキサ

リン及び８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［５－メチル－１－（４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成

【化１５８】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］－３－メチル－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート

【１２９１】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２００ｍｇ、３８３ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（６２５ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（４０９ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得て、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］－３－メチル－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、１４２ｕｍｏｌ、３６％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７０４．２．

【１２９２】

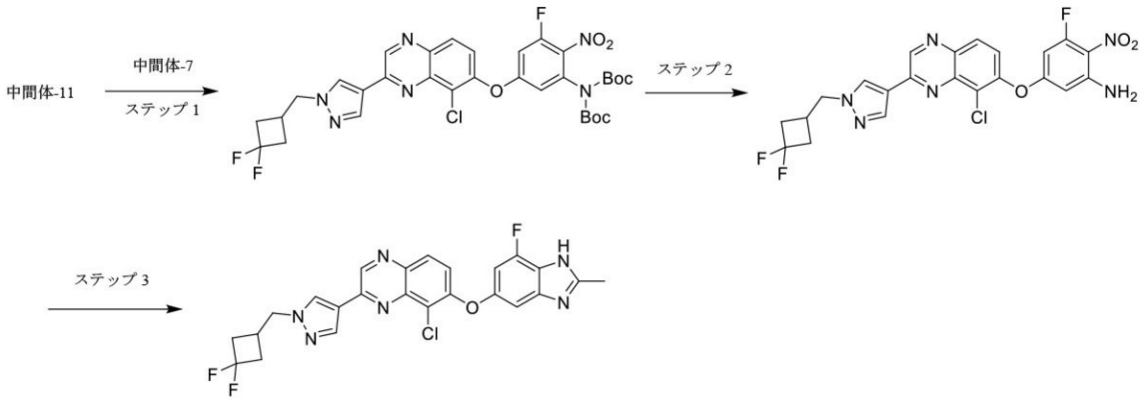
ステップ２．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［３－メチル－１－（４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン

【１２９３】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］－３－メチル－ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（９０．０ｍｇ、１２７ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：５％～３５％、７分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［３－メチル－１－（４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（６０．０ｍｇ、１２６ｕｍｏｌ、９９％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ

]$^{+}$　４７４．２．
【１２９４】
　ステップ３．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［３－メチル－１－（４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン及び８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［５－メチル－１－（４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン
【１２９５】
　８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［３－メチル－１－（４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（５０．０ｍｇ、１０５ｕｍｏｌ）を、ＳＦＣ（カラム：Ｄａｉｃｅｌ　ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＩＧ（２５０×３０ｍｍ、１０ｕｍ）、移動相：［０．１％水酸化アンモニウム／エタノール］、（Ｂ％：７０％～７０％、５．４分、合計実行６０分）により分離し、次いで分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：５％～３５％、７分）により再精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［３－メチル－１－（４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（１１．３ｍｇ、２３．８ｕｍｏｌ、２２％）を白色固体として、及び８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［５－メチル－１－（４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（８．３ｍｇ、１７．４ｕｍｏｌ、１６％）を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．１２（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，１Ｈ），４．６４－４．５１（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２９－３．１９（ｍ，２Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．４６－２．２５（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７４．１．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．１５（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，２Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－７（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．７２（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３６－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２５（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７４．１．
【１２９６】
実施例５７．８－クロロ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化１５９】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［５－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－３－フルオロ－２－ニトロ－フェニル］カルバメート

【１２９７】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－オール（２００ｍｇ、５７０ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（２３６ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（３，５－ジフルオロ－２－ニトロ－フェニル）カルバメート（３２０ｍｇ、８５５ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～５／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［５－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－３－フルオロ－２－ニトロ－フェニル］カルバメート（１２０ｍｇ、１７０ｕｍｏｌ、３０％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７０５．２．

【１２９８】

ステップ２．５－（（５－クロロ－３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）オキシ）－３－フルオロ－２－ニトロアニリン

【１２９９】

ジクロロメタン（０．９ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［５－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－３－フルオロ－２－ニトロ－フェニル］カルバメート（１００ｍｇ、１４２ｕｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）を加えた。混合物を、２０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、５－（（５－クロロ－３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）オキシ）－３－フルオロ－２－ニトロアニリン（９０ｍｇ、粗生成物、トリフルオロ酢酸塩）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０５．０．

【１３００】

ステップ３．８－クロロ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）オキシ）キノキサリン

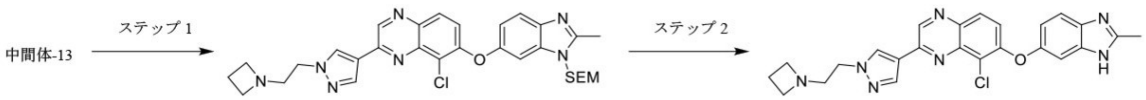
【１３０１】

エタノール（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の５－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－３－フルオロ－２－ニトロ－アニリン（８０ｍｇ、１２９ｕｍｏｌ、トリフルオロ酢酸塩）の溶液に、鉄粉（３６．１ｍｇ、６４６ｕｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（６９．２ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２８％～５８％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）オキシ）キノキサリン（２９．０ｍｇ、５８．１ｕｍｏｌ、４５％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．１９（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８９－２．６６（ｍ，３Ｈ），２．６２－２．４３（ｍ，５Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９９．０．

【１３０２】

実施例５８．２－［［６－［３－［１－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シランの合成

【化１６０】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　４－（３－（メトキシカルボニル）－４－ニトロフェニル）ヘキサヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－カルボキシレート

【１３０３】

イソプロパノール（８ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル　メタンスルホネート（２００ｍｇ、３１８ｕｍｏｌ）の溶液に、アゼチジン（６０．０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で２．５時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により精製して、２－［［６－［３－［１－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３５．０ｍｇ、５９．３ｕｍｏｌ、１９％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５９０．２．

【１３０４】

ステップ２．２－［１－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

【１３０５】

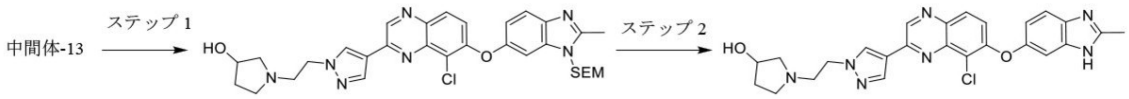
トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中の２－［６－［３－［１－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３０．０ｍｇ、５０．８ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１

）により精製して、２－［１－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（１１．８ｍｇ、２４．４ｕｍｏｌ、４８％）を黄色ゴム状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．１３（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９７（ｍ，１Ｈ），４．３０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６０．１．

【１３０６】

実施例５９．１－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピロリジン－３－オールの合成

【化１６１】



ステップ１．１－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピロリジン－３－オール

【１３０７】

アセトニトリル（３ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル　メタンスルホネート（０．２ｇ、３１７ｕｍｏｌ）。ピロリジン－３－オール（８３．０ｍｇ、９５３ｕｍｏｌ）、重炭酸ナトリウム（１８６ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３×１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、１－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピロリジン－３－オール（５０ｍｇ、８０．６ｕｍｏｌ、２５％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６２０．２．

【１３０８】

ステップ２．１－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピロリジン－３－オール

【１３０９】

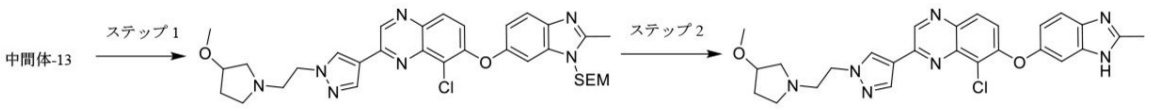
トリフルオロ酢酸（４５．９ｍｇ、４０３ｕｍｏｌ）中の１－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピロリジン－３－オール（５０ｍｇ、８０．６ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で４時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（重

炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１９％～４９％、８分）により精製して、１－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピロリジン－３－オール（８．０ｍｇ、１６．３ｕｍｏｌ、２０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．４１－１２．１２（ｍ，１Ｈ），９．３０（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．１１（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），４．２０－４．１４（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８１－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．３３（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．４８（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９０．１．

【１３１０】

実施例６０．８－クロロ－２－［１－［２－（３－メトキシピロリジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化１６２】



ステップ１．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［２－（３－メトキシピロリジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１３１１】

アセトニトリル（３ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル　メタンスルホネート（２００ｍｇ、３１８ｕｍｏｌ）及び３－メトキシピロリジン（１３１ｍｇ、９５４ｕｍｏｌ）の溶液に、重炭酸ナトリウム（１３４ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［２－（３－メトキシピロリジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（４５．０ｍｇ、７０．９ｕｍｏｌ、２２％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６３４．３．

【１３１２】

ステップ２．８－クロロ－２－［１－［２－（３－メトキシピロリジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

【１３１３】

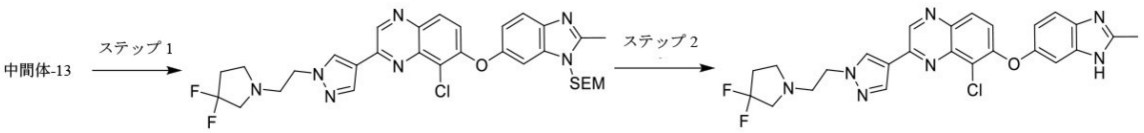
トリフルオロ酢酸（１．６ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［２－（３－メトキシピロリジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３９．０ｍｇ、６１．５ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２８％～５８％、１０分）で精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：

Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２１％～５１％、９分）で再精製して、８－クロロ－２－［１－［２－（３－メトキシピロリジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（１．５ｍｇ、３．０２ｕｍｏｌ、４％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．３５（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），７－６．９２（ｍ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１５－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．２３（ｓ，３Ｈ），３．１８－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．４９（ｍ，３Ｈ），２．２４－１．７９（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０４．１．

【１３１４】

実施例６１．８－クロロ－２－［１－［２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化１６３】



ステップ１．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１３１５】

アセトニトリル（３ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル　メタンスルホネート（２００ｍｇ、３１８ｕｍｏｌ）及び３，３－ジフルオロピロリジン塩酸塩（１３７ｍｇ、９５４ｕｍｏｌ）の溶液に、重炭酸ナトリウム（１３４ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（４１．０ｍｇ、６４．０ｕｍｏｌ、２０％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６４０．２．

【１３１６】

ステップ２．８－クロロ－２－［１－［２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

【１３１７】

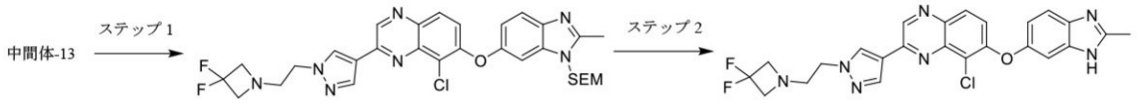
トリフルオロ酢酸（１．６ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチルベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（４１．０ｍｇ、６４．０ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を、真空中で濃縮し、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２

２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：５％～３５％、１０分）により精製し、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により再精製して、８－クロロ－２－［１－［２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］　キノキサリン（２．５ｍｇ、４．８８ｕｍｏｌ、７％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ＝９．１５（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９７（ｔ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．１８（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１０．１．

【１３１８】

実施例６２．８－クロロ－２－［１－［２－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化１６４】



ステップ１．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［２－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１３１９】

アセトニトリル（３ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル　メタンスルホネート（２００ｍｇ、３１８ｕｍｏｌ）及び３，３－ジフルオロアゼチジン塩酸塩（１２４ｍｇ、９５４ｕｍｏｌ）の溶液に、重炭酸ナトリウム（１３４ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［２－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３７．０ｍｇ、５９．１ｕｍｏｌ、１９％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６２６．２．

【１３２０】

ステップ２．８－クロロ－２－［１－［２－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

【１３２１】

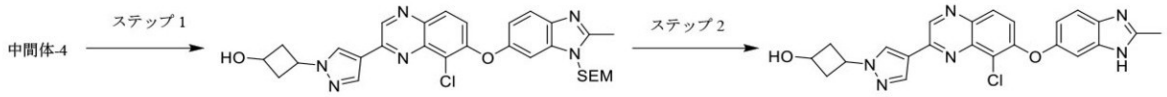
トリフルオロ酢酸（１．６ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［２－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３７．０ｍｇ、５９．１ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％のギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：５％～３５％、１０分）により精製し、分取

ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）で再精製して、８－クロロ－２－［１－［２－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）エチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（７．４ｍｇ、１４．９ｕｍｏｌ、２５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ＝９．１３（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，４Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４９６．０．

【１３２２】

実施例６３．３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノールの合成

【化１６５】



ステップ１．３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノール

【１３２３】

エタノール（２ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（１７０ｍｇ、３００ｕｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１１．０ｍｇ、３００ｕｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を、０℃で飽和塩化アンモニウム溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、次いで水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノール（１８０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ５７７．１．

【１３２４】

ステップ２．３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノール

【１３２５】

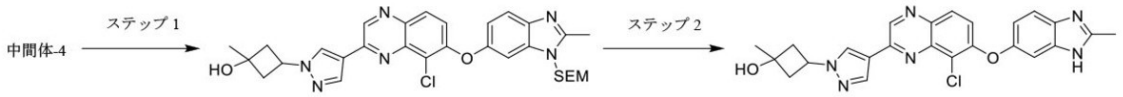
トリフルオロ酢酸（１．５ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノール（１７０ｍｇ、３００ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２２％～５２％、１０分）により精製して、３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノール（５．９ｍｇ、１３．３ｕｍｏｌ、４．３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$DMSO-d_6$） δ＝１２．３８－

１２．１９（ｍ，１Ｈ），９．３２（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），８．８０－８．７６（ｍ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．０１－６．８９（ｍ，１Ｈ），５．３７－５．２６（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．４７（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．９５（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．４７（ｍ，３Ｈ），２．４６－２．３８（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４４７．０．

【１３２６】

実施例６４．３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－メチル－シクロブタノールの合成

【化１６６】



ステップ１．３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－メチル－シクロブタノール

【１３２７】

テトラヒドロフラン（３ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（１００ｍｇ、１７０ｕｍｏｌ）の溶液に、メチルマグネシウムブロミド（ＴＨＦ中３Ｍ、１７０μＬ）を０℃で添加した。混合物を、０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、０℃で飽和塩化アンモニウム溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、次いで水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により精製して、３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－メチル－シクロブタノール（４０．０ｍｇ、６７．７ｕｍｏｌ、３２％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５９１．１．

【１３２８】

ステップ２．３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－メチル－シクロブタノール

【１３２９】

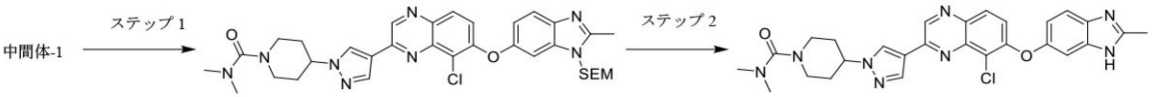
トリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－メチル－シクロブタノール（３０．０ｍｇ、５１．０ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２７％～５７％、１０分）により精製して、３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－メチル－シクロブタノール（１５．０ｍｇ、３２．５ｕｍｏｌ、６４％）を白色個体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．３３（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１

Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｓ，１Ｈ），４．６６（ｓ，１Ｈ），２．６９－２．５３（ｍ，５Ｈ），２．４９－２．４９（ｍ，３Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６１．０．

【１３３０】

実施例６５．４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－１－カルボキサミドの合成

【化１６７】



ステップ１．４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－１－カルボキサミド

【１３３１】

ジクロロメタン（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（５０．０ｍｇ、８４．７ｕｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（２５．７ｍｇ、２５４ｕｍｏｌ）及びジメチルカルバミン酸クロリド（１８．２ｍｇ、１６９ｕｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－１－カルボキサミド（５０．０ｍｇ、７５．６ｕｍｏｌ、８９％）を黄色油状物として得た。

【１３３２】

ステップ２．４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－１－カルボキサミド

【１３３３】

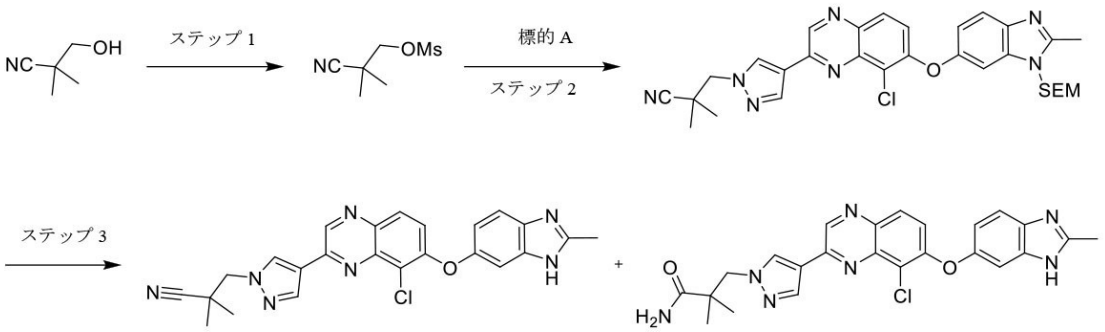
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ピペリジン－１－カルボキサミド（５０．０ｍｇ、７５．６ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１４％～４４％、１０分）により精製して、４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－１－カルボキサミド（１３．４ｍｇ、２５．２ｕｍｏｌ、３２％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．２６－９．１０（ｍ，１Ｈ），８．７１－８．５８（ｍ，１Ｈ），８．４４－８．３０（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０３－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．

４６－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６１－４．４３（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｓ，６Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．０９（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５３１．１．

【１３３４】

実施例６６．３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパンニトリル及び３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパンアミドの合成

【化１６８】



ステップ１．（２－シアノ－２－メチル－プロピル）　メタンスルホネート

【１３３５】

酢酸エチル（３ｍＬ）中の３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロパンニトリル（２００ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（３４７ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（６１２ｍｇ、６．０５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３×３ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、（２－シアノ－２－メチル－プロピル）メタンスルホネート（３１０ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、８６％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　４．１２（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｓ，６Ｈ）．

【１３３６】

ステップ２．３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパンニトリル

【１３３７】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の（２－シアノ－２－メチル－プロピル）メタンスルホネート（７６．９ｍｇ、４３４ｕｍｏｌ）及び２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、１９７ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（５４．５ｍｇ、３９４ｕｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（３２．７ｍｇ、１９７ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、１００℃で４８時間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３×３ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパンニトリル（１００ｍｇ、粗生

成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５８８．２．

【１３３８】

ステップ３．３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパンニトリル及び３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパンアミド

【１３３９】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパンニトリル（９０．０ｍｇ、１５３ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１２％～４２％、７分）により精製して、３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパンニトリル（１１．６ｍｇ、２５．１ｕｍｏｌ、１６％）を白色固体として及び３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２，２－ジメチル－プロパンアミド（９．９ｍｇ、２０．７ｕｍｏｌ、１３％）をオフホワイト固体として得た。

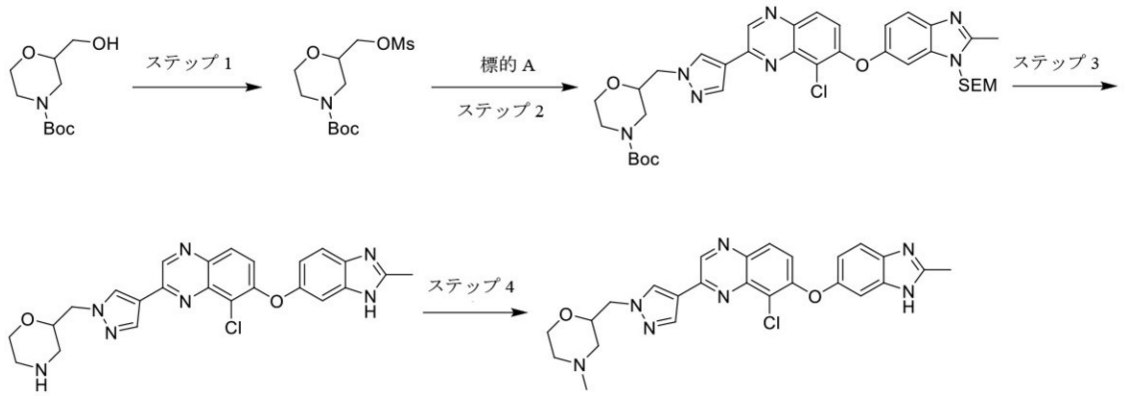
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．２０（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．２３－８．１７（ｍ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｓ，６Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４５８．０．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．４９－１２．０２（ｍ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．１４（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｓ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），１．１４（ｓ，６Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７６．１．

【１３４０】

実施例６７．２－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］モルホリン及び２－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－４－メチル－モルホリンの合成

【化１６９】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　２－（メチルスルホニルオキシメチル）モルホリン－４－カルボキシレート

【１３４１】

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　２－（ヒドロキシメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（１ｇ、４．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．４０ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）、次にメタンスルホニルクロリド（１．０５ｇ、９．２１　ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を２０℃で水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　２－（メチルスルホニルオキシメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（１．５５ｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝４．２４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０４－３．８０（ｍ，３Ｈ），３．７４－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．０７（ｓ，３Ｈ），３．０３－２．７１（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）．

【１３４２】

ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル　２－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］モルホリン－４－カルボキシレート

【１３４３】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチルシラン（２００ｍｇ、３９４ｕｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　２－（メチルスルホニルオキシメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（１７５ｍｇ、５９２ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１６４ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　２－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］モルホリン－４－カルボキシレート（３１５ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７０６．４．

【１３４４】

ステップ３．２－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］モルホリン

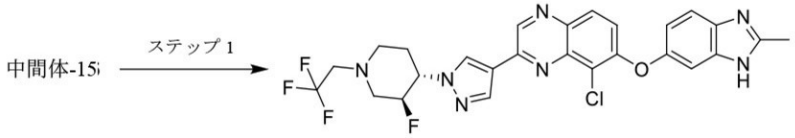
【１３４５】
トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　２－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］モルホリン－４－カルボキシレート（５００ｍｇ、７０８ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１％～３０％、１０分）により精製して、２－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］モルホリン（２２７ｍｇ、４７７ｕｍｏｌ、６８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．３２（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４３－４．２８（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｄｄ，Ｊ＝４．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６５－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．１４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８９－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７６．１

【１３４６】
ステップ４．２－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－４－メチル－モルホリン

【１３４７】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の２－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］モルホリン（１５０ｍｇ、３１５ｕｍｏｌ）の溶液に、パラホルムアルデヒド（１８９ｍｇ、６．３０ｍｍｏｌ）及びギ酸（１５．１ｍｇ、３１５ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２５％～５５％、１０分）により精製して、２－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－４－メチル－モルホリン（１５．２ｍｇ、３１．０ｕｍｏｌ、９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．３２（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．３８－４．３１（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．２７－１．９４（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９０．１．

【１３４８】
実施例６８．８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化１７０】



ステップ１．８－クロロ－２（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

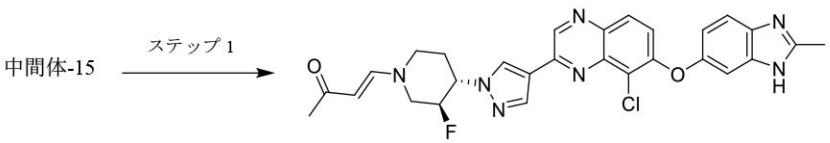
【１３４９】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（５０．０ｍｇ、１０５ｕｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（２７．０ｍｇ、２０９ｕｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロエチル　トリフルオロメタンスルホネート（２９．１ｍｇ、１２６ｕｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を、水（０．５ｍＬ）でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：４５％～７５％、８分）により精製して、８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１０．４ｍｇ、１８．０ｕｍｏｌ、１７％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３３（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０７－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．５１（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｑ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，３Ｈ），３．０１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７０－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．０５（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５６０．１．

【１３５０】

実施例６９．（Ｅ）－４－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－フルオロピペリジン－１－イル）ブタ－３－エン－２－オンの合成

【化１７１】



ステップ１．（Ｅ）－４－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－フルオロピペリジン－１－イル）ブタ－３－エン－２－オン

【１３５１】

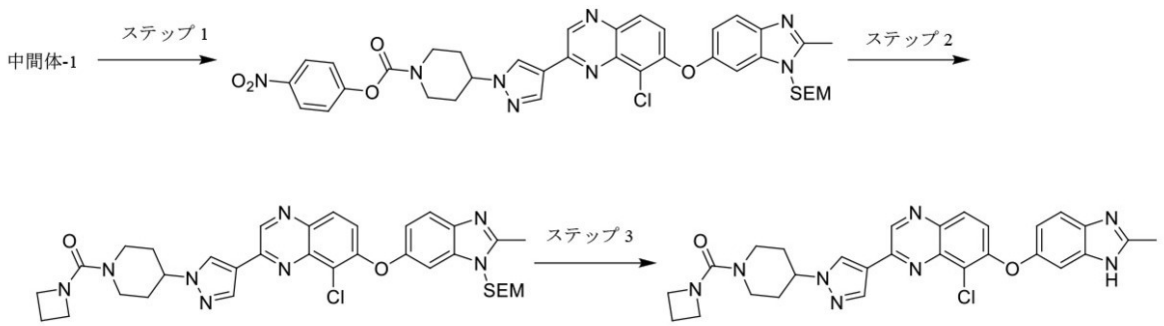
ジクロロメタン（１ｍＬ）中の８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオ

ロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（５０．０ｍｇ、１０５ｕｍｏｌ）、３－ヒドロキシシクロブタノン（１３．５ｍｇ、１５７ｕｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１２．７ｍｇ、１２６ｕｍｏｌ）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを（２４．４ｍｇ、１１５ｕｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で１３時間撹拌した。反応混合物を、２５℃でメタノール（０．２ｍＬ）でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２７％～５７％、１０分）により精製して、（Ｅ）－４－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－フルオロピペリジン－１－イル）ブタ－３－エン－２－オン（１６．４ｍｇ、２８．５ｕｍｏｌ、２７％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．１６（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０９－４．９６（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．５４（ｍ，２Ｈ），４．２２－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３４（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５４６．１．

【１３５２】

実施例７０．アゼチジン－１－イル（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メタノンの合成

【化１７２】



ステップ１．４－ニトロフェニル　４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１３５３】

ジクロロメタン（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１００ｍｇ、１６９ｕｍｏｌ）、トリエチルアミン（５１．４ｍｇ、５０８ｕｍｏｌ）の溶液に、４－ニトロフェニル　カルボノクロリデート（６８．３ｍｇ、３３８ｕｍｏｌ）を添加し、混合物を、２５℃で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル：１：１～０／１）により精製して、４－ニトロフェニル　４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８０．０ｍｇ、１０５ｕｍｏｌ、６２％）を無色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　７５５．４．

【１３５４】

ステップ２．アゼチジン－１－イル（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メタノン

【１３５５】

テトラヒドロフラン（１ｍＬ）中の４－ニトロフェニル　４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８０．０ｍｇ、１０５ｕｍｏｌ）、アゼチジン（１９．８ｍｇ、２１１ｕｍｏｌ）、トリエチルアミン（３２．１ｍｇ、３１７ｕｍｏｌ）の溶液を、６０℃で１６時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、アゼチジン－１－イル（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メタノン（７０．０ｍｇ、１０３ｕｍｏｌ、９８％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　６７３．４．

【１３５６】

ステップ３．アゼチジン－１－イル（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メタノン

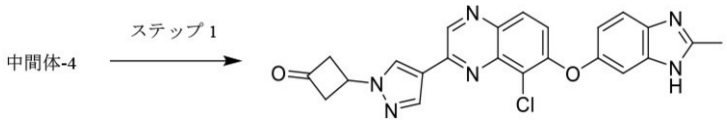
【１３５７】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中のアゼチジン－１－イル（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メタノン（７０．０ｍｇ、１０３ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１０分間撹拌した。混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１５％～４５％、７分）により精製して、アゼチジン－１－イル（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２０．５ｍｇ、３７．７ｕｍｏｌ、３６％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），３．９８－３．８１（ｍ，６Ｈ），２．９１（ｔ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４６（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．９５－１．７６（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５４３．１．

【１３５８】

実施例７１．３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノンの合成

【化１７３】



ステップ１．３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン

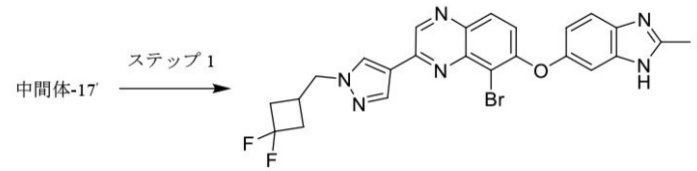
【１３５９】

トリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（３０．０ｍｇ、５２．２ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：９％～３９％、１０分）により精製して、３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（１２．５ｍｇ、２７．５ｕｍｏｌ、５２％）を黄色ゴム状物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．３３（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４１－５．３１（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６４（ｍ，４Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４４５．０．

【１３６０】

実施例７２．８－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化１７４】



ステップ１．８－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１３６１】

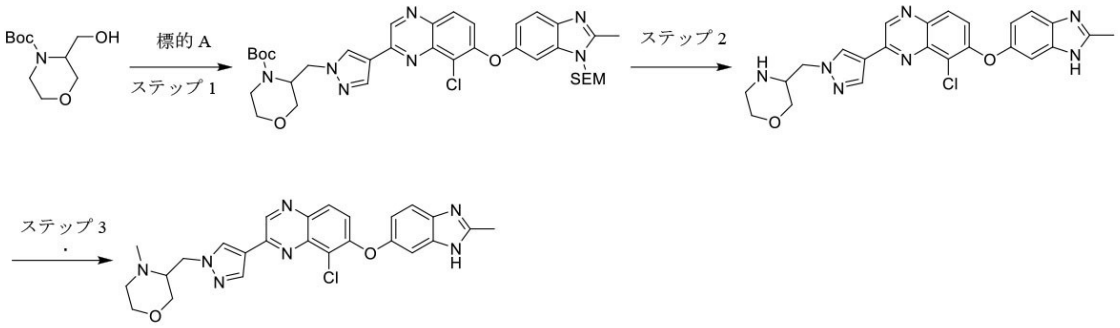
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の８－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（５５．０ｍｇ、８３．９ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１６％～４６％、１０分）により精製して、８－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１

Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（２２．２ｍｇ、４２．３ｕｍｏｌ、５０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　ｐｐｍ＝９．１３（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８３－２．６６（ｍ，３Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．５６－２．４２（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５２５．０．

【１３６２】

実施例７３．３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）モルホリン及び３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メチルモルホリンの合成

【化１７５】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート

【１３６３】

トルエン（５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３００ｍｇ、５９１ｕｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－（ヒドロキシメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（１５４ｍｇ、７０９ｕｍｏｌ）の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（１７９ｍｇ、８８７ｕｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（２３２ｍｇ、８８７ｕｍｏｌ）を加え、混合物を、窒素雰囲気下、６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を２５℃で水（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（１５０ｍｇ、２１２ｕｍｏｌ、３５％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７０６．３．

【１３６４】

ステップ２．３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）モルホリン

【１３６５】

トリフルオロ酢酸（７．７０ｇ、６７．５ｍｍｏｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］モルホリン－４－カルボキシレート（１５０ｍｇ、４２．４ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で３時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１９％～４９％、８分）により精製して、３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）モルホリン（１２０ｍｇ、２５２ｕｍｏｌ、８０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１３（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０７－６．９４（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．３３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９９－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７６．１．

【１３６６】

ステップ３．３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メチルモルホリン

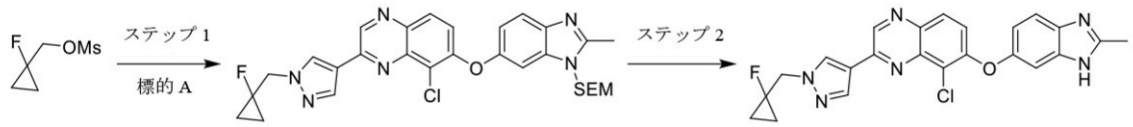
【１３６７】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の３－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］モルホリン（７０．０ｍｇ、１１８ｕｍｏｌ）、ギ酸（１４ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（７１．２ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２３％～５３％、９分）により精製して、３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メチルモルホリン（１６．０ｍｇ、３２．７ｕｍｏｌ、２７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．４２－１２．１８（ｍ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．１１（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２２（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５９－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．２２（ｍ，１Ｈ），２．７０（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５９－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４９（ｍ，３Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．１９（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９０．１．

【１３６８】

実施例７４．８－クロロ－２－［１－［（１－フルオロシクロプロピル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化１７６】



ステップ１．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（１－フルオロシクロプロピル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１３６９】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（７０．０ｍｇ、１３８ｕｍｏｌ）、（１－フルオロシクロプロピル）メチル　メタンスルホネート（２３．２ｍｇ、１３８ｕｍｏｌ）、炭酸カリウム（５７．２ｍｇ、４１４ｕｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝０：１）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（１－フルオロシクロプロピル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（７０．０ｍｇ、１２０ｕｍｏｌ、８７％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋１］$^{+}$　５７９．２．

【１３７０】

ステップ２．８－クロロ－２－［１－［（１－フルオロシクロプロピル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

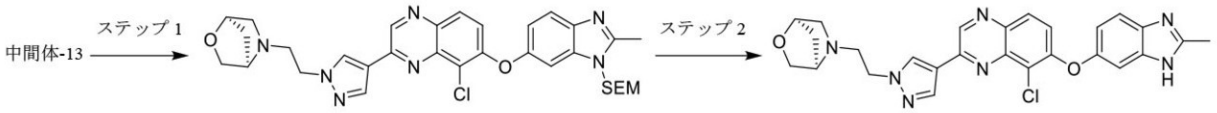
【１３７１】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（１－フルオロシクロプロピル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（６５．０ｍｇ、１１２ｕｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１５％～４５％、７分）により精製して、８－クロロ－２－［１－［（１－フルオロシクロプロピル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（４４．０ｍｇ、９８．０ｕｍｏｌ、８５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１２．３５－１２．１７（ｍ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９６－６．９２（ｍ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝２２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），１．１７－１（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４４９．０．

【１３７２】

実施例７５．（１Ｒ，４Ｒ）－５－［２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタンの合成

【化１７７】



ステップ１．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［２－［（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１３７３】

アセトニトリル（５ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル　メタンスルホネート（３００ｍｇ、４７６ｕｍｏｌ）及び（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン；塩酸塩（１９３ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）の混合物に、重炭酸ナトリウム（２００ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（４０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［２－［（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（６０．０ｍｇ、９４．９ｕｍｏｌ、１９％）として黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６３２．５．

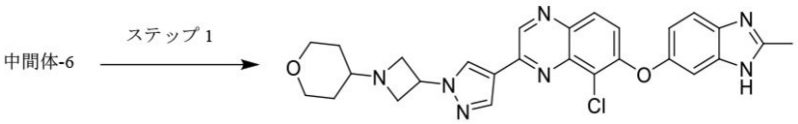
【１３７４】

ステップ２．（１Ｒ，４Ｒ）－５－［２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン

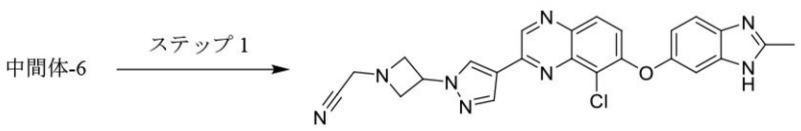
【１３７５】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［２－［（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル］エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５０．０ｍｇ、７９．０ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で３０分間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２４％～５４％、１０分）により精製して、（１Ｒ，４Ｒ）－５－［２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン（１．５ｍｇ、２．９３ｕｍｏｌ、３％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１２．４４－１２．０９（ｍ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０４－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２７－７．１３（ｍ，１Ｈ），７－６．８６（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．１２－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４７（ｍ，３Ｈ），２．４５－２．３２（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｓ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０２．１．

【１３７６】
実施例７６．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－（１－テトラヒドロピラン－４－イルアゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成
【化１７８】



ステップ１．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－（１－テトラヒドロピラン－４－イルアゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン
【１３７７】
テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の２－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（８０．０ｍｇ、１８５ｕｍｏｌ）及びテトラヒドロピラン－４－オン（２４．１ｍｇ、２４１ｕｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（１２０ｍｇ、９２６ｕｍｏｌ、１６１）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（７８．５ｍｇ、３７１ｕｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１％～３０％、１０分）で精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－（１－テトラヒドロピラン－４－イルアゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（２８．７ｍｇ、５５．７ｕｍｏｌ、３０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．３３（ｓ，１Ｈ），８．８６（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｓ，１Ｈ），３．８６－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｓ，２Ｈ），３．４９（ｓ，２Ｈ），３．３７－３．２７（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．１４（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１６．０．
【１３７８】
実施例７７．２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］アセトニトリルの合成
【化１７９】



ステップ１．２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミ

ダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］アセトニトリル

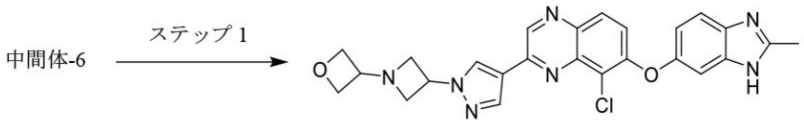
【１３７９】

アセトニトリル（２ｍＬ）中の２－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（３０ｍｇ、６９．４ｕｍｏｌ）、２－ブロモアセトニトリル（６．６７ｍｇ、５５．５ｕｍｏｌ）、炭酸カリウム（２０．５ｍｇ、１４８ｕｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ Ｃ１８ ７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１２％～４２％、５分）により精製し、次いで分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２５％～５５％、７分）により再精製して、２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］アセトニトリル（２．７ｍｇ、５．６９ｕｍｏｌ、８％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ＝９．１７（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－７．０１（ｍ，１Ｈ），５．１９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６６－４．５８（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．９１－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｓ，２Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４７１．０．

【１３８０】

実施例７８．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［１－（オキセタン－３－イル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成

【化１８０】



ステップ１．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［１－（オキセタン－３－イル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン

【１３８１】

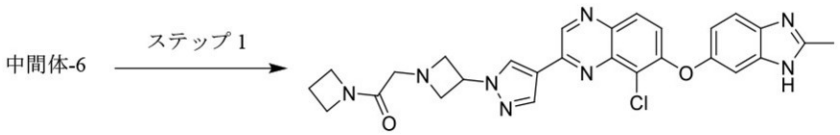
テトラヒドロフラン（３ｍＬ）中の２－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（５０．０ｍｇ、１１５ｕｍｏｌ）の溶液に、オキセタン－３－オン（１６．７ｍｇ、２３１ｕｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（７３．６ｍｇ、３４７ｕｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を、２５℃で６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２２％～５２％、９分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メ

チル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［１－（オキセタン－３－イル）アゼチジン－３－イル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（２６．９ｍｇ、５５．２ｕｍｏｌ、４７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１２．４１－１２．１３（ｍ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．１１（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．４７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９０－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５４－２．５１（ｍ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８８．１．

【１３８２】

実施例７９．１－（アゼチジン－１－イル）－２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］エタノンの合成

【化１８１】



ステップ１．１－（アゼチジン－１－イル）－２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］エタノン

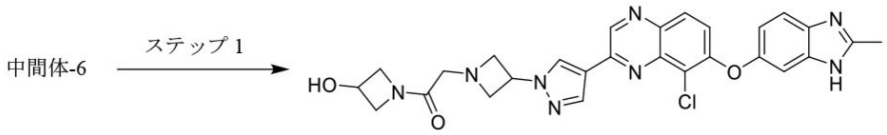
【１３８３】

１－メチルピロリジン－２－オン（２ｍＬ）中の２－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（５０．０ｍｇ、１１５ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（４８．０ｍｇ、３４７ｕｍｏｌ）及び１－（アゼチジン－１－イル）－２－クロロ－エタノン（１５．１ｍｇ、１１３ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム無水で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：５％～３５％、７分）により精製して、１－（アゼチジン－１－イル）－２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］エタノン（１０．２ｍｇ、１９．３ｕｍｏｌ、１６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１２．４１－１２．１３（ｍ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．１１（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８９－３．７９（ｍ，４Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２０（ｓ，２Ｈ），２．５３－２．５１（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．１６（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５２９．１．

【１３８４】

実施例８０．２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］－１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）エタノンの合成

【化１８２】



ステップ１．２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］－１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）エタノン

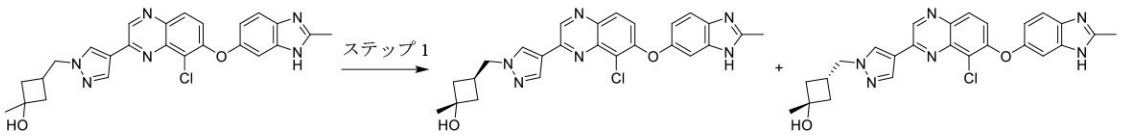
【１３８５】

１－メチルピロリジン－２－オン（２ｍＬ）中の２－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（５０．０ｍｇ、１１５ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（４８．０ｍｇ、３４７ｕｍｏｌ）及び２－クロロ－１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）エタノン（１５．５ｍｇ、１０４ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１６％～４６％、９分）により精製して、２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］－１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）エタノン（１６．６ｍｇ、３０．５ｕｍｏｌ、２６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１２．４３－１２．１５（ｍ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．１４（ｍ，２Ｈ），６．９５－６．９３（ｍ，１Ｈ），５．７３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｓ，１Ｈ），４．３２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．８３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），３．２２（ｓ，２Ｈ），２．５２－２．５１（ｍ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５４５．１．

【１３８６】

実施例８１．（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルシクロブタノール及び（１ｓ，３ｓ）－３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルシクロブタノールの合成

【化１８３】



ステップ１．（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルシクロブタノール及び（１ｓ，３ｓ）－３－

（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルシクロブタノール

【１３８７】

３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルシクロブタノール（６５０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）をＳＦＣ（カラム：Ｄａｉｃｅｌ　ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＩＧ（２５０ｍｍ×３０ｍｍ、１０ｕｍ）；移動相：［０．１％水酸化アンモニウム、メタノール］、（Ｂ％：６０％～６０％、４．６分）により分離し、（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルシクロブタノール（６０．９ｍｇ、１２７ｕｍｏｌ、９．３％）及び（１ｓ，３ｓ）－３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルシクロブタノール（３８６ｍｇ、７７３ｕｍｏｌ、５６％）を、両方とも緑色固体として得た。

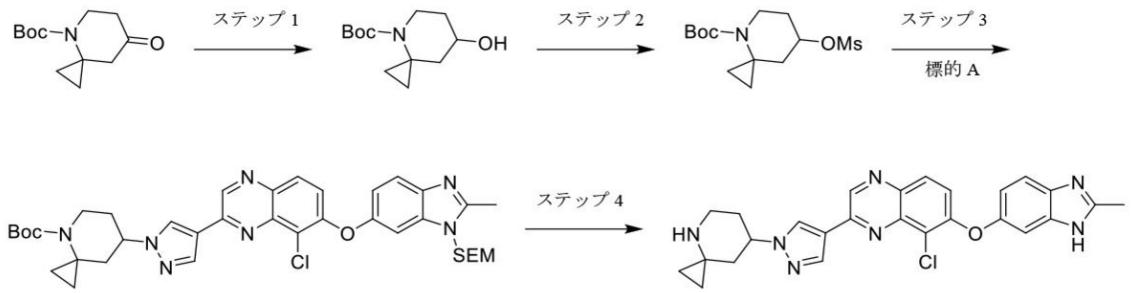
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ＝９．１５（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０４－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７５．０．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ＝９．１６（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．５１－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７５．０．

【１３８８】

実施例８２．２－（１－（４－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化１８４】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　７－ヒドロキシ－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート

【１３８９】

メタノール（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　７－オキソ－４－アザスピロ［２．５］

オクタン－４－カルボキシレート（１００ｍｇ、４４４μｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（２５．２ｍｇ、６６６μｍｏｌ）を０℃で少しずつ加えた。混合物を、２０℃で１時間撹拌した。完了時に、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　７－ヒドロキシ－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（９０．０ｍｇ、３９６μｍｏｌ、８９％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　４．０５－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．９０（ｍ，１Ｈ），２－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．４６－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．２２－１．１２（ｍ，１Ｈ），０．８８－０．７９（ｍ，１Ｈ），０．６６－０．５３（ｍ，１Ｈ），０．５０－０．４１（ｍ，１Ｈ）．

【１３９０】

ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル　７－（（メチルスルホニル）オキシ）－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート

【１３９１】

ジクロロメタン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　７－ヒドロキシ－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（９０．０ｍｇ、３９６μｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１２０ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でメタンスルホニルクロリド（６８．０ｍｇ、５９４μｍｏｌ）を加え、次いで混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。完了時に、混合物をジクロロメタン（２０ｍＬ）で希釈し、水（１５ｍＬ×３）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　７－メチルスルホニルオキシ－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（１２０ｍｇ、３９３μｍｏｌ、９９％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　５．０３－４．９２（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｓ，３Ｈ），２．１２－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．４６－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．０９（ｍ，１Ｈ），０．９１－０．８１（ｍ，１Ｈ），０．７７－０．６５（ｍ，１Ｈ），０．６１－０．５２（ｍ，１Ｈ）．

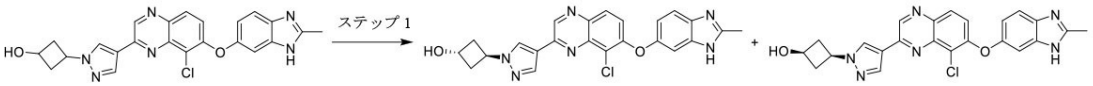
【１３９２】

ステップ３．ｔｅｒｔ－ブチル　７－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート

【１３９３】

ジメチルスルホキシド（３ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１２０ｍｇ、２３７μｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　７－メチルスルホニルオキシ－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（１０８ｍｇ、３５５μｍｏｌ）の混合物に、炭酸カリウム（６５．４ｍｇ、４７３μｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で２時間撹拌した。完了時に、混合物を水（４０ｍＬ）で洗浄し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　７－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（１２０ｍｇ、１６８μｍｏｌ、７０％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７１６．３．

【１３９４】
ステップ４．２－（１－（４－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン
【１３９５】
トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　７－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（１２０ｍｇ、１６７μｍｏｌ）の溶液を、２０℃で１時間撹拌した。完了時に、混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２９％～５９％、９分］により精製して、２－［１－（４－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（４３．８ｍｇ、８８．０μｍｏｌ、５２％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．５９－１２．１０（ｍ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．１４（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．４６（ｍ，１Ｈ），３．１０－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，１Ｈ），０．６８－０．５９（ｍ，１Ｈ），０．５５－０．４２（ｍ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８６．１．
【１３９６】
実施例８３．（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタノール及び（１ｓ，３ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタノールの合成
【化１８５】



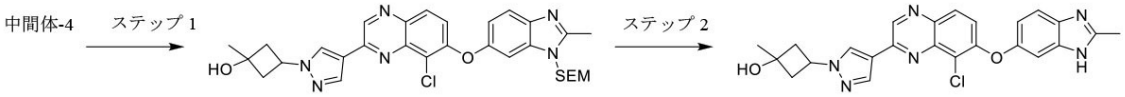
ステップ１．（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタノール及び（１ｓ，３ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタノール
【１３９７】
３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタノール（２５０ｍｇ、５５９μｍｏｌ）をＳＦＣ（カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ（２５０ｍｍ×３０ｍｍ、１０ｕｍ）、移動相：［ヘキサン－ＥｔＯＨ（０．１％水酸化アンモニウム）］、（Ｂ％：３５％～３５％、１７分）により分離して、（１ｒ，３ｒ）－３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノール（１０２ｍｇ、２０７μｍｏｌ、３７％）をオフホワイトの固体として、及び（１ｓ，３ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾ

ール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタノール（５．８ｍｇ、１２．５μｍｏｌ、２．２％）をオフホワイトの固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．４５－１２．１５（ｍ，１Ｈ），９．３３（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．１２（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．０９－３．９１（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．４６－２．３９（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４４７．０．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３３（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，２Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１５－５（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｓ，１Ｈ），２．７８－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．４６（ｍ，３Ｈ），２．４５－２．４１（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４４７．０．

【１３９８】

実施例８４．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノールの合成

【化１８６】



ステップ１．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール

【１３９９】

テトラヒドロフラン（３ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（１００ｍｇ、１７０μｍｏｌ）の溶液に、メチルマグネシウムブロミド（ＴＨＦ中３Ｍ、１７０μＬ）を０℃で加えた。混合物を、０℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を０℃で飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により精製して、３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－メチル－シクロブタノール（４０ｍｇ、６７．８μｍｏｌ、３２％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５９１．１．

【１４００】

ステップ２．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール

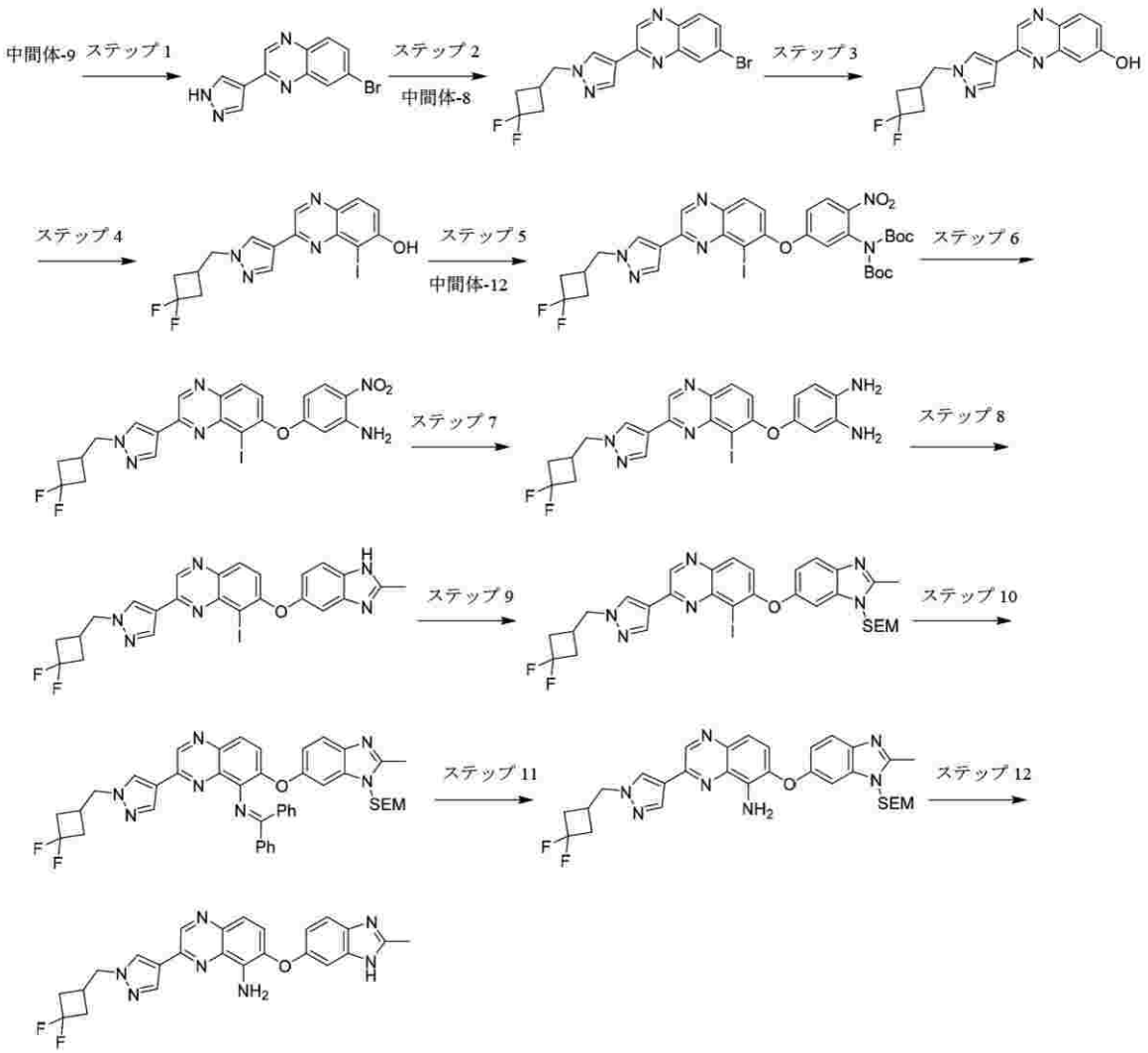
【１４０１】

トリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－メチル－シクロブタノール（３０．０ｍｇ、５１．０μｍｏｌ）の混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２７％～５７％、１０分）により精製して、３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－メチルシクロブタノール（１５ｍｇ、３３μｍｏｌ、６４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ＝９．３３（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｓ，１Ｈ），４．６６（ｓ，１Ｈ），２．６９－２．５３（ｍ，５Ｈ），２．４９－２．４９（ｍ，３Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４６１．０．

【１４０２】

実施例８５．３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－５－アミンの合成

【化１８７】



ステップ１．７－ブロモ－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１４０３】

ジクロロメタン（６０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－（１－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール－４－イル）キノキサリン（５．２ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（２０ｍＬ）を加えた。混合物を、２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、７－ブロモ－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（５ｇ、粗生成物）を黒色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　２７４．７．

【１４０４】

ステップ２．７－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１４０５】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（２．３ｇ、８．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（２．３１ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）及び（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル　メタンスルホネート（１．６７ｇ、８．３６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。

残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／１）により精製して、残渣を得た。残渣を、２０℃で３０分間、石油エーテル：酢酸エチル（２０：１、６０ｍＬ）で粉砕して、７－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（８００ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ、１２％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．４３－９．３１（ｍ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３０（ｓ，１Ｈ），２．７７－２．５７（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　３７８．８．

【１４０６】

ステップ３．３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール

【１４０７】

ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の７－ブロモ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（６００ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（１４５ｍｇ、１５８ｕｍｏｌ）、２－ジ－ｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリ－ｉ－プロピル－１，１’－ビフェニル（６７．２ｍｇ、１５８ｕｍｏｌ）、及び水酸化カリウム（８８８ｍｇ、１５．８ｍｍｏｌ）の混合物を脱気して、窒素で３回パージし、次いで混合物を窒素雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／１）により精製して、３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（４００ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、６８％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　３１７．１．

【１４０８】

ステップ４．３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－ヨード－キノキサリン－６－オール

【１４０９】

クロロホルム（１０ｍＬ）中の３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－オール（９００ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化ニッケル（３６８ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（２８７ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）、及びＮ－ヨードスクシンイミド（１．２８ｇ、５．６９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－ヨード－キノキサリン－６－オール（１．１０ｇ、２．４３ｍｍｏｌ、８５％）を赤色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４４２．９．

【１４１０】

ステップ５．ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［５－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－ヨード－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－ニトロ－フェニル］カルバメート

【１４１１】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－ヨード－キノキサリン－６－オール（１ｇ、２．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（９３７ｍｇ、６．７８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（５－フルオロ－２－ニトロ－フェニル）カルバメート（１．０５ｇ、２．９４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５

ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（水（０．１％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：４０％～６０％、７分）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［５－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－ヨード－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－ニトロ－フェニル］カルバメート（１．２０ｇ、１．３２ｍｍｏｌ、５８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　９．０３（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），８．１９－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８７－２．６９（ｍ，３Ｈ），２．５６－２．３９（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．３６（ｍ，１８Ｈ）．

【１４１２】

ステップ６．５－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－ヨード－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－ニトロ－アニリン

【１４１３】

ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［５－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－ヨード－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－ニトロ－フェニル］カルバメート（１ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、塩酸／ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ）を加えた。混合物を、４０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、５－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－ヨード－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－ニトロ－アニリン（１ｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５７９．１．

【１４１４】

ステップ７．４－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－ヨード－キノキサリン－６－イル］オキシベンゼン－１，２－ジアミン

【１４１５】

エタノール（１０ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の５－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－ヨード－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－ニトロ－アニリン（９００ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、鉄粉（６９５ｍｇ、１２．４ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（６６５ｍｇ、１２．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、４－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－ヨード－キノキサリン－６－イル］オキシベンゼン－１，２－ジアミン（１ｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５４９．１．

【１４１６】

ステップ８．２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－８－ヨード－７－［（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

【１４１７】

メタノール（１０ｍＬ）中の４－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－ヨード－キノキサリン－６－イル］オキシベンゼン－１，２－ジアミン（９００ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）及び１，１，１－トリメトキシエタン（９８６ｍｇ、８．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、スルファミン酸（３１８ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２０℃で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１０：１）により精製して、２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－８－ヨード－７－［（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキ

サリン（６００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、６３％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．２３（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．３（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９７（ｍ，１Ｈ），４．４１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７５－２．６５（ｍ，４Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．５６－２．５４（ｍ，１Ｈ）．

【１４１８】

ステップ９．２－［［５－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－ヨード－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１４１９】

テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－８－ヨード－７－［（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（５００ｍｇ、８７３ｕｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（５２．４ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を０℃で加え、混合物を０℃で０．５時間撹拌した。次いで、テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の２－（クロロメトキシ）エチル－トリメチルシラン（１８９ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して加え、混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、水（６０ｍＬ）で洗浄し、酢酸エチル（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（１００％酢酸エチル）により精製して、２－［［５－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－ヨード－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５５０ｍｇ、７８２ｕｍｏｌ、８９％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７０３．０．

【１４２０】

ステップ１０．３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（ジフェニルメチレン）－６－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－５－アミン

【１４２１】

ｔｅｒｔ－アミルアルコール（０．５ｍＬ）中の２－［［５－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－ヨード－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５０．０ｍｇ、７１．２μｍｏｌ）、ジフェニルメタンイミン（２５．８ｍｇ、１４２μｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（６９．６ｍｇ、２１３μｍｏｌ）の溶液に、窒素下でＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（６．８５ｍｇ、７．１２μｍｏｌ）を加え、混合物を９０℃で１６時間撹拌した。完了時に、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（１００％酢酸エチル）により精製して、Ｎ－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－６－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－５－イル］－１，１－ジフェニル－メタンイミン（５０ｍｇ、４２．０μｍｏｌ、５９％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７５６．３．

【１４２２】

ステップ１１．３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－５－アミン

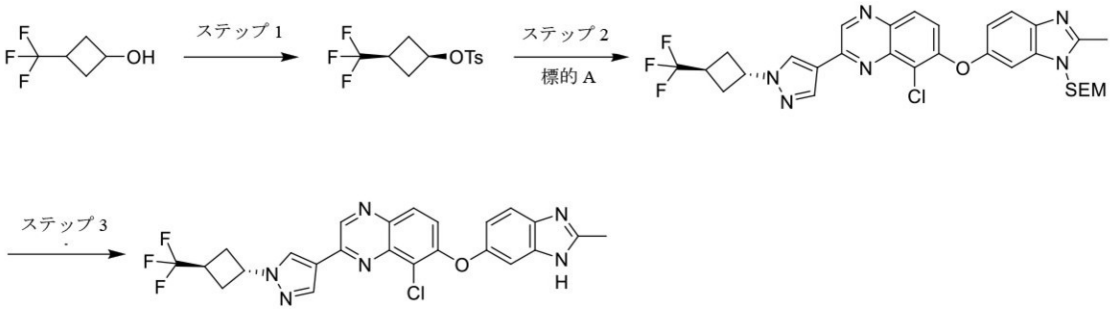
【１４２３】
塩化水素／ジオキサン（４Ｍ、０．１ｍＬ）中のＮ－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－６－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－５－イル］－１，１－ジフェニル－メタンイミン（５０．０ｍｇ、６６．１μｍｏｌ）の混合物を、２０℃で３０分間撹拌した。完了時に、混合物を真空中で濃縮して、３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－６－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－５－アミン（４０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得、これを次のステップに直接使用した。

【１４２４】
ステップ１２．３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－５－アミン

【１４２５】
トリフルオロ酢酸（０．２ｍＬ）中の３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－６－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－５－アミン（４０．０ｍｇ、６７．６μｍｏｌ）の溶液を、２０℃で１０分間撹拌した。完了時に、混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１５％～４５％、７分）により精製して、次いで分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）で再精製して、３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－６－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－５－アミン（２ｍｇ、４．１１μｍｏｌ、６％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．０９（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８１－２．６５（ｍ，３Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．４４（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６２．０．

【１４２６】
実施例８６．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１ｒ，３ｒ）－３－（トリフルオロメチル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化１８８】



ステップ１．（１ｓ，３ｓ）－３－（トリフルオロメチル）シクロブチル　４－メチルベンゼンスルホネート

【１４２７】
ジクロロメタン（３ｍＬ）中の３－（トリフルオロメチル）シクロブタノール（５０．

０ｍｇ、３５７ｕｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（７２．７ｍｇ、７１８ｕｍｏｌ）、４－ジメチルアミノピリジン（５．０ｍｇ、４０．９ｕｍｏｌ）及び４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（１７０ｍｇ、８９２ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）により精製して、（１ｓ，３ｓ）－３－（トリフルオロメチル）シクロブチル　４－メチルベンゼンスルホネート（５０ｍｇ、１７０ｕｍｏｌ、４８％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．８９－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．８２－４．６７（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．４２（ｍ，６Ｈ），２．３７－２．２４（ｍ，２Ｈ）．

【１４２８】

ステップ２．８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１ｒ，３ｒ）－３－（トリフルオロメチル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１４２９】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．２ｍＬ）中の（１ｓ，３ｓ）－３－（トリフルオロメチル）シクロブチル　４－メチルベンゼンスルホネート（２０ｍｇ、６８ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（５０ｍｇ、１５３ｕｍｏｌ）及び２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３５ｍｇ、６９ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で６時間撹拌した。完了時に、混合物を水（２ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１ｒ，３ｒ）－３－（トリフルオロメチル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（６２ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６２９．０．

【１４３０】

ステップ３．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１ｒ，３ｒ）－３－（トリフルオロメチル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

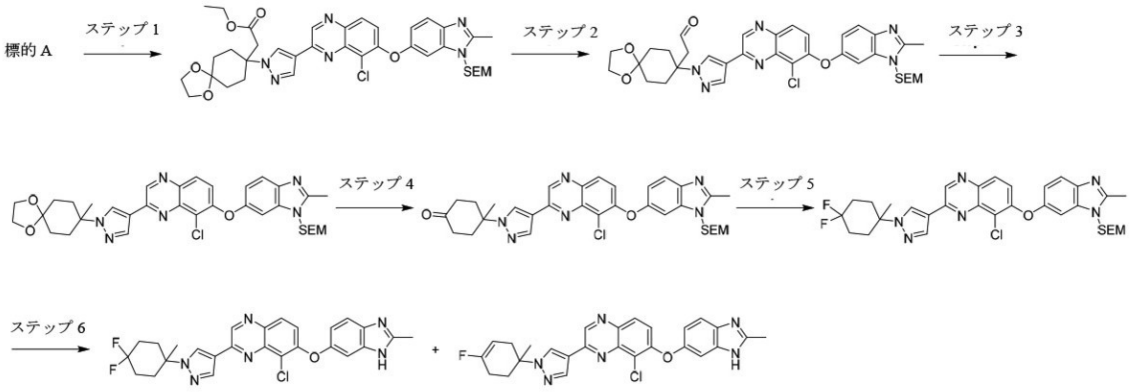
【１４３１】

トリフルオロ酢酸（１．２ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１ｒ，３ｒ）－３－（トリフルオロメチル）シクロブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（６０ｍｇ、９５．４ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。完了時、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１９％～４９％、１０分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［３－（トリフルオロメチル）シクロブチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（２３．９ｍｇ、４８ｕｍｏｌ、５０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３６（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．１５（ｍ，１Ｈ），５．０４（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５４－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９９．０．

【１４３２】

実施例８７．８－クロロ－２－（１－（４，４－ジフルオロ－１－メチルシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び８－クロロ－２－（１－（４－フルオロ－１－メチルシクロヘキサ－３－エン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化１８９】



ステップ１．エチル　２－（８－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）アセテート

【１４３３】

アセトニトリル（４０ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（４ｇ、７．８９ｍｍｏｌ）の溶液に、エチル　２－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イリデン）アセテート（２．１４ｇ、９．４７ｍｍｏｌ）及び１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（１．４４ｇ、９．４７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で３０時間撹拌した。完了時に、混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、次いで水（５０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（１００％酢酸エチル）により精製して、エチル　２－［８－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル］アセテート（４．２０ｇ、５．７３ｍｍｏｌ、７２％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７３３．３．

【１４３４】

ステップ２．２－（８－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）アセトアルデヒド

【１４３５】

ジクロロメタン（１００ｍＬ）中のエチル　２－［８－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル］アセテート（１．５ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（１Ｍ、１０．２ｍＬ）を－７０℃で滴下して加え、混合物を－７０℃で２時間撹拌した。完了時に、混合物を－７０℃でメタノール（５０ｍＬ）でゆっくりクエンチし、次いで２０℃までゆっくりと加温し、２０℃で１時間撹拌した。

混合物を濾過した。濾液を乾燥させ、真空中で濃縮して、２－［８－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル］アセトアルデヒド（１．４０ｇ、粗生成物）を黄色固体として得、これを次のステップに直接使用した。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６８９．１．

【１４３６】

ステップ３．８－クロロ－２－（１－（８－メチル－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１４３７】

トルエン（３０ｍＬ）中の２－［８－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル］アセトアルデヒド（１．４ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｒｈ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{3}$Ｃｌ（１．６９ｇ、１．８３ｍｍｏｌ）を窒素下で加え、混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。完了時に、混合物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（１００％酢酸エチル）により精製して、次いでメタノール（３０ｍＬ）を用いて粉砕した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｍａｘ－ＲＰ　２５０×５０ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］；（Ｂ％：３７％～６７％、２１分）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（８－メチル－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（６１０ｍｇ、８１３μｍｏｌ、４０％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６６１．３．

【１４３８】

ステップ４．４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４－メチルシクロヘキサノン

【１４３９】

ギ酸（５ｍＬ）及びジクロロメタン（５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（８－メチル－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５６０ｍｇ、８４７μｍｏｌ）の溶液を、２０℃で１６時間撹拌した。完了時に、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）で洗浄し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（１００％酢酸エチル）により精製して、４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－４－メチルシクロヘキサノン（３１０ｍｇ、４９０μｍｏｌ、５７％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６１７．３．

【１４４０】

ステップ５．８－クロロ－２－（１－（４，４－ジフルオロ－１－メチルシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１４４１】
ジクロロメタン（３ｍＬ）中の４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－４－メチル－シクロヘキサノン（１５０ｍｇ、２４３μｍｏｌ）の溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド（７８．４ｍｇ、４８６μｍｏｌ）を０℃で滴下して加えた。混合物を、３５℃で２時間撹拌した。完了時に、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣を、分取ＴＬＣ（１００％酢酸エチル）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（４，４－ジフルオロ－１－メチル－シクロヘキシル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（７０ｍｇ、９８．４μｍｏｌ、４０％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６３９．２．

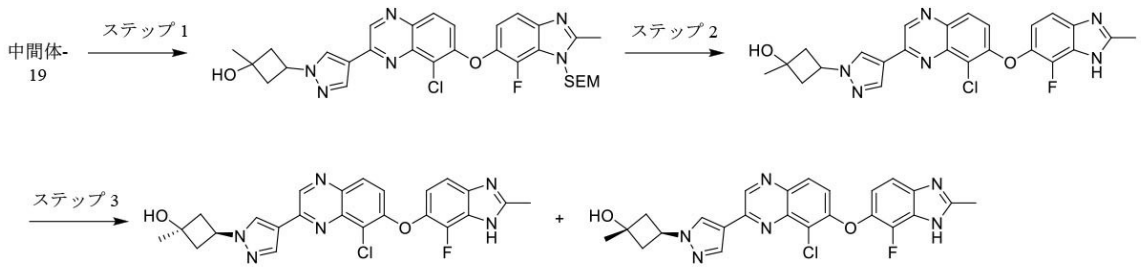
【１４４２】
ステップ６．８－クロロ－２－（１－（４，４－ジフルオロ－１－メチルシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び８－クロロ－２－（１－（４－フルオロ－１－メチルシクロヘキサ－３－エン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１４４３】
トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（４，４－ジフルオロ－１－メチル－シクロヘキシル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１６０ｍｇ、２５０μｍｏｌ）の溶液を、２０℃で１時間撹拌した。完了時に、混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：３２％～４２％、７分］により精製して、黄色固体として８－クロロ－２－［１－（４，４－ジフルオロ－１－メチル－シクロヘキシル）ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（５１．４ｍｇ、９８．６μｍｏｌ、３９％）及びオフホワイト固体として８－クロロ－２－［１－（４－フルオロ－１－メチル－シクロヘキス－３－エン－１－イル）ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（２３．４ｍｇ、４７．８μｍｏｌ、１９％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．４２（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．７０－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．１５－２（ｍ，４Ｈ），１．９５－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０９．０．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．５１－１２．１２（ｍ，１Ｈ），９．３６（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３４－５．２４（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８９．０．

【１４４４】
実施例８８．（１ｓ，３ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）

－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール及び（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノールの合成

【化１９０】



ステップ１．３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール

【１４４５】

無水テトラヒドロフラン（３ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［４－フルオロ－２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（１１０ｍｇ、１８５μｍｏｌ）の溶液に、０℃でメチルマグネシウムブロミド（ＴＨＦ中３Ｍ、１８５μＬ）を添加した。混合物を、０℃で２時間撹拌した。完了時に、混合物を０℃で飽和塩化アンモニウム（２０ｍＬ）でクエンチし、次いで水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～１／４）により精製して、３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール（１７０ｍｇ、２４０μｍｏｌ、６５％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０９．３．

【１４４６】

ステップ２．３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール

【１４４７】

トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［４－フルオロ－２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－メチル－シクロブタノール（１４０ｍｇ、１９８μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１９％～４９％、１０分）により精製して、３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール（７０．０ｍｇ、１４６μｍｏｌ、７４％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７９．１．

【１４４８】

ステップ３．（１ｓ，３ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－

メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール及び（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール

【１４４９】

３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール（７０．０ｍｇ、１４６μｍｏｌ）をＳＦＣ（塩基性条件、カラム：Ｄａｉｃｅｌ　ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＤ（２５０ｍｍ×３０ｍｍ、１０ｕｍ）、移動相：［０．１％水酸化アンモニウム／メタノール］、（Ｂ％：４５％～４５％、３．６分、合計実行５０分）により分離して、（１ｓ，３ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール（４４．５ｍｇ、９２．９μｍｏｌ、６４％）を白色の固体として、及び（１ｒ、３ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール（３．８ｍｇ、７．８９μｍｏｌ、５．４％）を白色固体として得た。

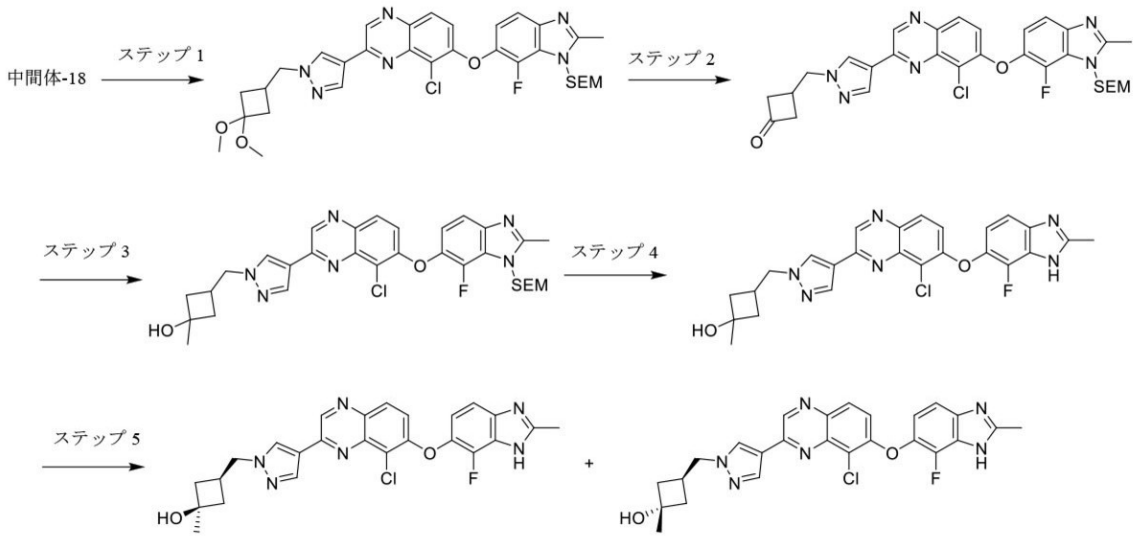
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　ｐｐｍ＝９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｓ，１Ｈ），４．６５（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６５－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ）．ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７８．９．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　ｐｐｍ＝９．３０（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，１Ｈ），５．１１－５．０４（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，７Ｈ），１．３６（ｓ，３Ｈ）．ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７８．９．

【１４５０】

実施例８９．（１ｓ，３ｓ）－３－（（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルシクロブタノール及び（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルシクロブタノールの合成

【化１９１】



ステップ１．８－クロロ－２－（１－（（３，３－ジメトキシシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１４５１】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－７－フルオロ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２７０ｍｇ、５１４μｍｏｌ）及び（３，３－ジメトキシシクロブチル）メチル　メタンスルホネート（１３８ｍｇ、６１７μｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１４２ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（８５．４ｍｇ、５１４μｍｏｌ）を加えた。混合物を、１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～０／１）により精製して、８－クロロ－２－（１－（（３，３－ジメトキシシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（２８０ｍｇ、４１６μｍｏｌ、８１％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６５３．３．

【１４５２】

ステップ２．３－（（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロブタノン

【１４５３】

ジクロロメタン（２．５ｍＬ）及びギ酸（２．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジメトキシシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－７－フルオロ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２６０ｍｇ、３９８μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム（２０ｍＬ）で希釈し、次いで酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わ

せた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～０／１）により精製して、３－（（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロブタノン（２３０ｍｇ、３６４μｍｏｌ、９１％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６０７．３．

【１４５４】

ステップ３．３－（（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルシクロブタノール

【１４５５】

無水テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の３－［［４－［８－クロロ－７－［４－フルオロ－２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロブタノン（２１０ｍｇ、３４６μｍｏｌ）の溶液に、０℃でマグネシウムメチルブロミド（ＴＨＦ中３Ｍ、３４６μＬ）を添加した。混合物を、０℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃で飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、次いで水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝２０：１）により精製して、３－（（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルシクロブタノール（６５．０ｍｇ、８３．４μｍｏｌ、２４％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６２３．３．

【１４５６】

ステップ４．３－（（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルシクロブタノール

【１４５７】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の３－［［４－［８－クロロ－７－［４－フルオロ－２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－１－メチル－シクロブタノール（６５．０ｍｇ、８３．４μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２１％～５１％、１０分）により精製して、３－（（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルシクロブタノール（３０．０ｍｇ、５９．０μｍｏｌ、７１％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４９３．２．

ステップ５．（１ｓ，３ｓ）－３－（（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルシクロブタノール及び（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルシクロブタノール

【１４５８】

３－（（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルシクロブタノール（３０．０ｍｇ、５９．０μｍｏｌ）をＳＦＣ（カラム：Ｄａｉｃｅｌ　ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＩＥ（２５０ｍｍ×３０ｍｍ、１０ｕｍ）、移動相：［ヘキサン－ＥｔＯＨ（０．１％水酸化アンモニウム］、（Ｂ％：５５％～５５％、１５分）により分離して、（１ｓ，３ｓ）－３－（（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルシクロブタノール（５．４ｍｇ、１１．０μｍｏｌ、１８％）を褐色固体として、及び（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－メチルシクロブタノール（２５．６ｍｇ、５１．３μｍｏｌ、８４％）をオフホワイト固体として得た。

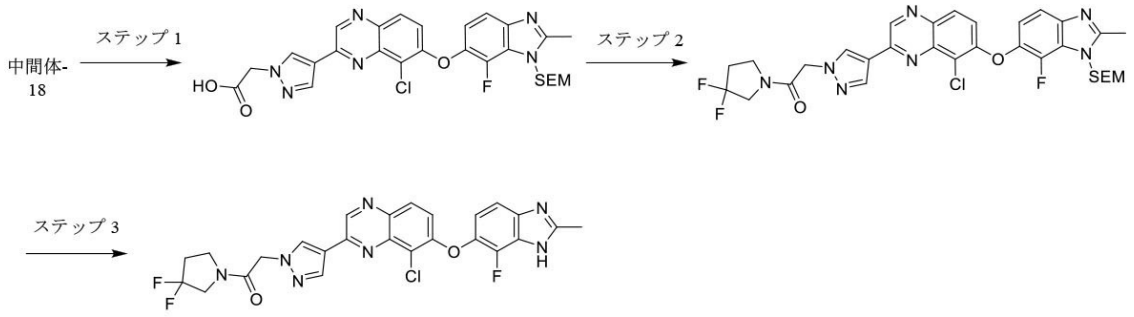
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　ｐｐｍ＝９．１３（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝７．２，８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０２－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ）．ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９２．９．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　ｐｐｍ＝９．１３（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝７．３，８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０２－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ）．ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９２．９．

【１４５９】

実施例９０．２－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）エタノンの合成

【化１９２】



ステップ１．２－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸

【１４６０】

無水テトラヒドロフラン（６ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－７－フルオロ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１３０ｍｇ、２４

８μｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（２９．７ｍｇ、７４３μｍｏｌ、鉱油中６０％）を加えた。混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。次いで、２－ブロモ酢酸（５１．６ｍｇ、３７１μｍｏｌ、２６．７μＬ）を添加した。混合物を、６０℃で１時間撹拌した。完了時に、混合物を、２５℃で水（２ｍＬ）でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、水（１ｍＬ）に溶解し、次いでｐＨ約６まで飽和クエン酸水溶液により酸性化した。次いで混合物を濾過し、濾過ケーキを収集して、２－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸（１４０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３４（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．１２（ｍ，２Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），５．０５（ｓ，２Ｈ），３．６０－３．５６（ｍ，２Ｈ），２．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９１－０．８２（ｍ，２Ｈ），０．０７（ｓ，９Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５８３．２．

【１４６１】

ステップ２．２－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）エタノン

【１４６２】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［４－フルオロ－２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］酢酸（１３０ｍｇ、２２３μｍｏｌ）及び３，３－ジフルオロピロリジン塩酸塩（４８．０ｍｇ、３３４μｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（８６．５ｍｇ、６６９μｍｏｌ、１１７μＬ）を加えた。次いで、ＥＤＣＩ（６４．１ｍｇ、３３４μｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（４５．２ｍｇ、３３４μｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。完了時に、混合物を水（２０ｍＬ）に注いで、ジクロロメタン（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）エタノン（（１６０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６７２．４．

【１４６３】

ステップ３．２－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）エタノン

【１４６４】

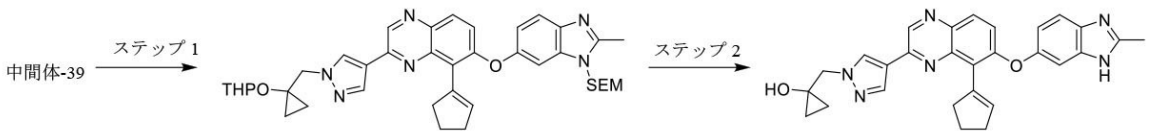
トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［４－フルオロ－２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）エタノン（１５０ｍｇ、２２３μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２０％～５０％、１０分）により精製して、２－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）エタノン（３３．８ｍｇ

、６２．３μｍｏｌ、２８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　ｐｐｍ＝９．３３（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３１－５．２１（ｍ，２Ｈ），４．１０（ｔ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８９－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．５９（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５４２．０．

【１４６５】

実施例９１．１－（（４－（（８－（シクロペンタ－１－エン－１－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロプロパノールの合成

【化１９３】



ステップ１．８－（シクロペンタ－１－エン－１－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）シクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１４６６】

水（０．４ｍＬ）及びシクロペンチルメチルエーテル（２ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）シクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１５０ｍｇ、２２７μｍｏｌ）、２－（シクロペンタ－１－エン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（８８．１ｍｇ、４５４μｍｏｌ）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（１６．５ｍｇ、２２．７μｍｏｌ）、炭酸セシウム（２２２ｍｇ、６８１μｍｏｌ）の混合物を脱気して、窒素で３回パージし、次いで、混合物を窒素雰囲気下で、８０℃で３時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、石油エーテル：酢酸エチル＝１：３）により精製して、８－（シクロペンタ－１－エン－１－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）シクロプロピル）メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１２０ｍｇ、１７３μｍｏｌ、７６％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６９３．４．

【１４６７】

ステップ２．１－（（４－（８－（シクロペンタ－１－エン－１－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロプロパノール

【１４６８】

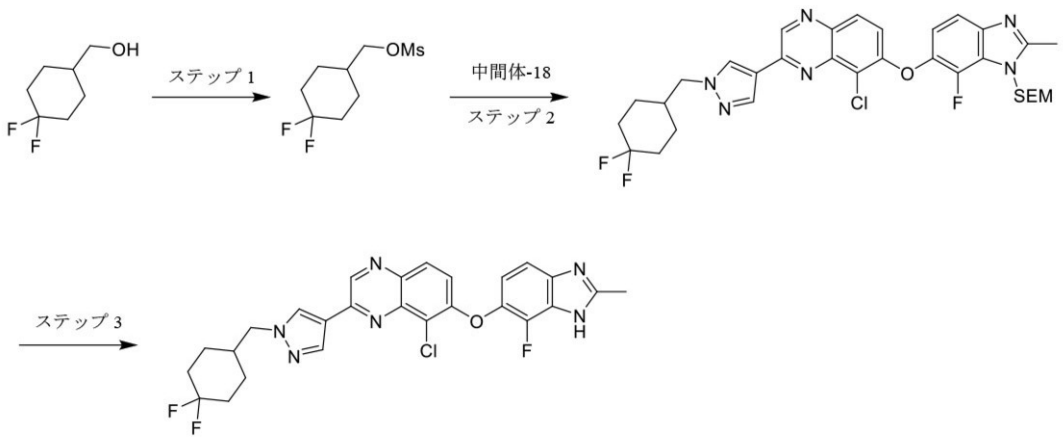
トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中の８－（シクロペンタ－１－エン－１－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）シクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イ

ル）キノキサリン（１２０ｍｇ、１７３μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１４～４４％、１０分）により精製して、１－（（４－（８－（シクロペンタ－１－エン－１－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロプロパノール（４４．３ｍｇ、９０．８μｍｏｌ、５２％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．２６（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０４（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．７２－５．５０（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｓ，２Ｈ），２．８６（ｄｔ，Ｊ＝２．０，７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．５５－２．５１（ｍ，２Ｈ），１．９６（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），０．７８－０．７４（ｍ，２Ｈ），０．７２－０．６８（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７９．０．

【１４６９】

実施例９２．８－クロロ－２－（１－（（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化１９４】



ステップ１．（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル　メタンスルホネート

【１４７０】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中の（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メタノール（３００ｍｇ、２ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（４３６ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（２９６ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、次いで混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物を、水（５ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（８ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチルメタンスルホネート（４９０ｍｇ、粗生成物）を淡赤色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝４．０９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０５－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．２２－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８４（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３６（ｍ，２Ｈ）．

【１４７１】

ステップ２．８－クロロ－２－（１－（（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－

（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１４７２】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）中の（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル　メタンスルホネート（１００ｍｇ、４３８ｕｍｏｌ）及び２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－７－フルオロ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２３０ｍｇ、４３８ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１８０ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で３時間撹拌した。完了時に、混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－７－フルオロ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３１０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６５７．３．

【１４７３】

ステップ３．８－クロロ－２－（１－（（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

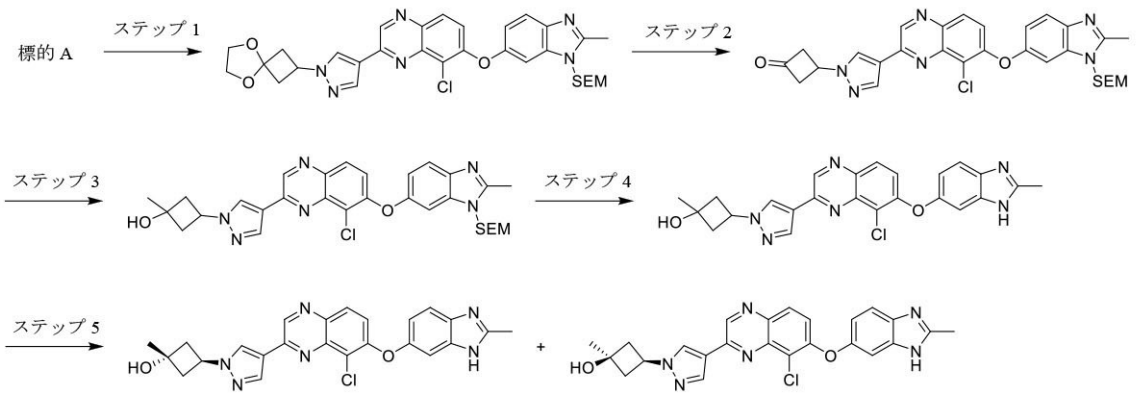
【１４７４】

トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－７－フルオロ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３００ｍｇ、４５６ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：３５％～６５％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－［１－［（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（４－フルオロ－２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（２０６ｍｇ、３９０ｕｍｏｌ、８５％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．２０（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，１Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ），２．８７－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０３（ｍ，３Ｈ），１．９２－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．３６（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５２６．９．

【１４７５】

実施例９３．（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール及び（１ｓ，３ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノールの合成

【化１９５】



ステップ１．２－（１－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１４７６】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３．５０ｇ、６．９０ｍｍｏｌ）及び２－ブロモ－５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン（２．１３ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（２．８６ｇ、２０．７ｍｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（１１５ｍｇ、６９０μｍｏｌ）を加えた。混合物を、１００℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１００：１～１０：１）により精製して、２－（１－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（３．５ｇ、５．４３ｍｍｏｌ、７９％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ６１９．１．

【１４７７】

ステップ２．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタノン

【１４７８】

ジクロロメタン（１８ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３．５ｇ、５．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、ギ酸（４２．７ｇ、９２８ｍｍｏｌ、３５ｍＬ）を加えた。混合物を、４０℃で１２時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水（２０ｍｌ）で希釈し、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液により、ｐＨ＝８～９まで塩基性化した。次いで混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１００：１～５０：１）により精製して、３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメ

チルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタノン（２．５ｇ、４．２６ｍｍｏｌ、７５％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５７５．３．

【１４７９】

ステップ３．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール

【１４８０】

無水テトラヒドロフラン（３ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（３００ｍｇ、５２２μｍｏｌ）の溶液に、０℃でマグネシウムメチルブロミド（ＴＨＦ中３Ｍ、５２２μＬ）を添加した。次いで、混合物を、０℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を、０℃で飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝８０：１～５０：１）により精製して、３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール（７５０ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、４９％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５９１．２．

【１４８１】

ステップ４．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール

【１４８２】

トリフルオロ酢酸（７．５ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－メチル－シクロブタノール（７５０ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。次いで、粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１０％～４０％、１０分）により精製して、３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－メチル－シクロブタノール（４７０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、８０％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４６１．１．

【１４８３】

ステップ５．（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール及び（１ｓ，３ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール

【１４８４】

３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－メチル－シクロブタ

ノール（４７０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）をＳＦＣ（塩基性条件、カラム：ＤａｉｃｅｌＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＧ（２５０ｍｍ×３０ｍｍ、１０ｕｍ）、移動相：［ヘプタン－エチルアルコール（０．１％水酸化アンモニウム］、（Ｂ％：４０％～４０％、１５分）により分離して、（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－メチルシクロブタノール（３３０ｍｇ、７１５μｍｏｌ、７０％）を白色固体として、及び（１ｓ，３ｓ）－３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－メチル－シクロブタノール（２８．０ｍｇ、５４．７μｍｏｌ、５．４％）を白色固体として得た。

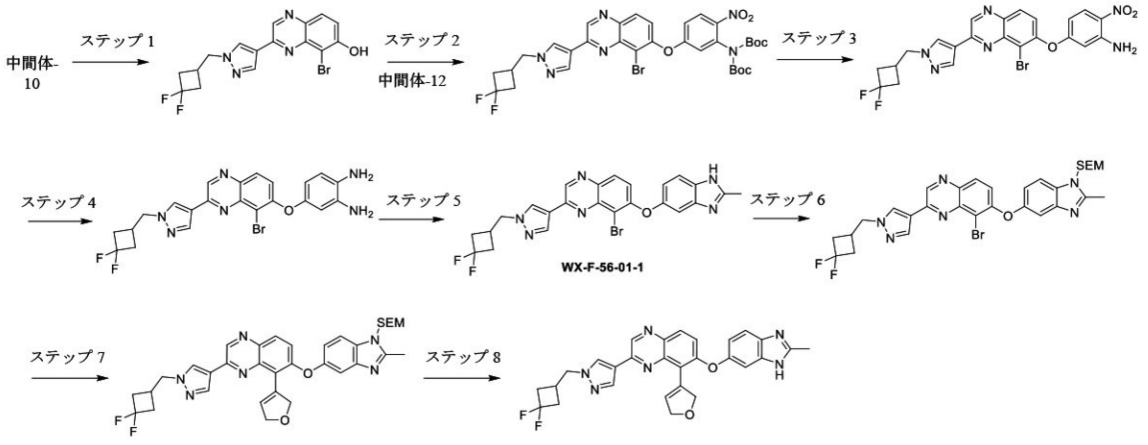
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　ｐｐｍ　１２．５７－１２．０７（ｍ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｓ，１Ｈ），４．６５（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６４－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４６１．０．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　ｐｐｍ　δ＝１２．７１－１２．１０（ｍ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｓ，１Ｈ），５．１１－５．０３（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．５２（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．４８（ｍ，３Ｈ），１．３６（ｓ，３Ｈ）．ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４６１．０．

【１４８５】

実施例９４．２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－（２，５－ジヒドロフラン－３－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化１９６】



ステップ１．５－ブロモ－３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール

【１４８６】

クロロホルム（１５ｍＬ）中の３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－オール（９００ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（１．０１ｇ、５．６９ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（２８８ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）、及び塩化ニッケル（ＩＩ）（３６９ｍｇ、２

．８５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で２時間撹拌した。完了時、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～３／１）により精製して、５－ブロモ－３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－オール（１．６ｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　３９７．１．

【１４８７】

ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［５－［５－ブロモ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－ニトロ－フェニル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート

【１４８８】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－オール（１．２５ｇ、３．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（８７４ｍｇ、６．３３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（５－フルオロ－２－ニトロ－フェニル）カルバメート（１．６９ｇ、４．７４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～５／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［５－［５－ブロモ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－ニトロ－フェニル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート（２．４ｇ、２．６２ｍｍｏｌ、８３％）を褐色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　７３２．９．

【１４８９】

ステップ３．５－（（５－ブロモ－３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）オキシ）－２－ニトロアニリン

【１４９０】

ジクロロメタン（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［５－［５－ブロモ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－ニトロ－フェニル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート（２．２ｇ、３．０１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を加えた。混合物を、２０℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～３／１）により精製して、５－（（５－ブロモ－３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）オキシ）－２－ニトロアニリン（１．１ｇ、１．８６ｍｍｏｌ、６２％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５３３．０．

【１４９１】

ステップ４．４－（（５－ブロモ－３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）オキシ）ベンゼン－１，２－ジアミン

【１４９２】

エタノール（２０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の５－［５－ブロモ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－ニトロ－アニリン（１ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、鉄粉（５２６ｍｇ、９．４１ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（１．０１ｇ、１８．８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で２時間撹拌した。完了時、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、４－（（５－ブ

ロモ－３－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル）オキシ）ベンゼン－１，２－ジアミン（１ｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋１８］$^{+}$　５０２．８．

【１４９３】

ステップ５．８－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）オキシ）キノキサリン

【１４９４】

メタノール（２０ｍＬ）中の４－［５－ブロモ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシベンゼン－１，２－ジアミン（１ｇ、１．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、スルファミン酸（３８７ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ）及び１，１，１－トリメトキシエタン（１．２０ｇ、９．９７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２０℃で２時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール＝１／０～４／１）により精製して、８－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）オキシ）キノキサリン（８００ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ、７２％）を赤色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），７（ｓ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７０（ｓ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｓ，１Ｈ），２．５５（ｓ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋１８］$^{+}$　５２４．９．

【１４９５】

ステップ６．８－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）オキシ）キノキサリン

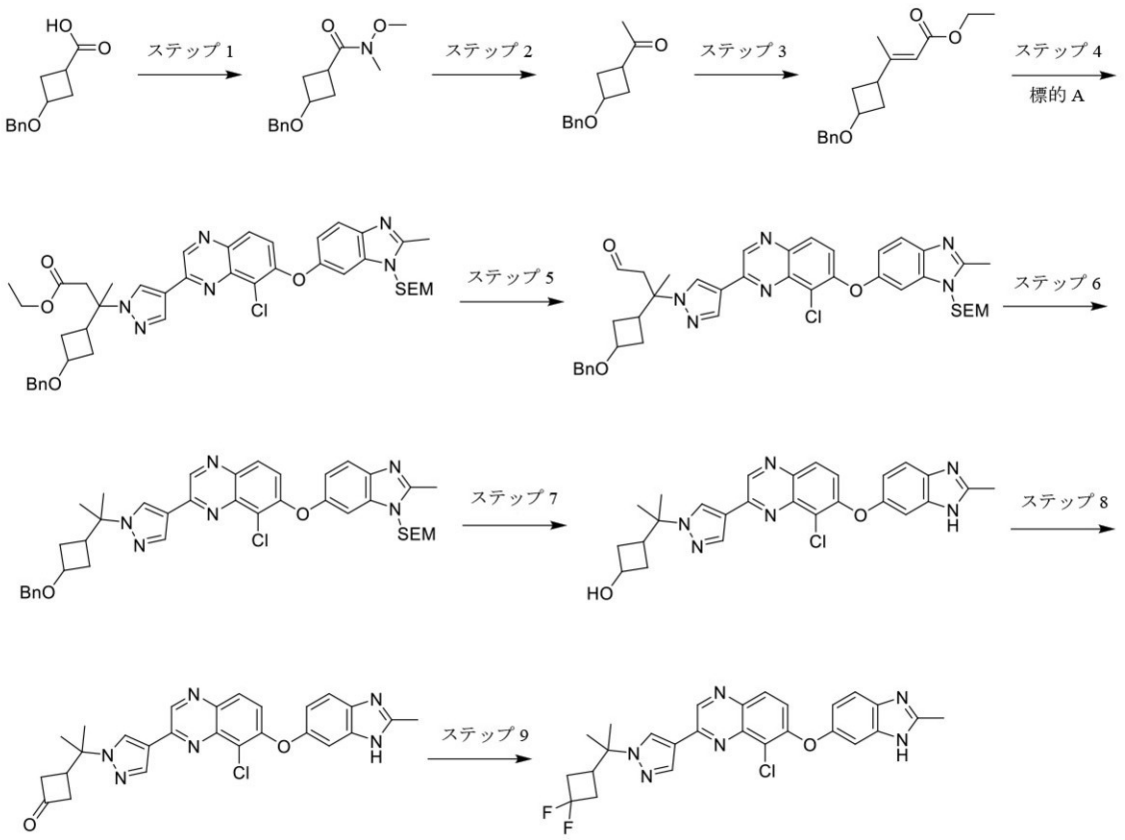
【１４９６】

無水テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の８－ブロモ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（５６０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（８５．３ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を添加した。混合物を、０℃で０．５時間撹拌した。次いで（２－（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン（３５５ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を２０℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール＝１／０～５／１）により精製して、８－ブロモ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）オキシ）キノキサリン（１７０ｍｇ、２４６μｍｏｌ、２３％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．１４（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄｄ，Ｊ＝４．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝６．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．０４（ｍ，１Ｈ），５．６９－５．４４（ｍ，２Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７０－３．５１（ｍ，２Ｈ），２．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１２．４Ｈｚ，３Ｈ），２．６５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），２．５５－２．４４（ｍ，２Ｈ），０．９７－０．７４（ｍ，２Ｈ），－０．０４－－０．１４（ｍ，９Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６５７．０．

【１４９７】
ステップ７．２－［［５－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－（２．５－ジヒドロフラン－３－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン
【１４９８】
ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の２－［［５－［５－ブロモ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５０．０ｍｇ、７６．３ｕｍｏｌ）の溶液に、２－（２，５－ジヒドロフラン－３－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（４４．９ｍｇ、２２９ｕｍｏｌ）、メタンスルホナト（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，４，６－トリ－ｉ－プロピル－１，１’－ビフェニル）（２－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）（６．５ｍｇ、７．６３ｕｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３１．６ｍｇ、２２９ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素下、１００℃で１時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（酢酸エチル：メタノール＝２０：１）により精製して、２－［［５－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－（２，５－ジヒドロフラン－３－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチルベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５０．０ｍｇ、６９．８ｕｍｏｌ、９２％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６４５．１．
【１４９９】
ステップ８．２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－（２，５－ジヒドロフラン－３－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン
【１５００】
トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中の２－［［５－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－（２，５－ジヒドロフラン－３－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３０ｍｇ、４６．５μｍｏｌ）の溶液を、２０℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１６％～４６％、１０分）により精製して、２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－（２，５－ジヒドロフラン－３－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（８．８ｍｇ、１７．１μｍｏｌ、３６．７％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　９．０７－８．９７（ｍ，１Ｈ），８．２３－８．１０（ｍ，２Ｈ），７．９５－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０７－６．９８（ｍ，１Ｈ），６．６５（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４３－５．２４（ｍ，２Ｈ），４．９７－４．８２（ｍ，２Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８６－２．７６（ｍ，３Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．３９（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１５．０．
【１５０１】
実施例９５．３－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－２－イル）シクロブタノール及び３－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－２－イル）シクロブタン－１－オ

ン及び８－クロロ－２－（１－（２－（３，３－ジフルオロシクロブチル）プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール）－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化１９７】



ステップ１．３－（ベンジルオキシ）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルシクロブタンカルボキサミド

【１５０２】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）中の３－ベンジルオキシシクロブタンカルボン酸（５ｇ、２４．２ｍｍｏｌ）及びＮ－メトキシメタンアミン（３．５５ｇ、３６．３ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１２．５ｇ、９６．９ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１３．８ｇ、３６．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（２５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、次いでブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１）により精製して、３－ベンジルオキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－シクロブタンカルボキサミド（５ｇ、１９．０ｍｍｏｌ、７８％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．２７（ｓ，５Ｈ），４．４８－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．０６－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６０（ｍ，３Ｈ），３．２３－３．１４（ｍ，３Ｈ），３．０５－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２４（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　２５０．１．

【１５０３】

ステップ２．１－（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）エタノン

【１５０４】

テトラヒドロフラン（２５ｍＬ）中の３－ベンジルオキシ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－シクロブタンカルボキサミド（５ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）の溶液に、メチルマグネシウ

ムブロミド（１Ｍ、２６ｍＬ、２６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素雰囲気下、０℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を、０℃で飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、水（５０ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、１－（３－ベンジルオキシシクロブチル）エタノン（４ｇ、１７．６ｍｍｏｌ、８８％）を褐色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．３８－７．２７（ｍ，５Ｈ），４．４９－４．３９（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．９４（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５３－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ）．

【１５０５】

ステップ３．（Ｅ）－エチル　３－（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）ブタ－２－エノエート

【１５０６】

テトラヒドロフラン（３６ｍＬ）中のエチル　２－ジエトキシホスホリルアセテート（４．７４ｇ、２１．１ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（８４５ｍｇ、２１．１ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を加え、混合物を０℃で０．５時間撹拌した。次いで、１－（３－ベンジルオキシシクロブチル）エタノン（３．６０ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、窒素雰囲気下、２５℃で１１．５時間撹拌した。完了時に、反応混合物を０℃で水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～３／１）により精製して、エチル（Ｅ）－３－（３－ベンジルオキシシクロブチル）ブタ－２－エノエート（４．３０ｇ、１５．３ｍｍｏｌ、８７％）を褐色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．４２－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．７４－５．５６（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），４．２３－４．０８（ｍ，２Ｈ），４．０２－３．８７（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０７（ｍ，３Ｈ），１．９９－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．２３（ｍ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　２７５．１．

【１５０７】

ステップ４．エチル　３－（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ブタノエート

【１５０８】

アセトニトリル（２０ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（７２０ｍｇ、４．７３ｍｍｏｌ）及びエチル（Ｅ）－３－（３－ベンジルオキシシクロブチル）ブタ－２－エノエート（１．３０ｇ、４．７３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製して、エチル　３－（３－ベンジルオキシシクロブチル）－３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］ブタノエート（１．７０ｇ、２．１５ｍｍｏｌ、５４％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７８１．５．

【１５０９】
ステップ５．３－（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ブタナール
【１５１０】
ジクロロメタン（７５ｍＬ）中のエチル　３－（３－ベンジルオキシシクロブチル）－３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］ブタノエート（１．５０ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（１Ｍ、９．６ｍＬ、９．６ｍｍｏｌ）を－７０℃で滴下して加えた。混合物を、窒素雰囲気下、－７０℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を－７０℃でメタノール（５ｍＬ）でゆっくりとクエンチし、次いで２５℃に加温した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、３－（３－ベンジルオキシシクロブチル）－３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］ブタナール（１．４０ｇ、１．５４ｍｍｏｌ、８０％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７３９．３．
【１５１１】
ステップ６．２－（１－（２－（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン
【１５１２】
トルエン（１４ｍＬ）中の３－（３－ベンジルオキシシクロブチル）－３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］ブタナール（１．４０ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｒｈ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{3}$Ｃｌ（１．７６ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、窒素雰囲気下、１２０℃で１２時間撹拌した。完了時、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）及び逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、２－［［６－［３－［１－［１－（３－ベンジルオキシシクロブチル）－１－メチル－エチル］ピラゾール－４－イル］－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３２０ｍｇ、３６５μｍｏｌ、１９％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７０９．３．
【１５１３】
ステップ７．３－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－２－イル）シクロブタノール
【１５１４】
ジクロロメタン（３ｍＬ）中の２－［［６－［３－［１－［１－（３－ベンジルオキシシクロブチル）－１－メチル－エチル］ピラゾール－４－イル］－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３００ｍｇ、４２２μｍｏｌ）の溶液に、トリブロモボラン（３１７ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を、窒素雰囲気下で、０℃で０．５時間撹拌した。完了時に、反応混合物を０℃で水（５ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相

：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：９％～３９％、１０分）により精製して、３－［１－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－メチル－エチル］　シクロブタノール（１３０ｍｇ、２６３μｍｏｌ、６２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．９１－１１．５７（ｍ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．８８－８．７１（ｍ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３２－４．５８（ｍ，１Ｈ），３．８４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．０５（ｍ，３Ｈ），１．６８－１．４７（ｍ，８Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８９．０．

【１５１５】

ステップ８．３－（２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－２－イル）シクロブタノン

【１５１６】

ジクロロメタン（１ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．１ｍＬ）中の３－［１－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－メチル－エチル］シクロブタノール（９５．０ｍｇ、１９４μｍｏｌ）の溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１２３ｍｇ、２９１μｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を、窒素雰囲気下で、２５℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を、０℃で飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、次いで水（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１１％～４１％、１０分）により精製して３－［１－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－メチル－エチル］　シクロブタノン（７０．０ｍｇ、１４３μｍｏｌ、７３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．９７－１１．５４（ｍ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．８６（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０３（ｓ，５Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），１．６９（ｓ，６Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８７．０．

【１５１７】

ステップ９．８－クロロ－２－（１－（２－（３，３－ジフルオロシクロブチル）プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１５１８】

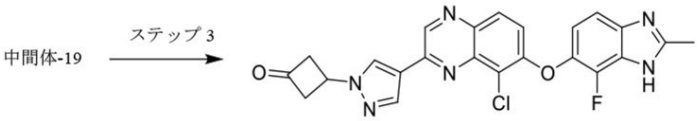
ジクロロメタン（１ｍＬ）中の３－［１－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－メチル－エチル］シクロブタノン（４０．０ｍｇ、８２．１μｍｏｌ）の溶液に、ビス（２－メトキシエチル）アミノ硫黄トリフルオリド（１８１ｍｇ、８２１μｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を、窒素雰囲気下で、０℃で０．１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を、０℃で飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、次いで水（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１

８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２５％～４５％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－［１－［１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－１－メチルエチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（２６．５ｍｇ、５１．６μｍｏｌ、６２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．７２－１１．８８（ｍ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８３－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），１．６５（ｓ，６Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０８．９．

【１５１９】

実施例９６．３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタノンの合成

【化１９８】



ステップ１．３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタノン

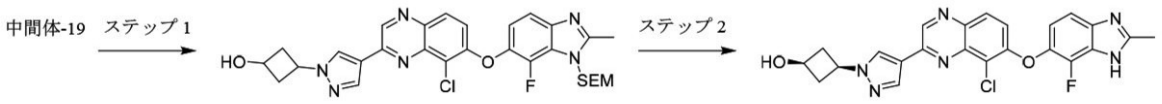
【１５２０】

トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［４－フルオロ－２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（３０．０ｍｇ、５１．０μｍｏｌ）の混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１９％～４９％、１０分）により精製して、３－［４－［８－クロロ－７－［（４－フルオロ－２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（１５．３ｍｇ、３２．７μｍｏｌ、６５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝９．３３（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４４－５．２９（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６４（ｍ，４Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６２．９．

【１５２１】

実施例９７．（１ｓ，３ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタノールの合成

【化１９９】



ステップ１．３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタノール

【１５２２】

エタノール（３ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［４－フルオロ－２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（３００ｍｇ、５０６μｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１９ｍｇ、５０６μｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を０℃で飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝２０：１）により精製して、３－［４－［８－クロロ－７－［４－フルオロ－２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノール（２００ｍｇ、３３３μｍｏｌ、６６％）を白色固体として得た。．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．３４－９．３２（ｍ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９７－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，２Ｈ），５．６５（ｓ，２Ｈ），５．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．４５（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８４－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），２．４７－２．３９（ｍ，２Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），－０．０７（ｓ，９Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５９５．２．

【１５２３】

ステップ２．（１ｓ，３ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタノール

【１５２４】

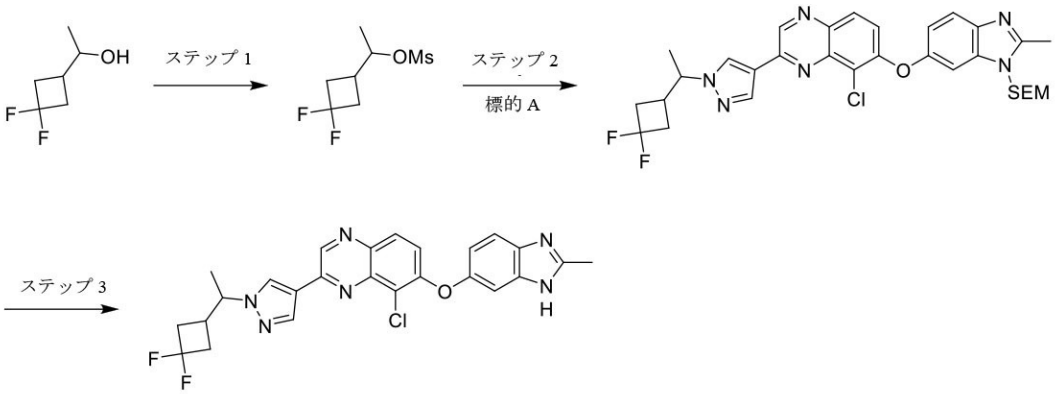
トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中の３－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタノール（２００ｍｇ、３４０μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１６％～４６％、１０分）により精製して、（１ｓ，３ｓ）－３－［４－［８－クロロ－７－［（４－フルオロ－２－メチル－３Ｈ－ベンズゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノール（８４．５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、５４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．９８－１２．０５（ｍ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），５．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．４５（ｍ，１Ｈ），４．０８－３．９５（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．７４（ｍ，

２Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．４６－２．３９（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６４．９．

【１５２５】

実施例９８．８－クロロ－２－（１－（１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化２００】



ステップ１．１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）エチル　メタンスルホネート

【１５２６】

ジクロロメタン（１ｍＬ）中の１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）エタノール（１００ｍｇ、７３４μｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１１１ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）及びメタンスルホニルクロリド（１００ｍｇ、８８１μｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時に、反応混合物を０℃で水（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）エチル　メタンスルホネート（１５７ｍｇ、粗生成物）を褐色油状物として得、これを次のステップに直接使用した。

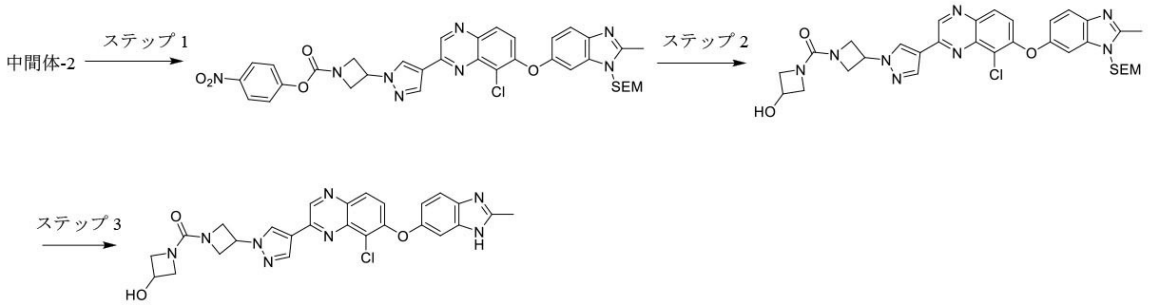
【１５２７】

ステップ２．８－クロロ－２－（１－（１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１５２８】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２００ｍｇ、３９４μｍｏｌ）及び１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）エチル　メタンスルホネート（１１８ｍｇ、５５２μｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１０９ｍｇ、７８８μｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（６．５５ｍｇ、３９．４μｍｏｌ）を加えた。混合物を、１００℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製して、８－クロロ－２－（１－（１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１３０ｍｇ、２０４μｍｏｌ、５１％）を褐色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６２５．３．

【１５２９】
ステップ３．８－クロロ－２－（１－（１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン
【１５３０】
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１３０ｍｇ、２０７μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１６％～４６％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－［１－［１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）エチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（４１．９ｍｇ、８４．７μｍｏｌ、４０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １２．９２－１１．８４（ｍ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６５－４．４６（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．４７－２．３９（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４９５．０．
【１５３１】
実施例９９．（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－イル）（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）メタノンの合成
【化２０１】



ステップ１．４－ニトロフェニル ３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート
【１５３２】
ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の２－［［６－［３－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５００ｍｇ、８８９ｕｍｏｌ）及び（４－ニトロフェニル）カルボノクロリデート（１７９ｍｇ、８８９ｕｍｏｌ）の混合物に、トリエチルアミン（１８０ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）を窒素下で一度に添加した。混合物を、２０℃で撹拌し、２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、４－ニトロフェニル ３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６

－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（０．６ｇ、５７８ｕｍｏｌ、６５％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　７２７．４

【１５３３】

ステップ２．（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－イル）（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）メタノン

【１５３４】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中の（４－ニトロフェニル）３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、４１３μｍｏｌ）及びアゼチジン－３－オール塩酸塩（１３５．５８ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４１．７ｍｇ、４１３μｍｏｌ、５７．４μＬ）を２５℃で一度に添加した。２５℃で１６時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－イル）（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）メタノン（８０ｍｇ、９６．８μｍｏｌ、２４％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　６６１．４．

【１５３５】

ステップ３．（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－イル）（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）メタノン

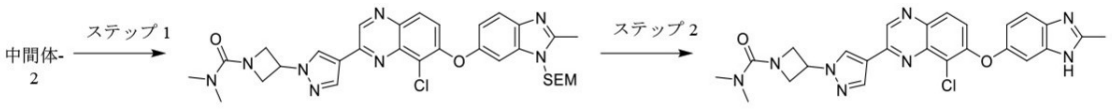
【１５３６】

トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）中の（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－イル）（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）メタノン（８０ｍｇ、１２１μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：７％～３７％、１０分）により精製して、（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－イル）（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）メタノン（２６．４ｍｇ、４９．８μｍｏｌ、４１％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．２０（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，２Ｈ），５．４１－５．２９（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４５（ｍ，２Ｈ），４．４４－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．１９（ｍ，２Ｈ），３．８３（ｄｄ，Ｊ＝４．４，９．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５３１．０．

【１５３７】

実施例１００．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアゼチジン－１－カルボキサミドの合成

【化２０２】



ステップ１．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアゼチジン－１－カルボキサミド

【１５３８】

ジクロロメタン（４ｍＬ）中の２－（１－（アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１５０ｍｇ、２６７μｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルカルバモイルクロリド（２８．７ｍｇ、２６７μｍｏｌ、２４．５μＬ）の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８１．０ｍｇ、８０１μｍｏｌ、１１１μＬ）を０℃で加えた。混合物を、０℃で３０分間撹拌した。完了時に、反応混合物を２０℃で水（５ｍＬ）でクエンチし、次いでジクロロメタン（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアゼチジン－１－カルボキサミド（８０ｍｇ、１２５μｍｏｌ、４７％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６３３．４．

【１５３９】

ステップ２．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアゼチジン－１－カルボキサミド

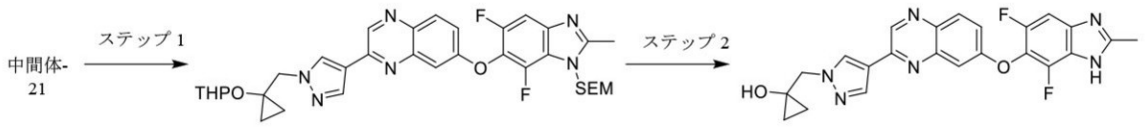
【１５４０】

トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－アゼチジン－１－カルボキサミド（７０ｍｇ、１１１μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１１％～４１％、１０分）により精製して、３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－アゼチジン－１－カルボキサミド（２５．３ｍｇ、５０．１μｍｏｌ、４５％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．２１－９．０７（ｍ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．０２－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，２Ｈ），５．３８－５．２８（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．４９（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．３９（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｓ，６Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０３．０．

【１５４１】

実施例１０１．１－（（４－（７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロプロパノールの合成

【化２０３】



ステップ１．７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）シクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１５４２】

トルエン（２ｍｌ）中の７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（８０．０ｍｇ、１５７μｍｏｌ）、（１－テトラヒドロピラン－２－イルオキシシクロプロピル）メタノール（３２．５ｍｇ、１８９μｍｏｌ）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（４７．７ｍｇ、２３６μｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（６１．９ｍｇ、２３６μｍｏｌ）の混合物を脱気して、窒素雰囲気で３回パージし、次いで、混合物を窒素雰囲気下、６０℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）シクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（５０ｍｇ、３７．７μｍｏｌ、２４％）を、黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６６３．１．

【１５４３】

ステップ２．１－（（４－（７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロプロパノール

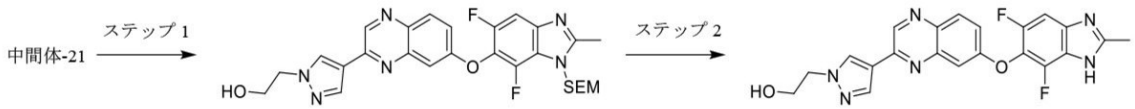
【１５４４】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）シクロプロピル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（５０ｍｇ、７５．４μｍｏｌ）の溶液を、２０℃で１時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１７％～４４％、９分）により精製して、１－（（４－（７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロプロパノール（１０．４ｍｇ、２３．３μｍｏｌ、３１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１１（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝２．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｓ，２Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），０．８３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４４９．０．

【１５４５】

実施例１０２．２－（４－（７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノールの合成

【化２０４】



ステップ１．２－（４－（７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノール

【１５４６】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）中の２－［［５，７－ジフルオロ－２－メチル－６－［３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イルオキシ－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（７０ｍｇ、１３８μｍｏｌ）の溶液に、１，３－ジオキソラン－２－オン（３６．４ｍｇ、４１３μｍｏｌ）を添加した。混合物を、１４０℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を減圧下で濃縮して、２－（４－（７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノール（７０ｍｇ、粗生成物）を褐色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５５３．３．

【１５４７】

ステップ２．２－（４－（７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノール

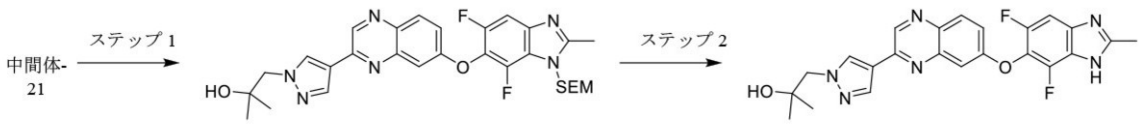
【１５４８】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－（４－（７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノール（７０ｍｇ、１２７μｍｏｌ）の溶液を、２０℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１７％～４７％、１０分）により精製して、２－（４－（７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノール（３０．１ｍｇ、７０．６μｍｏｌ、５６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１０（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝２．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝１．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４２３．０．

【１５４９】

実施例１０３．１－（４－（７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オールの合成

【化２０５】



ステップ１．１－（４－（７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール

【１５５０】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（６０ｍｇ、１１８μｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（７６．９ｍｇ、２３６μｍｏｌ）及び２，２－ジメチルオキシラン（２５．５ｍｇ、３５４μｍｏｌ）を添加した。混合物を、１００℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、１－（４－（７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール（６０ｍｇ、粗生成物）を褐色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５８１．１．

【１５５１】

ステップ２．１－（４－（７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール

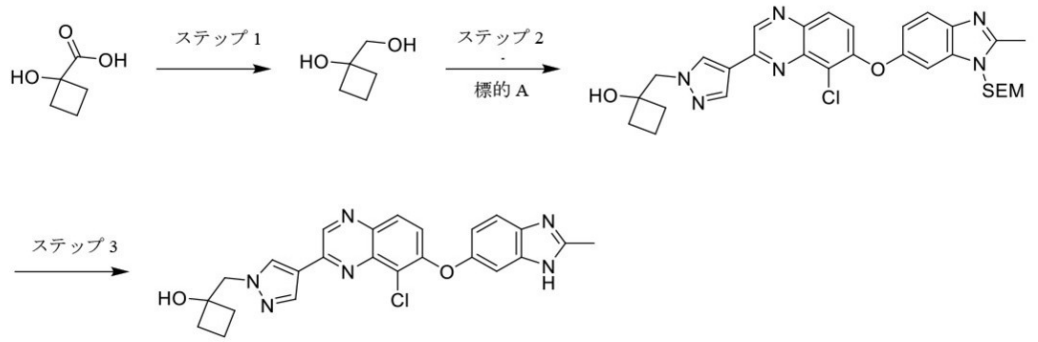
【１５５２】

トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中の１－（４－（７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール（６０ｍｇ、１０３μｍｏｌ）の溶液を、２０℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２２％～５２％、７分）により精製して、１－（４－（７－（（５，７－ジフルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール（２２．１ｍｇ、４８．０μｍｏｌ、４７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．０９（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝２．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｓ，２Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），１．２１（ｓ，６Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４５１．０．

【１５５３】

実施例１０４．１－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロブタノールの合成

【化２０６】



ステップ１．１－（ヒドロキシメチル）シクロブタノール

【１５５４】

テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の水素化アルミニウムリチウム（６５３ｍｇ、１７．２ｍｍｏｌ）の溶液を脱気して、窒素で３回パージした。次いでテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の１－ヒドロキシシクロブタンカルボン酸（５００ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ）を２５℃で滴下して加えた。次いで、混合物を、７０℃で１時間撹拌した。完了時に、混合物を硫酸ナトリウム四水和物（２０ｇ）でクエンチした。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１～０／１）により精製して、１－（ヒドロキシメチル）シクロブタノール（３５０ｍｇ、３．４３ｍｍｏｌ、７９％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　３．７３－３．５８（ｍ，２Ｈ），２．８６（ｓ，１Ｈ），２．３５－１．９７（ｍ，５Ｈ），１．８７－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．３９（ｍ，１Ｈ）．

【１５５５】

ステップ２．１－（４－（（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロブタノール

【１５５６】

トルエン（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１００ｍｇ、１９７μｍｏｌ）、１－（ヒドロキシメチル）シクロブタノール（４０ｍｇ、３９１μｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（７７．６ｍｇ、２９５μｍｏｌ）、及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル（５９．８ｍｇ、２９５μｍｏｌ）の混合物を脱気して、窒素で３回パージした。次いで混合物を、窒素雰囲気下、６０℃で１６時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／２）により精製して、１－（（４－（（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロブタノール（１００ｍｇ、１６９μｍｏｌ、８５％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５９１．２．

【１５５７】

ステップ３．１－（４－（（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロブタノール

【１５５８】

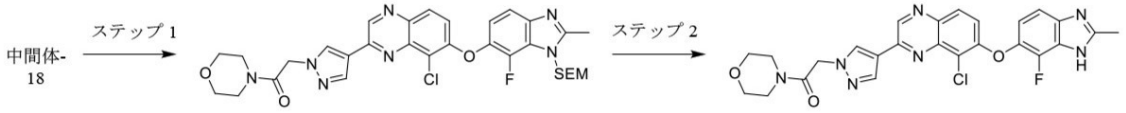
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の１－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロブタノール（１００ｍｇ、１６９μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１０分間撹拌した。完了時に、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２５％～３５％、７分）により精製して、１－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロブタノール（３６．２ｍｇ、７７．２μｍｏｌ、４５％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．２２（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．５８（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６１．０．

【１５５９】

実施例１０５．２－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－モルホリノエタノンの合成

【化２０７】



ステップ１．２－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－モルホリノエタノン

【１５６０】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－７－フルオロ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、１９０μｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（５３ｍｇ、３８１μｍｏｌ）及び２－クロロ－１－モルホリノ－エタノン（３４ｍｇ、２１０μｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［４－［８－クロロ－７－［４－フルオロ－２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－モルホリノ－エタノン（１５０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６５２．３．

【１５６１】

ステップ２．２－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－モルホリノエタノン

【１５６２】

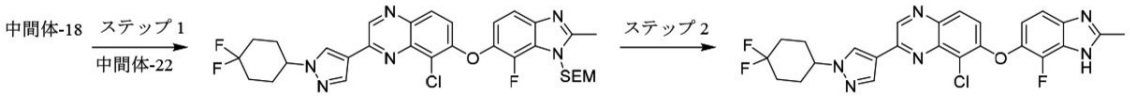
トリフルオロ酢酸（１．８ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［４－フルオロ－２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イ

ル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－モルホリノ－エタノン（１５０ｍｇ、２３０μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｃ１８　１５０×２５×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１２％～４２％、１０分）により精製して、２－（４－（８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－モルホリノエタノン（３０．９ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ、２６％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３８（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，２Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），３．６９－３．４４（ｍ，８Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５２１．９．

【１５６３】

実施例１０６．８－クロロ－２－（１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化２０８】



ステップ１．８－クロロ－２－（１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１５６４】

ジメチルスルホキシド（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１５０ｍｇ、２８５μｍｏｌ）及び４，４－ジフルオロシクロヘキシルメタンスルホネート（１２２ｍｇ、５７１μｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１８６ｍｇ、５７１μｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（４７．４ｍｇ、２８５μｍｏｌ）を添加した。次いで混合物を、８０℃で１６時間撹拌した。完了時に、混合物を水（１０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、８－クロロ－２－（１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１８０ｍｇ、２７９μｍｏｌ、９７％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６４３．２．

【１５６５】

ステップ２．８－クロロ－２－（１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１５６６】

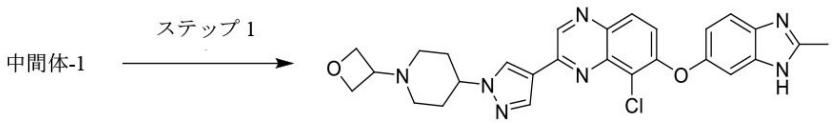
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－７－フルオロ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１８０ｍｇ、２７９μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１０分間撹拌した。完了時に、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニ

トリル］、（Ｂ％：３３％～６３％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－（１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１００ｍｇ、１９０μｍｏｌ、６８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．２２（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝７．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６０－４．４３（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．２２（ｍ，６Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１２．９．

【１５６７】

実施例１０７．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化２０９】



ステップ１．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１５６８】

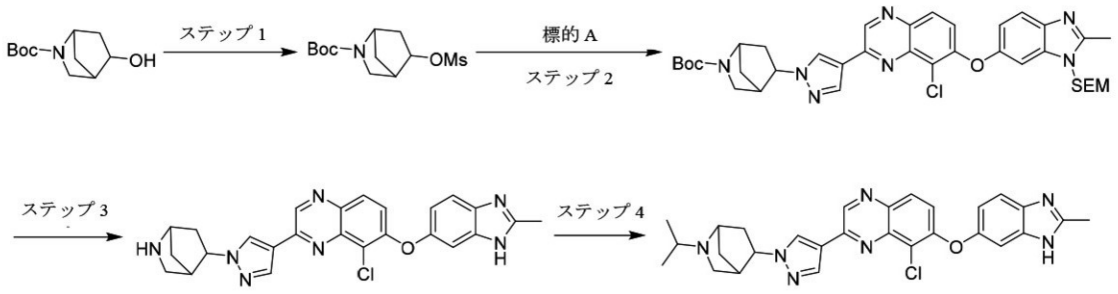
メタノール（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（５０ｍｇ、１０８ｕｍｏｌ）及びオキセタン－３－オン（２３．５ｍｇ、３２６ｕｍｏｌ）の溶液に、酢酸ナトリウム（１１．６ｍｇ、１４１ｕｍｏｌ）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２０．５ｍｇ、３２６ｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で６時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１８％～４８％、９分）により精製して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（４７．６ｍｇ、９２．４ｕｍｏｌ、７７％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．１２（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－４．６８（ｍ，２Ｈ），４．６７－４．６０（ｍ，２Ｈ），４．３８－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．５７（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｄｄ，Ｊ＝３．６，９．２Ｈｚ，３Ｈ），２．１８－２．０４（ｍ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１６．１．

【１５６９】

実施例１０８．２－（１－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び８－クロロ－２－（１－（２－イソプロピル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４

－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化２１０】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　５－メチルスルホニルオキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート

【１５７０】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　５－ヒドロキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（４０３ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（７１２ｍｇ、７．０３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、０℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（４０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　５－メチルスルホニルオキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（５５０ｍｇ、粗生成物）をオレンジ色油状物として得た。

【１５７１】

ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル　５－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート

【１５７２】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（４００ｍｇ、７８９ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（３２７ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　５－（メチルスルホニル）オキシ）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（４６０ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１４時間撹拌した。完了時に、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％のギ酸条件、９０％～９５％、５分）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　５－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、３６％）をオレンジ色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７０２．６．

【１５７３】

ステップ３．２－（１－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１５７４】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　５－（４－（８－クロロ－７－（

（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（２００ｍｇ、２８３ｕｍｏｌ）の溶液を、３０℃で１時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：３％～３３％、１０分）により精製して、２－（１－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（３９．３ｍｇ、８３．４ｕｍｏｌ、２９％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１３．２０－１１．５４（ｍ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９３（ｄｄ，Ｊ＝４．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｓ，１Ｈ），３．１４－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．８５（ｓ，１Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．７１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７２．１．

【１５７５】

ステップ４．８－クロロ－２－（１－（２－イソプロピル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

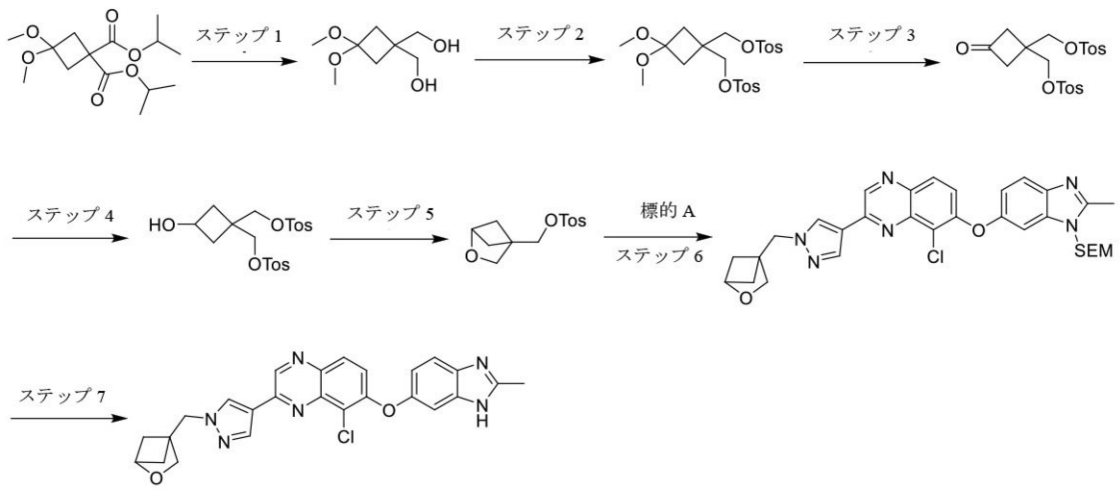
【１５７６】

メタノール（１ｍＬ）中の２－（１－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（６０．０ｍｇ、１２７ｕｍｏｌ）、アセトン（２２．２ｍｇ、３８１ｕｍｏｌ）の溶液に、メタノール（０．５ｍＬ）中の塩化亜鉛（２２．５ｍｇ、１６５ｕｍｏｌ）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（３５．０ｍｇ、１６５ｕｍｏｌ）の溶液を加えた。混合物を、２０℃で１２時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１０．４ｍｇ、１６５ｕｍｏｌ）及び酢酸ナトリウム（１３．４ｍｇ、１６５ｕｍｏｌ）を加え、混合物を２０℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を、水（０．２ｍＬ）でクエンチし、次いで減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：５％～３５％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－（１－（２－イソプロピル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（９．０ｍｇ、１７．５ｕｍｏｌ、１４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１２．９５－１１．５１（ｍ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｄｄ，Ｊ＝３．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｓ，２Ｈ），３．０１－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｔｄ，Ｊ＝６．０，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１４．１．

【１５７７】

実施例１０９．２－（１－（２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化２１１】



ステップ１．（３，３－ジメトキシシクロブタン－１，１－ジイル）ジメタノール

【１５７８】

テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中のジイソプロピル　３，３－ジメトキシシクロブタン－１，１－ジカルボキシレート（１０ｇ、３４．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化アルミニウムリチウム（３．９５ｇ、１０４ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ加えた。混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。混合物をテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）で希釈し、次いで水（４ｍＬ）、１５％水酸化ナトリウム（４ｍＬ）、及び水（１２ｍＬ）を滴下により加えて注意深くクエンチした。懸濁液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～０／１）により精製して、（３，３－ジメトキシシクロブタン－１，１－ジイル）ジメタノール（３．８９ｇ、２２．０８ｍｍｏｌ、６４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝４．４７（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３５（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，４Ｈ），３（ｓ，６Ｈ），１．７７（ｓ，４Ｈ）．

【１５７９】

ステップ２．（３，３－ジメトキシシクロブタン－１，１－ジイル）ビス（メチレン）ビス（４－メチルベンゼンスルホネート）

【１５８０】

ピリジン（４０ｍＬ）中の［１－（ヒドロキシメチル）－３，３－ジメトキシ－シクロブチル］メタノール（３．８９ｇ、２２．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（１２．６ｇ、６６．２３ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を、０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１）により精製して、（３，３－ジメトキシシクロブタン－１，１－ジイル）ビス（メチレン）ビス（４－メチルベンゼンスルホネート）（４．５ｇ、１２．１３ｍｍｏｌ、５５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝７．７４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，４Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，４Ｈ），３．９３（ｓ，４Ｈ），２．８９（ｓ，６Ｈ），２．４３（ｓ，６Ｈ），１．８５（ｓ，４Ｈ）．

【１５８１】

ステップ３．（３－オキソシクロブタン－１，１－ジイル）ビス（メチレン）ビス（４－メチルベンゼンスルホネート）

【１５８２】

アセトニトリル（７ｍＬ）中の（３，３－ジメトキシシクロブタン－１，１－ジイル）ビス（メチレン）ビス（４－メチルベンゼンスルホネート）（１．０６ｇ、２．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化水素／ジオキサン（４Ｍ、２．７３ｍＬ）を加えた。混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（３－オキソシクロブタン－１，１－ジイル）ビス（メチレン）ビス（４－メチルベンゼンスルホネート）（８６０ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝７．８２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，４Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，４Ｈ），４．２３（ｓ，４Ｈ），２．９２（ｓ，４Ｈ），２．４９（ｓ，６Ｈ）．

【１５８３】

ステップ４．（３－ヒドロキシシクロブタン－１，１－ジイル）ビス（メチレン）ビス（４－メチルベンゼンスルホネート）

【１５８４】

テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の（３－オキソシクロブタン－１，１－ジイル）ビス（メチレン）ビス（４－メチルベンゼンスルホネート）（８６０ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１４８ｍｇ、３．９２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム（３０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～１／１）により精製して、（３－ヒドロキシシクロブタン－１，１－ジイル）ビス（メチレン）ビス（４－メチルベンゼンスルホネート）（７９０ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、９１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝７．７４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，４Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，４Ｈ），５．０９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，４Ｈ），２．４３（ｓ，６Ｈ），１．９９－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５７（ｍ，２Ｈ）．

【１５８５】

ステップ５．２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－４－イルメチル　４－メチルベンゼンスルホネート

【１５８６】

テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の（３－ヒドロキシシクロブタン－１，１－ジイル）ビス（メチレン）ビス（４－メチルベンゼンスルホネート）（７９０ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（２１５ｍｇ、５．３８ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を０℃で加えた。混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム（３０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／１）により精製して、２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－４－イルメチル　４－メチルベンゼンスルホネート（１４０ｍｇ、４９０ｕｍｏｌ、２７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．５４（ｓ，１Ｈ），４．３０（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｓ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５６－１．５２（ｍ，２Ｈ）．

【１５８７】

ステップ６．２－（１－（２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

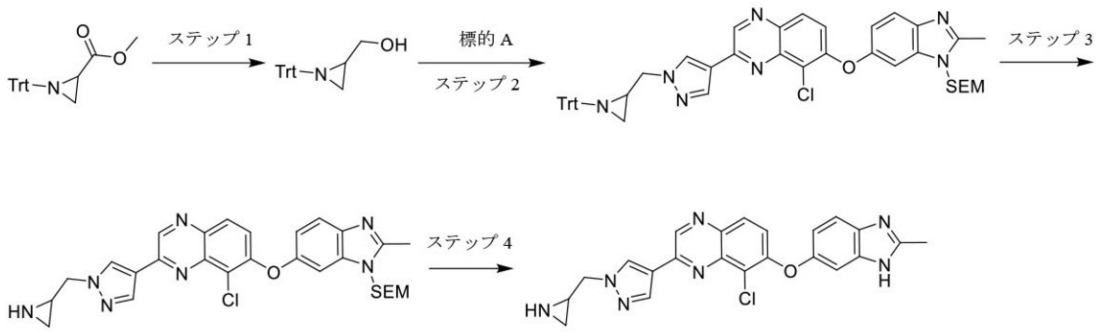
【１５８８】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、９８．６ｕｍｏｌ）及び２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－４－イルメチル　４－メチルベンゼンスルホネート（６３．５ｍｇ、１１８ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（８１．８ｍｇ、２９６ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（１－（２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１５０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０３．３．

【１５８９】
ステップ７．２－（１－（２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１５９０】
トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－４－イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１４０ｍｇ、２３２ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１３％～４３％、１０分）により精製して、２－（１－（２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（２２．７ｍｇ、４７．９ｕｍｏｌ、２１％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．３１（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．２，８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｓ，２Ｈ），４．４６（ｓ，１Ｈ），３．５１（ｓ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ），１．４９－１．４２（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７３．１．

【１５９１】
実施例１１０．２－（１－（アジリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化２１２】



ステップ１．（１－トリチルアジリジン－２－イル）メタノール
【１５９２】
テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中のメチル　１－トリチルアジリジン－２－カルボキシレート（７００ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素リチウム（１６４ｍｇ、７．５４ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を、２０℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を０℃で飽和塩化アンモニウム（１０ｍＬ）でクエンチし、次いで水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（１－トリチルアジリジン－２－イル）メタノール（９００ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．４５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，６Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，９Ｈ），３．８７（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｄｄ，Ｊ＝２．８，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．５６（ｑｄ，Ｊ＝３．２，６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）．
【１５９３】
ステップ２．８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－トリチルアジリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン
【１５９４】
ジクロロメタン（６ｍＬ）中の（１－トリチルアジリジン－２－イル）メタノール（２８０ｍｇ、８８７ｕｍｏｌ）及び２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３００ｍｇ、５９２ｕｍｏｌ）の溶液に、トリフェニルホスフィン（２３３ｍｇ、８８７ｕｍｏｌ）を添加した。次いで、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（１７９ｍｇ、８８７ｕｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を２５℃で１時間撹拌した。完了時、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－トリチルアジリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（３５０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、６６％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．２８（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝１．６，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，６Ｈ），７．３３－７．２５（ｍ，８Ｈ），７．２３－７．１６（ｍ，３Ｈ），７．０９－６．９９（ｍ，１Ｈ），５．６４－５．５１（ｍ，２Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５８－３．４４（ｍ，２Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７３（ｄｄ，Ｊ＝２．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），０．８８－０．７５（ｍ，２Ｈ），－０．０７（ｓ，４Ｈ），－０．１４－－０．１７（ｍ，５Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　８０４．１．
【１５９５】
ステップ３．２－（１－（アジリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン
【１５９６】
ジクロロメタン（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－トリチルアジリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール

－４－イル）キノキサリン（１００ｍｇ、１２４ｕｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）を加えた。混合物を、２０℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（１－（アジリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１００ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５６２．２．

【１５９７】

ステップ４．２－（１－（アジリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

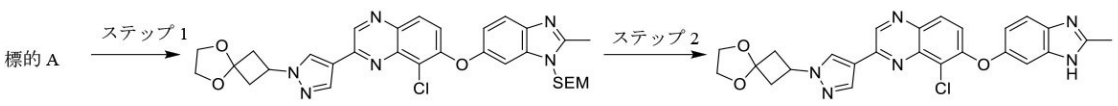
【１５９８】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－（１－（アジリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（６０ｍｇ、１０７ｕｍｏｌ）の溶液を、２０℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：５％～２５％、１０分）により精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］　、（Ｂ％：１７％～４７％、９分）により再精製して、２－（１－（アジリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１４．６ｍｇ、３３．９ｕｍｏｌ、３２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．２３（ｓ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），７－６．８６（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．１２－４（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４５（ｍ，３Ｈ），２．３７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．４５－１．２９（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４３２．１．

【１５９９】

実施例１１１．２－（１－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化２１３】



ステップ１．２－（１－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１６００】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（５００ｍｇ、

９８０ｕｍｏｌ）及び２－ブロモ－５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン（２１０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（４０８ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）及びをヨウ化カリウム（１６ｍｇ、９９ｕｍｏｌ）添加した。混合物を、１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１００：１～１０：１）により精製して、２－（１－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（３６０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、５２％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６１９．３．

【１６０１】

ステップ２．２－（１－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

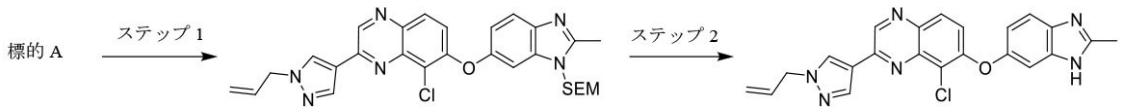
【１６０２】

トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中の２－（１－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（５０ｍｇ、８１ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：：３５％～６５％、９分）により精製して、２－（１－（５，８－ジオキサスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（８．７ｍｇ、１７．７ｕｍｏｌ、２２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝１２．３９－１２．１８（ｍ，１Ｈ），９．３１（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２７－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．８９（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．８３（ｍ，２Ｈ），２．９６－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．４６（ｍ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８９．１．

【１６０３】

実施例１１２．２－（１－アリルピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化２１４】



ステップ１．２－［［６－［３－（１－アリルピラゾール－４－イル）－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチルシラン

【１６０４】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダ

ゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチルシラン（１００ｍｇ、１９７ｕｍｏｌ）の混合物に、水素化ナトリウム（１５．８ｍｇ、３９４ｕｍｏｌ、鉱油中６０％）を０℃で加えた。混合物を、０℃で０．５時間撹拌した。次いで、３－ブロモプロプ－１－エン（４０．０ｍｇ、３３０．６５ｕｍｏｌ）を加え、混合物を２０℃で１．５時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－［［６－［３－（１－アリルピラゾール－４－イル）－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチルシラン（１２０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５４７．１．

【１６０５】

ステップ２．２－（１－アリルピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

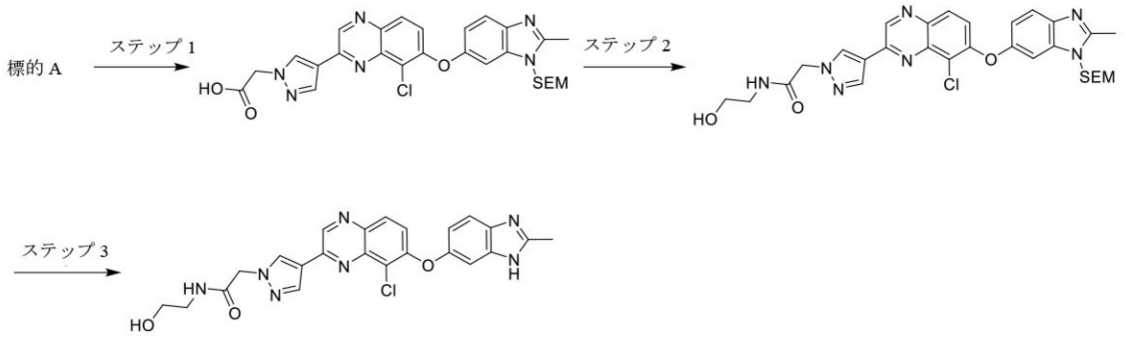
【１６０６】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－［［６－［３－（１－アリルピラゾール－４－イル）－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、１８３ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１５％～４５％、７分）により精製して、２－（１－アリルピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（５０．４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、６６％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３５（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１７－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．１７－６．０２（ｍ，１Ｈ），５．３３－５．１７（ｍ，２Ｈ），４．９１（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４１７．１．

【１６０７】

実施例１１３．２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アセトアミドの合成

【化２１５】



ステップ１．２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］酢酸

【１６０８】

テトラヒドロフラン（８ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾー

ル－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２００ｍｇ、３９４ｕｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（５０．０ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を添加した。混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。次いで、２－ブロモ酢酸（８０．０ｍｇ、５７６ｕｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で１．５時間撹拌した。完了時に、反応混合物を、２５℃で水（２ｍＬ）でクエンチし、次いで飽和クエン酸でｐＨ＝６に調整した。混合物を濾過し、濾過ケーキを収集して、２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］酢酸（２００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、８６％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５６５．２．

【１６０９】

ステップ２．２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アセトアミド

【１６１０】

アセトニトリル（３ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］酢酸（１００ｍｇ、１７７ｕｍｏｌ）の溶液に、トリス（２，２，２－トリフルオロエチル）ボレート（１２０ｍｇ、３９０ｕｍｏｌ）及び２－アミノエタノール（１７ｍｇ、２７８ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。完了時に、混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％水酸化アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：４５％～８０％、６分）により精製して、２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アセトアミド（６０ｍｇ、９８．８ｕｍｏｌ、５５％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０８．２．

【１６１１】

ステップ３．２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アセトアミド

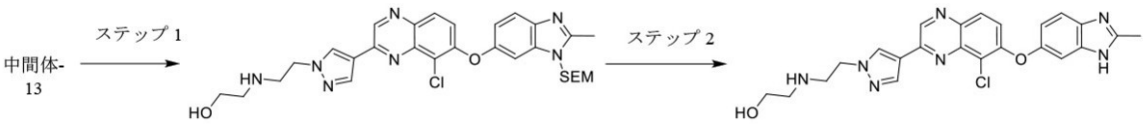
【１６１２】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アセトアミド（３５ｍｇ、５８ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：８％～３８％、７分）により精製して、２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アセトアミド（２３．６ｍｇ、４９．５ｕｍｏｌ、８６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３５（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｂｒ．ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．０２（ｍ，１Ｈ），５．０１－４．８８（ｍ，２Ｈ），４．８５－４．６５（ｍ，１Ｈ），３．４５（ｂｒ．ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２２－３．１７（ｍ，２Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７８．１．

【１６１３】

実施例１１４．２－［２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチルアミノ］エタノールの合成

【化２１６】



ステップ１．２－［２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチルアミノ］エタノール

【１６１４】

２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル　メタンスルホネート（５００ｍｇ、７９５ｕｍｏｌ）及び２－アミノエタノール（９７１ｍｇ、１５．９ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で４時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、２－［２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチルアミノ］エタノール（０．２２ｇ、２９６ｕｍｏｌ、３７％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５９４．５．

【１６１５】

ステップ２．２－［２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチルアミノ］エタノール

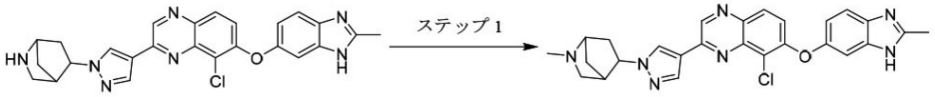
【１６１６】

トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）中の２－［２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチルアミノ］エタノール（０．２２ｇ、３７０ｕｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。完了時、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１％～３０％、１０分）により精製して、２－［２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチルアミノ］エタノール（６３．６ｍｇ、１３７ｕｍｏｌ、３７％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．４０（ｓ，１Ｈ），８．９２－８．６９（ｍ，２Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｄｄ，Ｊ＝２．３，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７２－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．０８（ｂｒ．ｓ，２Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６４．１．

【１６１７】

実施例１１５．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化２１７】



ステップ１．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

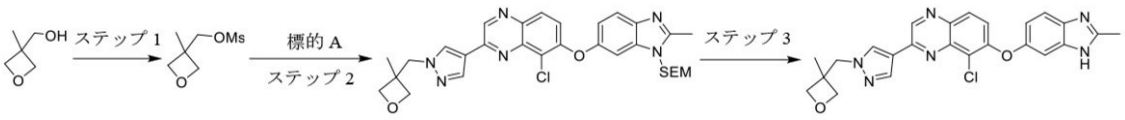
【１６１８】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の２－（１－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（６０．０ｍｇ、１２７ｕｍｏｌ）の溶液に、ギ酸（１２２ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）及びパラホルムアルデヒド（７６．４ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で１３時間撹拌した。完了時、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：３％～３３％、１０分）により精製して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（５５．５ｍｇ、１１４ｕｍｏｌ、８９％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １３．０５－１０．５１（ｍ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０３－４．９６（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｓ，１Ｈ），３．１１－３．０４（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．８１（ｓ，４Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３７（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２２－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４８６．１．

【１６１９】

実施例１１６．２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アセトアミドの合成

【化２１８】



ステップ１．（３－メチルオキセタン－３－イル）メチル メタンスルホネート

【１６２０】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中の（３－メチルオキセタン－３－イル）メタノール（３００ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（８９１ｍｇ、１．２３ｍＬ）及びメタンスルホニルクロリド（５０４ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、０℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を２５℃で飽和重炭酸ナトリウム溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、次いで酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（３－メチルオキセタン－３－イル）メチルメタンスルホネート（５００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として

得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　４．５１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｓ，２Ｈ），３．０７（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｓ，３Ｈ）．

【１６２１】

ステップ２．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３－メチルオキセタン－３－イル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１６２２】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１５０ｍｇ、２９５ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１２２ｍｇ、８８７ｕｍｏｌ）、ヨウ化カリウム（４９．１ｍｇ、２９５ｕｍｏｌ）、及び（３－メチルオキセタン－３－イル）メタンスルホネート（９０．０ｍｇ、４９９ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３－メチルオキセタン－３－イル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２２０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５９１．３．

【１６２３】

ステップ３．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［（３－メチルオキセタン－３－イル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン

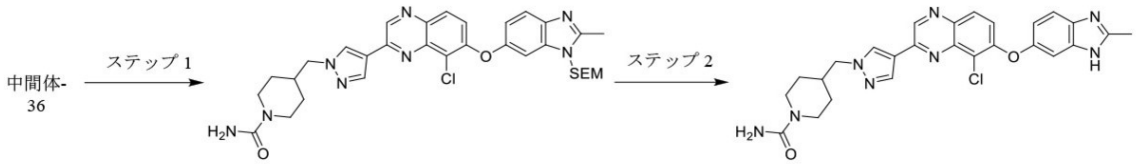
【１６２４】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３－メチルオキセタン－３－イル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１５０ｍｇ、２５３ｕｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（７７０ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１％～３０％、７分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［（３－メチルオキセタン－３－イル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（６５．６ｍｇ、１４２ｕｍｏｌ、５６％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．４４（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，２Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９９－６．９３（ｍ，１Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５４（ｓ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６１．１．

【１６２５】

実施例１１７．４－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキサミドの合成

【化２１９】



ステップ１．４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキサミド

【１６２６】

ジクロロメタン（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（４－ピペリジルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２００ｍｇ、３３０ｕｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（１３０ｍｇ、９９０ｕｍｏｌ）の溶液に、イソシアナト（トリメチル）シラン（４６ｍｇ、４００ｕｍｏｌ、５３μＬ）を０℃で添加した。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により精製して、４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキサミド（１００ｍｇ、１５５ｕｍｏｌ、４６％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ６４７．２．

【１６２７】

ステップ２．４－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキサミド

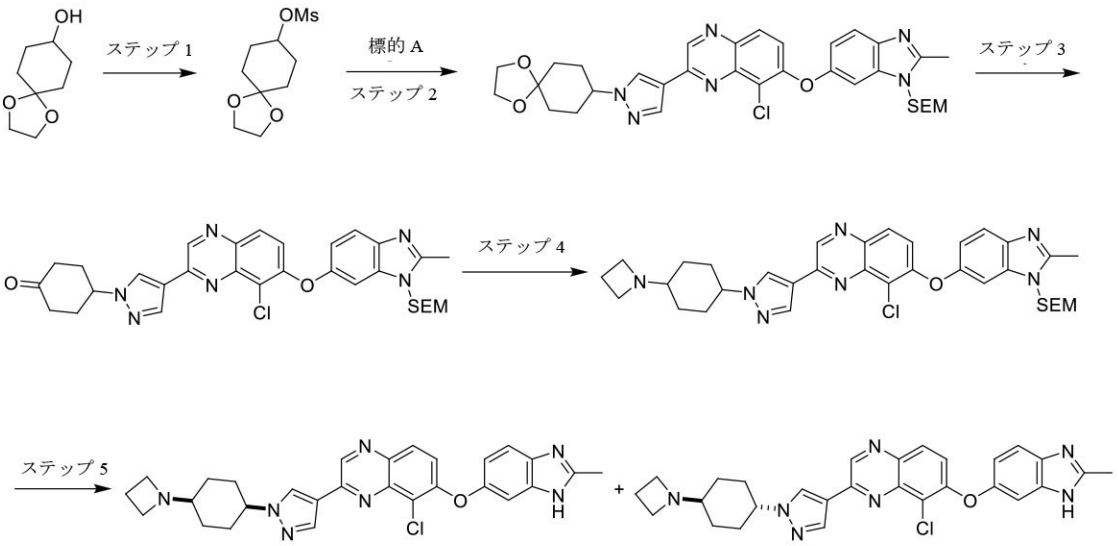
【１６２８】

トリフルオロ酢酸（０．７ｍＬ）中の４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキサミド（７０ｍｇ、１０８ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（塩基性条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１５％～４５％、９分）により精製して、４－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキサミド（２７．６ｍｇ、５３．５ｕｍｏｌ、４８％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ＝１２．１６－１１．９１（ｍ，１Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．２７－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．８８（ｍ，１Ｈ），５．６１（ｓ，２Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７４－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．４９（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．１７（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ５１７．１．

【１６２９】

実施例１１８．２－（１－（（１ｓ，４ｓ）－４－（アゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び２－（１－（（１ｒ，４ｒ）－４－（アゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化２２０】



ステップ１．１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル メタンスルホネート

【１６３０】

ジクロロメタン（６ｍＬ）中の１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－オール（５００ｍｇ、３．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（５４３ｍｇ、４．７４ｍｍｏｌ、３６７μＬ）及びトリエチルアミン（６４０ｍｇ、６．３２ｍｍｏｌ、８８０μＬ）を加えた。混合物を、０℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル メタンスルホネート（８００ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ４．７６（ｔｄ，Ｊ＝３．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８９－３．８４（ｍ，４Ｈ），３．１７（ｓ，３Ｈ），１．９３－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．７３－１．５０（ｍ，４Ｈ）．

【１６３１】

ステップ２．２－（１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１６３２】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）中の１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル メタンスルホネート（３７３ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（４００ｍｇ、７８９ｕｍｏｌ）、ヨウ化カリウム（１３１ｍｇ、７８９ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（７７１ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝２

０／１～１０／１）により精製して、２－（１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（６００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６４７．２．

【１６３３】

ステップ３．４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロヘキサノン

【１６３４】

ジクロロメタン（６ｍＬ）中の２－（１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（６００ｍｇ、９２７ｕｍｏｌ）の溶液に、ギ酸（３ｍＬ）を加えた。混合物を、４０℃で１６時間撹拌した。完了時に、反応混合物を減圧下で濃縮して、４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロヘキサノン（６００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０３．１．

【１６３５】

ステップ４．２－（１－（４－（アゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１６３６】

メタノール（５ｍＬ）中の４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロヘキサノン（２５０ｍｇ、４１４ｕｍｏｌ）及びアゼチジン（１１６ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）の溶液に、トリエチルアミン（１２６ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）及び酢酸（３７３ｍｇ、６．２２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１７６ｍｇ、８２９ｕｍｏｌ）を、０℃で２回に分けて（わずかに発熱）で加えた。反応混合物を４０℃で１６時間撹拌した。完了時に、反応混合物を濾過し、濾液を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、２－（１－（４－（アゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１００ｍｇ、１５６ｕｍｏｌ　３６％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６４４．２．

【１６３７】

ステップ５．２－（１－（（１ｓ，４ｓ）－４－（アゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び２－（１－（（１ｒ，４ｒ）－４－（アゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１６３８】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－（１－（４－（アゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（６５ｍｇ、１０１ｕｍｏｌ）の溶液を、２０℃で３０分間

撹拌した。完了時に、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１０％～２０％、１２分）により精製して、ＳＦＣ（カラム：Ｄａｉｃｅｌ ＣｈｉｒａｌＰａｋ ＩＧ（２５０×３０ｍｍ、１０ｕｍ）；移動相：［０．１％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ ＭＥＯＨ］；（Ｂ％：５５％～５５％、６．１分、６０分）で更に分離して、２－（１－（（１ｓ，４ｓ）－４－（アゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（９．１ｍｇ、１７．７ｕｍｏｌ、１８％）を黄色固体として及び２－（１－（（１ｒ，４ｒ）－４－（アゼチジン－１－イル）シクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１６．８ｍｇ、３２．７ｕｍｏｌ、３１％）を黄色ゴム状物として得た。

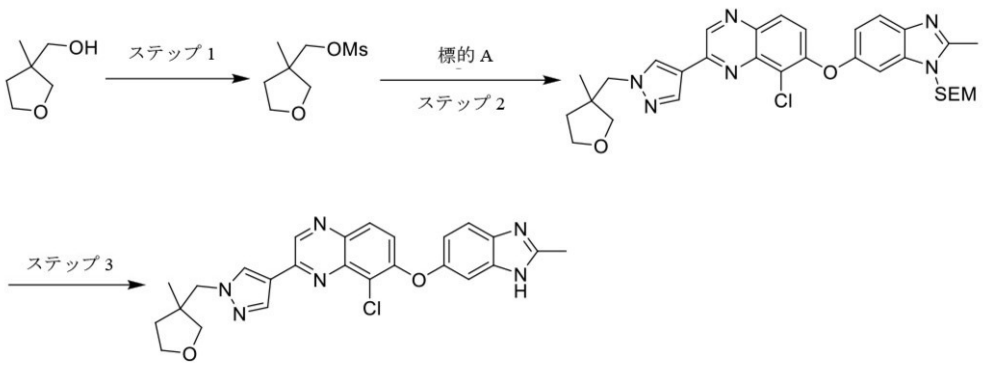
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １２．４４－１２．１６（ｍ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．１１（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．１９（ｍ，１Ｈ），３．０９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，４Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｓ，１Ｈ），２．２０－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９３（ｔｄ，Ｊ＝６．４，１３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８３－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ５１４．１．

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．６５－１０．５１（ｍ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．０３（ｍ，２Ｈ），４．４１－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．０４（ｍ，４Ｈ），３．２７（ｓ，１Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１３－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３６（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ５１４．１．

【１６３９】

実施例１１９．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成

【化２２１】



ステップ１．（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）メチル メタンスルホネート

【１６４０】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中の（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）メタノール（５００ｍｇ、４．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．３１ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）及びメタンスルホニルクロリド（７３９ｍｇ、６．４６ｍｍｏｌ）を０℃で

加えた。混合物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃で水（１５ｍＬ）でクエンチし、次いでジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）メチルメタンスルホネート（６００ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ、７２％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）　δ　４．０６（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｄｔ，Ｊ＝６．４，８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７４－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．４０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），１．９０－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７０（ｄｄｄ，Ｊ＝６．０，８．０，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２０（ｓ，３Ｈ）．

【１６４１】

ステップ２．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１６４２】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１５０ｍｇ、２９６ｕｍｏｌ）及び（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）メチル　メタンスルホネート（７４．７ｍｇ、３８５ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（２８９ｍｇ、８８７ｕｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（４９．１ｍｇ、２９６ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１５０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０５．３．

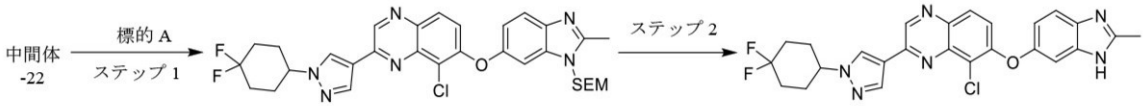
【１６４３】

ステップ３．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン

【１６４４】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１３０ｍｇ、２１５ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２２％～３２％、７分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［（３－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（４３．５ｍｇ、９１．２ｕｍｏｌ、４３％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３４（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８１－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），１．９８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７１－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．０２（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７５．１．

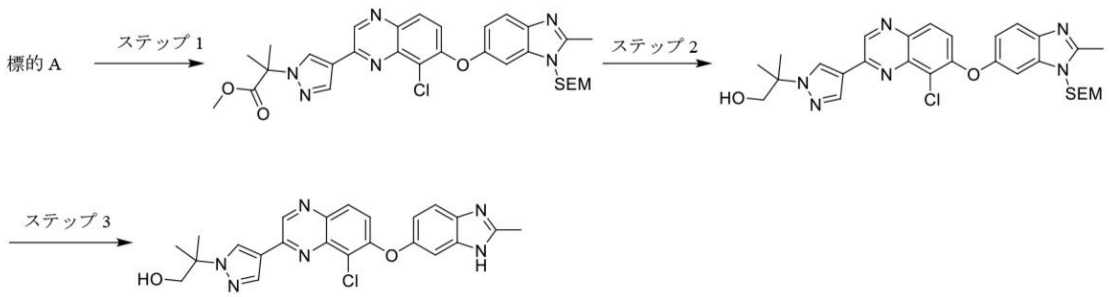
【１６４５】
実施例１２０．８－クロロ－２－（１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成
【化２２２】



【１６４６】
ステップ１．８－クロロ－２－（１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン
ジメチルスルホキシド（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１００ｍｇ、１９７ｕｍｏｌ）、４，４－ジフルオロシクロヘキシルメタンスルホネート（８４．５ｍｇ、３９４ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１９２ｍｇ、５９１ｕｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（３２．７ｍｇ、１９７ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時に、混合物を水（５０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝２０：１）により精製して、８－クロロ－２－（１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（９０ｍｇ、１４４ｕｍｏｌ、７３％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６２５．３．
【１６４７】
ステップ２．８－クロロ－２－（１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン
【１６４８】
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の８－クロロ－２－（１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（８５ｍｇ、１３５ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１０分間撹拌した。完了時に、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２０％～５０％、７分）により精製して、８－クロロ－２－（１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（３３．５ｍｇ、６７．９ｕｍｏｌ、４９％）を黄色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．２７－９．０２（ｍ，１Ｈ），８．７２－８．５４（ｍ，１Ｈ），８．４６－８．２５（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０１－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．０１（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｓ，１Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．３０－１．９８（ｍ，８Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９５．１．
【１６４９】

実施例１２１．２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－１－オールの合成

【化２２３】



ステップ１．メチル　２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパノエート

【１６５０】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（４００ｍｇ、７８９ｕｍｏｌ）及びメチル　２－ブロモ－２－メチル－プロパノエート（１７１ｍｇ、９４７ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（５１４ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝１００／１～８０／１）により精製して、メチル　２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパノエート（４１０ｍｇ、６２８ｕｍｏｌ、７９％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０７．３．

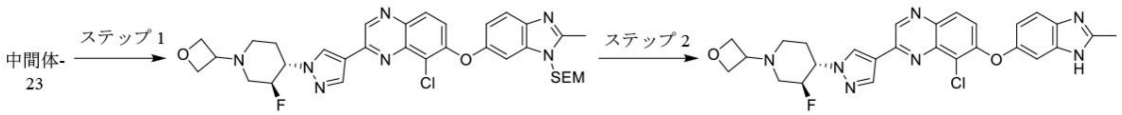
【１６５１】

ステップ２．２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－１－オール

【１６５２】

エタノール（６ｍＬ）中のメチル　２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２－メチル－プロパノエート（４１０ｍｇ、６７５ｕｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（７６．６ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を、２５℃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（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝１／０～８０／１）により精製して、２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－１－オール（２８０ｍｇ、３７７ｕｍｏｌ、５６％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５７９．

３．
【１６５３】
ステップ３．２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－１－オール
【１６５４】
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２－メチル－プロパン－１－オール（８０ｍｇ、１０８ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１２％～４２％、１０分）により精製して、２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－１－オール（３３．５ｍｇ、７４．７ｕｍｏｌ、６９％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．３７（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝２．３，８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２０－５．０１（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，２Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），１．５７（ｓ，６Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４４９．１．
【１６５５】
実施例１２２．８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成
【化２２４】



ステップ１．８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン
【１６５６】
テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２００ｍｇ、３２９ｕｍｏｌ）の溶液に、オキセタン－３－オン（４７．４ｍｇ、６５８ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（２０９ｍｇ、９８７ｕｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（２３０ｍｇ、粗生成

物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６６４．３．

【１６５７】

ステップ２．８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

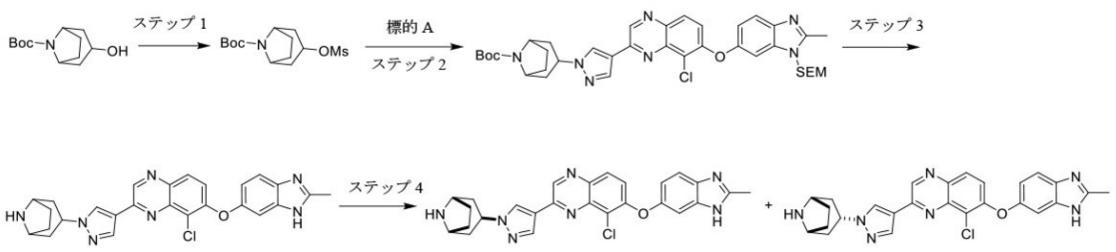
【１６５８】

テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（オキセタン－３－イル）－４－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２１０ｍｇ、３１６ｕｍｏｌ）の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（ＴＨＦ中１Ｍ、６３２μＬ）を添加した。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］；（Ｂ％：１１％～４１％、１０分）により精製し、分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２７％～５７％、１０分）により再精製し、これを、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件；カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｃ１８　１５０×２５×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］；（Ｂ％：５％～３５％、１０分）により更に精製して、８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ、４Ｓ）－３－フルオロ－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（６．１２ｍｇ、１１．５ｕｍｏｌ、３．７％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．３２（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．３，８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１１－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．５６（ｍ，２Ｈ），４．４８（ｔｄ，Ｊ＝６．２，１２．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５３－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．０２（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５３４．１．

【１６５９】

実施例１２３．２－（１－（（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び２－（１－（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化２２５】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　５－メチルスルホニルオキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート

【１６６０】
ジクロロメタン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　５－ヒドロキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（５６９ｍｇ、４．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（３０２ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝６／１～３／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　５－メチルスルホニルオキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、７４％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　５．０６－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．０９（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．１１－１．５７（ｍ，８Ｈ），１．４４－１．３７（ｍ，９Ｈ）．

【１６６１】
ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート

【１６６２】
Ｎ－メチルピロリドン（１０ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（３００ｍｇ、５９２μｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（２４５ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　３－メチルスルホニルオキシ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（２１７ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で１時間撹拌した。完了時に、反応物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール８０／１～２０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（４５０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７１６．３．

【１６６３】
ステップ３．２－（１－（８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１６６４】
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（４００ｍｇ、５５８ｕｍｏｌ）の溶液を、３０℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を減圧下で濃縮して、２－（１－（８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（２７０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８６．２．

【１６６５】
ステップ４．２－（１－（（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル

－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び２－（１－（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１６６６】

２－（１－（８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（８０ｍｇ、粗生成物）を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］；（Ｂ％：４％～３４％、１０分）により精製して、２－（１－（（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（２４．９ｍｇ、５１．３ｕｍｏｌ、３１％）を黄色固体として、及び２－（１－（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（２３．４ｍｇ、４８．２ｕｍｏｌ、２９％）をオフホワイトの固体として得た。

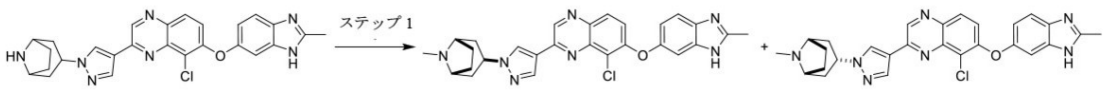
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｔｄ，Ｊ＝６．０，１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．１１（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．９７（ｓ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８６．１．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．４０（ｓ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｓ，２Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９０－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８６．１．

【１６６７】

実施例１２４．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ）－８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン及び８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化２２６】



ステップ１．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ）－８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン及び

８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１６６８】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の２－（１－（８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１００ｍｇ、２０６ｕｍｏｌ）の溶液に、ギ酸（１９８ｍｇ、４．１２ｍｍｏｌ）及びパラホルムアルデヒド（１２４ｍｇ、４．１２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で１３時間撹拌した。完了時、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：４％～３４％、１０分）により精製して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ）－８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（９．３ｍｇ、１８．６ｕｍｏｌ、９％）をオフホワイトの固体として及び８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１１．１ｍｇ、２２．２ｕｍｏｌ、１１％）をオフホワイトの固体として得た。

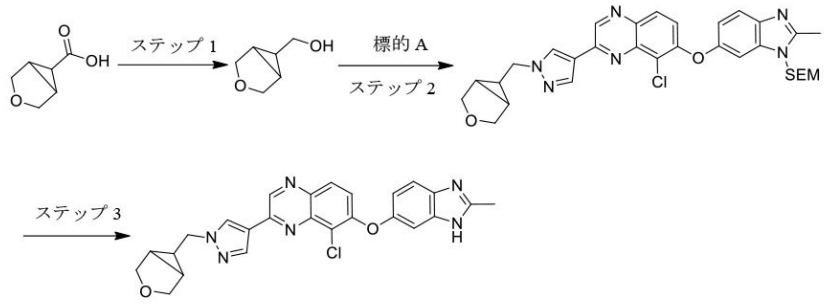
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ９．３０（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｔｄ，Ｊ＝５．６，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４３（ｓ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１３－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．９５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ５００．１．

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ９．３４（ｓ，１Ｈ），９（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｓ，１Ｈ），３．５０－３．４１（ｍ，２Ｈ），２．７７－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．３６（ｍ，３Ｈ），２．０３－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ５００．１．

【１６６９】

実施例１２５．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－（３－オキサビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成

【化２２７】



ステップ１．３－オキサビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イルメタノール

【１６７０】

テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の３－オキサビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボン酸（７５０ｍｇ、５．８５ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化アルミニウムリチウム（３３３ｍｇ、８．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ加えた。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。完了時に、混合物を硫酸ナトリウム十水和物（１０ｇ）で注意深くクエンチし、次いで硫酸マグネシウムにより乾燥させた。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝０／１～１／１）により精製して、３－オキサビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イルメタノール（２５０ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ、３７％）を無色液状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ３．８８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．６２－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝３．６，７．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【１６７１】

ステップ２．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（３－オキサビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１６７２】

ジクロロメタン（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、１９７ｕｍｏｌ）の溶液に、３－オキサビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イルメタノール（２７．０ｍｇ、２３６ｕｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（７７．６ｍｇ、２９５ｕｍｏｌ）を添加した。次いで、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（５９．８ｍｇ、２９５ｕｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝２０：１）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（３－オキサビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２５ｍｇ、４１．５ｕｍｏｌ、２１％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ６０３．１．

【１６７３】

ステップ３．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－（３－オキサビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン

【１６７４】

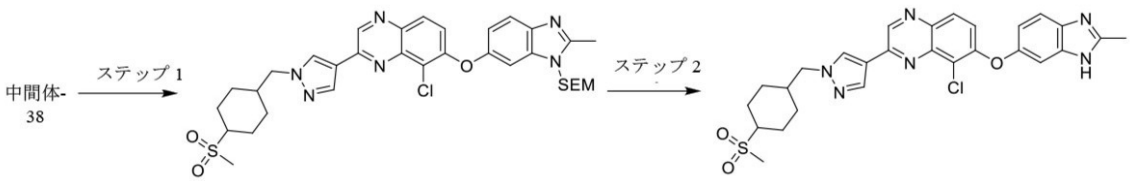
トリフルオロ酢酸（０．６ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（３－オ

キサビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２５ｍｇ、４１．５ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１５％～４５％、８分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－（３－オキサビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（６．４ｍｇ、１３．６ｕｍｏｌ、３２％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．１９（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄｄ，Ｊ＝４．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝２．６，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），１．８７（ｓ，２Ｈ），１．３４（ｔｄ，Ｊ＝３．８，７．２Ｈｚ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７３．１．

【１６７５】

実施例１２６．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［（４－メチルスルホニルシクロヘキシル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成

【化２２８】



ステップ１．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（４－メチルスルホニルシクロヘキシル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１６７６】

アセトニトリル（１ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（４－メチルスルファニルシクロヘキシル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２０．０ｍｇ、３０．８ｕｍｏｌ）の溶液に、オキソン（５６．８ｍｇ、９２．４ｕｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を、０℃で１時間撹拌した。完了時に、混合物を飽和亜硫酸ナトリウム（１０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（４－メチルスルホニルシクロヘキシル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６８１．１．

【１６７７】

ステップ２．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［（４－メチルスルホニルシクロヘキシル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン

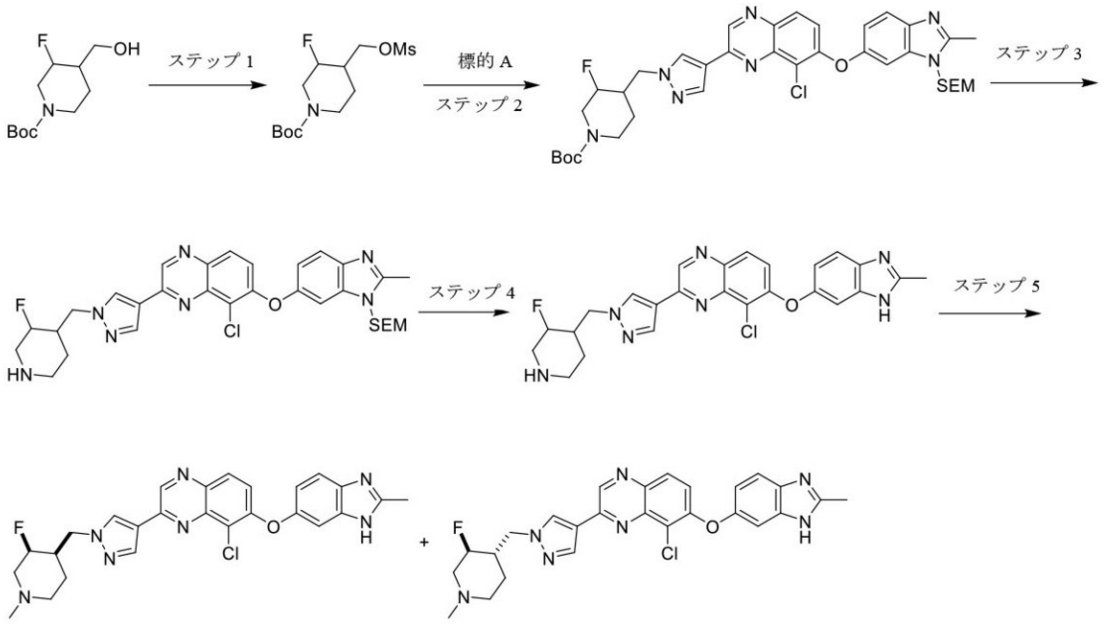
【１６７８】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（４－メチルスルホニルシクロヘキシル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２０．０ｍｇ、２９．４ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ Ｃ１８ ７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１５％～４５％、７分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［（４－メチルスルホニルシクロヘキシル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（６．０ｍｇ、１０．９ｕｍｏｌ、３７％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ） δ＝９．１８（ｓ，１Ｈ），８．６８－８．５０（ｍ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．８６（ｍ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．４９－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１０－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．８８（ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．７８－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．５８－１．４６（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．１２（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ５５１．１．

【１６７９】

実施例１２７．８－クロロ－２－（１－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン、８－クロロ－２－（１－（（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び８－クロロ－２－（１－（（３－フルオロピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化２２９】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル ３－フルオロ－４－（メチルスルホニルオキシメチル

）ピペリジン－１－カルボキシレート
【１６８０】
ジクロロメタン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（６５１ｍｇ、６．４３ｍｍｏｌ）及びメタンスルホニルクロリド（３６８ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、０℃で１時間撹拌した。反応混合物を０℃で水（４ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　３－フルオロ－４－（メチルスルホニルオキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　４．６２－３．９４（ｍ，５Ｈ），３．０３（ｄ，Ｊ＝０．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８４（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１０－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）．
【１６８１】
ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート
【１６８２】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２００ｍｇ、３９４ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１６４ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　３－フルオロ－４－（メチルスルホニルオキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１８４ｍｇ、５９１ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝５０：１～２０：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－３－フルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（１９０ｍｇ、２６３ｕｍｏｌ、６７％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７２２．１．
【１６８３】
ステップ３．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３－フルオロ－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン
【１６８４】
ジクロロメタン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－３－フルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、６９．２ｕｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）を加えた。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を２５℃で飽和重炭酸ナトリウム（２ｍＬ）でクエンチし、次いで水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３－フルオロ－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（４０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／

ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６２２．１．

【１６８５】

ステップ４．８－クロロ－２－［１－［（３－フルオロ－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

【１６８６】

テトラヒドロフラン（０．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３－フルオロ－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（４０ｍｇ、６４．３ｕｍｏｌ）の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（ＴＨＦ中１Ｍ、１２９μＬ）を添加した。混合物を、８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２％～３２％、７分）により精製して、８－クロロ－２－［１－［（３－フルオロ－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（２．６ｍｇ、５．２７ｕｍｏｌ、８．２％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１４（ｓ，１Ｈ），８．６２－８．５９（ｍ，１Ｈ），８．４０－８．３７（ｍ，１Ｈ），８．３２（ｓ，２Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８５－４．５５（ｍ，２Ｈ），４．５４－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１４（ｍ，１Ｈ），３．１１－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．０８－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．６０（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９２．２．

【１６８７】

ステップ５．８－クロロ－２－（１－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び８－クロロ－２－（１－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール）－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１６８８】

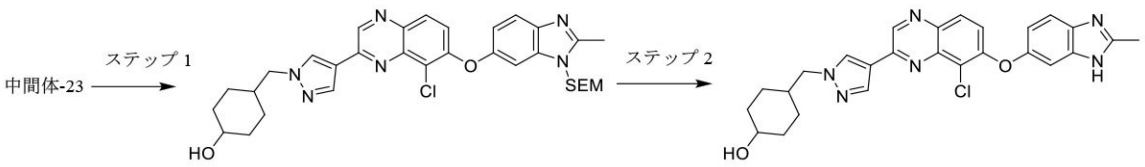
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の８－クロロ－２－［１－［（３－フルオロ－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（６０ｍｇ、１２２ｕｍｏｌ）の溶液に、ギ酸（１１７ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）及びパラホルムアルデヒド（７３．２ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２０％～５０％、１０分）により精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］；（Ｂ％：２％～３２％、１０分）により再精製して、８－クロロ－２－（１－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（４．１ｍｇ、７．８４ｕｍｏｌ、６．４％）をオフホワイトの固体として及び８－クロロ－２－（１－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）

オキシ）キノキサリン（１９．９ｍｇ、３９．１ｕｍｏｌ、３２％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，２Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．３４（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝７．６，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４９－２．４８（ｍ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），２．０８－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｂｒ．ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７０－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．２８（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５０６．１．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．３３（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，２Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．２５（ｍ，４Ｈ），３．１３－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５０（ｂｒ．ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１９（ｍ，３Ｈ），２－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．２４（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５０６．１．

【１６８９】

実施例１２８．４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロヘキサン－１－オールの合成

【化２３０】



ステップ１．４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロヘキサノール

【１６９０】

メタノール（２ｍＬ）中の４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロヘキサノン（１５０ｍｇ、２４３ｕｍｏｌ）の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３７．０ｍｇ、５８９ｕｍｏｌ）及び酢酸（４２．０ｍｇ、６９９ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。完了時に、混合物を飽和重炭酸ナトリウム（１ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロヘキサノール（１５０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．３１（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６９－８．６２（ｍ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９９－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３９（

ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．０３－６．９６（ｍ，１Ｈ），５．５４（ｓ，２Ｈ），３．５５（ｂｒ．ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５１－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．５７－２．５５（ｍ，３Ｈ），１．７４－１．６４（ｍ，３Ｈ），１．６４－１．５１（ｍ，４Ｈ），１．４６－１．３８（ｍ，２Ｈ），０．８２－０．７４（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６１９．２．

【１６９１】

ステップ２．４－（４－（（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロヘキサン－１－オール

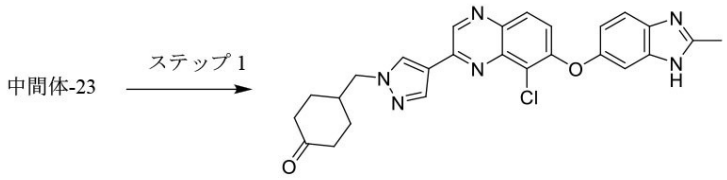
【１６９２】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロヘキサノール（９０．０ｍｇ、１４５ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１．５時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１６％～４６％、８分）により精製して、４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロヘキサン－１－オール（１８．５ｍｇ、３７．９ｕｍｏｌ、２６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．９７（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５４－３．４５（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），１．８３（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，３Ｈ），１．６３－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．１６－０．９９（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８９．１．

【１６９３】

実施例１２９．４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロヘキサノンの合成

【化２３１】



ステップ１．４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロヘキサノン

【１６９４】

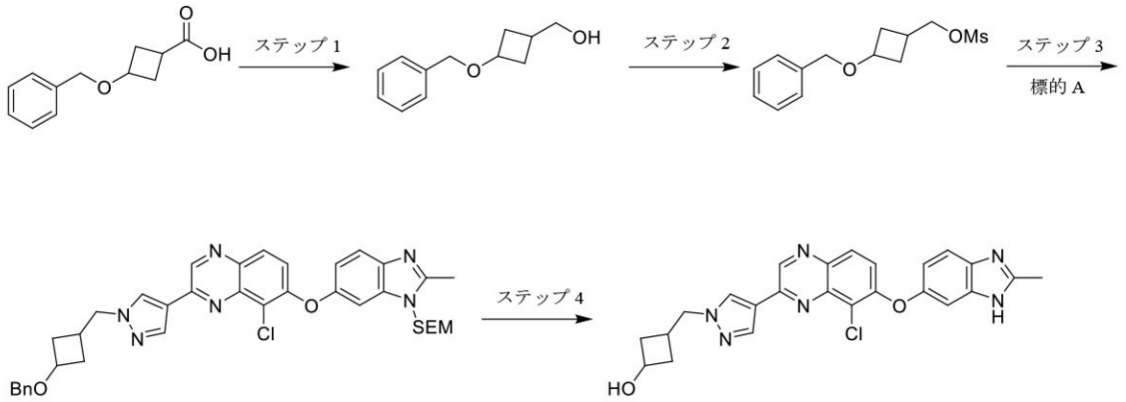
トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中の４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロヘキサノン（６０ｍｇ、９７．２ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１５％～４５％、７分）により精製して、４－（（４－（８－クロロ－７－（（

２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロヘキサノン（２２．６ｍｇ、４６．４ｕｍｏｌ、４８％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－６．９５（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．２０（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．５２（ｍ，３Ｈ），２．４５－２．３４（ｍ，３Ｈ），２．２３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，２Ｈ），１．９３－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．４１（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８７．１．

【１６９５】

実施例１３０．３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロブタノールの合成

【化２３２】



ステップ１．（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）メタノール

【１６９６】

無水テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の水素化アルミニウムリチウム（７３６ｍｇ、１９．４ｍｍｏｌ）の溶液を脱気して、窒素で３回パージし、次いで無水テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の３－ベンジルオキシシクロブタンカルボン酸（１ｇ、４．８５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を、窒素雰囲気下、２５℃で１６時間撹拌した。完了時に、反応混合物を、０℃で、水（１ｍＬ）、１５％水酸化ナトリウム（１ｍＬ）、及び水（３ｍＬ）を加えてクエンチした。混合物を濾過した。濾液を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）メタノール（９００ｍｇ、４．６８ｍｍｏｌ、９６％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ＝７．３１－７．１８（ｍ，５Ｈ），４．３８－４．３２（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．５２（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６２（ｍ，２Ｈ）．

【１６９７】

ステップ２．（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）メチル　メタンスルホネート

【１６９８】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中の（３－ベンジルオキシシクロブチル）メタノール（５００ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（７９０ｍｇ、７．８０ｍｍｏｌ）及びメタンスルホニルクロリド（４４７ｍｇ、３．９０ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を、０℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を、水（３ｍＬ）を加えてクエンチし、ジクロロメタン（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３ｍ

Ｌ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、（３－ベンジルオキシシクロブチル）メチルメタンスルホネート（６００ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ、８５％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ＝７．２６－７．１９（ｍ，５Ｈ），４．３４（ｓ，２Ｈ），４．１３－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．６８（ｍ，２Ｈ）．

【１６９９】

ステップ３．２－（１－（（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１７００】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の（３－ベンジルオキシシクロブチル）メチルメタンスルホンネート（３２０ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（６４３ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）、ヨウ化カリウム（１６４ｍｇ、９８６μｍｏｌ）及び２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５００ｍｇ、９８６μｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１６時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２－（１－（（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（７８０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６８１．２．

【１７０１】

ステップ４．３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロブタノール

【１７０２】

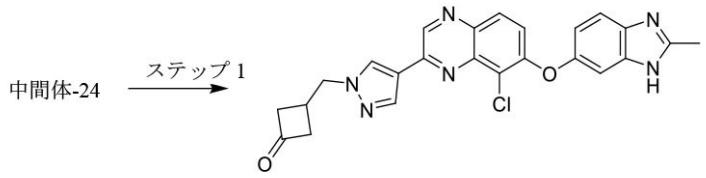
２－（１－（（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（５０ｍｇ、７３．４μｍｏｌ）の混合物に、三塩化ホウ素（トルエン中１Ｍ、７３４μＬ）を０℃で加えた。混合物を、０℃で２時間撹拌した。完了時に、反応物を水（３ｍＬ）に注いで、飽和重炭酸ナトリウムでｐＨ約７に調整した。混合物を、酢酸エチル（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１０％～４０％、７分）により２回精製して、３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロブタノール（１２．８ｍｇ、２７．５μｍｏｌ、３７％）をオフホワイト固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．３０（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．１３（ｍ，３Ｈ），３．９８－３．９１（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．０６（ｍ，３Ｈ），２－１

．６０（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６１．１．

【１７０３】

実施例１３１．３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロブタノンの合成

【化２３３】



ステップ１．３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロブタノン

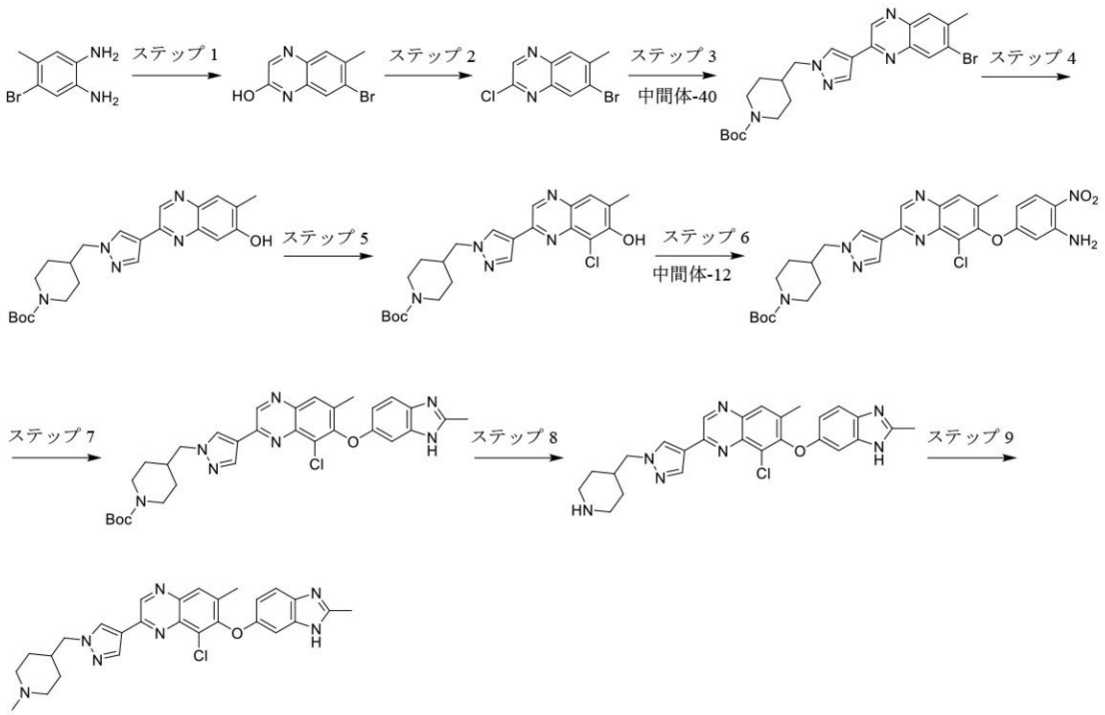
【１７０４】

トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中の３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロブタノン（４５．０ｍｇ、７６．４μｍｏｌ）の混合物を、２５℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１２％～４２％、７分）により精製して、３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）シクロブタノン（３．２ｍｇ、６．７１μｍｏｌ、８．８％）を黄色ゴム状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９９－６．８８（ｍ，１Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１７－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．９７（ｍ，３Ｈ），２．５０（ｍ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４５９．１．

【１７０５】

実施例１３２．８－クロロ－６－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化２３４】



ステップ１．７－ブロモ－６－メチル－キノキサリン－２－オール及び６－ブロモ－７－メチルキノキサリン－２－オール

【１７０６】

エタノール（１００ｍＬ）中の４－ブロモ－５－メチル－ベンゼン－１，２－ジアミン（７ｇ、３４．８ｍｍｏｌ）の溶液に、２－オキソ酢酸エチル（８．５３ｇ、４１．７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で１６時間撹拌した。混合物を、石油エーテル（２００ｍＬ）で希釈し、２５℃で０．５時間撹拌した。形成された固体を、濾過により分離し、真空中で乾燥させて、７－ブロモ－６－メチル－キノキサリン－２－オール及び６－ブロモ－７－メチルキノキサリン－２－オールの混合物（７．０ｇ、粗生成物）を褐色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋１］$^{+}$　２３９．０．

【１７０７】

ステップ２．７－ブロモ－２－クロロ－６－メチル－キノキサリン

【１７０８】

トルエン（１５ｍＬ）中の７－ブロモ－６－メチル－キノキサリン－２－オール（２ｇ、８．３７ｍｍｏｌ、位置異性体の混合物）の溶液に、オキシ塩化リン（１２．８ｇ、８３．６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を、１００℃で３時間撹拌した。混合物を、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～０／１）により精製して、７－ブロモ－２－クロロ－６－メチル－キノキサリン（１ｇ、３．８４ｍｍｏｌ、４５％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋１］$^{+}$　２５８．９

【１７０９】

ステップ３．ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（７－ブロモ－６－メチル－キノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート

【１７１０】

ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（２．５ｍＬ）中の７－ブロモ－２－クロロ－６－メチル－キノキサリン（１ｇ、３．８８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．５２ｇ、３．８８ｍｍｏｌ）、シクロペンタ－２，４－ジエン－１－イル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジ

ウム；鉄（２８４ｍｇ、３８８ｕｍｏｌ）及び酢酸カリウム（７６２ｍｇ、７．７７ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素下、６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を２５℃で水（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（７－ブロモ－６－メチル－キノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．９０ｇ、１．８５ｍｍｏｌ、４０％）を褐色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋１］$^{+}$　４８８．１．

【１７１１】

ステップ４．ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（７－ヒドロキシ－６－メチルキノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１７１２】

ジオキサン（１６ｍＬ）及び水（８ｍＬ）中の４－（（４－（７－ブロモ－６－メチルキノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、３．０８ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（２８２ｍｇ、３０８μｍｏｌ）、ｔ－Ｂｕ　ＸＰｈｏｓ（１３０ｍｇ、３０８μｍｏｌ）、水酸化カリウム（１．７３ｇ、３０．８ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。完了時に、反応混合物を２５℃で水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（７－ヒドロキシ－６－メチルキノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、３．０８ｍｍｏｌ、９９％）を褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝１０．４８（ｄ，Ｊ＝３０Ｈｚ，２Ｈ），９．０３（ｄ，Ｊ＝２９．６Ｈｚ，２Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝２１．６Ｈｚ，２Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６７（ｓ，２Ｈ），２．３５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），２．０５（ｓ，１Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．１６－１．０４（ｍ，２Ｈ）．

【１７１３】

ステップ５．ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－クロロ－７－ヒドロキシ－６－メチルキノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１７１４】

アセトニトリル（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（７－ヒドロキシ－６－メチルキノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、２．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（３１２ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を２５℃で水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）及びＳＦＣ（カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ（２５０ｍｍ×３０ｍｍ、１０ｕｍ）；移動相：［０．１％水酸化アンモニウム／メタノール］、（Ｂ％：７０％～７０％、５．５分、合計実行５０分）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－クロロ－７－ヒドロキシ－６－メチルキノキサリン－２－イル）

－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．３ｇ、０．６６ｍｍｏｌ、２５％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝１０．５５－９．９２（ｍ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７５－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．１２－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．１７－１．０４（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４５８．２．

【１７１５】

ステップ６．ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（７－（３－アミノ－４－ニトロフェノキシ）－８－クロロ－６－メチルキノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１７１６】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－クロロ－７－ヒドロキシ－６－メチルキノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、６５５μｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（５－フルオロ－２－ニトロ－フェニル）カルバメート（３５０ｍｇ、９８２μｍｏｌ）、炭酸カリウム（１８１ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、及びヨウ化カリウム（１０．８ｍｇ、６５．５μｍｏｌ）の溶液を、１００℃で１６時間撹拌した。完了時に、反応混合物を２５℃で水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（７－（３－アミノ－４－ニトロフェノキシ）－８－クロロ－６－メチルキノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．２ｇ、０．３４ｍｍｏｌ、５１％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５９４．３．

【１７１７】

ステップ７．ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－クロロ－６－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１７１８】

エタノール（１０ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（７－（３－アミノ－４－ニトロフェノキシ）－８－クロロ－６－メチルキノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．１７ｇ、２８６μｍｏｌ）の溶液に、塩化アンモニウム（１５３ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）及び鉄粉（７９．９ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。完了時に、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－クロロ－６－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．１３ｇ、０．２２ｍｍｏｌ、７７％）を緑色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５８８．２．

【１７１９】

ステップ８．８－クロロ－６－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１７２０】

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－クロロ－６－メチル－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサ

リン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．１ｇ、１７０μｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（３．０８ｇ、２７．０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。完了時に、混合物を真空中で濃縮して、８－クロロ－６－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（０．１ｇ、ＴＦＡ塩、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８８．１．

【１７２１】

ステップ９．８－クロロ－６－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

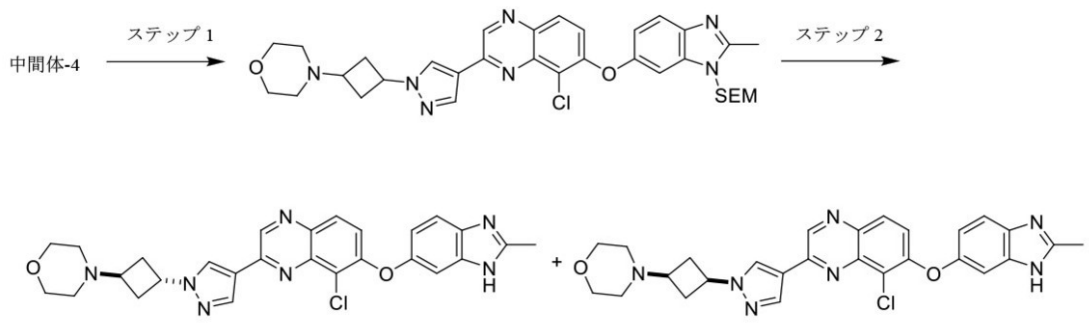
【１７２２】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の８－クロロ－６－メチル－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－（４－ピペリジルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（０．０９ｇ、１４９μｍｏｌ、ＴＦＡ塩）、パラホルムアルデヒド（８９．７ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ）及びギ酸（１４３ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で１６時間撹拌した。完了時に、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：５％～３５％、７分）により精製して、８－クロロ－６－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１６ｍｇ、３１．８μｍｏｌ、２１％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．３５（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．３６（ｍ，１Ｈ），６．８５－６．７１（ｍ，２Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．９３－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３６－１．２６（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０２．１．

【１７２３】

実施例１３３．４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）モルホリン及び４－（（１ｓ，３ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）モルホリンの合成

【化２３５】



ステップ１．４－（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オ

キシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）モルホリン

【１７２４】

ジクロロメタン（１ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（６５ｍｇ、１１０μｍｏｌ）及びモルホリン（３０ｍｇ、３４０μｍｏｌ、３０μＬ）の溶液に、酢酸（９．５ｍｇ、１６０μｍｏｌ、９μＬ）及び４Åモレキュラーシーブ（１００ｍｇ）を添加した。次いで、反応物を０℃に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１４ｍｇ、２３０μｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を濾過した。濾液を水（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム（１０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（３－モルホリノシクロブチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３０ｍｇ、４６．４μｍｏｌ、４１％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６４６．３．

【１７２５】

ステップ２．４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）モルホリン及び４－（（１ｓ，３ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）モルホリン

【１７２６】

トリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（３－モルホリノシクロブチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３０ｍｇ、４６μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：３０％～３３％、１０分）により精製して、４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）モルホリン（７．６ｍｇ、１４．７μｍｏｌ、３２％）を白色固体として、及び４－（（１ｓ，３ｓ）－３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）モルホリン（１．９ｍｇ、３．７μｍｏｌ、８．０％）を白色固体として得た。

１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝１２．７８－１１．７２（ｍ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８３－４．７０（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，４Ｈ），２．８０－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．４９（ｍ，３Ｈ），２．４１（ｓ，５Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１６．１．

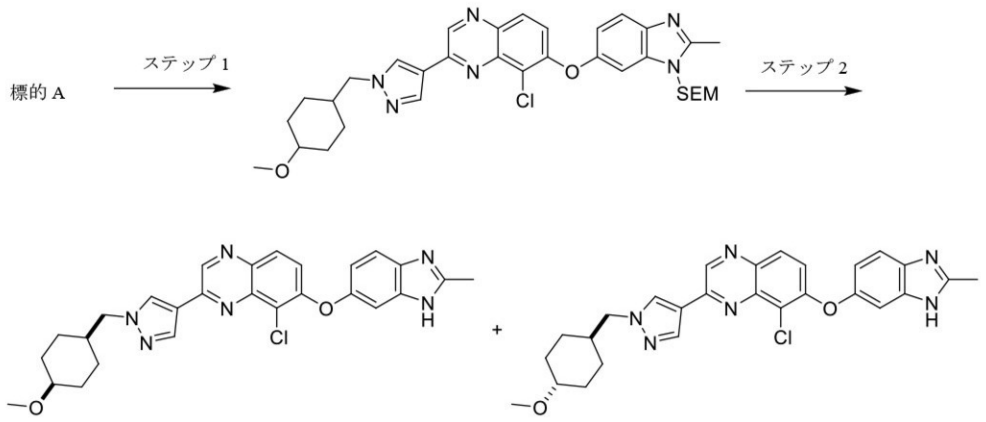
１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝１２．７６－１１．８０（ｍ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，

Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８４－４．７１（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，４Ｈ），２．７２－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．４８（ｍ，３Ｈ），２．４６－２．３６（ｍ，４Ｈ），２．３３（ｓ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１６．１．

【１７２７】

実施例１３４．８－クロロ－２－（１－（（（１ｓ，４ｓ）－４－メトキシシクロヘキシル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び８－クロロ－２－（１－（（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化２３６】



ステップ１．８－クロロ－２－（１－（（４－メトキシシクロヘキシル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１７２８】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－４－メトキシ－シクロヘキサン（４５ｍｇ、２１７ｕｍｏｌ）及び２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、１９７ｕｍｏｌ）の混合物に、炭酸カリウム（５４．５ｍｇ、３９４ｕｍｏｌ）を加え、次いで混合物を８０℃で１２時間撹拌した。完了時に、混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（４－メトキシシクロヘキシル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１５０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６３３．２．

【１７２９】

ステップ２．８－クロロ－２－（１－（（（１ｓ，４ｓ）－４－メトキシシクロヘキシル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び８－クロロ－２－（１－（（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１７３０】

トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（４－メト

キシシクロヘキシル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１４０ｍｇ、２２１ｕｍｏｌ）の溶液を、２０℃で１時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ　３－１００　Ｃ１８　Ｕｌｔｒａ　１５０×５０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２０％～５０％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－（１－（（（１ｓ，４ｓ）－４－メトキシシクロヘキシル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（２９．５ｍｇ、５８．６μｍｏｌ、２７％）を黄色固体として、及び８－クロロ－２－（１－（（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（５７ｍｇ、１１３μｍｏｌ、５１％）をオフホワイトの固体として得た。

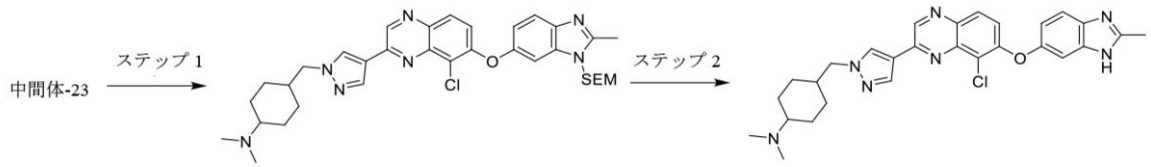
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．３５（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｂｒｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．１１－１．０２（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０３．１．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．３４（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．１４（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５０－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．２０（ｍ，６Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０３．１．

【１７３１】

実施例１３５．４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンアミンの合成

【化２３７】



ステップ１．４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンアミン

【１７３２】

メタノール（２ｍＬ）中の４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロヘキサノン（１００ｍｇ、１６２ｕｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－メチルメタンアミン塩酸塩（７５．０ｍｇ、９２０ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で０．２時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２５．０ｍｇ、３９８ｕｍｏｌ）を加え、混合物溶液を４０℃で１１．８時間撹拌

した。完了時に、混合物を１Ｎ塩酸溶液でクエンチしてｐＨ約７に調整し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により精製して、４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－シクロヘキサンアミン（６０ｍｇ、９２．９μｍｏｌ、５７％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６４６．２．

【１７３３】

ステップ２．４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンアミン

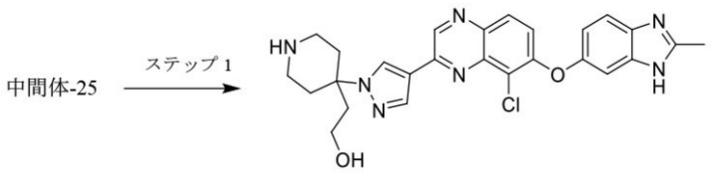
【１７３４】

トリフルオロ酢酸（０．８ｍＬ）中の４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－シクロヘキサンアミン（３０ｍｇ、４６．４ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１．５時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ　３－１００　Ｃ１８　Ｕｌｔｒａ　１５０×５０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：５％～３５％、１０分）により精製して、４－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－シクロヘキサンアミン（９．１ｍｇ、１７．６μｍｏｌ、３８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），６．９７－６．９１（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．１０（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．６１（ｓ，６Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６１（ｍ，３Ｈ），１．５７－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．２１（ｍ，１Ｈ），１．１８－１．０２（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１６．１．

【１７３５】

実施例１３６．２－（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－４－イル）エタノールの合成

【化２３８】



ステップ１．２－（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－４－イル）エタノール

【１７３６】

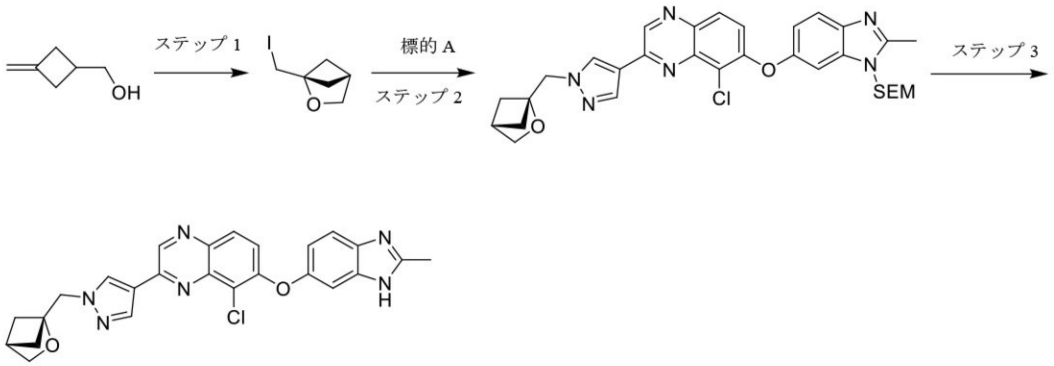
アセトニトリル（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－４－（２－ヒドロキシエ

チル）ピペリジン－１－カルボキシレート（９０．０ｍｇ、１２３μｍｏｌ）の溶液に、塩酸（６Ｍ、１ｍＬ）を加えた。混合物を、６０℃で３時間撹拌した。完了時に、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１％～３０％、１０分）により精製して、２－（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－４－イル）エタノール（３１．７ｍｇ、５５．３μｍｏｌ、４５％、ギ酸塩）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．３８（ｓ，１Ｈ），８．９９（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３１－３．１５（ｍ，４Ｈ），２．８８－２．７２（ｍ，４Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０４．１．

【１７３７】

実施例１３７．２－（１－（（１ｓ，４ｓ）－２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化２３９】



ステップ１．（１ｓ，４ｓ）－１－（ヨードメチル）－２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン

【１７３８】

メチル　ｔｅｒｔ－ブチルエーテル（２ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の（３－メチレンシクロブチル）メタノール（２００ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、重炭酸ナトリウム（３４２ｍｇ、４．０８ｍｍｏｌ）及びヨウ素（１．０３ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。完了時に、混合物をチオ硫酸ナトリウム（１００ｍｇ）でクエンチし、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０／１）により精製して、（１ｓ，４ｓ）－１－（ヨードメチル）－２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン（７０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１５％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ＝３．８５（ｓ，２Ｈ），３．４９（ｓ，２Ｈ），２．８７（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．５５（ｍ，２Ｈ）．

【１７３９】

ステップ２．２－（１－（（１ｓ，４ｓ）－２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

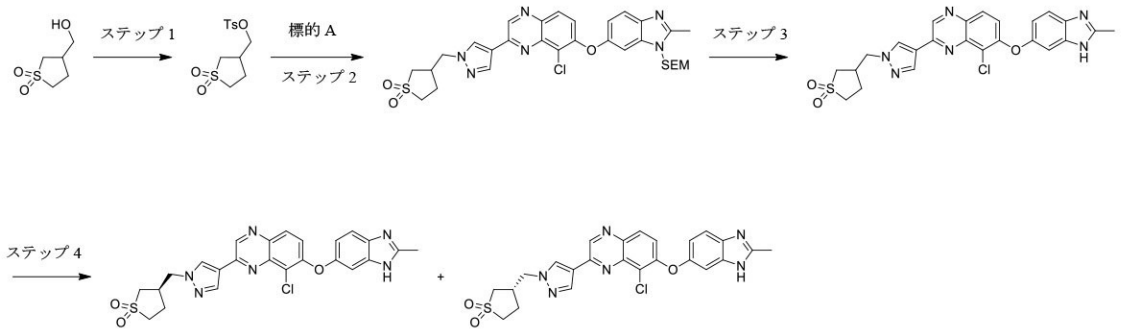
【１７４０】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の（１ｓ，４ｓ）－１－（ヨードメチル）－２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン（５３．０ｍｇ、２３６μｍｏｌ）及び８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１００ｍｇ、１９７μｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１９２ｍｇ、５９１μｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で１６時間撹拌した。完了時に、混合物を水（５０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（３０ｍＬ×３）により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により精製して、２－（１－（（１ｓ，４ｓ）－２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１１０ｍｇ、１８２μｍｏｌ、９２％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０３．２．

【１７４１】
ステップ３．２－（１－（（１ｓ，４ｓ）－２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１７４２】
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－（１－（（１ｓ，４ｓ）－２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１１０ｍｇ、１８２μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１５％～４５％、１０分）により精製して、２－（１－（（１ｓ，４ｓ）－２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（５０．１ｍｇ、１０６μｍｏｌ、５８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ＝９．２６－９．０８（ｍ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２６（ｍ，２Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｓ，２Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），１．９４－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｄｄ，Ｊ＝１．６，４．４Ｈｚ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７３．１．

【１７４３】
実施例１３８．（Ｒ）－３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）テトラヒドロチオフェン　１，１－ジオキシド及び（Ｓ）－３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）テトラヒドロチオフェン　１，１－ジオキシドの合成

【化２４０】



ステップ１．（１，１－ジオキシドテトラヒドロチオフェン－３－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネート

【１７４４】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中の（１，１－ジオキソチオラン－３－イル）メタノール（１００ｍｇ、６６６ｕｍｏｌ）の溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（８０ｍｇ、６５５ｕｍｏｌ）及び４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（１２６ｍｇ、６６１ｕｍｏｌ）を０℃で加えた。次いで、トリエチルアミン（１３８ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１９０μＬ）を加え、混合物を２５℃で１時間撹拌した。完了時に、混合物を水（６ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（８ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～１／２）により精製して、（１，１－ジオキソチオラン－３－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネート（１２０ｍｇ、３９５ｕｍｏｌ、５８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ＝７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．１５－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．０９－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．８９（ｍ，１Ｈ）．

【１７４５】

ステップ２．３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）テトラヒドロチオフェン　１，１－ジオキシド

【１７４６】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の（１，１－ジオキソチオラン－３－イル）メチル　４－メチルベンゼンスルホネート（８０ｍｇ、２６３ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１７０ｍｇ、５２２ｕｍｏｌ）及び２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１３５ｍｇ、２６６ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で４時間撹拌した。完了時に、混合物を水（３ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（１，１－ジオキソチオラン－３－イル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２２０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６３９．２．

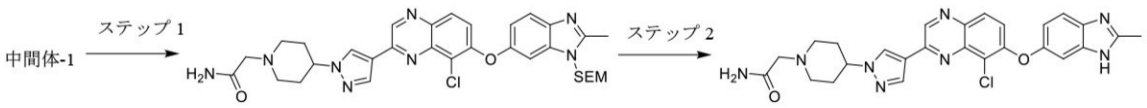
【１７４７】

ステップ３．３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イ

ル）メチル）テトラヒドロチオフェン　１，１－ジオキシド
【１７４８】
　トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（１，１－ジオキソチオラン－３－イル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２２０ｍｇ、３４４ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。完了時、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、逆相ＨＰＬＣ（移動相：［水（０．１％のギ酸）－アセトニトリル］；（Ｂ％：３０％～６２％、８分）により精製して、３－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］チオラン　１，１－ジオキシド（１２０ｍｇ、２３６ｕｍｏｌ、６７％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０９．３．
【１７４９】
　ステップ４．（Ｒ）－３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）テトラヒドロチオフェン　１，１－ジオキシド及び（Ｓ）－３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）テトラヒドロチオフェン　１，１－ジオキシド
【１７５０】
　３－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］チオラン　１，１－ジオキシド（１２０ｍｇ、２３６ｕｍｏｌ）を、ＳＦＣ（カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ（２５０ｍｍ×３０ｍｍ×１０ｕｍ）、移動相：［０．１％水酸化アンモニウム／エタノール］、（Ｂ％：６０％～６０％、３．５分、合計実行４０分）により分離し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１２％～４２％、７分）により更に精製して、（３Ｒ）－３－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］チオラン　１，１－ジオキシド（５８．９ｍｇ、１１６ｕｍｏｌ、４９％）を黄色固体として、及び（３Ｓ）－３－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］チオラン　１，１－ジオキシド（２８ｍｇ、５５ｕｍｏｌ、２３％）をオフホワイトの固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．３３（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８２（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０９．０．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９８－６．９０（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２９－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９６（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８１（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０９．０．
【１７５１】

実施例１３９．２－（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）アセトアミドの合成

【化２４１】



ステップ１．２－（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）アセトアミド

【１７５２】

アセトニトリル中（１ｍＬ）の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（７０．０ｍｇ、１１８μｍｏｌ）及び２－ブロモアセトアミド（１８．０ｍｇ、１３０μｍｏｌ）の溶液に、ヨウ化ナトリウム（１．８ｍｇ、１１．８μｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３２．８ｍｇ、２３７μｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で３時間撹拌した。完了時に、混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、２－（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）アセトアミド（７５ｍｇ、１１６μｍｏｌ、９７％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６４７．３．

【１７５３】

ステップ２．２－（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）アセトアミド

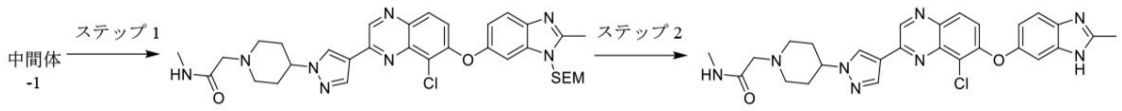
【１７５４】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－［４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（７５ｍｇ、１１５μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２％～３２％、５分）により精製して、２－（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）アセトアミド（２５．５ｍｇ、４９．３μｍｏｌ、４２％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ＝９．１８（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．４４－８．３１（ｍ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６４－４．５０（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１０－２．９６（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．２６（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１７．１．

【１７５５】

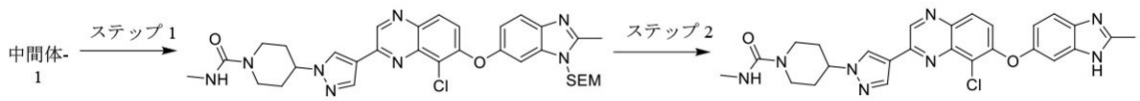
実施例１４０．２－（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１

－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－メチルアセトアミドの合成
【化２４２】



ステップ１．２－（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－メチルアセトアミド
【１７５６】
アセトニトリル（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（７０ｍｇ、１１８μｍｏｌ）、２－クロロ－Ｎ－メチルアセトアミド（１４．０ｍｇ、１３０μｍｏｌ）、及びリン酸カリウム（５０．３ｍｇ、２３７μｍｏｌ）の溶液を、４０℃で１６時間撹拌した。完了時に、混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、２－（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－メチルアセトアミド（７５ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６６１．３．
【１７５７】
ステップ２．２－（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－メチルアセトアミド
【１７５８】
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－メチルアセトアミド（７５ｍｇ、粗生成物）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２％～３２％、７分）により精製して、２－（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）－Ｎ－メチルアセトアミド（３８．０ｍｇ、７１．６μｍｏｌ、６２％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ＝９．２１（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．５５（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２４－３．１１（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．６０－２．３６（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５３１．１．
【１７５９】
実施例１４１．４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－メチルピペリジン－１－カルボキサミドの合成

【化２４３】



ステップ１．４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【１７６０】

ジクロロメタン（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（７０ｍｇ、１１８μｍｏｌ）及びトリエチルアミン（３６．０ｍｇ、３５５μｍｏｌ）の溶液に、メチルカルバミン酸クロリド（１３．３ｍｇ、１４２μｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。完了時に、混合物を水（５ｍＬ）に注いで、ジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－メチルピペリジン－１－カルボキサミド（７５ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６４７．２．

【１７６１】

ステップ２．４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

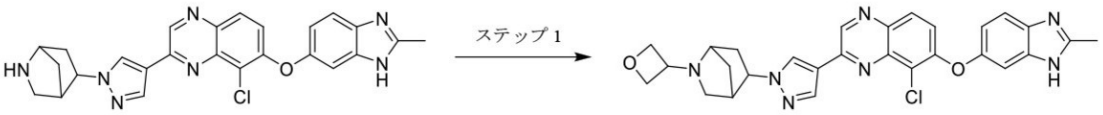
【１７６２】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－メチルピペリジン－１－カルボキサミド（７５ｍｇ、１１５μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１２％～４２％、７分）により精製して、４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－メチルピペリジン－１－カルボキサミド（３４．４ｍｇ、６６．５μｍｏｌ、５７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）：δ＝９．１６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．４３（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０９－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０７－１．９６（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１７．１．

【１７６３】

実施例１４２．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（２－（オキセタン－３－イル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化２４４】



ステップ１．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（２－（オキセタン－３－イル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

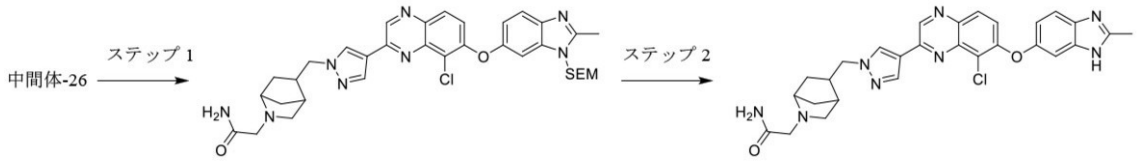
【１７６４】

メタノール（１ｍＬ）中の２－（１－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（４０．０ｍｇ、８４．８μｍｏｌ）の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（６．９２ｍｇ、１１０μｍｏｌ）、オキセタン－３－オン（１８．３ｍｇ、２５４μｍｏｌ）及び酢酸ナトリウム（９．０４ｍｇ、１１０μｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。完了時、反応混合物を水（０．２ｍＬ）でクエンチして、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２８％～５８％、１０分）により精製し、分取ＨＰＬＣ（塩基性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２０％～５０％、８分）により再精製して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（２－（オキセタン－３－イル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（３３．７ｍｇ、６３．９μｍｏｌ、７５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝１２．４０－１２．１９（ｍ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．１４（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６７－４．５４（ｍ，３Ｈ），４．４７（ｔｄ，Ｊ＝５．６，２０．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３６（ｓ，１Ｈ），２．６２（ｔｄ，Ｊ＝２．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｓ，１Ｈ），２．５０－２．４８（ｍ，３Ｈ），２．４６（ｓ，１Ｈ），２．２６（ｄｄ，Ｊ＝２．８，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５２８．１．

【１７６５】

実施例１４３．２－（５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）アセトアミドの合成

【化２４５】



ステップ１．２－（５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）

オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）アセトアミド

【１７６６】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の２－（１－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１００ｍｇ、１６２μｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１５９ｍｇ、４８７μｍｏｌ）及び２－ブロモアセトアミド（２２．４ｍｇ、１６２μｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１３時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（０．２ｍＬ）でクエンチし、減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１％～３０％、１０分）により精製して、２－（５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）アセトアミド（４０ｍｇ、５９．４μｍｏｌ、３２％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６７３．５．

【１７６７】

ステップ２．２－（５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）アセトアミド

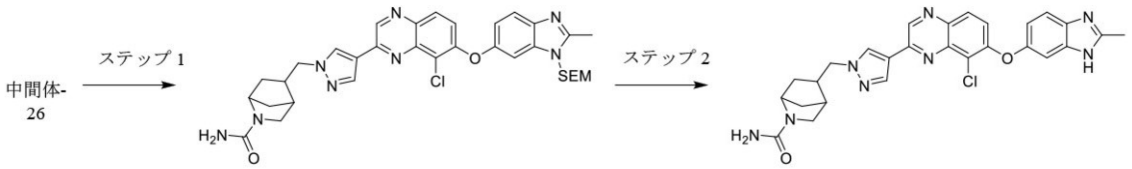
【１７６８】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－（５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）アセトアミド（４０．０ｍｇ、５９．４μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１％～３０％、１０分）により精製して、２－（５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ）［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）アセトアミド（２０．２ｍｇ、３７．３μｍｏｌ、６３％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．７２－１１．７２（ｍ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝４．８，７．６Ｈｚ，２Ｈ），４．２２－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．４３（ｓ，１Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８９－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，１Ｈ），１．９６－１．２１（ｍ，５Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５４３．１．

【１７６９】

実施例１４４．５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキサミドの合成

【化２４６】



ステップ１．５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキサミド

【１７７０】

ジクロロメタン（１ｍＬ）中の２－（１－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１３０ｍｇ、２１１μｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（８１．８ｍｇ、６３３μｍｏｌ）を添加し、次いでイソシアナト（トリメチル）シラン（２９．２ｍｇ、２５３μｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、酢酸エチル：エタノール＝５：１）により精製して、５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、１５２μｍｏｌ、５４％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６５９．３．

【１７７１】

ステップ２．５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキサミド

【１７７２】

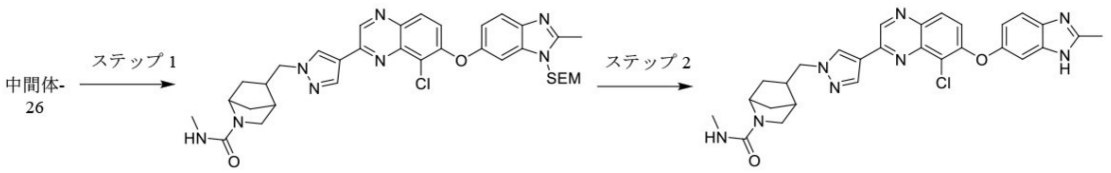
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、１５２μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。次いで、飽和水酸化アンモニウムで残渣をｐＨ約８に調整し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２１％～５１％、１０分）により精製して、５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキサミド（１１．１ｍｇ、２１．０μｍｏｌ、１４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝１２．４７－１２．１４（ｍ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．７３（ｓ，２Ｈ），４．３２－４．１７（ｍ，２Ｈ），４．１２（ｓ，１Ｈ），３．４８（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６９－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．３２（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６４

（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５８－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５２９．１．

【１７７３】

実施例１４５．５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－Ｎ－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキサミドの合成

【化２４７】



ステップ１．５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－Ｎ－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキサミド

【１７７４】

ジクロロメタン（１ｍＬ）中の２－（１－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（８０．０ｍｇ、１３０μｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（３９．４ｍｇ、３８９μｍｏｌ）及びメチルカルバミン酸クロリド（１４．６ｍｇ、１５６μｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で１３時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、酢酸エチル：エタノール＝１０：１）により精製して、５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－Ｎ－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキサミド（８０．０ｍｇ、１１９μｍｏｌ、７６％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　６７３．２．

【１７７５】

ステップ２．５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－Ｎ－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキサミド

【１７７６】

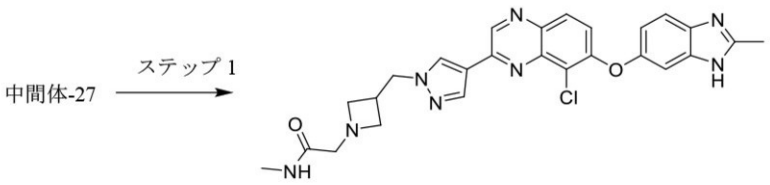
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－Ｎ－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキサミド（８０．０ｍｇ、１１９μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１０％～４０％、１０分）により精製して、５－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－Ｎ－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキサミド（２３．０ｍｇ、４２．３

μｍｏｌ、３６％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．３２（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１３－５．９６（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．１８（ｍ，２Ｈ），４．１３（ｓ，１Ｈ），３．４６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｄｄ，Ｊ＝２．４，９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６７（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６２－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．３５（ｓ，１Ｈ），１．８９－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．１３（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５４３．２．

【１７７】

実施例１４６．２－（３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－Ｎ－メチルアセトアミドの合成

【化２４８】



ステップ１．２－（３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－Ｎ－メチルアセトアミド

【１７７８】

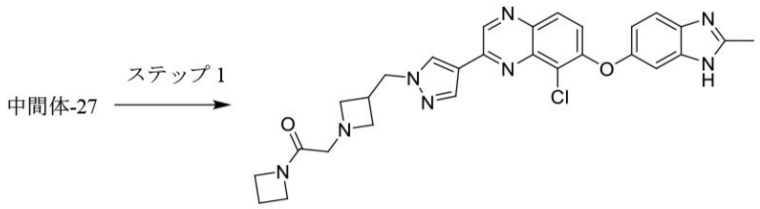
テトラヒドロフラン（３ｍＬ）中の２－［１－（アゼチジン－３－イルメチル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（５０ｍｇ、１０２ｕｍｏｌ、ギ酸）の溶液に、トリエチルアミン（３１．７ｍｇ、３１４ｕｍｏｌ）、ヨウ化カリウム（３３．８ｍｇ、２０３ｕｍｏｌ）、及び２－クロロ－Ｎ－メチル－アセトアミド塩（１０ｍｇ、９３ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で２０時間撹拌した。完了時、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１５％～４２％、８分）により精製して、２－［３－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］アゼチジン－１－イル］－Ｎ－メチル－アセトアミド（１７．９ｍｇ、３４．６ｕｍｏｌ、３４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９５－６．８９（ｍ，１Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９９（ｓ，２Ｈ），２．９３－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１７．１．

【１７７９】

実施例１４７．１－（アゼチジン－１－イル）－２－（３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）エタノンの

合成

【化２４９】



ステップ１．１－（アゼチジン－１－イル）－２－（３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）エタノン

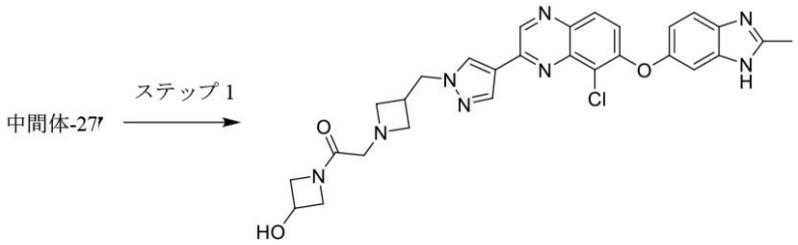
【１７８０】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）中の２－［１－（アゼチジン－３－イルメチル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（５５ｍｇ、１２３ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（５５．０ｍｇ、３９８ｕｍｏｌ）、１－（アゼチジン－１－イル）－２－クロロ－エタノン（１６ｍｇ、１２０ｕｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（５５．０ｍｇ、３３１ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１５％～４５％、８分）により精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２％～３２％、８分）により再精製して、１－（アゼチジン－１－イル）－２－［３－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］アゼチジン－１－イル］エタノン（１０．０ｍｇ、１８．４ｕｍｏｌ、１４％、ギ酸塩）を、オフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．３０（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｓ，２Ｈ），２．９９－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１０（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５４３．１．

【１７８１】

実施例１４８．２－（３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）エタノンの合成

【化２５０】



ステップ１．２－（３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）エタノン

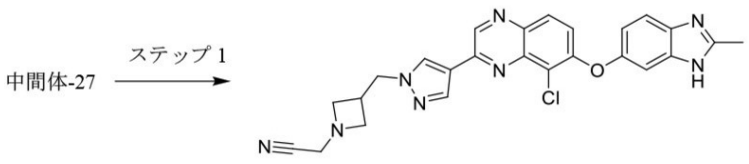
【１７８２】

１－メチル－２－ピロリジノン（１ｍＬ）中の２－［１－（アゼチジン－３－イルメチル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（６０ｍｇ、１２２ｕｍｏｌ、ギ酸）の溶液に、リン酸ナトリウム（５８ｍｇ、３５４ｕｍｏｌ）及び２－クロロ－１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）エタノン（１８．０ｍｇ、１２０ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、４０℃で２．５時間撹拌した。完了時、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１５％～４２％、８分）により精製して、２－［３－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］－１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）エタノン（２９．８ｍｇ、５３．３ｕｍｏｌ、４４％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．３０（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－６．９０（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．３８（ｍ，３Ｈ），４．２８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．５５（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｓ，２Ｈ），２．９４－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５５９．１．

【１７８３】

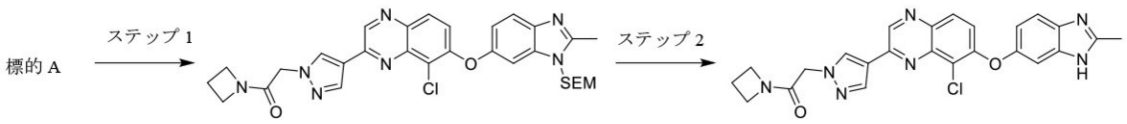
実施例１４９．２－（３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）アセトニトリルの合成

【化２５１】



ステップ１．２－（３－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－

１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）アセトニトリル
【１７８４】
アセトニトリル（２ｍＬ）中の２－［１－（アゼチジン－３－イルメチル）ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（５５ｍｇ、１１２ｕｍｏｌ、ギ酸塩）の溶液に、炭酸カリウム（３３ｍｇ、２３９ｕｍｏｌ）及び２－ブロモアセトニトリル（１１ｍｇ、９１．７ｕｍｏｌ、６．１μＬ）を添加した。混合物を、２５℃で４時間撹拌した。完了時に、混合物を水（２ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（４ｍＬ×３）で抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１２：１）により精製して、２－［３－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］アゼチジン－１－イル］アセトニトリル（３４．９ｍｇ、７２ｕｍｏｌ、６３％）をオフホワイト固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝１２．５１－１２．１６（ｍ，１Ｈ），９．２８（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．１３（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｓ，２Ｈ），３．３９－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８５．１．
【１７８５】
実施例１５０．１－（アゼチジン－１－イル）－２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノンの合成
【化２５２】



ステップ１．１－（アゼチジン－１－イル）－２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノン
【１７８６】
テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、２００μｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（２５ｍｇ、６３０μｍｏｌ、鉱油中６０％）を２５℃で加えた。混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。次いで、１－（アゼチジン－１－イル）－２－クロロ－エタノン（３８ｍｇ、２９０μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で１．５時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、１－（アゼチジン－１－イル）－２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］
オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エタノン（２２０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０４．３．
【１７８７】

ステップ２．１－（アゼチジン－１－イル）－２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタノン

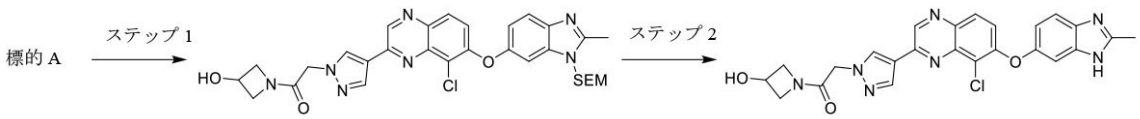
【１７８８】

トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中の１－（アゼチジン－１－イル）－２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エタノン（２００ｍｇ、３３０μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により精製して、１－（アゼチジン－１－イル）－２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エタノン（１７．８ｍｇ、３７．６μｍｏｌ、１１．３％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝１２．４０－１２．１８（ｍ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．１４（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．２１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４７（ｍ，３Ｈ），２．３５－２．２０（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７４．１．

【１７８９】

実施例１５１．２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）エタノンの合成

【化２５３】



ステップ１．２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）エタノン

【１７９０】

テトラヒドロフラン（３ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１５０ｍｇ、２９５μｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（１７．７ｍｇ、４４３μｍｏｌ、鉱油中６０％）を２５℃で加えた。混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。次いで、２－クロロ－１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）エタノン（６６．４ｍｇ、４４３μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、６０℃で１．５時間撹拌した。完了時に、反応混合物を、２５℃で水（２０ｍＬ）でクエンチした。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、逆相ＨＰＬＣ（０．１％水酸化アンモニウム条件）により精製して、２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）エタノン（８０．０ｍｇ、１２９μｍｏｌ、４０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ＝９（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．１５

（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．０１（ｍ，１Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），５．４１（ｓ，１Ｈ），４．８８（ｓ，２Ｈ），４．７５－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．２９（ｍ，２Ｈ），４．１０－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．４９（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９４－０．８５（ｍ，２Ｈ），－０．０４（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，９Ｈ）．

【１７９１】

ステップ２．２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）エタノン

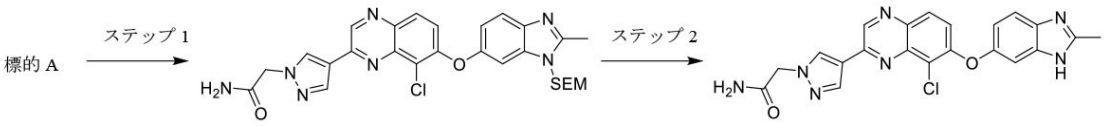
【１７９２】

トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）エタノン（７５．０ｍｇ、１２０μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１４％～４４％、８分）により精製して、２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）エタノン（２２．１ｍｇ、４５μｍｏｌ、３６％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝１２．４４－１２．１５（ｍ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．０６－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．１４（ｍ，２Ｈ），７－６．８９（ｍ，１Ｈ），５．８０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｓ，２Ｈ），４．５８－４．４６（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６２（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９０．１．

【１７９３】

実施例１５２．２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミドの合成

【化２５４】



ステップ１．２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド

【１７９４】

アセトニトリル（３ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダ－ゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、１９７ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（２００ｍｇ、６１４ｕｍｏｌ）、ヨウ化カリウム（７０ｍｇ、４２２ｕｍｏｌ）、及び２－ブロモアセトアミド（３０．０ｍｇ、２１８ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で２時間撹拌した。完了時に、混合物を水（３ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ

、濾過し、濃縮して、２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アセトアミド（１１０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５６４．２．

【１７９５】

ステップ２．２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミド

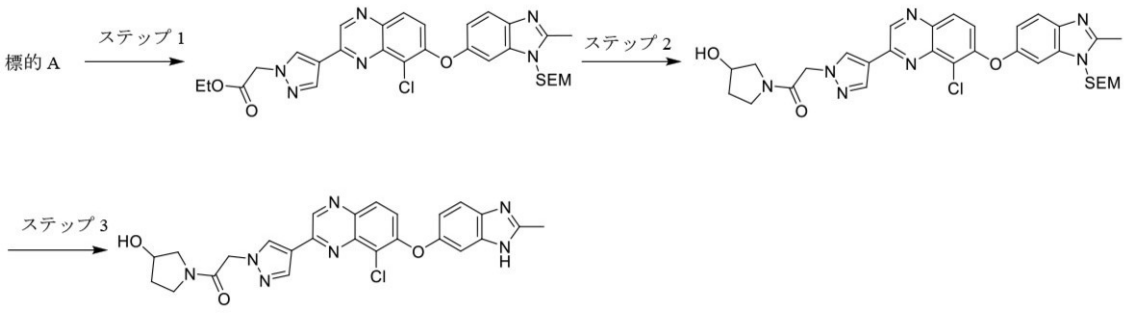
【１７９６】

トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アセトアミド（１１０ｍｇ、１９５ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：８％～３８％、７分）により精製して、２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アセトアミド（４５．５ｍｇ、１０５μｍｏｌ、５４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．３４（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－６．９８（ｍ，１Ｈ），４．９２（ｓ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４３４．０．

【１７９７】

実施例１５３．２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エタノンの合成

【化２５５】



ステップ１．エチル　２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート

【１７９８】

テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチルシラン（５００ｍｇ、９８６μｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（１１８ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を加え、混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。次いで、２－ブロモ酢酸エチル（２４７ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、１６４μＬ）を加え、混合物を６０℃で１．５時間撹拌した。完了時に、反応

混合物を、２０℃で飽和塩化アンモニウム溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、次いで水（７０ｍＬ）で希釈した。混合物を、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン：エチルアルコール＝９０：１～８０：１）により精製して、エチル２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート（２８０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ、４８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．３６－９．３４（ｍ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｓ，２Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），４．２０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．７９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），－０．１４（ｓ，９Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５９３．１．

【１７９９】

ステップ２．２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エタノン

【１８００】

エタノール（２ｍＬ）中のピロリジン－３－オール（２９．４ｍｇ、３３７μｍｏｌ）の溶液に、３，４，６，７，８，９－ヘキサヒドロ－２Ｈピリミド［１，２－ａ］ピリミジン（４６．９ｍｇ、３３７μｍｏｌ）及びエチル　２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アセテート（１００ｍｇ、１６９μｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：エタノール＝１０：１）により精製して、２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エタノン（３８ｍｇ、６０μｍｏｌ、３６％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６３４．２．

【１８０１】

ステップ３．２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エタノン

【１８０２】

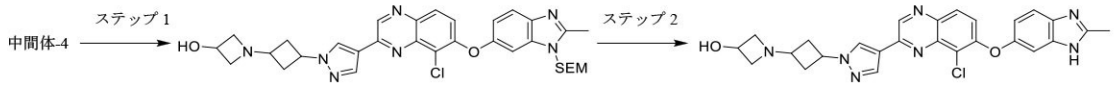
トリフルオロ酢酸（０．８ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エタノン（３５．０ｍｇ、５５．２μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：３％～３３％、１０分）により精製して、２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エタノン（７．７ｍｇ、１５．３μｍｏｌ、２８％）を黄色ゴム状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：

δ＝９．３３（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４１－４．２８（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３２（ｍ，３Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．７４（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０４．１．

【１８０３】

実施例１５４．１－（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）アゼチジン－３－オールの合成

【化２５６】



ステップ１．１－（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）アゼチジン－３－オール

【１８０４】

メタノール（２ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブタノン（１３０ｍｇ、２３０μｍｏｌ）、アゼチジン－３－オール塩酸塩（７４ｍｇ、６８０μｍｏｌ）、チタンテトライソプロパノレート（１３０ｍｇ、４５０μｍｏｌ、１３０μＬ）、及びジイソプロピルエチルアミン（８８ｍｇ、６８０μｍｏｌ、１２０μＬ）の溶液を、６０℃で２時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１４ｍｇ、２３０μｍｏｌ）を加え、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。完了時、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により精製して、１－（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）アゼチジン－３－オール（２５ｍｇ、４０μｍｏｌ、１７％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６３２．５．

【１８０５】

ステップ２．１－（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブチル）アゼチジン－３－オール

【１８０６】

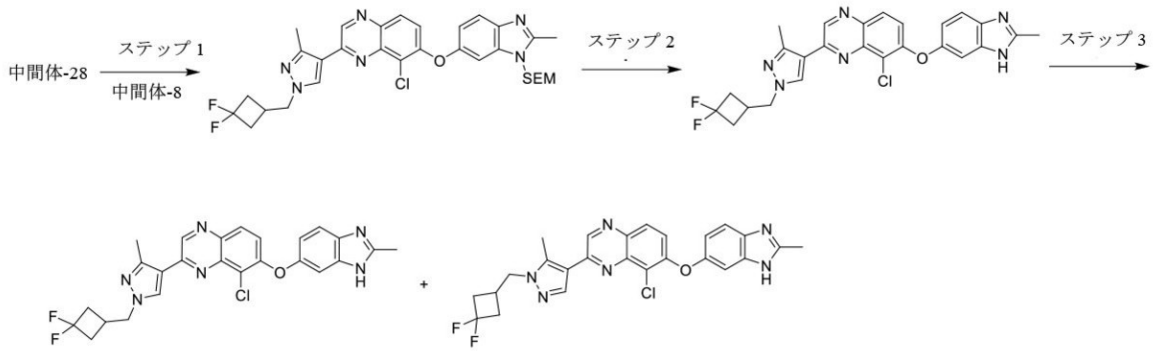
トリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）中の１－［３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブチル］アゼチジン－３－オール（２０ｍｇ、３１μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２％～３２％、１０分）により精製して、１－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］シクロブチル］アゼチジン－３－オール（８．４ｍｇ、１６μｍｏｌ、４４％、ギ酸塩）を黄色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４

００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝９．３５－９．２９（ｍ，１Ｈ），８．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１６－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．４５（ｓ，１Ｈ），３．３５－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２２（ｓ，１Ｈ），３．０２（ｓ，１Ｈ），２．６９－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．３１（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０２．１．

【１８０７】

実施例１５５．８－クロロ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び８－クロロ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化２５７】



ステップ１．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１８０８】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２００ｍｇ、３８３μｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１５９ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）及び（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチルメタンスルホネート（９９．８ｍｇ、４９８μｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で３時間撹拌した。完了時に、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％水酸化アンモニウム）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（位置異性体の混合物、７０．０ｍｇ、１１１μｍｏｌ、２８％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６２５．２．

【１８０９】

ステップ２．８－クロロ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

【１８１０】

トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３，

３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（６０．０ｍｇ、９５．９μｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（９２３ｍｇ、８．１０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２０％～５０％、７分）により精製して、８－クロロ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（位置異性体の混合物、４５．０ｍｇ、９０．９μｍｏｌ、９４％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９５．０．

【１８１１】

ステップ３．８－クロロ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－３－メチル－ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン及び８－クロロ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

【１８１２】

８－クロロ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（４５．０ｍｇ、９０．９μｍｏｌ）をＳＦＣ（カラム：Ｄａｉｃｅｌ　ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＤ（２５０ｍｍ×３０ｍｍ、１０ｕｍ）、移動相：［メタノール－アセトニトリル］、（Ｂ％：６０％～６０％、６分、合計実行６０分）により分離して、８－クロロ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－３－メチル－ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（２１．３ｍｇ、４３．０μｍｏｌ、４７％）を白色固体として、及び８－クロロ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（１５．９ｍｇ、３２．１μｍｏｌ、３４％）を白色固体として得た。

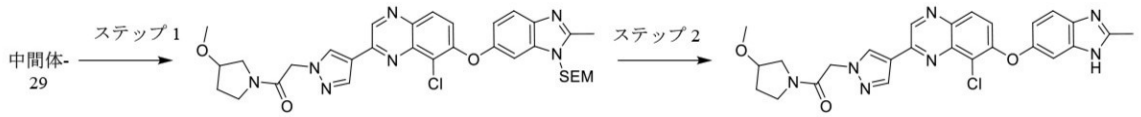
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．２４（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．０１－６．９６（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７７－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．６８－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９５．０．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．５４－１２．１１（ｍ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．９２（ｍ，１Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．７３－２．６３（ｍ，３Ｈ），２．５８－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９５．０．

【１８１３】

実施例１５６．２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（３－メトキシピロリジン－１－イル）エタン－１－オンの合成

【化２５８】



ステップ１．２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（３－メトキシピロリジン－１－イル）エタン－１－オン

【１８１４】

ジクロロメタン（１．５ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］酢酸（１００ｍｇ、１７６μｍｏｌ）、３－メトキシピロリジン（３６．０ｍｇ、２６５μｍｏｌ）、及び３－（エチルイミノメチリデンアミノ）プロピル－ジメチルアザニウム；クロリド（５０．８ｍｇ、２６５μｍｏｌ）に、ヒドロキシベンゾトリアゾール（３５．８ｍｇ、２６５μｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（６８．６ｍｇ、５３０μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３－メトキシピロリジン－１－イル）エタノン（１１０ｍｇ、１６９μｍｏｌ、９６％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６４８．１．

【１８１５】

ステップ２．２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（３－メトキシピロリジン－１－イル）エタン－１－オン

【１８１６】

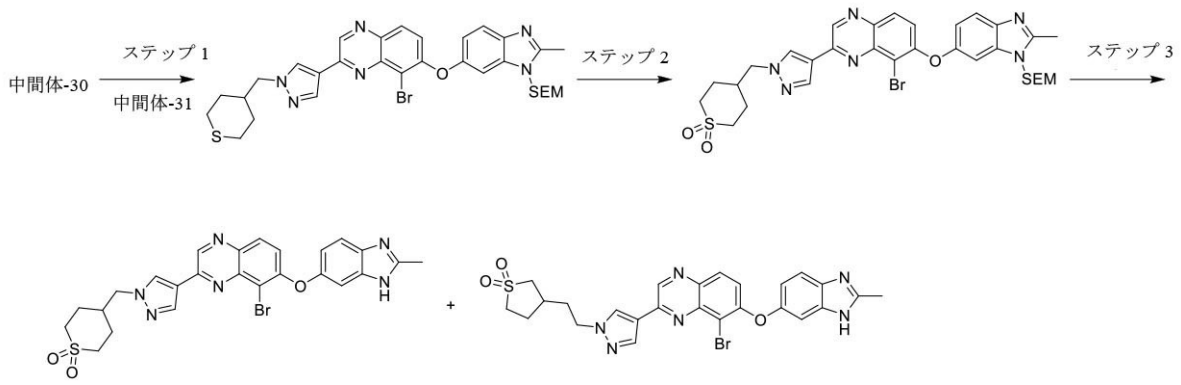
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３－メトキシピロリジン－１－イル）エタノン（９０．０ｍｇ、１３８μｍｏｌ）の混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時に、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２５％～５５％、８分）により精製して、２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３－メトキシピロリジン－１－イル）エタノン（２３．５ｍｇ、４５．５μｍｏｌ、３３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．７８－１１．９７（ｍ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｍ，１Ｈ），５．２９－５．１３（ｍ，２Ｈ），４．１１－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．４６（ｍ，４Ｈ），３．２７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，３Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．１３－１．９０（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１８．１．

【１８１７】

実施例１５７．４－（（４－（８－ブロモ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イ

ル）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン　１，１－ジオキシド及び３－（２－（４－（８－ブロモ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）テトラヒドロチオフェン　１，１－ジオキシドの合成

【化２５９】



ステップ１．８－ブロモ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１８１８】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－ブロモ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３０．０ｍｇ、５４．４μｍｏｌ）及びテトラヒドロチオピラン－４－イルメチル　メタンスルホネート（１４．９ｍｇ、７０．７μｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（２２．６ｍｇ、１６３μｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、８－ブロモ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（３５．０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６６７．２．

【１８１９】

ステップ２．４－（（４－（８－ブロモ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン　１，１－ジオキシド

【１８２０】

ジクロロメタン（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－ブロモ－３－［１－（テトラヒドロチオピラン－４－イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３５．０ｍｇ、５２．６μｍｏｌ）の溶液に、ｍ－クロロ過安息香酸（２３．５ｍｇ、１１６μｍｏｌ、純度８５％）を０℃で加えた。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。混合物を亜硫酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、濃縮して、４－（（４－（８－ブロモ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１，１－ジオキシド（３６．０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６９７．２．

【１８２１】

ステップ３．４－（（４－（８－ブロモ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン　１，１－ジオキシド及び３－（２－（４－（８－ブロモ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）テトラヒドロチオフェン　１，１－ジオキシド

【１８２２】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－ブロモ－３－［１－［（１，１－ジオキソチアン－４－イル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３６．０ｍｇ、５１．６μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］；（Ｂ％：１１％～４１％、１０分）により精製して、４－（（４－（８－ブロモ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン　１，１－ジオキシド（３．８ｍｇ、６．６μｍｏｌ、１３％）を白色固体として、及び３－（２－（４－（８－ブロモ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）テトラヒドロチオフェン　１，１－ジオキシド（８．２ｍｇ、１４．３μｍｏｌ、２８％）を白色の固体として得た。

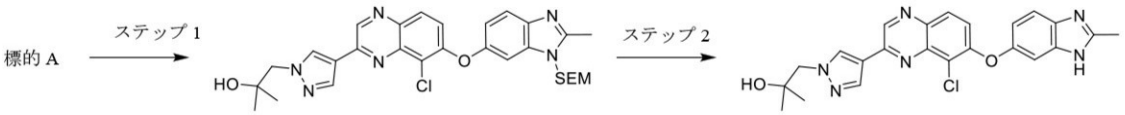
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．２８（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．１１（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０９－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．４８（ｍ，３Ｈ），２．３１－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５６９．０．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．２８（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．１４（ｍ，２Ｈ），６．９７－６．９０（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２７－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４８（ｍ，３Ｈ），２．３４－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．８０（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５６９．０．

【１８２３】

実施例１５８．１－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２－メチル－プロパン－２－オールの合成

【化２６０】



ステップ１．１－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２－メチル－プロパン－２－オール

【１８２４】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、１９７μｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１９３ｍｇ、５９２μｍｏｌ）及び２，２－ジメチルオキシラン（１５．６ｍｇ、２１７μｍｏｌ）を加えた。混合物を、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、１－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２－メチル－プロパン－２－オール（２００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．７０－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６７－５．４５（ｍ，２Ｈ），４．８４（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ），３．６１－３．４３（ｍ，２Ｈ），２．５７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１３（ｓ，６Ｈ），０．７９（ｓ，２Ｈ），－０．０１－－０．１１（ｍ，４Ｈ），－０．１２－－０．１９（ｍ，５Ｈ）．

【１８２５】

ステップ２．１－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２－メチル－プロパン－２－オール

【１８２６】

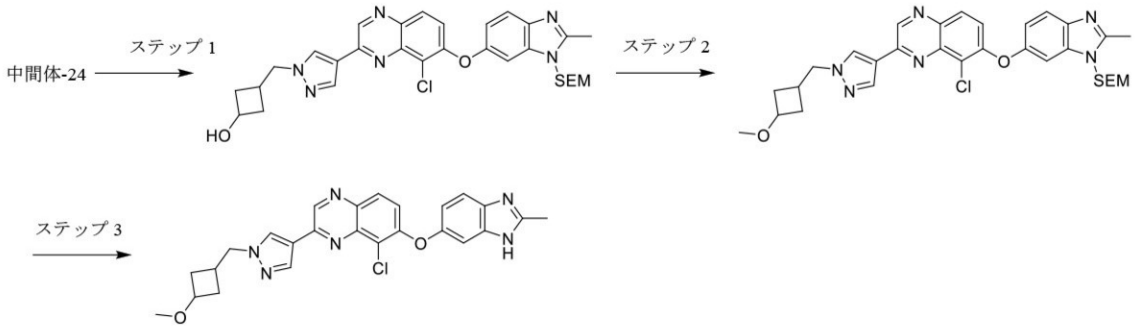
トリフルオロ酢酸（０．２ｍＬ）中の１－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２－メチル－プロパン－２－オール（２００ｍｇ、３４５μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１２％～４２％、１０分）により精製し、次いで分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｃ１８　１５０×２５×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１％～３０％、１０分）により再精製して、１－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－２－メチル－プロパン－２－オール（４２．４ｍｇ、９４．４μｍｏｌ、２７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．６６－１１．９８（ｍ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．９４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）

，４．１６（ｓ，２Ｈ），２．４９－２．４９（ｍ，３Ｈ），１．１４（ｓ，６Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４４９．１．

【１８２７】

実施例１５９．８－クロロ－２－［１－［（３－メトキシシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化２６１】



ステップ１．３－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロブタノール

【１８２８】

エタノール（１．５ｍＬ）中の３－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロブタノン（１４０ｍｇ、２３８μｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１８．０ｍｇ、４７５μｍｏｌ）を添加した。混合物を、０℃で１時間撹拌した。反応混合物を０℃で水（３ｍＬ）でクエンチし、次いで酢酸エチル（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、３－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－２トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１イル］メチル］シクロブタノール（１１０ｍｇ、１８６μｍｏｌ、７８％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５９１．１．

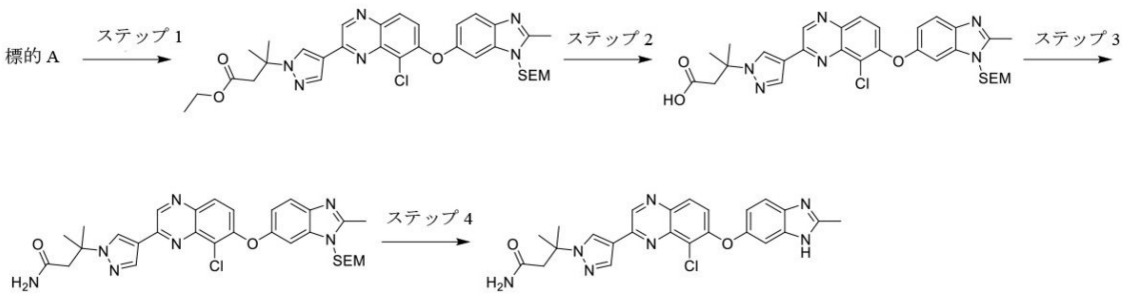
【１８２９】

ステップ２．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３－メトキシシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１８３０】

テトラヒドロフラン（１ｍＬ）中の３－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロブタノール（１００ｍｇ、１６９μｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（１０．２ｍｇ、２５４μｍｏｌ、６０重量％）を０℃で加えた。混合物を、０℃で０．５時間撹拌した。次いで、ヨウ化メチル（２４．０ｍｇ、１６９μｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を０℃で水（６ｍＬ）でクエンチし、次いで酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（５ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３－メトキシシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１４０ｍｇ、粗生成物）を褐色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０

５．２．
【１８３１】
ステップ３．８－クロロ－２－［１－［（３－メトキシシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン
【１８３２】
トリフルオロ酢酸（１．５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３－メトキシシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１４０ｍｇ、２３１μｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物は濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１２％～４２％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－［１－［（３－メトキシシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（２６．３ｍｇ、５５．４μｍｏｌ、２４％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ９．３３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．７７－８．６６（ｍ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３７－４．２１（ｍ，２Ｈ），４－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０３（ｍ，３Ｈ），２．７９－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．６６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４７５．１．
【１８３３】
実施例１６０．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタンアミドの合成
【化２６２】



ステップ１．エチル ３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタノエート
【１８３４】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１４ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（７００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）及びエチル３－メチルブタ－２－エノエート（２６５ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ、２８８μＬ）の溶液に、炭酸セシウム（９００ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で４８時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧

下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１／９）により精製して、エチル　３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタノエート（３４０ｍｇ、４５５μｍｏｌ、３３％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．３８－９．３６（ｍ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５６－５．５２（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５１－３．４６（ｍ，２Ｈ），３（ｓ，２Ｈ），２．５７－２．５４（ｍ，３Ｈ），１．７３（ｓ，６Ｈ），１．０７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８１－０．７５（ｍ，２Ｈ），－０．１２－－０．１６（ｍ，９Ｈ）．

【１８３５】

ステップ２．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタン酸

【１８３６】

メタノール（２．５ｍＬ）、テトラヒドロフラン（２．５ｍＬ）、及び水（２．５ｍＬ）中のエチル　３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－３－メチル－ブタノエート（２７０ｍｇ、３６１μｍｏｌ、純度８５％）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（４５．５ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を、真空中で濃縮し、次いでクエン酸水溶液でｐＨ約５に調整した。混合物を濾過し、濾過ケーキを収集して、３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタン酸（１５０ｍｇ、粗生成物）を、黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０７．３．

【１８３７】

ステップ３．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタンアミド

【１８３８】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－３－メチル－ブタン酸（１５０ｍｇ、２４７μｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（１３２ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（９５．８ｍｇ、７４１μｍｏｌ、１２９μＬ）及び２－（７－アザ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロホスフェート（１４１ｍｇ、３７１μｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタンアミド（１８０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０６．３．

【１８３９】

ステップ４．３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミ

ダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタンアミド

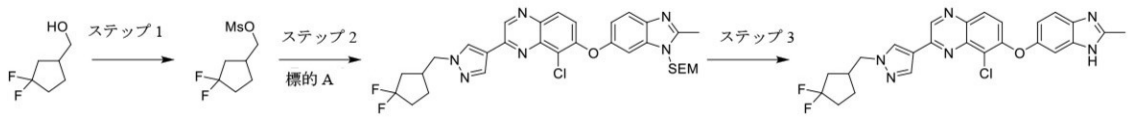
【１８４０】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－３－メチル－ブタンアミド（５０．０ｍｇ、８２．５μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１０％～４０％、１０分）により精製して、３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタンアミド（１７．８ｍｇ、３７．４μｍｏｌ、４５％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．３６（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），２．７４（ｓ，２Ｈ），２．４９－２．４８（ｍ，３Ｈ），１．７３（ｓ，６Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７６．１．

【１８４１】

実施例１６１．８－クロロ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロペンチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化２６３】



ステップ１．（３，３－ジフルオロシクロペンチル）メチル　メタンスルホネート

【１８４２】

ジクロロメタン（３ｍＬ）中の（３，３－ジフルオロシクロペンチル）メタノール（１００ｍｇ、７３５ｕｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１４５ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、２００μＬ）及びメチルメタンジスルホニルクロリド（１０４ｍｇ、９０４ｕｍｏｌ、７０μＬ）を加えた。混合物を、０℃で１時間撹拌した。完了時に、混合物を水（３ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、（３，３－ジフルオロシクロペンチル）メチル　メタンスルホネート（２００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

【１８４３】

ステップ２．２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロペンチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１８４４】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の（３，３－ジフルオロシクロペンチル）メチル　メタンスルホネート（６６．４ｍｇ、３１０ｕｍｏｌ）及び２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、１９７ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（７５．０ｍｇ、５４３ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時に、混合物を水（３ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム

で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～０／１）により精製して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロペンチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、１６０μｍｏｌ、８０％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６２５．２．

【１８４５】

ステップ３．８－クロロ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロペンチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

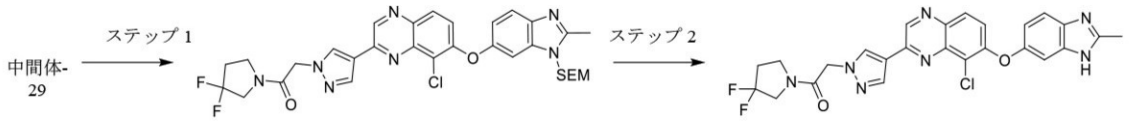
【１８４６】

トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロペンチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、１６０ｕｍｏｌ）の溶液を、２０℃で２時間撹拌した。完了時、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２０％～５０％、７分）により精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×　５ｕｍ、移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）－アセトニトリル］、（Ｂ％：３３％～６３％、９分）により再精製して、８－クロロ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロペンチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（２７ｍｇ、５４μｍｏｌ、３４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．６０－１２（ｍ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．０１－６．８６（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７９－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．２８－１．８０（ｍ，５Ｈ），１．６５－１．５３（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９５．１．

【１８４７】

実施例１６２．２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）エタノンの合成

【化２６４】



ステップ１．２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）エタノン

【１８４８】

ジクロロメタン（２ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］酢酸（１００ｍｇ、１７７μｍｏｌ）、３，３－ジフルオロピロリジン塩酸塩（３８．１ｍｇ、２６５μｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（６８．６ｍｇ、５３１μｍｏｌ、９２．５μＬ）の溶液に、３－（エチルイミノメチリデンアミノ）プロピル－ジメチルアザニウム；クロリド（５０．９ｍｇ、２６

５μｍｏｌ）及びヒドロキシベンゾトリアゾール（３５．９ｍｇ、２６５μｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（６０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）エタノン（１２１ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６５４．２．

【１８４９】

ステップ２．２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）エタノン

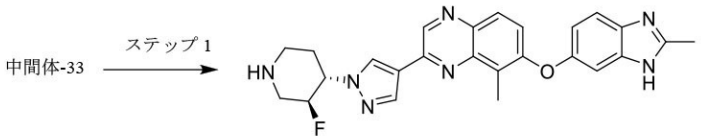
【１８５０】

トリフルオロ酢酸（１．８ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）エタノン（１１２ｍｇ、１７１μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：９％～３９％、１０分）により精製して、２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）エタノン（４１．６ｍｇ、７９μｍｏｌ、４６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝１２．６１－１２．０６（ｍ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３１－５．２０（ｍ，２Ｈ），４．１０（ｔ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８８－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６３－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．４６－２．３７（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５２４．０．

【１８５１】

実施例１６３．２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化２６５】



ステップ１．２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１８５２】

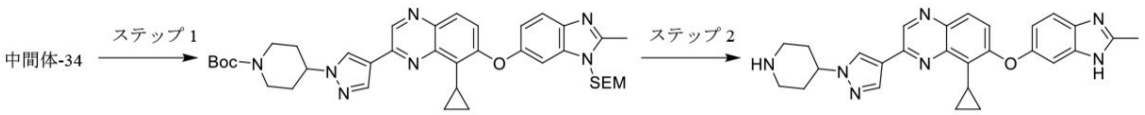
テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－メチル－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１４５ｍｇ、２４７μｍｏｌ）の溶液に、ピリジ

ンヒドロフルオリド（２４４ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ、０．２２ｍＬ）を添加した。混合物を、８０℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：４％～３４％、１０分）により精製して、２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（２６．４ｍｇ、５７．６μｍｏｌ、２３％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ９．２５（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０９－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．６９－４．６０（ｍ，１Ｈ），３．４９（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８７－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｓ，２Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４５８．１．

【１８５３】

実施例１６４．８－シクロプロピル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化２６６】



ステップ１．４－（４－（８－シクロプロピル－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１８５４】

ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル ４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、１０１μｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（８７．１ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ２（８．０ｍｇ、１０．１μｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（２１．５ｍｇ、２０２μｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素下、１００℃で５時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル ４－（４－（８－シクロプロピル－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、１０．１μｍｏｌ、９９％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ６９６．４．

【１８５５】

ステップ２．８－シクロプロピル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１８５６】

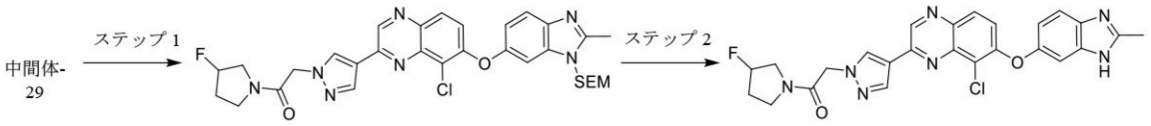
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル ４－（４－（８－シクロプロピル

－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、１００μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：５％～３５％、７分）により精製して、８－シクロプロピル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１２．５ｍｇ、２６．８μｍｏｌ、２６％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　９．０９（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３９－８．２２（ｍ，２Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｔｄ，Ｊ＝４．８，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３２－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），２．４９－２．３２（ｍ，４Ｈ），１．６３（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６６．１．

【１８５７】

実施例１６５．２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３－フルオロピロリジン－１－イル）エタノンの合成

【化２６７】



ステップ１．２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３－フルオロピロリジン－１－イル）エタノン

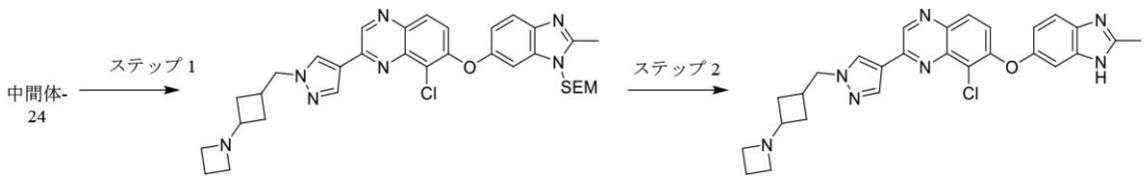
【１８５８】

ジクロロメタン（２ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］酢酸（１００ｍｇ、１７７μｍｏｌ）、３－フルオロピロリジン塩酸塩（３３．３ｍｇ、２６５μｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（６８．６ｍｇ、５３１μｍｏｌ、９２．５μＬ）の溶液に、３－（エチルイミノメチリデンアミノ）プロピル－ジメチルアザニウム；クロリド（５０．９ｍｇ、２６５μｍｏｌ）及びヒドロキシベンゾトリアゾール（３５．９ｍｇ、２６５μｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（６０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３－フルオロピロリジン－１－イル）エタノン（１１３ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６３６．２．

【１８５９】

ステップ２．２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３－

フルオロピロリジン－１－イル）エタノン
【１８６０】
トリフルオロ酢酸（１．８ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３－フルオロピロリジン－１－イル）エタノン（１００ｍｇ、１５７μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１１％～３１％、１０分）により精製して、２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－（３－フルオロピロリジン－１－イル）エタノン（３５．９ｍｇ、７０．９μｍｏｌ、４５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝１２．６６－１２．１２（ｍ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５５－５．１４（ｍ，３Ｈ），３．９４－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．４４（ｍ，３Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．０２（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０６．０．
【１８６１】
実施例１６６．２－［１－［［３－（アゼチジン－１－イル）シクロブチル］メチル］ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成
【化２６８】



ステップ１．２－［［６－［３－［１－［［３－（アゼチジン－１－イル）シクロブチル］メチル］ピラゾール－４－イル］－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン
【１８６２】
メタノール（１．５ｍＬ）中の３－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロブタノン（１６０ｍｇ、２７２μｍｏｌ）、アゼチジン塩酸塩（１４０ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）、及び酢酸（１．６ｍｇ、２７．２μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．２時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３４．１ｍｇ、５４３μｍｏｌ）を加え、混合物を４０℃で２．８時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２－［［６－［３－［１－［［３－（アゼチジン－１－イル）シクロブチル］メチル］ピラゾール－４－イル］－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１３０ｍｇ、２０６μｍｏｌ、７６％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６３０．４．
【１８６３】

ステップ２．２－［１－［［３－（アゼチジン－１－イル）シクロブチル］メチル］ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン

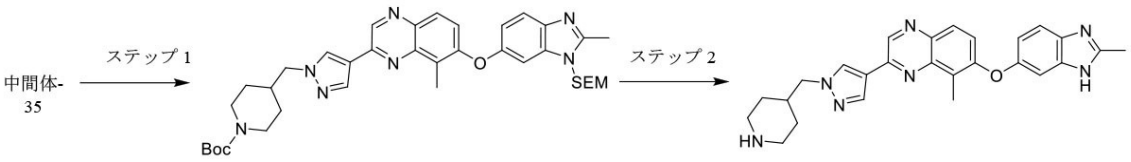
【１８６４】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－［［６－［３－［１－［［３－（アゼチジン－１－イル）シクロブチル］メチル］ピラゾール－４－イル］－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１２０ｍｇ、１９０μｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：５％～３５％、７分）により精製して、２－［１－［［３－（アゼチジン－１－イル）シクロブチル］メチル］ピラゾール－４－イル］－８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（３２．７ｍｇ、６４．８μｍｏｌ、３４％）を褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１０．６１－１０．３０（ｍ，１Ｈ），９．３６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝７．２，１７．６Ｈｚ，２Ｈ），４．０６（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝４．０，１８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９３－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．２３（ｍ，４Ｈ），２．１８（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２－１．９１（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５００．１．

【１８６５】

実施例１６７．８－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化２６９】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－メチル－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１８６６】

ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）及びメチルボロン酸（８５０ｍｇ、１４．０ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸ナトリウム（４５０ｍｇ、４．３０ｍｍｏｌ）及び［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－クロロ－パラジウム；ジシクロヘキシル－［３－（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（１７０ｍｇ、２１０μｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素下、１１０℃で８時間撹拌した。完了時に、反応混合物を濾過した。濾液を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１５ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウム

で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た　残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１００：１～２０：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－メチル－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］　ピペリジン－１－カルボキシレート（６２０ｍｇ、９０７μｍｏｌ、６５％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６８４．２．

【１８６７】

ステップ２．８－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

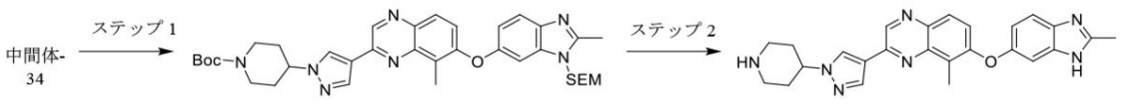
【１８６８】

トリフルオロ酢酸（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－メチル－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６２０ｍｇ、９０６μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、１．４ｇの粗生成物を黄色油状物として得た。１００ｍｇの粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２３％～５３％、１０分）により精製して、８－メチル－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－（４－ピペリジルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（１７．７ｍｇ、３９．１μｍｏｌ、１８％）を白色固体として得た。．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝１２．４６－１１．８２（ｍ，１Ｈ），９．２２（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．８７（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｓ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．３６（ｍ，３Ｈ），２．０３－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．１８－１．０３（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４５４．１．

【１８６９】

実施例１６８．８－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化２７０】



ステップ１．４－（４－（８－メチル－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１８７０】

ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、１４４μｍ

ｏｌ）、メチルボロン酸（２６．０ｍｇ、４３４μｍｏｌ）の溶液に、ＸＰｈｏｓ　ＰｄＧ２（１１．４ｍｇ、１４．４μｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（４６．０ｍｇ、４３４μｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素下、１１０℃で５時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－（８－メチル－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（９０ｍｇ、１３４μｍｏｌ、９３％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６７０．４．

【１８７１】

ステップ２．８－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

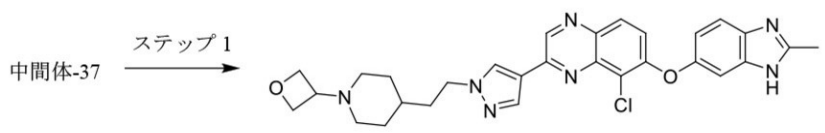
【１８７２】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－（８－メチル－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（９０ｍｇ、１３４μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：７％～３７％、１０分）により精製して、８－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（３５．０ｍｇ、７９．６μｍｏｌ、５９％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１８（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝２．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３２－３．２４（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．５１－２．３１（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４４０．１．

【１８７３】

実施例１６９．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－［１－（オキセタン－３－イル）－４－ピペリジル］エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成

【化２７１】



ステップ１．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－［１－（オキセタン－３－イル）－４－ピペリジル］エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン

【１８７４】

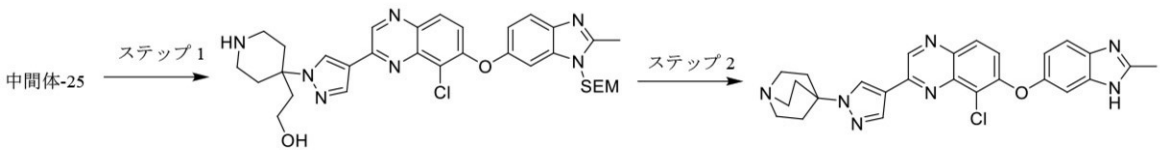
メタノール（５ｍＬ）中の８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－（４－ピペリジル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（２００ｍｇ、４０９μｍｏｌ）の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３３．４ｍｇ、５３２μｍｏｌ）、酢酸ナトリウム（４３．７ｍｇ、５３２μ

ｍｏｌ）、及びオキセタン－３－オン（２９５ｍｇ、４．１０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２０℃で２時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：３１％～６１％、８分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－［１－（オキセタン－３－イル）－４－ピペリジル］エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（３８．７ｍｇ、７１．１μｍｏｌ、１７％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－６．９１（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．４６（ｍ，２Ｈ），４．４２－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．３１－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２７（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．２８－１．１４（ｍ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５４４．１．

【１８７５】

実施例１７０．４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）キヌクリジンの合成

【化２７２】



ステップ１．２－（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－４－イル）エタノール

【１８７６】

アセトニトリル（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、１３６μｍｏｌ）の溶液に、塩酸（６Ｍ、１ｍＬ）を加えた。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－４－イル）エタノール（９０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６３４．３．

【１８７７】

ステップ２．４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）キヌクリジン

【１８７８】

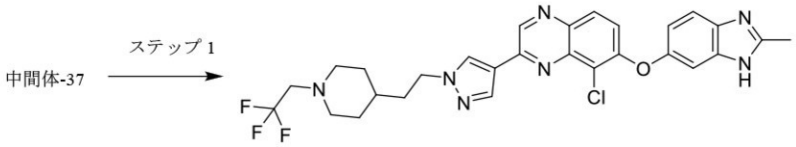
臭化水素酸（４．４７ｇ、２６．５ｍｍｏｌ、３ｍＬ、４８％）中の２－［４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズ

イミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－４－ピペリジル］エタノール（８０．０ｍｇ、１２６μｍｏｌ）の溶液を、１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２１％～５１％、１０分）により精製し、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｃ１８　１５０×２５×１０ｕｍ）、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１％～１０％、１０分）により再精製して、４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）キヌクリジン（１３．０ｍｇ、２２．７μｍｏｌ、１８％）をオレンジ色ゴム状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．６７（ｓ，１Ｈ），９．４８－９．３６（ｍ，２Ｈ），８．３７（ｓ，２Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８０（ｓ，２Ｈ），３．１６（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８３－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，２Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８６．２．

【１８７９】

実施例１７１．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－［１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４－ピペリジル］エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成

【化２７３】



ステップ１．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－［１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４－ピペリジル］エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン

【１８８０】

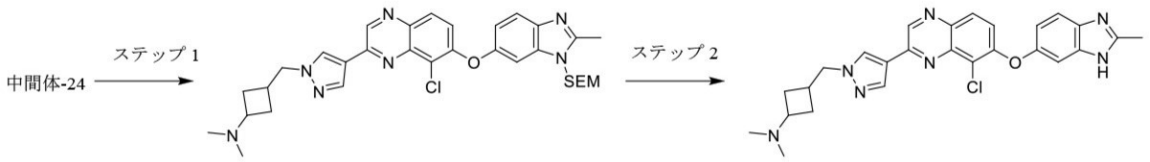
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－（４－ピペリジル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（２００ｍｇ、４０９μｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（１５８ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（１４２ｍｇ、６１４μｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１０％～４０％、７分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－［１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４－ピペリジル］エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（３１．８ｍｇ、５５．８μｍｏｌ、１３％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９７（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．１

１－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５７０．１．

【１８８１】

実施例１７２．３－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－シクロブタンアミンの合成

【化２７４】



ステップ１．３－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－シクロブタンアミン

【１８８２】

メタノール（１．５ｍＬ）中の３－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］シクロブタノン（１２０ｍｇ、２０４μｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－メチルメタンアミン塩酸塩（９４．７ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）及び酢酸ナトリウム（１６７ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で０．２時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３２．０ｍｇ、５０９μｍｏｌ）を加え、混合物を４０℃で１．８時間撹拌した。反応混合物を２５℃で飽和重炭酸ナトリウム（２ｍＬ）でクエンチし、次いで水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、３－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－シクロブタンアミン（８０ｍｇ、１２９μｍｏｌ、６３％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６１８．３．

【１８８３】

ステップ２．３－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－シクロブタンアミン

【１８８４】

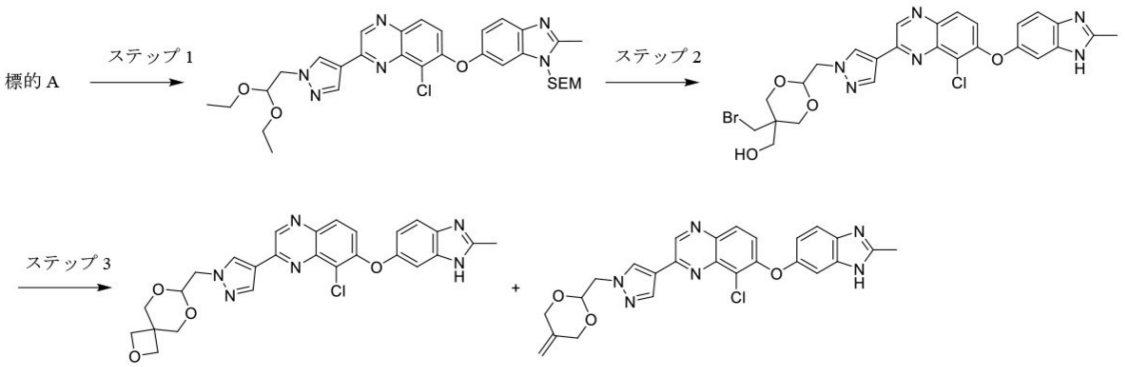
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の３－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－シクロブタンアミン（７０ｍｇ、１１３μｍｏｌ）の混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：０％～３０％、１０分）により精製して、３－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－シクロブタンアミン（２６．７ｍｇ、５４．７μｍｏｌ、４８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．２１（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），

８．３６（ｓ，１Ｈ），８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２７（ｍ，２Ｈ），４．４６－４．３２（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．５６（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．８０－２．７７（ｍ，６Ｈ），２．７４－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．０３（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８８．１．

【１８８５】

実施例１７３．２－（１－（（２，６，８－トリオキサスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（５－メチレン－１，３－ジオキサン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化２７５】



ステップ１．８－クロロ－２－（１－（２，２－ジエトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１８８６】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５００ｍｇ、９８６μｍｏｌ）及び２－ブロモ－１，１－ジエトキシ－エタン（３８９ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸セシウム（９６４ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）を添加した。次いで混合物を１００℃に加熱し、４時間撹拌した。完了時に、反応混合物を２０℃で水（５０ｍＬ）でクエンチし、次いで酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、水（５ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、８－クロロ－２－（１－（２，２－ジエトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（６００ｍｇ、８６６μｍｏｌ、８８％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６２３．２．

【１８８７】

ステップ２．（５－（ブロモメチル）－２－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１，３－ジオキサン－５－イル）メタノール

【１８８８】

トルエン（５ｍＬ）中の８－クロロ－２－（１－（２，２－ジエトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（２００ｍｇ、３２１μｍｏｌ）及び２－（ブロモメチル）－２－（ヒドロキシメチル）

プロパン－１，３－ジオール（１２８ｍｇ、６４２μｍｏｌ）の混合物に、ｐ－トルエンスルホン酸（１１．１ｍｇ、６４．２μｍｏｌ）を添加した。次いで混合物を１００℃に加熱し、１６時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、［５－（ブロモメチル）－２－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－１，３－ジオキサン－５－イル］メタノール（９０ｍｇ、１４４μｍｏｌ、４５％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０１．３．

【１８８９】

ステップ３．２－（１－（（２，６，８－トリオキサスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（５－メチレン－１，３－ジオキサン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

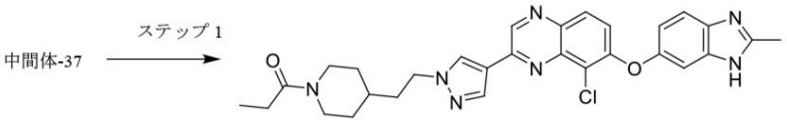
【１８９０】

テトラヒドロフラン（４ｍＬ）中の［５－（ブロモメチル）－２－［［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－１，３－ジオキサン－５－イル］メタノール（７０ｍｇ、１１７μｍｏｌ）の混合物に、水酸化ナトリウム水溶液（１８．７ｍｇ、４６８μｍｏｌ、６０重量％）を加えた。次いで混合物を６０℃に加熱し、２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を０℃で水（５ｍＬ）を加えてクエンチし、次いで酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］；（Ｂ％：１１％～４１％、１０分）により精製し、次いで分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２７％～５７％、１０分）により再精製して、２－（１－（（２，６，８－トリオキサスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（８．５ｍｇ、１６．４μｍｏｌ、１４％）を白色固体として、及び化合物８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（５－メチレン－１，３－ジオキサン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１９．８ｍｇ、４０．６μｍｏｌ、３５％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３２（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．９７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），４．４０－４．２７（ｍ，４Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１９．０．

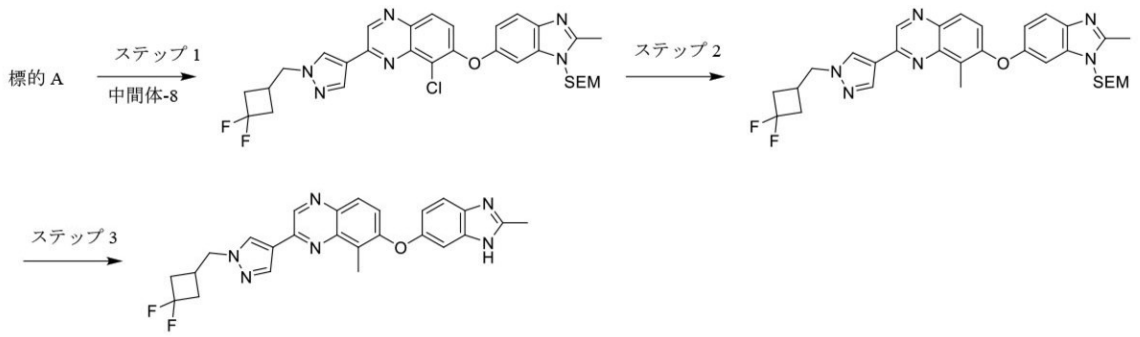
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３２（ｓ，１Ｈ），８．７０－８．６３（ｍ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．４１－４．３３（ｍ，４Ｈ），３．９３－３．７８（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８９．１．

【１８９１】
実施例１７４．１－［４－［２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］－１－ピペリジル］プロパン－１－オンの合成
【化２７６】



ステップ１．１－［４－［２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］－１－ピペリジル］プロパン－１－オン
【１８９２】
テトラヒドロフラン（２ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－（４－ピペリジル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（１２０ｍｇ、２４５μｍｏｌ）の溶液に、重炭酸ナトリウム（６１．９ｍｇ、７３７μｍｏｌ）及びプロパノイルクロリド（４５．５ｍｇ、４９１μｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１５％～４５％、７分）により精製して、１－［４－［２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］－１－ピペリジル］プロパン－１－オン（４４．６ｍｇ、８２．０μｍｏｌ、３３％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．４６－１２．０５（ｍ，１Ｈ），９．３０（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４９（ｍ，３Ｈ），２．３１－２．２４（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．６９（ｍ，４Ｈ），１．５６－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．２４－１（ｍ，２Ｈ），０．９９－０．９４（ｍ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５４４．１．
【１８９３】
実施例１７５．２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－８－メチル－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリンの合成

【化２７７】



ステップ１．２－［［５－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

【１８９４】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の２－［［５－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２００ｍｇ、３９４μｍｏｌ）、（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル　メタンスルホネート（９４．８ｍｇ、４７３μｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１６４ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２－［［５－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２５０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６１１．１．

【１８９５】

ステップ２．２－［［５－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－メチル－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン

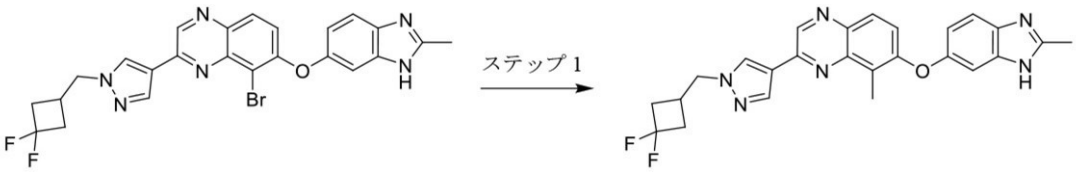
【１８９６】

ジオキサン（３ｍＬ）及び水（０．６ｍＬ）中のメチルボロン酸（２４５ｍｇ、４．０９ｍｍｏｌ）、２－［［５－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２５０ｍｇ、４０９μｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（３２．２ｍｇ、４０．９μｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（１３０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の混合物を脱気して、窒素で３回パージし、次いで、混合物を窒素雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝２／１～０／１）により精製して、２－［［５－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－メチル－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１６０ｍｇ、２６１μｍｏｌ、６４％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５９１．１．

【１８９７】

ステップ３．２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－８－メチル－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）

オキシ］キノキサリン
【１８９８】
トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中の２－［［５－［３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－５－メチル－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１６０ｍｇ、２７１μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２０％～５０％、７分）により精製して、２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－８－メチル－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（５９．３ｍｇ、１２８μｍｏｌ、４７％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．２７－９．２２（ｍ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｓ，６Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．５１（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６１．１．
【１８９９】
実施例１７６．２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成
【化２７８】



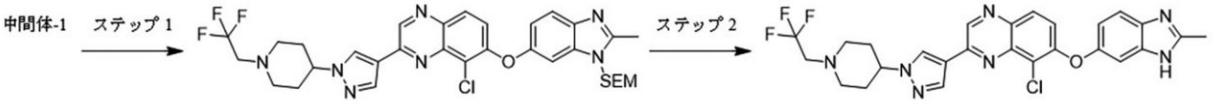
ステップ１．２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン
【１９００】
ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）中の８－ブロモ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（５０．０ｍｇ、９５．２μｍｏｌ）及びメチルボロン酸（５７．０ｍｇ、９５２μｍｏｌ）の溶液に、炭酸ナトリウム（３０．３ｍｇ、２８６μｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（１１．２ｍｇ、１４．３μｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素下、１１０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１７％～４７％、１０分）により精製して、２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－メチル－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１１．０ｍｇ、２３．９μｍｏｌ、２５％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ＝９．０８（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝９

．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７６－２．６４（ｍ，６Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１４．０Ｈｚ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６１．１．

【１９０１】

実施例１７７．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化２７９】



ステップ１．８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１９０２】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（５０ｍｇ、８４．７μｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（２１．９ｍｇ、１６９μｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロエチル　トリフルオロメタンスルホネート（２３．６ｍｇ、１０２μｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。完了時に、混合物を濾過し、濾液を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（５０ｍｇ、７４．４μｍｏｌ、８８％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６７２．５．

【１９０３】

ステップ２．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１９０４】

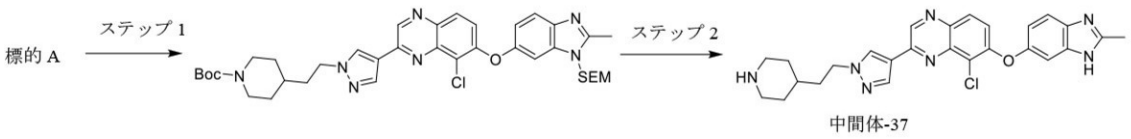
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（５０．０ｍｇ、７４．４μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１８％～４８％、７分）により精製して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（２０．３ｍｇ、３７．４μｍｏｌ、収率４９％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１６（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８

（ｄｄ，Ｊ＝１．６，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝２．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．０６（ｍ，４Ｈ），２．７１－２．６１（ｍ，５Ｈ），２．３０－２．０７（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５４２．１．

【１９０５】

実施例１７８．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－（４－ピペリジル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成

【化２８０】



中間体-37

ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　４－［２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］ピペリジン－１－カルボキシレート

【１９０６】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（８３２ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（６８１ｍｇ、４．９３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－ブロモエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４８０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．２０ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７１８．２．

【１９０７】

ステップ２．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－（４－ピペリジル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン

【１９０８】

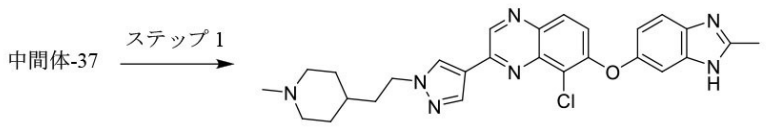
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］エチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、１３９ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：５％～３５％、７分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－（４－ピペリジル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（２６．１ｍｇ、５３．６ｕｍｏｌ、３８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１２（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ

），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３５－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．４１（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８８．１．

【１９０９】

実施例１７９．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリンの合成

【化２８１】



ステップ１．８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン

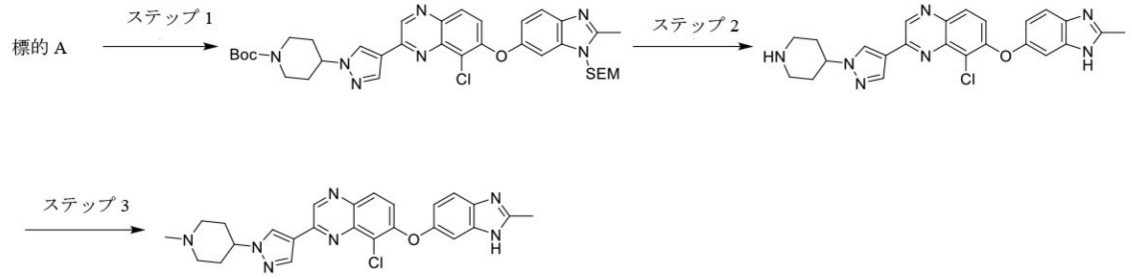
【１９１０】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－（４－ピペリジル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（２００ｍｇ、４０９μｍｏｌ）の溶液に、パラホルムアルデヒド（１２３ｍｇ、４．１０ｍｍｏｌ）及びギ酸（１９６ｍｇ、４．１０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：０％～３０％、１０分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）エチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（２６．６ｍｇ、５３．０μｍｏｌ、１２％）を黄色ゴム状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．９１（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，４Ｈ），１．４２－１．２７（ｍ，３Ｈ），４．１７－４．１４（ｍ，３Ｈ），３（ｓ，３Ｈ），２．７５－２．６１（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６４（ｍ，４Ｈ），１．５３－１．４６（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．４１－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．１８－１．０８（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０２．１．

【１９１１】

実施例１８０．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化２８２】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１９１２】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５００ｍｇ、９８６μｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　４－ヨードピペリジン－１－カルボキシレート（１．５３ｇ、４．９３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（６４２ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で１時間撹拌した。次いで、ｔｅｒｔ－ブチル　４－ヨードピペリジン－１－カルボキシレート（９２０ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を、１００℃で１時間撹拌した。更に、ｔｅｒｔ－ブチル　４－ヨードピペリジン－１－カルボキシレート（９２０ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１００℃で１時間撹拌した。完了時、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３２０ｍｇ、４６３μｍｏｌ、４７％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６９０．２．

【１９１３】

ステップ２．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１９１４】

トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３２０ｍｇ、４６３μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１０分間撹拌した。完了時に、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２％～３２％、１０分）により精製して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１５０ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ、７０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　９．２４（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２４（ｍ，２Ｈ），４．７３（ｔｔ，Ｊ＝４．８，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６４

（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３２－３．２２（ｍ，２Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．２９（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６０．１．

【１９１５】

ステップ３．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

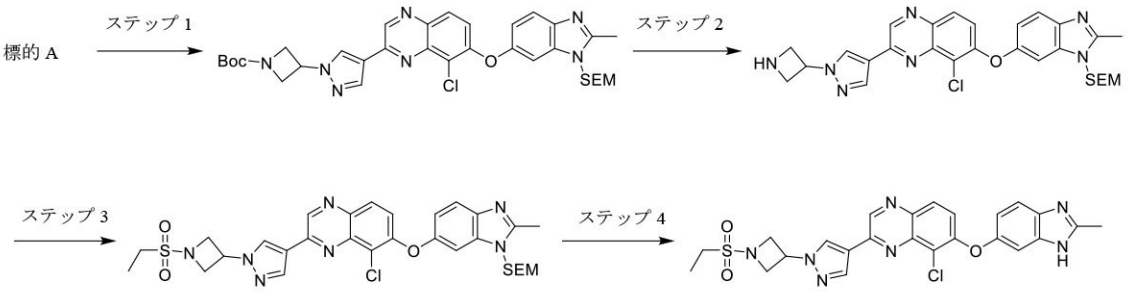
【１９１６】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（５０ｍｇ、１０９μｍｏｌ）の溶液に、パラホルムアルデヒド（３２．６ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）及びギ酸（５２．２ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で１６時間撹拌した。完了時、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：０％～２９％、１０分）により精製して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（３６．２ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ、７０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１５（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７０－４．５４（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２５－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．８８（ｓ，３Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．３５（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７４．１．

【１９１７】

実施例１８１．８－クロロ－２－（１－（１－（エチルスルホニル）アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化２８３】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【１９１８】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２００ｍｇ、３９４μｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　３－ヨードアゼチジン－１－カルボキシレート（１２３ｍｇ

、４３３μｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（２５７ｍｇ、７８９μｍｏｌ）を添加した。混合物を、５０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝１００／１～５０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（２１０ｍｇ、３１４μｍｏｌ、８０％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６６２．３．

【１９１９】

ステップ２．２－（１－（アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１９２０】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシレート（１９０ｍｇ、２８７μｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（７７０ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ）を添加した。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム（３０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（１－（アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（３００ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５６２．２．

【１９２１】

ステップ３．８－クロロ－２－（１－（１－（エチルスルホニル）アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１９２２】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中の２－［［６－［３－［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－５－クロロ－キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３００ｍｇ、５３４μｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（２０７ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、２７９μＬ）を加えた。次いで、エタンスルホニルクロリド（１０３ｍｇ、８００μｍｏｌ、７５．７μＬ）を０℃で添加した。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、８－クロロ－２－（１－（１－（エチルスルホニル）アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（３５０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６５４．３．

【１９２３】

ステップ４．８－クロロ－２－（１－（１－（エチルスルホニル）アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１９２４】

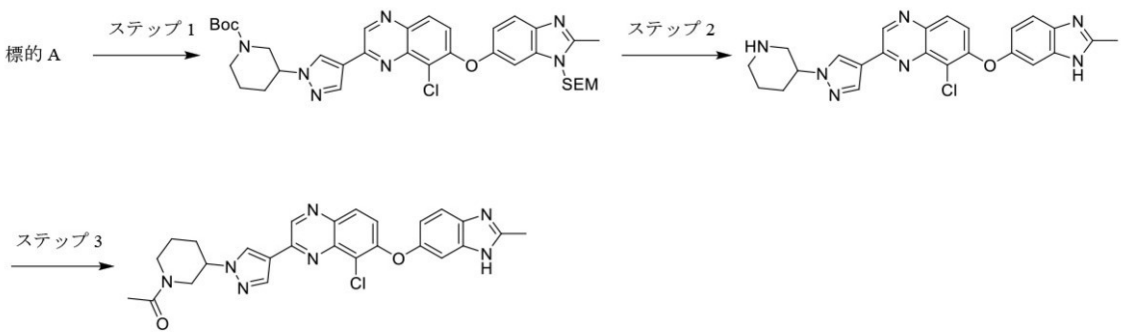
トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（１－エチルスルホニルアゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シ

ラン（３５０ｍｇ、５３５μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１２％～４２％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－（１－（１－（エチルスルホニル）アゼチジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（４８．０ｍｇ、９１．２μｍｏｌ、１７％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ＝９．３５（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５５－５．４５（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．２９（ｍ，４Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝１４．８，７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ５２４．０．

【１９２５】

実施例１８２．１－（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オンの合成

【化２８４】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル ３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１９２６】

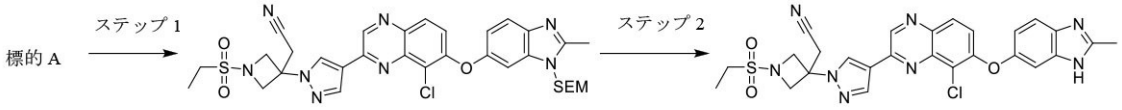
ジメチルスルホキシド（１０ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（５００ｍｇ、９８６μｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル ３－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（５５１ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）の溶液に炭酸セシウム（９６４ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（１６４ｍｇ、９８６μｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を、水（０．２ｍＬ）を加えてクエンチし、減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件、８０～９０％アセトニトリル、８分）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル ３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４３０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ、５７％）をオレンジ色固体として得た。ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ６９０．３．

【１９２７】

ステップ２．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル

）キノキサリン
【１９２８】
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１６５ｍｇ、２３９μｍｏｌ）の溶液を、３０℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を減圧下で濃縮して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１１０ｍｇ、粗生成物）をオレンジ色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４６０．１．
【１９２９】
ステップ３．１－（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン
【１９３０】
ジクロロメタン（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１００ｍｇ、２１７μｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（６６．０ｍｇ、６５２μｍｏｌ、９０．８μＬ）及び塩化アセチル（１５．４ｍｇ、１９６μｍｏｌ、１４．０μＬ）を加えた。混合物を、０℃で２０分間撹拌した。次いで、塩化アセチル（１７．０ｍｇ、２１７μｍｏｌ、１５．５μＬ）を加え、混合物を０℃で１０分間撹拌した。更に、塩化アセチル（１７．０ｍｇ、２１７μｍｏｌ、１５．５μＬ）を加え、混合物を０℃で１０分間撹拌した。完了時に、反応混合物をメタノール（０．２ｍＬ）でクエンチし、次いで減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１３％～４３％、１０分）により精製して、１－（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）エタノン（４５．６ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ、４２％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．３２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．３３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），８．８０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６８－４．４３（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１２．８Ｈｚ，０．５Ｈ），３．８２（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，０．５Ｈ），３．５４（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，１０．０Ｈｚ，０．５Ｈ），３．１６－３（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．７７（ｍ，０．５Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），１．８８－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．４６（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０２．１．
【１９３１】
実施例１８３．２－（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（エチルスルホニル）アゼチジン－３－イル）アセトニトリルの合成

【化２８５】



ステップ１．２－（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（エチルスルホニル）アゼチジン－３－イル）アセトニトリル

【１９３２】

アセトニトリル（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、１９７μｍｏｌ）の溶液に、２，３，４，６，７，８，９，１０－オクタヒドロピリミド［１，２－ａ］アゼピン（３０．０ｍｇ、１９７μｍｏｌ）及び２－（１－エチルスルホニルアゼチジン－３－イリデン）アセトニトリル（４０．０ｍｇ、２１４μｍｏｌ）を添加した。混合物を、３０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－エチルスルホニル－アゼチジン－３－イル］アセトニトリル（１２０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６９３．１．

【１９３３】

ステップ２．２－（３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（エチルスルホニル）アゼチジン－３－イル）アセトニトリル

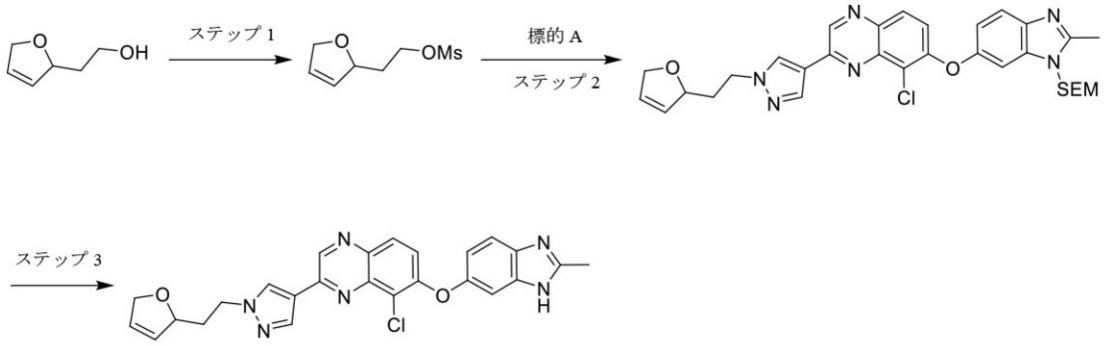
【１９３４】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－［３－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－エチルスルホニル－アゼチジン－３－イル］アセトニトリル（７０．０ｍｇ、１００μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２２％～５２％、８分）により精製して、２－［３－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－エチルスルホニル－アゼチジン－３－イル］アセトニトリル（１８．７ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ、３２％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．３１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７１（ｓ，２Ｈ），３．４０－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５６３．０．

【１９３５】

実施例１８４．８－クロロ－２－（１－（２－（２，５－ジヒドロフラン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミ

ダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成
【化２８６】

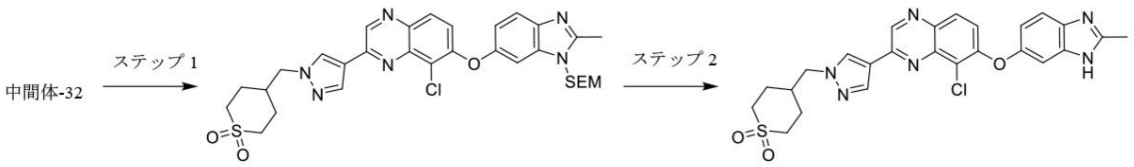


ステップ１．２－（２．５－ジヒドロフラン－２－イル）エチル　メタンスルホネート
【１９３６】
ジクロロメタン（１ｍＬ）中の２－（２，５－ジヒドロフラン－２－イル）エタン－１－オール（２６０ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（９２１ｍｇ、９．１１ｍｍｏｌ）及びメタンスルホニルクロリド（７８２ｍｇ、６．８３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１）により精製して、２－（２，５－ジヒドロフラン－２－イル）エチル　メタンスルホネート（１００ｍｇ、５２０μｍｏｌ、２２％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　６．０４－５．９２（ｍ，１Ｈ），５．８４－５．８１（ｍ，１Ｈ），５．１０－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．６１（ｍ，２Ｈ），４．３９（ｄｄ，Ｊ＝５．６，７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），２．２１－２．０９（ｍ，１Ｈ），２－１．８３（ｍ，１Ｈ）．
【１９３７】
ステップ２．８－クロロ－２－（１－（２－（２，５－ジヒドロフラン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン
【１９３８】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（１００ｍｇ、１９７μｍｏｌ）の溶液に、２－（２．５－ジヒドロフラン－２－イル）エチル　メタンスルホネート（５３．０ｍｇ、２７６μｍｏｌ）及び炭酸カリウム（８１．７ｍｇ、５９１μｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時に、混合物を水（２０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（３０ｍＬ×３）により洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）により精製して、８－クロロ－２－（１－（２－（２，５－ジヒドロフラン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（８０ｍｇ、１３２μｍｏｌ、６７％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０３．２．
【１９３９】
ステップ３．８－クロロ－２－（１－（２－（２，５－ジヒドロフラン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１９４０】
トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中の８－クロロ－２－（１－（２－（２，５－ジヒドロフラン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（８０ｍｇ、１３２μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時に、混合物を水（５０ｍＬ）に注いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１４％～４４％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－（１－（２－（２，５－ジヒドロフラン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（３８．９ｍｇ、８２．１μｍｏｌ、６１％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ９．３３（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０２（ｄｄ，Ｊ＝１．６，６．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９５－５．８２（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．６７－４．４５（ｍ，２Ｈ），４．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．８９（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４７３．１．

【１９４１】
実施例１８５．４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン １，１－ジオキシドの合成

【化２８７】



ステップ１．４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン １，１－ジオキシド

【１９４２】
ジクロロメタン（４ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（０．２０ｇ、３２２μｍｏｌ）の混合物に、３－クロロペルオキシ安息香酸（１４４ｍｇ、７０８μｍｏｌ、純度８５％）を０℃で添加した。次いで、混合物を、２５℃で２時間撹拌した。完了時に、混合物を亜硫酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）に注いで、ジクロロメタン（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝６０／１～２０／１）により精製して、４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン １，１－ジオキシド（１７０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、６４％）を白

色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６５３．３．

【１９４３】

ステップ２．４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン　１，１－ジオキシド

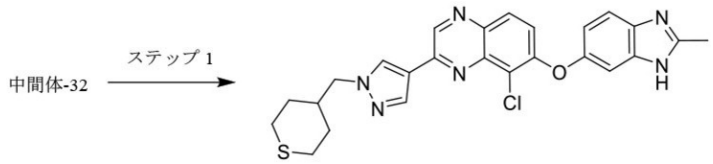
【１９４４】

トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中の４－（（４－（（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン　１，１－ジオキシド（０．１７ｇ、２６０μｍｏｌ）の溶液を、１５℃で１時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１１％～４１％、１０分）により精製して、４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン　１，１－ジオキシド（４０．０ｍｇ、７６．５μｍｏｌ、２９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　ｐｐｍ　９．２１（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１２－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．５１－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．８７（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５２３．０．

【１９４５】

実施例１８６．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化２８８】



ステップ１．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１９４６】

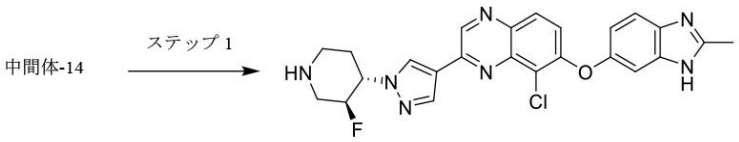
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（テトラヒドロチオピラン－４－イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（６０ｍｇ、９６．５μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２０％～５０％、１０分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－（テトラヒドロピラン－４－イルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン（１８．０４ｍｇ、０．０

３７ｍｍｏｌ、３７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３４（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．１２（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．７５（ｍ，３Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），２．６０－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．９６－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．２６（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９１．０．

【１９４７】

実施例１８７．８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化２８９】



ステップ１．８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

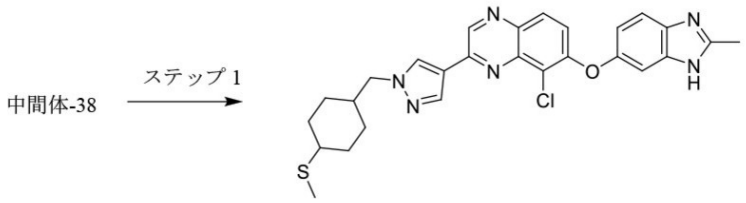
【１９４８】

テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－４－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－３－フルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、２８２μｍｏｌ）の溶液に、ピリジンヒドロフルオリド（１．１０ｇ、１１．１ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を添加した。混合物を、８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１％～３０％、１０分）により精製して、８－クロロ－２－（１－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（６７．１ｍｇ、１２７μｍｏｌ、４５％、ギ酸塩）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．３３（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１２－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．６４（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９１－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７８．１．

【１９４９】

実施例１８８．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（４－（メチルチオ）シクロヘキシル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化２９０】



ステップ１．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（４－（メチルチオ）シクロヘキシル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

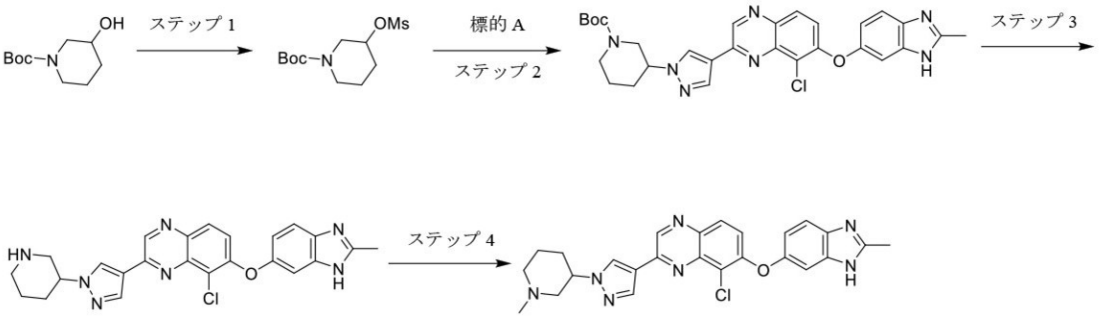
【１９５０】

トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（４－メチルスルファニルシクロヘキシル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２０ｍｇ、３０．８μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１０分間撹拌した。完了時に、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２２％～５２％、１０分）により精製して、８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－２－［１－［（４－メチルスルファニルシクロヘキシル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン（９．６ｍｇ、１８．５μｍｏｌ、６０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１５（ｓ，１Ｈ），８．６１－８．４８（ｍ，１Ｈ），８．４１－８．２８（ｍ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．０４（ｍ，２Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．６６（ｍ，４Ｈ），１．６１－１．４２（ｍ，３Ｈ），１．２８－１．１１（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１９．１．

【１９５１】

実施例１８９．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（１－メチルピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化２９１】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　３－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１９５２】

ジクロロメタン（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（５ｇ、２４．８４ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（５．０３ｇ、４９．７ｍｍｏｌ、６．９２ｍＬ）の混合物に、メタンスルホニルクロリド（３．１３ｇ、２７．３ｍｍｏｌ、２．１２ｍＬ）を０℃で加えた。次いで、混合物を、２５℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を、０℃で水（５０ｍＬ）を加えてクエンチし、次いで水（５０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル　３－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（６．９ｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。

【１９５３】

ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１９５４】

ジメチルスルホキシド（１０ｍＬ）中の８－クロロ－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（５００ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　３－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（５５１ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（９６４ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（１６４ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を、水（０．２ｍＬ）を加えてクエンチし、減圧下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件、８０～９０％アセトニトリル、８分）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４３０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、５７％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６９０．４．

【１９５５】

ステップ３．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１９５６】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、１４５μｍｏｌ）の溶液を、３０℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を減圧下で濃縮して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（６７ｍｇ、粗生成物）をオレンジ色油状物として得た。

【１９５７】

ステップ４．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（１－メチルピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１９５８】

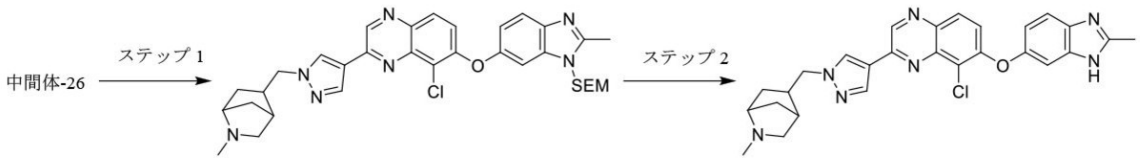
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（６７．０ｍｇ、１４６μｍｏｌ）の溶液に、ギ酸（１４０ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）及びパラホルムアルデヒド（８７．５ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。完了時、反応

混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２％～３２％、１０分）により精製して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（１－メチルピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（４６．４ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ、６７％）を黄色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ　９．１８（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９４－４．９１（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９１（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７４．１．

【１９５９】

実施例１９０．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化２９２】



ステップ１．８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１９６０】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の２－（１－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（７０．０ｍｇ、１１４μｍｏｌ）の溶液に、ギ酸（１０９ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）及びパラホルムアルデヒド（６８．２ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、６０℃で２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（７０．０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６３０．２．

【１９６１】

ステップ２．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１９６２】

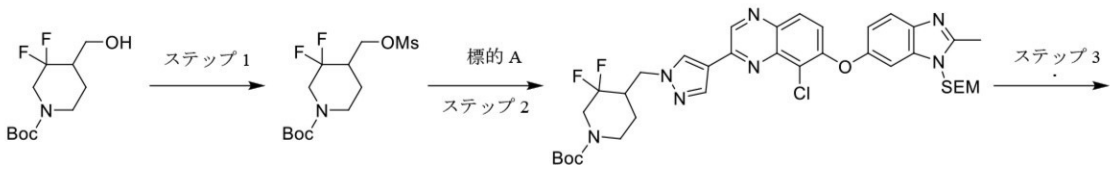
トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イ

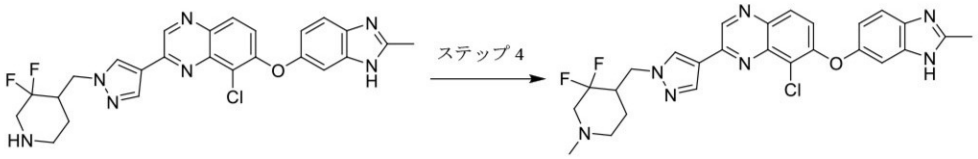
ル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（７０．０ｍｇ、１１１μｍｏｌ）の溶液を、２０℃で２時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：３％～３３％、１０分）により精製して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（４４．１ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、７９％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ） δ ９．１７（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－４．４３（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．２０－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．１９－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．８７－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．６４－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１０（ｍ，２Ｈ），２－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．４８（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ５００．１．

【１９６３】

実施例１９１．８－クロロ－２－（１－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び８－クロロ－２－（１－（（３，３－ジフルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化２９３】





ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル ３，３－ジフルオロ－４－（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１９６４】

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル ３，３－ジフルオロ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（６０４ｍｇ、５．９７ｍｍｏｌ）及びメタンスルホニルクロリド（３４１ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、０℃で１時間撹拌した。完了時に、反応混合物を重炭酸ナトリウム溶液（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル ３，３－ジフルオロ－４－（メチルスルホニルオキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ４．５８－４．５２（ｍ，１Ｈ），

４．３５－４．１５（ｍ，３Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），２．８５－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．４３－１．３８（ｍ，１Ｈ）．

【１９６５】

ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【１９６６】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２００ｍｇ、３９４μｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１６３ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（メチルスルホニルオキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１５５ｍｇ、４７３μｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により精製して、４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（８０．０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、２０％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　７４０．３．

【１９６７】

ステップ３．８－クロロ－２－（１－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１９６８】

トリフルオロ酢酸（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（７０．０ｍｇ、９４．５μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１２％～４２％、７分）により精製して、８－クロロ－２－［１－［（３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（２２．２ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ、４２％、ギ酸塩）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９８－６．８９（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），１．７２－１．４４（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１０．０．

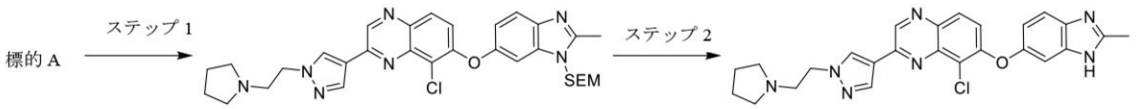
【１９６９】

ステップ４．８－クロロ－２－（１－（（３，３－ジフルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１９７０】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の８－クロロ－２－［１－［（３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（８０．０ｍｇ、１５６μｍｏｌ）の溶液に、ギ酸（７５．３ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）及びパラホルムアルデヒド（４７．１１ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％のギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２％～３２％、７分）により精製して、８－クロロ－２－［１－［（３，３－ジフルオロ－１－メチル－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（２８．５ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ、３４％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９８－６．８９（ｍ，１Ｈ），４．６４－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．２８（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．３８（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５２４．１．

【１９７１】
実施例１９２．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化２９４】



ステップ１．８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

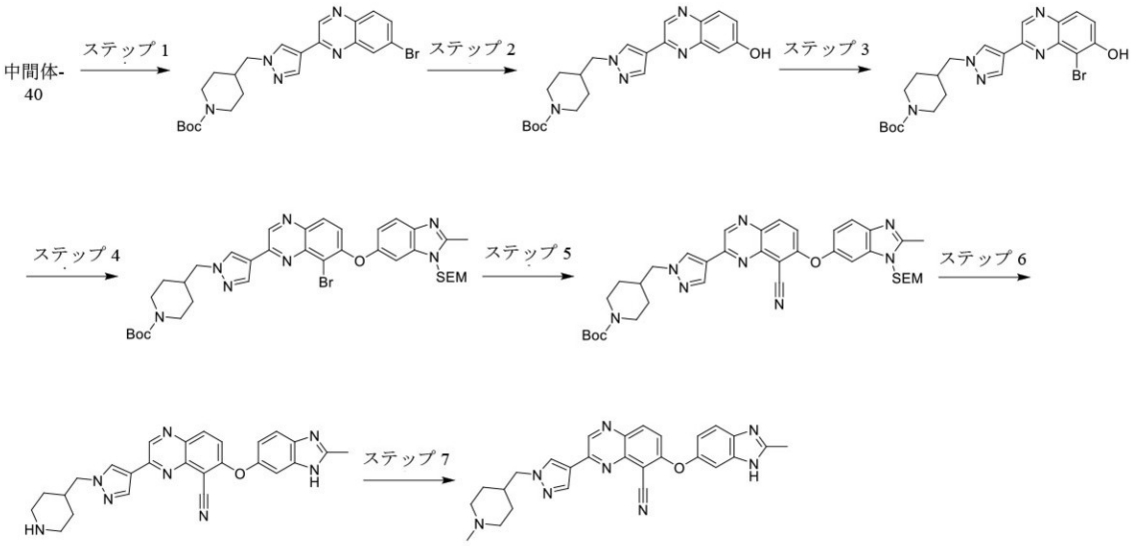
【１９７２】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１７０ｍｇ、３３５ｕｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１３９ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）及び１－（２－クロロエチル）ピロリジン塩酸塩（５７ｍｇ、３３５ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時に、混合物を水（８ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（２－ピロリジン－１－イルエチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（３００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６０４．１．

【１９７３】
ステップ２．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１９７４】
トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（２－ピロリジン－１－イルエチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１００ｍｇ、１６５ｕｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。完了時、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２％～３２％、７分）により精製して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（３０ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ、３８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　８．９７（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－７（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１５－３（ｍ，４Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７４．１．

【１９７５】
実施例１９３．６－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－３－（１－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－５－カルボニトリルの合成

【化２９５】



ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（７－ブロモキノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート

【１９７６】
ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の７－ブロモ－２－クロロ－キノキサリン（０．２５０ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４３０ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）の混合物に、酢酸カリウム（３０２ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）及びシクロペンタ－２，４－ジエン－１－イル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（ＩＩ）（７５．１ｍｇ、１０３ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素下、６０℃で１２時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相

を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～１：２）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［［４－（７－ブロモキノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２２０ｍｇ、４７０μｍｏｌ、４３％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　９．０９（ｓ，１Ｈ），８．４１－８．０４（ｍ，３Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．０８（ｍ，４Ｈ），２．７９－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．３１－１．２６（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７２．１．

【１９７７】

ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（７－ヒドロキシキノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１９７８】

ジオキサン（２８０ｍＬ）及び水（１４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（７－ブロモキノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２７．０ｇ、５８．０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（５．３０ｇ、５．８ｍｍｏｌ）、２－ジ－ｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリ－ｉ－プロピル－１，１’－ビフェニル（２．５０ｇ、５．８０ｍｍｏｌ）及び水酸化カリウム（３２．０ｇ、０．５８ｍｏｌ）を加えた。混合物を脱気して、窒素で３回パージし、次いで混合物を窒素下、１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（７－ヒドロキシキノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２０．０ｇ、４８．９ｍｍｏｌ、８４％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ$^{+}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４１０．０．

【１９７９】

ステップ３．ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－ブロモ－７－ヒドロキシキノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１９８０】

アセトニトリル（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（７－ヒドロキシキノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（１９６ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で注意深く濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－ブロモ－７－ヒドロキシキノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４９０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ、７９％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８８．０．

【１９８１】

ステップ４．ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－ブロモ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１９８２】

１，２－ジクロロエタン（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－（８－ブロモ

－７－ヒドロキシ－キノキサリン－２－イル）ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２４５ｍｇ、５０２μｍｏｌ）及び［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］ボロン酸（３０７ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸銅（１０９ｍｇ、６０２μｍｏｌ）、４Åモレキュラーシーブ（５００ｍｇ）及び炭酸セシウム（４０９ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５ｐｓｉの酸素下、６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝１／０～４０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－ブロモ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２３０ｍｇ、２８５μｍｏｌ、２８％）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　７５０．１．

【１９８３】

ステップ５．ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（４－（８－シアノ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１９８４】

Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－ブロモ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、１３４μｍｏｌ）及びプロパンジニトリル（１７．６４ｍｇ、２６７μｍｏｌ、１６．８μＬ）の溶液に、ヨウ化銅（１２．７ｍｇ、６６．８μｍｏｌ）、４－ジｔｅｒｔ－ブチルホスファニル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－アニリン；ジクロロパラジウム（１．８９ｍｇ、２．６７μｍｏｌ）、１，１０－フェナントリン（６．０２ｍｇ、３３．３９μｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２５．７ｍｇ、２６７μｍｏｌ）及びフッ化カリウム（１５．５ｍｇ、２６７μｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素下、１３０℃で１２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～２０／１）により精製して、８－クロロ－７－（（２－メトキシピリジン－４－イル）オキシ）－２－（１－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（５０ｍｇ、６０．３μｍｏｌ、４５％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６９５．１．

【１９８５】

ステップ６．６－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－３－（１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－５－カルボニトリル

【１９８６】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　４－［［４－［８－シアノ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、６０．３μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、６－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－３－（１－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－５－カルボニトリル（４０ｍｇ、粗生成物、トリフルオロ酢酸）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４６５．０．

【１９８７】

ステップ７．６－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキ

シ）－３－（１－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－５－カルボニトリル

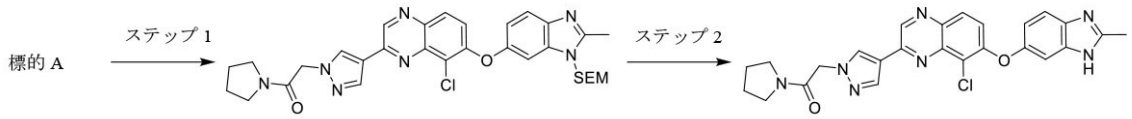
【１９８８】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の６－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］－３－［１－（４－ピペリジルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－５－カルボニトリル（４０ｍｇ、６９．１４μｍｏｌ、トリフルオロ酢酸）の溶液に、ホルムアルデヒド水溶液（５６．１ｍｇ、６９１μｍｏｌ、５１μＬ、３７％）を加えた。混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（７３．３ｍｇ、３４６μｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１％～３０％、１０分）により精製して、６－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－３－（１－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－５－カルボニトリル（９．０ｍｇ、１８．８μｍｏｌ、２７％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．３４（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９７－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３９－１．２６（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７９．２．

【１９８９】

実施例１９４．２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（ピロリジン－１－イル）エタン－１－オンの合成

【化２９６】



ステップ１．２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（ピロリジン－１－イル）エタン－１－オン

【１９９０】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１５０ｍｇ、２９５μｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１２２ｍｇ、８８７μｍｏｌ）及び２－クロロ－１－ピロリジン－１－イル－エタノン（５０．０ｍｇ、３３８μｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－ピロリジン－１－イル－エタノン（２００ｍｇ、

粗生成物）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６１８．２．

【１９９１】

ステップ２．２－（４－（８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（ピロリジン－１－イル）エタン－１－オン

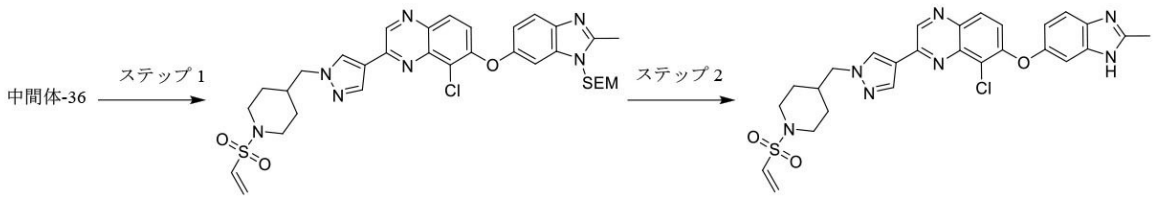
【１９９２】

トリフルオロ酢酸（５．５ｍＬ）中の２－［４－［８－クロロ－７－［２－メチル－３－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ベンズイミダゾール－５－イル］オキシ－キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－ピロリジン－１－イル－エタノン（２００ｍｇ、３２３μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１２％～４２％、７分）により精製して、２－［４－［８－クロロ－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］ピラゾール－１－イル］－１－ピロリジン－１－イル－エタノン（３９．３ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ、２４％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３４（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－７（ｍ，１Ｈ），５．１９（ｓ，２Ｈ），３．５４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．０１－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７６（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８８．１．

【１９９３】

実施例１９５．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－（ビニルスルホニル）ピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリンの合成

【化２９７】



ステップ１．８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－（ビニルスルホニル）ピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【１９９４】

ジクロロメタン（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（４－ピペリジルメチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（５０ｍｇ、８２．８μｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（５３．４８ｍｇ、４１４μｍｏｌ、７２μＬ）を加えた。次いで、２－クロロエタンスルホニルクロリド（１３．４９ｍｇ、８２．８μｍｏｌ、９μＬ）を０℃で加えた。混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－（ビニルスルホニル）ピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－

ピラゾール－４－イル）キノキサリン（６０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６９４．２．

【１９９５】

ステップ２．８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－（ビニルスルホニル）ピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

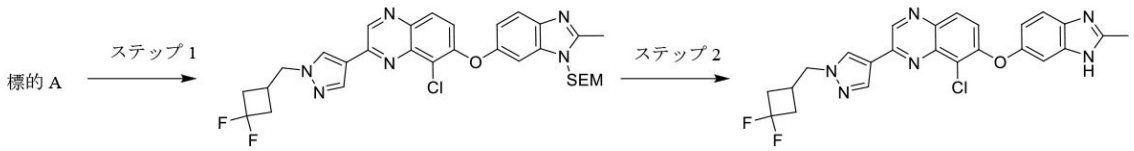
【１９９６】

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（１－ビニルスルホニル－４－ピペリジル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（６０ｍｇ、８６．４２μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１７％～４７％、１０分）により精製して、８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）－２－（１－（（１－（ビニルスルホニル）ピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン（６．４ｍｇ、１１．３μｍｏｌ、１３％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ＝９．３１（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，１６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．１６－６．０５（ｍ，２Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．１０－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３８－１．２４（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５６４．１．

【１９９７】

実施例１９６．８－クロロ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化２９８】



ステップ１．８－クロロ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【１９９８】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１５０ｍｇ、２９５μｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１２２ｍｇ、８８７μｍｏｌ）及び３－（ブロモメチル）－１，１－ジフルオロ－シクロブタン（６０．０ｍｇ、３２４μｍｏｌ）を加えた。混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。完了時に、反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフ

ルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１８０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６１１．２．

【１９９９】

ステップ２．８－クロロ－２－（１－（（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

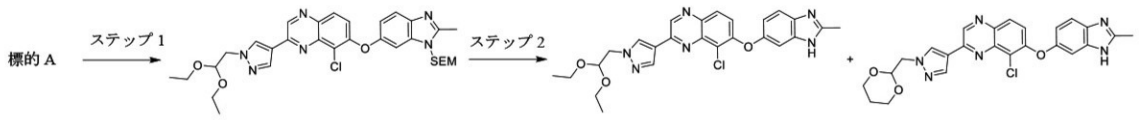
【２０００】

トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（１４０ｍｇ、２２９μｍｏｌ）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２０％～５０％、７分）により精製して、８－クロロ－２－［１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］キノキサリン（７１．３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、６４％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３３（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７６－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．５７－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４１（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４８１．１．

【２００１】

実施例１９７．８－クロロ－２－（１－（２，２－ジエトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び２－（１－（（１，３－ジオキサン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリンの合成

【化２９９】



ステップ１．８－クロロ－２－（１－（２，２－ジエトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【２００２】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２００ｍｇ、３９４μｍｏｌ）及び２－ブロモ－１，１－ジエトキシ－エタン（１５５ｍｇ、７８９μｍｏｌ、１１９μＬ）の混合物に、炭酸セシウム（３８６４ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を２０℃で一度に添加した。次いで、混合物を、１００℃に加熱し、４時間撹拌した。完了時に、反応混合物を２０℃で水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、次いで酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（２，２－ジエ

トキシエチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（０．２５ｇ、０．４０ｍｍｏｌ、９７％）を黄色油状物として得た。ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　６２３．４．

【２００３】

ステップ２．８－クロロ－２－（１－（２，２－ジエトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン及び２－（１－（（１，３－ジオキサン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン

【２００４】

トルエン（５ｍＬ）中の２－［［６－［５－クロロ－３－［１－（２，２－ジエトキシエチル）ピラゾール－４－イル］キノキサリン－６－イル］オキシ－２－メチル－ベンズイミダゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（２５０ｍｇ、４０１μｍｏｌ）及びプロパン－１，３－ジオール（６１．０ｍｇ、８０２μｍｏｌ、５８μＬ）の混合物に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（７．６ｍｇ、４０．１μｍｏｌ）を２０℃で一度に添加した。次いで、混合物を１２０℃に加熱し、１６時間撹拌した。完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．２２５％ギ酸）－アセトニトリル］、（Ｂ％：１５％～４５％、１０分）により精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２０％～５０％、８分）により再精製した。不純生成物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）－アセトニトリル］、（Ｂ％：２８％～５８％、８分）により更に精製して、８－クロロ－２－［１－（２，２－ジエトキシエチル）ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）オキシ］（キノキサリン（８．２ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、４．１％）を黄色ゴム状物として、及び２－（１－（（１，３－ジオキサン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－（（２－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オキシ）キノキサリン（１０．０ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ、５．０％）を黄色ゴム状物として得た。

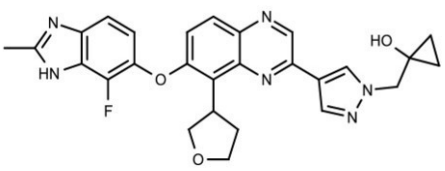
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．２８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４０（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９３．１．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０５（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８６－３．６８（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．０２－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ）；ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４７７．０．

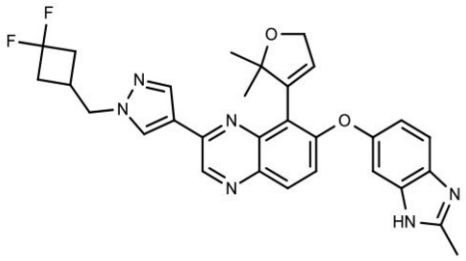
【２００５】

実施例１９８．１－［（４－｛７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］－８－（オキソラン－３－イル）キノキサリン－２－

イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］シクロプロパン－１－オール
【化３００】

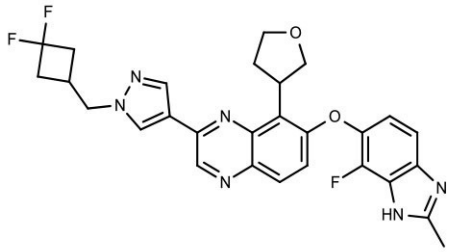


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５０１．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．１３（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｂｒ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｍ，２Ｈ），５．０６（ｑｕｉｎｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｓ，２Ｈ），４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２２（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８２（ｍ，１Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），２．４０（ｍ，１Ｈ），０．９０（ｍ，４Ｈ）．
【２００６】
実施例１９９．２－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－８－（２，２－ジメチル－２，５－ジヒドロフラン－３－イル）－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン
【化３０１】



ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５４３．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１２．１０（ｂｒ，１Ｈ），９．２０（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｓ，１Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６７（ｍ，４Ｈ），２．５０（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｓ，６Ｈ）．
【２００７】
実施例２００．２－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］－８－（オキソラン－３－イル）キノキサリン

【化３０２】

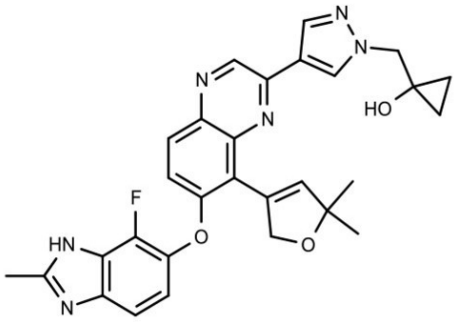


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５３５．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．１２（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｍ，２Ｈ），５．００（ｑｕｉｎｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．７９－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．５８－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．３５（ｍ，１Ｈ）．

【２００８】

実施例２０１．１－（｛４－［８－（５，５－ジメチル－２，５－ジヒドロフラン－３－イル）－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝メチル）シクロプロパン－１－オール

【化３０３】

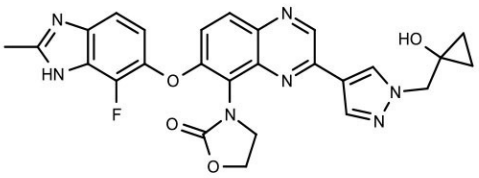


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５２７．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．１２（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｍ，２Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｓ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３４（ｓ，２Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｓ，６Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ）．

【２００９】

実施例２０２．３－｛６－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］－３－｛１－［（１－ヒドロキシシクロプロピル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝キノキサリン－５－イル｝－１，３－オキサゾリジン－２－オン

【化３０４】

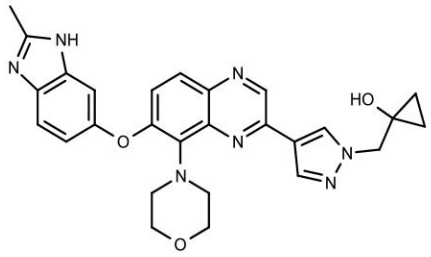


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５１６．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．１９（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｍ，１Ｈ），４．６４（ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．３２（ｍ，３Ｈ），４．１６（ｍ，１Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），０．８６（ｍ，４Ｈ）．

【２０１０】

実施例２０３．１－［（４－｛７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］－８－（モルホリノ－４－イル）キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］シクロプロパン－１－オール

【化３０５】

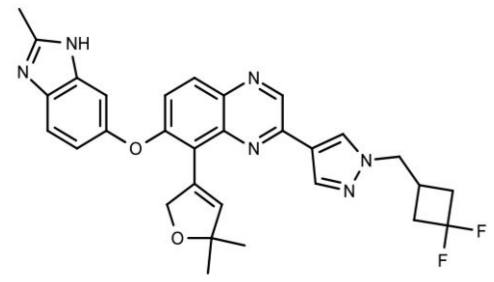


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４９８．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｍ，４Ｈ），３．３９（ｍ，４Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），０．７６（ｍ，４Ｈ）．

【２０１１】

実施例２０４．２－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－８－（５，５－ジメチル－２，５－ジヒドロフラン－３－イル）－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン

【化３０６】



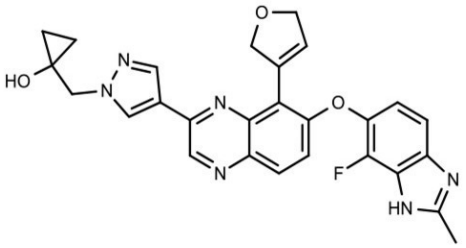
ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５４３．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）

δ　９．２４（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｍ，４Ｈ），２．５５（ｍ，１Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），１．３３（ｓ，６Ｈ）．

【２０１２】

実施例２０５．１－（｛４－［８－（２．５－ジヒドロフラン－３－イル）－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝メチル）シクロプロパン－１－オール

【化３０７】

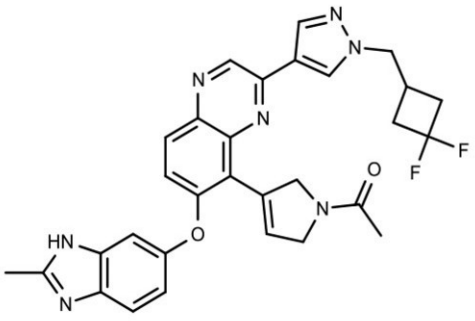


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４９９．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　９．１４（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｂｒ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｍ，２Ｈ），５．００－４．９５（ｍ，２Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），０．８９（ｍ，４Ｈ）．

【２０１３】

実施例２０６．１－［３－（３－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－６－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－５－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］エタン－１－オン

【化３０８】



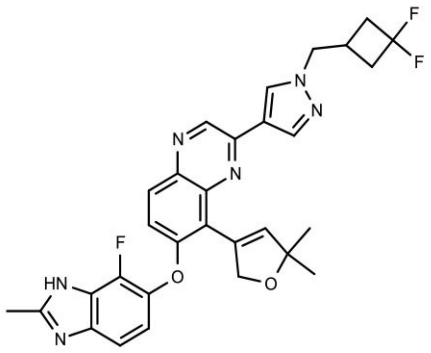
ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５５６．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．２４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝２４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄｄ，Ｊ＝３．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄｄ，Ｊ＝６．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｔｄ，Ｊ＝２．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４５（ｔｄ，Ｊ＝１．６，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９３（ｓ，１Ｈ），４．７３（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｓ，１Ｈ

），２．６８（ｍ，３Ｈ），２．５４（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【２０１４】

実施例２０７．２－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－８－（５，５－ジメチル－２，５－ジヒドロフラン－３－イル）－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン

【化３０９】

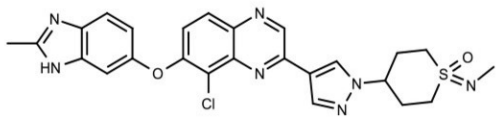


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５６１．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１２．７０（ｂｒ，１Ｈ），９．２２（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｍ，１Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｍ，４Ｈ），２．５１（ｍ，１Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｓ，６Ｈ）．

【２０１５】

実施例２０８．４－（４－｛８－クロロ－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（メチルイミノ）－１λ６－チアン－１－オン

【化３１０】

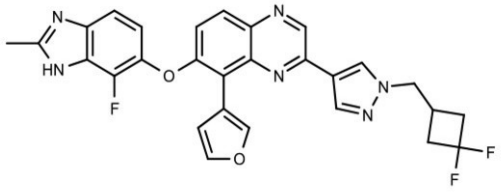


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５２１．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１２．３２（ｂｒ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｍ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．５５（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．２０（ｍ，６Ｈ）．

【２０１６】

実施例２０９．２－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］－８－（フラン－３－イル）キノキサリン

【化３１１】

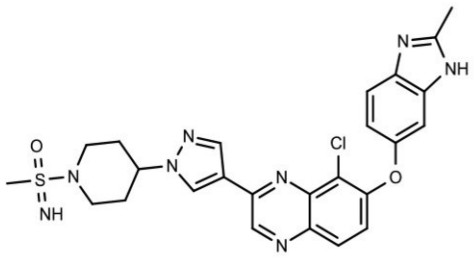


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５３１．１；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１２．７２（ｂｒ，１Ｈ），９．２５（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７０（ｍ，４Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ）．

【２０１７】

実施例２１０．［４－（４－｛８－クロロ－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］（イミノ）メチル－λ６－スルファノン

【化３１２】

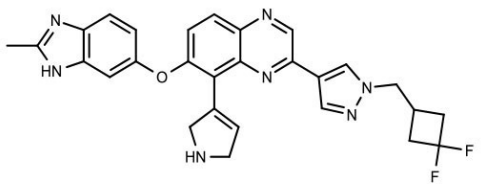


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５３７．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．１３（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｍ，２Ｈ），２．９８（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．１９（ｍ，４Ｈ）．

【２０１８】

実施例２１１．２－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－８－（２．５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン

【化３１３】



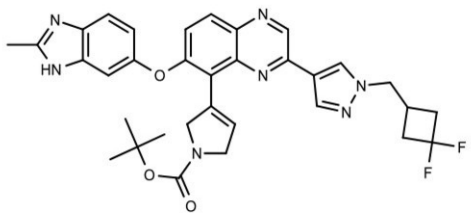
ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５１４．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．２５（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．３２（

ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１９（ｓ，２ｈ），３．４３（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｍ，４Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ）．

【２０１９】

実施例２１２．ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－６－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－５－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート

【化３１４】

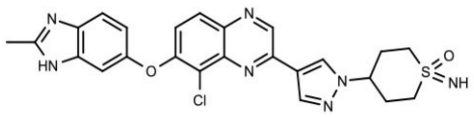


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　６１４．１；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．１０（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝６．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｄ，Ｊ＝１６Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３１（ｂｒ，２Ｈ），２．８０－２．６５（ｍ，３Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）．

【２０２０】

実施例２１３．４－（４－｛８－クロロ－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－イミノ－１λ６－チアン－１－オン

【化３１５】

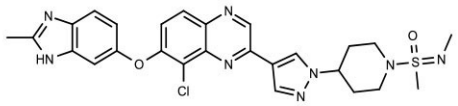


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５０７．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．３３（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．７４（ｍ，１Ｈ），３．３４（ｍ，３Ｈ），３．１６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【２０２１】

実施例２１４．｛［４－（４－｛８－クロロ－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］（メチル）オキソ－λ６－スルファニリデン｝（メチル）アミン

【化３１６】

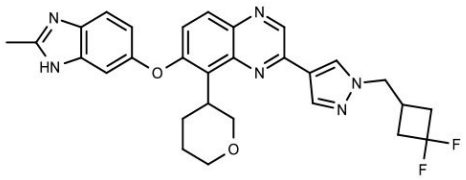


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５５１．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．１５（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．１５（ｍ，４Ｈ）．

【２０２２】

実施例２１５．２－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］－８－（オキサン－３－イル）キノキサリン

【化３１７】

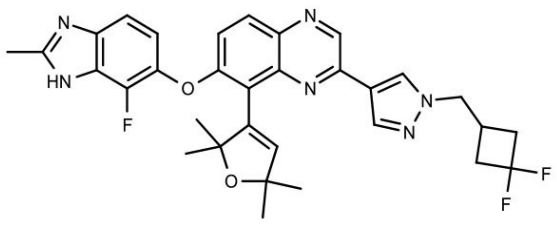


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５３１．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　８．２０（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｄｄｄ，Ｊ＝２．８，１０．８，２８Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６８－３．５０（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．６５（ｍ，３Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｂｒ，２Ｈ），１．８（ｂｒ，２Ｈ）．

【２０２３】

実施例２１６．２－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］－８－（２，２，５，５－テトラメチル－２，５－ジヒドロフラン－３－イル）キノキサリン

【化３１８】



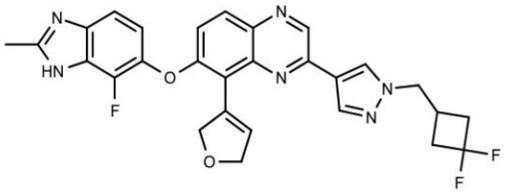
ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５８９．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．１９（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．９３（

ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｍ，４Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），１．４０（ｓ，６Ｈ），１．３６（ｓ，６Ｈ）．

【２０２４】

実施例２１７．２－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－８－（２．５－ジヒドロフラン－３－イル）－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン

【化３１９】

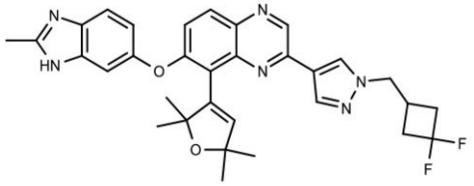


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５３３．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１２．５７（ｂｒ，１Ｈ），９．２０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２０（ｍ，２Ｈ），４．８０（ｍ，２Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７５－２．６５（ｍ，４Ｈ），２．５５－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ）．

【２０２５】

実施例２１８．２－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］－８－（２，２，５，５－テトラメチル－２，５－ジヒドロフラン－３－イル）キノキサリン

【化３２０】

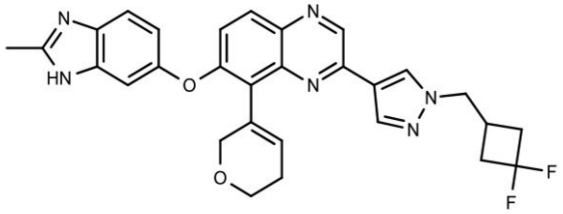


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５７１．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．２０（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｍ，３Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），１．３６（ｓ，６Ｈ），１．３４（ｓ，６Ｈ）．

【２０２６】

実施例２１９．２－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－８－（５，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン

【化３２１】

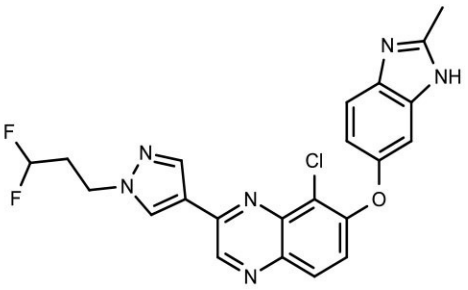


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５２９．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．０８（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．９６（ｂｒ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８０－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．５５－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｂｒ，２Ｈ），２．５３－２．３５（ｍ，２Ｈ）　２．１４（ｍ，２Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【２０２７】

実施例２２０．８－クロロ－２－［１－（３，３－ジフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン

【化３２２】

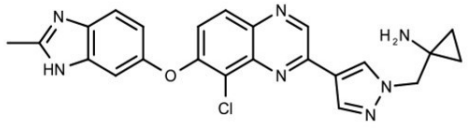


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４５４．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．３６（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．２０（ｔｔ，Ｊ＝４．４，５６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．５２（ｍ，２Ｈ）．

【２０２８】

実施例２２１．１－［（４－｛８－クロロ－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］シクロプロパン－１－アミン

【化３２３】



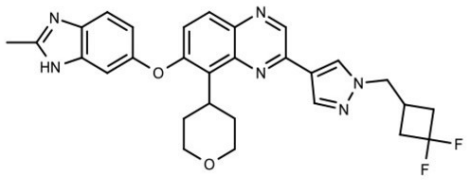
ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４４５．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）

δ　９．３３（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），１．９７－１．８７（ｍ，４Ｈ）．

【２０２９】

実施例２２２．２－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］－８－（オキサン－４－イル）キノキサリン

【化３２４】

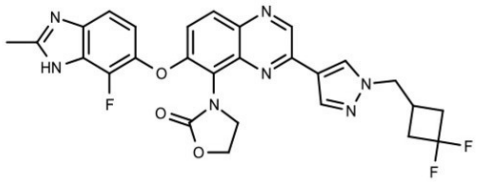


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５３１．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　８．１９（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１０．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｍ，２Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），２．７５－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．３５（ｍ，２Ｈ）　２．１４（ｍ，２Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【２０３０】

実施例２２３．３－（３－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－６－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－５－イル）－１，３－オキサゾリジン－２－オン

【化３２５】

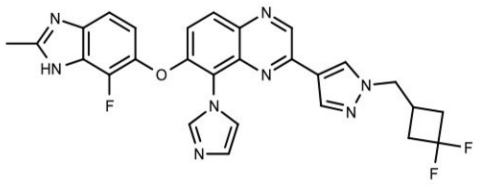


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５５０．３；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１２．６０（ｓ，１Ｈ），９．２５（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｍ，１Ｈ），４．７２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｍ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．３０（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．５７（ｍ，４Ｈ），５．５８－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ）．

【２０３１】

実施例２２４．２－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］－８－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）キノキサリン

【化３２６】

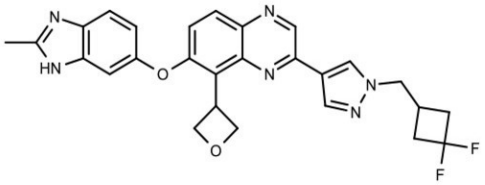


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５３１．１；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１２．６６（ｂｒ，１Ｈ），９．３０（ｍ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．２０－８．１０（ｍ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．０５（ｍ，４Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ）．

【２０３２】

実施例２２５．２－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］－８－（オキセタン－３－イル）キノキサリン

【化３２７】

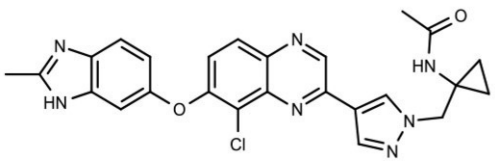


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５０３．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．８１（ｍ，１Ｈ），９．２２（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｍ，２Ｈ），２．８３（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．６５（ｍ，４Ｈ），２．５５－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ）．

【２０３３】

実施例２２６．Ｎ－｛１－［（４－｛８－クロロ－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］シクロプロピル｝アセトアミド

【化３２８】



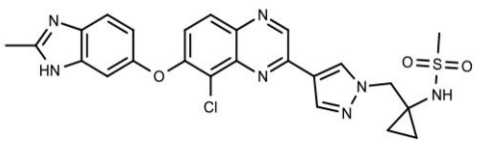
ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４８８．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．３４（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，２Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ

），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｓ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），１．７５（ｓ，３Ｈ），０．９８（ｍ，２Ｈ），０．７１（ｍ，２Ｈ）．

【２０３４】

実施例２２７．Ｎ－｛１－［（４－｛８－クロロ－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］シクロプロピル｝メタンスルホンアミド

【化３２９】

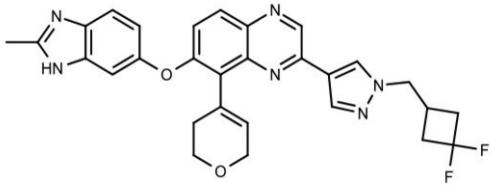


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５２３．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．４１（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，２Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｓ，２Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），１．０１（ｓ，４Ｈ）．

【２０３５】

実施例２２８．２－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－８－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン

【化３３０】

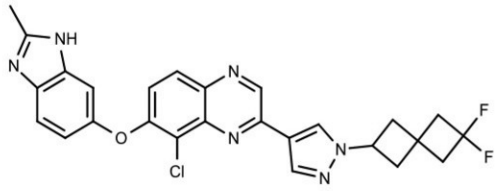


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５２９．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．１１（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８３（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．８０－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．５５－２．４０（ｍ，４Ｈ）．

【２０３６】

実施例２２９．８－クロロ－２－（１－｛６，６－ジフルオロスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン

【化３３１】

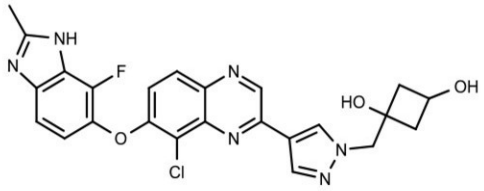


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５０６．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，２Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｑｕｉｎｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｍ，８Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ）．

【２０３７】

実施例２３０．１－［（４－｛８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］シクロブタン－１，３－ジオール

【化３３２】

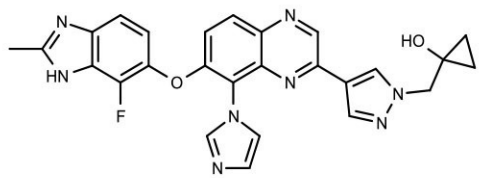


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４９４．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，２Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），４．２８（ｍ，１Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｍ，２Ｈ），２．０４（ｍ，２Ｈ）．

【２０３８】

実施例２３１．１－［（４－｛７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］－８－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］シクロプロパン－１－オール

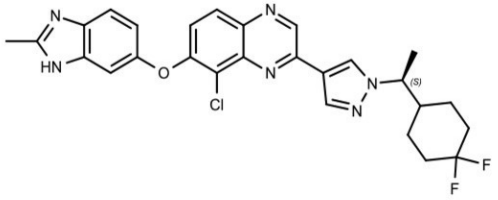
【化３３３】



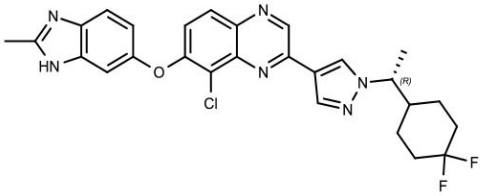
ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４９７．２；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．３６（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，２Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｂｒ，１Ｈ），７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｓ，１Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），０．７１（ｍ，４Ｈ）．

【２０３９】

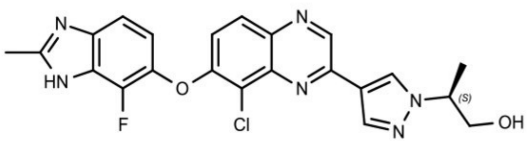
実施例２３２．８－クロロ－２－｛１－［（１Ｓ）－１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン
【化３３４】



ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５２３．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．１２（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．１０－１．７６（ｍ，５Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．４５－１．２０（ｍ，４Ｈ）．
【２０４０】
実施例２３３．８－クロロ－２－｛１－［（１Ｒ）－１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン
【化３３５】



ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５２３．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．１３（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．１０－１．７６（ｍ，５Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝６３．８Ｈｚ，３Ｈ），１．４２－１．２４（ｍ，３Ｈ），２．１５（ｓ，４Ｈ）．
【２０４１】
実施例２３４．（２Ｓ）－２－（４－｛８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－１－オール
【化３３６】

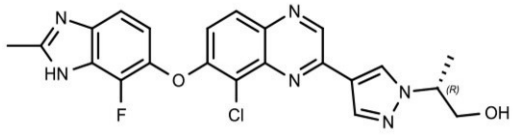


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４５２．９；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｍ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

【２０４２】

実施例２３５．（２Ｒ）－２－（４－｛８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－１－オール

【化３３７】

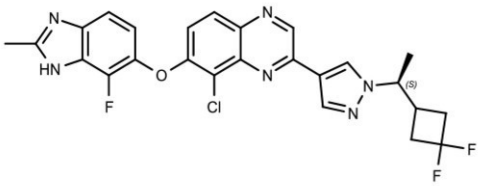


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４５２．９；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１２．７０（ｂｒ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｍ，２Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

【２０４３】

実施例２３６．８－クロロ－２－｛１－［（１Ｓ）－１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン

【化３３８】

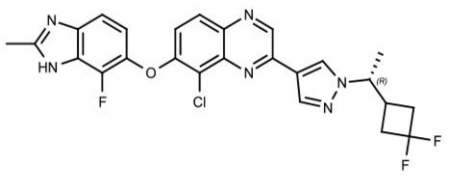


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５１２．９；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１２．６８（ｂｒ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｑｕｉｎｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【２０４４】

実施例２３７．８－クロロ－２－｛１－［（１Ｒ）－１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン

【化３３９】

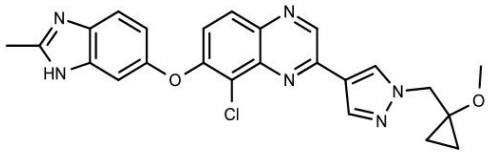


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５１２．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１２．７０（ｂｒ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｍ，１Ｈ），２．８－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【２０４５】

実施例２３８．８－クロロ－２－｛１－［（１－メトキシシクロプロピル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン

【化３４０】

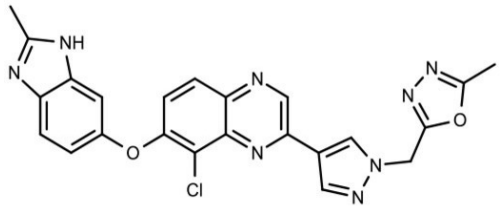


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４６０．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．３４（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ），０．８４（ｓ，４Ｈ）．

【２０４６】

実施例２３９．８－クロロ－２－｛１－［（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン

【化３４１】



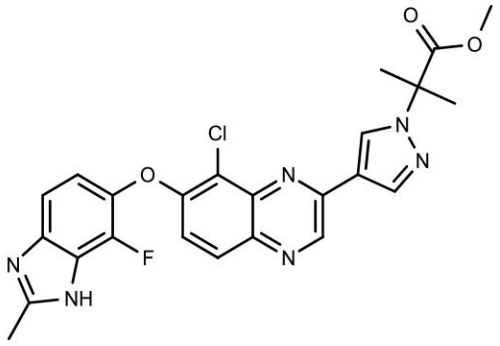
ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４７３．３；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１２．２８（ｄ，Ｊ＝３９．９Ｈｚ，１Ｈ），９．３５（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝５．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝８．６，３１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２０．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝２．０，３６．３Ｈｚ，１

Ｈ），６．９４（ｄｄｄ，Ｊ＝２．２，８．６，１３．４Ｈｚ，１Ｈ），５．８４（ｓ，２Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ）．

【２０４７】

実施例２４０．メチル２－（４－｛８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパノエート

【化３４２】

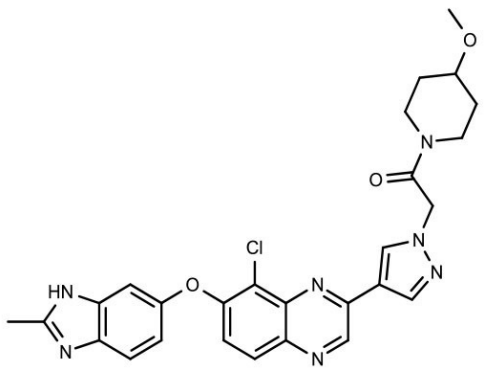


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４９５．２；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１２．６６（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），１．８９（ｓ，６Ｈ）．

【２０４８】

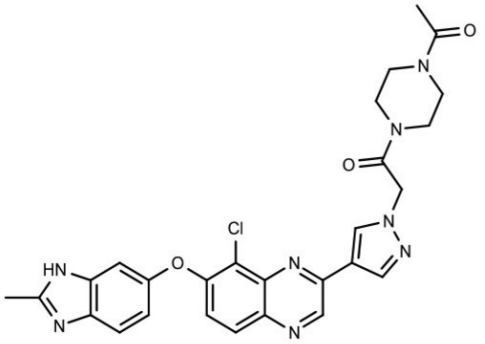
実施例２４１．２－（４－｛８－クロロ－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１－（４－メトキシピペリジン－１－イル）エタン－１－オン

【化３４３】

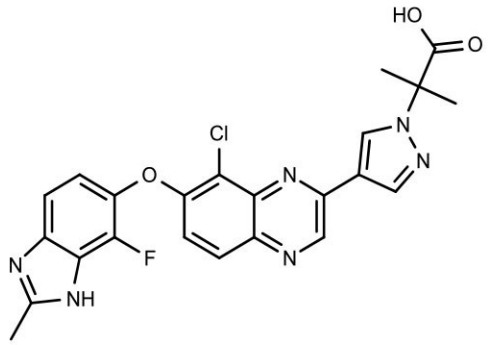


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５３２．３；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１２．３３（ｓ，１Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．３，８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｓ，２Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），３．８９－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ），３．２４－３．０１（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．４４（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．２７（ｍ，１Ｈ）．

【２０４９】
実施例２４２．１－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－２－（４－｛８－クロロ－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エタン－１－オン
【化３４４】

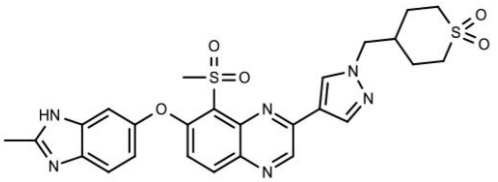


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５４５．５；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．１０（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝１．８，８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，２２．５Ｈｚ，８Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ）．
【２０５０】
実施例２４３．２－（４－｛８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン酸
【化３４５】



ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４８１．３；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．３７（ｓ，１Ｈ），８．８８（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），１．８５（ｓ，６Ｈ）．
【２０５１】
実施例２４４．４－［（４－｛８－メタンスルホニル－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－１λ６－チアン－１，１－ジオン

【化３４６】

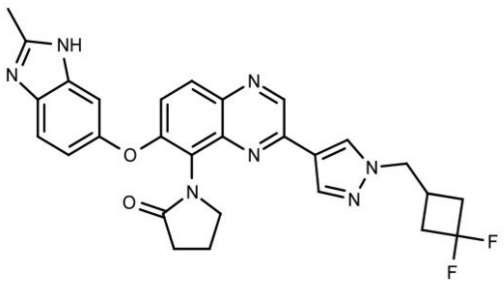


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５６７．１；１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．３５（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝０．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．９５（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），３．１７（ｔｄ，Ｊ＝１３．６，３．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１２－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２６（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６９（ｍ，２Ｈ）．

【２０５２】

実施例２４５．１－（３－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－６－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－５－イル）ピロリジン－２－オン

【化３４７】

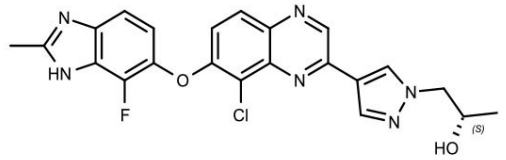


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５３０．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．１３（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．６８（ｍ，４Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．５２－２．５１（ｍ，４Ｈ），２．１７－２．１４（ｍ，１Ｈ）．

【２０５３】

実施例２４６．（２Ｓ）－１－（４－｛８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－２－オール

【化３４８】

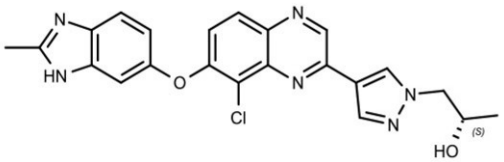


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４５２．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３２（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｍ，１Ｈ），５．２０－４－９８（ｂｒ，１Ｈ），４．１９－４．０５（ｍ，３Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ）．

【２０５４】

実施例２４７．（２Ｓ）－１－（４－｛８－クロロ－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－２－オール

【化３４９】

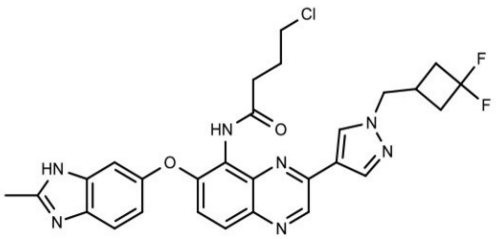


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４３４．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．３４－１２．２２（ｂｒ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｂｒ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０１（ｂｒ，１Ｈ），４．１９－４．０５（ｍ，３Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【２０５５】

実施例２４８．４－クロロ－Ｎ－（３－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－６－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－５－イル）ブタンアミド

【化３５０】



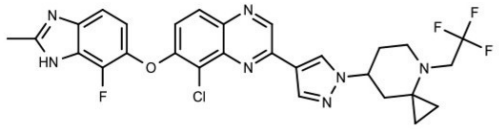
ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５６６．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．１１（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，

Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｂｒ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７４－２．６６（ｍ，４Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｍ，２Ｈ）．

【２０５６】

実施例２４９．８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］－２－｛１－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝キノキサリン

【化３５１】

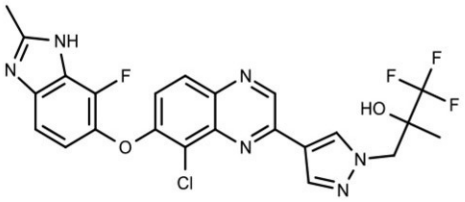


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５８６．３；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１３．０８－１２．２６（ｂｒ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｍ，１Ｈ），３．４０（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｍ，２Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｍ，１Ｈ），０．６７（ｍ，３Ｈ），０．５１（ｍ，１Ｈ）．

【２０５７】

実施例２５０．３－（４－｛８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－オール

【化３５２】

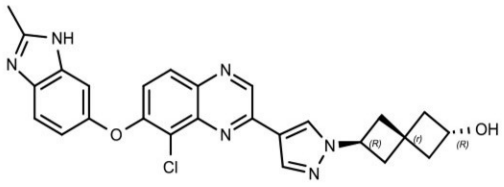


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５２１．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３５（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），４．８６（ｑ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），１．２６（ｓ，３Ｈ）．

【２０５８】

実施例２５１．（４ｒ）－６－（４－｛８－クロロ－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２－オール

【化３５３】

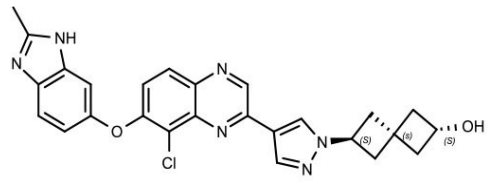


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４８６．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３２（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０１（ｂｒ，１Ｈ），４．８８（ｑｕｉｎｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．５４（ｍ，５Ｈ），２．４６－２．４１（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｍ，２Ｈ）．

【２０５９】

実施例２５２．（４ｓ）－６－（４－｛８－クロロ－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２－オール

【化３５４】

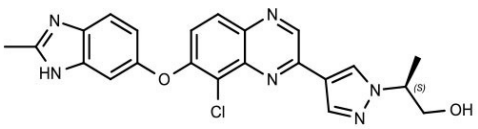


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４８６．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０（ｂｒ，１Ｈ），４．８８（ｑｕｉｎｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５５－２．４７（ｍ，５Ｈ），２．４３（ｍ，３Ｈ），１．９２（ｍ，２Ｈ）．

【２０６０】

実施例２５３．（２Ｓ）－２－（４－｛８－クロロ－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－１－オール

【化３５５】



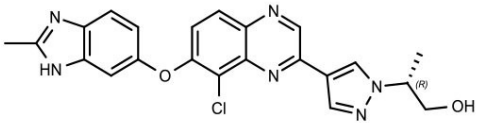
ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４３４．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３５（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｍ，１Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｍ，２Ｈ），３．０９（ｍ，１

Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【２０６１】

実施例２５４．（２Ｒ）－２－（４－｛８－クロロ－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－１－オール

【化３５６】

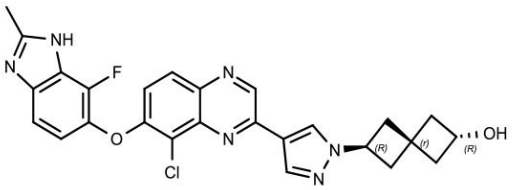


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４３４．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３２（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｂｒ，１Ｈ），４．５０（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），

【２０６２】

実施例２５５．（４ｒ）－６－（４－｛８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２－オール

【化３５７】

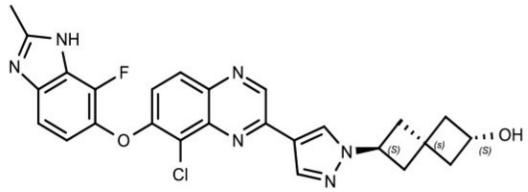


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５０４．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．２９（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｑｕｉｎｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｑｕｉｎｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５４（ｍ，５Ｈ），２．４４（ｍ，３Ｈ），２．２８（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｍ，２Ｈ）．

【２０６３】

実施例２５６．（４ｓ）－６－（４－｛８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）スピロ［３．３］ヘプタン－２－オール

【化３５８】

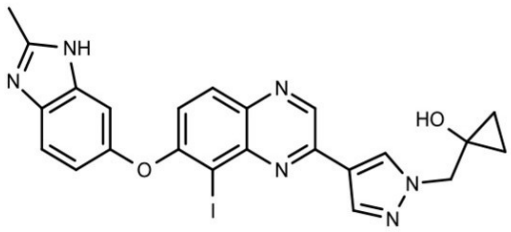


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０４．９；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．２９（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｍ，１Ｈ），５．０１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｑｕｉｎｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｍ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｍ，３Ｈ），２．２８（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｍ，２Ｈ）．

【２０６４】

実施例２５７．１－［（４－｛８－ヨード－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］シクロプロパン－１－オール

【化３５９】

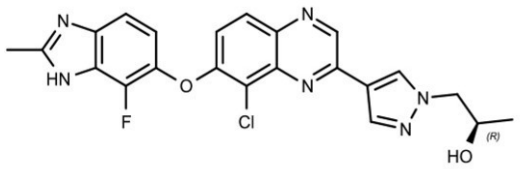


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５３８．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　９．１４（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），０．２９（ｍ，４Ｈ）．

【２０６５】

実施例２５８．（２Ｒ）－１－（４－｛８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－２－オール

【化３６０】

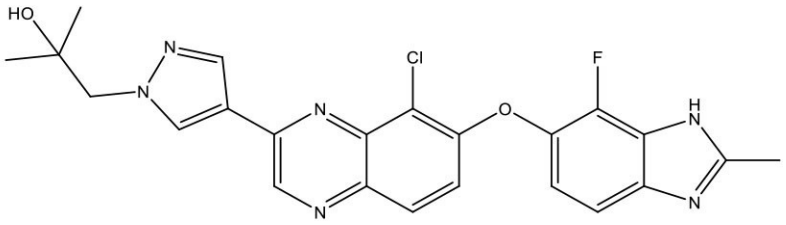


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　４５２．９；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　９．１３（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｍ，３Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【２０６６】

実施例２５９．１－（４－｛８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール

【化３６１】

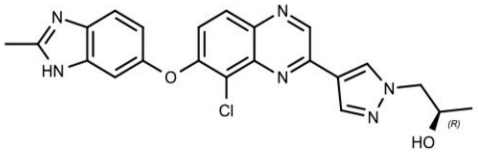


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４６７．３；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．０８（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ａｐｐ　ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），１．２４（ｓ，６Ｈ）．

【２０６７】

実施例２６０．（２Ｒ）－１－（４－｛８－クロロ－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン－２－オール

【化３６２】

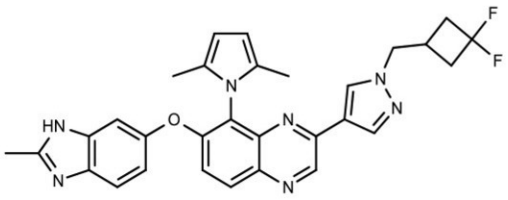


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４３４．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．１９（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【２０６８】

実施例２６１．２－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－８－（２．５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン

【化３６３】



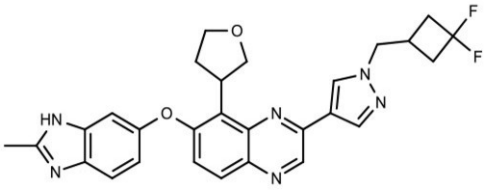
ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５４０．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．１２（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．１１（ｂｒ，１Ｈ）　６．９１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８９（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６９（ｍ，３Ｈ）

，２．５５（ｓ，１Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），６．４１（ｓ，６Ｈ）．

【２０６９】

実施例２６２．２－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－７－［（２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］－８－（オキソラン－３－イル）キノキサリン

【化３６４】

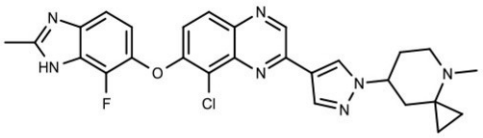


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５１７．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．０９（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ）　６．９７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９３（ｍ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｍ，１Ｈ），２．２（ｍ，４Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｍ，１Ｈ）．

【２０７０】

実施例２６３．８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］－２－（１－｛４－メチル－４－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノキサリン

【化３６５】

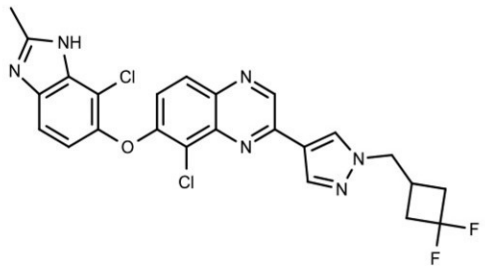


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５１８．４；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．７－１２．５８（ｂｒ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｍ，２Ｈ），２．５６（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｍ，１Ｈ），０．６６－０．５４（ｍ，３Ｈ），０．４６（ｍ，１Ｈ）．

【２０７１】

実施例２６４．８－クロロ－７－［（７－クロロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］－２－｛１－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝キノキサリン

【化３６６】

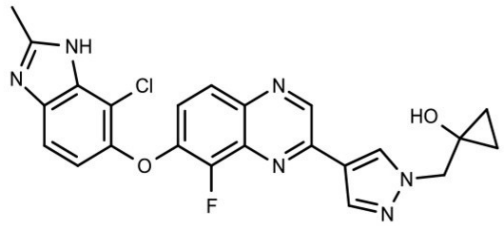


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５１４．８；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１３．１１－１２．５１（ｂｒ，１Ｈ），９．３０（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．０８（ｍ，２Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６９（ｍ，３Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ）．

【２０７２】

実施例２６５．１－［（４－｛７－［（７－クロロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］－８－フルオロキノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］シクロプロパン－１－オール

【化３６７】

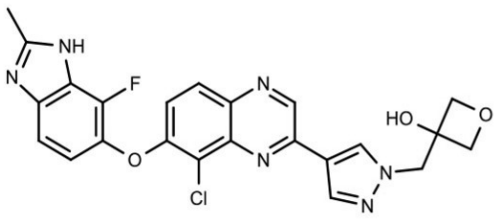


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４６４．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３４（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｓ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），０．７６（ｍ，２Ｈ），０．７２（ｍ，２Ｈ）．

【２０７３】

実施例２６６．３－［（４－｛８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］オキセタン－３－オール

【化３６８】



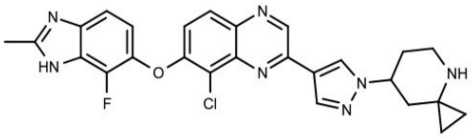
ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４８０．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．２８（ｓ，１Ｈ），９．２５（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｂｒ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｍ，２Ｈ）　７．１２（ｍ，１Ｈ），４．８３（ｓ，２Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，２Ｈ），２

．６１（ｓ，３Ｈ）．

【２０７４】

実施例２６７．２－（１－｛４－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン

【化３６９】

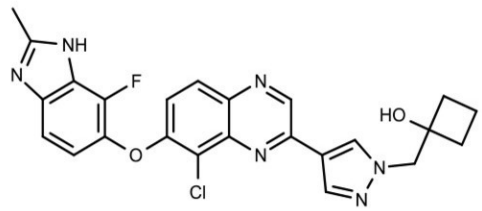


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　５０４．３；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．１７（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝８．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｍ，１Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｍ，１Ｈ），１．８３（ｍ，１Ｈ），１．０３－０．９８（ｍ，２Ｈ），０．９２－０．８７（ｍ，２Ｈ）．

【２０７５】

実施例２６８．１－［（４－｛８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］シクロブタン－１－オール

【化３７０】

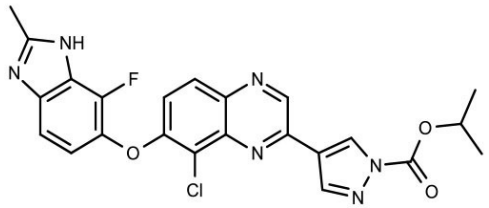


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４７８．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３３（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｂｒ，１Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．６７（ｍ，１Ｈ），１．５５（ｍ，１Ｈ）．

【２０７６】

実施例２６９．プロパン－２－イル４－｛８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシレート

【化３７１】

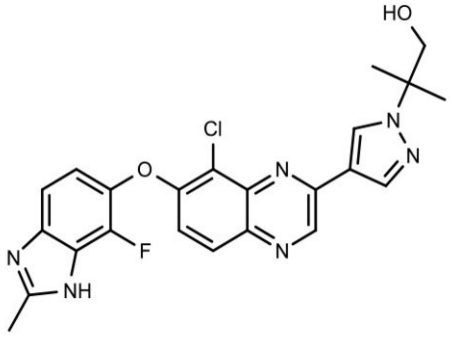


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４８０．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．７（ｂｒ，１Ｈ），９．５２（ｓ，１Ｈ），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，Ｊ＝０．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝７．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（七重線，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）．

【２０７７】

実施例２７０．２－（４－｛８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－１－オール

【化３７２】

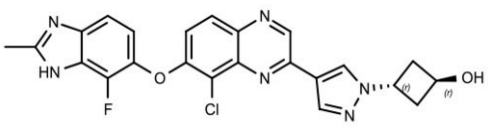


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４６７．３；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　９．１９（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），１．６７（ｓ，６Ｈ）．

【２０７８】

実施例２７１．（１ｒ，３ｒ）－３－（４－｛８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロブタン－１－オール

【化３７３】



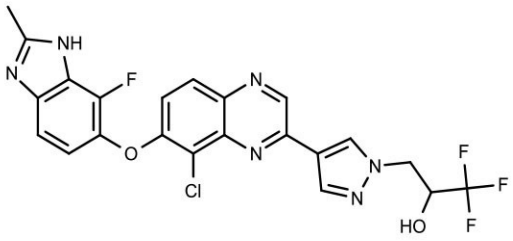
ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］＋　４６５．０；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１２－

５．０７（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．４９（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．７２（ｍ，２Ｈ），（ｓ，３Ｈ），３．０６（ｓ，３Ｈ），２．４４－２．４０（ｍ，２Ｈ）．

【２０７９】

実施例２７２．３－（４－｛８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］キノキサリン－２－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール

【化３７４】

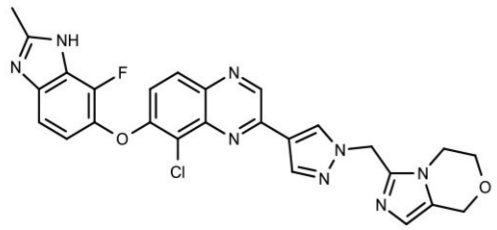


ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５０６．９；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１２．７６（ｂｒ，１Ｈ）　９．３２（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８８－６．８４（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｍ，２Ｈ），４．４０（ｍ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ）．

【２０８０】

実施例２７３．８－クロロ－７－［（７－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－６－イル）オキシ］－２－［１－（｛５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－イミダゾ［４，３－ｃ］［１，４］オキサジン－３－イル｝メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］キノキサリン

【化３７５】



ｍ／ｚ　ＥＳ＋［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５３０．９；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３３（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），５．５８（ｓ，２Ｈ），４．７７（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｍ，２Ｈ）．

【２０８１】

実施例２７４．例示的化合物の生物学的活性

以下は、本開示の化合物の生物学的活性を決定するために使用される細胞増殖アッセイを記述する非限定的な例である。より具体的には、細胞増殖を阻害する化合物の能力を評価するために使用されるアッセイ。

【２０８２】

簡潔に述べると、ＳＮＵ－１６（ＦＧＦＲ２－増幅）細胞を、１０％の熱不活化ＦＢＳ、１％のＬ－グルタミンを含有するＲＰＭＩに１８，５２０ｃ／ｍｌ　ｍＬで再懸濁し、

３８４ウェルプレートに二連で（４６３ｃ／ウェル）分注した。ＵＭ－ＵＣ－１４（ＦＧＦＲ３－Ｓ２４９Ｃ）細胞を、１０％の熱不活化ＦＢＳ、１％のＬ－グルタミンを含有するＲＰＭＩに４０，０００ｃ／ｍＬで再懸濁し、３８４ウェルプレートに二連で（１０００ｃ／ウェル）分注した。ＤＭＳ－１１４（ＦＧＦＲ１過剰発現）細胞を、１０％の熱不活化ＦＢＳ、１％のＬ－グルタミンを含有するＲＰＭＩに４０，０００ｃ／ｍＬで再懸濁し、３８４ウェルプレートに二連で（１０００ｃ／ウェル）で分注した。ＲＴ－１１２（ＦＧＦＲ３－Ｔａｃｃ３融合）細胞を、１０％の加熱不活化ＦＢＳ、１％のＬ－グルタミンを含有するＲＰＭＩに４０，０００ｃ／ｍＬで再懸濁し、３８４ウェルプレートに二連で（１０００ｃ／ウェル）で分注した。細胞増殖に対する本開示の化合物の効果を決定するために、ＳＮＵ－１６、ＵＭ－ＵＣ－１４、ＤＭＳ－１１４及びＲＴ１１２細胞を、ビヒクル対照（ＤＭＳＯ）、又は様々な濃度での本開示の化合物の存在下で７２時間インキュベートした。続いて細胞増殖の阻害を、製造業者により提供されたプロトコルに従い、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒＧｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用する、細胞内ＡＴＰ含量の発光定量化（Ｐｅｒｋｉｎ　ＥｌｍｅｒによるＥｎｖｉｓｉｏｎ）により決定された。ＩＣ５０値を決定するために、ビヒクル処理細胞を生存細胞として正規化し、ＣＤＤ　Ｖａｕｌｔソフトウェア（Ｃｏｌｌａｂｏｒａｔｉｖｅ　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、Ｂｕｒｌｉｎｇａｍｅ，ＣＡ）を使用して分析した。

【２０８３】

表Ａ１及びＡ２は、各化合物に効力コード：Ａ、Ｂ、Ｃ、又はＤを割り当てる。コードによれば、Ａは、ＩＣ$_{50}$値、＜２０ｎＭを表し、Ｂは、ＩＣ$_{50}$値、≧２０ｎＭかつ＜１００ｎＭを表し、Ｃは、ＩＣ$_{50}$値、≧１００ｎＭかつ＜４００ｎＭを表し、Ｄは、ＩＣ$_{50}$値、≧４００ｎＭを表す。

【表８－１】

表Ａ１

化合物番号	UM-UC-14、FGFR3 S249C、IC_{50}(nM)	DMS-114、FGFR1、IC_{50}(nM)	RT112、FGFR3-TACC3、IC_{50}(nM)	SNU-16、FGFR2増幅、IC_{50}(nM)
1		B		B
2	B	D	B	B
3	B	C	B	B
4	B	C	B	B
5	B	D	B	B
6	C	D	B	B
7	B	C	B	B
8	B	C	A	B
9	B	D	B	B
10	C	D	B	B
11	C	D	B	B
12	B	C	B	B
13	B	D	B	B
14	A	C	A	A
15	B	D	B	B
16	C	D	C	C
17	D	D	D	D
18	B	D	B	B
19	C	D	B	C
20	B	D	B	B
21	B	C	A	B
22	C	D	B	B
23	A	C	A	A
24	A	C	A	A
25	B	C	A	A
26	B	C	A	A
27	B	D	B	C
28	B	C	B	B
29	D	D	C	D
30	A	C	A	A
31	B	C	B	B
32	B	D	B	B
33	C	D	B	B
34	B	D	A	
35	B	D	A	A
36	C	D	C	C
37	B	C	B	B
38	B	C	A	B

【表８－２】

化合物番号	UM-UC-14、FGFR3 S249C、IC_{50}(nM)	DMS-114、FGFR1、IC_{50}(nM)	RT112、FGFR3-TACC3、IC_{50}(nM)	SNU-16、FGFR2増幅、IC_{50}(nM)
39	B	C	B	B
40	B	D	B	B
41	C	D	C	C
42	B	D	B	B
43	B	D	B	B
44	C	D	C	C
45	B	C	B	B
46	D	D	C	C
47		D	B	C
48	D	D	D	D
49	D	D	D	D
50	D	D	D	D
51	D	D	C	D
52	C	D	C	C
53	A	C	A	A
54	C	D	C	
55	C	D	C	C
56	D	D	C	
57	C	D	D	
58	B	C	B	
59	A	C	A	A
60	D	D	D	D
61	D	D	D	D
62	C	D	B	B
63	D	D	C	C
64	C	D	C	C
65	D	D	D	D
66	C	D	C	C
67	B	D	B	B
68	B	D	B	B

【表９－１】

表Ａ２

化合物番号	UM-UC-14、FGFR3 S249C、IC_{50}(nM)	DMS-114、FGFR1、IC_{50}(nM)	RT112、FGFR3-TACC3、IC_{50}(nM)	SNU-16、FGFR2増幅、IC_{50}(nM)
69	C	D	C	C
70	B	B	B	
71	B	C	C	
72	B	B	A	
73	A	B	A	A
74	D	D	D	D
75	C	D	C	B
76	A	C	A	A
77	B	B	A	A
78	C	D	C	C
79	A	B	A	A
80	B	D	B	B
81	A	C	A	A
82	B	C	B	A
83	B	D	C	C
84	D	D	C	C
85	C	D	B	B
86	A	C	A	A
87	D	D	D	D
88	B	C	B	B
89	B	C	B	A
90	B	C	B	B
91	B	D	B	B
92	C	D	C	C
93	B	D	C	C
94	D	D	D	D
95	D	D	C	C
96	B	C	B	B
97	C	D	C	B
98	D	D	C	C
99	D	D	C	C
100	B	C	A	B
101	C	D	C	
102	A	B	A	
103	C	D	C	
104	B	D	B	
105	B	D	B	

【表９－２】

化合物番号	UM-UC-14、FGFR3 S249C、IC_{50}(nM)	DMS-114、FGFR1、IC_{50}(nM)	RT112、FGFR3-TACC3、IC_{50}(nM)	SNU-16、FGFR2増幅、IC_{50}(nM)
106	A	C	A	A
107	A	C	A	A
108	B	C	B	A
109	A	C	A	A
110	B	D	B	B
111	B	D	B	B
112	A	C	B	A
113	B	D	B	
114	D	D	C	
115	D	D	D	D
116	C	D	D	
117	D	D	D	
118	A	C	A	
119	A	C	B	B
120	C	D	C	
121	B	D	B	B
122	B	D	B	B
123	A	C	B	B
124	B	D	B	B
125	B	D	B	
126	B	C	B	B
127	A	C	A	A
128	A	C	A	A
129	B	D	B	
130	A	C	A	A
131	A	C	A	A
132			B	B
133			C	D
134			B	B
135			A	A
136			C	C
137			C	C
138			D	D
139	B	B	A	A
140	B	D	B	B
141	C	D	C	B
142	A	C	A	
143	D	D	C	C
144	D	D	C	B
145	D	D	C	B
146	B	D	B	B

【表９－３】

化合物番号	UM-UC-14、FGFR3 S249C、IC_{50}(nM)	DMS-114、FGFR1、IC_{50}(nM)	RT112、FGFR3-TACC3、IC_{50}(nM)	SNU-16、FGFR2増幅、IC_{50}(nM)
147	C	D	B	C
148	A	B	A	A
149	A	C	A	A
150	B	D	B	B
151	A	B	A	A
152	B	C	B	B
153	B	C	B	B
154	C	D	B	B
155	A	B		
156	A	B		
157	B	C		
158	D	D		
159	D	D		
160	B	C		
161	B	D		
162	B	B		
163	B	C		
164	B	B		
165	B	D		
166	B	C		
167	A	B		
168	B	D		
169	D	D		
170	C	D		
171	C	D		
172	C	D		
173	B	C		
174	A	C		A
175	B	C		A
176	A	C		C
177	D	D		D
178	D	D		B
179	A	C	A	A
180	B	D		B
181	B	D		A
182	B	D		B
183	C	D	C	C
184	B	D	B	B
185	B	D	B	B
186	D	D	D	D
187	B	D	B	B

【表９－４】

化合物番号	UM-UC-14、FGFR3 S249C、IC_{50}(nM)	DMS-114、FGFR1、IC_{50}(nM)	RT112、FGFR3-TACC3、IC_{50}(nM)	SNU-16、FGFR2増幅、IC_{50}(nM)
188	B	D	B	B
189	B	D	B	B
190	D	D	D	D
191	C	D	C	C
192	B	D	B	B
193	C	D	B	C
194	C	D	C	C
195	B	D	B	B
196	C	D	C	C
197	C	D	B	C
198	C	D	B	C
199	C	D	C	C
200	C	D	C	C
201	B	D	B	B
202	B	D	B	B
203	B	D	B	B
204	B	D	B	B
205	C	D	C	C
206	B	C	B	B
207	B	C	B	B
208	D	D	C	C
209	C	D	B	C
210	C	D	B	C
211	C	D	C	C
212	B	C	B	B
213	B	C	B	B
214	B	C	B	B
215	B	D	B	B
216	C	D	C	C
217	B	D	B	B
218	B	C	B	B
219	C	D	C	C
220	B	D	B	B
221	B	D	B	B
222	D	D	D	D
223	B	C	B	B
224	D	D	D	D
225	B	D	B	B
226	B	D	B	C
227	B	D	B	B
228	B	D	B	B

【表９－５】

化合物番号	UM-UC-14、FGFR3 S249C、IC_{50}(nM)	DMS-114、FGFR1、IC_{50}(nM)	RT112、FGFR3-TACC3、IC_{50}(nM)	SNU-16、FGFR2増幅、IC_{50}(nM)
229	B	D	B	B
230	B	D	B	B
231	B	D	B	B
232	B	D	B	B
233	B	D	B	B
234	B	D	B	B
235	B	D	B	B
236	B	D	B	B
237	B	C	A	B
238	B	C	B	B
239	D	D	D	D
240	B	C	B	B
241	B	C	A	B
242	B	D	B	B
243	B	D	B	B
244	B	D	B	C
245	B	D	B	B
246	B	D	B	B
247	B	D	B	B
248	B	C	B	B
249	B	D	B	B
250	B	D	A	A
251	B	D	B	B
252	B	D	B	B
253	C	D	C	C
254	B	D	B	B
255	B	D	B	B
256	C	D	C	C
257	B	C	A	A
258	B	D	B	B
259	B	D	B	B
260	B	C	B	B
261	A	B	A	A
262	C	D	B	B
263	C	D	C	C
264	B	C	B	B
265	B	C	B	B
266	C	D	C	C
267	B	D	B	B
268	B	D	B	B
269	D	D	D	D

【表９－６】

化合物番号	UM-UC-14、FGFR3 S249C、IC_{50}(nM)	DMS-114、FGFR1、IC_{50}(nM)	RT112、FGFR3-TACC3、IC_{50}(nM)	SNU-16、FGFR2増幅、IC_{50}(nM)
270	D	D	B	C
271	B	D	A	B
272	B	D	B	B
273	B	D	B	B
274	B	D	B	B
275	C	D	D	D
276	C	D	B	C
277	C	D	B	B
278	A	D	A	A
279	A	D	A	A
280	B	D	B	B
281	B	D	B	B
282	C	D	B	B
283	B	D	B	B
284	B	D	B	B
285	B	D	B	B
286	B	D	B	C
287	B	D	B	B
288	B	D	B	B
289	B	C	B	B
290	B	D	B	B
291	B	D	B	B
292	B	D	C	C
293	B	C	B	B
294	A	C	B	B
295	D	D	D	D
296	B	D	B	B
297	B	D	B	B
298	B	D	B	C
299	B	D	B	B
300	A	D	B	B
301	B	D	A	A
302	C	D	C	C
303	B	D	B	B
304	B	D	B	C
305	A	C	A	A
306	C	D	B	C
307	B	C	A	A
308	B	D	B	B
309	B	C	B	B
310	B	D	B	B

【表９－７】

化合物番号	UM-UC-14、FGFR3 S249C、IC_{50}(nM)	DMS-114、FGFR1、IC_{50}(nM)	RT112、FGFR3-TACC3、IC_{50}(nM)	SNU-16、FGFR2増幅、IC_{50}(nM)
311	B	C	A	A
312	D	D	D	D
313	B	D	B	B
314	C	C	B	B
315	B	D	B	B
316	B	D	B	B
317	D	D	C	B
318	D	D	D	D
319	B	D	B	B
320	C	D	B	B
321	B	D	B	B
322	B	D	A	B
323	B	D	B	A
324	B	D	B	B
325	B	D	A	A
326	C	D	C	B
327	A	D	A	A
328	B	D	B	B
329	A	C	A	A
330	B	D	A	A
331	B	D	A	A
332	B	D	B	B
333	B	D	B	B
334	D	D	D	D
335	B	D	B	B
336	B	D	B	B
337	B	D	B	B
338	B	C	B	B
339	A	C	A	A
340	B	C	A	A
341	D	D	D	D
342	B	D	B	B
343	B	D	A	A
344	C	D	C	C
345	D	D	D	D
346	B	D	B	B
347	C	D	B	B
348	D	D	C	D
349	D	D	D	D
350	C	D	B	C
351	B	C	B	B

【表９－８】

化合物番号	UM-UC-14、FGFR3 S249C、IC_{50}(nM)	DMS-114、FGFR1、IC_{50}(nM)	RT112、FGFR3-TACC3、IC_{50}(nM)	SNU-16、FGFR2増幅、IC_{50}(nM)
352	D	D	D	D
353	B	D	B	B
354	B	C	A	B
355	B	C	B	B
356	B	C	B	B
357	B	D	B	B
358	C	D	C	B
359	B	D	B	B
360	B	D	B	B
361	B	C	B	C
362	B	C	B	B
363	B	D	B	B
364	A	C	A	B
365	B	D	B	B
366	B	D	B	B
367	B	C	A	B
368	B	C	B	B
369	B	D	B	B
370	B	C	B	A
371	C	D	B	B
372	B	D	B	B
373	B	D	B	B
374	B	D	A	B
375	B	C	A	B
376	B	D	B	B
377	B	D	B	B
378	B	D	B	B
379	B	C	B	B
380	B	D	A	B
381	B	D	B	B
382	B	C	B	B
383	B	D	B	B
384	D	D	D	D
385	B	C	A	B
386	B	D	B	B
387	B	D	B	B
388	C	D	C	C
389	C	D	B	B

【２０８４】

等価物

本開示の１つ以上の実施形態の詳細は、上述の付随的説明に記載される。本明細書に記載のものと類似又は等価な任意の方法及び材料を本開示の実践又は試験に使用することができるが、好適な方法及び材料がここに記載される。本開示の他の特徴、目的、及び利点は、説明及び特許請求の範囲から明らかであろう。本明細書及び付属の特許請求の範囲において、文脈が別途明確に示さない限り、単数形は複数指示対象を含む。別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、本開示が属する当業者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。本明細書において引用される全ての特許及び刊

行物は、参照により組み込まれる。

【２０８５】

前述の説明は、単に例示の目的のために提示され、付随する特許請求の範囲による以外に、本開示を開示される正確な形態に限定することを意図しない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/015353

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D403/14 C07D407/14 C07D409/14 A61K31/498 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/112950 A2 (NEUPHARMA INC [US]; ZHU YONG-LIANG [US]; QIAN XIANGPING [US]) 1 August 2013 (2013-08-01) paragraphs [0122] - [0123]; examples	1-31
A	WO 2015/144803 A1 (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]) 1 October 2015 (2015-10-01) page 24; examples	1-31

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 April 2022	02/05/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Lauro, Paola

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/015353

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013112950 A2	01-08-2013	EP 2806874 A2	03-12-2014
		US 2015057277 A1	26-02-2015
		US 2017283395 A1	05-10-2017
		US 2018230128 A1	16-08-2018
		WO 2013112950 A2	01-08-2013
WO 2015144803 A1	01-10-2015	AR 099854 A1	24-08-2016
		AU 2015238300 A1	10-11-2016
		CA 2943683 A1	01-10-2015
		CL 2016002382 A1	20-01-2017
		CN 106459010 A	22-02-2017
		CR 20160501 A	02-01-2017
		CY 1120969 T1	11-12-2019
		DK 3122742 T3	21-01-2019
		EA 201691940 A1	28-02-2017
		EP 3122742 A1	01-02-2017
		ES 2702450 T3	01-03-2019
		HR P20182073 T1	08-02-2019
		HU E041738 T2	28-05-2019
		IL 247658 A	31-10-2019
		JO 3512 B1	05-07-2020
		JP 6625551 B2	25-12-2019
		JP 2017511311 A	20-04-2017
		KR 20160137611 A	30-11-2016
		LT 3122742 T	10-01-2019
		MA 39783 B1	31-12-2018
		NI 201600144 A	15-12-2016
		NZ 724907 A	28-01-2022
		PH 12016501898 A1	20-02-2017
		PL 3122742 T3	29-03-2019
		PT 3122742 T	27-12-2018
		SG 11201607961Q A	28-10-2016
		SI 3122742 T1	28-02-2019
		TR 201819138 T4	21-01-2019
		TW 201613901 A	16-04-2016
		UA 117958 C2	25-10-2018
		US 2017101396 A1	13-04-2017
		US 2018186775 A1	05-07-2018
		WO 2015144803 A1	01-10-2015
		ZA 201606942 B	19-12-2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI			テーマコード（参考）
C07D 498/18 (2006.01)	A61P 43/00	105		4C086
C07D 403/14 (2006.01)	C07D 498/18		CSP	
C07D 405/14 (2006.01)	C07D 403/14			
C07D 413/14 (2006.01)	C07D 405/14			
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 413/14			
A61K 31/498(2006.01)	C07D 471/04	108A		
A61K 31/5386(2006.01)	A61K 31/498			
C07D 417/14 (2006.01)	A61K 31/5386			
A61K 31/541(2006.01)	C07D 417/14			
C07D 409/14 (2006.01)	A61K 31/541			
A61K 31/5377(2006.01)	C07D 409/14			
C07D 493/10 (2006.01)	A61K 31/5377			
C07D 498/04 (2006.01)	C07D 493/10			
	C07D 498/04	111		

(32)優先日　令和3年9月9日(2021.9.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
ベニュ　２７

(74)代理人　100099759
弁理士　青木 篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋 真二
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺 陽一
(74)代理人　100141977
弁理士　中島 勝
(74)代理人　100138210
弁理士　池田 達則
(74)代理人　100170852
弁理士　白樫 依子
(72)発明者　マシュー シー．ルーカス
アメリカ合衆国，マサチューセッツ ０２４２１，レキシントン，パーカー ストリート ４８
(72)発明者　フェルナンド パディラ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ ０２４７４，アーリントン，デイビス アベニュ ２７

Ｆターム（参考）　4C063　AA03 AA05 BB01 BB02 BB03 CC34 CC51 CC64 CC72 CC73
CC76 CC81 CC91 CC92 CC95 DD04 DD10 DD22 DD34 EE01
4C065　AA03 BB06 CC01 DD02 EE02 HH01 KK04 LL01 PP09 PP13
PP14 QQ02
4C071　AA04 BB01 CC13 EE03 FF16 GG05 JJ05 KK01 LL01
4C072　AA01 AA03 BB02 BB03 CC01 CC02 CC11 EE07 FF05 FF07
GG01 GG08 HH07 JJ03 UU01
4C084　AA19 NA14 ZB26 ZB27 ZC01 ZC75

Fターム（参考） 5
4C086 AA01 AA02 AA03 BC52 BC67 BC73 BC87 CA01 CB05 CB22
GA02 GA04 GA06 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27
ZC01 ZC75