(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-501098
(P2025-501098A)
(43)公表日　令和7年1月17日(2025.1.17)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	487/04	144	4C086
C07D 519/00 (2006.01)		C07D	487/04	CSP	
A61K 31/5025(2006.01)		C07D	519/00	301	
A61K 31/506(2006.01)		A61K	31/5025		
A61P 35/00 (2006.01)		A61K	31/506		

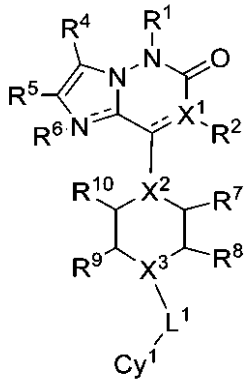
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全338頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-537515(P2024-537515)
(86)(22)出願日　令和4年12月28日(2022.12.28)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月20日(2024.6.20)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/142891
(87)国際公開番号　WO2023/125681
(87)国際公開日　令和5年7月6日(2023.7.6)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2021/142476
(32)優先日　令和3年12月29日(2021.12.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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
最終頁に続く

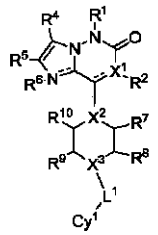
(71)出願人　524049206
ベイジーン スイッツァランド ゲーエムベーハー
スイス国 4051 バーゼル， エッシェングラーベン 27
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ヘテロシクリル化合物

(57)【要約】
本明細書は、Ｔ細胞を活性化し、Ｔ細胞の増殖を促進し、及び／又は抗腫瘍活性を有する以下の構造を有する式（Ｉ）の化合物、本明細書に開示される化合物を使用してがんを治療する方法、ならびに前記化合物を含む医薬組成物を開示する。



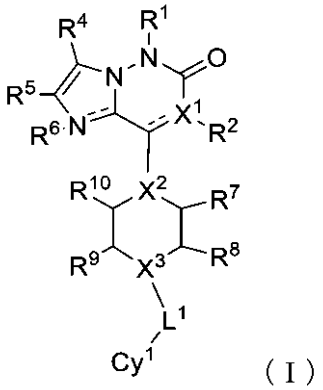
（Ｉ）



(I)

【選択図】　なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物、
【化４７７】



（Ｉ）

又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩であって、
式中、
Ｘ^{1}はＣ又はＮであり、
Ｘ^{2}及びＸ^{3}の各々は、独立して、－Ｎ－又は－ＣＨ－から選択され、
符号
【化４７８】

は単結合又は二重結合であり、
Ｒ^{1}は、水素、重水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アルコキシ、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロシクリル、又は置換又は非置換ヘテロアリールであり、
Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アルコキシ、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロシクリル、または置換又は非置換ヘテロアリールであり、但しＸ^{1}がＮであり、且つＸ^{1}に連結される結合
【化４７９】

が二重結合である場合、Ｒ^{2}は存在せず、
Ｒ^{4}は、水素、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アルコキシ、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロシクリル、又は置換又は非置換ヘテロアリールであり、
Ｒ^{5}は水素、ハロゲン、シアノ基、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アルコキシ、置換又は非置換アルケニル、置換又は非置換アルキニル、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロシクリル、又は置換又は非置換ヘテロアリール、Ｒ^{5a}－Ｃ（Ｏ）－、Ｒ^{5a}－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、Ｒ^{5a}－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、Ｒ^{5a}－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5b}－、Ｒ^{5a}－ＮＲ^{5b}－Ｃ（Ｏ）－、Ｒ^{5a}－ＳＯ$_{2}$－又はＲ^{5a}－Ｏ－Ｎ＝ＣＨ－であり、Ｒ^{5a}及びＲ^{5b}それぞれ独立して、水素、アルキル又はシクロアルキルであり、
Ｒ^{6}は存在しないか、水素、ハロゲン、または非置換もしくはハロゲンもしくはシアノで置換されたアルキルであり、但し、Ｒ^{6}が結合している窒素と連結される結合

【化４８０】

が二重結合である場合、Ｒ^{6}は存在せず、

Ｒ^{7}、Ｒ^{9}、Ｒ^{8}及びＲ^{10}の各々は、独立して水素、シアノ、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アルコキシ、置換又は非置換シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{7a}又は－アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{7a}であり、Ｒ^{7a}は水素、アルキル、またはアルコキシであり、但しＲ^{7}及びＲ^{9}の少なくとも一方は、水素ではなく、

又はＲ^{7}及びＲ^{9}はそれぞれ水素であり、Ｒ^{8}及びＲ^{10}は一緒になって、２つの橋頭原子に加えて少なくとも１つの－ＣＨ$_{2}$－部分を含む架橋を形成し、又はＲ^{8}及びＲ^{10}はそれぞれ水素であり、且つＲ^{7}及びＲ^{9}は一緒になって、２つの橋頭原子に加えて少なくとも１つの－ＣＨ$_{2}$－部分を含む架橋を形成し、

Ｌ^{1}は直接結合、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{L}）－、置換又は非置換アルキル、－アルキレン又は－Ｃ（Ｏ）－であり、式中、Ｒ^{L}は水素又はアルキルであり、

Ｃｙ^{1}は非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換アリール、非置換又は置換ヘテロシクリル、又は非置換又は置換ヘテロアリールであり、Ｃｙ^{1}は任意に１つ、２つ、又は３つの置換基Ｒ^{3a}で置換され、

Ｒ^{3a}は、重水素、アルコキシ、アルキル、ハロゲン、Ｒ^{3b}－ＳＯ$_{2}$－、シクロアルキル、シアノ、Ｒ^{3b}－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{3c}）－、Ｎ（Ｒ^{3b}Ｒ^{3c}）－Ｃ（Ｏ）－、Ｎ（Ｒ^{3b}Ｒ^{3c}）、Ｒ^{3b}－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、シクロアルキル又はヘテロシクリルから選択され、

任意に２つのＲ^{3a}は、同じ炭素に結合し、一緒になってスピロ環を形成し、

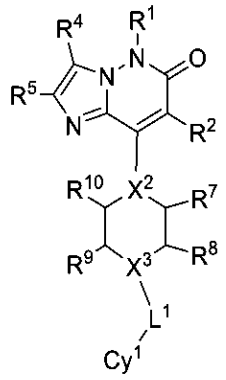
任意に２つのＲ^{3a}はＣｙ^{1}と縮合環を形成し、Ｒ^{3a}は非置換であるか又はシアノ、アルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、

Ｒ^{3b}及びＲ^{3c}は、それぞれ独立して水素又はアルキルである化合物。

【請求項２】

前記式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ）の化合物である、請求項１に記載の方法。

【化４８１】

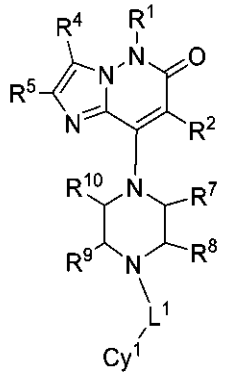


（ＩＩ）。

【請求項３】

前記式（ＩＩ）の化合物は、式（ＩＩＩ）の化合物である、請求項２に記載の方法。

【化４８２】

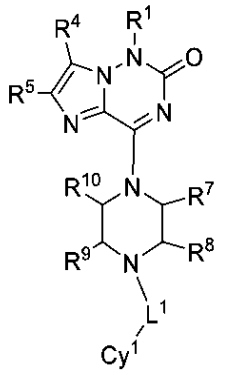


（ＩＩＩ）。

【請求項４】

前記式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＶ）の化合物である、請求項１に記載の方法。

【化４８３】

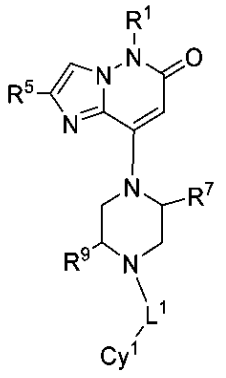


（ＩＶ）。

【請求項５】

前記式（Ｉ）の化合物は、式（Ｖ）の化合物である、請求項１に記載の方法。

【化４８４】

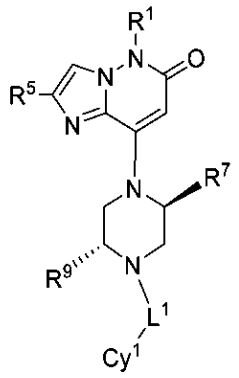


（Ｖ）。

【請求項６】

前記式（Ｉ）の化合物は、式（ＶＩ）の化合物である、請求項１に記載の化合物。

【化４８５】



（ＶＩ）。

【請求項７】
Ｒ^{1}は水素、又は置換又は非置換アルキルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８】
Ｒ^{1}は、水素、又は任意に重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ又はシクロアルキルで置換されたＣ$_{1-4}$アルキルであり、好ましくは、Ｒ^{1}は、水素、又は任意に重水素又はハロゲンで置換されたＣ$_{1-3}$アルキルであり、より好ましくは、Ｒ^{1}は水素、又は任意に重水素で置換されたＣ$_{1-3}$アルキルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９】
Ｒ^{1}は水素、メチル、メチル－ｄ３、エチル、イソプロピル、２－ヒドロキシエチル、２－メトキシエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル又はシクロプロピルメチルであり、好ましくは、Ｒ^{1}は水素、メチル、エチル又はメチル－ｄ３であり、より好ましくは、Ｒ^{1}はメチルである、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０】
Ｒ^{2}は水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ又はシアノであり、好ましくは、Ｒ^{2}は水素、Ｆ、Ｂｒ、Ｃｌ又はＣＮであり、より好ましくは、Ｒ^{2}は水素、Ｆ又はＣＮであり、さらにより好ましくは、Ｒ^{2}は水素である、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１】
Ｒ^{4}は水素、ハロゲン又はアルキルであり、前記アルキルは任意にハロゲン又は－ＯＲ^{4a}で置換されており、Ｒ^{4a}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルは任意に－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ又は－Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルで置換されており、好ましくは、Ｒ^{4}は水素、ハロゲン又はＣ$_{1-4}$アルキルであり、前記アルキルは任意にハロゲン又は－ＯＲ^{4a}で置換されており、より好ましくは、Ｒ^{4}は水素、ハロゲン又はＣ$_{1-4}$アルキルであり、前記アルキルは任意にハロゲンで置換されており、より好ましくは、Ｒ^{4}は水素である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２】
Ｒ^{4}は、水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、トリフルオロメチル、エチル又は２，２，２－トリフルオロエチルであり、好ましくは、Ｒ^{4}は水素である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３】
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、Ｒ^{5a}－Ｃ（Ｏ）－、Ｒ^{5a}－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、Ｒ^{5a}－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、Ｒ^{5a}－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5b}－、Ｒ^{5a}－ＮＲ^{5b}－Ｃ（Ｏ）－、Ｒ^{5a}－ＳＯ$_{2}$－、Ｒ^{5a}－Ｏ－Ｎ＝ＣＨ－又はヘテロシク

リルであり，
前記アルキルは非置換であるか、又はシアノ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5c}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5c}、－Ｓ（＝Ｏ）－Ｒ^{5c}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｒ^{5c}、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－Ｒ^{5c}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5c}Ｒ^{5d}、ヘテロシクリル、アルコキシ、ヒドロキシ、シクロアルキル又はＮＲ^{5c}Ｒ^{5d}で置換されており、且つ、
前記シクロアルキル及びヘテロシクリルの各々は、非置換であるか、又はアルキル、シアノ又はハロゲンで置換されたアルキル、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5c}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5c}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5c}Ｒ^{5d}、ヘテロシクリル、アルコキシ、ヒドロキシ、シクロアルキル、ＮＲ^{5c}Ｒ^{5d}又はＲ^{5c}－ＳＯ$_2$－で置換されており、
Ｒ^{5a}及びＲ^{5b}は、それぞれ独立して、水素、アルキル又はシクロアルキルであり、且つＲ^{5c}及びＲ^{5d}は、水素又はアルキルである、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４】
Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり、前記アルキルは非置換であるか、又はシアノで置換されており、好ましくは、Ｒ^{5}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{2-4}$アルケニル又はＣ$_{2-4}$アルキニルであり、前記アルキルはシアノで置換されている、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５】
Ｒ^{5}は、水素、－ＣＨ$_2$－ＣＮ、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－ＯＭｅ、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＮ、オキシラン－２－イルメチル－、プロパ－２－イン－１－イル、ブタ－２－イン－１－イル、プロパ－１－エン－２－イル、メチル、イソプロピル、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｏ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＯＨ、－ＣＨ$_2$－ＯＨ、シクロプロピル－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_3$－ＳＯ$_2$－、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピル－Ｃ（Ｏ）－、１－シアノシクロプロピル、２－シアノシクロプロピル、２－シアノシクロブチル、３－（シアノメチル）－１－（エチルスルホニル）アゼチジン－３－イル、１－シアノ－２－シクロペンチルエタン－２－イル、－ＣＨ$_2$－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｓ（＝Ｏ）－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－ＣＨ$_3$又は－ＣＨ$_2$－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－ＣＨ$_3$であり、好ましくは、Ｒ^{5}は、水素、ＣＮ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－ＯＭｅ、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＮ、オキシラン－２－イルメチル－、プロパ－２－イン－１－イル、ブタ－２－イン－１－イル、プロパ－１－エン－２－イル、－ＣＨ$_2$－ＯＨ、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＮ、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｏ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｓ（＝Ｏ）－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－ＣＨ$_3$又は－ＣＨ$_2$－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－ＣＨ$_3$であり、より好ましくは、Ｒ^{5}は、ＣＮ－ＣＨ$_2$－、プロパ－２－イン－１－イル、ブタ－２－イン－１－イル又はプロパ－１－エン－２－イル、－ＣＨ$_2$－ＯＨ、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＮ、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｏ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｓ（＝Ｏ）－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－ＣＨ$_3$又は－ＣＨ$_2$－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－ＣＨ$_3$であり、より好ましくは、Ｒ^{5}はＣＮ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＯＨ、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＮ、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｏ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｓ（＝Ｏ）－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－ＣＨ$_3$又は－ＣＨ$_2$－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－ＣＨ$_3$であり、より好ましくは、Ｒ^{5}はＣＮ－ＣＨ$_2$－である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】
Ｒ^{7}及びＲ^{9}の各々は、独立して、水素、アルキル又は－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{7a}であり、前記アルキルは非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ又はアルコキシで置換されており、Ｒ^{7a}は、水素、アルキル又はアルコキシであり、好ましくは、Ｒ^{7}及びＲ^{9}の各々は、独立して、Ｃ$_{1-4}$アルキルであり、より好ましくは、Ｒ^{7}及びＲ^{9}の各々は、独立して、Ｃ$_{1-2}$アルキルである、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１７】
R^7及びR^9は、それぞれ独立して、水素、メチル、エチル、メトキシメチル、２－メトキシエチル、シアノメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、ジフルオロメチルであり、但しR^7及びR^9のうちの少なくとも一方は水素ではない、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１８】
R^7はメチルであり、且つR^9はメチルであり、又はR^7はエチルであり、且つR^9はエチルであり、又はR^7はメチルであり、且つR^9はエチルであり、又はR^7はエチルであり、且つR^9はメチルであり、又はR^7はメチルであり、且つR^9はメトキシカルボニルであり、又はR^7は水素であり、且つR^9はメチルであり、又はR^7は水素であり、且つR^9はエチルである、請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１９】
X^2はＮであり、且つX^3はＮであり、又はX^2はＮであり、且つX^3はＣＨであり、又はX^2はＣＨであり、且つX^3はＮであり、又はX^2はＣＨであり、且つX^3はＣＨであり、好ましくは、X^2はＮであり、且つX^3はＮである、請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２０】
X^2及びX^3は窒素であり、且つピペラジン環の２位炭素はＳ配置であり、且つピペラジン環の５位炭素はＲ配置である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２１】
R^8及びR^{10}は、それぞれ水素である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２２】
L^1は、直接結合、－Ｏ－、－Ｎ（R^L）－、－アルキレン－又は－Ｃ（Ｏ）－であり、R^Lは、水素又はアルキルであり、前記－アルキレン－は非置換であるか、又はハロゲン、アルコキシ又はヘテロシクリルで置換されており、好ましくは、L^1は、C_{1-4}アルキレンであり、好ましくはC_{1-2}アルキレンであり、より好ましくは、L^1は、直接結合、$-CH_2-$、－ＣＨ（CH_3）－、－ＣＨ（CH_2CH_3）－、－ＣＨ（CHF_2）－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（CH_3）－、－Ｏ－、－ＣＨ（Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$CH_2CH_2OCH_3$）－又は－Ｃ（CH_3）$_2$－であり、より好ましくは、L^1は、$-CH_2-$、－ＣＨ（ＣＨ２ＣＨ３）－又はＣＨ（CH_3）－であり、より好ましくは、L^1はＣＨ（CH_3）－である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２３】
Cy^1は、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール又はシクロアルキルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの置換基R^{3a}で置換されており、R^{3a}は、重水素、アルコキシ、ハロゲン置換アルコキシ、アルコキシアルキル－、アルキル、ハロゲン置換アルキル、ハロゲン、$R^{3b}-SO_2-$、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル－、シアノ、$R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-$、シアノ置換アルキル、Ｎ（$R^{3b}R^{3c}$）－Ｃ（Ｏ）－、$R^{3b}-O-C(O)-$又はヘテロシクリルから選択され、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、R^{3b}及びR^{3c}はそれぞれ独立して、水素又はアルキルであり、好ましくは、R^{3a}は、重水素、フッ素、臭素、塩素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、メチルスルホニル、ジフルオロ、エトキシ、イソプロピル、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、２，２－ジフルオロシクロプロピル、１－フルオロシクロプロピル、２－フルオロシクロプロピル、シクロブチル、１－ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシエチル、エチル、１，１－ジフルオロエチル、シアノ、ジメトキシ、ジクロロ、アセトアミド、１－メトキシエチル、シアノメチル、カルバモイル、メトキシカルボニル、ジメチルカルバモイル、（ジフルオロメトキシ）メチル、アミノ、１－（ジフルオロメトキシ）エチル、アゼチジン－１－イル、２－メトキシプロパン－２－イル、１－メト

キシシクロプロピル、オキセタン－３－イル、１－メチルアゼチジン－３－イル、１－ヒドロキシアゼチジン－３－イル、２－シアノエチル、２－シアノプロパン－２－イル、ヒドロキシメチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシプロパン－２－イル又は２－フルオロプロパン－２－イルから選択される、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２４】

Cy^1は、単環又は複数の縮合環を有する６～１４個の炭素原子のアリールであり、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されている、請求項１～２３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２５】

前記アリールは、フェニル、ナフチル又はアントリル、インダニル又はテトラヒドロナフチルであり、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されている、請求項２４に記載の化合物。

【請求項２６】

Cy^1は、単環式５員～９員ヘテロシクリル又は二環式７員～１０ヘテロシクリルであり、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されている、請求項１～２３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２７】

前記単環式５員～９員ヘテロシクリルは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、１，４－ジオキサニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はジヒドロピリジニルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されている、請求項２６に記載の化合物。

【請求項２８】

Cy^1は、単環式５員～９員ヘテロシクリル又は二環式７員～１０ヘテロシクリルであり、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されている、請求項１～２３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２９】

前記単環式５員～９員ヘテロアリールは、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、またはピリダジニルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されている、請求項２８に記載の化合物。

【請求項３０】

前記単環式５員～９員ヘテロアリールは、１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１Ｈ－イミダゾール－４－イル、１Ｈ－イミダゾール－５－イル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－２－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、１Ｈ－インドール－２－イル、１Ｈ－インドール－３－イル、１Ｈ－インドール－４－イル、１Ｈ－インドール－５－イル、１Ｈ－インドール－６－イル、１Ｈ－インドール－７－イル、ピラジン－２－イル又はピリダジン－４－イルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^3で置換されている、請求項２９に記載の化合物。

【請求項３１】

前記二環式７員～１０員ヘテロアリールは、インドリル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、ジオキシノピリジニル、キノキサリニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジニル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジル、またはチエノ［３，２－ｂ］ピリジルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^3で置換されている、請求項２８に記載の化合物。

【請求項３２】

前記二環式７員～１０ヘテロアリールは、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－

イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－７－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル、キノリン－２－イル、キノリン－３－イル、キノリン－４－イル、キノリン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－１－イル、イソキノリン－３－イル、イソキノリン－４－イル、イソキノリン－５－イル、イソキノリン－６－イル、イソキノリン－７－イル、イソキノリン－８－イル、キノキサリン－２－イル、キノキサリン－３－イル、キノキサリン－４－イル、キノキサリン－５－イル、キノキサリン－６－イル、キノキサリン－７－イル、キノキサリン－８－イル、１，８－ナフチリジン－２－イル、１，８－ナフチリジン－３－イル、１，８－ナフチリジン－４－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－８－イル、キノキサリン－６－イル－２，３－ｄ２、１Ｈ－インドール－２－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－２－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－７－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－７－イルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの本明細書に開示されるR^3で置換されている、請求項２８に記載の化合物。

【請求項３３】

Cy^1は、キノキサリン－２－イル、キノキサリン－３－イル、キノキサリン－４－イル、キノキサリン－５－イル、キノキサリン－６－イル、キノキサリン－７－イル、キノキサリン－８－イル，好ましくはキノキサリン－６－イルであり、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されており、R^{3a}は、重水素、アルコキシ、アルキル、ハロゲン、$R^{3b}-SO_2-$、シクロアルキル、シアノ基、$R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-$、$N(R^{3b}R^{3c})-C(O)-$、$N(R^{3b}R^{3c})$、$R^{3b}-O-C(O)-$又はヘテロシクリルから選択され、アルキル又はアルコキシにおける前記アルキル部分は非置換であるか、又はハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ又はシアノで置換されており、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立し

て、水素又はアルキルであり、好ましくは、R^{3a}は、重水素、アルコキシ、ハロゲン置換アルコキシ、アルコキシアルキル－、アルキル、ハロゲン置換アルキル、ハロゲン、$R^{3b}-SO_2-$、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル－、シアノ基、$R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-$、シアノ置換アルキル、$N(R^{3b}R^{3c})-C(O)-$、$N(R^{3b}R^{3c})-$、$R^{3b}-O-C(O)-$又はヘテロシクリルから選択され、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、より好ましくは、R^{3a}は、重水素、フッ素、臭素、塩素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、メチルスルホニル、ジフルオロ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、１－ヒドロキシエチル、エチル、１，１－ジフルオロエチル、シアノ、ジメトキシ、ジクロロ、シクロプロピル－、アセトアミド、１－メトキシエチル、シアノメチル、カルバモイル、メトキシカルボニル、ジメチルカルバモイル、（ジフルオロメトキシ）メチル、アミノ、１－（ジフルオロメトキシ）エチル、アゼチジン－１－イル、２－メトキシプロパン－２－イル、１－メトキシシクロプロピル、オキセタン－３－イル、１－メチルアゼチジン－３－イル又は１－ヒドロキシアゼチジン－３－イルから選択される、請求項２８に記載の化合物。

【請求項３４】

Cy^1は、キノキサリン－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－７－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル又はチエノ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イルであり、各基は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されており、R^{3a}は、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、シアノメチル、２－シアノエチル、２－シアノプロパン－２－イル、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、１－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシプロパン－２－イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロプロパン－２－イル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、シクロプロピル、２，２－ジフルオロシクロプロピル、１－フルオロシクロプロピル、２－フルオロシクロプロピル又はシクロブチルである、請求項３３に記載の化合物。

【請求項３５】

Cy^1はキノキサリン－６－イルであり、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されており、R^{3a}は、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、シアノメチル、２－シアノエチル、２－シアノプロパン－２－イル、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、１－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシプロパン－２－イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロプロパン－２－イル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、シクロプロピル、２，２－ジフルオロシクロプロピル、１－フルオロシクロプロピル、２－フルオロシクロプロピル又はシクロブチルである、請求項３４に記載の化合物。

【請求項３６】

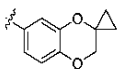
Cy^1は、

－フェニル、２－（トリフルオロメトキシ）フェニル、２－メトキシフェニル、２－（メトキシメチル）フェニル、２－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２－（メトキシメチル）フェニル、４－フルオロ－２－メトキシフェニル、４－フルオロ－２－メチルフェニル、２－ブロモ－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（メチルスルホニル）フェニル、４－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２クロロ－４－フルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、２－エトキシ－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－イソプロポキシフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメ

トキシ）フェニル、２－（ジフルオロメトキシ）－４－フルオロフェニル、２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシエチル）フェニル、４－シクロプロピル－２－メトキシフェニル、２－エチル－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２－メトキシ－４－フルオロフェニル、２－（１，１－ジフルオロエチル）－４－フルオロフェニル、２－シアノ－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－３－（メトキシメチル）フェニル、３－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２，６－ジメトキシフェニル、２，４－ジフルオロ－６－メトキシフェニル、２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル、４－シクロプロピルフェニル、４－メトキシフェニル、４－フルオロフェニル、４－シクロプロピル－フェニル、４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－メチルフェニル、４－（ジフルオロメチル）フェニル、４－イソプロポキシフェニル、２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル、３－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－３－メトキシフェニル、２，６－ジフルオロフェニル、４－（トリフルオロメトキシ）フェニル、４－アセチルアミノフェニル、４－フルオロ－２－（１－メトキシエチル）フェニル、２－（シアノメチル）－４－フルオロフェニル、３，４－ジフルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２－カルバモイル－４－フルオロフェニル、２－メトキシカルボニル－４－フルオロフェニル、２－（ジメチルカルバモイル）－４－フルオロフェニル、２－（（ジフルオロメトキシ）メチル）－４－フルオロフェニル、２－（１－（ジフルオロメトキシ）エチル）－４－フルオロフェニル、２－（アゼチジン－１－イル）－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（２－メトキシプロパン－２－イル）フェニル、３－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２－（１－メトキシシクロプロピル）フェニル、４－フルオロ－２－（オキシラン－２－イル）フェニル、４－フルオロ－２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）フェニル、４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシアゼチジン－３－イル）フェニル、４－シクロプロピル－２－メトキシフェニル、２－エチル－４－フルオロフェニル、２，６－ジフルオロ－４－メトキシフェニル、２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル、又はナフタレン－２－イルであり、又は、

－ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－イル、３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－イル、３，３－ジフルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－イル、２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソ―ル－４－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル又は

【化４８６】



であり、又は、

－テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、１，４－ジオキサン－２－イル、１，４－ジオキサン－３－イル、ピペリジン－２－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペラジン－２－イル、ピペラジン－３－イル、１，２－ジヒドロピリジン－３－イル、１，２－ジヒドロピリジン－４－イル、１，２－ジヒドロピリジン－５－イル又は１，２－ジヒドロピリジン－６－イルであり、又は、

－クロマン－２－イル、クロマン－３－イル又はクロマン－４－イルであり、又は、

－１Ｈ－ピラゾール－３－イル、１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１Ｈ－ピラゾール－５

－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－エチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１Ｈ－イミダゾール－４－イル、１Ｈ－イミダゾール－５－イル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－２－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、１Ｈ－インドール－２－イル、１Ｈ－インドール－３－イル、１Ｈ－インドール－４－イル、１Ｈ－インドール－５－イル、１Ｈ－インドール－６－イル、１Ｈ－インドール－７－イル、３－メトキシピリジン－２－イル、６－イソプロポキシピリジン－３－イル、２－メトキシピリジン－３－イル、２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル、６－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル、３－メトキシピリジン－４－イル、３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル、５－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル、５クロロ－１－エチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１－エチル－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－エチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１－エチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、３クロロ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－エチル－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、５－イソプロポキシピリジン－２－イル、６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル、３，５－ジフルオロピリジン－２－イル、３，５－ジフルオロピリジン－４－イル、１－エチル－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル、５－フルオロピリジン－２－イル、ピラジン－２－イル、３－（トリフルオロメチル）ピリダジン－４－イル、６－シクロプロピルピリジン－３－イル、６－シクロブチルピリジン－３－イル、６－イソプロピルピリジン－３－イル、６－シアノピリジン－３－イル、６－（２－シアノプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル、６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル、６－シクロプロピル－２－フルオロピリジン－３－イル、６－メトキシピリジン－３－イル、６－（２－フルオロプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル、５－メトキシピリジン－２－イル、５－シクロプロピルピリジン－２－イル、６－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）ピリジン－３－イル、５－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル、５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル、６－（１－フルオロシクロプロピル）ピリジン－３－イル、６－（２－フルオロシクロプロピル）ピリジン－３－イル又は２－シクロプロピルピリミジン－５－イルであり、又は、

－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－７－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル、２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、６－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イ

ル、７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、７－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、キノリン－２－イル、キノリン－３－イル、キノリン－４－イル、キノリン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－１－イル、イソキノリン－３－イル、イソキノリン－４－イル、イソキノリン－５－イル、イソキノリン－６－イル、イソキノリン－７－イル、イソキノリン－８－イル、キノキサリン－２－イル、キノキサリン－３－イル、キノキサリン－４－イル、キノキサリン－５－イル、キノキサリン－６－イル、キノキサリン－７－イル、キノキサリン－８－イル、１，８－ナフチリジン－２－イル、１，８－ナフチリジン－３－イル、１，８－ナフチリジン－４－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－８－イル、３－メチルキノキサリン－６－イル、３－メトキシキノキサリン－６－イル、キノキサリン－６－イル－２，３－ｄ２、１－エチル－１Ｈ－インドール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、３－エチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、３－シクロプロピルキノキサリン－６－イル、

－３－アミノキノキサリン－６－イル、３－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－ビスフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－（１，１－ビスフルオロエチル）キノキサリン－６－イル、２－重水素－３－メチルキノキサリン－６－イル、２－重水素－３－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－５－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－７－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－５－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－メチル－７－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、１－エチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、２，３－ジメチル－キノキサリン－６－イル、３－エチル－キノキサリン－６－イル、３クロロ－キノキサリン－６－イル、４－メトキシ－キノキサリン－６－イル、３－（ジフルオロメチル）キノキサリン－６－イル、３－（１，１－ジフルオロエチル）キノキサリン－６－イル又は３－シクロプロピル－キノキサリン－６－イル、又はシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－イル又は６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［７］アンヌレン－５－イルであり、又は、

－チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル、２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、２－メチルチアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、２－メチルチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、２－メチルチエノ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル、２－フルオロチエノ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル又は２－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イルである、請求項２３に記載の化合物。

【請求項３７】

表１における化合物から選択される、請求項１～３５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３８】

請求項１～３７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項３９】

例示された化合物のうちのいずれか１つである化合物又はその立体異性体又は薬学的に許容される塩。
【請求項４０】
治療を必要とする患者に、治療有効量の請求項１～３７のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含み、癌である前記疾患を治療する方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本明細書は、Ｔ細胞を活性化し、Ｔ細胞の増殖を促進し、及び／又は抗腫瘍活性を有する式（Ｉ）の化合物、本明細書に開示される化合物を使用してがんを治療する方法、ならびに前記化合物を含む医薬組成物を開示する。
【背景技術】
【０００２】
ジアシルグリセロールキナーゼ（ＤＧＫ）は、ジアシルグリセロール（ＤＡＧ）をリン酸化し、ホスファチジン酸（ＰＡ）に変換する脂質キナーゼファミリーである。ＤＧＫの基質として、ＤＡＧは、Ｇタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）および免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）担持受容体を含む様々な細胞表面受容体の活性化に応答して、原形質膜におけるイノシトールリン脂質および他のリン脂質がホスホリパーゼＣ（ＰＬＣ）により加水分解されて生じた生成物である（Ｒｈｅｅ，　ＳｕｅＧｏｏ．　Ａｎｎｕａｌ　ｒｅｖｉｅｗ　ｏｆ　ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．　２００１，　７０．　１：　２８１－３１２）。ＤＡＧは、プロテインキナーゼＣ（ＰＫＣ）、プロテインキナーゼＤ（ＰＫＤ）ファミリー、およびＲａｓグアニンヌクレオチド放出タンパク質（ＲａｓＧＲＰ）を含む多くの下流エフェクターを動員および活性化することができる重要な細胞内セカンドメッセンジャーの１つであり、それにより、ＮＦ－κＢおよび細胞外調節キナーゼ（ＥＲＫ）経路が活性化される（Ｍｅｒｉｄａ，　Ｉｓａｂｅｌら、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｊｏｕｒｎａｌ．　２００８，　４０９．１：　１－１８、Ｊｏｓｈｉ，　Ｒｏｈａｎ　Ｐ．ら、Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ．　２０１３，１４．４：　６６４９－６６７３）。ＤＡＧを消費することによって、ＤＧＫは、ＤＡＧが媒介するシグナルの閾値および持続時間を制御および調整する。哺乳類ＤＧＫファミリーは、１０個の異なるメンバーを含み、ＤＧＫα、ＤＧＫζおよびＤＧＫδは、リンパ組織において大量に発現される３つの主要なサブタイプである（Ｊｏｓｈｉ，　Ｒｏｈａｎ　Ｐ．ら、　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ．　２０１３，１４．４：　６６４９－６６７３）。
【０００３】
がん免疫療法は、がん細胞を認識し攻撃するために宿主免疫系を操作し、増強するがん治療のタイプである。ほとんどの研究は、腫瘍部位内で枯渇したＣＤ８＋Ｔ細胞を再び回復させるために、ＣＴＬＡ－４およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１などの免疫チェックポイント阻害薬を標的とすることに焦点を当ててきた。正常な状況下で有害な自己免疫疾患を予防する末梢Ｔ細胞寛容は、抗腫瘍免疫応答を妨げるために、発がんプロセス中に腫瘍によって制御される可能性があることが示されている（Ｎｕｓｓｉｎｇ，　Ｓｉｍｏｎｅら、Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．　２０２０，　１１：　２４６１）。Ｔ細胞疲弊は、Ｔ細胞寛容の最も重要な機構の１つであり、腫瘍浸潤Ｔ細胞において起こることが報告されており、これは、腫瘍微小環境の免疫抑制特性をもたらす（Ａｂｅ，　Ｂｒｉａｎ　Ｔ．及びＦｅｒｎａｎｄｏ　Ｍａｃｉａｎ．　Ｏｎｃｏｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．　２０１３，　２．２：　ｅ２２６７９）。アネルギー関連転写因子初期成長応答遺伝子２（Ｅｇｒ２）は、ＤｇｋａおよびＤｇｋｚプロモーターに直接結合し、それらの発現を増加させる（Ｚｈｅｎｇ，　Ｙａｎら、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　２０１２，　２０９．１２：　２１５７－２１６３、Ｚｈｅｎｇ，　Ｙａｎら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．　２０１３，　５５．

３－４： ２８３－２９１）。疲弊したＴ細胞において、ＤＧＫαおよびＤＧＫζの両方が、ＴＣＲの下流のＤＡＧシグナル伝達を負に調節し、ＴＣＲ活性化の強度を低下させるために重要な役割を果たす（Ｃｈｅｎ， Ｓｈｅｌｌｅｙ Ｓ．ら、Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ ｉｎ Ｃｅｌｌ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ． ２０１６，４： １３０）。したがって、免疫細胞によって発現されるＤＧＫαおよびＤＧＫζは、腫瘍浸潤Ｔ細胞の低反応性を逆転させる潜在的標的として研究されている。ＤＧＫαまたはＤＧＫζの遺伝子欠失は、サイトカインの産生およびＴ細胞の増殖を増強することが証明されている（Ｏｌｅｎｃｈｏｃｋ， Ｂｅｎｊａｍｉｎ Ａ．ら、Ｎａｔｕｒｅ ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ． ２００６， ７．１１： １１７４－１１８１、Ｚｈｏｎｇ， Ｘｉａｏ－Ｐｉｎｇら、Ｎａｔｕｒｅ ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ． ２００３， ４．９： ８８２－８９０）。マウスまたはヒトキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）－Ｔ細胞の両方において、ＤＧＫαまたはＤＧＫζの単一ノックアウトは、抗原を発現する標的細胞と共培養した場合のインビトロ細胞毒性およびサイトカイン分泌の増強によって決定される優れたエフェクター機能を示す（Ｒｉｅｓｅ， Ｍａｔｔｈｅｗ Ｊ．ら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ． ２０１３， ７３．１２： ３５６６－３５７７、Ｊｕｎｇ， Ｉｎ－Ｙｏｕｎｇら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ． ２０１８， ７８．１６： ４６９２－４７０３）。また、ＭｅｓｏＣＡＲ形質導入ＤＧＫαまたはＤＧＫζ欠損Ｔ細胞は、インビボで有意に上昇した抗中皮腫活性を示している（Ｒｉｅｓｅ， Ｍａｔｔｈｅｗ Ｊ．ら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ． ２０１３， ７３．１２： ３５６６－３５７７）。ＤＧＫζ－／－マウスは、インサイチュモデルおよび皮下移植モデルの両方において増強された腫瘍抑制効果を示している（Ｗｅｓｌｅｙ， Ｅｒｉｎ Ｍ．ら、Ｉｍｍｕｎｏｈｏｒｉｚｏｎｓ． ２０１８， ２．４： １０７－１１８、Ｗｅｅ， Ｓｕｓａｎら、ＡＡＣＲ、 Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ２０１９、７９（１３増刊）： 文献番号９３６）。Ｔ細胞調節機能に加えて、ＤＧＫαおよびＤＧＫζは両方とも、腫瘍部位におけるＮＫ細胞活性化の調節に関与する（Ｐｒｉｎｚ， Ｐｅｔｒａ Ｕ．ら、Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ． ２０１４． １３５．８： １８３２－１８４１、Ｙａｎｇ， Ｅｎｊｕｎら、Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ． ２０１６， １９７．３： ９３４－９４１）。さらに、ＤＧＫζは、成熟Ｂ細胞の活性化閾値を制御するための重要な役割を果たすことが発見されている（Ｗｈｅｅｌｅｒ， Ｍａｔｔｈｅｗ Ｌ．ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ． ２０１３， ６．２９７： ｒａ９１－ｒａ９１）。まとめると、これらの前臨床データはすべて、ＤＧＫαおよびＤＧＫζの標的阻害が、がんに対する免疫を促進するために治療的に有益である可能性があることを示している。

既存の抗ＣＴＬＡ－４および抗ＰＤ－１療法は、様々な腫瘍タイプを有する患者のサブグループにおいて顕著な臨床的利益を示したが、ロバストで持続的な臨床的抗腫瘍効果を達成するための新規な免疫療法の開発には、未だ満たされていない医学要件が存在する。前臨床データは、抗腫瘍免疫を高めるためのＤＧＫαおよびＤＧＫζ標的療法の開発に大きな可能性があることを強く示している。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００４】

【非特許文献１】Ｒｈｅｅ， ＳｕｅＧｏｏ． Ａｎｎｕａｌ ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ． ２００１， ７０．１： ２８１－３１２

【非特許文献２】Ｍｅｒｉｄａ， Ｉｓａｂｅｌら、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ． ２００８， ４０９．１： １－１８

【非特許文献３】Ｊｏｓｈｉ， Ｒｏｈａｎ Ｐ．ら、Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ． ２０１３，１４．４： ６６４９－６６７３

【非特許文献４】Ｎｕｓｓｉｎｇ， Ｓｉｍｏｎｅら、Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ． ２０２０， １１： ２４６１

【非特許文献５】Ａｂｅ，　Ｂｒｉａｎ　Ｔ．及びＦｅｒｎａｎｄｏ　Ｍａｃｉａｎ．Ｏｎｃｏｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．　２０１３，　２．２：　ｅ２２６７９
【非特許文献６】Ｚｈｅｎｇ，　Ｙａｎら、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　２０１２，　２０９．１２：　２１５７－２１６３
【非特許文献７】Ｚｈｅｎｇ，　Ｙａｎら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．　２０１３，　５５．３－４：　２８３－２９１
【非特許文献８】Ｃｈｅｎ，　Ｓｈｅｌｌｅｙ　Ｓ．ら、Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ　ｉｎ　Ｃｅｌｌ　ａｎｄ　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ　Ｂｉｏｌｏｇｙ．　２０１６，　４：　１３０
【非特許文献９】Ｏｌｅｎｃｈｏｃｋ，　Ｂｅｎｊａｍｉｎ　Ａ．ら、Ｎａｔｕｒｅ　ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．　２００６，　７．１１：　１１７４－１１８１
【非特許文献１０】Ｚｈｏｎｇ，　Ｘｉａｏ－Ｐｉｎｇら、Ｎａｔｕｒｅ　ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．　２００３，　４．９：　８８２－８９０

【発明の概要】

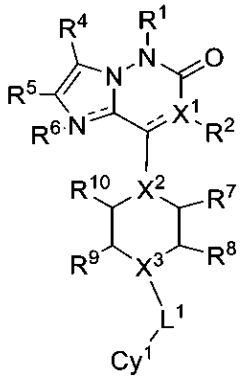
【０００５】

本明細書に開示される新規なコア構造を有し、ＤＧＫαおよびＤＧＫζの所望の阻害を示す化合物を提供することによって、上記要件が満たされている。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、ＤＧＫαおよびＤＧＫζの両方に対して二重阻害活性を示す。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、ＤＧＫζを超えるＤＧＫαに対する選択的阻害活性を示す。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、ＤＧＫαを超えるＤＧＫζに対する選択的阻害活性を示す。

【０００６】

本明細書は式（Ｉ）の化合物、

【化１】



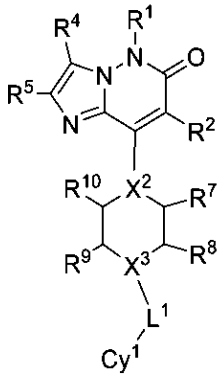
（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、エナンチオマー、同位体、およびプロドラッグを開示し、ここで、変数は本明細書で定義される通りである。

【０００７】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は式（ＩＩ）の化合物であり、

【化２】



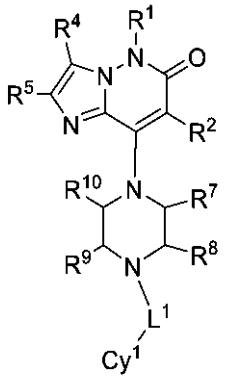
（ＩＩ）

式中、変数は本明細書で定義される通りである。

【０００８】

いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）の化合物は式（ＩＩＩ）の化合物であり、

【化３】



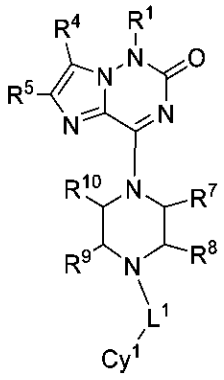
（ＩＩＩ）

式中、変数は本明細書で定義される通りである。

【０００９】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は式（ＩＶ）の化合物であり、

【化４】



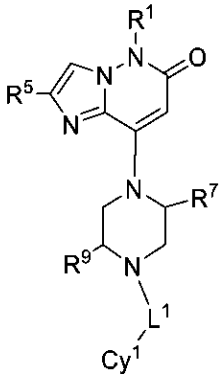
（ＩＶ）

式中、変数は本明細書で定義される通りである。

【００１０】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は式（Ｖ）の化合物であり、

【化５】



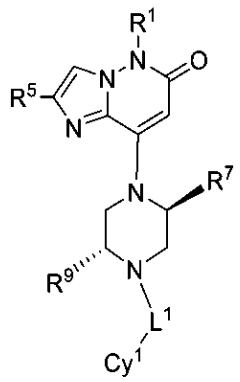
（Ｖ）

式中、変数は本明細書で定義される通りである。

【００１１】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は式（ＶＩ）の化合物であり、

【化６】



（ＶＩ）

式中、変数は本明細書で定義される通りである。

【００１２】

一態様において、本明細書は、キナーゼ（例えば、ＤＧＫα、ＤＧＫζ、またはその両方）を発現する細胞において前記キナーゼを阻害する方法であって、前記細胞を有効量の本明細書に記載の化合物と接触させることを含む方法を提供する。一態様において、本明細書は、哺乳動物（ヒトを含む）の疾患、特に過剰増殖性障害（がんなど）を治療するための方法を提供する。

【００１３】

別の態様において、本明細書は、本明細書に記載の化合物を調製するための方法を提供する。

【００１４】

本発明の実施形態は、非限定的な実施形態を例示することを意図した詳細な説明及び実施例を参照することによって、より完全に理解することができる。

【発明を実施するための形態】

【００１５】

定義

以下の用語は、本明細書全体を通して示される意味を有する。

【００１６】

本明細書（添付の特許請求の範囲を含む）で使用される場合、「一つの」、「一種の」、及び「前記」などの単語の単数形は、文脈がそうでないことを明確に示さない限り、それらの対応する複数形を含む。

【００１７】
「又は」という用語は、「及び／又は」という用語を意味するために使用され、文脈がそうでないことを明確に示さない限り、「及び／又は」という用語と交換可能に使用される。
【００１８】
「アルキル」という用語は、アルカンから同じ炭素原子上の１個の水素原子を除去して得られる直鎖および分岐飽和炭化水素基から選択され、前記炭化水素基は、１～１８個、例えば１～１２個、さらに例えば１～１０個、さらに例えば１～８個、または１～６個、または１～４個の炭素原子を含む。１～６個の炭素原子を含むアルキル基（すなわち、C_{1-6}アルキル）の例としては、メチル、エチル、１－プロピル又はｎ－プロピル（「ｎ－Ｐｒ」）、２－プロピル又はイソプロピル（「ｉ－Ｐｒ」）、１－ブチル又はｎ－ブチル（「ｎ－Ｂｕ」）、２－メチル－１－プロピル又はイソブチル（「ｉ－Ｂｕ」）、１－メチルプロピル又はｓｅｃ－ブチル（「ｓ－Ｂｕ」）、１，１－ジメチルエチル又はｔｅｒｔ－ブチル（「ｔ－Ｂｕ」）、１－ペンチル、２－ペンチル、３－ペンチル、２－メチル－２－ブチル、３－メチル－２－ブチル、３－メチル－１－ブチル、２－メチル－１－ブチル、１－ヘキシル、２－ヘキシル、３－ヘキシル、２－メチル－２－ペンチル、３－メチル－２－ペンチル、４－メチル－２－ペンチル、３－メチル－３－ペンチル、２－メチル－３－ペンチル、２，３－ジメチル－２－ブチル及び３，３－ジメチル－２－ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、任意に、重水素、例えば、－CD_3、－CD_2CD_3などに富化されてもよい。「アルキレン」という用語は、アルカンから同じ炭素原子上の２個の水素原子を除去して得られる直鎖および分岐飽和炭化水素基から選択される炭化水素基を指し、前記炭化水素基は、１～６個、例えば１～４個の炭素原子、さらに例えば１～３個、さらに例えば１、２または３個の炭素原子を含み、メチレン（－CH_2－）、エチレン（－CH_2CH_2－）、１－メチルメチレン（－ＣＨ（CH_3）－）又はトリメチレン（－$CH_2CH_2CH_2$－）を含むがこれらに限定されない。本明細書に記載されるアルキル基が「置換された」と称される場合、それらは、本明細書に開示される例示的な化合物及び実施形態において見出される置換基、及びハロゲン（塩素、ヨウ素、臭素、又はフッ素）、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、チオール、チオエーテル、イミン、イミド、アミジン、グアニジン、エナミン、アミノカルボニル、アシルアミノ、ホスホネート、ホスフィン、チオカルボニル、スルフィニル、スルホン、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、尿素、カルバメート、オキシム、ヒドロキシルアミン、アルコキシアミン、アラルコキシアミン、Ｎ－オキシド、ヒドラジン、ヒドラジド、ヒドラゾン、アジド、イソシアネート、イソチオシアネート、シアネート、チオシアネート、Ｂ（ＯＨ）$_2$、又はＯ（アルキル）アミノカルボニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールなどの任意の１つ以上の置換基で置換されていてもよい。
【００１９】
「ハロゲン」という用語は、フッ素（Ｆ）、塩素（Ｃｌ）、臭素（Ｂｒ）及びヨウ素（Ｉ）を指す。
【００２０】
「ハロアルキル」という用語は、１つ以上の水素が、１つ以上のフルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードなどのハロゲン原子によって置換されているアルキル基を指す。ハロアルキルの例としては、ハロC_{1-8}アルキル、ハロC_{1-6}アルキル又はハロC_{1-4}アルキルが挙げられるが、－CF_3、－CH_2Cl、－CH_2CF_3、－CCl_2、CF_3等に限定されない。
【００２１】
「アルキルオキシ（ａｌｋｙｌｏｘｙ）」または「アルコキシ（ａｌｋｏｘｙ）」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に結合した、上記で定義されたアルキル基を指す。アルコキシ（例えば、C_{1-6}アルコキシ又はC_{1-4}アルコキシ）例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ペンチル

オキシ及びヘキシルオキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。
【００２２】
「アミノ」という用語は、－ＮＨ２を指す。
【００２３】
「アルケニル」という用語は、本明細書において、少なくとも１つのＣ＝Ｃ二重結合及び２～１８個（例えば２～８個、さらに例えば２～６個）の炭素原子を含有する直鎖及び分岐炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルケニル基（例えばＣ２－６アルケニル基）の例は、ビニル基（ｅｔｈｅｎｙｌ又はｖｉｎｙｌ）、プロパ－１－エニル、プロパ－２－エニル、２－メチルプロパ－１－エニル、ブタ－１－エニル、ブタ－２－エニル、ブタ－３－エニル、ブタ－１，３－ジエニル、２－メチルブタ－１，３－ジエニル、ヘキサ－１－エニル、ヘキサ－２－エニル、ヘキサ－３－エニル、ヘキサ－４－エニルおよびヘキサ－１，３－ジエニル基を含むがこれらに限定されない。
【００２４】
「アルキニル」という用語は、本明細書において、少なくとも１つのＣ≡Ｃ三重結合及び２～１８個（例えば２～８個、さらに例えば２～６個）の炭素原子を含有する直鎖及び分岐炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルキニル（例えば、Ｃ２－６アルキニル）の例としては、エチニル、１－プロピニル、２－プロピニル（プロパルギル）、１－ブチニル、２－ブチニル及び３－ブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００２５】
「シクロアルキル」という用語は、縮合、架橋又はスピロシクロアルキル基を含む単環式及び多環式（例えば、二環式及び三環式）基を含む飽和環式炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。例として、シクロアルキルは、３～１２個（例えば３～１０個、さらに例えば３～８個、さらに例えば３～６個、３～５個又は３～４個）の炭素原子を含有してもよい。さらに例を挙げると、シクロアルキル基は、３～１２個（例えば３～１０個、さらに例えば３～８個、３～６個）の炭素原子を含有する単環式基から選択されてもよい。単環式シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－シクロペンタ－１－エニル、１－シクロペンタ－２－エニル、１－シクロペンタ－３－エニル、シクロヘキシル、１－シクロヘキサ－１－エニル、１－シクロヘキサ－２－エニル、１－シクロヘキサ－３－エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、およびシクロドデシルが挙げられる。特に、飽和単環式シクロアルキル基（例えば、C_{3-8}シクロアルキル）の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい実施形態において、シクロアルキルは、３～６個の炭素原子を含有する単環式環（C_{3-6}シクロアルキルと略される）であり、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。二環式シクロアルキルの例としては、［４，４］、［４，５］、［５，５］、［５，６］及び［６，６］環系から選択される縮合二環式として配置され、又は二環式［２．２．１］ヘプタン、二環式［２．２．２］オクタン及び二環式［３．２．２］ノナンから選択される架橋二環式環として配置された７～１２個の環原子を有するものが挙げられる。二環式シクロアルキルのさらなる例としては、［５，６］及び［６，６］環系から選択される二環式環として配置されたものが挙げられる。
【００２６】
「重水素化」という用語は、本明細書において、化学構造または有機基またはラジカルを修飾するために使用され、式中、１つ以上の炭素結合水素は、１つ以上の重水素、例えば、「重水素化アルキル」、「重水素化シクロアルキル」、「重水素化ヘテロシクロアルキル」、「重水素化アリール」、「重水素化モルホリニル」などで置換される。例えば、上で定義した「重水素化アルキル」という用語は、炭素に結合した水素原子の少なくとも１つが重水素で置換されている、本明細書で定義したアルキル基を指す。重水素化アルキル基において、少なくとも１個の炭素原子は重水素に結合し、且つ炭素原子は、２つ以上

の重水素に結合することがあり、アルキル基中の２つ以上の炭素原子も重水素に結合することがある。

【００２７】

「アリール」という用語は、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用され、単環（例えば、フェニル）または複数の縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）の６～１４個の炭素原子を有する芳香族炭素環式基を指す。いくつかの実施形態において、アリール基は、６～１４個の炭素を有し、他の実施形態において、アリール基の環部分は、６～１２個、又はさらには６～１０個の炭素原子を含有する。具体的なアリール基としては、フェニル、ビフェニル、ナフチルなどが挙げられる。アリール基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。「アリール基」という語句はまた、縮合芳香族－脂肪族環系（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）などの縮合環を含有する基を含む。いくつかの実施形態において、アリール基は、フェニル基などの５員及び６員の炭素環芳香族環、少なくとも１つの環が炭素環および芳香族であるナフチルおよびインダニルなどの、７～１２員の二環系などの二環系、及び少なくとも１つの環が炭素環式および芳香族であるフルオレニルなどの、１０～１５員三環系などの三環系から選択される基を指す。

【００２８】

「芳香族炭化水素環」及び「アリール」という用語は、本明細書中の開示全体を通して交換可能に使用される。いくつかの実施形態において、単環式又は二環式芳香族炭化水素環は、５～１０個の環形成炭素原子を有する（すなわち、C_{5-10}アリール）。単環式又は二環式芳香族炭化水素環の例としては、フェニル、ナフト－１－イル、ナフト－２－イル、アントラセニル、フェナントレニル等が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、芳香族炭化水素環はナフタレン環（ナフト－１－イル又はナフト－２－イル）又はフェニル環である。いくつかの実施形態において、芳香族炭化水素環はフェニル環である。

【００２９】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書において、

‐窒素（Ｎ）、硫黄（Ｓ）及び酸素（Ｏ）から選択される少なくとも１つのヘテロ原子、例えば、１～４個（又はいくつかの実施形態において１～３個、いくつかの実施形態において１～２個）のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、５員、６員又は７員芳香族単環式環、

‐窒素、酸素、または任意に酸化された硫黄から選択される少なくとも１個のヘテロ原子を１個以上の環員として含み、例えば、１～４個、またはいくつかの実施形態では１～３個、または他の実施形態では１個または２個のヘテロ原子、残りの環原子は炭素であり、少なくとも１個の環は芳香族であり、少なくとも１個のヘテロ原子が芳香族環中に存在する７～１２員二環式環、及び、

－窒素、酸素、または任意に酸化された硫黄から選択される少なくとも１個のヘテロ原子を１個以上の環員として含み、例えば、１～４個、またはいくつかの実施形態では１～３個、または他の実施形態では１個または２個のヘテロ原子、残りの環原子は炭素であり、少なくとも１個の環は芳香族であり、少なくとも１個のヘテロ原子が芳香族環中に存在する１１～１４員三環式環、から選択される基を指す。

【００３０】

ヘテロアリール中のＳ及びＯ原子の総数が１を超える場合、それらのヘテロ原子は互いに隣接しない。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール中のＳ及びＯ原子の総数は２以下である。いくつかの実施形態において、芳香族複素環中のＳ及びＯ原子の総数は１以下である。ヘテロアリールが１個より多いヘテロ原子環員を含む場合、ヘテロ原子は同じであっても異なっていてもよい。ヘテロアリール基の１つ以上の環における窒素原子は、酸化されてＮ－オキシドを形成してもよい。

【００３１】

本明細書で使用される「任意に酸化された硫黄」という用語は、－Ｓ－、ＳＯ又はSO_2を指す。

【００３２】
「芳香族複素環」及び「ヘテロアリール」という用語は、本明細書中の開示全体を通して交換可能に使用される。いくつかの実施形態において、単環式又は二環式芳香族複素環は、５員、６員、７員、８員、９員又は１０員の環員を有し、１、２、３又は４個のヘテロ原子環員は、独立して窒素（Ｎ）、硫黄（Ｓ）及び酸素（Ｏ）から選択され、且つ残りの環員は炭素である。いくつかの実施形態において、単環式又は二環式芳香族複素環は、独立して窒素（Ｎ）、硫黄（Ｓ）及び酸素（Ｏ）から選択される１個又は２個のヘテロ原子環員を含有する単環式又は二環式環である。いくつかの実施形態において、単環式又は二環式芳香族複素環は、単環式であり、独立して窒素（Ｎ）、硫黄（Ｓ）及び酸素（Ｏ）から選択される１個又は２個のヘテロ原子環員を有する５～６員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、単環式又は二環式芳香族複素環は、二環式であり、独立して窒素、硫黄及び酸素から選択される１個又は２個のヘテロ原子環員を有する８～１０員ヘテロアリール環である。
【００３３】
ヘテロアリールまたは単環式または二環式芳香族複素環の例としては、（優先順位１が指定された結合位置から番号付けした）　１Ｈ－ピラゾリル（例えば１Ｈ－ピラゾール－３－イル、１Ｈ－ピラゾール－４－イル又は１Ｈ－ピラゾール－５－イル）、ピリジル（ｐｙｒｉｄｙｌまたはｐｙｒｉｄｉｎｙｌ）（例えば２－ピリジル、３－ピリジル又は４－ピリジル）、シンノリニル、ピラジニル、ピリミジニル（例えばピリミジン－２－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イル又は２，４－ピリミジニル、３，５－ピリミジニル）、イミダゾリル（例えば１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１Ｈ－イミダゾール－４－イル、１Ｈ－イミダゾール－５－イル又は２，４－イミダゾール基）、イミダゾピリジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル（例えば１，２，３－チアジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル又は１，３，４－チアジアゾリル）、テトラゾリル、チエニル（例えばチオフェン－２－イル、チオフェン－３－イル）、トリアジニル、ベンゾチエニル、フラニル（ｆｕｒｙｌ又はｆｕｒａｎｙｌ）、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、インドリル（例えば１Ｈ－インドール－２－イル、１Ｈ－インドール－３－イル、１Ｈ－インドール－４－イル、１Ｈ－インドール－５－イル、１Ｈ－インドール－６－イル又は１Ｈ－インドール－７－イル）、イソインドリル、インドリニル、オキサジアゾリル（例えば１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル又は１，３，４－オキサジアゾリル）、フタラジニル、ピラジニル（例えばピラジン－２－イル）、ピリダジニル、ピロリル、トリアゾリル（例えば１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル又は１，３，４－トリアゾリル）、キノリル（例えばキノリン－２－イル、キノリン－３－イル、キノリン－４－イル、キノリン－５－イル、キノリン－６－イル又はキノリン－７－イル）、イソキノリル（例えばイソキノリン－１－イル、イソキノリン－３－イル、イソキノリン－４－イル、イソキノリン－５－イル、イソキノリン－６－イル、イソキノリン－７－イル又はイソキノリン－８－イル）、ピラゾリル、ピロロピリジニル（例えば、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）、ピラゾロピリジニル（例えば、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル）、プテリジニル、プリン、１－オキサ－２，３－オキサジアゾリル、１－オキサ－２，４－オキサジアゾリル、１－オキサ－２，５－オキサジアゾリル、１－オキサ－３，４－オキサジアゾリル、１－チア－２，３－オキサジアゾリル、１－チア－２，４－オキサジアゾリル、１－チア－２，５－オキサジアゾリル、１－チア－３，４－オキサジアゾリル、フロリジニル（例えばフラン－２－イル、フラン－３－イル）、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル（例えばベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル又はベンゾ［ｄ］オキサゾール－７－イル）、キナゾリン、キノキサリニル（例えばキノキサリン－２－イル、キノキサリン－３－イル、キノキサリン－４－イル、キノキサリン－５－イル、キノキサリン－６－イル、キノキサリン－７－イル又はキノキサリン－８－イル）、ナフチリジニル（例

えば１，８－ナフチリジン－２－イル、１，８－ナフチリジン－３－イル又は１，８－ナフチリジン－４－イル）、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキサノ［２，３－ｂ］ピリジニル（例えば２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキセノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキセノ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル又は２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキセノ［２，３－ｂ］ピリジン－８－イル）、フロピリジニル、ベンゾチアゾリル（例えばベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル又はベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル）、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル（例えば１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル又は１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジニル（例えば［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル又は［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル）、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジニル（例えば３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、３Ｈ－ イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル又は３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジル（例えば１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－ イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジル（例えば［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル又は［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル）、インダゾリル（例えば１Ｈ－インダゾール－５－イル）、５，６，７，８－テトラヒドロイソキノリン、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル（例えばチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－２－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル又はチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－７－イル）、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニル（例えばチアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル又はチアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）、チエノ［２，３－ｂ］ピリジニル（例えばチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル又はチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）、チエノ［３，２－ｂ］ ピリジル（例えばチエノ ［３，２－ｂ］ ピリジン－２－イル、チエノ ［３，２－ｂ］ ピリジン－３－イル、チエノ ［３，２－ｂ］ ピリジン－５－イル、チエノ ［３，２－ｂ］ ピリジン－６－イル又はチエノ ［３，２－ｂ］ ピリジン－７－イル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３４】

また、「ヘテロシクリル」と縮合した「ヘテロアリール」を「ヘテロアリール」と定義する。

【００３５】

「ヘテロシクリル」、「複素環」又は「複素環式」は、交換可能であり、窒素、酸素または任意に酸化された硫黄から選択される１つ以上のヘテロ原子を環員として含み、残りの環員が炭素である非芳香族ヘテロシクリルを指し、単環式、縮合、架橋及びスピロ環式、すなわち、単環式ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル及び縮合ヘテロシクリル基を含む。

【００３６】

「単環式ヘテロシクリル」という用語は、少なくとも１つの環員が窒素、酸素又は任意

に酸化された硫黄から選択されるヘテロ原子である単環式基を指す。複素環は飽和であってもよく、部分飽和であってもよい。

【００３７】

例示的な単環式４～９員ヘテロシクリル基の例としては、（優先順位１が割り当てられた結合位置から番号付けした場合）ピロリジン－１－イル、ピロリジン－２－イル、ピロリジン－３－イル、イミダゾリジン－２－イル、イミダゾリジン－４－イル、ピラゾリジン－２－イル、ピラゾリジン－３－イル、ピペリジン－１－イル、ピペリジン－２－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、２，５－ピペラジニル、ピラニル、モルホリニル、モルホリノ、モルホリン－２－イル、モルホリン－３－イル、オキシラニル、アジリジン－１－イル、アジリジン－２－イル、アゾカン－１－イル、アゾカン－２－イル、アゾカン－３－イル、アゾカン－４－イル、アゾカン－５－イル、チラニル、アゼチジン－１－イル、アゼチジン－２－イル、アゼチジン－３－イル、オキセタニル、チエタニル、１，２－ジチエタニル、１，３－ジチエタニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパン－１－イル、アゼパン－２－イル、アゼパン－３－イル、アゼパン－４－イル、オキセパニル、チエパニル、１，４－オキサチアニル、１，４－ジオキセパニル、１，４－オキサチアパニル、１，４－オキサアゼパニル、１，４－ジチエパニル、１，４－チアゼパニル及び１，４－ジアゼパニル、１，４－ジチアニル、１，４－アザチアニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－ピロリニル、２－ピロリニル、３－ピロリニル、インドリニル、２Ｈ－ピラニル、４Ｈ－ピラニル、１，４－ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、ピリミジノニル、又は１，１－ジオキソ－チオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３８】

「スピロヘテロシクリル」という用語は、１個の共通の炭素原子（スピロ原子と呼ばれる）によって結合された環を有し、環員として窒素、酸素又は任意に酸化された硫黄から選択される１個又は複数のヘテロ原子を含み、残りの環員が炭素である５～２０員多環ヘテロシクリルを指す。スピロヘテロシクリルの１つ以上の環は、１つ以上の二重結合が含まれてもよいが、いずれの環も完全共役π電子系を有さない。好ましくは、スピロヘテロシクリルは６～１４員、より好ましくは７～１２員である。スピロヘテロシクリルは、共通のスピロ原子の数に応じて、モノスピロヘテロシクリル、ジスピロヘテロシクリル又はポリスピロヘテロシクリルに分類され、好ましくはモノスピロヘテロシクリル又はジスピロヘテロシクリルを指し、より好ましくは４員／４員、３員／５員、４員／５員、４員／６員、５員／５員又は５員／６員モノスピロヘテロシクリルを指す。

【００３９】

「縮合ヘテロシクリル基」という用語は、系中の各環が、環員として窒素、酸素、又は任意に酸化された硫黄から選択される１個又は複数のヘテロ原子を含み、残りの環員が炭素である別の環と隣接する原子対（炭素と炭素原子又は炭素と窒素原子）を共有する、５～２０員多環式ヘテロシクリルを指す。縮合ヘテロシクリル基の１つ以上の環は、１つ以上の二重結合が含まれてもよいが、いずれの環も完全共役π電子系を有さない。好ましくは、縮合ヘテロシクリルは６～１４員、より好ましくは７～１０員である。縮合ヘテロシクリルは環員数に応じて、二環式、三環式、四環式又は多環式縮合ヘテロシクリルに分類され、好ましくは二環式又は三環式縮合ヘテロシクリル、より好ましくは５員／５員又は５員／６員二環式縮合ヘテロシクリルを指す。縮合ヘテロシクリルの代表的な例としての基には、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール（例えば、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２－イル）、オクタヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロリル、オクタヒドロイソインドリル、イソインドリン（例えばイソインドリン－２－イル）、オクタヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシンが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４０】
「架橋ヘテロシクリル」という用語は、系中の２つの環がそれぞれ、環員として窒素、酸素、または任意に酸化された硫黄から選択される１つ又は複数のヘテロ原子を含む２つの非連結原子を共有し、残りの環員が炭素である、５～１４員多環式ヘテロシクロアルキル基を指す。架橋ヘテロシクリルの１つ以上の環は、１つ以上の二重結合が含まれてもよいが、いずれの環も完全共役π電子系を有さない。好ましくは、架橋ヘテロシクリルは６～１４員、より好ましくは７～１０員である。架橋ヘテロシクリルは環員数に応じて、二環式、三環式、四環式又は多環式架橋ヘテロシクリルに分類され、好ましくは二環式、三環式又は四環式架橋ヘテロシクリル、より好ましくは二環式又は三環式架橋ヘテロシクリルを指す。架橋ヘテロシクリルの代表例としての基には、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル、アザビシクロ［３．１．０］ヘキシル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクチル及び２－アザビシクロ［３．３．２］デシルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００４１】
「シクロアルキルアルキル」基は、式：－アルキル－シクロアルキルの基であり、ここでアルキル及びシクロアルキルは、上記定義されたとおりである。置換されたシクロアルキルアルキル基は、基のアルキル、シクロアルキル、またはアルキルおよびシクロアルキル部分の両方で置換されていてもよい。代表的なシクロアルキルアルキル基としては、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルシクロペンチル、メチルシクロヘキシル、エチルシクロプロピル、エチルシクロブチル、エチルシクロペンチル、エチルシクロヘキシル、プロピルシクロペンチル、プロピルシクロヘキシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。
【００４２】
「アラルキル」基は、式：－アルキル－アリールの基であり、ここで、アルキル及びアリールは、上記定義されたとおりである。置換されたアラルキル基は、基のアルキル、アリール、またはアルキルおよびアリール部分の両方で置換されていてもよい。代表的なアラルキル基としては、ベンジルおよびフェネチル、及び４－エチル－インダニルなどの縮合（シクロアルキルアリール）アルキル基が挙げられるが、これらに限定されない。
【００４３】
「ヘテロシクリルアルキル」基は、式：－アルキル－ヘテロシクリルの基であり、ここで、アルキル及びヘテロシクリルは、上記定義されたとおりである。置換されたヘテロシクリルアルキル基は、基のアルキル、ヘテロシクリル、またはアルキルおよびヘテロシクリル部分の両方で置換されていてもよい。代表的なヘテロシクリルアルキルとしては、４－エチル－モルホリニル、４－プロピルモルホリニル、フラン－２－イルメチル、フラン－３－イルメチル、ピリジン－３－イルメチル、テトラヒドロフラン－２－イルエチル、およびインドール－２－イルプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００４４】
「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素である。
【００４５】
「ヒドロキシアルキル」基は、１つ以上のヒドロキシ基で置換された、上記のアルキル基である。
【００４６】
「アルコキシ」基は、－Ｏ－（アルキル）であり、ここで、アルキルは、上記定義されたとおりである。
【００４７】
「アルコキシアルキル」基は、－（アルキル）－Ｏ－（アルキル）であり、ここで、アルキルは、上記定義されたとおりである。
【００４８】
「アミノ」基は式：－NH_2の基である。
【００４９】

「アルキルアミノ」基は、式：－ＮＨ－アルキル又は－Ｎ（アルキル）$_2$の基であり、式中、各アルキルは独立して、上記定義されたとおりである。

【００５０】

「カルボキシ」基は、式：－Ｃ（Ｏ）ＯＨの基である。

【００５１】

「ヒドロキシルアミン」基は、式：－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{\#}$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ$^{\#}$）又は－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$の基であり、式中、Ｒ$^{\#}$は、本明細書で定義される置換、又は置換されていないアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルである。

【００５２】

「アシルアミノ」基は、式：－ＮＨＣ（Ｏ）（Ｒ$^{\#}$）又は－Ｎ（アルキル）Ｃ（Ｏ）（Ｒ$^{\#}$）の基であり、式中、各アルキルおよびＲ$^{\#}$は独立して、上記定義されたとおりである。

【００５３】

「スルホニルアミノ」基は、式：－ＮＨＳＯ$_2$（Ｒ$^{\#}$）又は－Ｎ（アルキル）ＳＯ$_2$（Ｒ$^{\#}$）の基であり、ここで各アルキル及びＲ$^{\#}$は、上記定義されたとおりである。

【００５４】

「尿素」基は、式：－Ｎ（アルキル）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{\#}$）$_2$、－Ｎ（アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ$^{\#}$）、－Ｎ（アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{\#}$）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ$^{\#}$）又は－ＮＨ（ＣＯ）ＮＨＲ$^{\#}$の基であり、式中、各アルキル及びＲ$^{\#}$は独立して、上記定義されたとおりである。

【００５５】

本明細書に記載される基（アルキル基を除く）が「置換された」と称される場合、それらは、任意の適切な１つ又は複数の置換基で置換されていてもよい。置換基の実例は、本明細書に開示される例示的な化合物及び実施形態において見出されるもの、及びハロゲン（塩素、ヨウ素、臭素、又はフッ素）、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシル、ニトロ、シアノ、チオール、チオエーテル、イミン、イミド、アミジン、グアニジン、エナミン、アミノカルボニル、アシルアミノ、ホスホネート、ホスフィン、チオカルボニル、スルフィニル、スルホン、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、尿素、カルバメート、オキシム、ヒドロキシルアミン、アルコキシアミン、アラルコキシアミン、Ｎ－オキシド、ヒドラジン、ヒドラジド、ヒドラゾン、アジド、イソシアネート、イソチオシアネート、シアネート、チオシアネート、酸素（＝Ｏ）、Ｂ（ＯＨ）$_2$、Ｏ（アルキル）アミノカルボニル、シクロアルキル基であって、それは単環又は縮合又は非縮合の多環（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル）であってもよく、又は複素環基であって、それは単環又は縮合又は非縮合の多環（例えばピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル又はチアジニル）であってもよいもの、単環式又は縮合又は非縮合の多環式アリール又はヘテロアリール（例えば、フェニル、ナフチル、ピロリル、インドリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、アクリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル又はベンゾフラニル）アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、及びヘテロシクリルアルコキシである。

【００５６】

本明細書に開示される化合物は不斉中心を含有してもよく、したがって、エナンチオマーとして存在してもよい。「エナンチオマー」とは、互いに重ね合わせることができない鏡像である化合物の２つの立体異性体を指す。本明細書に開示される化合物が２つ以上の不斉中心を有する場合、それはさらにジアステレオマーとして存在してもよい。エナンチオマー及びジアステレオマーは、より広いクラスの立体異性体に属する。実質的に純粋な分割されたエナンチオマー、それらのラセミ混合物及びジアステレオマーの混合物のよう

な全ての可能な立体異性体が含まれることが意図される。本明細書に開示される化合物及び／又はその薬学的に許容される塩の全ての立体異性体が含まれることが意図される。１つの異性体への言及は、特に明記しない限り、任意の可能な異性体に適用される。異性体組成が特定されていない限り、全ての可能な異性体が含まれる。

【００５７】

本明細書で使用される「実質的に純粋な」という用語は、標的の立体異性体が３５重量％以下、例えば３０重量％以下、さらには例えば２５重量％以下、さらには例えば２０重量％以下の任意の１つ以上の他の立体異性体を含有することを意味する。いくつかの実施形態において、「実質的に純粋な」という用語は、標的の立体異性体が１０重量％以下、例えば５重量％以下、例えば１重量％以下の任意の１つ以上の他の立体異性体を含有することを意味する。

【００５８】

本明細書に開示される化合物がオレフィン系二重結合を含有する場合、そのような二重結合は、別段の指定がない限り、Ｅ及びＺ幾何異性体の両方を含むことが意図される。

【００５９】

本明細書に開示される化合物が二置換シクロヘキシル又はシクロブチルを含有する場合、シクロヘキシル又はシクロブチル環上に見出される置換基はシス及びトランス形式を採用してもよい。シス形式は、２つの置換基がいずれも炭素上における２つの置換基の位置の上側にあることを意味し、トランスは、それらが反対側にあることを意味する。

【００６０】

反応生成物を互いに分離及び／又は出発物質から分離することが有利である場合がある。各ステップ又は一連のステップに必要な生成物は、当分野で一般的に使用される技術によって、所望の程度の均一性まで分離及び／又は精製（以下、分離）される。一般的に、このような分離は多相抽出、溶媒又は溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華又はフラッシュカラムクロマトグラフィーに関する。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、例えば、逆相及び順相クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、高圧、中圧及び低圧液体フラッシュカラムクロマトグラフィー法及び装置、小規模分析クロマトグラフィー、擬似移動床（「ＳＭＢ」）クロマトグラフィー及び分取薄層又は厚層フラッシュカラムクロマトグラフィー、ならびに小規模薄層及びフラッシュカラムクロマトグラフィー技術を含む、多くの方法が含まれてもよい。当業者は、所望の分離を達成する可能性が最も高い技術を使用する。

【００６１】

「ジアステレオマー」とは、２つ以上のキラル中心を有するが、互いに鏡像ではない化合物の立体異性体を指す。ジアステレオマー混合物は、当業者に周知の方法によって、例えば、フラッシュカラムクロマトグラフィー及び／又は分別結晶化を介し、それらの物理化学的差異に基づいて、それらの個々のジアステレオマーに分離することができる。適切な光学活性化合物（例えば、キラルアルコール又はモッシャー酸塩化物（Ｍｏｓｈｅｒ’ｓ ａｃｉｄ ｃｈｌｏｒｉｄｅ）などのキラル補助剤）との反応によって、エナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、且つ個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換（例えば、加水分解）することにより、エナンチオマーを分離することができる。エナンチオマーは、キラルＨＰＬＣカラムを使用することによって分離することができる。

【００６２】

単一の立体異性体（例えば、実質的に純粋なエナンチオマー）は、（光学活性分割剤を使用したジアステレオマーの形成など）の方法を使用して、ラセミ混合物を分割することによって得ることができる［Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．及びＷｉｌｅｎ，Ｓ．Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，１９９４、Ｌｏｃｈｍｕｌｌｅｒ，Ｃ．Ｈ．ら、“Ｆｌａｓｈ ｃｏｌｕｍｎ ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙｉｃ ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎ ｏｆ ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ：Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｒｅｖ

ｉｅｗ．” Ｊ． Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．， １１３（３）（１９７５）： 第２８３－３０２ページ］。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は（１）キラル化合物とのイオン性ジアステレオマー塩の形成及び分別結晶化又は他の方法による分離、（２）キラル誘導体化試薬とのジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、及び純粋な立体異性体への変換、（３）キラル条件下での実質的に純粋な又は富化された立体異性体の直接分離、を含む任意の適切な方法によって分離及び単離することができる。Ｗａｉｎｅｒ，Ｉｒｖｉｎｇ Ｗ．編，Ｄｒｕｇ Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，１９９３を参照されたい。

【００６３】

「薬学的に許容される塩」とは、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などがなく、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適しており、且つ妥当な利益／リスク比に相応する塩を指す。薬学的に許容される塩は、本明細書に開示される化合物の最終的な単離および精製中にインサイチュで、または遊離塩基官能基を適切な有機酸と反応させることによって、又は酸性基を適切な塩基と反応させることによって別々に調製することができる。

【００６４】

「選択的阻害活性」または「選択的」とは、ＤＧＫαおよびＤＧＫζの阻害の程度の差を指し、いくつかの実施形態において、「ＤＧＫζを超えるＤＧＫαに対する選択的阻害活性を示す化合物」とは、ＤＧＫζに対するＩＣ５０とＤＧＫαに対するＩＣ５０との比が約２０以上を示す化合物を意味する。いくつかの実施形態において、「ＤＧＫαを超えるＤＧＫζに対する選択的阻害活性を示す化合物」とは、ＤＧＫαに対するＩＣ５０とＤＧＫζに対するＩＣ５０との比が約２０以上を示す化合物を意味する。いくつかの実施形態において、「ＤＧＫζを超えるＤＧＫαに対する選択的阻害活性を示す化合物」は、ＤＧＫαに対するＩＣ５０が約２０００ｎＭ以下であり、ＤＧＫζに対するＩＣ５０とＤＧＫαに対するＩＣ５０との比が約２０以上である化合物を指す。「ＤＧＫαを超えるＤＧＫζに対する選択的阻害活性を示す化合物」は、ＤＧＫζに対するＩＣ５０が約２０００ｎＭ以下であり、ＤＧＫαに対するＩＣ５０とＤＧＫζに対するＩＣ５０との比が約２０以上である化合物を指す。「二重阻害活性を示す化合物」は、５００ｎＭ以下のＩＣ５０によるＤＧＫα及びＤＧＫζの両方に対する阻害活性を示し、２つのＩＣ５０値の比が２０以下である化合物を指す。いくつかの実施形態において、「二重阻害活性を示す化合物」は、１０００ｎＭ以下のＩＣ５０によるＤＧＫα及びＤＧＫζの両方に対する阻害活性を示し、２つのＩＣ５０値の比が２０以下である化合物を指す。いくつかの実施形態において、「二重阻害活性を示す化合物」は、２０００ｎＭ以下のＩＣ５０によるＤＧＫα及びＤＧＫζの両方に対する阻害活性を示し、２つのＩＣ５０値の比が２０以下である化合物を指す。

【００６５】

さらに、本明細書に開示される化合物が酸付加塩として得られる場合、遊離塩基は、酸性塩の溶液を塩基性化することによって得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、薬学的に許容される付加塩などの付加塩は、塩基化合物から酸付加塩を調製するための従来の方法に従って、遊離塩基を適切な有機溶媒に溶解し、該溶液を酸で処理することによって調製することができる。当業者は、過度の実験を行うことなく、非毒性の薬学的に許容される付加塩を調製するために使用することができる様々な合成方法を認識するはずである。

【００６６】

本明細書で定義される「その薬学的に許容される塩」は、式（Ｉ）の化合物の少なくとも１つの塩、及び式（Ｉ）の化合物のエナンチオマーの塩及び／又はジアステレオマーの塩などの立体異性体の塩を含む。

【００６７】

本明細書中で使用される場合、「投与（ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）」、「投与す

る（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒｉｎｇ）」、「処置する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」、および「処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」という用語は、動物、ヒト、実験被験体、細胞、組織、器官、又は生物学的流体に適用される場合、外因性の薬物、治療薬、診断剤、又は組成物と、動物、ヒト、被験体、細胞、組織、器官、又は生物学的流体との接触を意味する。細胞の処理は、細胞への試薬の接触、及び流体への試薬の接触を包含し、前記流体は細胞と接触している。「投与」及び「治療」という用語はさらに、例えば試薬、診断剤、結合化合物による、又は別の細胞による、細胞のインビトロ及びエクスビボ処置を意味する。本明細書における「被験体」は任意の生物、好ましくは動物、より好ましくは哺乳動物（例えば、ラット、マウス、イヌ、ネコ及びウサギ）、最も好ましくはヒトを含む。

【００６８】

「有効量」又は「治療有効量」という用語は、疾患、障害又は症状の少なくとも１つの臨床症状を治療するために被験体に投与された場合に、前記疾患、障害又は症状の治療に影響を及ぼすのに十分な活性成分（化合物など）の量を指す。「治療有効量」は、化合物、疾患、障害及び／又は疾患もしくは障害の症状、疾患、障害及び／又は疾患もしくは障害の症状の重症度、治療される被験体の年齢及び／又は治療される被験体の体重によって変動し得る。任意の所与の場合における適切な量は、当業者に容易に明らかであってもよく、又は日常的な実験によって決定されてもよい。いくつかの実施形態において、「治療有効量」は、本明細書に開示される少なくとも１つの化合物及び／又はその少なくとも１つの立体異性体及び／又はその少なくとも１つの薬学的に許容される塩が、被験体の疾患または障害に対して上記定義された「治療」を行うために有効な量である。併用療法の場合、「治療有効量」とは、疾患、障害又は状態の有効な治療のための併用標的の総量を意味する。

【００６９】

本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物は、必要とする被験体に、経口、吸入、直腸、非経口又は局所投与によって投与することができる。経口投与のために、医薬組成物は、錠剤、粉末、顆粒、カプセルなどの従来の固体製剤、水性又は油性懸濁液などの液体製剤、又は他のシロップ、溶液、懸濁液などの他の液体製剤であってもよく、非経口投与のために、医薬組成物は、溶液、水溶液、油性懸濁液濃縮物、凍結乾燥粉末などであってもよい。好ましくは、医薬組成物の製剤は錠剤、被覆錠剤、カプセル、坐剤、鼻スプレー又は注射剤、より好ましくは錠剤又はカプセルから選択される。医薬組成物は、正確な用量を有する単一単位投与であってもよい。さらに、医薬組成物はさらなる活性成分が含まれてもよい。

【００７０】

本明細書に開示される医薬組成物の全ての製剤は、いずれも製薬分野における従来の方法によって調製されてもよい。例として、活性成分を１つ以上の賦形剤と混合し、次いで所望の製剤を調製することができる。「薬学的に許容される賦形剤」とは、所望の医薬製剤に適した従来の医薬担体、例えば、希釈剤、水や様々な有機溶媒などのビヒクル、デンプンやスクロースなどの充填剤、セルロース誘導体、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）などの結合剤、グリセリンなどの湿潤剤、寒天、炭酸カルシウム、重炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、セチルアルコールなどの界面活性剤、カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収担体、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコールなどの滑沢剤を意味する。さらに、医薬組成物は、分散剤、安定剤、増粘剤、錯化剤、緩衝剤、浸透促進剤、ポリマー、香料、甘味料及び染料などの他の薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。

【００７１】

「疾患」という用語は、任意の疾患、不快感、病気、症状、または適応症を指し、「障害」または「状態」という用語と交換可能である。

【００７２】

明細書全体及び添付の特許請求の範囲において、文脈上他の意味に解すべき場合を除き

、「包含（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という用語ならびに「包含（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」及び「包含している（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などを含む変形は、その後の特徴の存在を特定することを意図しており、１つまたは複数の他の特徴の存在又は追加を排除するものではない。本明細書で使用される場合、「包含」という用語は、「含有する」、「含む」、又は時に「有する」で置換されてもよい。

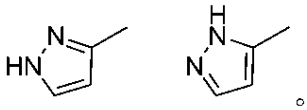
【００７３】

明細書全体及び添付の特許請求の範囲において、「Ｃｎ－ｍ」という用語は端点を含む範囲を示し、ｎ及びｍは整数であり、炭素の数を示す。例としてＣ$_{1-8}$、Ｃ$_{1-6}$等が挙げられる。

【００７４】

「互変異性体」という用語は、互いに平衡状態にある化合物の異性体形態を指す。異性体形態の濃度は、化合物が置かれる環境に依存し、例えば、化合物が固体であるか、又は有機又は水溶液中にあるかに応じて変動する可能性がある。例えば、水溶液中で、ピラゾールは、互いの互変異性体と呼ばれる以下の異性体形態を示す可能性がある。

【化７】



。

【００７５】

当業者には容易に理解されるように、種々の官能基および他の構造が互変異性を示す可能性があり、式（Ｉ）の化合物のすべての互変異性体がいずれも本発明の範囲内にある。

【００７６】

本明細書中の他の箇所で明確に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての他の技術用語及び科学用語は、当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。

【００７７】

本明細書に提供される化合物は、１つ以上の原子において、不自然な割合の原子同位体を含む可能性があることにも留意すべきである。例えば、化合物は、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、硫黄－３５（^{35}Ｓ）又は炭素－１４（^{14}Ｃ）の放射性同位体で放射性標識されてもよく、又は重水素（^{2}Ｈ）、炭素－１３（^{13}Ｃ）又は窒素－１５（^{15}Ｎ）で同位体濃縮されてもよい。本明細書で使用される場合、「アイソトポログ」は、同位体濃縮された化合物である。「同位体濃縮」という用語は、原子が、その原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有することを意味する。「同位体濃縮」はまた、その原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも１つの原子を含有する化合物を指してもよい。「同位体組成」という用語は、所与の原子が存在する各同位体の量を指す。放射性標識され、同位体濃縮された化合物は、治療剤（例えば、がん及び炎症治療薬）、研究試薬（例えば、結合アッセイ試薬）、および診断薬（例えば、インビボ造影剤）として有用である。本明細書に記載される化合物の全ての同位体変種（放射性であるか否かにかかわらず）は、いずれも本明細書が提供する実施形態の範囲内に包含されることが意図される。いくつかの実施形態において、化合物のアイソトポログが提供され、例えば、アイソトポログは重水素、炭素－１３又は窒素－１５濃縮された化合物である。

【００７８】

「ＤＧＫ」または「ＤＡＧＫ」（ジアシルグリセロールキナーゼ）という用語は、リン酸塩源としてＡＴＰを使用するジアシルグリセロール（ＤＡＧ）のホスファチジン酸（ＰＡ）への変換を触媒する酵素ファミリーを指す。非刺激細胞では、ＤＧＫ活性は低く、ＤＡＧはグリセロリン脂質の生合成に使用されるが、ホスホイノシチド経路の受容体が活性化されると、ＤＧＫ活性が増加し、ＤＡＧのＰＡへの変換を駆動する。２つの脂質は、異なる細胞標的を有する生物学的に活性な脂質シグナル伝達分子として作用すると見なされており、そのため、ＤＧＫは、一方の脂質のシグナル伝達を停止させ、他方の脂質のシグ

ナル伝達を活性化することによって、スイッチとして効果的に機能するという重要な位置を占める。Merida I, Avila-Flores A, Merino E（２００８年1月）．“Diacylglycerol kinases: at the hub of cell signalling”, The Biochemical Journal, ４０９（１）：１－１８を参照されたい。現在、ＤＧＫファミリーの１０のメンバーがクローニングされ、同定されている。全てのファミリーメンバーは、保存された触媒ドメインおよび２つのシステインリッチドメインを有するが、それらは、追加の機能的ドメインの存在および基質特異性に依存して、５つのグループにさらに分類される。van Blitterswijk WJ, Houssa B（２０００年１０月），“Properties and functions of diacylglycerol kinases”, Cellular Signalling, １２（９－１０）：５９５－６０５を参照されたい。５つのグループは以下のとおりである。

１型 － ＤＧＫ－α、ＤＧＫ－β、ＤＧＫ－γ －ＥＦキラルモチーフおよびリカバリータンパク質相同ドメインを含む。

２型 － ＤＧＫ－δ、ＤＧＫ－η、ＤＧＫ－κ － プレクストリン（ｐｌｅｃｋｓｔｒｉｎ）相同ドメインを含む。

３型 － ＤＧＫ－ε － アラキドン酸含有ＤＡＧに対する特異性を有する。

４型 － ＤＧＫ－ζ、ＤＧＫ－ι － ＭＡＲＣＫＳ相同ドメイン、アンキリン反復、Ｃ末端核局在化シグナルおよびＰＤＺ結合モチーフを含む。

５型 － ＤＧＫ－θ － 第３のシステインリッチドメイン、プレクストリン相同ドメインおよびプロリンリッチ領域を含む。

【００７９】

本明細書で使用される場合、「治療」という用語は、障害、疾患、もしくは状態、または障害、疾患、もしくは状態に関連する１つまたは複数の症状を、全体的または部分的に軽減するか、またはそれらの症状のさらなる進行もしくは悪化を遅延もしくは停止するか、または障害、疾患、もしくは状態自体の１つまたは複数の原因を軽減もしくは根絶することを意味する。一実施形態において、「治療」は、ＤＧＫ経路の阻害によって治療可能または予防可能な障害、疾患もしくは状態、または状態に関連する症状を全体的または部分的に緩和することを意味する。別の実施形態において、「治療」は、ＤＧＫ－α経路の阻害によって治療可能または予防可能な障害、疾患もしくは状態、または状態に関連する症状を全体的または部分的に緩和することを意味する。さらに別の実施形態において、「治療」は、ＤＧＫ－ζ経路の阻害によって治療可能または予防可能な障害、疾患もしくは状態、または状態に関連する症状を全体的または部分的に緩和することを意味する。一実施形態において、障害はがんである。

【００８０】

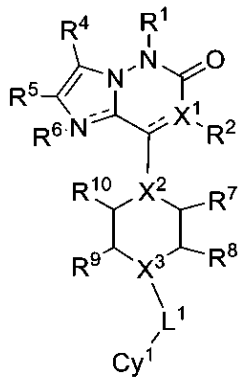
本明細書で使用される場合、「予防」は、障害、疾患、または状態の発症、再発、または拡散の全部または一部を遅延および／または阻害する方法を意味する、被験体が障害、疾患または障害を発症するのを阻止する方法、又は被験体が障害、疾患又は障害を発症するリスクを低減する方法を意味する。別の例において、障害は、ＤＧＫ経路の阻害によって治療可能または予防可能な状態である。別の例において、障害は、ＤＧＫ－α経路の阻害によって治療可能または予防可能な状態である。別の例において、障害は、ＤＧＫ－ζ経路の阻害によって治療可能または予防可能な状態である。一実施形態において、障害はがんである。

【００８１】

「被験体」という用語はウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、またはモルモットなどの動物を含むがこれらに限定されず、一実施形態では哺乳動物、別の実施形態ではヒトである。一実施形態において、被験体は、肝線維症性障害又は糖尿病または肝線維症性障害を引き起こすメタボリックシンドロームに罹患しているヒトか、またはＪＮＫ経路を阻害することによって治療可能もしくは予防可能な疾患もしくはその症状のリスクがあるヒトである。

【００８２】
本明細書で使用される場合、「化合物」という用語は、式（Ｉ）の化合物、及び本明細書に提供されるさらなる実施形態を指す。一実施形態において、「化合物」は表１に列挙される化合物である。「化合物」という用語は、本明細書に提供される化合物の薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体、立体異性体、およびプロドラッグを含む。
【００８３】
本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、「プロドラッグ」という用語は、生物学的条件下（インビトロ又はインビボ）で加水分解、酸化、又は他の方法で反応して、活性化合物、特に式（Ｉ）の化合物を提供することができる化合物を意味する。プロドラッグの例としては、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カーボネート、生加水分解性ウレイド、及び生加水分解性ホスフェート類似体などの生加水分解性部分を含む化合物の誘導体及び代謝産物が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、カルボキシル官能基を有する化合物のプロドラッグは、カルボン酸の低級アルキルエステルである。カルボン酸エステルは、分子上に存在するいずれかのカルボン酸部分をエステル化することによって都合よく形成され得る。プロドラッグは、一般的に、例えばＢｕｒｇｅｒ’ｓ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ 第６版（Ｄｏｎａｌｄ Ｊ．Ａｂｒａｈａｍ編，２００１，Ｗｉｌｅｙ）及びＤｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ（Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ編，１９８５，Ｈａｒｗｏｏｄ Ａｃａｄｅｍｉｃ ＰｕｂｌｉｓｈｅｒｓＧｍｆｈ）によって記載されている方法などの周知の方法を用いて調製することができる。
【００８４】
本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、「立体異性体」又は「立体異性的に純粋な」という用語は、化合物の１つの立体異性体が、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まないことを意味する。例として、１つのキラル中心を有する立体異性的に純粋な化合物は、前記化合物の反対のエナンチオマーを実質的に含まない。２つのキラル中心を有する立体異性的に純粋な化合物は、前記化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体異性的に純粋な化合物は、約８０重量％を超える化合物の立体異性体および約２０重量％未満の化合物の他の立体異性体、約９０重量％を超える化合物の立体異性体および約１０重量％未満の化合物の他の立体異性体、約９５重量％を超える化合物の立体異性体および約５重量％未満の化合物の他の立体異性体、または約９７重量％を超える化合物の立体異性体および約３重量％未満の化合物の他の立体異性体を含む。化合物は、キラル中心を有してもよく、且つラセミ体、個々のエナンチオマー又はジアステレオマー、及びそれらの混合物として出現してもよい。全てのこのような異性体形態は、それらの混合物を含めて、いずれも本明細書に開示される実施形態に包含される。
【００８５】
化合物
【００８６】
本明細書に開示される化合物は新規なコア構造を有し、ＤＧＫαおよびＤＧＫζに対する所望の阻害を示す。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、ＤＧＫαおよびＤＧＫζの両方に対して二重阻害活性を示す。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、ＤＧＫζを超えるＤＧＫαに対する選択的阻害活性を示す。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、ＤＧＫαを超えるＤＧＫζに対する選択的阻害活性を示す。
【００８７】
第１態様
【００８８】
本明細書は式（Ｉ）の化合物、

【化８】



（Ｉ）

又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、エナンチオマー、同位体又はプロドラッグを開示し、

式中、

X^1はＣ又はＮであり、

X^2及びX^3の各々は、独立して、－Ｎ－又は－ＣＨ－から選択され、

符号

【化９】

は単結合又は二重結合であり、

R^1は、水素、重水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アルコキシ、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロシクリル、又は置換又は非置換ヘテロアリールであり、

R^2は、水素、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アルコキシ、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロシクリル、または置換又は非置換ヘテロアリールであり、但しX^1がＮであり、且つX^1と連結される

【化１０】

が二重結合である場合、R^2は存在せず、

R^4は、水素、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アルコキシ、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロシクリル、又は置換又は非置換ヘテロアリールであり、

R^5は、水素、ハロゲン、シアノ基、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アルコキシ基、置換又は非置換アルケニル基、置換又は非置換アルキニル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換複素環基であり、又は置換又は非置換のヘテロアリール基、$R^{5a}－C（O）－$、$R^{5a}－C（O）O－$、$R^{5a}－O－C（O）－$、$R^{5a}－C（O）NR^{5b}－$、$R^{5a}－NR^{5b}－C（O）－$又は$R^{5a}－SO_2－$であり、R^{5a}及びR^{5b}はそれぞれ独立して水素、アルキル又はシクロアルキルであり、

R^6は存在しないか、水素、ハロゲン、または非置換もしくはハロゲンもしくはシアノで置換されたアルキルであり、但し、R^6が結合している窒素と連結される結合

【化１１】

が二重結合である場合、R^6は存在せず、

R^7、R^9、R^8及びR^{10}の各々は、独立して水素、シアノ、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換アルコキシ、置換又は非置換シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）R^{7a}又は－アルキル－Ｃ（Ｏ）R^{7a}であり、R^{7a}は水素、アルキル、またはアルコキシであり、但しR^7及びR^9の少なくとも一方は、水素ではなく、

又はR^7及びR^9はそれぞれ水素であり、R^8及びR^{10}は一緒になって、２つの橋頭原子に加えて少なくとも１つの－CH_2－部分を含む架橋を形成し、又はR^8及びR^{10}はそれぞれ水素であり、且つR^7及びR^9は一緒になって、２つの橋頭原子に加えて少なくとも１つの－CH_2－部分を含む架橋を形成し、

L^1は直接結合、－Ｏ－、－Ｎ（R^L）－、置換又は非置換アルキル、－アルキレン又は－Ｃ（Ｏ）－であり、式中、R^Lは水素又はアルキルであり、

Cy^1は非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換アリール、非置換又は置換ヘテロシクリル、又は非置換又は置換ヘテロアリールであり、Cy^1は任意に１つ、２つ、又は３つの置換基R^{3a}で置換され、

R^{3a}は、重水素、アルコキシ基、アルキル基、ハロゲン、R^{3b}－SO_2－、シクロアルキル、シアノ基、R^{3b}－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{3c}）－、Ｎ（$R^{3b}R^{3c}$）－Ｃ（Ｏ）－、Ｎ（$R^{3b}R^{3c}$）、R^{3b}－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、シクロアルキル又はヘテロシクリルから選択され、

任意に２つのR^{3a}は、同じ炭素に結合し、一緒になってスピロ環を形成し、

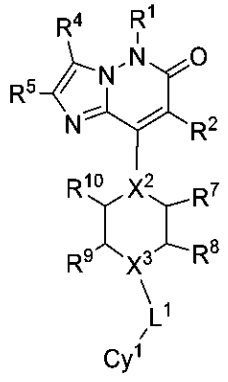
任意に２つのR^{3a}はCy^1と縮合環を形成し、R^{3a}は非置換であるか又はシアノ、アルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、

R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して水素又はアルキルである。

【００８９】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は式（ＩＩ）の化合物であり、

【化１２】



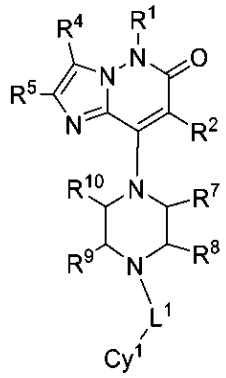
（ＩＩ）

式中、変数は本明細書で定義される通りである。

【００９０】

いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）の化合物は式（ＩＩＩ）の化合物であり、

【化１３】



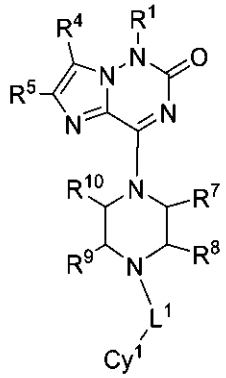
（ＩＩＩ）

式中、変数は本明細書で定義される通りである。

【００９１】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は式（ＩＶ）の化合物であり、

【化１４】



（ＩＶ）

式中、変数は本明細書で定義される通りである。

【００９２】

Ｒ^{1}の定義

【００９３】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、水素、又は置換又は非置換アルキルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、水素、又は置換又は非置換Ｃ$_{1-4}$アルキルである。

【００９４】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、水素、又は任意に重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ又はシクロアルキルで置換されたＣ$_{1-4}$アルキルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、水素、又は任意に重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ又はシクロアルキルで置換されたＣ$_{1-4}$アルキルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、水素、又は任意に重水素又はハロゲンで置換されたＣ$_{1-3}$アルキルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、水素、又は任意に重水素で置換されたＣ$_{1-3}$アルキルである。

【００９５】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、水素、メチル、メチル－ｄ３、エチル、イソプロピル、２－ヒドロキシエチル、２－メトキシエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル、またはシクロプロピルメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、水素、メチル、エチル又はメチル－ｄ３である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、メチル又はメチル－ｄ３である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}はメチルである。

【００９６】

Ｒ^{2}の定義
いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ又はシアノであり、但し当Ｘ^{1}がＮであり、Ｘ^{1}と連結される結合
【化１５】

が二重結合である場合、Ｒ^{2}は存在しない。いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ又はシアノである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は水素、Ｆ、Ｂｒ、Ｃｌ又はＣＮである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は水素である。

【００９７】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ又はシアノであり、好ましくは、Ｒ^{2}は水素、Ｆ、Ｂｒ、Ｃｌ又はＣＮであり、より好ましくは、Ｒ^{2}は水素、Ｆ又はＣＮであり、さらにより好ましくは、Ｒ^{2}は水素である。

【００９８】
Ｒ^{4}の定義
【００９９】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は水素、ハロゲン又はアルキルであり、前記アルキルは任意にハロゲン又は－ＯＲ^{4a}で置換され、式中、Ｒ^{4a}は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルは、任意に－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ又は－Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルで置換される。いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は水素、ハロゲン又はＣ$_{1-4}$アルキルであり、前記アルキルは任意にハロゲン又は－ＯＲ^{4a}で置換される。いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は水素、ハロゲン又はＣ$_{1-4}$アルキルであり、前記アルキルは任意にハロゲンで置換される。

【０１００】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、トリフルオロメチル、エチル又は２，２，２－トリフルオロエチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は水素である。

【０１０１】
Ｒ^{5}の定義
【０１０２】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{5}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、Ｒ^{5a}－Ｃ（Ｏ）－、Ｒ^{5a}－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、Ｒ^{5a}－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、Ｒ^{5a}－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5b}－、Ｒ^{5a}－ＮＲ^{5b}－Ｃ（Ｏ）－、Ｒ^{5a}－ＳＯ$_{2}$－又はヘテロシクリルであり、前記アルキルは非置換であるか、又はシアノ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5c}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5c}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5c}Ｒ^{5d}、ヘテロシクリル、アルコキシ、ヒドロキシ、シクロアルキル又はＮＲ^{5c}Ｒ^{5d}で置換されており、前記シクロアルキル及びヘテロシクリルの各々は、非置換であるか、アルキル、シアノ又はハロゲンで置換されたアルキル、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{5c}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5c}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5c}Ｒ^{5d}、ヘテロシクリル、アルコキシ、ヒドロキシ、シクロアルキル、ＮＲ^{5c}Ｒ^{5d}又はＲ^{5c}－ＳＯ$_{2}$－で置換されており、Ｒ^{5a}及びＲ^{5b}はそれぞれ独立して、水素、アルキル又はシクロアルキルであり、且つＲ^{5c}及びＲ^{5d}は、水素又はアルキルである。

【０１０３】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{5}は水素、アルキル、アルケニル又はアルキニルであり、前記アルキルは非置換又はシアノで置換されている。いくつかの実施形態において、Ｒ^{5}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{2-4}$アルケニル又はＣ$_{2-4}$アルキニルであり、前記アルキルはシアノで置換されている。いくつかの実施形態において、Ｒ^{5}は、Ｃ$_{1-4}$アルキルであり、前記アルキルはシアノで置換されている。

【０１０４】
いくつかの実施形態において、R^5は、C_{1-4}アルキルであり、前記アルキルはシアノ、アルコキシ、ヒドロキシ、$NR^{5c}R^{5d}$、＝Ｎ－Ｏ－CH_3、－Ｓ（＝Ｏ）－CH_3、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－CH_3又は－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－CH_3で置換されている。
【０１０５】
いくつかの実施形態において、R^5は、水素、－CH_2－ＣＮ、－CH_2Ｃ（Ｏ）－ＯＭｅ、－ＣＨ（CH_3）ＣＮ、オキシラン－２－イルメチル－、プロパ－２－イン－１－イル、ブタ－２－イン－１－イル、プロパ－１－エン－２－イル、メチル、イソプロピル、－CH_2CH_2－Ｏ－CH_3、－CH_2－Ｏ－CH_3、－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－CH_3、－CH_2Ｃ（Ｏ）NH_2、－CH_2CH_2－ＯＨ、－CH_2－ＯＨ、シクロプロピル－CH_2－、－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、CH_3－SO_2－、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピル－Ｃ（Ｏ）－、１－シアノシクロプロピル、２－シアノシクロプロピル、２－シアノシクロブチル、３－（シアノメチル）－１－（エチルスルホニル）アゼチジン－３－イル、１－シアノ－２－シクロペンチルエタン－２－イル、－CH_2－Ｎ（CH_3）$_2$、－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－CH_3、－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）－CH_3、－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－CH_3又は－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－CH_3であり、好ましくは、R^5は、水素、ＣＮ－CH_2－、－CH_2Ｃ（Ｏ）－ＯＭｅ、－ＣＨ（CH_3）ＣＮ、オキシラン－２－イルメチル－、プロパ－２－イン－１－イル、ブタ－２－イン－１－イル、プロパ－１－エン－２－イル、－CH_2－ＯＨ、－ＣＨ（CH_3）ＣＮ、－CH_2－Ｏ－CH_3、－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－CH_3、－CH_2－Ｎ（CH_3）$_2$、－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－CH_3、－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）－CH_3、－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－CH_3又は－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－CH_3であり、より好ましくは、R^5は、ＣＮ－CH_2－、プロパ－２－イン－１－イル、ブタ－２－イン－１－イル又はプロパ－１－エン－２－イル、－CH_2－ＯＨ、－ＣＨ（CH_3）ＣＮ、－CH_2－Ｏ－CH_3、－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－CH_3、－CH_2－Ｎ（CH_3）$_2$、－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－CH_3、－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）－CH_3、－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－CH_3又は－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－CH_3であり、より好ましくは、R^5は、ＣＮ－CH_2－、－CH_2－ＯＨ、－ＣＨ（CH_3）ＣＮ、－CH_2－Ｏ－CH_3、－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－CH_3、－CH_2－Ｎ（CH_3）$_2$、－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－CH_3、－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）－CH_3、－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－CH_3又は－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－CH_3であり、より好ましくは、R^5はＣＮ－CH_2－である。
R^6の定義
【０１０６】
いくつかの実施形態において、R^6は存在しない。
【０１０７】
いくつかの実施形態において、R^6は存在しないか、水素、ハロゲン、または非置換もしくはハロゲンもしくはシアノで置換されたアルキル基であり、但し、R^6が結合している窒素と連結される結合
【化１６】

が二重結合である場合、R^6は存在せず、いくつかの実施形態において、R^6は、水素、Ｆ、Ｂｒ、Ｃｌ又は非置換又はシアノで置換されたC_{1-4}アルキルである。
【０１０８】
R^7／　R^9、R^8／　R^{10}の定義
【０１０９】
いくつかの実施形態において、R^7、R^9、R^8及びR^{10}の各々は、独立して水素、アルキル又は－Ｃ（Ｏ）R^{7a}であり、前記アルキルは非置換又はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ又はアルコキシで置換されており、R^{7a}は、水素、アルキル又はアルコキシであり、但しR^7及びR^9のうち少なくとも一方は水素ではない。

【０１１０】
いくつかの実施形態において、R^7及びR^9の各々は、独立して水素、アルキル又は－Ｃ（Ｏ）R^{7a}であり、前記アルキルは非置換又はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ又はアルコキシで置換されており、R^{7a}は、水素、アルキル又はアルコキシである。いくつかの実施形態において、R^7及びR^9の各々は、独立してC_{1-4}アルキルである。いくつかの実施形態において、R^7及びR^9の各々は、独立してC_{1-2}アルキルである。
【０１１１】
いくつかの実施形態において、R^7及びR^9は、それぞれ独立して水素、メチル、エチル、メトキシメチル、１－ヒドロキシエチル、２－メトキシエチル、シアノメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、ジフルオロメチルであり、但しR^7及びR^9の少なくとも一方は水素ではない。
【０１１２】
いくつかの実施形態において、R^8及びR^{10}はそれぞれ水素である。
【０１１３】
いくつかの実施形態において、R^7はメチルであり、且つR^9はメチルであり、又はR^7はエチルであり、且つR^9はエチルであり、又はR^7メチルであり、且つR^9はエチルであり、又はR^7はメチルであり、且つR^9はメトキシカルボニルであり、又はR^7は水素であり、且つR^9はメチルであり、又はR^7は水素であり、且つR^9はエチルである。
【０１１４】
いくつかの実施形態において、R^7及びR^9はそれぞれ水素であり、R^8及びR^{10}は一緒になって、２つの橋頭原子に加えて少なくとも１つの－CH_2－部分を含む架橋を形成する。いくつかの実施形態において、R^7及びR^9はそれぞれ水素であり、R^8及びR^{10}は一緒になって、２つの橋頭原子に加えて１つの－CH_2－部分を含む架橋を形成する。いくつかの実施形態において、R^7及びR^9はそれぞれ水素であり、R^8及びR^{10}は一緒になって、２つの橋頭原子に加えて２つの－CH_2－部分を含む架橋を形成する。
【０１１５】
いくつかの実施形態において、R^8及びR^{10}はそれぞれ水素であり、且つR^7及びR^9は一緒になって、２つの橋頭原子に加えて少なくとも１つの－CH_2－部分を含む架橋を形成する。いくつかの実施形態において、R^8及びR^{10}はそれぞれ水素であり、且つR^7及びR^9は一緒になって、２つの橋頭原子に加えて１つの－CH_2－部分を含む架橋を形成する。いくつかの実施形態において、R^8及びR^{10}はそれぞれ水素であり、且つR^7及びR^9は一緒になって、２つの橋頭原子に加えて２つの－CH_2－部分を含む架橋を形成する。
【０１１６】
いくつかの実施形態において、R^8及びR^{10}はそれぞれ水素である。
【０１１７】
いくつかの実施形態において、R^8及びR^{10}はそれぞれ水素であり、R^7はメチルであり、且つR^9はメチルである。いくつかの実施形態において、R^8及びR^{10}はそれぞれ水素であり、R^7はエチルであり、且つR^9はエチルである。いくつかの実施形態において、R^8及びR^{10}はそれぞれ水素であり、R^7はメチルであり、且つR^9はエチルである。いくつかの実施形態において、R^8及びR^{10}はそれぞれ水素であり、R^7はエチルであり、且つR^9はメチルである。
【０１１８】
L^1の定義
【０１１９】
いくつかの実施形態において、L^1は、直接結合、－Ｏ－、－Ｎ（R^L）－、－アルキレン－又は－Ｃ（Ｏ）－であり、式中、R^Lは水素又はアルキルであり、且つ前記－アルキレン－は非置換であるか、又はハロゲン、アルコキシ又はヘテロシクリルで置換されている。いくつかの実施形態において、L^1は、直接結合、－Ｏ－、－Ｎ（R^L）－、－アルキレン－又は－Ｃ（Ｏ）－であり、R^Lは水素又はアルキルである。いくつかの実施形態

において、L^1は、C_{1-4}アルキレンであり、好ましくはC_{1-2}アルキレンである。いくつかの実施形態において、L^1は、直接結合、－CH_2－、－CH（CH_3）－、－CH（CH_2CH_3）－、－CH（CHF_2）－、－N（H）－、－N（CH_3）－、－O－、－CH（C（O）－NHCH_2CH_2OCH_3）－又は－C（CH_3）$_2$－である。いくつかの実施形態において、L^1は、－CH_2－又は－CH（CH_3）－である。

【０１２０】

X^2及びX^3の定義

【０１２１】

いくつかの実施形態において、X^2及びX^3は、独立して、Ｎ又はＣＨである。いくつかの実施形態において、X^2はＮであり、且つX^3はＮである。いくつかの実施形態において、X^2はＮであり、且つX^3はＣＨである。いくつかの実施形態において、X^2はＣＨであり、且つX^3はＮである。いくつかの実施形態において、X^2はＣＨであり、且つX^3はＣＨである。

【０１２２】

Cy^1の定義

【０１２３】

いくつかの実施形態において、Cy^1は、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール又はシクロアルキルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの置換基R^{3a}で置換されており、R^{3a}は、重水素、アルコキシ、アルキル、ハロゲン、R^{3b}－SO_2－、シクロアルキル、シアノ、R^{3b}－C（O）－N（R^{3c}）－、N（$R^{3b}R^{3c}$）－C（O）－、N（$R^{3b}R^{3c}$）、R^{3b}－O－C（O）－又はヘテロシクリルから選択され、アルキル又はアルコキシにおける前記アルキル部分は、非置換であるか、又はハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ又はシアノで置換されており、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して、水素又はアルキルである。

【０１２４】

いくつかの実施形態において、Cy^1はアリールであり、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの置換基R^{3a}で置換されており、R^{3a}は、重水素、アルコキシ、アルキル、ハロゲン、R^{3b}－SO_2－、シクロアルキル、シアノ、R^{3b}－C（O）－N（R^{3c}）－、N（$R^{3b}R^{3c}$）－C（O）－、N（$R^{3b}R^{3c}$）、R^{3b}－O－C（O）－又はヘテロシクリルから選択され、アルキル又はアルコキシにおける前記アルキル部分は、非置換であるか、又はハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ又はシアノで置換されており、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して、水素又はアルキルである。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、Cy^1はアリールであり、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの置換基R^{3a}で置換されており、R^{3a}は、アルコキシ、ハロゲン置換アルコキシ、アルコキシアルキル－、アルキル、ハロゲン置換アルキル、ハロゲン、R^{3b}－SO_2－、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル－、シアノ、R^{3b}－C（O）－N（R^{3c}）－、シアノで置換されたアルキル、N（$R^{3b}R^{3c}$）－C（O）－、R^{3b}－O－C（O）－又はヘテロシクリルから選択され、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して水素又はアルキルである。

【０１２６】

いくつかの実施形態において、Cy^1は、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換アリール、非置換又は置換ヘテロシクリル、又は非置換又は置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、Cy^1は、任意に１つ、２つ、又は３つの置換基R^{3a}で置換されており、R^{3a}は、重水素、フッ素、臭素、塩素、メチル、ジフルオロメチ

ル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、メチルスルホニル、ジフルオロ、エトキシ、イソプロピル、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、２，２－ジフルオロシクロプロピル、１－フルオロシクロプロピル、２－フルオロシクロプロピル、シクロブチル、１－ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシエチル、エチル、１，１－ジフルオロエチル、シアノ、ジメトキシ、ジクロロ、アセチルアミノ、１－メトキシエチル、シアノメチル、カルバモイル、メトキシカルボニル、ジメチルカルバモイル、（ジフルオロメトキシ）メチル、アミノ、１－（ジフルオロメトキシ）エチル、アゼチジン－１－イル、２－メトキシプロパン－２－イル、１－メトキシシクロプロピル、オキセタン－３－イル、１－メチルアゼチジン－３－イル、１－ヒドロキシアゼチジン－３－イル、２－シアノエチル、２－シアノプロパン－２－イル、ヒドロキシメチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシプロパン－２－イル又は２－フルオロプロパン－２－イルから選択される。

【０１２７】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、単環又は複数の縮合環を有する６～１４個の炭素原子のアリールであって、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのＲ^{3a}で置換されている。いくつかの実施形態において、前記芳香族炭素環式基は、フェニル、ナフチル又はアントリル、インダニル又はテトラヒドロナフチルであり、それは非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのＲ^{3a}で置換されている。

【０１２８】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}はフェニルである。いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}はフェニルであり、それは４位において本明細書に開示されるＲ^{3a}で置換されており、且つ別の位置において、任意にＲ^{3a}で置換されている。

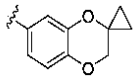
【０１２９】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}はナフチルである。いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、ナフタレン－１－イル、ナフタレン－２－イル、ナフタレン－３－イル、ナフタレン－４－イルである。

【０１３０】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、‐ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、３，３－ジフルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル又は

【化１７】



である。

【０１３１】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、単環式５員～９員ヘテロシクリル又は二環式７員～１０員ヘテロシクリルであり、それは非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのＲ^{3a}で置換されており、Ｒ^{3a}は、重水素、アルコキシ、アルキル、ハロゲン、Ｒ^{3b}－ＳＯ$_{2}$－、シクロアルキル、シアノ、Ｒ^{3b}－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{3c}）－、Ｎ（Ｒ^{3b}Ｒ^{3c}）－Ｃ（Ｏ）－、Ｎ（Ｒ^{3b}Ｒ^{3c}）、Ｒ^{3b}－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－又はヘテロシクリルから選択され、アルキル又はアルコキシにおける前記アルキル部分は、非置換であるか、又はハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ又はシアノで置換されており、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、Ｒ^{3b}及びＲ^{3c}は、それぞれ独立して水素又はアルキルで

あり、好ましくは、R^{3a}は、アルコキシ、ハロゲンで置換されたアルコキシ、アルコキシアルキル－、アルキル、ハロゲン置換アルキル、ハロゲン、$R^{3b}-SO_2-$、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル－、シアノ、$R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-$、シアノ基置換アルキル、$N(R^{3b}R^{3c})-C(O)-$、$R^{3b}-O-C(O)-$又はヘテロシクリルであり、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して水素又はアルキルである。いくつかの実施形態において、前記単環式５員～９員ヘテロシクリルは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、１，４－ジオキサニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はジヒドロピリジニルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの本明細書に開示されるR^{3a}で置換されている。

いくつかの実施形態において、Cy^1は、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、１，４－ジオキシン－２－イル、１，４－ジオキシン－３－イル、ピペリジン－１－イル、ピペリジン－２－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペラジン－１－イル、ピペラジン－２－イル、ピペラジン－３－イル、ピペラジン－４－イル、１，２－ジヒドロピリジン－３－イル、１，２－ジヒドロピリジン－４－イル、１，２－ジヒドロピリジン－５－イル又は１，２－ジヒドロピリジン－６－イルである。

【０１３２】

いくつかの実施形態において、Cy^1は、ピペリジニル（例えば、ピペリジン－１－イル）又はピペラジニル（例えば、ピペラジン－４－イル）であり、それは４位において本明細書に開示されるR^{3a}で置換され、且つ別の位置で、任意にR^{3a}で置換される。

【０１３３】

いくつかの実施形態において、前記二環式７員～１０員ヘテロシクリルはクロマン基であり、好ましくはクロマン－２－イル、クロマン－３－イル又はクロマン－４－イルである。

【０１３４】

いくつかの実施形態において、Cy^1は、単環式５員～９員ヘテロアリール又は二環式７員～１０員ヘテロアリールであり、それは非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されており、R^{3a}は、重水素、アルコキシ、アルキル、ハロゲン、$R^{3b}-SO_2-$、シクロアルキル、シアノ、$R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-$、$N(R^{3b}R^{3c})-C(O)-$、$N(R^{3b}R^{3c})$、$R^{3b}-O-C(O)-$又はヘテロシクリルから選択され、アルキル又はアルコキシにおける前記アルキル部分は、非置換であるか、又はハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ又はシアノで置換されており、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、好ましくは、R^{3a}は、重水素、アルコキシ、ハロゲン置換アルコキシ、アルコキシアルキル－、アルキル、ハロゲン置換アルキル、ハロゲン、$R^{3b}-SO_2-$、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル－、シアノ、$R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-$、シアノ置換アルキル、$N(R^{3b}R^{3c})-C(O)-$、$N(R^{3b}R^{3c})-$、$R^{3b}-O-C(O)-$又はヘテロシクリルから選択され、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、より好ましくは、R^{3a}は、重水素、フッ素、臭素、塩素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、メチルスルホニル、ジフルオロ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、１－ヒドロキシエチル、エチル、１，１－ジフルオロエチル、シアノ、ジメトキシ、ジクロロ、シクロプロピル－、アセトアミド、１－メトキシエチル、シアノメチル、カルバモイル、メトキシカルボニル、ジメチルカルバモイル、（ジフルオロメトキシ）メチル、アミノ、１－（ジフルオロメトキシ）エチル、アゼチジン－１－イル、２－メトキ

シプロパン－２－イル、１－メトキシシクロプロピル、オキセタン－３－イル、１－メチルアゼチジン－３－イル又は１－ヒドロキシアゼチジン－３－イルから選択される。

【０１３５】

いくつかの実施形態において、前記単環式５員～９員ヘテロアリールは、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、またはピリダジニルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの本明細書に開示されるＲ^{3a}で置換されている。いくつかの実施形態において、前記単環式５員～９員ヘテロアリールは、１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１Ｈ－イミダゾール－４－イル、１Ｈ－イミダゾール－５－イル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－２－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、１Ｈ－インドール－２－イル、１Ｈ－インドール－３－イル、１Ｈ－インドール－４－イル、１Ｈ－インドール－５－イル、１Ｈ－インドール－６－イル、１Ｈ－インドール－７－イル、ピラジン－２－イル又はピリダジン－４－イル，各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの本明細書に開示されるＲ^{3a}で置換されている。

【０１３６】

いくつかの実施形態において、前記二環式７員～１０員ヘテロアリールは、インドリル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、ジオキシノピリジニル、キノキサリニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジニル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジル、またはチエノ［３，２－ｂ］ピリジルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの本明細書に開示されるＲ^{3a}で置換されている。いくつかの実施形態において、前記二環式７員～１０ヘテロアリールは、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－７－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル、キノリン－２－イル、キノリン－３－イル、キノリン－４－イル、キノリン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－１－イル、イソキノリン－３－イル、イソキノリン－４－イル、イソキノリン－５－イル、イソキノリン－６－イル、イソキノリン－７－イル、イソキノリン－８－イル、キノキサリン－２－イル、キノキサリン－３－イル、キノキサリン－４－イル、キノキサリン－５－イル、キノキサリン－６－イル、キノキサリン－７－イル、キノキサリン－８－イル、１，８－ナフチリジン－２－イル、１，８－ナフチリジン－３－イル、１，８－ナフチリジン－４－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－８－イル、キノキサリン－６－イル－２，３－ｄ２、１Ｈ－インドール－２－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、３

Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－２－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－７－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－７－イルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの本明細書に開示されるＲ^{3a}で置換されている。

【０１３７】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、キノキサリン基、例えば、キノキサリン－２－イル、キノキサリン－３－イル、キノキサリン－４－イル、キノキサリン－５－イル、キノキサリン－６－イル、キノキサリン－７－イル、キノキサリン－８－イルであり、好ましくはキノキサリン－６－イルであり、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのＲ^{3a}で置換されており、Ｒ^{3a}は、重水素、アルコキシ、アルキル、ハロゲン、Ｒ^{3b}－ＳＯ$_2$－、シクロアルキル、シアノ、Ｒ^{3b}－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{3c}）－、Ｎ（Ｒ^{3b}Ｒ^{3c}）－Ｃ（Ｏ）－、Ｎ（Ｒ^{3b}Ｒ^{3c}）、Ｒ^{3b}－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－又はヘテロシクリルから選択され、アルキル又はアルコキシにおける前記アルキル部分は非置換であるか、又はハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ又はシアノ基で置換されており、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、Ｒ^{3b}及びＲ^{3c}は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、好ましくは、Ｒ^{3a}は、重水素、アルコキシ、ハロゲン置換アルコキシ、アルコキシアルキル－、アルキル、ハロゲン置換アルキル、ハロゲン、Ｒ^{3b}－ＳＯ$_2$－、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル－、シアノ、Ｒ^{3b}－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{3c}）－、シアノ置換アルキル、Ｎ（Ｒ^{3b}Ｒ^{3c}）－Ｃ（Ｏ）－、Ｎ（Ｒ^{3b}Ｒ^{3c}）－、Ｒ^{3b}－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－又はヘテロシクリルから選択され、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、Ｒ^{3b}及びＲ^{3c}は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、より好ましくは、Ｒ^{3a}は、重水素、フッ素、臭素、塩素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、メチルスルホニル、ジフルオロ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、１－ヒドロキシエチル、エチル、１，１－　ジフルオロエチル、シアノ、ジメトキシ、ジクロロ、シクロプロピル－、アセトアミド、１－メトキシエチル、シアノメチル、カルバモイル、メトキシカルボニル、ジメチルカルバモイル、（ジフルオロメトキシ）メチル、アミノ、１－（ジフルオロメトキシ）エチル、アゼチジン－１－イル、２－メトキシプロパン－２－イル、１－メトキシシクロプロピル、オキセタン－３－イル、１－メチルアゼチジン－３－イル又は１－ヒドロキシアゼチジン－３－イルから選択される。

【０１３８】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、キノキサリン－６－イルであり、それは非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのＲ^{3a}で置換されており、Ｒ^{3a}は、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、シアノメチル、２－シアノエチル、２－シアノプロパン－２－イル、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、１－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシプロパンン－２－イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロプロパン－２－イル、メトキシであり、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、シクロプロピル、２，２－ジフルオロシクロプロピル、１－フルオロシクロプロピル、２－フルオロシクロプロピル又はシクロ

ブチルであり、好ましくは、重水素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノまたはシクロプロピルである。いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、キノキサリン－６－イル又は３－メチル－キノキサリン－６－イルである。

【０１３９】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル又はベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのＲ^{3a}で置換されており、Ｒ^{3a}は、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、シアノメチル、２－シアノエチル、２－シアノプロパン－２－イル、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、１－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシプロパンン－２－イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロプロパン－２－イル、メトキシであり、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、シクロプロピル、２，２－ジフルオロシクロプロピル、１－フルオロシクロプロピル、２－フルオロシクロプロピル又はシクロブチルであり、好ましくは、重水素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノまたはシクロプロピルである。

【０１４０】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－７－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのＲ^{3a}で置換されており、Ｒ^{3a}は、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、シアノメチル、２－シアノエチル、２－シアノプロパン－２－イル、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、１－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシプロパンン－２－イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロプロパン－２－イル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、シクロプロピル、２，２－　ジフルオロシクロプロピル、１－フルオロシクロプロピル、２－フルオロシクロプロピル又はシクロブチルであり、好ましくは、重水素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノまたはシクロプロピルである。

【０１４１】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル又はチエノ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのＲ^{3a}で置換されており、Ｒ^{3a}は、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、シアノメチル、２－シアノエチル、２－シアノプロパン－２－イル、ヒドロキシメチル、２－　ヒドロキシエチル、１－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシプロパンン－２－イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロプロパン－２－イル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、シクロプロピル、２，２－ジフルオロシクロプロピル、１－フルオロシクロプロピル、２－フルオロシクロプロピル又はシクロブチルであり、好ましくは重水素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノまたはシクロプロピルである。

【０１４２】

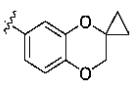
いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、

－フェニル、２－（トリフルオロメトキシ）フェニル、２－メトキシフェニル、２－（メトキシメチル）フェニル、２－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２－（メトキシメチル）フェニル、４－フルオロ－２－メトキシフェニル、４－フルオロ－２－メチルフェニル、２－ブロモ－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（メチルスルホニル）フェニル、４－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２クロロ－４－フルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、２－エトキシ－４－フルオロフェニ

ル、４－フルオロ－２－イソプロポキシフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル、２－（ジフルオロメトキシ）－４－フルオロフェニル、２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシエチル）フェニル、４－シクロプロピル－２－メトキシフェニル、２－エチル－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２－メトキシ－４－フルオロフェニル、２－（１，１－ジフルオロエチル）－４－フルオロフェニル、２－シアノ－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－３－（メトキシメチル）フェニル、３－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２，６－ジメトキシフェニル、２，４－ジフルオロ－６－メトキシフェニル、２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル、４－シクロプロピルフェニル、４－メトキシフェニル、４－フルオロフェニル、４－シクロプロピル－フェニル、４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－メチルフェニル、４－（ジフルオロメチル）フェニル、４－イソプロポキシフェニル、２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル、３－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－３－メトキシフェニル、２，６－ジフルオロフェニル、４－（トリフルオロメトキシ）フェニル、４－アセチルアミノフェニル、４－フルオロ－２－（１－メトキシエチル）フェニル、２－（シアノメチル）－４－フルオロフェニル、３，４－ジフルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２－カルバモイル－４－フルオロフェニル、２－メトキシカルボニル－４－フルオロフェニル、２－（ジメチルカルバモイル）－４－フルオロフェニル、２－（（ジフルオロメトキシ）メチル）－４－フルオロフェニル、２－（１－（ジフルオロメトキシ）エチル）－４－フルオロフェニル、２－（アゼチジン－１－イル）－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（２－メトキシプロパン－２－イル）フェニル、３－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２－（１－メトキシシクロプロピル）フェニル、４－フルオロ－２－（オキシラン－２－イル）フェニル、４－フルオロ－２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）フェニル、４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシアゼチジン－３－イル）フェニル、４－シクロプロピル－２－メトキシフェニル、２－エチル－４－フルオロフェニル、２，６－ジフルオロ－４－メトキシフェニル、２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニルであり、又はナフタレン－２－イルであり、又は、

－ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、３，３－ジフルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキサン－４－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル又は

【化１８】



であり、又は、

－テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、１，４－ジオキシン－２－イル、１，４－ジオキシン－３－イル、ピペリジン－２－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペラジン－２－イル、ピペラジン－３－イル、１，２－ジヒドロピリジン－３－イル、１，２－ジヒドロピリジン－４－イル、１，２－ジヒドロピリジン－５－イル又は１，２－ジヒドロピリジン－６－イルであり、又は、

－クロマン－２－イル、クロマン－３－イル又はクロマン－４－イルであり、又は、

－１Ｈ－ピラゾール－３－イル、１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－エチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１Ｈ－イミダゾール－４－イル、１Ｈ－イミダゾール－５－イル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－２－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、１Ｈ－インドール－２－イル、１Ｈ－インドール－３－イル、１Ｈ－インドール－４－イル、１Ｈ－インドール－５－イル、１Ｈ－インドール－６－イル、１Ｈ－インドール－７－イル、３－メトキシピリジン－２－イル、６－イソプロポキシピリジン－３－イル、２－メトキシピリジン－３－イル、２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル、６－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル、３－メトキシピリジン－４－イル、３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル、５－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル、５クロロ－１－エチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１－エチル－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－エチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１－エチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、３クロロ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－エチル－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、５－イソプロポキシピリジン－２－イル、６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル、３，５－ジフルオロピリジン－２－イル、３，５－ジフルオロピリジン－４－イル、１－エチル－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル、５－フルオロピリジン－２－イル、ピラジン－２－イル、３－（トリフルオロメチル）ピリダジン－４－イル、６－シクロプロピルピリジン－３－イル、６－シクロブチルピリジン－３－イル、６－イソプロピルピリジン－３－イル、６－シアノピリジン－３－イル、６－（２－シアノプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル、６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル、６－シクロプロピル－２－フルオロピリジン－３－イル、６－メトキシピリジン－３－イル、６－（２－フルオロプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル、５－メトキシピリジン－２－イル、５－シクロプロピルピリジン－２－イル、６－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）ピリジン－３－イル、５－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル、５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル、６－（１－フルオロシクロプロピル）ピリジン－３－イル、６－（２－フルオロシクロプロピル）ピリジン－３－イル又は２－シクロプロピルピリミジン－５－イルであり、又は、

－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－７－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル、２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－フルオロ－２－メチルベンゾ［

ｄ］チアゾール－６－イル、６－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、７－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、キノリン－２－イル、キノリン－３－イル、キノリン－４－イル、キノリン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－１－イル、イソキノリン－３－イル、イソキノリン－４－イル、イソキノリン－５－イル、イソキノリン－６－イル、イソキノリン－７－イル、イソキノリン－８－イル、キノキサリン－２－イル、キノキサリン－３－イル、キノキサリン－４－イル、キノキサリン－５－イル、キノキサリン－６－イル、キノキサリン－７－イル、キノキサリン－８－イル、１，８－ナフチリジン－２－イル、１，８－ナフチリジン－３－イル、１，８－ナフチリジン－４－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－８－イル、３－メチルキノキサリン－６－イル、３－メトキシキノキサリン－６－イル、キノキサリン－６－イル－２，３－ｄ２、１－エチル－１Ｈ－インドール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、３－エチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、３－シクロプロピルキノキサリン－６－イルであり、

－３－アミノキノキサリン－６－イル、３－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－ビスフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－（１，１－ビスフルオロエチル）キノキサリン－６－イル、２－重水素－３－メチルキノキサリン－６－イル、２－重水素－３－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－５－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－７－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－５－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－メチル－７－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、１－エチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、２，３－ジメチル－キノキサリン－６－イル、３－エチル－キノキサリン－６－イル、３クロロ－キノキサリン－６－イル、４－メトキシ－キノキサリン－６－イル、３－（ジフルオロメチル）キノキサリン－６－イル、３－（１，１－ジフルオロエチル）キノキサリン－６－イル又は３－シクロプロピル－キノキサリン－６－イルであり、又はシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－イル又は６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［７］アンヌレン－５－イルであり、又は、

－チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル、２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、２－メチルチアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、２－メチルチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、２－メチルチエノ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル、２－フルオロチエノ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル又は２－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イルである。

【０１４３】

いくつかの実施形態において、Cy^1は、２－（トリフルオロメトキシ）フェニル、２－メトキシフェニル、２－（メトキシメチル）フェニル、２－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２－（メトキシメチル）フェニル、４－フルオロ－２－メトキシフェニル、４－フルオロ－２－（メトキシメチル）フェニル、４－フルオロ－２－メチル

フェニル、２－ブロモ－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（メチルスルホニル）フェニル、４－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２クロロ－４－フルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、２－エトキシ－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－イソプロポキシフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル、２－（ジフルオロメトキシ）－４－フルオロフェニル、２－（ジフルオロメトキシ）－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシエチル）フェニル、４－シクロプロピル－２－メトキシフェニル、２－エチル－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２－メトキシ－４－フルオロフェニル、２－（１，１－ジフルオロエチル）－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－３－（メトキシメチル）フェニル、３－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２，６－ジメトキシフェニル、２，４－ジフルオロ－６－メトキシフェニル、２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソ―ル－４－イル、３－メトキシピリジン－２－イル、２－メトキシピリジン－３－イル、２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル、６－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル、３－メトキシピリジン－４－イル、５－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル、５クロロ－１－エチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１－エチル－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－エチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１－エチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、３クロロ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－エチル－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、キノリン－３－イル、キノリン－２－イル、キノキサリン－６－イル、３－メチルキノキサリン－６－イル、３－メチルキノキサリン－６－イル、３－メチルキノキサリン－６－イル、３－シクロプロピルキノキサリン－６－イル、３－アミノキノキサリン－６－イル、３－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－ビスフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－（１，１－ビスフルオロエチル）キノキサリン－６－イル、２－重水素－３－メチルキノキサリン－６－イル、２－重水素－３－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－５－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－７－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－５－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－メチル－７－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、キノキサリン－６－イル－２，３－ｄ２、１－エチル－１Ｈ－インドール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、３－エチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１－エチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、３－メトキシキノキサリン－６－イル、３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル、４－シクロプロピルフェニル、４－メトキシフェニル、４－フルオロフェニル、４－シクロプロピル－フェニル、４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－メチルフェニル、４－（ジフルオロメチル）フェニル、４－イソプロポキシフェニル、２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、３－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－３－メトキシフェニル、２

，６－ジフルオロフェニル、２，６－ジフルオロ－４－メトキシフェニル、２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル、ナフタレン－２－イル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル、クロマン－４－イル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル、５－イソプロポキシピリジン－２－イル、６－イソプロポキシピリジン－３－イル、６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル、３，５－ジフルオロピリジン－２－イル、３，５－ジフルオロピリジン－４－イル、１－エチル－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル、キノリン－２－イル、イソキノリン－３－イル、イソキノリン－６－イル、イソキノリン－７－イル、１，８－ナフチリジン－２－イル、キノキサリン－６－イル、キノキサリン－２－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－３－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル、２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、２－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、２－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、２－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、４－（トリフルオロメトキシ）フェニル、４－フルオロフェニル、４－アセチルアミノフェニル、２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、５－フルオロピリジン－２－イル、ピラジン－２－イル、ピリミジン－２－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－７－イル、キノキサリン－６－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、又はピリミジン－４－イルである。

【０１４４】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル又は２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルである。

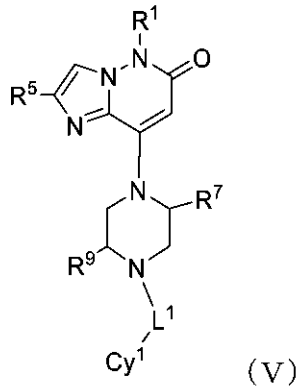
【０１４５】

第２態様

【０１４６】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は式（Ｖ）の化合物であり、

【化１９】



（Ｖ）

式中、変数は本明細書で定義される通りである。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、メチル、メチル－ｄ３、エチル、イソプロピル、２－ヒドロキシエチル、２－メトキシエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル又はシクロプロピルメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、水素、メチル、エチル又はメチル－ｄ３である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、メチル又はメチル－ｄ３である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}はメチルで

ある。

【０１４８】

いくつかの実施形態において、R^5は水素、ＣＮ－CH_2－、－CH_2Ｃ（Ｏ）－ＯＭｅ、－ＣＨ（CH_3）ＣＮ、オキシラン－２－イルメチル－、プロパ－２－イン－１－イル、ブタ－２－イン－１－イル、プロパ－１－エン－２－イル、－CH_2－ＯＨ、－ＣＨ（CH_3）ＣＮ、－CH_2－Ｏ－CH_3、－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－CH_3、－CH_2－Ｎ（CH_3）$_2$、－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－CH_3、－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）－CH_3、－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－CH_3又は－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－CH_3である。いくつかの実施形態において、R^5は、ＣＮ－CH_2－、プロパ－２－イン－１－イル、ブタ－２－イン－１－イル又はプロパ－１－エン－２－イル、－CH_2－ＯＨ、－ＣＨ（CH_3）ＣＮ、－CH_2－Ｏ－CH_3、－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－CH_3、－CH_2－Ｎ（CH_3）$_2$、－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－CH_3、－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）－CH_3、－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－CH_3又は－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－CH_3である。いくつかの実施形態において、R^5は、ＣＮ－CH_2－、－CH_2－ＯＨ、－ＣＨ（CH_3）ＣＮ、－CH_2－Ｏ－CH_3、－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－CH_3、－CH_2－Ｎ（CH_3）$_2$、－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－CH_3、－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）－CH_3、－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－CH_3又は－CH_2－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－CH_3である。いくつかの実施形態において、R^5は、ＣＮ－CH_2－である。

【０１４９】

いくつかの実施形態において、R^7はメチルであり、且つR^9はメチルである。いくつかの実施形態において、R^7はエチルであり、且つR^9はエチルである。いくつかの実施形態において、R^7はメチルであり、且つR^9はエチルである。いくつかの実施形態において、R^7はエチルであり、且つR^9はメチルである。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、L^1は、－CH_2－又は－ＣＨ（CH_3）－である。いくつかの実施形態において、L^1は－ＣＨ（CH_3）－である。

【０１５１】

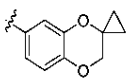
いくつかの実施形態において、Cy^1は、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換アリール、非置換又は置換ヘテロシクリル、又は非置換又は置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、Cy^1は、任意に１つ、２つ、又は３つの置換基R^{3a}で置換されており、R^{3a}は、重水素、フッ素、臭素、塩素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、メチルスルホニル、ジフルオロ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、１－ヒドロキシエチル、エチル、１，１－ジフルオロエチル、シアノ、ジメトキシ、ジクロロ、シクロプロピル－、アセトアミド、１－メトキシエチル、シアノメチル、カルバモイル、メトキシカルボニル、ジメチルカルバモイル、（ジフルオロメトキシ）メチル、アミノ、１－（ジフルオロメトキシ）エチル、アゼチジン－１－イル、２－メトキシプロパン－２－イル、１－メトキシシクロプロピル、オキセタン－３－イル、１－メチルアゼチジン－３－イル又は１－ヒドロキシアゼチジン－３－イルから選択される。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、Cy^1は、単環又は複数の縮合環を有する６～１４個の炭素原子のアリールであって、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されている。いくつかの実施形態において、前記芳香族炭素環式基は、フェニル、ナフチル又はアントリル、インダニル又はテトラヒドロナフチルであり、それは非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されている。

【０１５３】

いくつかの実施形態において、Cy^1はフェニルである。いくつかの実施形態において、Cy^1はフェニルであり、それは４位において本明細書に開示されるR^{3a}で置換されており、且つ別の位置において、任意にR^{3a}で置換されている。

【０１５４】
いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}はナフチルである。いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、ナフタレン－１－イル、ナフタレン－２－イル、ナフタレン－３－イル、ナフタレン－４－イルである。
【０１５５】
いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、‐ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、３，３－ジフルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル又は
【化２０】

である。
【０１５６】
いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、単環式５員～９員ヘテロシクリル又は二環式７員～１０員ヘテロシクリルであり、それは非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのＲ^{3a}で置換されており、Ｒ^{3a}は、重水素、アルコキシ、アルキル、ハロゲン、Ｒ^{3b}－ＳＯ$_{2}$－、シクロアルキル、シアノ、Ｒ^{3b}－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{3c}）－、Ｎ（Ｒ^{3b}Ｒ^{3c}）－Ｃ（Ｏ）－、Ｎ（Ｒ^{3b}Ｒ^{3c}）、Ｒ^{3b}－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－又はヘテロシクリルから選択され、アルキル又はアルコキシにおける前記アルキル部分は、非置換であるか、又はハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ又はシアノで置換されており、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、Ｒ^{3b}及びＲ^{3c}は、それぞれ独立して水素又はアルキルであり、好ましくは、Ｒ^{3a}は、アルコキシ、ハロゲンで置換されたアルコキシ、アルコキシアルキル－、アルキル、ハロゲン置換アルキル、ハロゲン、Ｒ^{3b}－ＳＯ$_{2}$－、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル－、シアノ、Ｒ^{3b}－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{3c}）－、シアノ基置換アルキル、Ｎ（Ｒ^{3b}Ｒ^{3c}）－Ｃ（Ｏ）－、Ｒ^{3b}－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－又はヘテロシクリルであり、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、Ｒ^{3b}及びＲ^{3c}は、それぞれ独立して水素又はアルキルである。いくつかの実施形態において、前記単環式５員～９員ヘテロシクリルは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、１，４－ジオキサニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はジヒドロピリジニルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの本明細書に開示されるＲ^{3a}で置換されている。いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、１，４－ジオキシン－２－イル、１，４－ジオキシン－３－イル、ピペリジン－１－イル、ピペリジン－２－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペラジン－１－イル、ピペラジン－２－イル、ピペラジン－３－イル、ピペラジン－４－イル、１，２－ジヒドロピリジン－３－イル、１，２－ジヒドロピリジン－４－イル、１，２－ジヒドロピリジン－５－イル又は１，２－ジヒドロピリジン－６－イルである。
【０１５７】
いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、ピペリジニル（例えば、ピペリジン－１－イル）又はピペラジニル（例えば、ピペラジン－４－イル）であり、それは４位において本明細書に開示されるＲ^{3a}で置換され、且つ別の位置で、任意にＲ^{3a}で置換される。

【０１５８】
いくつかの実施形態において、前記二環式７員～１０員ヘテロシクリルはクロマン基であり、好ましくはクロマン－２－イル、クロマン－３－イル又はクロマン－４－イルである。
【０１５９】
いくつかの実施形態において、Cy^1は、単環式５員～９員ヘテロアリール又は二環式７員～１０員ヘテロアリールであり、それは非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されており、R^{3a}は、重水素、アルコキシ、アルキル、ハロゲン、$R^{3b}-SO_2-$、シクロアルキル、シアノ、$R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-$、$N(R^{3b}R^{3c})-C(O)-$、$N(R^{3b}R^{3c})$、$R^{3b}-O-C(O)-$又はヘテロシクリルから選択され、アルキル又はアルコキシにおける前記アルキル部分は、非置換であるか、又はハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ又はシアノで置換されており、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、好ましくは、R^{3a}は、重水素、アルコキシ、ハロゲン置換アルコキシ、アルコキシアルキル－、アルキル、ハロゲン置換アルキル、ハロゲン、$R^{3b}-SO_2-$、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル－、シアノ基、$R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-$、シアノ置換アルキル、$N(R^{3b}R^{3c})-C(O)-$、$N(R^{3b}R^{3c})-$、$R^{3b}-O-C(O)-$又はヘテロシクリルから選択され、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、より好ましくは、R^{3a}は、重水素、フッ素、臭素、塩素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、メチルスルホニル、ジフルオロ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、１－ヒドロキシエチル、エチル、１，１－ジフルオロエチル、シアノ、ジメトキシ、ジクロロ、シクロプロピル－、アセトアミド、１－メトキシエチル、シアノメチル、カルバモイル、メトキシカルボニル、ジメチルカルバモイル、（ジフルオロメトキシ）メチル、アミノ、１－（ジフルオロメトキシ）エチル、アゼチジン－１－イル、２－メトキシプロパン－２－イル、１－メトキシシクロプロピル、オキセタン－３－イル、１－メチルアゼチジン－３－イル又は１－ヒドロキシアゼチジン－３－イルから選択される。
【０１６０】
いくつかの実施形態において、前記単環式５員～９員ヘテロアリールは、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、またはピリダジニルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの本明細書に開示されるR^{3a}で置換されている。いくつかの実施形態において、前記単環式５員～９員ヘテロアリールは、１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１Ｈ－イミダゾール－４－イル、１Ｈ－イミダゾール－５－イル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－２－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、１Ｈ－インドール－２－イル、１Ｈ－インドール－３－イル、１Ｈ－インドール－４－イル、１Ｈ－インドール－５－イル、１Ｈ－インドール－６－イル、１Ｈ－インドール－７－イル、ピラジン－２－イル又はピリダジン－４－イル，各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの本明細書に開示されるR^{3a}で置換されている。
【０１６１】
いくつかの実施形態において、前記二環式７員～１０員ヘテロアリールは、インドリル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、ジオキシノピリジニル、キノキサリニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジニル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジル、またはチエノ［３，２－ｂ］ピリジルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの本明細書に開示されるR^{3a}で置換され

ている。いくつかの実施形態において、前記二環式７員～１０ヘテロアリールは、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－７－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル、キノリン－２－イル、キノリン－３－イル、キノリン－４－イル、キノリン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－１－イル、イソキノリン－３－イル、イソキノリン－４－イル、イソキノリン－５－イル、イソキノリン－６－イル、イソキノリン－７－イル、イソキノリン－８－イル、キノキサリン－２－イル、キノキサリン－３－イル、キノキサリン－４－イル、キノキサリン－５－イル、キノキサリン－６－イル、キノキサリン－７－イル、キノキサリン－８－イル、１，８－ナフチリジン－２－イル、１，８－ナフチリジン－３－イル、１，８－ナフチリジン－４－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－８－イル、キノキサリン－６－イル－２，３－ｄ２、１Ｈ－インドール－２－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－２－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－７－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－７－イルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの本明細書に開示されるR^{3a}で置換されている。

【０１６２】

いくつかの実施形態において、Cy^1は、キノキサリン基、例えば、キノキサリン－２－イル、キノキサリン－３－イル、キノキサリン－４－イル、キノキサリン－５－イル、キノキサリン－６－イル、キノキサリン－７－イル、キノキサリン－８－イルであり、好ましくはキノキサリン－６－イルであり、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されており、R^{3a}は、重水素、アルコキシ、アルキル、ハロゲン、$R^{3b}-SO_2-$、シクロアルキル、シアノ、$R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-$、$N(R^{3b}R^{3c})-C(O)-$、$N(R^{3b}R^{3c})$、$R^{3b}-O-C(O)-$又はヘテロシクリルから選択され、アルキル又はアルコキシにおける前記アルキル部分は非置換であるか、又は

ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ又はシアノ基で置換されており、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、好ましくは、R^{3a}は、重水素、アルコキシ、ハロゲン置換アルコキシ、アルコキシアルキル－、アルキル、ハロゲン置換アルキル、ハロゲン、$R^{3b}-SO_2-$、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル－、シアノ、$R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-$、シアノ置換アルキル、$N(R^{3b}R^{3c})-C(O)-$、$N(R^{3b}R^{3c})-$、$R^{3b}-O-C(O)-$又はヘテロシクリルから選択され、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、より好ましくは、R^{3a}は、重水素、フッ素、臭素、塩素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、メチルスルホニル、ジフルオロ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、１－ヒドロキシエチル、エチル、１，１－　ジフルオロエチル、シアノ、ジメトキシ、ジクロロ、シクロプロピル－、アセトアミド、１－メトキシエチル、シアノメチル、カルバモイル、メトキシカルボニル、ジメチルカルバモイル、（ジフルオロメトキシ）メチル、アミノ、１－（ジフルオロメトキシ）エチル、アゼチジン－１－イル、２－メトキシプロパン－２－イル、１－メトキシシクロプロピル、オキセタン－３－イル、１－メチルアゼチジン－３－イル又は１－ヒドロキシアゼチジン－３－イルから選択される。

【０１６３】

いくつかの実施形態において、Cy^1は、キノキサリン－６－イルであり、それは非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されており、R^{3a}は、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、シアノメチル、２－シアノエチル、２－シアノプロパン－２－イル、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、１－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシプロパン－２－イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロプロパン－２－イル、メトキシであり、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、シクロプロピル、２，２－ジフルオロシクロプロピル、１－フルオロシクロプロピル、２－フルオロシクロプロピル又はシクロブチルであり、好ましくは、重水素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノまたはシクロプロピルである。いくつかの実施形態において、Cy^1は、キノキサリン－６－イル又は３－メチル－キノキサリン－６－イルである。

【０１６４】

いくつかの実施形態において、Cy^1は、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル又はベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されており、R^{3a}は、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、シアノメチル、２－シアノエチル、２－シアノプロパン－２－イル、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、１－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシプロパン－２－イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロプロパン－２－イル、メトキシであり、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、シクロプロピル、２，２－ジフルオロシクロプロピル、１－フルオロシクロプロピル、２－フルオロシクロプロピル又はシクロブチルであり、好ましくは、重水素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノまたはシクロプロピルである。

【０１６５】

いくつかの実施形態において、Cy^1は、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－７－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル又はチアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されており、R^{3a}は、重水素、メチル、

エチル、イソプロピル、シアノメチル、２－シアノエチル、２－シアノプロパン－２－イル、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、１－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシプロパン－２－イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロプロパン－２－イル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、シクロプロピル、２，２－ ジフルオロシクロプロピル、１－フルオロシクロプロピル、２－フルオロシクロプロピル又はシクロブチルであり、好ましくは、重水素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノまたはシクロプロピルである。

【０１６６】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル又はチエノ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのＲ^{3a}で置換されており、Ｒ^{3a}は、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、シアノメチル、２－シアノエチル、２－シアノプロパン－２－イル、ヒドロキシメチル、２－ ヒドロキシエチル、１－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシプロパン－２－イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロプロパン－２－イル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、シクロプロピル、２，２－ジフルオロシクロプロピル、１－フルオロシクロプロピル、２－フルオロシクロプロピル又はシクロブチルであり、好ましくは重水素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノまたはシクロプロピルである。

【０１６７】

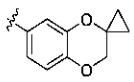
いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、

－フェニル、２－（トリフルオロメトキシ）フェニル、２－メトキシフェニル、２－（メトキシメチル）フェニル、２－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２－（メトキシメチル）フェニル、４－フルオロ－２－メトキシフェニル、４－フルオロ－２－メチルフェニル、２－ブロモ－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（メチルスルホニル）フェニル、４－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２クロロ－４－フルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、２－エトキシ－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－イソプロポキシフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル、２－（ジフルオロメトキシ）－４－フルオロフェニル、２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシエチル）フェニル、４－シクロプロピル－２－メトキシフェニル、２－エチル－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２－メトキシ－４－フルオロフェニル、２－（１，１－ジフルオロエチル）－４－フルオロフェニル、２－シアノ－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－３－（メトキシメチル）フェニル、３－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２，６－ジメトキシフェニル、２，４－ジフルオロ－６－メトキシフェニル、２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル、４－シクロプロピルフェニル、４－メトキシフェニル、４－フルオロフェニル、４－シクロプロピル－フェニル、４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－メチルフェニル、４－（ジフルオロメチル）フェニル、４－イソプロポキシフェニル、２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル、３－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－３－メトキシフェニル、２，６－ジフルオロフェニル、４－（トリフルオロメトキシ）フェニル、４－アセチルアミノフェニル、４－フルオロ－２－（１－メトキシエチル）フェニル、２－（シアノメチル）－４－フルオロフェニル、３，４－ジフルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２－カルバモイル－４－フルオロフェニル、２－メトキシカルボニル－４－フルオロフェニル、２－（ジメチルカルバモイル）－４－フルオロフェニル、２－（（ジフルオロメトキシ）メチル）－４－フルオロフェニル、２－（１－（ジフルオロメトキシ）エチル）－４－フルオロフェニル、２－（アゼチジン－１－イル）－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（２－メトキシプロパン－２

－イル）フェニル、３－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２－（１－メトキシシクロプロピル）フェニル、４－フルオロ－２－（オキシラン－２－イル）フェニル、４－フルオロ－２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）フェニル、４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシアゼチジン－３－イル）フェニル、４－シクロプロピル－２－メトキシフェニル、２－エチル－４－フルオロフェニル、２－メトキシ－４－フルオロフェニル、２，６－ジフルオロ－４－メトキシフェニル、２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル、又はナフタレン－２－イルであり、又は、

－ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、３，３－ジフルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル又は

【化２１】



であり、又は、

－テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、１，４－ジオキシン－２－イル、１，４－ジオキシン－３－イル、ピペリジン－２－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペラジン－２－イル、ピペラジン－３－イル、１，２－ジヒドロピリジン－３－イル、１，２－ジヒドロピリジン－４－イル、１，２－ジヒドロピリジン－５－イル又は１，２－ジヒドロピリジン－６－イルであり、又は、

－クロマン－２－イル、クロマン－３－イル又はクロマン－４－イルであり、又は、

－１Ｈ－ピラゾール－３－イル、１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－エチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１Ｈ－イミダゾール－４－イル、１Ｈ－イミダゾール－５－イル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－２－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、１Ｈ－インドール－２－イル、１Ｈ－インドール－３－イル、１Ｈ－インドール－４－イル、１Ｈ－インドール－５－イル、１Ｈ－インドール－６－イル、１Ｈ－インドール－７－イル、３－メトキシピリジン－２－イル、６－イソプロポキシピリジン－３－イル、２－メトキシピリジン－３－イル、２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル、６－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル、３－メトキシピリジン－４－イル、３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル、５－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル、５クロロ－１－エチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１－エチル－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－エチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１－エチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、３クロロ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－エチル－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、５－イソプロポキシピリジン－２－イル、６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル、３，５－ジフルオロピリジン－２－イル、３，５－ジフルオロピリジン－４－イル、１－エチル－４－シアノ基－１Ｈ－ピラゾール－３－イル、５－フルオロピリジン－２－イル、ピラジン－２－イル、３－（トリフルオロメチル

）ピリダジン－４－イル、６－シクロプロピルピリジン－３－イル、６－シクロブチルピリジン－３－イル、６－イソプロピルピリジン－３－イル、６－シアノピリジン－３－イル、６－（２－シアノプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル、６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル、６－シクロプロピル－２－フルオロピリジン－３－イル、６－メトキシピリジン－３－イル、６－（２－フルオロプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル、５－メトキシピリジン－２－イル、５－シクロプロピルピリジン－２－イル、６－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）ピリジン－３－イル、５－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル、５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル、６－（１－フルオロシクロプロピル）ピリジン－３－イル、６－（２－フルオロシクロプロピル）ピリジン－３－イル又は２－シクロプロピルピリミジン－５－イル、又は－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－７－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル、キノリン－２－イル、キノリン－３－イル、キノリン－４－イル、キノリン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－１－イル、イソキノリン－３－イル、イソキノリン－４－イル、イソキノリン－５－イル、イソキノリン－６－イル、イソキノリン－７－イル、イソキノリン－８－イル、キノキサリン－２－イル、キノキサリン－３－イル、キノキサリン－４－イル、キノキサリン－５－イル、キノキサリン－６－イル、キノキサリン－７－イル、キノキサリン－８－イル、１，８－ナフチリジン－２－イル、１，８－ナフチリジン－３－イル、１，８－ナフチリジン－４－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－８－イル、３－メチルキノキサリン－６－イル、３－メトキシキノキサリン－６－イル、キノキサリン－６－イル－２，３－ｄ２、１－エチル－１Ｈ－インドール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、３－エチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、３－シクロプロピルキノキサリン－６－イル、３－アミノキノキサリン－６－イル、３－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－ビスフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－（１，１－ビスフルオロエチル）キノキサリン－６－イル、２－重水素－３－メチルキノキサリン－６－イル、２－重水素－３－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－５－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－７－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－５－トリフルオロメチルキノキサリン－６

－イル、３－メチル－７－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、１－エチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、２，３－ジメチル－キノキサリン－６－イル、３－エチル－キノキサリン－６－イル、３クロロ－キノキサリン－６－イル、４－メトキシ－キノキサリン－６－イル、３－（ジフルオロメチル）キノキサリン－６－イル、３－（１，１－ジフルオロエチル）キノキサリン－６－イル又は３－シクロプロピル－キノキサリン－６－イル、又はシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－イル又は６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［７］アンヌレン－５－イルである。

【０１６８】

いくつかの実施形態において、Cy^1は、２－（トリフルオロメトキシ）フェニル、２－メトキシフェニル、２－（メトキシメチル）フェニル、２－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２－（メトキシメチル）フェニル、４－フルオロ－２－メトキシフェニル、４－フルオロ－２－（メトキシメチル）フェニル、４－フルオロ－２－メチルフェニル、２－ブロモ－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（メチルスルホニル）フェニル、４－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２クロロ－４－フルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、２－エトキシ－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－イソプロポキシフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル、２－（ジフルオロメトキシ）－４－フルオロフェニル、２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシエチル）フェニル、４－シクロプロピル－２－メトキシフェニル、２－エチル－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２－メトキシ－４－フルオロフェニル、２－（１，１－ジフルオロエチル）－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－３－（メトキシメチル）フェニル、３－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２，６－ジメトキシフェニル、２，４－ジフルオロ－６－メトキシフェニル、２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソ―ル－４－イル、３－メトキシピリジン－２－イル、２－メトキシピリジン－３－イル、２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル、６－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル、３－メトキシピリジン－４－イル、５－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル、５クロロ－１－エチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１－エチル－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－エチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１－エチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、３クロロ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－エチル－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、キノリン－３－イル、キノリン－２－イル、キノキサリン－６－イル、３－メチルキノキサリン－６－イル、３－メチルキノキサリン－６－イル、３－メチルキノキサリン－６－イル、３－シクロプロピルキノキサリン－６－イル、３－アミノキノキサリン－６－イル、３－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－ビスフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－（１，１－ビスフルオロエチル）キノキサリン－６－イル、２－重水素－３－メチルキノキサリン－６－イル、２－重水素－３－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－５－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－７－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－５－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－メチル－７－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、キノキサリン－６－イル－２，３－ｄ２、１－エチル－１Ｈ－インドール－

２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、３－エチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１－エチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、３－メトキシキノキサリン－６－イル、３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル、４－シクロプロピルフェニル、４－メトキシフェニル、４－フルオロフェニル、４－シクロプロピル－フェニル、４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－メチルフェニル、４－（ジフルオロメチル）フェニル、４－イソプロポキシフェニル、２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、３－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－３－メトキシフェニル、２，６－ジフルオロフェニル、２，６－ジフルオロ－４－メトキシフェニル、２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル、ナフタレン－２－イル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル、クロマン－４－イル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル、５－イソプロポキシピリジン－２－イル、６－イソプロポキシピリジン－３－イル、６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル、３，５－ジフルオロピリジン－２－イル、３，５－ジフルオロピリジン－４－イル、１－エチル－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル、キノリン－２－イル、イソキノリン－３－イル、イソキノリン－６－イル、イソキノリン－７－イル、１，８－ナフチリジン－２－イル、キノキサリン－６－イル、キノキサリン－２－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－３－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル、２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、２－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、２－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、２－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、４－（トリフルオロメトキシ）フェニル、４－フルオロフェニル、４－アセチルアミノフェニル、２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、５－フルオロピリジン－２－イル、ピラジン－２－イル、ピリミジン－２－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－７－イル、キノキサリン－６－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、又はピリミジン－４－イルである。

【０１６９】

いくつかの実施形態において、Cy^1は、４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル又は２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルである。

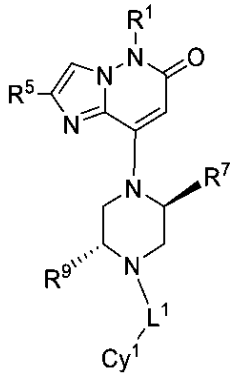
【０１７０】

第３態様

【０１７１】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は式（ＶＩ）の化合物であり、

【化２２】



（ＶＩ）

式中、変数は本明細書で定義される通りである。

【０１７２】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、メチル、メチル－ｄ３、エチル、イソプロピル、２－ヒドロキシエチル、２－メトキシエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル又はシクロプロピルメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、水素、メチル、エチル又はメチル－ｄ３である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、メチル又はメチル－ｄ３である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}はメチルである。

【０１７３】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{5}は水素、ＣＮ－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）－ＯＭｅ、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＮ、オキシラン－２－イルメチル－、プロパ－２－イン－１－イル、ブタ－２－イン－１－イル、プロパ－１－エン－２－イル、－ＣＨ$_{2}$－ＯＨ、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｓ（＝Ｏ）－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－ＣＨ$_{3}$又は－ＣＨ$_{2}$－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－ＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{5}は、ＣＮ－ＣＨ$_{2}$－、プロパ－２－イン－１－イル、ブタ－２－イン－１－イル又はプロパ－１－エン－２－イル、－ＣＨ$_{2}$－ＯＨ、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｓ（＝Ｏ）－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－ＣＨ$_{3}$又は－ＣＨ$_{2}$－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－ＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{5}は、ＣＮ－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－ＯＨ、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｓ（＝Ｏ）－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－ＣＨ$_{3}$又は－ＣＨ$_{2}$－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－ＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{5}は、ＣＮ－ＣＨ$_{2}$－である。

【０１７４】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{7}はメチルであり、且つＲ^{9}はメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{7}はエチルであり、且つＲ^{9}はエチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{7}はメチルであり、且つＲ^{9}はエチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{7}はエチルであり、且つＲ^{9}はメチルである。

【０１７５】

いくつかの実施形態において、Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－又は－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－である。いくつかの実施形態において、Ｌ^{1}は－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－である。

【０１７６】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換アリール、非置換又は置換ヘテロシクリル、又は非置換又は置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、任意に１つ、２つ、又は３つの置換基Ｒ^{3}

^{a}で置換されており、R^{3a}は、重水素、フッ素、臭素、塩素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、メチルスルホニル、ジフルオロ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、１－ヒドロキシエチル、エチル、１，１－ジフルオロエチル、シアノ、ジメトキシ、ジクロロ、シクロプロピル－、アセトアミド、１－メトキシエチル、シアノメチル、カルバモイル、メトキシカルボニル、ジメチルカルバモイル、（ジフルオロメトキシ）メチル、アミノ、１－（ジフルオロメトキシ）エチル、アゼチジン－１－イル、２－メトキシプロパン－２－イル、１－メトキシシクロプロピル、オキセタン－３－イル、１－メチルアゼチジン－３－イル又は１－ヒドロキシアゼチジン－３－イルから選択される。

【０１７７】

いくつかの実施形態において、Cy^{1}は、単環又は複数の縮合環を有する６～１４個の炭素原子のアリールであって、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されている。いくつかの実施形態において、前記芳香族炭素環式基は、フェニル、ナフチル又はアントリル、インダニル又はテトラヒドロナフチルであり、それは非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されている。

【０１７８】

いくつかの実施形態において、Cy^{1}はフェニルである。いくつかの実施形態において、Cy^{1}はフェニルであり、それは４位において本明細書に開示されるR^{3a}で置換されており、且つ別の位置において、任意にR^{3a}で置換されている。

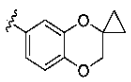
【０１７９】

いくつかの実施形態において、Cy^{1}はナフチルである。いくつかの実施形態において、Cy^{1}は、ナフタレン－１－イル、ナフタレン－２－イル、ナフタレン－３－イル、ナフタレン－４－イルである。

【０１８０】

いくつかの実施形態において、Cy^{1}は、‐ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、３，３－ジフルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル又は

【化２３】



である。

【０１８１】

いくつかの実施形態において、Cy^{1}は、単環式５員～９員ヘテロシクリル又は二環式７員～１０員ヘテロシクリルであり、それは非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されており、R^{3a}は、重水素、アルコキシ、アルキル、ハロゲン、$R^{3b}-SO_2-$、シクロアルキル、シアノ、$R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-$、$N(R^{3b}R^{3c})-C(O)-$、$N(R^{3b}R^{3c})$、$R^{3b}-O-C(O)-$又はヘテロシクリルから選択され、アルキル又はアルコキシにおける前記アルキル部分は、非置換であるか、又はハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ又はシアノで置換されており、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して水素又はアルキルであり、好ましくは、R^{3a}は、アルコキシ、ハロゲンで置換されたアルコキシ、アルコキシアルキル－、アルキル、ハロゲン置換アルキル、ハロゲン、$R^{3b}-SO_2-$、シクロ

アルキル、ヒドロキシアルキル－、シアノ、R^{3b}－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{3c}）－、シアノ基置換アルキル、Ｎ（$R^{3b}R^{3c}$）－Ｃ（Ｏ）－、R^{3b}－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－又はヘテロシクリルであり、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して水素又はアルキルである。いくつかの実施形態において、前記単環式５員～９員ヘテロシクリルは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、１，４－ジオキサニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はジヒドロピリジニルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの本明細書に開示されるR^{3a}で置換されている。いくつかの実施形態において、Cy^1は、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、１，４－ジオキシン－２－イル、１，４－ジオキシン－３－イル、ピペリジン－１－イル、ピペリジン－２－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペラジン－１－イル、ピペラジン－２－イル、ピペラジン－３－イル、ピペラジン－４－イル、１，２－ジヒドロピリジン－３－イル、１，２－ジヒドロピリジン－４－イル、１，２－ジヒドロピリジン－５－イル又は１，２－ジヒドロピリジン－６－イルである。

【０１８２】

いくつかの実施形態において、Cy^1は、ピペリジニル（例えば、ピペリジン－１－イル）又はピペラジニル（例えば、ピペラジン－４－イル）であり、それは４位において本明細書に開示されるR^{3a}で置換され、且つ別の位置で、任意にR^{3a}で置換される。

【０１８３】

いくつかの実施形態において、前記二環式７員～１０員ヘテロシクリルはクロマン基であり、好ましくはクロマン－２－イル、クロマン－３－イル又はクロマン－４－イルである。

【０１８４】

いくつかの実施形態において、Cy^1は、単環式５員～９員ヘテロアリール又は二環式７員～１０員ヘテロアリールであり、それは非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのR^{3a}で置換されており、R^{3a}は、重水素、アルコキシ、アルキル、ハロゲン、R^{3b}－SO_2－、シクロアルキル、シアノ、R^{3b}－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{3c}）－、Ｎ（$R^{3b}R^{3c}$）－Ｃ（Ｏ）－、Ｎ（$R^{3b}R^{3c}$）、R^{3b}－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－又はヘテロシクリルから選択され、アルキル又はアルコキシにおける前記アルキル部分は、非置換であるか、又はハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ又はシアノで置換されており、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、好ましくは、R^{3a}は、重水素、アルコキシ、ハロゲン置換アルコキシ、アルコキシアルキル－、アルキル、ハロゲン置換アルキル、ハロゲン、R^{3b}－SO_2－、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル－、シアノ、R^{3b}－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{3c}）－、シアノ置換アルキル、Ｎ（$R^{3b}R^{3c}$）－Ｃ（Ｏ）－、Ｎ（$R^{3b}R^{3c}$）－、R^{3b}－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－又はヘテロシクリルから選択され、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、より好ましくは、R^{3a}は、重水素、フッ素、臭素、塩素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、メチルスルホニル、ジフルオロ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、１－ヒドロキシエチル、エチル、１，１－ジフルオロエチル、シアノ、ジメトキシ、ジクロロ、シクロプロピル－、アセトアミド、１－メトキシエチル、シアノメチル、カルバモイル、メトキシカルボニル、ジメチルカルバモイル、（ジフルオロメトキシ）メチル、アミノ、１－（ジフルオロメトキシ）エチル、アゼチジン－１－イル、２－メトキシプロパン－２－イル、１－メトキシシクロプロピル、オキセタン－３－イル、１－メチルアゼチジン－３－イル又は１－ヒドロキシアゼチジン－３－イルから選択される。

【０１８５】
いくつかの実施形態において、前記単環式５員～９員ヘテロアリールは、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、またはピリダジニルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの本明細書に開示されるＲ^{3a}で置換されている。いくつかの実施形態において、前記単環式５員～９員ヘテロアリールは、１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１Ｈ－イミダゾール－４－イル、１Ｈ－イミダゾール－５－イル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－２－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、１Ｈ－インドール－２－イル、１Ｈ－インドール－３－イル、１Ｈ－インドール－４－イル、１Ｈ－インドール－５－イル、１Ｈ－インドール－６－イル、１Ｈ－インドール－７－イル、ピラジン－２－イル又はピリダジン－４－イル，各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの本明細書に開示されるＲ^{3a}で置換されている。

【０１８６】
いくつかの実施形態において、前記二環式７員～１０員ヘテロアリールは、インドリル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、ジオキシノピリジニル、キノキサリニル、ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジニル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジニル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジル、またはチエノ［３，２－ｂ］ピリジルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの本明細書に開示されるＲ^{3a}で置換されている。いくつかの実施形態において、前記二環式７員～１０ヘテロアリールは、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－７－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル、キノリン－２－イル、キノリン－３－イル、キノリン－４－イル、キノリン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－１－イル、イソキノリン－３－イル、イソキノリン－４－イル、イソキノリン－５－イル、イソキノリン－６－イル、イソキノリン－７－イル、イソキノリン－８－イル、キノキサリン－２－イル、キノキサリン－３－イル、キノキサリン－４－イル、キノキサリン－５－イル、キノキサリン－６－イル、キノキサリン－７－イル、キノキサリン－８－イル、１，８－ナフチリジン－２－イル、１，８－ナフチリジン－３－イル、１，８－ナフチリジン－４－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－８－イル、キノキサリン－６－イル－２，３－ｄ２、１Ｈ－インドール－２－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２

，３－ｂ］ピリジン－６－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－２－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－７－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－６－イル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－７－イルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つの本明細書に開示されるＲ^{3a}で置換されている。

【０１８７】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、キノキサリン基、例えば、キノキサリン－２－イル、キノキサリン－３－イル、キノキサリン－４－イル、キノキサリン－５－イル、キノキサリン－６－イル、キノキサリン－７－イル、キノキサリン－８－イルであり、好ましくはキノキサリン－６－イルであり、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのＲ^{3a}で置換されており、Ｒ^{3a}は、重水素、アルコキシ、アルキル、ハロゲン、Ｒ^{3b}－ＳＯ$_2$－、シクロアルキル、シアノ、Ｒ^{3b}－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{3c}）－、Ｎ（Ｒ^{3b}Ｒ^{3c}）－Ｃ（Ｏ）－、Ｎ（Ｒ^{3b}Ｒ^{3c}）、Ｒ^{3b}－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－又はヘテロシクリルから選択され、アルキル又はアルコキシにおける前記アルキル部分は非置換であるか、又はハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ又はシアノ基で置換されており、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、Ｒ^{3b}及びＲ^{3c}は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、好ましくは、Ｒ^{3a}は、重水素、アルコキシ、ハロゲン置換アルコキシ、アルコキシアルキル－、アルキル、ハロゲン置換アルキル、ハロゲン、Ｒ^{3b}－ＳＯ$_2$－、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル－、シアノ、Ｒ^{3b}－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{3c}）－、シアノ置換アルキル、Ｎ（Ｒ^{3b}Ｒ^{3c}）－Ｃ（Ｏ）－、Ｎ（Ｒ^{3b}Ｒ^{3c}）－、Ｒ^{3b}－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－又はヘテロシクリルから選択され、前記シクロアルキル又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又はアルコキシ、アルキル、ハロゲン又はヒドロキシで置換されており、Ｒ^{3b}及びＲ^{3c}は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、より好ましくは、Ｒ^{3a}は、重水素、フッ素、臭素、塩素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、メチルスルホニル、ジフルオロ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、１－ヒドロキシエチル、エチル、１，１－ ジフルオロエチル、シアノ、ジメトキシ、ジクロロ、シクロプロピル－、アセトアミド、１－メトキシエチル、シアノメチル、カルバモイル、メトキシカルボニル、ジメチルカルバモイル、（ジフルオロメトキシ）メチル、アミノ、１－（ジフルオロメトキシ）エチル、アゼチジン－１－イル、２－メトキシプロパン－２－イル、１－メトキシシクロプロピル、オキセタン－３－イル、１－メチルアゼチジン－３－イル又は１－ヒドロキシアゼチジン－３－イルから選択される。

【０１８８】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、キノキサリン－６－イルであり、それは非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのＲ^{3a}で置換されており、Ｒ^{3a}は、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、シアノメチル、２－シアノエチル、２－シアノプロパン－２－イル、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、１－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシプロパン－２－イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロプロパン－２－イル、メトキシであり、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、シクロプロピル、２，２－ジフルオロシクロプロピル、１－フルオロシクロプロピル、２－フルオロシクロプロピル又はシクロブチルであり、好ましくは、重水素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノまたはシクロプロピ

ルである。いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、キノキサリン－６－イル又は３－メチル－キノキサリン－６－イルである。

【０１８９】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル又はベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのＲ^{3a}で置換されており、Ｒ^{3a}は、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、シアノメチル、２－シアノエチル、２－シアノプロパン－２－イル、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、１－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシプロパン－２－イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロプロパン－２－イル、メトキシであり、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、シクロプロピル、２，２－ジフルオロシクロプロピル、１－フルオロシクロプロピル、２－フルオロシクロプロピル又はシクロブチルであり、好ましくは、重水素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノまたはシクロプロピルである。

【０１９０】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－イル、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－７－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル又はチアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのＲ^{3a}で置換されており、Ｒ^{3a}は、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、シアノメチル、２－シアノエチル、２－シアノプロパン－２－イル、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、１－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシプロパン－２－イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロプロパン－２－イル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、シクロプロピル、２，２－　ジフルオロシクロプロピル、１－フルオロシクロプロピル、２－フルオロシクロプロピル又はシクロブチルであり、好ましくは、重水素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノまたはシクロプロピルである。

【０１９１】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル又はチエノ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イルであり、各々は、非置換であるか、又は１つ、２つ、又は３つのＲ^{3a}で置換されており、Ｒ^{3a}は、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、シアノメチル、２－シアノエチル、２－シアノプロパン－２－イル、ヒドロキシメチル、２－　ヒドロキシエチル、１－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシプロパン－２－イル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロプロパン－２－イル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、シクロプロピル、２，２－ジフルオロシクロプロピル、１－フルオロシクロプロピル、２－フルオロシクロプロピル又はシクロブチルであり、好ましくは重水素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、フッ素、塩素、シアノ、アミノまたはシクロプロピルである。

【０１９２】

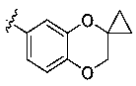
いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、

－フェニル、２－（トリフルオロメトキシ）フェニル、２－メトキシフェニル、２－（メトキシメチル）フェニル、２－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２－（メトキシメチル）フェニル、４－フルオロ－２－メトキシフェニル、４－フルオロ－２－メチルフェニル、２－ブロモ－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（メチルスルホニル）フェニル、４－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２クロロ－４－フルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、２－エトキシ－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－イソプロポキシフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル、２－（ジフルオロメトキシ）－４－フルオロフェニル、２－（ジフル

オロメチル）－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシエチル）フェニル、４－シクロプロピル－２－メトキシフェニル、２－エチル－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２－メトキシ－４－フルオロフェニル、２－（１，１－ジフルオロエチル）－４－フルオロフェニル、２－シアノ基－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－３－（メトキシメチル）フェニル、３－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２，６－ジメトキシフェニル、２，４－ジフルオロ－６－メトキシフェニル、２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル、４－シクロプロピルフェニル、４－メトキシフェニル、４－フルオロフェニル、４－シクロプロピル－フェニル、４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－メチルフェニル、４－（ジフルオロメチル）フェニル、４－イソプロポキシフェニル、２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、３－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－３－メトキシフェニル、２，６－ジフルオロフェニル、４－（トリフルオロメトキシ）フェニル、４－アセチルアミノフェニル、２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２－（１－メトキシエチル）フェニル、２－（シアノメチル）－４－フルオロフェニル、３，４－ジフルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２－カルバモイル－４－フルオロフェニル、２－メトキシカルボニル－４－フルオロフェニル、２－（ジメチルカルバモイル）－４－フルオロフェニル、２－（（ジフルオロメトキシ）メチル）－４－フルオロフェニル、２－（１－（ジフルオロメトキシ）エチル）－４－フルオロフェニル、２－（アゼチジン－１－イル）－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（２－メトキシプロパン－２－イル）フェニル、３－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２－（１－メトキシシクロプロピル）フェニル、４－フルオロ－２－（オキシラン－２－イル）フェニル、４－フルオロ－２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）フェニル、４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシアゼチジン－３－イル）フェニル、４－シクロプロピル－２－メトキシフェニル、２－エチル－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２－メトキシ－４－フルオロフェニル、２，６－ジフルオロ－４－メトキシフェニル、２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル、３－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル又はナフタレン－２－イルであり、又は

－ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、３，３－ジフルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル、２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル又は

【化２４】



であり、又は、

－テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、１，４－ジオキシン－２－イル、１，４－ジオキシン－３－イル、ピペリジン－２－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペラジン－２－イル、ピペラジン－３－イル、１，２－ジヒドロピリジン－３－イル、１，２－ジヒドロピリジン－４－イル、１，２－ジヒドロピリジン－５－イル又は１，２－ジヒドロピリジン－６－イルであり、又は

－クロマン－２－イル、クロマン－３－イル又はクロマン－４－イルであり、又は、
－１Ｈ－ピラゾール－３－イル、１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－エチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１Ｈ－イミダゾール－４－イル、１Ｈ－イミダゾール－５－イル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－２－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、１Ｈ－インドール－２－イル、１Ｈ－インドール－３－イル、１Ｈ－インドール－４－イル、１Ｈ－インドール－５－イル、１Ｈ－インドール－６－イル、１Ｈ－インドール－７－イル、３－メトキシピリジン－２－イル、６－イソプロポキシピリジン－３－イル、２－メトキシピリジン－３－イル、２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル、６－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル、３－メトキシピリジン－４－イル、３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル、５－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル、５クロロ－１－エチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１－エチル－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－エチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１－エチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、３クロロ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－エチル－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、５－イソプロポキシピリジン－２－イル、６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル、３，５－ジフルオロピリジン－２－イル、３，５－ジフルオロピリジン－４－イル、１－エチル－４－シアノ基－１Ｈ－ピラゾール－３－イル、５－フルオロピリジン－２－イル、ピラジン－２－イル、３－（トリフルオロメチル）ピリダジン－４－イル、６－シクロプロピルピリジン－３－イル、６－シクロブチルピリジン－３－イル、６－イソプロピルピリジン－３－イル、６－シアノピリジン－３－イル、６－（２－シアノプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル、６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル、６－シクロプロピル－２－フルオロピリジン－３－イル、６－メトキシピリジン－３－イル、６－（２－フルオロプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル、５－メトキシピリジン－２－イル、５－シクロプロピルピリジン－２－イル、６－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）ピリジン－３－イル、５－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル、５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル、６－（１－フルオロシクロプロピル）ピリジン－３－イル、６－（２－フルオロシクロプロピル）ピリジン－３－イル又は２－シクロプロピルピリミジン－５－イルであり、又は
－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－５－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－５－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－７－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル、キノリン－２－イル、キノリン－３－イル、キノ

リン－４－イル、キノリン－５－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－１－イル、イソキノリン－３－イル、イソキノリン－４－イル、イソキノリン－５－イル、イソキノリン－６－イル、イソキノリン－７－イル、イソキノリン－８－イル、キノキサリン－２－イル、キノキサリン－３－イル、キノキサリン－４－イル、キノキサリン－５－イル、キノキサリン－６－イル、キノキサリン－７－イル、キノキサリン－８－イル、１，８－ナフチリジン－２－イル、１，８－ナフチリジン－３－イル、１，８－ナフチリジン－４－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－８－イル、３－メチルキノキサリン－６－イル、３－メトキシキノキサリン－６－イル、キノキサリン－６－イル－２，３－ｄ２、１－エチル－１Ｈ－インドール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、３－エチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、３－シクロプロピルキノキサリン－６－イル、３－アミノキノキサリン－６－イル、３－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－ビスフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－（１，１－ビスフルオロエチル）キノキサリン－６－イル、２－重水素－３－メチルキノキサリン－６－イル、２－重水素－３－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－５－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－７－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－５－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－メチル－７－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、１－エチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、２，３－ジメチル－キノキサリン－６－イル、３－エチル－キノキサリン－６－イル、３クロロ－キノキサリン－６－イル、４－メトキシ－キノキサリン－６－イル、３－（ジフルオロメチル）キノキサリン－６－イル、３－（１，１－ジフルオロエチル）キノキサリン－６－イル又は３－シクロプロピル－キノキサリン－６－イルであり、又はシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－イル又は６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［７］アンヌレン－５－イルである。

【０１９３】

いくつかの実施形態において、Cy^1は、２－（トリフルオロメトキシ）フェニル、２－メトキシフェニル、２－（メトキシメチル）フェニル、２－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２－（メトキシメチル）フェニル、４－フルオロ－２－メトキシフェニル、４－フルオロ－２－（メトキシメチル）フェニル、４－フルオロ－２－メチルフェニル、２－ブロモ－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（メチルスルホニル）フェニル、４－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２クロロ－４－フルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、２－エトキシ－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－イソプロポキシフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル、２－（ジフルオロメトキシ）－４－フルオロフェニル、２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシエチル）フェニル、４－シクロプロピル－２－メトキシフェニル、２－エチル－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２－メトキシ－４－フルオロフェニル、２－（１，１－ジフルオロエチル）－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－３－（メトキシメチル）フェニル、３－メチル－２

－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２，６－ジメトキシフェニル、２，４－ジフルオロ－６－メトキシフェニル、２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソ―ル－４－イル、３－メトキシピリジン－２－イル、２－メトキシピリジン－３－イル、２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル、６－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル、３－メトキシピリジン－４－イル、５－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル、５クロロ－１－エチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１－エチル－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－エチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１－エチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、３クロロ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－エチル－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、キノリン－３－イル、キノリン－２－イル、キノキサリン－６－イル、３－メチルキノキサリン－６－イル、３－メチルキノキサリン－６－イル、３－メチルキノキサリン－６－イル、３－シクロプロピルキノキサリン－６－イル、３－アミノキノキサリン－６－イル、３－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－ビスフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－（１，１－ビスフルオロエチル）キノキサリン－６－イル、２－重水素－３－メチルキノキサリン－６－イル、２－重水素－３－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－５－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－７－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－５－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－メチル－７－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、キノキサリン－６－イル－２，３－ｄ２、１－エチル－１Ｈ－インドール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、３－エチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１－エチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、３－メトキシキノキサリン－６－イル、３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル、４－シクロプロピルフェニル、４－メトキシフェニル、４－フルオロフェニル、４－シクロプロピル－フェニル、４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－メチルフェニル、４－（ジフルオロメチル）フェニル、４－イソプロポキシフェニル、２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、３－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－３－メトキシフェニル、２，６－ジフルオロフェニル、２，６－ジフルオロ－４－メトキシフェニル、２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル、ナフタレン－２－イル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル、クロマン－４－イル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル、５－イソプロポキシピリジン－２－イル、６－イソプロポキシピリジン－３－イル、６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル、３，５－ジフルオロピリジン－２－イル、３，５－ジフルオロピリジン－４－イル、１－エチル－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル、キノリン－２－イル、イソキノリン－３－イル、イソキノリン－６－イル、イソキノリン－７－イル、１，８－ナフチリジン－２－イル、キノキサリン－６－イル、キノキサリン－２－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル、ベンゾ［

ｄ］チアゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－３－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル、２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、２－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、２－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、２－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、４－（トリフルオロメトキシ）フェニル、４－フルオロフェニル、４－アセチルアミノフェニル、２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、５－フルオロピリジン－２－イル、ピラジン－２－イル、ピリミジン－２－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－７－イル、キノキサリン－６－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、又はピリミジン－４－イルである。

【０１９４】

いくつかの実施形態において、Ｃｙ^{1}は、４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル又は２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルである。

【０１９５】

第４態様

【０１９６】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、上記説明した式（ＶＩ）の化合物である。

【０１９７】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、メチル、メチル－ｄ３、エチル、イソプロピル、２－ヒドロキシエチル、２－メトキシエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル又はシクロプロピルメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、水素、メチル、エチル又はメチル－ｄ３である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、メチル又はメチル－ｄ３である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}はメチルである。

【０１９８】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{5}は水素、ＣＮ－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）－ＯＭｅ、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＮ、オキシラン－２－イルメチル－、プロパ－２－イン－１－イル、ブタ－２－イン－１－イル、プロパ－１－エン－２－イル、－ＣＨ$_{2}$－ＯＨ、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｓ（＝Ｏ）－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－ＣＨ$_{3}$又は－ＣＨ$_{2}$－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－ＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{5}は、ＣＮ－ＣＨ$_{2}$－、プロパ－２－イン－１－イル、ブタ－２－イン－１－イル又はプロパ－１－エン－２－イル、－ＣＨ$_{2}$－ＯＨ、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｓ（＝Ｏ）－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－ＣＨ$_{3}$又は－ＣＨ$_{2}$－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－ＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{5}は、ＣＮ－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－ＯＨ、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｓ（＝Ｏ）－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－ＣＨ$_{3}$又は－ＣＨ$_{2}$－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＨ）－ＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{5}は、ＣＮ－ＣＨ$_{2}$－である。

【０１９９】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{7}はメチルであり、且つＲ^{9}はメチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{7}はエチルであり、且つＲ^{9}はエチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{7}はメチルであり、且つＲ^{9}はエチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{7}はエチルであり、且つＲ^{9}はメチルである。

【０２００】
いくつかの実施形態において、L^1は、－CH_2－又は－ＣＨ（CH_3）－である。いくつかの実施形態において、L^1は－ＣＨ（CH_3）－である。
【０２０１】
いくつかの実施形態において、Cy^1は、２－（トリフルオロメトキシ）フェニル、２－メトキシフェニル、２－（メトキシメチル）フェニル、２－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２－（メトキシメチル）フェニル、４－フルオロ－２－メトキシフェニル、４－フルオロ－２－（メトキシメチル）フェニル、４－フルオロ－２－メチルフェニル、２－ブロモ－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（メチルスルホニル）フェニル、４－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２クロロ－４－フルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、２－エトキシ－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－イソプロポキシフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル、２－（ジフルオロメトキシ）－４－フルオロフェニル、２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル、２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシエチル）フェニル、４－シクロプロピル－２－メトキシフェニル、２－エチル－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、２－メトキシ－４－フルオロフェニル、２－（１，１－ジフルオロエチル）－４－フルオロフェニル、４－フルオロ－３－（メトキシメチル）フェニル、３－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－２，６－ジメトキシフェニル、２，４－ジフルオロ－６－メトキシフェニル、２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル、２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソ―ル－４－イル、３－メトキシピリジン－２－イル、２－メトキシピリジン－３－イル、２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル、６－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル、３－メトキシピリジン－４－イル、５－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル、５クロロ－１－エチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１－エチル－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－エチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、５－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、１－エチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、３クロロ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－エチル－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、キノリン－３－イル、キノリン－２－イル、キノキサリン－６－イル、３－メチルキノキサリン－６－イル、３－メチルキノキサリン－６－イル、３－メチルキノキサリン－６－イル、３－シクロプロピルキノキサリン－６－イル、３－アミノキノキサリン－６－イル、３－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－ビスフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－（１，１－ビスフルオロエチル）キノキサリン－６－イル、２－重水素－３－メチルキノキサリン－６－イル、２－重水素－３－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－５－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－７－メトキシキノキサリン－６－イル、３－メチル－５－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、３－メチル－７－トリフルオロメチルキノキサリン－６－イル、キノキサリン－６－イル－２，３－ｄ２、１－エチル－１Ｈ－インドール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－エチル－７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル、３－エチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル、１－エチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－

ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル、３－メトキシキノキサリン－６－イル、３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル、４－シクロプロピルフェニル、４－メトキシフェニル、４－フルオロフェニル、４－シクロプロピル－フェニル、４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－メチルフェニル、４－（ジフルオロメチル）フェニル、４－イソプロポキシフェニル、２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル、４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、３－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－フルオロ－３－メトキシフェニル、２，６－ジフルオロフェニル、２，６－ジフルオロ－４－メトキシフェニル、２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル、ナフタレン－２－イル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル、クロマン－４－イル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル、５－イソプロポキシピリジン－２－イル、６－イソプロポキシピリジン－３－イル、６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル、３，５－ジフルオロピリジン－２－イル、３，５－ジフルオロピリジン－４－イル、１－エチル－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル、キノリン－２－イル、イソキノリン－３－イル、イソキノリン－６－イル、イソキノリン－７－イル、１，８－ナフチリジン－２－イル、キノキサリン－６－イル、キノキサリン－２－イル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－３－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－７－イル、２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、２－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、２－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、２－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル、２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル、４－（トリフルオロメトキシ）フェニル、４－フルオロフェニル、４－アセチルアミノフェニル、２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、５－フルオロピリジン－２－イル、ピラジン－２－イル、ピリミジン－２－イル、キノリン－７－イル、イソキノリン－７－イル、キノキサリン－６－イル、キノリン－６－イル、キノリン－７－イル、又はピリミジン－４－イルである。

【０２０２】

いくつかの実施形態において、Cy^1は、４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル又は２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニルである。

【０２０３】

一般的な合成形態

【０２０４】

本明細書に開示される化合物（その塩を含む）は、公知の有機合成技術を使用して調製することができ、多くの可能な合成経路のいずれかに基づいて合成することができる。

【０２０５】

本明細書に開示される化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者によって容易に選択される適切な溶媒中で行うことができる。好適な溶媒は、反応が行われる温度、例えば、室温から溶媒の沸点の温度範囲内の温度で、出発物質、中間体又は生成物と実質的に非反応性であってもよい。所与の反応は、１つの溶媒又は溶媒の混合物中で行うことができる。

【０２０６】

適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定することができる。

【０２０７】

反応は、ＮＭＲ、ＵＶ、ＨＰＬＣ、ＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣなどの当分野で公知の任意の適切な方法に従って検出することができる。化合物は、ＨＰＬＣ及び順相シリカゲルフラ

ッシュカラムクロマトグラフィーを含む様々な方法によって精製されてもよい。

【０２０８】

キラル分析ＨＰＬＣは、異なるキラル実施例の保持時間分析のために使用され、条件は、使用されるカラム、移動相、溶媒比に従って、以下のような方法に分けられる。アイソキラル実施例の調製は、当業者に公知の技術によって行うことができる。新たに形成された炭素－窒素結合は、絶対立体配置を指定していない。

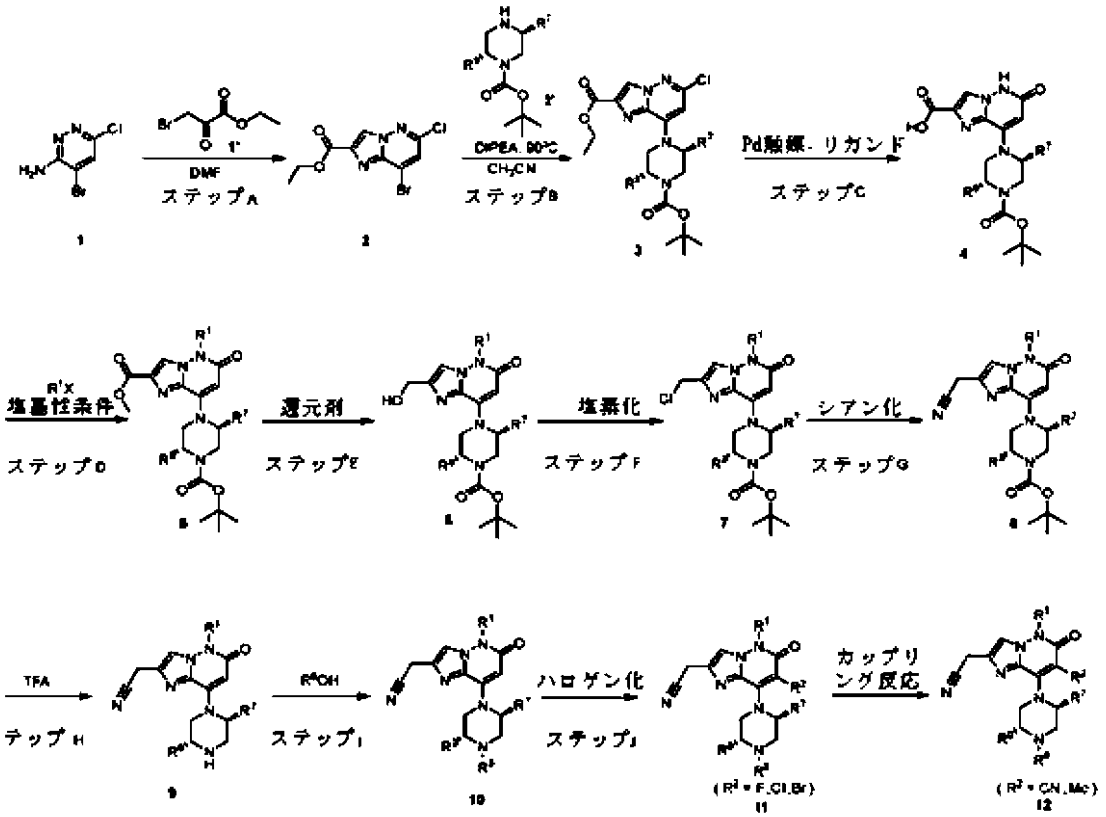
【０２０９】

本明細書に開示される化合物は、以下の形態Ｉ、ＩＩに従って調製することができる。

【０２１０】

形態Ｉ

【化２５】



【０２１１】

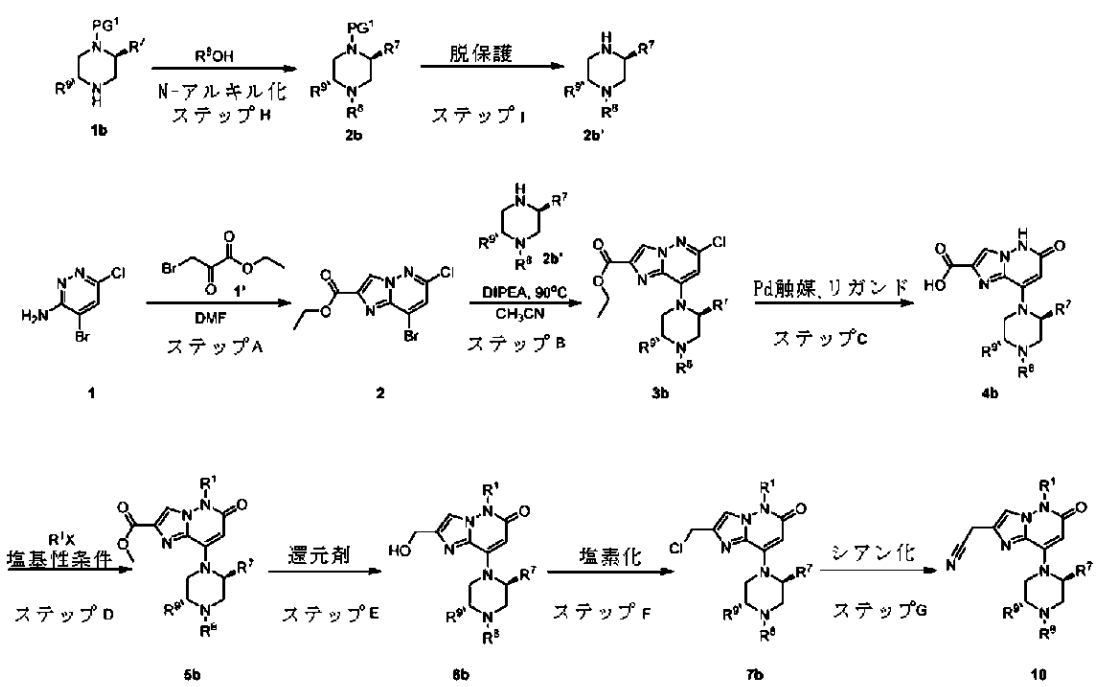
形態Ｉにおいて、化合物１を３－ブロモ－２－オキソプロピオン酸エチルと加熱条件下で環化反応により反応させて、化合物２を得る。化合物２を、適切なキラル第二級アミンと求核芳香族置換反応により反応させて化合物３を得て、前記化合物３は、塩基性条件（ＫＯＨなど）下、適切なＰｄ触媒（$Pd_2(dba)_3$など）およびリガンド（ｔＢｕＸＰｈｏｓなど）とのＰｄ触媒Ｃ－Ｏカップリング反応により、化合物４を得るために用いられる。化合物４を、塩基性条件（K_2CO_3、Cs_2CO_3など）下、適切なR^1－Ｘと反応させて、化合物５を得る。還元剤（$NaBH_4$など）を用いて化合物５を還元して、アルコールの形態で化合物６を得る。化合物６のヒドロキシル基を、塩素化剤（$SOCl_2$など）で処理することによって塩素化して、化合物７を得る。化合物７を、塩基性条件下（Cs_2CO_3又はnBu_4NFなど）、ＴＭＳＣＮなどのシアン化剤で処理することによって、対応する化合物８に変換する。化合物８を、酸性条件下（１，４－ジオキサン中のＴＦＡまたは４Ｍ　ＨＣｌの溶液など）で脱保護して、化合物９を得る。アルデヒドまたはケトンを用いる還元的アルキル化処理によって、またはホスホニウム塩媒介性アミンと対応するアルコールとのアルキル化によって、第二級アミン化合物９のＮ－アルキル化から第三級アミン化合物１０を調製する（Ｆｌｏｒｅｎｃｉｏ　Ｚａｒａｇｏｚａ及び

Ｈｅｎｒｉｋ Ｓｔｅｐｈｅｎｓｅｎ，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２００１，６６，２５１８－２５２１）。化合物１０を、求電子性ハロゲン化試薬（ＮＢＳ、ＮＣＳ、ｓｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒなど）でハロゲン化して化合物１１を得る（Ｒ^{2}は、Ｆ、ＣｌまたはＢｒである）。化合物１１（Ｒ^{2}はＢｒである）はまた、Ｚｎ（ＣＮ）$_{2}$および２，４，６－トリメチルボロキシンとのＰｄ触媒カップリング反応によって、化合物１２（Ｒ^{2}はＣＮまたはＭｅである）を生成するために用いることができる。

【０２１２】

形態ＩＩ

【化２６】



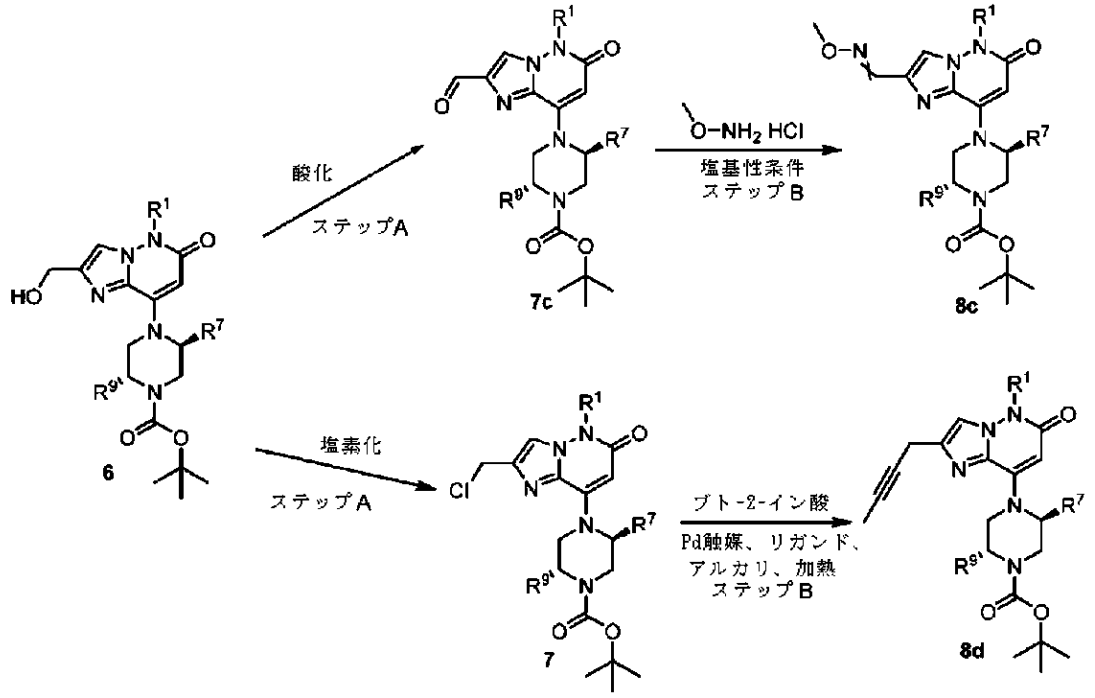
【０２１３】

形態ＩＩは、同様の反応を有する標的化合物に対する代替経路である。形態ＩＩにおいて、第２級アミンおよび市販の化合物１ｂは、アルデヒドまたはケトンによる還元的アルキル化処理によってＮ－アルキル化されるか、またはホスホニウム塩媒介性アミンと対応するアルコールとのアルキル化によって、第３級アミン化合物２ｂを調製する（Ｆｌｏｒｅｎｃｉｏ Ｚａｒａｇｏｚａ及びＨｅｎｒｉｋ Ｓｔｅｐｈｅｎｓｅｎ，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２００１，６６，２５１８－２５２１）。酸性条件（１，４－ジオキサン中のＴＦＡまたは４Ｍ ＨＣｌの溶液など）を使用して化合物２ｂを脱保護して、化合物２ｂ’を得る。化合物２を、化合物２ｂ’と求核芳香族置換反応により反応させて化合物３ｂを得て、前記化合物３ｂは、塩基性条件（ＫＯＨなど）下、適切なＰｄ触媒（Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$など）およびリガンド（ｔＢｕＸＰｈｏｓなど）とのＰｄ触媒Ｃ－Ｏカップリング反応により、化合物４ｂを得るために用いられる。化合物４ｂを、塩基性条件（Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$など）下、適切なＲ１－Ｘと反応させて、化合物５ｂを得る。還元剤（ＮａＢＨ$_{4}$など）を用いて化合物５ｂを還元して、アルコールの形態で化合物６ｂを得る。化合物６ｂのヒドロキシル基を、塩素化剤（ＳＯＣｌ$_{2}$など）で処理することによって塩素化して、化合物７ｂを得る。化合物７ｂを、塩基性条件（Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$又はｎＢｕ$_{4}$ＮＦなど）下、シアン化剤（ＴＭＳＣＮなど）で処理することによって、対応する化合物１０に変換する。

【０２１４】

形態ＩＩＩ

【化２７】



【０２１５】

形態ＩＩＩにおいて、化合物７ｃは、酸化剤（MnO_2などのデス－マーチン試薬）を使用して化合物６を酸化反応させることによって調製される。化合物７ｃを、塩基性条件下（CH_3COONa、K_2CO_3など）、Ｏ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩と縮合反応させて、化合物８ｃを得る。スキームＩと同様の反応を使用して、化合物８ｃを対応する標的化合物に変換するために使用する。化合物７を、塩基性条件（Cs_2CO_3など）下、適切なＰｄ触媒（$Pd(OAc)_2$など）およびリガンド（Ｘ－Ｐｈｏｓなど）を用いたＰｄ触媒Ｃ－Ｃカップリング反応によりアルキニル化して、化合物８ｄを調製する。スキームＩと同様の反応を使用して、化合物８ｄを対応する標的化合物に変換するために使用する。

【実施例】

【０２１６】

実施例

以下の実施例は、例示することのみを意図しており、決して限定するものとして見なされるべきではない。以下に記載する実施例における実験方法は、別段の指定がない限り、通常の方法である。別段の指定がない限り、試薬および材料は市販品である。使用した全ての溶媒および化学物質は、分析グレードまたは化学的純度である。溶媒は、使用前に全て再蒸留した。無水溶媒は全て、標準的な方法または参照方法に従って調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィー用シリカゲル（１００－２００メッシュ）及び薄層フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＴＬＣ）用シリカゲル（ＧＦ２５４）は、中国のＴｓｉｎｇｄａｏ Ｈａｉｙａｎｇ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．， Ｌｔｄ．又はＹａｎｔａｉ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．， Ｌｔｄ．から購入し、別段の指定がない限り、全て石油エーテル（６０－９０℃）／酢酸エチル（ｖ／ｖ）で溶出し、且つヨウ素又はリン酸モリブデンのエタノール溶液で現像した。別段の指定がない限り、全ての抽出溶媒を無水Na_2SO_4で乾燥させた。^1H ＮＭＲスペクトルを、Ｂｒｕｃｋ－４００核磁気共鳴分光計で記録し、ＴＭＳ（テトラメチルシラン）を内部標準とする。２１４ｎｍ及び２５４ｎｍで検出するダイオードアレイ検出器（ＤＡＤ）、及びイオントラップ（ＥＳＩ源）を備えたＡｇｉｌｅｎｔ１１００高速液体フラッシュカラムクロマトグラフィー－イオントラップ質量分析計（ＬＣ－ＭＳＤトラップ）を用いて、ＬＣ／ＭＳデータを記録した。試薬を

除いて、全ての化合物の名称はいずれもＣｈｅｍＤｒａｗ(R)から生成した。

【０２１７】

合成

【０２１８】

【表２】

分取ＨＰＬＣ条件（方法Ａ）

カラム	ＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘＧｅｍｉｎｉ　ＮＸ－Ｃ１８，１５０×２１．２　ｍｍ，５　μｍ
カラム温度	室温
検出波長	ＤＡＤ，ＵＶ　λ　＝　２１４／２５４ｎｍ
実行時間	１７．０分間
流速	２０．０ｍＬ／ｍｉｎ
移動相Ａ	０．１％　ＦＡ－H_2O（ｖ／ｖ）
移動相Ｂ	０．１％　ＦＡ－CH_3CN（ｖ／ｖ）

【０２１９】

【表３】

分取ＨＰＬＣ条件（方法Ｂ）

カラム	Ｗａｔｅｒｓ　ＸＳｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８，１５０　×　１９　ｍｍ，５　μｍ
カラム温度	室温
検出波長	ＤＡＤ，ＵＶ　λ　＝　２１４／２５４ｎｍ
実行時間	１７．０分間
流速	１７ｍＬ／ｍｉｎ
移動相Ａ	０．０３％　$NH_3 \cdot H_2O$－H_2O（ｖ／ｖ）
移動相Ｂ	CH_3CN

【０２２０】

【表４－１】

略語：

Ａｃ	アセチル
ＡｃＯＨ	酢酸
Ａｑ	水溶液
食塩水	飽和塩化ナトリウム水溶液
Ｂｎ	ベンジル
Ｂｏｃ	ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル
Ｃｂｚ	ベンジルオキシカルボニル

【表４－２】

ＣＤＩ	Ｎ，Ｎ＇－カルボニルジイミダゾール
DMF	Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
Ｄｐｐｆ	１，１＇－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
ＤＢＵ	１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン
ＤＣＥ	１，２－ジクロロエタン
ＤＣＭ	ジクロロメタン
ＤＩＰＥＡ	Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
DMF	Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
ＥＡ	酢酸エチル
ｅｑ	当量
ｇ	グラム
ＨＡＴＵ	Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ＇，Ｎ＇－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
ＨＣｌ	塩酸
ＨＰＬＣ	高速液体フラッシュカラムクロマトグラフィー
ＨＭＤＳ	ビス（トリメチルシリル）アミン
ＩＰＡ	イソプロピルアルコール
ｉ－ＰｒＯＨ	イソプロピルアルコール
ｍｇ	ミリグラム
ｍＬ	ミリリットル
ｍｍｏｌ	ミリモル
ＭｅＣＮ	アセトニトリル
ＭｅＯＨ	メタノール
Ｍｉｎ	分間
ＭＳ	マススペクトル
ｍ－ＣＰＢＡ	３－クロロ過安息香酸
ＮＭＲ	核磁気共鳴
ＮＣＳ	Ｎ－クロロスクシンイミド
ＮＢＳ	Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＮＦＳＩ	Ｎ－フルオロビスベンゼンスルホンアミド
ＯＴｆ	トリフルオロメタンスルホン酸塩
Ｐｄ／Ｃ	パラジウム／炭素
$Pd_2(dba)_3$	トリス（ジフェニルメチレンアセトン）ジパラジウム
ＰＥ	石油エーテル
ＲＴ	室温
ＳＥＭ	２－トリメチルシリルエトキシメトキシ（２－（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン
ＴＢＡＦ	テトラブチルアンモニウムフルオリド
ＴＢＳＣｌ	ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン
ＴＭＳＣＮ	トリメチルシアノシラン

【表４－３】

ＴＭＳＯＴｆ	トリメチルシリルトリフラート
ｔＢｕＸＰｈｏｓ	ビス１，１－ジメチルエチル）［２'，４'，６'－トリス（１－メチルエチル）［１，１'－ビフェニル］－２－イル］ホスフィン
ｔＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３	メタンスルホン酸（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２'，４'，６'－トリイソプロピル－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）
ＴＥＡ	トリエタノールアミン
ＴＦＡ	トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン
ＴＨＰ	テトラヒドロピラン３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン
ＴＬＣ	薄層フラッシュカラムクロマトグラフィー
Ｘ－Ｐｈｏｓ	ジシクロヘキシル（２'，４'，６'－トリイソプロピル－［１，１'－ビフェニル］－２－イル）ホスフィン

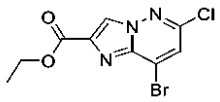
【０２２１】

中間体１：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【０２２２】

ステップＡ：エチル８－ブロモ－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート

【化２８】

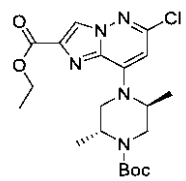


ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（４．１６ｇ、２０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－ブロモ－２－オキソ酢酸エチル（７．８ｇ、４０ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応混合物をN_2下で一晩撹拌する。反応混合物を冰水（１５０ｍＬ）に注ぎ、３０分間撹拌し、濾過する。濾過ケーキを収集し、乾燥させて、標題化合物を得た（４．５ｇ、７４％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３０４／３０５（Ｍ＋１）$^+$。

【０２２３】

ステップＢ：エチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート

【化２９】



【０２２４】

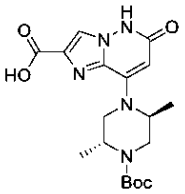
ＣＨ$_3$ＣＮ（４０ｍＬ）中のエチル８－ブロモ－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（３．０４ｇ、１０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ

，５Ｓ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（２．５７ｇ、１２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２．５８ｇ、２０ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で一晩撹拌する。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーでさらに精製して、標題化合物を得た（３．８７ｇ、８９％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４３８（Ｍ＋１）$^+$。

【０２２５】

ステップＣ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボン酸

【化３０】



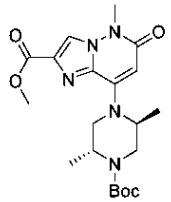
【０２２６】

１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中のエチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（４１．４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＫＯＨ水溶液（１．４８ｇ、２６．５５ｍｍｏｌ、１０ｍＬ　H_2O中）を加え、次いで、Ｎ２下で、$Pd_2(dba)_3$（０．４ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ（０．３７６ｇ、０．８８５ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応混合物を９０℃で３時間撹拌する。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）に注ぎ、且つＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を廃棄し、且つクエン酸水溶液で水層をｐＨ＝３～４に酸化し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、目標化合物を得た（４．４５ｇ、粗製、１００％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３９２（Ｍ＋１）＋。

【０２２７】

ステップＤ：メチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート

【化３１】



【０２２８】

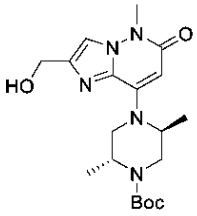
１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中の８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボン酸（８．８５ｍｍｏｌ）、ＭｅＩ（３．７７ｇ、２６．５５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（８．６ｇ、２６．５５ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、９０℃で２日間撹拌する。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）に注ぎ、且つＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（２．２ｇ、５９％）。^1H　ＮＭＲ（４００　Ｍ

Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．９６（ｓ，１Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．９１（ｓ，１Ｈ），４．５３（ｓ，１Ｈ），４．３５（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．８６－３．７３（ｍ，４Ｈ），３．６６－３．４１（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．３１－１．１９（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ４２０（Ｍ＋１）$^+$。

【０２２９】

ステップＥ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化３２】



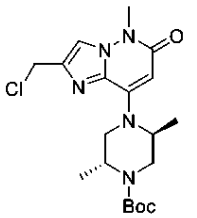
【０２３０】

ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中のメチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（１．１ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮａＢＨ$_4$（０．３ｇ、７．８８ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応物を７０℃で２日間撹拌する。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×４）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（５００ｍｇ、４９％）。ＭＳ：Ｍ／ｅ３９２（Ｍ＋１）$^+$。

【０２３１】

ステップＦ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（クロロメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化３３】



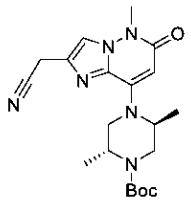
【０２３２】

ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．５１２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＳＯＣｌ$_2$（１２２ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応物を１時間撹拌する。反応混合物を、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（１７０ｍｇ、８１％）。ＭＳ：Ｍ／ｅ４１０（Ｍ＋１）$^+$。

【０２３３】

ステップＧ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化３４】



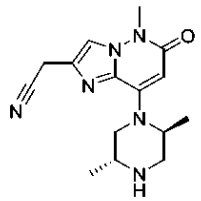
【０２３４】

ＣＨ$_3$ＣＮ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（クロロメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（２７０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、ＴＭＳＣＮ（１３０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（６４５ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）の混合物を、７０℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（１００ｍｇ、３８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４０１（Ｍ＋１）$^+$。

【０２３５】

ステップＨ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３５】



INT 1

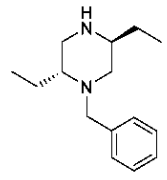
【０２３６】

ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加える。加えた後、反応物を３時間撹拌する。反応混合物を濃縮し、残渣を得て、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液でｐＨ＝１０～１２塩基性化し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１５ｍＬ　×　６）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、目標化合物を得た（７０ｍｇ、９４％）。ＭＳ：Ｍ／ｅ　３０１（Ｍ＋１）$^+$

【０２３７】

中間体２：（２Ｒ，５Ｓ）－１－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン

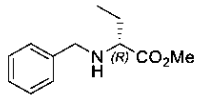
【化３６】



【０２３８】

ステップＡ：メチル（Ｒ）－２－（ベンジルアミノ）ブタノエート

【化３７】

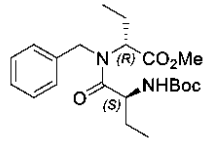


INT-A

【０２３９】
ＣＨ$_3$ＣＮ（１０００ｍＬ）中のメチル（Ｒ）－２－アミノブタノエート（１００．０ｇ、０．８５ｍｏｌ）の溶液に、Ｎ$_2$雰囲気下、０℃で臭化ベンジル（１４６．１ｇ、０．８５ｍｏｌ）を加える。反応物を室温で一晩撹拌し、減圧下で濃縮する。得られた残渣をＥＡ（１０００ｍＬ）に溶解し、且つ水（１０００ｍＬ　×　３）で洗浄する。有機層を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１）で精製して、標題化合物を得た（１０６ｇ、６０％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２０８（Ｍ＋１）$^+$。

【０２４０】
　ステップＢ：メチル（Ｒ）－２－（（Ｓ）－Ｎ－ベンジル－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタンアミド）ブタノエート

【化３８】

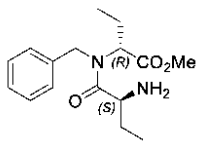


INT-B

【０２４１】
ＤＣＭ（２０００ｍＬ）中のメチル（Ｒ）－２－（ベンジルアミノ）ブタノエート（１１７．０ｇ、０．５６ｍｏｌ）、（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸（１７０．５ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）及び４－メチルモルホリン（１１３．１ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、ＨＡＴＵ（３１９．０ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）を加える。反応物を室温で一晩撹拌し、水で反応を停止させ、水（１５００ｍＬ　×　２）で洗浄する。有機層を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ　：　ＥＡ　＝　１０：１）により精製して、標題化合物の生成物を得た（１７８ｇ、８０％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３９３（Ｍ＋１）$^+$。

【０２４２】
　ステップＣ：メチル（Ｒ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－ベンジルブタンアミド）ブタノエート

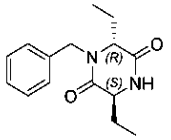
【化３９】



INT-C

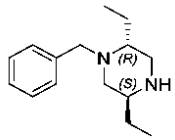
【０２４３】
１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中のメチル（Ｒ）－２－（（Ｓ）－Ｎ－ベンジル－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタンアミド）ブタノエート（１７８ｇ、０．４５ｍｏｌ）の溶液に、室温でＨＣｌ（４００ｍＬ，４Ｍ、１，４－ジオキサン中）を加える。得られた混合物を、室温でさらに２時間撹拌し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た（２００ｇ、粗製）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２９３（Ｍ＋１）$^+$。

【０２４４】
ステップＤ：（３Ｓ，６Ｒ）－１－ベンジル－３，６－ジエチルピペラジン－２，５－ジオン
【化４０】



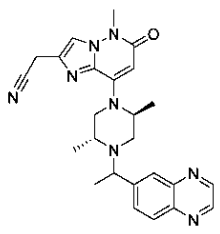
INT-D

【０２４５】
ＥＡ（１０００ｍＬ）中のメチル（Ｒ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－ベンジルブタンアミド）ブタノエート（２００ｇ、粗製）の溶液に、室温で$NaHCO_3$水溶液（３００ｍＬ）を加える。反応混合物を、室温でさらに２時間撹拌する。有機層を減圧下で濃縮する。得られた残渣をＭＴＢＥで粉砕し、標題化合物を得た（６１ｇ、２ステップ５２％，ｅｅ：９７％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２６１（Ｍ＋１）$^+$。
【０２４６】
ステップＥ：（２Ｒ，５Ｓ）－１－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン
【化４１】



INT-E

【０２４７】
ＴＨＦ（１０００ｍＬ）中のＬｉＡｌＨ４（２６．５ｇ、０．６９ｍｏｌ）の溶液に、（３Ｓ，６Ｒ）－１－ベンジル－３，６－ジエチルピペラジン－２，５－ジオン（６１．０ｇ、０．２３ｍｏｌ）を含むＴＨＦ（５００ｍＬ）を、０℃でゆっくりと加える。得られた混合物を、室温で２時間撹拌し、次いで、８０℃で一晩撹拌する。反応物を０℃で、水（２７ｍＬ）で反応をゆっくりと停止させる。次いで、１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液（５４ｍＬ）及び水（８１ｍＬ）を順に加える。得られた混合物を２時間撹拌する。形成された白色沈殿物を、濾過によって除去する。濾過ケーキをＥＡ（５００ｍＬ）で洗浄する。合わせた濾液を蒸発させる。得られた残渣をトルエンに溶解する。溶媒を真空下で除去して乾燥させ、標題化合物を得た（５１ｇ、９５％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２３３（Ｍ＋１）$^+$。
【０２４８】
化合物Ａ１：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル
【化４２】



【０２４９】
CH_3CN（４ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダ

ジン－２－イル）アセトニトリル（８０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、１－（キノキサリン－６－イル）エタン－１－オール（１３９ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１９４ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３４８ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で６時間撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、標題化合物Ａ１を得た（４７ｍｇ）。別の化合物Ａ１（４７ｍｇ）を、キラル分取ＨＰＬＣによって化合物Ａ１ａ（１６ｍｇ）と化合物Ａ１ｂ（１７ｍｇ）に分離した。キラル分離条件は以下のとおりである。

【表５】

カラム	ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＨ
カラムサイズ	２ｃｍ　×　２５ｃｍ，５ｕｍ
移動相Ａ	ＭｔＢＥ（２０ｍＭ　ＮＨ３－ＭＥＯＨ）
移動相Ｂ	ＭｅＯＨ
流速	２０ｍＬ／ｍｉｎ
波長	ＵＶ　２２０ｎｍ
温度	２５℃
分取ＨＰＬＣ装置	分取ＨＰＬＣ－Ｇｉｌｓｏｎ

【０２５０】

化合物Ａ１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．９３（ｓ，２Ｈ），　８．１５　－　７．９２（ｍ，　３Ｈ），　７．８７（ｓ，　１Ｈ），　５．５２（ｓ，　１Ｈ），　５．２９　－　４．５５（ｍ，　１Ｈ），　４．０４（ｓ，　２Ｈ），　３．９７　－　３．７５（ｍ，　１Ｈ），　３．６１（ｓ，　３Ｈ），　３．５８　－　３．５０（ｍ，　１Ｈ），　３．２８（ｓ，　１Ｈ），　３．０１　－　２．６５（ｍ，２．５Ｈ），　２．１０（ｄ，　Ｊ　＝　１２．０　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　１．４２－１．３１（ｍ，　４．５Ｈ），　１．１２（ｓ，　３Ｈ），　０．９７（ｄ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　１．５Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４５７（Ｍ＋１）$^+$。

【０２５１】

化合物Ａ１ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．９６－８．９１（ｍ，　２Ｈ），　８．１７　－　７．９４（ｍ，　３Ｈ），７．８７（ｓ，　１Ｈ），　５．５２（ｓ，　１Ｈ），　５．２１（ｓ，　１Ｈ），　４．０４（ｓ，　２Ｈ），　３．９８－３．８９（ｍ，　１Ｈ），　３．６１（ｓ，　３Ｈ），　３．３２－３．２３（ｍ，　１．５Ｈ），　３．０２　－　２．７４（ｍ，　３．５Ｈ），　１．４１－１．２９（ｍ，　６Ｈ），　１．００－０．９４（ｍ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４５７（Ｍ＋１）$^+$。

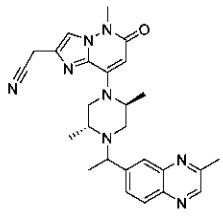
【０２５２】

化合物Ａ１ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．９６－８．９０（ｍ，　１Ｈ），　８．１７　－　７．９２（ｍ，　３Ｈ），７．８７（ｓ，　１Ｈ），　５．５３（ｓ，　１Ｈ），　４．６７（ｓ，　１Ｈ），　４．０４（ｓ，　２Ｈ），　３．８４－３．７６（ｍ，　１Ｈ），　３．６８　－　３．４９（ｍ，　５Ｈ），　２．７８－２．７０（ｍ，　１Ｈ），　２．１４－２．０７（ｍ，１Ｈ），　１．４２－１．３５（ｍ，　３Ｈ），　１．１８－１．０８（ｍ，　６Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４５７（Ｍ＋１）$^+$。

【０２５３】

化合物Ａ２：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（３－メチルキノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

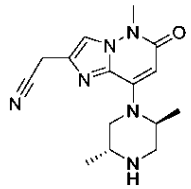
【化４３】



【０２５４】

ステップＡ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４４】



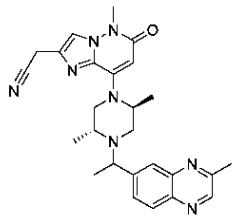
【０２５５】

ＤＣＭ（１０ｍｌ）中の（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－ｔｅｒｔ－ブチルカルボキシレート（５７０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（２ｍｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌する。反応物を$NaHCO_3$水溶液（飽和、１０ｍｌ）に注ぎ、次いで、有機溶媒（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ　＝　１０：１）で抽出する。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固して、標題化合物を得て（４２０ｍｇ、９８％）、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３０１（Ｍ＋１）$^+$。

【０２５６】

ステップＢ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（３－メチルキノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４５】



【０２５７】

ＭｅＣＮ（４ｍｌ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（２１０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、１－（３－メチルキノキサリン－６－イル）エタン－１－オール（１６５ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（５１０ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（９０３ｍｇ、７ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で２日間撹拌する。反応物をＥＡ（１５ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ）で洗浄する。有機層を濃縮乾固する。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ２（２９０ｍｇ）を

得て、キラル分取ＨＰＬＣにより、化合物Ａ２ａ（１０６ｍｇ）及び化合物Ａ２ｂ（８７ｍｇ）に分離した。キラル分離条件は以下のとおりである。

【表６】

カラム	ＣＨＩＲＡＬ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－ＳＢ
カラムサイズ	２ｃｍ　×　２５ｃｍ，５ｕｍ
移動相Ａ	ＭｔＢＥ
移動相Ｂ	ＭｅＯＨ：ＤＣＭ
流速	２０ｍＬ／ｍｉｎ
波長	ＵＶ　２２０ｎｍ
温度	２５℃
分取ＨＰＬＣ装置	分取ＨＰＬＣ－Ｇｉｌｓｏｎ

【０２５８】

化合物Ａ２ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．８１（ｓ，　１Ｈ），　８．０２（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９２（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　－　７．８１（ｍ，　２Ｈ），　５．５３（ｓ，　１Ｈ），　４．６７（ｓ，　１Ｈ），　４．０３（ｓ，　２Ｈ），　３．７６（ｑ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６１（ｓ，　３Ｈ），　３．５４（ｄ，　Ｊ　＝　１２．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．３１　－　３．２７（ｍ，　１Ｈ），　２．７５－２．７０（ｍ，　１Ｈ），　２．７０（ｓ，　３Ｈ），　２．１１（ｄ，　Ｊ　＝　１１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．３７（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１２（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．２，　３．８　Ｈｚ，　６Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４７１（Ｍ＋１）$^{+}$。

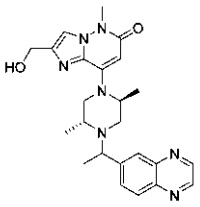
【０２５９】

化合物Ａ２ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．８２（ｓ，　１Ｈ），　８．０５（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９５（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８９－７．８４（ｍ，　２Ｈ），　５．５２（ｓ，　１Ｈ），　５．２０（ｓ，　１Ｈ），　４．０３（ｓ，　２Ｈ），　３．８９（ｑ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６１（ｓ，　３Ｈ），　３．３１－３．２６（ｍ，　２Ｈ），　２．９５（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．６，　３．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８７－２．７６（ｍ，　２Ｈ），　２．７０（ｓ，　３Ｈ），　１．３３（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．１，　６．５　Ｈｚ，　６Ｈ），　０．９６（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４７１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２６０】

化合物Ａ３：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

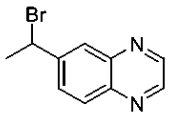
【化４６】



【０２６１】

ステップＡ：６－（１－ブロモエチル）キノキサリン

【化４７】



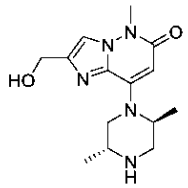
【０２６２】

ＨＢｒ水溶液（５ｍＬ）中の１－（キノキサリン－６－イル）エタン－１－オール（２００ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、６０℃で４時間撹拌する。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液でｐＨ＝８～９に塩基性化し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得て（１００ｍｇ、３７％）、２時間静置して固化させる。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２３７／２３９（Ｍ＋１）$^+$。

【０２６３】

ステップＢ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化４８】



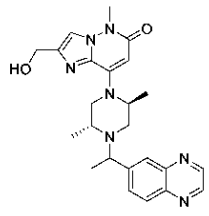
【０２６４】

CH_2Cl_2（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（３９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を加える。次いで、混合物を２時間撹拌する。反応混合物を濃縮し、標題化合物を得て、それを次のステップで直接使用する。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２９２（Ｍ＋１）$^+$。

【０２６５】

ステップＣ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化４９】



【０２６６】

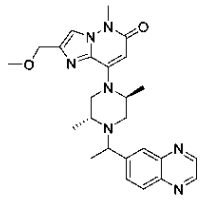
CH_3CN（５ｍＬ）中の８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン（粗製、０．１ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及び６－（１－ブロモエチル）キノキサリン（２８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物を、７０℃で一晩撹拌する。反応混合物をH_2O（１５ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製して、標題化合物を得

た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．０３　－　８．９６（ｍ，　２Ｈ），　８．２３　－　７．９８（ｍ，　３Ｈ），　７．８１（ｓ，　１Ｈ），　５．５４（ｄ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２２（ｓ，　１Ｈ），　４．５２（ｓ，　２Ｈ），　４．０５　－　３．８２（ｍ，　１Ｈ），　３．６８（ｓ，　３Ｈ），　３．６５　－　３．５５（ｍ，　１Ｈ），　３．０８　－　２．７６（ｍ，　２．５Ｈ），　２．１６（ｄ，　Ｊ　＝　１２．８　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　１．５１　－　１．３３（ｍ，　４．５Ｈ），　１．１７（ｓ，　３Ｈ），　１．０５　－　０．９８（ｍ，　１．５Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４４８（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２６７】

化合物Ａ４：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（メトキシメチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

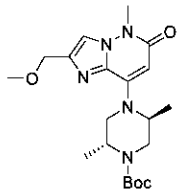
【化５０】



【０２６８】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（メトキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化５１】



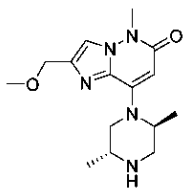
【０２６９】

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（クロロメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（４１ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で一晩撹拌する。反応混合物を濃縮し、標題化合物を得て、それを次のステップで直接使用する。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４０６（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２７０】

ステップＢ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－（メトキシメチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化５２】



【０２７１】

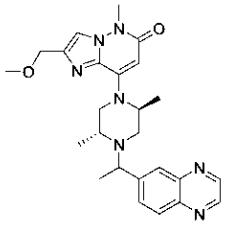
CH_2Cl_2（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（メトキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン

－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（粗製、０．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を加える。次いで、混合物を１時間撹拌する。反応混合物を濃縮し、残渣を得て、K_2CO_3水溶液で洗浄し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（３０ｍｇ、１００％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３０６（Ｍ＋１）$^+$。

【０２７２】

ステップＣ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（メトキシメチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化５３】



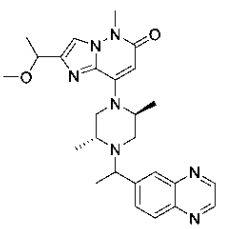
【０２７３】

CH_3CN（３ｍＬ）中の８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－（メトキシメチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（キノキサリン－６－イル）エタン－１－オール（５２．２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７３ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（９０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で６時間撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、標題化合物Ａ１を得た（１５ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．０６　－　８．９５（ｍ，　２Ｈ），　８．２２　－　７．９８（ｍ，　３Ｈ），　７．９５（ｓ，　１Ｈ），　５．５６（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８２　－　４．７５（ｍ，１Ｈ），　４．５０　－　４．３７（ｍ，　３Ｈ），　４．０３　－　３．８１（ｍ，　１Ｈ），　３．６８（ｓ，　３Ｈ），　３．６５　－　３．５５（ｍ，　１Ｈ），　３．３５（ｓ，　３Ｈ），　３．０７　－　２．７５（ｍ，　２Ｈ），　２．１６（ｄ，　Ｊ　＝　１２　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．５１　－　１．３４（ｍ，　４．５Ｈ），　１．１７（ｓ，３Ｈ），　１．０２（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１．５Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４６２（Ｍ＋１）$^+$。

【０２７４】

化合物Ａ５：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（１－メトキシエチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

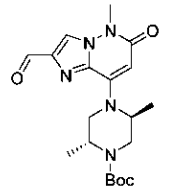
【化５４】



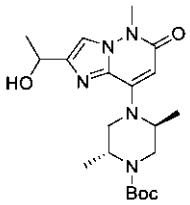
【０２７５】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－ホルミル－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジ

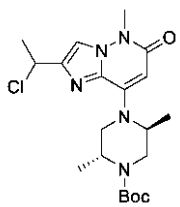
メチルピペラジン－１－カルボキシレート
【化５５】



【０２７６】
CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの撹拌溶液に、室温でデス－マーチンペルヨージナン（１５２ｍｇ、０．３５８ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応混合物を２０分間撹拌する。$NaHCO_3$水溶液で反応混合物の反応を停止させ、CH_2Cl_2（１０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得て、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３９０（Ｍ＋１）$^+$。
【０２７７】
　ステップＢ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（１－ヒドロキシエチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート
【化５６】



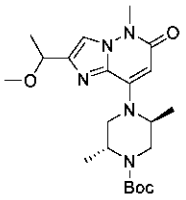
【０２７８】
無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－ホルミル－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（粗製、０．１７９ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＭｅＭｇＢｒ（３．０Ｍ、０．１２ｍＬ）を加える。加えた後、反応物を２時間撹拌する。NH_4Cl水溶液で混合物の反応を停止させ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（２３ｍｇ、３２％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４０６（Ｍ＋１）$^+$。
【０２７９】
　ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（１－クロロエチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート
【化５７】



【０２８０】
CH_2Cl_2（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（１－ヒドロキシエチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（２３ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）の溶液に、$SOCl_2$（１３．５ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）を加え、次いで、混合物を１時間撹拌する。$NaHCO_3$水溶液で反応混合物を洗浄し、CH_2Cl_2（５ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得て、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４２４（Ｍ＋１）$^+$。

【０２８１】
　ステップＤ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（１－メトキシエチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート

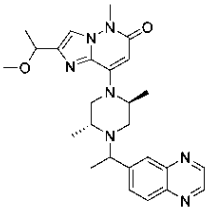
【化５８】



【０２８２】
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（１－クロロエチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（粗製、０．０５６ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で一晩撹拌する。混合物を濃縮して，標題化合物を得て（２６ｍｇ、粗製）、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。ＭＳ：Ｍ／ｅ　４２０（Ｍ＋１）$^+$。

【０２８３】
　ステップＥ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（１－メトキシエチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化５９】



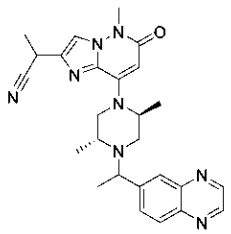
【０２８４】
CH_2Cl_2（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（１－メトキシエチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（２６ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を加える。次いで、混合物を２時間撹拌する。混合物を濃縮し、残渣を得て、$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、脱Ｂｏｃ中間体を得て、CH_3CN（３ｍＬ）に溶解し、１－（キノキサリン－６－イル）エタン－１－オール（２９．２ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（４０．８ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）及びＤ

ＩＰＥＡ（９０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、混合物を密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、標題化合物を得た（２ｍｇ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．９３（ｓ，２Ｈ），８．１５ － ７．９２（ｍ，３Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ ＝ １５．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｓ，１Ｈ），４．４２－４．３１（ｍ，１Ｈ），３．９８ － ３．７６（ｍ，１Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），３．６０ － ３．４８（ｍ，１Ｈ），３．２６ － ３．１５（ｍ，３Ｈ），３．０１ － ２．６４（ｍ，３Ｈ），２．１９ － １．９４（ｍ，２Ｈ），１．５１ － １．３０（ｍ，８Ｈ），１．１３（ｓ，３Ｈ），１．０１ － ０．９３（ｍ，１Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ４７６（Ｍ＋１）$^+$。

【０２８５】

化合物Ａ６：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）プロパンニトリル

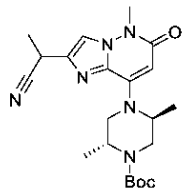
【化６０】



【０２８６】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（１－シアノエチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化６１】



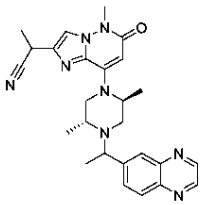
【０２８７】

CH_3CN（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（１－クロロエチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（７３ｍｇ、０．１７２ｍｍｏｌ）、ＴＭＳＣＮ（５１ｍｇ、０．５１６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１６８ｍｇ、０．５１６ｍｍｏｌ）の混合物を、７０℃で一晩撹拌する。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ × ２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ）で精製し、標題化合物を得た（１５ｍｇ、 ２１％）。ＭＳ： Ｍ／ｅ ４１５（Ｍ＋１）$^+$。

【０２８８】

化合物Ｂ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）プロパンニトリル

【化６２】



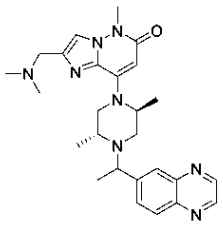
【０２８９】

ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（１－シアノエチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１５ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を加える。次いで、混合物を２時間撹拌する。混合物を濃縮し、残渣を得て、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、脱Ｂｏｃ中間体を得て、ＣＨ$_3$ＣＮ（３ｍＬ）に溶解し、１－（キノキサリン－６－イル）エタン－１－オール（１８．９ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（２６．７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４７ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、混合物を密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、標題化合物を得た（５ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．９７　－　８．９０（ｍ，　２Ｈ），　８．１５　－　７．９２（ｍ，　３Ｈ），　５．６９（ｓ，　１Ｈ），　４．２７　－　３．９３（ｍ，　１Ｈ），　３．８８（ｓ，　３Ｈ），　３．８３　－　３．７５（ｍ，　１Ｈ），　３．６４　－　３．４９（ｍ，　１Ｈ），　２．９９　－　２．７７（ｍ，　２Ｈ），　２．７８　－　２．６４（ｍ，　３Ｈ），　２．１４　－　１．９４（ｍ，　２Ｈ），　１．７０　－　１．４３（ｍ，　２Ｈ），　１．４０　－　１．３２（ｍ，　５Ｈ），　１．１３（ｓ，　３Ｈ），　１．０２　－　０．９５（ｍ，　１Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４７１（Ｍ＋１）$^+$。

【０２９０】

化合物Ａ７：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（（ジメチルアミノ）メチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

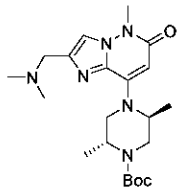
【化６３】



【０２９１】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化６４】



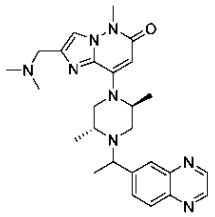
【０２９２】

ジメチルアミンのＴＨＦ溶液（２．０Ｍ、３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（クロロメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（４０．８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の混合物を、３時間撹拌する。反応混合物を濃縮し、標題化合物を得て、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４１９（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２９３】

ステップＢ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（（ジメチルアミノ）メチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化６５】

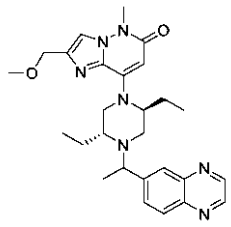


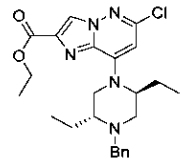
【０２９４】

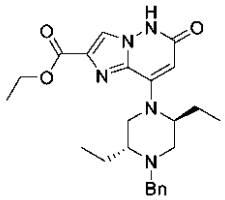
CH_2Cl_2（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（粗製、０．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加える。２時間撹拌した後、ＴＬＣ（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ＝１０：１）が反応完了を示す。反応混合物を濃縮し、残渣を得て、これをCH_3CN（５ｍＬ）に溶解し、６－（１－ブロモエチル）キノキサリン（３５．５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５１．６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応混合物を７０℃で一晩撹拌する。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　２）で抽出し、次いで、水層を濃縮し、残渣を得て、分取ＨＰＬＣにより精製して、標題化合物を得た（１４ｍｇ、２８％）。^{1}H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ９．００（ｓ，２Ｈ），８．５３（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．８７（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．２２－５．１４（ｍ，１Ｈ），５．０７（ｓ，１Ｈ），４．８０－４．６３（ｍ，３Ｈ），３．８８－３．７２（ｍ，５Ｈ），３．６９－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，４Ｈ），３．０６（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，３Ｈ），２．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，３Ｈ），１．４２（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１．６ Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４７５（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２９５】

化合物Ａ８：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（メトキシメチル）－５－メチルイミ

ダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン
【化６６】


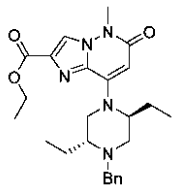
【０２９６】
ステップＡ：エチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート
【化６７】


【０２９７】
ＭｅＣＮ（２５ｍＬ）中のエチル８－ブロモ－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（２．５ｇ、８．３ｍｍｏｌ）、（２Ｒ，５Ｓ）－１－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン（中間体２）（２．０ｇ、８．６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３．２ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で、１６時間撹拌する。混合物をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で希釈し、食塩水（２５ｍＬ　×　３）で洗浄し、乾燥し、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（２．７ｇ、７１％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４５６（Ｍ＋１）$^{+}$。
【０２９８】
　ステップＢ：エチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート
【化６８】


【０２９９】
１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）中のエチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（２．１７ｇ、４．７９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６５０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ（６００ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）及びＫＯＨ（３Ｍ，４．５ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で、２時間撹拌する。混合物を$NaHCO_3$水溶液（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水（２０ｍＬ　×　２）で洗浄し、乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１．０ｇ、４８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４３８（Ｍ＋１）$^{+}$。
【０３００】

ステップＣ：エチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート

【化６９】



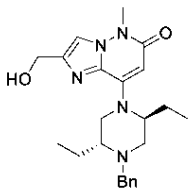
【０３０１】

ジオキサン（１０ｍＬ）中のエチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（１．０ｇ、２．２８ｍｍｏｌ）、ヨードメタン（１．０ｇ、７．０４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２．３ｇ、７．０７ｍｍｏｌ）の混合物を、７０℃で１６時間撹拌する。混合物を濾過し、濾液をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、食塩水（１０ｍＬ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（５４０ｍｇ、５２％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４５２（Ｍ＋１）$^+$。

【０３０２】

ステップＤ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化７０】



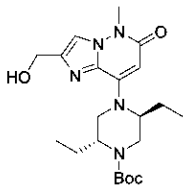
【０３０３】

混合溶媒ＴＨＦ／ＥｔＯＨ（１：１、２０ｍＬ）中のエチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（５４０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で$NaBH_4$（２７３ｍｇ、７．２ｍｍｏｌ）を少しずつ加える。得られた混合物を、６０℃で３日間撹拌する。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）で処理し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水（２０ｍＬ　×　３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。得られた粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（３４４ｍｇ、７０％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４１０（Ｍ＋１）$^+$。

【０３０４】

ステップＥ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－４－（２－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化７１】



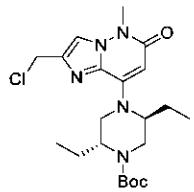
【０３０５】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン（３４０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ／Ｃ（１００ｍｇ）及びジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（２８０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）の混合物を、H_2下、室温で１６時間撹拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（２８０ｍｇ、８０％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４２０（Ｍ＋１）$^+$。

【０３０６】

ステップＦ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（クロロメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化７２】



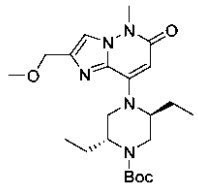
【０３０７】

CH_2Cl_2（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－４－（２－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２８０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$SOCl_2$（１６０ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を室温で１時間撹拌する。混合物を濃縮乾固し、飽和$NaHCO_3$水溶液（５ｍＬ）で処理し、ＤＣＭ（５ｍｌ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水（１０ｍＬ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。得られた粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（２７０ｍｇ、９２％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４３８（Ｍ＋１）$^+$。

【０３０８】

ステップＧ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－４－（２－（メトキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化７３】



【０３０９】

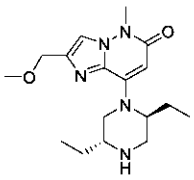
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（クロロメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチ

ルピペラジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を、CH_3ONaのＭｅＯＨ溶液（５．４Ｍ、４ｍＬ）に加え、混合物を７０℃で３時間で撹拌する。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、食塩水（５ｍＬ　×　３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１００ｍｇ、８３％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４３４（Ｍ＋１）$^+$。

【０３１０】

ステップＨ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－２－（メトキシメチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化７４】



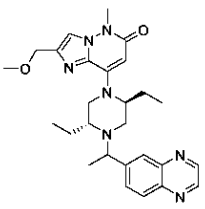
【０３１１】

CH_2Cl_2（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－４－（２－（メトキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加える。得られた混合物を室温で３時間撹拌する。混合物を濃縮し、得られた残渣を、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ＞８に処理する。ＤＣＭ（５ｍＬ　×　３）で混合物を抽出する。合わせた有機層を食塩水（５ｍＬ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（３５ｍｇ、４５％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３３４（Ｍ＋１）$^+$。

【０３１２】

ステップＩ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（メトキシメチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化７５】



【０３１３】

ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－２－（メトキシメチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン（３５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（キノキサリン－６－イル）エタン－１－オール（５５ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１５０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌する。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、食塩水（２ｍＬ　×　３）で洗浄し、乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ８を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によりそれを化合物Ａ８ａ（６ｍｇ）及び化合物Ａ８ｂ（７ｍｇ）に分離した。

【０３１４】

化合物Ａ８ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　８．８８（ｄｄ，　Ｊ　＝　４．４，　１．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．１２（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０５（ｓ，　１Ｈ），　８．００（ｄｄ，　Ｊ　＝

８．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），５．６１（ｓ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），４．０７（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．４０－３．３１（ｍ，６Ｈ），３．１５－３．０３（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．６６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。ＭＳ：Ｍ／ｅ４９０（Ｍ＋１）$^{+}$。

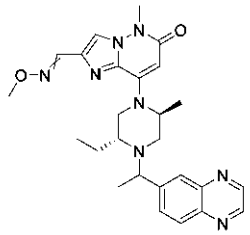
【０３１５】

化合物Ａ８ａ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．９１－８．８３（ｍ，２Ｈ），８．１４－８．０５（ｍ，２Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），４．４８（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．５６（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），３．３０－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．２３（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７７（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３６（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．５５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。ＭＳ：Ｍ／ｅ４９０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３１６】

化合物Ａ９：（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルバルデヒドＯ－メチルオキシム

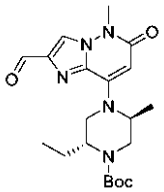
【化７６】



【０３１７】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－エチル－４－（２－ホルミル－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化７７】



【０３１８】

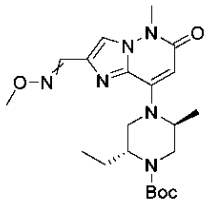
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－エチル－４－（２－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でMnO_2（２．０ｇ、２３ｍｍｏｌ）を加え、混合物

を室温で１６時間撹拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固して、標題化合物を得た（１８０ｍｇ、９０％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４０４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３１９】

　ステップＢ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－エチル－４－（２－（（メトキシイミノ）メチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化７８】



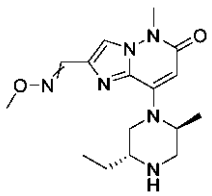
【０３２０】

混合溶媒H_2O／ＴＨＦ（１／２、５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－エチル－４－（２－ホルミル－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、Ｏ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩（１２０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）及びCH_3COONa（１５０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２０時間撹拌する。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、食塩水（１０ｍＬ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１００ｍｇ、７７％）。ＭＳ：Ｍ／ｅ　４３３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３２１】

　ステップＣ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルバルデヒドＯ－メチルオキシム

【化７９】



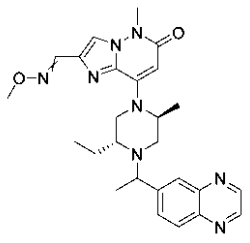
【０３２２】

ＤＣＭ中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－エチル－４－（２－（メトキシイミノ）メチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（８０ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を加え、混合物を室温で２時間撹拌する。混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２ｍＬ）で処理し、ＤＣＭ（２ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水（２ｍＬ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（５５ｍｇ、８９％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３３３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３２３】

　ステップＤ：（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルバルデヒドＯ－メチルオキシム

【化８０】



【０３２４】
ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルバルデヒドＯ－メチルオキシム（３０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、１－（キノキサリン－６－イル）エタン－１－オール（４５ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（６５ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（７５ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌する。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水（５ｍＬ　×　３）で洗浄し、乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ９を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によりそれを化合物Ａ９ａ（３ｍｇ）、化合物Ａ９ｂ（７ｍｇ）、化合物Ａ９ｃ（３ｍｇ）及び化合物Ａ９ｄ（５ｍｇ）に分離した。
【０３２５】
化合物Ａ９ａ（最初のピーク）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　８．８８（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．２，　２．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．１２（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０６（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．０４　－　７．９９（ｍ，　２Ｈ），　５．６５（ｓ，　１Ｈ），　４．１２　－　４．０４（ｍ，　１Ｈ），　３．８９（ｓ，　３Ｈ），　３．７５（ｓ，　３Ｈ），　３．３８　－　３．３２（ｍ，　２Ｈ），　３．０６（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．６，　４．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．９７　－　２．８９（ｍ，　１Ｈ），　２．８８　－　２．６６（ｍ，　１Ｈ），　２．５２　－　２．３９（ｍ，　１Ｈ），　１．６９　－　１．５８（ｍ，　２Ｈ），　１．５０　－　１．３９（ｍ，　６Ｈ），　０．７１（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４８９（Ｍ＋１）$^{+}$。
【０３２６】
化合物Ａ９ｂ（第２のピーク）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　８．８８（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．２，　１．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．２９（ｓ，　１Ｈ），　８．１２（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０８　－　７．９９（ｍ，　２Ｈ），　７．３９（ｓ，　１Ｈ），　５．６７（ｓ，　１Ｈ），　４．１４　－　４．０１（ｍ，　４Ｈ），　３．７７（ｓ，　３Ｈ），　３．３９　－　３．３２（ｍ，　２Ｈ），　３．０５（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．６，　３．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．９３（ｄ，　Ｊ　＝　１２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８９　－　２．６１（ｍ，　１Ｈ），　２．５１　－　２．４１（ｍ，　１Ｈ），　１．７２　－　１．５７（ｍ，　２Ｈ），　１．５２　－　１．４０（ｍ，　６Ｈ），　０．７３（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４８９（Ｍ＋１）$^{+}$。
【０３２７】
化合物Ａ９ｃ：（第３のピーク）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　cd_3od）　δ　８．９２　－　８．８４（ｍ，　２Ｈ），　８．１６　－　７．９８（ｍ，　５Ｈ），　５．６４（ｓ，　１Ｈ），　３．９９　－　３．８５（ｍ，　４Ｈ），　３．７５（ｓ，　３Ｈ），　３．６４　－　３．５４（ｍ，　１Ｈ），　３．４２　－　３．３２（ｍ，　１Ｈ），　３．２８　－　３．２１（ｍ，　１Ｈ），　２．９６　－　２．６７（ｍ，　２Ｈ），　２．２６（ｄ，　Ｊ　＝　１０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．８４　－　１．６９（ｍ

，１Ｈ），１．６８－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。ＭＳ：Ｍ／ｅ４８９（Ｍ＋１）$^{+}$。

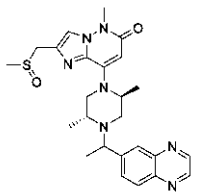
【０３２８】

化合物Ａ９ｄ（第４のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．８７（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１．６Ｈｚ，２Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．１２－８．０６（ｍ，２Ｈ），８．０６－８．０１（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），５．６５（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｓ，３Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３４－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．２４（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．２７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８４－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。ＭＳ：Ｍ／ｅ４８９（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３２９】

化合物Ａ１０：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－２－（（メチルスルフィニル）メチル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

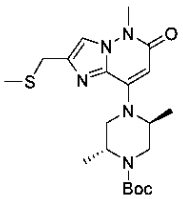
【化８１】



【０３３０】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジメチル－４－（５－メチル－２－（（メチルチオ）メチル）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化８２】



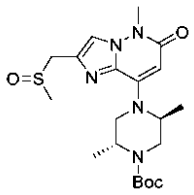
【０３３１】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（クロロメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（４０．９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Et_3N（１０１ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加え、次いで、添加ナトリウムメチルチオラート（２０％、H_2O中、０．５ｍＬ）を加える。加えた後、反応混合物を一晩撹拌する。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得て、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。ＭＳ：Ｍ／ｅ４２２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３３２】

ステップＢ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジメチル－４－（５－メチル－２－（（メチルスルフィニル）メチル）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化８３】



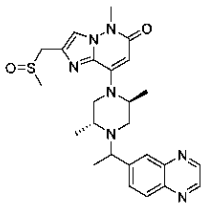
【０３３３】

CH_2Cl_2（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジメチル－４－（５－メチル－２－（（メチルチオ）メチル）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（粗製、０．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ｍ－ＣＰＢＡ（２５．８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加える。２時間撹拌した後、反応混合物を$NaHCO_3$水溶液、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、標題化合物を得た（２６ｍｇ、６０％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４３８（Ｍ＋１）$^+$。

【０３３４】

ステップＣ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－２－（（メチルスルフィニル）メチル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化８４】



【０３３５】

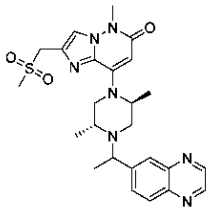
CH_2Cl_2（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジメチル－４－（５－メチル－２－（（メチルスルフィニル）メチル）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２６ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加える。加えた後、反応混合物を４時間撹拌する。反応混合物を濃縮し、残渣を得て、それをＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）に溶解し、Na_2CO_3水溶液、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、脱Ｂｏｃ中間体を得て、それをCH_3CN（３ｍＬ）に溶解し、１－（キノキサリン－６－イル）エタン－１－オール（３１．３ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（４３．７ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（７７．４ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応混合物を密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、標題化合物を得た（４ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　８．９１　－　８．８３（ｍ，　２Ｈ），　８．１４　－　８．００（ｍ，　３Ｈ），　７．８６　－　７．８１（ｍ，　１Ｈ），　５．６３（ｓ，　１Ｈ），　５．２２－４．３９（ｍ，　２Ｈ），　４．２８　－　４．０４（ｍ，　２Ｈ），　４．０２　－　３．７９（ｍ，　１Ｈ），　３．７５（ｓ，　３Ｈ），　３．７２　－　３．６５（ｍ，　１Ｈ），　３．５０

－３．４２（ｍ，０．５Ｈ），３．１４－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．２１（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，０．５Ｈ），１．５２－１．４０（ｍ，４．５Ｈ），１．２７－１．１７（ｍ，３Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１．５Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ４９４（Ｍ＋１）$^{+}$

【０３３６】

化合物Ａ１１：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－２－（（メチルスルホニル）メチル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

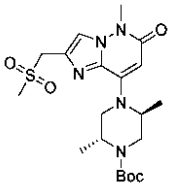
【化８５】



【０３３７】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジメチル－４－（５－メチル－２－（（メチルスルホニル）メチル）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化８６】



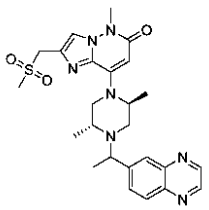
【０３３８】

CH_2Cl_2（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジメチル－４－（５－メチル－２－（（メチルチオ）メチル）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ｍ－ＣＰＢＡ（７８ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応物を２日間撹拌する。反応混合物を、Na_2CO_3水溶液、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、標題化合物を得た（８ｍｇ、１２％）。ＭＳ：Ｍ／ｅ４５４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３３９】

ステップＢ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－２－（（メチルスルホニル）メチル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化８７】



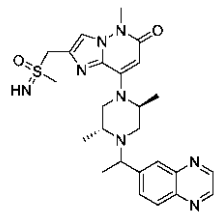
【０３４０】

CH_2Cl_2（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジメチル－４－（５－メチル－２－（（メチルスルホニル）メチル）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（８ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加える。加えた後、反応混合物を４時間撹拌する。反応混合物を濃縮し、残渣を得て、Na_2CO_3水溶液で処理し、CH_2Cl_2：ＩＰＡ（３：１、１０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、脱Ｂｏｃ中間体を得て、それをCH_3CN（３ｍＬ）に溶解し、１－（キノキサリン－６－イル）エタン－１－オール（９．２ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１２．８ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２３．２２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応混合物を密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、標題化合物を得た（４ｍｇ）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　９．０６　－　８．８２（ｍ，　２Ｈ），８．１９　－　８．００（ｍ，　３Ｈ），　７．９２（ｓ，　１Ｈ），　５．６６（ｓ，　１Ｈ），　４．４８（ｓ，　２Ｈ），　３．８０　－　３．６８（ｍ，　５Ｈ），　３．２７　－　３．１９（ｍ，　２Ｈ），　２．９８（ｓ，　３Ｈ），　１．５２－１．４２（ｍ，　３Ｈ），　１．３９－１．３５（ｍ，　９Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５１０（Ｍ＋１）$^+$。

【０３４１】

化合物Ａ１２：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－２－（（Ｓ－メチルスルホンイミド）メチル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

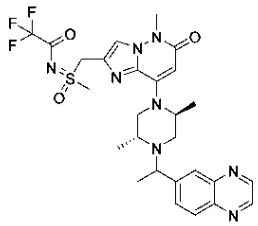
【化８８】



【０３４２】

ステップＡ：Ｎ－（（（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）メチル）（メチル）（オキソ）－ｌ６－スルフィニレン）－２，２，２－トリフルオロアセトアミド

【化８９】



【０３４３】

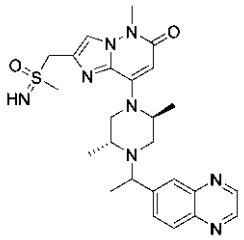
CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中の８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－２－（（メチルスルフィニル）メチル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン（６９ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、$PhI(OAc)_2$（６９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、Ｍｇ

Ｏ（２２．４ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及び$Rh_2(OAc)_4$（６．２ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、N_2下、２，２，２－トリフルオロアセトアミド（３１．６ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応混合物を２日間撹拌する。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、標題化合物を得た（１４ｍｇ、１７％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　６０５（Ｍ＋１）$^+$。

【０３４４】

ステップＢ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－２－（（Ｓ－メチルスルホンイミド）メチル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化９０】



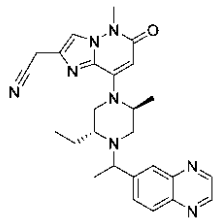
【０３４５】

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のＮ－（（（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）メチル）（メチル）（オキソ）－ｌ６－スルフィニレン）－２，２，２－トリフルオロアセトアミド（１４ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）撹拌溶液に、K_2CO_3（１６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応混合物をさらに３０分間撹拌する。反応混合物を濃縮し、残渣を得て、分取ＨＰＬＣにより精製し、標題化合物を得た（０．８ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　８．９１　－　８．８４（ｍ，　２Ｈ），　８．１３　－　８．０３（ｍ，　３Ｈ），　７．９０　－　７．８６（ｍ，　１Ｈ），　５．６４（ｓ，　１Ｈ），　４．６３　－　４．４５（ｍ，　２Ｈ），　４．０７　－　３．９３（ｍ，　１Ｈ），　３．８８　－　３．７８（ｍ，　１Ｈ），　３．７５（ｓ，　３Ｈ），　３．７３　－　３．６５（ｍ，　２Ｈ），　３．０２（ｄ，　Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．９７　－　２．７２（ｍ，　３Ｈ），　２．２１（ｄ，　Ｊ　＝　１０．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．５０　－　１．４１（ｍ，　４．５Ｈ），　１．２８　－　１．１７（ｍ，　４．５Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０９（Ｍ＋１）$^+$。

【０３４６】

化合物Ａ１３：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル．

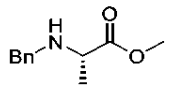
【化９１】



【０３４７】

ステップＡ：ベンジル－Ｌ－アラニンメチルエステル

【化９２】



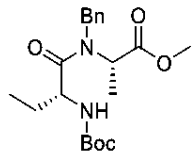
【０３４８】

ＭｅＣＮ（５００ｍＬ）中のＬ－アラニンメチルエステル塩酸塩　（５０ｇ、０．３６ｍｏｌ）及びK_2CO_3（１５０ｇ，１．０８ｍｏｌ）の懸濁液に、室温でＢｎＢｒ（８０ｇ、０．４７ｍｏｌ）を滴下し、得られた混合物を室温で１６時間撹拌する。混合物を濾過する。ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ　×　３）で濾過ケーキを洗浄する。有機物を合わせ、濃縮する。得られた残渣を、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２００ｍＬ）、食塩水（２００ｍＬ　×　３）で洗浄し、乾燥させ、濃縮する。得られた油状物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を得た（２８．０ｇ、４０％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９４（Ｍ＋１）$^+$。

【０３４９】

ステップＢ：Ｎ－ベンジル－Ｎ－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタノイル）－Ｌ－アラニンメチルエステル

【化９３】



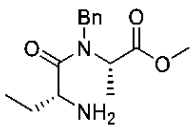
【０３５０】

CH_2Cl_2（３００ｍＬ）中のベンジル－Ｌ－アラニンメチルエステル（２７．０ｇ、１４０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸（３１．２ｇ、１５４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３６．５ｇ、２８０ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃でＨＡＴＵ（６０．０ｇ、１５８ｍｍｏｌ）を少しずつ加える。得られた混合物を室温で２０時間撹拌する。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（１００ｍＬ　×　２）、食塩水（１００ｍＬ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（４５ｇ、８５％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３７９（Ｍ＋１）$^+$。

【０３５１】

ステップＣ：Ｎ－（（Ｒ）－２－アミノブタノイル）－Ｎ－ベンジル－Ｌ－アラニンメチルエステル

【化９４】



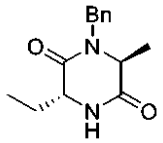
【０３５２】

ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）中のＮ－ベンジル－Ｎ－（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタノイル）－Ｌ－アラニンメチルエステル（４１．０ｇ、１０８．５ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＨＣｌ（１００ｍＬ、４Ｍ、ジオキサン中）を加え、室温で混合物を３日間撹拌する。混合物を濃縮乾固して、標題化合物を得て（３８．０ｇ、粗製）、それを次のステップで直接使用する。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２７９（Ｍ＋１）$^+$。

【０３５３】

ステップＤ：（３Ｒ，６Ｓ）－１－ベンジル－３－エチル－６－メチルピペラジン－２，５－ジオン

【化９５】



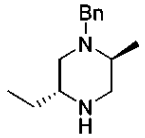
【０３５４】

混合溶媒ＥＡ／H_2O（２００ｍＬ／５０ｍＬ）中のＮ－（（Ｒ）－２－アミノブタノイル）－Ｎ－ベンジル－Ｌ－アラニンメチルエステル塩酸塩　（３８．０ｇ、粗製）の混合物に、室温で$NaHCO_3$（５５ｇ、６５０ｍｍｏｌ）を少しずつ加える。得られた混合物を室温で５時間撹拌する。各層を分離する。ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ　×　３）で水層を抽出する。合わせた有機層を食塩水（２００ｍＬ　×　３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（２４ｇ、２ステップ８８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２４７（Ｍ＋１）$^+$。

【０３５５】

ステップＥ：（２Ｓ，５Ｒ）－１－ベンジル－５－エチル－２－メチルピペラジン

【化９６】



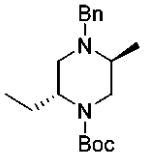
【０３５６】

ＴＨＦ中のボランの溶液（１Ｍ、４８０ｍＬ）を、（３Ｒ，６Ｓ）－１－ベンジル－３－エチル－６－メチルピペラジン－２，５－ジオン（２３．６ｇ、９５．９ｍｍｏｌ）に、１５分間かけてゆっくりと加える。得られた混合物を、７０℃で７２時間撹拌する。混合物を０℃に冷却し、ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）をゆっくりと加え、続いてＨＣｌ（５Ｍ、４０ｍＬ）をゆっくりと加える。大量の気泡が発生する。３０分間撹拌した後、混合物を７０℃で２時間加熱する。混合物を濃縮乾固し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を得て（２１．５ｇ、粗製）、それを次のステップで直接使用する。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２１９（Ｍ＋１）$^+$。

【０３５７】

ステップＦ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－ベンジル－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化９７】



【０３５８】

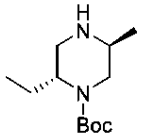
ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の（２Ｓ，５Ｒ）－１－ベンジル－５－エチル－２－メチルピペラジン（１９．５ｇ、粗製）の溶液に、室温でK_2CO_3（２４．５ｇ、１７７ｍｍｏｌ）及びH_2O（５０ｍＬ）を加え、続いてジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（２０．０ｇ、９１．７ｍｍｏｌ）を滴下する。得られた混合物を室温で１６時間撹拌する。混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、食塩水（１００ｍＬ　×　３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（２３．８ｇ、２ステップ８６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３１９（Ｍ＋１）

+。

【０３５９】

ステップＧ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化９８】



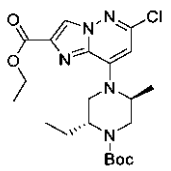
【０３６０】

ＭｅＯＨ（４００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－ベンジル－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２３．８ｇ、７４．８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ／Ｃ（３．０ｇ）、ＡｃＯＨ（２ｍＬ）の混合物を、H_2下、室温で１６時間撹拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮する。得られた油状物を、ＮａＯＨ水溶液（５Ｍ，５０ｍＬ）で処理し、CH_2Cl_2（１００ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水（１００ｍＬ　×　３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固して、標題化合物を得た（１４．３ｇ、８４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　３．４２　－　３．２３（ｍ，　１Ｈ），　３．０４（ｄ，　Ｊ　＝　１２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．６４　－　２．４６（ｍ，　３Ｈ），　２．１５　－　２．０５（ｍ，　１Ｈ），　１．９９（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．８，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．４１　－　１．２４（ｍ，　１Ｈ），　１．１６　－　１．０１（ｍ，　１Ｈ），　０．９７（ｓ，　９Ｈ），　０．６０（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．３６（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　３Ｈ）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２２９（Ｍ＋１）+。

【０３６１】

ステップＨ：エチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート

【化９９】



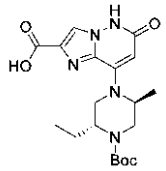
【０３６２】

ＭｅＣＮ（４０ｍＬ）中のエチル８－ブロモ－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（５．０ｇ、１６．６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（４．０ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６．５ｇ、５０．５ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で２０時間撹拌する。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）で処理し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ　×　３）で抽出する。抽出物を合わせ、食塩水（５０ｍＬ　×　２）で洗浄し、乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（６．６１ｇ、８８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４５２（Ｍ＋１）+。

【０３６３】

ステップＩ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボン酸

【化１００】



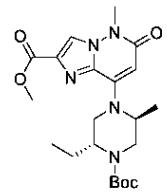
【０３６４】

ジオキサン（９０ｍＬ）中のエチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（５．０ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ２（ｄｂａ）３（２．０ｇ、２．２ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ（１．９ｇ、４．４ｍｍｏｌ）及びＫＯＨ（３Ｍ，９．０ｍＬ）の混合物を、１００℃で２時間撹拌する。追加のＫＯＨ溶液（３０ｍＬ、３Ｍ）を加え、混合物を５０℃で１時間撹拌する。混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ　×　３）で抽出する。水層を、クエン酸でｐＨ＜５に酸化し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（５／１、５０ｍＬ　×　５）で抽出する。合わせた有機層を食塩水（１００ｍＬ　×　２）で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（５．５ｇ、粗製）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４０６（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３６５】

ステップＪ：メチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート

【化１０１】



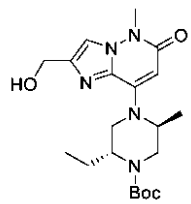
【０３６６】

ジオキサン（６０ｍＬ）中の８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボン酸（５．５ｇ、粗製）、ヨードメタン（９．５ｇ、６６．９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１５．０ｇ、４６．１ｍｍｏｌ）の混合物を、７０℃で１６時間撹拌する。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、懸濁液を濾過する。濾液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１．５ｇ、２ステップ２７％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４３４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３６７】

ステップＫ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－エチル－４－（２－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

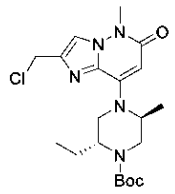
【化１０２】



【０３６８】
混合溶媒ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（１：３、２０ｍＬ）中のメチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（１．４ｇ、３．２３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で$NaBH_4$（１．０ｇ、２６．３ｍｍｏｌ）を少しずつ加える。得られた混合物を、６０℃で１６時間撹拌する。さらに、４．０ｇの$NaBH_4$を４７時間かけて加える（１．０ｇの$NaBH_4$を、６０℃で５時間かけて加え、１．０ｇを４０℃で４０時間かけて加え、２．０ｇを６０℃で２時間かけて加える）。全ての出発材料を消費する。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して懸濁液を濾過し、固体を除去する。濾液を濃縮し、残渣をH_2O（２０ｍＬ）で処理し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水（２０ｍＬ　×　３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。得られた粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（７１０ｍｇ、５４％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４０６（Ｍ＋１）$^+$。

【０３６９】
ステップＬ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（クロロメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

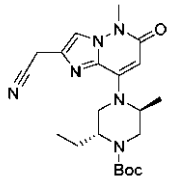
【化１０３】



【０３７０】
CH_2Cl_2（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－エチル－４－（２－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（７００ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$SOCl_2$（４１５ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を室温で２時間撹拌する。飽和$NaHCO_3$溶液（５ｍＬ）で混合物の反応を停止させ、ＤＣＭ（５ｍｌ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水（５ｍＬ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固して、標題化合物を得た（７００ｍｇ、９５％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４２４（Ｍ＋１）$^+$。

【０３７１】
ステップＭ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化１０４】



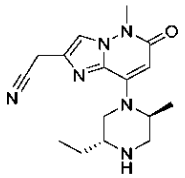
【０３７２】
ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（クロロメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、ＴＭＳＣＮ（２８１ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１

．３９ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）の混合物を、７０℃で１６時間撹拌する。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、濾過し、食塩水（１０ｍＬ　×　３）で濾液を洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（３２０ｍｇ、５４％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４１５（Ｍ＋１）$^+$。

【０３７３】

ステップＮ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１０５】



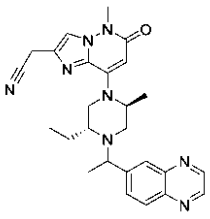
【０３７４】

CH_2Cl_2（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（３２０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加える。得られた混合物を室温で３時間撹拌する。混合物を濃縮し、得られた残渣を、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ＞８に処理する。ＤＣＭ（５ｍＬ　×　３）で混合物を抽出する。合わせた有機層を食塩水（５ｍＬ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（２１０ｍｇ、８６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３１５（Ｍ＋１）$^+$。

【０３７５】

ステップＯ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１０６】



【０３７６】

ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、１－（キノキサリン－６－イル）エタン－１－オール（１４０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（３１１ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２５０ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌する。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、食塩水（２ｍＬ　×　３）で洗浄し、乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ１３を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によりそれを化合物Ａ１３ａ（５ｍｇ）及び化合物Ａ１３ｂ（５ｍｇ）に分離した。

【０３７７】

化合物Ａ１３ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）

δ ９．０２ － ８．７７（ｍ， ２Ｈ），８．１４ － ７．８３（ｍ， ２Ｈ），７．４０ － ７．２９（ｍ， １Ｈ），５．７４ － ５．５６（ｍ， １Ｈ），４．３２ － ３．９４（ｍ， １Ｈ），３．７８ － ３．７０（ｍ， ５Ｈ），３．３３ － ３．２１（ｍ， １Ｈ），３．１５ － ２．７５（ｍ， ２Ｈ），２．５４ － ２．０６（ｍ， １Ｈ），１．９９ － １．８４（ｍ， １Ｈ），１．６５ － １．５２（ｍ， ５Ｈ），１．４２（ｄ， Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ， ３Ｈ），０．７７ － ０．４５（ｍ， ３Ｈ）。ＭＳ： Ｍ／ｅ ４７１（Ｍ＋１）$^{+}$。

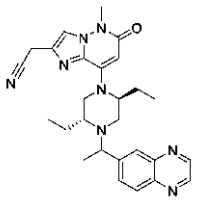
【０３７８】

化合物Ａ１３ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ９．０３ － ８．７８（ｍ， ２Ｈ），８．４２ － ７．８４（ｍ， ３Ｈ），７．４３ － ７．３０（ｍ， １Ｈ），５．７６ － ５．５８（ｍ， １Ｈ），４．０２ － ３．８１（ｍ， １Ｈ），３．８０ － ３．７５（ｍ， ２Ｈ），３．７２（ｓ， ３Ｈ），３．６２ － ３．３９（ｍ， ２Ｈ），３．２８ － ３．０９（ｍ， １Ｈ），２．８９ － ２．７２（ｍ， １Ｈ），２．３１ － ２．０５（ｍ， ２Ｈ），１．９５ － １．６９（ｍ， １Ｈ），１．６０ － １．５５（ｍ， ５Ｈ），１．４６ － １．２６（ｍ， ３Ｈ），１．２１ － １．００（ｍ， ３Ｈ）。ＭＳ： Ｍ／ｅ ４７１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３７９】

化合物Ａ１４：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

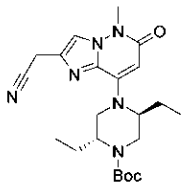
【化１０７】



【０３８０】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化１０８】



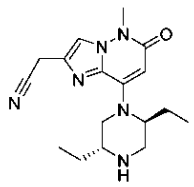
【０３８１】

ＭｅＣＮ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（クロロメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、ＴＭＳＣＮ（６９ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３００ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）の混合物を、７０℃で２４時間撹拌する。混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水（５ｍＬ × ３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（９２ｍｇ、７１％）。ＭＳ： Ｍ／ｅ ４２９（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３８２】

ステップＢ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１０９】



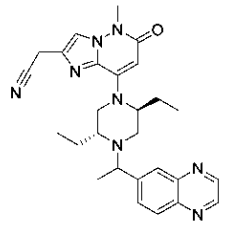
【０３８３】

CH_2Cl_2（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－カルボキシレート（９２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加える。得られた混合物を室温で３時間撹拌する。混合物を濃縮し、得られた残渣を、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ＞８に処理する。ＤＣＭ（５ｍＬ　×　３）で混合物を抽出する。合わせた有機層を食塩水（５ｍＬ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（４０ｍｇ、５８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３２９（Ｍ＋１）$^+$。

【０３８４】

ステップＣ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１１０】



【０３８５】

ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（４０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、１－（キノキサリン－６－イル）エタン－１－オール（５５ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１５０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌する。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、食塩水（２ｍＬ　×　３）で洗浄し、乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ１４を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によりそれを化合物Ａ１４ａ（１２ｍｇ）及び化合物Ａ１４ｂ（１９ｍｇ）に分離した。

【０３８６】

化合物Ａ１４ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）δ　８．９６　－　８．８１（ｍ，　２Ｈ），　８．１２（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，１Ｈ），　８．０５（ｓ，　１Ｈ），　８．０３　－　７．９７（ｍ，　１Ｈ），　７．７８（ｓ，　１Ｈ），　５．６２（ｓ，　１Ｈ），　４．０７（ｑ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９２（ｓ，　２Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．３８　－　３．３１（ｍ，　３Ｈ），　３．０８（ｄ，　Ｊ　＝　１２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．９６（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．０，　３．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．４３（ｄ，　Ｊ　＝

８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．２４　－　２．０５（ｍ，　１Ｈ），　２．００　－　１．７９（ｍ，　１Ｈ），　１．７０　－　１．５１（ｍ，　２Ｈ），　１．４６（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９７（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６８（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４８５（Ｍ＋１）$^{+}$。

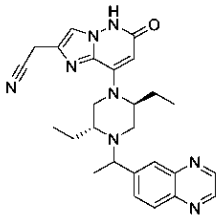
【０３８７】

化合物Ａ１４ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　８．８７（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．８，　１．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．１２　－　８．０６（ｍ，　２Ｈ），　８．０２（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９（ｓ，　１Ｈ），　５．６０（ｓ，　１Ｈ），　３．９８　－　３．８５（ｍ，　３Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．５６（ｄ，　Ｊ　＝　１３．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３０　－　３．２９（ｍ，　２Ｈ），　３．２３（ｄ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８３　－　２．７０（ｍ，　１Ｈ），　２．３７（ｄ，　Ｊ　＝　１２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．０８　－　１．９０（ｍ，　１Ｈ），　１．８０　－　１．５３（ｍ，　３Ｈ），　１．４３（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０７（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．５６（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４８５（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３８８】

化合物Ａ１５：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（キノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

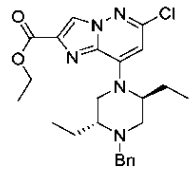
【化１１１】



【０３８９】

ステップＡ：エチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート

【化１１２】



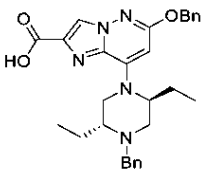
【０３９０】

CH_3CN（６ｍＬ）中の８－メチルブロモ－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（３１０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２５８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の溶液に、（２Ｒ，５Ｓ）－１－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン（３００ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加える。反応物を、７０℃で１６時間撹拌する。次いで、混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥＡ（６０ｍＬ　×　３）で抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（２２０ｍｇ、４８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４５６（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３９１】

ステップＢ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－６－（ベンジルオキシ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボン酸

【化１１３】



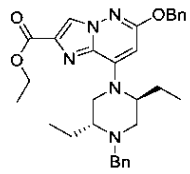
【０３９２】

ＤＭＳＯ（３００ｍＬ）中のＢｎＯＨ（４３２ｍｇ、４ｍｍｏｌ）の溶液に、６０％　ＮａＨ（３２０ｍｇ、８ｍｍｏｌ）を加える。混合物を、室温で３０分間撹拌する。次いで、ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中のエチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（９１０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の溶液を加え、８０℃で一晩加熱する。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥＡで洗浄する。水層を収集し、２Ｎ　ＨＣｌでｐＨ＝３に処理し、ＥＡ（６０ｍＬ　×　３）で抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た（１．３ｇ、粗製）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５００（Ｍ＋１）$^+$。

【０３９３】

ステップＣ：エチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－６－（ベンジルオキシ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート

【化１１４】



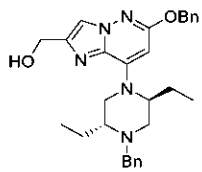
【０３９４】

１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中の８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－６－（ベンジルオキシ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボン酸（１．３５ｇ、粗製）の混合物に、Cs_2CO_3（１．３ｇ、４ｍｍｏｌ）及びヨードエタン（６２０ｍｇ、４ｍｍｏｌ）を加える。反応物を、８０℃で一晩加熱する。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥＡ（６０ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ：ＰＥ　＝　１：３）により精製して、標題化合物を得た（０．５７ｇ、粗製）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５２８（Ｍ＋１）$^+$。

【０３９５】

ステップＤ：（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－６－（ベンジルオキシ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）メタノール

【化１１５】



【０３９６】

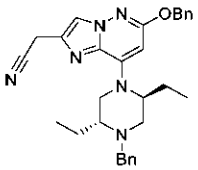
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のエチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジル－２，５－ジエチル

ピペラジン－１－イル）－６－（ベンジルオキシ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（５７０ｍｇ、粗製）の混合物に、ＴＨＦ中のＬｉＡｌＨ$_4$の溶液（２．２ｍＬ，２．２ｍｍｏｌ）を滴下する。室温で反応物を２時間撹拌する。水で反応物の反応を停止させ、ＥＡ（６０ｍＬ　×　３）で抽出し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ：ＰＥ　＝　１：３）により精製し、標題化合物を得た（０．４８ｇ、粗製）。ＭＳ：Ｍ／ｅ　４８６（Ｍ＋１）$^+$。

【０３９７】

ステップＥ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－６－（ベンジルオキシ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１１６】



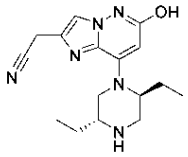
【０３９８】

ＤＣＭ（６ｍＬ）中の（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－６－（ベンジルオキシ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）メタノール（４８０ｍｇ、粗製）の混合物に、ＳＯＣｌ$_2$（１０４ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）を加える。反応物を室温で０．５時間撹拌し、水で反応を停止させ、ＤＣＭ（６０ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣をＣＨ$_3$ＣＮ（１０ｍＬ）に溶解し、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（８５８ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）及びＴＭＳＣＮ（３５０ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ）を加える。反応物を、Ｎ$_2$下、７０℃で一晩加熱する。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥＡ（６０ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ：ＰＥ　＝　１：３）により精製し、標題化合物を得た（３６０ｍｇ、粗製）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９５（Ｍ＋１）$^+$。

【０３９９】

ステップＦ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－６－ヒドロキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１１７】



【０４００】

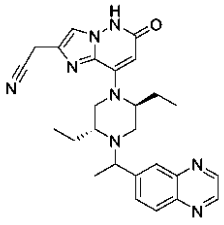
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジル－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－６－（ベンジルオキシ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１００ｍｇ、粗製）の混合物に、１０％　Ｐｄ／Ｃ（１０ｍｇ）及び１滴のＴＦＡを加える。反応物を、Ｈ２（バルーン）下、室温で４時間撹拌する。混合物を、珪藻土パッド混合物を通して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄する。濾液を収集し、７Ｍ　ＮＨ３を含むＭｅＯＨで処理し、さらに濃縮する。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ　＝１０：１）により精製して、標題化合物を得た（３５ｍｇ、粗製）。

【０４０１】

ステップＧ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（キノキサ

リン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１１８】



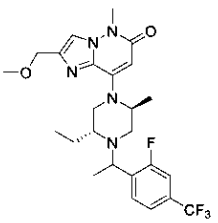
【０４０２】

CH_3CN（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－６－ヒドロキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（キノキサリン－６－イル）エタン－１－オール（３５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（４８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（３８ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加える。混合物をバイアルに密封し、１０５℃で１６時間加熱する。追加の(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（４８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加え、１０５℃で１８時間加熱する。次いで、混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥＡ（６０ｍＬ）で抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ　＝　１５：１）及び分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製して標題化合物を得た（１ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　８．９２　－　８．８２（ｍ，　２Ｈ），　８．１５　－　７．９０（ｍ，　３Ｈ），　７．５５（ｓ，　１Ｈ），　５．７２（ｓ，　１Ｈ），　４．１２　－　４．０２（ｍ，　０．５Ｈ），　３．９７　－　３．８６（ｍ，　０．５Ｈ），　３．８９（ｓ，　２Ｈ），　３．６２　－　３．４４（ｍ，　１Ｈ），　３．２６　－　３．１５（ｍ，　１Ｈ），　３．１２　－　２．９４（ｍ，　２Ｈ），　２．８２　－　２．７４（ｍ，　１Ｈ），　２．４７　－　２．３０（ｍ，　１Ｈ），　２．２２　－　２．０８（ｍ，　０．５Ｈ），　２．００　－　１．９０（ｍ，　０．５Ｈ），　１．８７　－　１．５６（ｍ，　３Ｈ），　１．４９　－　１．４０（ｍ，　３Ｈ），　１．０５（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　０．９４（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　０．６６（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　０．５４（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１．５Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４７１（Ｍ＋１）$^+$。

【０４０３】

化合物Ａ１６：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－４－（１－（２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－２－（メトキシメチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

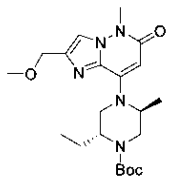
【化１１９】



【０４０４】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－エチル－４－（２－（メトキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化１２０】



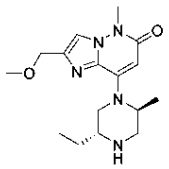
【０４０５】

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（クロロメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ中のＣＨ$_3$ＯＮａの溶液（５．４Ｍ、１ｍＬ）に加え、混合物を７０℃で１時間撹拌する。混合物をＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水（１０ｍＬ　×　２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（７５ｍｇ、７８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４２０（Ｍ＋１）$^+$。

【０４０６】

ステップＢ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－２－（メトキシメチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化１２１】



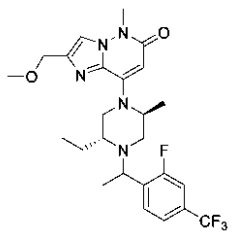
【０４０７】

ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－エチル－４－（２－（メトキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（７５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加える。得られた混合物を室温で３時間撹拌する。混合物を濃縮し、得られた残渣を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でｐＨ＞８に処理する。ＤＣＭ（５ｍＬ　×　３）で混合物を抽出する。合わせた有機層を食塩水（５ｍＬ　×　２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（５２ｍｇ、９０％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３２０（Ｍ＋１）$^+$。

【０４０８】

ステップＣ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－４－（１－（２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－２－（メトキシメチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化１２２】



【０４０９】

ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１

－イル）－２－（メトキシメチル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン（５２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、１－（２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）エタン－１－オール（８５ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１５５ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１２９ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌する。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、食塩水（２ｍＬ　×　３）で洗浄し、乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ１６を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によりそれを化合物Ａ１６ａ（１ｍｇ）及び化合物Ａ１６ｂ（２ｍｇ）に分離した。

【０４１０】

化合物Ａ１６ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．７４　－　７．５８（ｍ，　１Ｈ），　７．４７　－　７．３９（ｍ，　１Ｈ），７．３８　－　７．２８（ｍ，　２Ｈ），　５．７０　－　５．５４（ｍ，　１Ｈ），　４．５１　－　４．４１（ｍ，　２Ｈ），　４．３１　－　４．１５（ｍ，　１Ｈ），　３．７２（ｓ，　３Ｈ），　３．４３（ｓ，　３Ｈ），　３．２９　－　３．１０（ｍ，　１Ｈ），　３．０４　－　２．９２（ｍ，　１Ｈ），　２．８１　－　２．６６（ｍ，　１Ｈ），　２．４７　－　２．３２（ｍ，　１Ｈ），　２．０６　－　１．９９（ｍ，　１Ｈ），１．９１　－　１．８１（ｍ，　１Ｈ），　１．６２　－　１．５３（ｍ，　４Ｈ），　１．３７　－　１．３０（ｍ，　４Ｈ），　０．８２　－　０．５５（ｍ，　３Ｈ）。ＭＳ：Ｍ／ｅ　５１０（Ｍ＋１）$^{+}$。

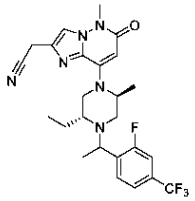
【０４１１】

化合物Ａ１６ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．８６　－　７．６１（ｍ，　１Ｈ），　７．４７　－　７．３７（ｍ，　１Ｈ），７．３７　－　７．２７（ｍ，　２Ｈ），　５．７５　－　５．５７（ｍ，　１Ｈ），　４．５２　－　４．４２（ｍ，　２Ｈ），　４．１０　－　３．９４（ｍ，　１Ｈ），　３．７２（ｓ，　３Ｈ），　３．４９　－　３．４０（ｍ，　４Ｈ），　３．１６　－　３．００（ｍ，　１Ｈ），　２．８６　－　２．６９（ｍ，　１Ｈ），　２．１９　－　２．１１（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　－　１．９７（ｍ，　１Ｈ），　１．８９　－　１．６７（ｍ，　１Ｈ），　１．６２　－　１．５１（ｍ，　５Ｈ），　１．３３　－　１．２６（ｍ，　３Ｈ），　１．２１　－　０．９８（ｍ，　３Ｈ）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５１０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４１２】

化合物Ａ１７：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－４－（１－（２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル．

【化１２３】



【０４１３】

ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（４５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、１－（２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）エタン－１－オール（６５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１００ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌する。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、食塩水（２ｍＬ　×　３

）で洗浄し、乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ１７を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によりそれを化合物Ａ１７ａ（３ｍｇ）及び化合物Ａ１７ｂ（４ｍｇ）に分離した。

【０４１４】

化合物Ａ１７ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．７３ － ７．６１（ｍ，１Ｈ），７．４７ － ７．４０（ｍ，１Ｈ），７．４０ － ７．２８（ｍ，２Ｈ），５．８０ － ５．５８（ｍ，１Ｈ），４．３０ － ４．１６（ｍ，１Ｈ），３．８０ － ３．６８（ｍ，５Ｈ），３．２８ － ３．１２（ｍ，１Ｈ），３．０４ － ２．８８（ｍ，１Ｈ），２．８３ － ２．６７（ｍ，１Ｈ），２．４８ － ２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１５ － １．９５（ｍ，１Ｈ），１．９４ － １．７８（ｍ，１Ｈ），１．６３ － １．４８（ｍ，４Ｈ），１．３９ － １．３０（ｍ，４Ｈ），０．８５ － ０．５３（ｍ，３Ｈ）。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５０５（Ｍ＋１）$^{+}$。

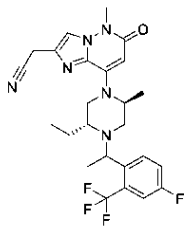
【０４１５】

化合物Ａ１７ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．８３ － ７．６２（ｍ，１Ｈ），７．４８ － ７．２６（ｍ，３Ｈ），５．７７ － ５．５８（ｍ，１Ｈ），４．１５ － ３．９３（ｍ，１Ｈ），３．８１ － ３．６８（ｍ，５Ｈ），３．５１ － ３．３５（ｍ，１Ｈ），３．２７ － ３．０２（ｍ，１Ｈ），２．８９ － ２．６８（ｍ，１Ｈ），２．２５ － １．９５（ｍ，２Ｈ），１．９２ － １．６６（ｍ，１Ｈ），１．６０ － １．５２（ｍ，４Ｈ），１．３６ － １．２２（ｍ，４Ｈ），１．２２ － ０．９６（ｍ，３Ｈ）。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５０５（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４１６】

化合物Ａ１８：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－４－（１－（４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１２４】



【０４１７】

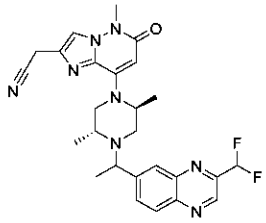
ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（４４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、１－（４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）エタン－１－オール（６３ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（９８ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１００ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で２４時間撹拌する。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、食塩水（２ｍＬ × ３）で洗浄し、乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、粗生成物を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりさらに精製して、標題化合物を得た（６ｍｇ、９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ） δ ８．１４ － ８．０１（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．４７ － ７．３０（ｍ，２Ｈ），５．７１ － ５．５８（ｍ，１Ｈ），４．２２ － ３．９９（ｍ，１Ｈ），３．９７ － ３．８８（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．５９ － ３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３０ － ３．１６（ｍ，２Ｈ）

，３．０７－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．３９－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．２９（ｍ，３Ｈ），１．２９－１．１５（ｍ，３Ｈ），１．１４－０．７３（ｍ，３Ｈ）。ＭＳ：Ｍ／ｅ５０５（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４１８】

化合物Ａ１９：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（３－（ジフルオロメチル）キノキサリン－６－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１２５】



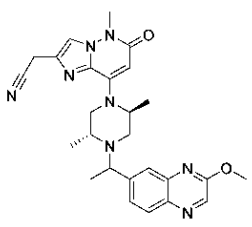
【０４１９】

CH_3CN（２ｍｌ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（８０ｍｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）、１－（３－（ジフルオロメチル）キノキサリン－６－イル）エタン－１－オール（１２０ｍｇ、０．５３３ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１３０ｍｇ、０．５３３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１０３ｍｇ、０．８０１ｍｍｏｌ）の溶液。混合溶液を、N_2雰囲気下、３回脱気する。次いで、混合溶液を１０５℃で２４時間撹拌する。反応混合物を減圧下で濃縮する。粗生成物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）で精製して、標題化合物を得た（５５ｍｇ、４１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ９．１３（ｄ，Ｊ＝４．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．２１－８．１０（ｍ，３Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｔｄ，Ｊ＝５４．５，３．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｓ，１Ｈ），４．６８－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．００（ｑ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，０．５Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝２．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．８５（ｑ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，０．５Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．７２－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，３．２ Ｈｚ，０．５Ｈ），３．３０－３．２３（ｍ，０．５Ｈ），３．０９（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，３．８ Ｈｚ，０．５Ｈ），２．９７－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｄ，Ｊ＝１２．１ Ｈｚ，０．５Ｈ），１．４７－１．３９（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３．５Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１．５Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５０７（Ｍ＋１）$^{+}$。

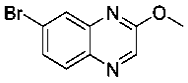
【０４２０】

化合物Ａ２０：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（３－メトキシキノキサリン－６－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

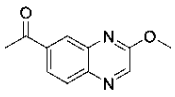
【化１２６】



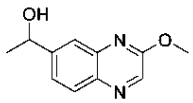
【０４２１】
ステップＡ：７－ブロモ－２－メトキシキノキサリン
【化１２７】



【０４２２】
CH_3OH（１５０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－クロロキノキサリン（１２ｇ、４９．３ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（１３．６ｇ、９８．６ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を２時間還流する。濾過した後、有機層を濃縮して、標題化合物を得た（９．２ｇ、７９％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２３９（Ｍ＋１）$^+$。
【０４２３】
ステップＢ：１－（３－メトキシキノキサリン－６－イル）エタン－１－オン
【化１２８】

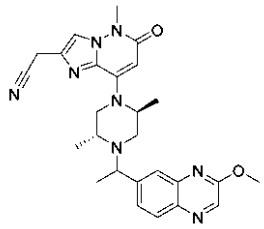


【０４２４】
トルエン（７０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－メトキシキノキサリン（４．０ｇ、１６．８１ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（１２．１４ｇ、３３．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（２．３６ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を、N_2下、９０℃で８時間撹拌する。飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）で反応混合物の反応を停止させ、ＥＡ（６０ｍＬ　×　２）で抽出し、有機層を合わせ、食塩水（５０ｍＬ　×　２）で洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固する。得られた油状物を、ＴＨＦ（５０ｍＬ）で希釈する。次いで、上記溶液に、ＨＣｌ（６ｍＬ、４Ｍ、１，４－ジオキサン中）を滴下し、混合物を室温で１時間撹拌する。反応混合物をＥＡ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨを約８に処理し、食塩水（３０ｍＬ　×　３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝８：１）により精製して、標題化合物を得た（１．２ｇ、３５％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２０３（Ｍ＋１）$^+$
【０４２５】
ステップＣ：１－（３－メトキシキノキサリン－６－イル）エタン－１－オール
【化１２９】



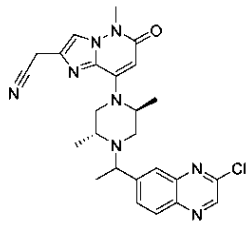
【０４２６】
CH_3OH（１５ｍＬ）中の１－（３－メトキシキノキサリン－６－イル）エタン－１－オン（８００ｍｇ、３．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、$NaBH_4$（１６５ｍｇ、４．３３ｍｍｏｌ）を加える。反応物を室温で１時間撹拌する。飽和NH_4Clで反応混合物の反応を停止させ、ＥＡ（３５ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）により精製して、標題化合物を得た（６３０ｍｇ、７８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２０５（Ｍ＋１）$^+$
【０４２７】
ステップＤ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（３－メトキシキノキサリン－６－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ

－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル
【化１３０】



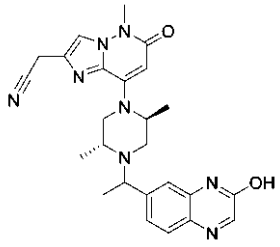
【０４２８】
ＣＨ$_3$ＣＮ（２ｍｌ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３０４ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、１－（３－メトキシキノキサリン－６－イル）エタン－１－オール（３１０ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（４９１ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３９１ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｎ$_2$雰囲気下で、３回脱気する。次いで、混合溶液を１０５℃で２４時間撹拌する。反応混合物を減圧下で濃縮する。得られた粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）により精製して、標題化合物を得た（２５５ｍｇ、５２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ） δ ８．４３（ｄ，Ｊ＝５．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｓ，１Ｈ），５．１０－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，３Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．８９－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．６９－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．０７（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，３．９ Ｈｚ，０．５Ｈ），２．９７－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｄ，Ｊ＝１２．２ Ｈｚ，０．５Ｈ），１．４２（ｄｄ，Ｊ＝１５．１，６．５ Ｈｚ，４．５Ｈ），１．２２（ｄｄ，Ｊ＝１４．７，６．５ Ｈｚ，３Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１．５Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ４８７（Ｍ＋１）$^+$。

【０４２９】
化合物Ａ２１：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（３－クロロキノキサリン－６－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル
【化１３１】



【０４３０】
ステップＡ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（３－ヒドロキシキノキサリン－６－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１３２】



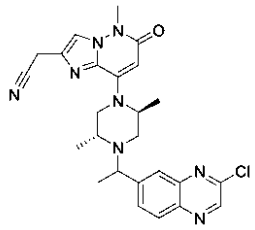
【０４３１】

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（３－メトキシキノキサリン－６－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１３０ｍｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）の溶液に、BBr_3（５．３５ｍＬ，１Ｍ，５．３５ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を室温で１２時間撹拌する。飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）で反応混合物の反応を停止させ、ＤＣＭ（３０ｍＬ　×　２）で抽出し、有機層を合わせ、食塩水（５０ｍＬ　×　２）で洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ　＝　２０：１）で精製して、標題化合物を得た（８０ｍｇ、６３％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４７３（Ｍ＋１）$^+$。

【０４３２】

ステップＢ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（３－クロロキノキサリン－６－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１３３】



【０４３３】

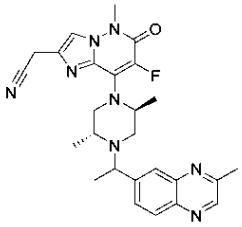
$POCl_3$（５ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（３－ヒドロキシキノキサリン－６－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（８０ｍｇ、０．１６９ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で２時間撹拌する。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（３０ｍＬ　×　２）で抽出し、有機層を合わせ、食塩水（５０ｍＬ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ　＝　１５：１）で精製して、標題化合物を得た（９ｍｇ、１１％）。^1H　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　８．８３（ｄ，　Ｊ　＝　４．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１１（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．６，　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０５－７．９５（ｍ，　２Ｈ），　７．７８（ｓ，　１Ｈ），　５．６２（ｓ，　１Ｈ），　４．７８－４．４８（ｍ，　１Ｈ），　４．０５－３．９４（ｍ，　０．５Ｈ），　３．９３（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８７－３．７６（ｍ，　０．５Ｈ），　３．７４（ｓ，　３Ｈ），　３．７１－３．６４（ｍ，１．５Ｈ），　３．４９－３．４２（ｍ，　０．５Ｈ），　３．１３－３．０６（ｍ，　０．５Ｈ），　２．９５－２．６６（ｍ，　２Ｈ），　２．２０（ｄ，　Ｊ　＝　１２．４　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　１．４８－１．３８（ｍ，　４Ｈ），　１．２２（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．２，　６．５　Ｈｚ，　４Ｈ），　１．０６（ｄ，　Ｊ　＝　６．５

Ｈｚ，　１Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４３４】

化合物Ａ２２：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（３－メチルキノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１３４】



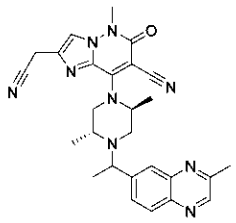
【０４３５】

ＣＨ$_3$ＣＮ（２ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（３－メチルキノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（４７ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｓｅｌｅｃｔ　Ｆ試薬（５３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加える。混合物を室温で１６時間撹拌する。反応物を水で希釈し、ＤＣＭ（６０ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）で精製して、標題化合物を得た（４ｍｇ、８．３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　８．８１　－　８．７６（ｍ，　１Ｈ），　８．０７　－　７．９０（ｍ，　３Ｈ），　７．７８（ｓ，　１Ｈ），　４．８２　－　４．６８（ｍ，　０．５　Ｈ），　４．５６－４．４４（ｍ，　０．５Ｈ），　４．１５　－　３．８５（ｍ，　４．５Ｈ），　３．８３　－　３．７１（ｍ，　３．５Ｈ），　３．６３　－　３．５１（ｍ，　１Ｈ），　３．２５　－　３．１６（ｍ，　０．５Ｈ），　２．９６　－　２．７９（ｍ，　１Ｈ），　２．７６（ｓ，　３Ｈ），　２．２４　－　２．１２（ｍ，　０．５Ｈ），　１．４９　－　１．４０（ｍ，　４Ｈ），　１．２７　－　１．１８（ｍ，　４Ｈ），　１．１２　－　１．０４（ｍ，　１Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４８９（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４３６】

化合物Ａ２３：２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（３－メチルキノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル

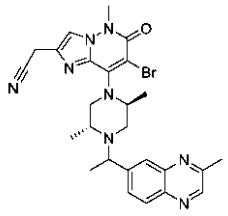
【化１３５】



【０４３７】

ステップＡ：２－（７－ブロモ－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（３－メチルキノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１３６】



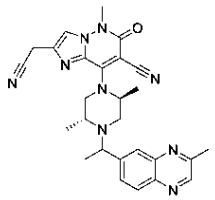
【０４３８】

ＣＨ$_3$ＣＮ（１０ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（３－メチルキノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（２００ｍｇ、０．４２５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＣＨ$_3$ＣＮ（１ｍＬ）中のＮＢＳ（８０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の溶液を加える。混合物を室温で２時間撹拌する。反応物を水で希釈し、ＤＣＭ（６０ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）で精製して、標題化合物を得た（１３０ｍｇ、５５％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５４９（Ｍ＋１）$^+$。

【０４３９】

　ステップＢ：２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（３－メチルキノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル

【化１３７】



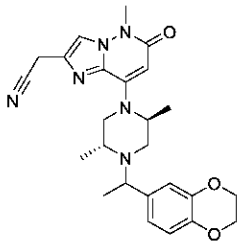
【０４４０】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（７－ブロモ－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－４－（１－（３－メチルキノキサリン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１３０ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（８３ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（８２ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）を加える。混合物を、Ｎ^{2}下、１００℃で１６時間撹拌する。反応物を室温に冷却し、水で希釈し、ＤＣＭ（６０ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）で精製して、標題化合物を得た（２６ｍｇ、２２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　８．８１　－　８．７６（ｍ，　１Ｈ），　８．０９　－　７．９０（ｍ，３Ｈ），　７．８６（ｓ，　１Ｈ），　４．２２　－　４．０８（ｍ，　０．５　Ｈ），４．０１　－　３．８６（ｍ，　３Ｈ），　３．８３　－　３．６９（ｍ，　４Ｈ），　３．２５　－　３．１６（ｍ，　１Ｈ），　３．０６　－　２．８９（ｍ，　２Ｈ），　２．８３　－　２．７５（ｍ，　４Ｈ），　２．２６　－　２．１９（ｍ，　０．５Ｈ），　１．６６（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　１．５０　－　１．３８（ｍ，４．５Ｈ），　１．１７（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　１．０１（ｄ，Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　１．５Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９６（Ｍ＋１）$^+$。

【０４４１】

化合物Ａ２４：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１３８】



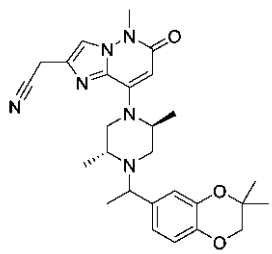
【０４４２】

ＭｅＣＮ（６ｍｌ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、１－（２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－イル）エタン－１－オール（２７０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２９ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１．２９ｇ、１０．００ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。反応物をＥＡ（２０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ）で洗浄する。有機層を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０－５％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により、次いで、分取ＨＰＬＣにより精製して、標題化合物を得た（３．４２ｍｇ、ＦＡ塩）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．１８（ｓ，　０．３７Ｈ），　７．８６（ｓ，　１Ｈ），　６．８６－６．７６（ｍ，　３Ｈ），　５．５２（ｄ，　Ｊ　＝　３．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２２（ｄ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　４Ｈ），　４．０４（ｓ，　２Ｈ），　３．６１（ｓ，　３Ｈ），　３．５１　－　３．４０（ｍ，　２Ｈ），　３．３８－３．３５（ｍ，　１Ｈ），　３．２３（ｄ，　Ｊ　＝　１３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８７－２．８０（ｍ，　１Ｈ），　２．７４（ｄ，　Ｊ　＝　１１．５　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　２．５８（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　２．５４－２．５２（ｍ，　０．５Ｈ），　２．１４（ｄ，　Ｊ　＝　１１．９　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　１．２６（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　１．２０（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．３，　６．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１１（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　１．０３（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　０．８８（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１．５Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４６３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４４３】

化合物Ａ２５：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１３９】



【０４４４】
ＭｅＣＮ（４ｍｌ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１５０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、１－（３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－イル）エタン－１－オール（１２５ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（３６５ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（６４５ｍｇ、５ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。反応物をＥＡ（２０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ）で洗浄する。有機層を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～５％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、標題化合物Ａ２５を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により、次いで、キラル分取ＨＰＬＣによりそれを化合物Ａ２５ａ（２２ｍｇ）及び化合物Ａ２５ｂ（２３ｍｇ）に分離した。キラル分離条件は以下のとおりである。
【表７】

カラム	ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＨ
カラムサイズ	２ｃｍ　×　２５ｃｍ，５ｕｍ
移動相Ａ	ＭｔＢＥ
移動相Ｂ	ＥｔＯＨ
流速	２０ｍＬ／ｍｉｎ
波長	ＵＶ　２２０ｎｍ
温度	２５℃
分取ＨＰＬＣ装置	分取ＨＰＬＣ－Ｇｉｌｓｏｎ

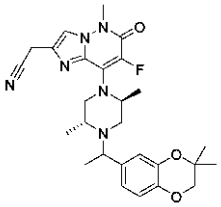
【０４４５】
化合物Ａ２５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．１８（ｓ，０．２４Ｈ），　７．８６（ｓ，　１Ｈ），　６．８７－６．７６（ｍ，　３Ｈ），　５．５２（ｄ，　Ｊ　＝　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０４（ｓ，　２Ｈ），　３．９０（ｄ，　Ｊ　＝　５．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６１（ｓ，　３Ｈ），　３．５０－３．３７（ｍ，　４Ｈ），　３．２３（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　２．８７－２．７９（ｍ，　１Ｈ），　２．７３（ｄ，　Ｊ　＝　１１．０　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　２．５８（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　２．１３（ｄ，　Ｊ　＝　１２．０　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　１．２７（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．４，　４．６　Ｈｚ，　７．５Ｈ），　１．２０（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．５，　６．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１０（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　１．０３（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　０．８８（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１．５Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９１（Ｍ＋１）$^{+}$。
【０４４６】
化合物Ａ２５ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．８６（ｓ，　１Ｈ），　６．８６－６．７８（ｍ，　３Ｈ），　５．５１（ｓ，　１Ｈ），　４．０４（ｓ，　２Ｈ），　３．９１（ｓ，　２Ｈ），　３．６１（ｓ，　３Ｈ），　３．４７（ｑ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３１（ｍ，２Ｈ），　３．２３（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．４　Ｈｚ，　３．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８４（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　３．９Ｈｚ，　２Ｈ），　２．７３（ｄ，　Ｊ　＝　１０．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．２８（ｓ，　６Ｈ），　１．２６（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１９（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．８９（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９１（Ｍ＋１）$^{+}$。
【０４４７】
化合物Ａ２５ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ

６）δ　７．８６（ｓ，　１Ｈ），　６．８４－６．７６（ｍ，　３Ｈ），　５．５２（ｓ，　１Ｈ），　４．０４（ｓ，　２Ｈ），　３．８９（ｓ，　２Ｈ），　３．６１（ｓ，　３Ｈ），　３．５０－３．４２（ｍ，　２Ｈ），　３．３５（ｍ，　２Ｈ），　３．３３　－　３．２９（ｍ，　１Ｈ），　２．５８（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　３．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．１４（ｄ，　Ｊ　＝　１１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．２７（ｄ，　Ｊ　＝　３．０　Ｈｚ，　６Ｈ），　１．２２（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１０（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０２（ｄ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４４８】

化合物Ａ２６：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

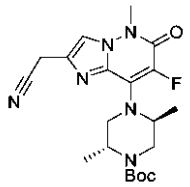
【化１４０】



【０４４９】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化１４１】



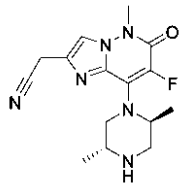
【０４５０】

CH_3CN（１０ｍｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）及びｓｅｌｅｃｔ　Ｆ（６６４ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）溶液を、室温で４時間撹拌する。溶液をＥＡ（２０ｍｌ）で希釈し、次いで、食塩水（１０ｍｌ）で洗浄する。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（６０～８０％　ＥＡ／ＰＥ）で精製して、標題化合物を得た（２７０ｍｇ、５１％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４１９（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４５１】

ステップＢ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１４２】



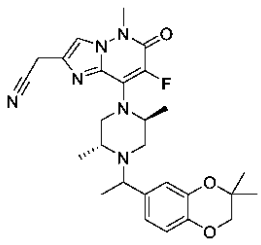
【０４５２】

ＤＣＭ（１０ｍｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（２７０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（２ｍｌ）の溶液を、室温で３０分間撹拌する。溶液をＤＣＭ（１０ｍｌ）で希釈し、次いで、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍｌ　×　２）で洗浄する。有機層を食塩水（１０ｍｌ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させ、標題化合物を得た（１６０ｍｇ、７８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３１９（Ｍ＋１）$^+$。

【０４５３】

ステップＣ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１４３】



【０４５４】

ＭｅＣＮ（４ｍｌ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１６０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、１－（３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－イル）エタン－１－オール（２０９ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（３６７ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（６４９ｍｇ、５ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。反応物をＥＡ（２０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ）で洗浄する。有機層を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～５％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製して、標題化合物Ａ２６を得て、キラル分取ＨＰＬＣによりそれを化合物Ａ２６ａ（２４ｍｇ）及び化合物Ａ２６ｂ（２４ｍｇ）に分離した。キラル分離条件は以下のとおりである。

【表８】

カラム	ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＨ
カラムサイズ	２ｃｍ　×　２５ｃｍ，５ｕｍ
移動相Ａ	ＭｔＢＥ
移動相Ｂ	ＭｅＯＨ：ＤＣＭ
流速	２０ｍＬ／ｍｉｎ
波長	ＵＶ　２２０ｎｍ
温度	２５℃
分取ＨＰＬＣ装置	分取ＨＰＬＣ－Ｇｉｌｓｏｎ

【０４５５】
化合物Ａ２６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．２２（ｓ，０．１７Ｈ），　７．８７（ｓ，　１Ｈ），　６．８６－６．７８（ｍ，　３Ｈ），　４．５６（ｓ，　０．５Ｈ），　４．３９（ｓ，　０．５Ｈ），　４．０４（ｓ，　２Ｈ），　３．９０（ｄ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７８（ｄ，　Ｊ　＝　１１．８　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．７０（ｓ，　０．５Ｈ），　３．６７（ｓ，　３Ｈ），　３．６０（ｄｄ，　Ｊ　＝　１５．３，　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４８（ｑ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．３８（ｓ，　０．５Ｈ），　２．９４（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　２．６５（ｄ，　Ｊ　＝　１２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．５４（ｓ，　１Ｈ），　２．１０（ｄ，　Ｊ　＝　１１．１　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　１．２９－１．２４（ｍ，　７．５Ｈ），　１．２２（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，３Ｈ），　１．１３（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　１．０４（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　０．９４（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　１．５Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０９（Ｍ＋１）$^{+}$。

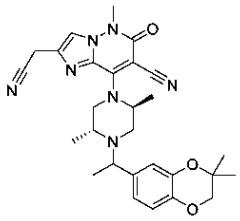
【０４５６】
化合物Ａ２６ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．８８（ｓ，　１Ｈ），　６．８７－６．８２（ｍ，　１Ｈ），　６．８１－６．７７（ｍ，　２Ｈ），　４．５７（ｓ，　１Ｈ），　４．０５（ｓ，　２Ｈ），　３．９１（ｓ，　２Ｈ），　３．６７（ｓ，　３Ｈ），　３．６４－３．５５（ｍ，　２Ｈ），　３．４０－３．３４（ｍ，　１Ｈ），　３．３１（ｓ，　１Ｈ），　２．９４（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　３．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．６８（ｓ，　１Ｈ），　１．２８（ｓ，　６Ｈ），　１．２６（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２２（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９４（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０９（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４５７】
化合物Ａ２６ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．８７（ｓ，　１Ｈ），　６．８１（ｄ，　Ｊ　＝　４．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　４．４０（ｓ，　１Ｈ），　４．０４（ｓ，　２Ｈ），　３．８９（ｓ，　２Ｈ），　３．７７（ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７０（ｓ，　１Ｈ），　３．６７（ｓ，　３Ｈ），　３．４８（ｑ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３１（ｓ，　１Ｈ），　２．６４（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２　Ｈｚ，　４　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．０９（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．９　Ｈｚ，　３．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．２７（ｄ，　Ｊ　＝　３．８　Ｈｚ，　６Ｈ），　１．２０（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１３（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０３（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０９（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４５８】
化合物Ａ２７：２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（３，３－

ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル

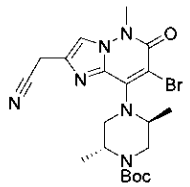
【化１４４】



【０４５９】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（７－ブロモ－２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化１４５】



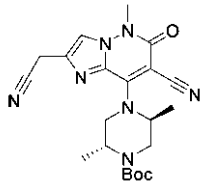
【０４６０】

CH_3CN（１０ｍｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）及びＮＢＳ（２４５ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で０．５時間撹拌する。溶液をＥＡ（２０ｍｌ）で希釈し、次いで、食塩水（１０ｍｌ）で洗浄する。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（５０～８０％　ＥＡ／ＰＥ）で精製して、標題化合物を得た（５９８ｍｇ、１００％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４７９，　４８１（Ｍ＋１）$^+$。

【０４６１】

ステップＢ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（７－シアノ－２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化１４６】



【０４６２】

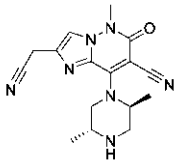
ＤＭＦ（１０ｍｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（７－ブロモ－２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（５９８ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、$Zn(CN)_2$（４３９ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（１４４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2下、１００℃で２日間撹拌する。混合物を水（２０ｍｌ）に注ぎ、次いで、ＥＡ（１５ｍｌ　×　２）で抽出する。有機層を食塩水（１０ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮する。得

られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（６０～１００％　ＥＡ／ＰＥ）で精製して、標題化合物を得た（５３１ｍｇ、粗製）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４２６（Ｍ＋１）＋。

【０４６３】

ステップＣ：２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル

【化１４７】



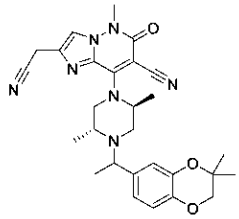
【０４６４】

ＤＣＭ（１６ｍｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（７－シアノ－２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（５３１ｍｇ、粗製）及びＴＦＡ（４ｍｌ）の溶液を、室温で３０分間撹拌する。溶液をＤＣＭ（１５ｍｌ）で希釈し、次いで、$NaHCO_3$水溶液（１０ｍｌ　×　２）で洗浄する。有機層を食塩水（１０ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させ、標題化合物を得た（４０６ｍｇ、粗製）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３２６（Ｍ＋１）$^+$。

【０４６５】

ステップＤ：２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル

【化１４８】



【０４６６】

ＭｅＣＮ（６ｍｌ）中の２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル（２００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、１－（３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－イル）エタン－１－オール（１９２ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（４４７ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（７９１ｍｇ、６．１３ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。反応物をＥＡ（２０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ）で洗浄する。有機層を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～５％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製して、標題化合物Ａ２７を得て、キラル分取ＨＰＬＣによりそれを化合物Ａ２７ａ（１９ｍｇ）及び化合物Ａ２７ｂ（２４ｍｇ）に分離した。キラル分離条件は以下のとおりである。

【表９】

カラム	ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＦ
カラムサイズ	２ｃｍ　×　２５ｃｍ，５ｕｍ
移動相Ａ	ＭｔＢＥ
移動相Ｂ	ＭｅＯＨ：ＤＣＭ
流速	２０ｍＬ／ｍｉｎ
波長	ＵＶ　２２０ｎｍ
温度	２５℃
分取ＨＰＬＣ装置	分取ＨＰＬＣ－Ｇｉｌｓｏｎ

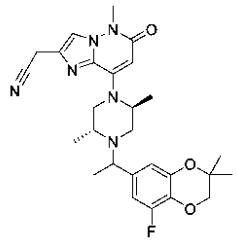
【０４６７】
化合物Ａ２７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．００（ｓ，１Ｈ），　６．８６－６．７８（ｍ，　３Ｈ），　４．０９（ｓ，　２Ｈ），　３．９２（ｓ，　０．５Ｈ），　３．９０（ｄ，　Ｊ　＝　３．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７３（ｄ，　Ｊ　＝　１１．５　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．６３（ｓ，　３Ｈ），　３．５６－　３．４４（ｍ，　１Ｈ），　３．３６（ｑ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　０．５Ｈ），２．９４（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　２．８８－２．７９（ｍ，　１Ｈ），　２．７３（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　２．５４（ｓ，　２Ｈ），　２．１７（ｄ，　Ｊ　＝　１１．８　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　１．４７（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　１．３３－１．２６（ｍ，　７．５Ｈ），　１．２１（ｔ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９７（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，１．５Ｈ），　０．８４（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　１．５Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ　５１６（Ｍ＋１）＋。

【０４６８】
化合物Ａ２７ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．９９（ｓ，　１Ｈ），　６．８７　－　６．７９（ｍ，　３Ｈ），　４．０９（ｓ，　２Ｈ），　３．９１（ｓ，　２Ｈ），　３．７３（ｄ，　Ｊ　＝　１１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６３（ｓ，　３Ｈ），　３．４９（ｑ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３３－３．３０（ｍ，　１Ｈ），　２．９５（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８９－２．７９（ｍ，　２Ｈ），　２．５５－２．５１（ｍ，　１Ｈ），　１．４８（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２８（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　６Ｈ），　１．２０（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．８５（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５１６（Ｍ＋１）$^{+}$。

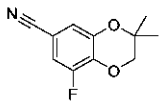
【０４６９】
化合物Ａ２７ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．００（ｓ，　１Ｈ），　６．８０（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　４．０９（ｓ，　２Ｈ），　３．９９－３．９１（ｍ，　１Ｈ），　３．９０（ｓ，２Ｈ），　３．６３（ｓ，　３Ｈ），　３．５５－３．４９（ｍ，　１Ｈ），　３．３７（ｑ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３１（ｓ，　１Ｈ），　２．７２（ｄ，Ｊ　＝８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．５３（ｍ，　１Ｈ），　２．１８（ｄ，　Ｊ　＝　１２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．３０（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２７（ｄ，　Ｊ　＝　３．６　Ｈｚ，　６Ｈ），　１．２２（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９７（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５１６（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４７０】
化合物Ａ２８：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（８－フルオロ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイ

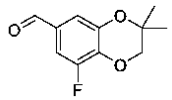
ミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル
【化１４９】



【０４７１】
ステップＡ：８－フルオロ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－カルボニトリル
【化１５０】

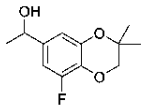


【０４７２】
ＤＭＡ（５０ｍＬ）中の３，４－ジフルオロ－５－ヒドロキシベンゾニトリル（１．７ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）及びＣｓ２ＣＯ３（１４．３ｇ、４３．９ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で２，２－ジメチルオキセタン（６．３ｇ、８７．２ｍｏｌ）を加える。反応混合物を１００℃で一晩撹拌する。反応混合物を濾過する。濾液に、H_2O（５０ｍＬ）を加える。ＰＥ（１００ｍＬ　×　３）で混合物を抽出する。合わせた有機層をして、粗生成物を得る。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）により精製して、標題化合物を得た（１．３ｇ、５７％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２０８（Ｍ＋１）＋。
【０４７３】
　ステップＢ：８－フルオロ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－カルバルデヒド
【化１５１】



【０４７４】
ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の８－フルオロ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－カルボニトリル（１．３ｇ、６．３ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＤＩＡＢＬ－Ｈ（９．４ｍＬ、９．４ｍｍｏｌ、１Ｍ、ｎ－ヘキサン中）を少しずつ加える。反応混合物を０℃で２時間撹拌する。２　Ｎ　ＨＣｌ（３０ｍＬ）で反応物の反応を停止させる。得られた混合物を室温で１時間撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ　×　３）で抽出する。有機層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（０．９ｇ、７０％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２１１（Ｍ＋１）＋。
【０４７５】
　ステップＣ：１－（８－フルオロ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－イル）エタン－１－オール

【化１５２】



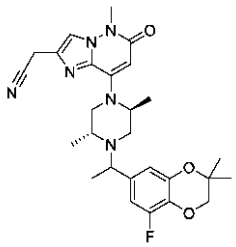
【０４７６】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の８－フルオロ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－カルバルデヒド（０．９ｇ、４．３ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＭｅＭｇＢｒ（２．２ｍＬ、６．４ｍｍｏｌ、３Ｍ、Ｅｔ２Ｏ中）を少しずつ加える。得られた混合物を、０℃で２時間撹拌する。H_2O（１０ｍＬ）で反応混合物の反応を停止させ、且つＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（０．５５ｇ、収率５７％）。

【０４７７】

ステップＤ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（８－フルオロ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１５３】



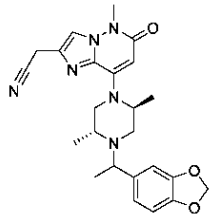
【０４７８】

CH_3CN（２ｍｌ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（６０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、１－（８－フルオロ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキサン－６－イル）エタン－１－オール（９０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（９５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１３０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。終了後、反応溶液を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）で精製して、標題化合物を得た（２７ｍｇ、２６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　７．７８（ｓ，　１Ｈ），　６．７４　－　６．６６（ｍ，　２Ｈ），　５．６２（ｓ，　１Ｈ），　３．９７　－　３．９３（ｍ，　４Ｈ），　３．７４（ｓ，　３Ｈ），　３．５９　－　３．４２（ｍ，　３Ｈ），　２．９７　－　２．８０（ｍ，　２Ｈ），　１．３９　－　１．２３（ｍ，　１４Ｈ），　１．１３　－　１．０１（ｍ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０９（Ｍ＋１）$^+$

【０４７９】

化合物Ａ２９：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１５４】



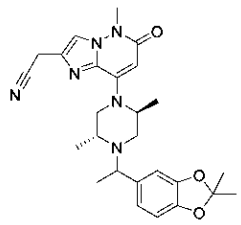
【０４８０】

ＭｅＣＮ（１０ｍｌ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、１－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）エタン－１－オール（２１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１２２ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１０８ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。終了後、溶液を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）で精製して、標題化合物を得た（２０ｍｇ、４２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．７８（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．７８ － ６．７１（ｍ，１Ｈ），５．９２（ｄｄ，Ｊ＝４．４，３．４ Ｈｚ，２Ｈ），５．６１（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．１２ － ４．８９（ｍ，１Ｈ），４．８８ － ４．３８（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝１０．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．５１ － ３．３８（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｓ，１Ｈ），２．８１（ｄｄ，Ｊ＝２９．９，１２．２ Ｈｚ，１Ｈ），１．４０ － １．２１（ｍ，６Ｈ），１．１６ － ０．９９（ｍ，３Ｈ）。ＭＳ：Ｍ／ｅ ４４９（Ｍ＋１）$^{+}$

【０４８１】

化合物Ａ３０：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１５５】



【０４８２】

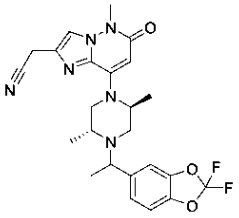
ＭｅＣＮ（１０ｍｌ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、１－（２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）エタン－１－オール（２４ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１２２ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１０８ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。終了後、溶液を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）で精製して、標題化合物を得た（１５ｍｇ、３０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．７８（ｓ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．６８ － ６．５９（ｍ，１Ｈ），

５．６１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８０－４．４８（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．６４－３．３７（ｍ，３Ｈ），３．０２－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．６４（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．６１（ｍ，６Ｈ），１．４１－１．３０（ｍ，３Ｈ），１．２９－１．２１（ｍ，３Ｈ），１．１４－０．９７（ｍ，３Ｈ）。ＭＳ：Ｍ／ｅ４７７（Ｍ＋１）$^{+}$

【０４８３】

化合物Ａ３１：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）エチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１５６】



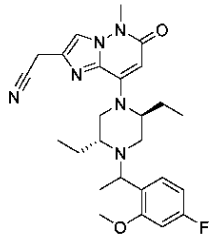
【０４８４】

ＭｅＣＮ（１０ｍｌ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、１－（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）エタン－１－オール（２５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１２２ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１０８ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。終了後、溶液を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）で精製して、標題化合物を得た（２２ｍｇ、４３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．７８（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．２０－７．１０（ｍ，２Ｈ），５．６２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８８－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．７２－３．３８（ｍ，３Ｈ），３．０５－２．７９（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３３（ｍ，３Ｈ），１．３２－１．２１（ｍ，３Ｈ），１．１６－１．００（ｍ，３Ｈ）。ＭＳ：Ｍ／ｅ４８５（Ｍ＋１）$^{+}$

【０４８５】

化合物Ａ３２：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１５７】



【０４８６】

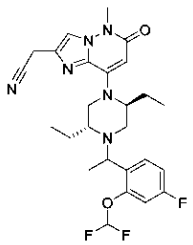
アセトニトリル（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピ

リダジン－２－イル）アセトニトリル（６５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の混合物に、トリメチル（プロプ－２－イン－１－イル）ホスホニウム（９７ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、１－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）エタン－１－オール（６８ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１２９ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を密封し、窒素雰囲気下、１０５℃で一晩撹拌する。混合物にH_2Oを加え、酢酸エチルで抽出する。有機相を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１３：１）で精製して、標題化合物を得た（１０ｍｇ）。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ７．９２（ｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．４７（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝１０．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｑ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．５７（ｓ，１Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，０．５Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，０．５Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．２０ － ３．０５（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．４０ － ２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．３５（ｍ，３Ｈ），１．３０（ｓ，１Ｈ），１．２４（ｄｄ，Ｊ＝２１．１，６．５ Ｈｚ，３Ｈ），１．２－０．８１（ｍ，４Ｈ），０．６９（ｄ，Ｊ＝１９．６ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ４８１（Ｍ＋１）$^+$。

【０４８７】

化合物Ａ３３：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－フルオロフェニル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

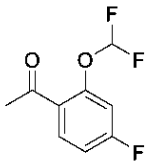
【化１５８】



【０４８８】

ステップＡ：１－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－フルオロフェニル）エタン－１－オン

【化１５９】



【０４８９】

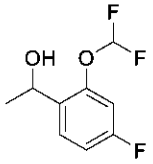
トルエン（２０ｍＬ）中の１－ブロモ－２－（ジフルオロメトキシ）－４－フルオロベンゼン（２．４ｇ、１０ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（４．３ｇ、１２ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（７０１ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下、１００℃で一晩撹拌する。得られた溶液にＨＣｌ（１Ｎ、５０ｍｌ）を滴下し、混合物を室温で１時間撹拌する。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨを約８に処理し、食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１．６ｇ

、７８％）。ＭＳ： Ｍ／ｅ ２０５（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４９０】

ステップＢ：１－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－フルオロフェニル）エタン－１－オール

【化１６０】



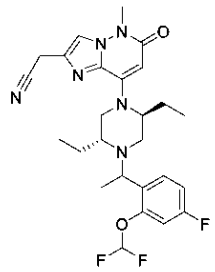
【０４９１】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の１－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－フルオロフェニル）エタン－１－オン（１．６ｇ、７．８ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で$NaBH_4$（３００ｍｇ、７．８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌する。水で混合物の反応を停止させ、ＤＣＭで抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１．２ｇ、７５％）。ＭＳ： Ｍ／ｅ ２０７（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４９２】

ステップＣ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－フルオロフェニル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１６１】



【０４９３】

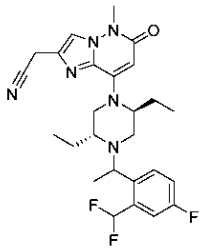
CH_3CN（３ｍＬ）中の１－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－フルオロフェニル）エタン－１－オール（８２ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（６５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（９７ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１２９ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加える。混合物をバイアルに密封し、１００℃で一晩加熱する。次いで、混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ ＝ １３：１）により精製して、標題化合物を得た（２１ｍｇ、２０％）。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ７．８６（ｄ， Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７１ － ７．５７（ｍ， １Ｈ）， ７．５２ － ７．１６（ｍ， １Ｈ）， ７．１７ － ７．０６（ｍ， ２Ｈ）， ５．５２（ｓ， １Ｈ）， ４．１６ － ３．９３（ｍ， ３Ｈ）， ３．６０（ｓ， ３Ｈ）， ３．３３（ｓ， ３Ｈ）， ３．１６ － ３．００（ｍ， １Ｈ）， ２．９０－２．７５（ｍ， １Ｈ）， ２．２９ － ２．１４（ｍ， １Ｈ）， ２．０２ － １．８０（ｍ， １Ｈ）， １．７１ － １．３７（ｍ， ３

Ｈ），１．２２（ｄｄ，Ｊ＝１８．６，６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９９－０．８２（ｍ，３Ｈ），０．７０－０．５２（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５１７（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４９４】

化合物Ａ３４：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

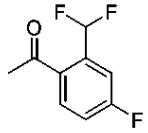
【化１６２】



【０４９５】

ステップＡ：１－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）エタン－１－オン

【化１６３】



【０４９６】

トルエン（１０ｍＬ）中の１－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロベンゼン（１．１２ｇ、５ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（２．１７ｇ、６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（３５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ２下、１００℃で一晩撹拌する。得られた溶液にＨＣｌ（１Ｎ、３０ｍｌ）を滴下し、混合物を室温で１時間撹拌する。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でｐＨを約８に処理し、食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（８００ｍｇ、８５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．１０（ｄｄ，Ｊ＝８．２，５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．１９（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．５３（ｍ，３Ｈ）。ＭＳ：Ｍ／ｅ１８９（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４９７】

ステップＢ：１－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）エタン－１－オール

【化１６４】



【０４９８】

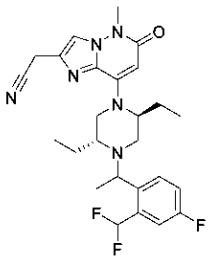
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の１－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）エタン－１－オール（４００ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＮａＢＨ$_4$（６５ｍ

ｇ、１．７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で混合物３０分間撹拌する。水で混合物の反応を停止させ、且つＤＣＭで抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１９０ｍｇ、４８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９１（Ｍ＋１）$^+$。

【０４９９】

ステップＣ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１６５】



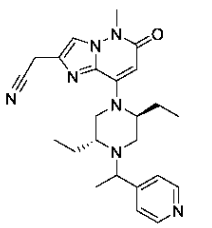
【０５００】

CH_3CN（２ｍＬ）中の１－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）エタン－１－オール（５７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（６５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（９７ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１０３ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を加える。混合物をバイアルに密封し、１００℃で一晩加熱する。次いで、混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ　＝　１３：１）により精製して、標題化合物を得た（１７ｍｇ、１７％）。^1H　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　７．８６　－　７．６２（ｍ，　２Ｈ），　７．５８－７．１７（ｍ，　３Ｈ），　５．６１（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１４　－　３．９０（ｍ，　３Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．４８（ｄ，　Ｊ　＝　１３．５　Ｈｚ，１Ｈ），　３．２７（ｓ，　２Ｈ），　３．２１－３．０４（ｍ，　１Ｈ），　２．９０　－　２．６６（ｍ，　１Ｈ），　２．４０　－　２．２１（ｍ，　１Ｈ），　２．０９（ｓ，　１Ｈ），　１．８７　－　１．４７（ｍ，　３Ｈ），　１．３３（ｄｄ，　Ｊ　＝　１４．１，　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０９－０．９３（ｍ，　３Ｈ），　０．７３－０．５５（ｍ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０１（Ｍ＋１）$^+$。

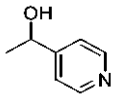
【０５０１】

化合物Ａ３５：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（ピリジン－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

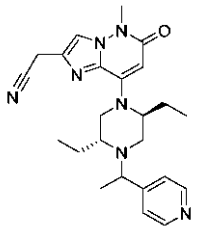
【化１６６】



【０５０２】
ステップＡ：１－（ピリジン－４－イル）エタン－１－オール
【化１６７】

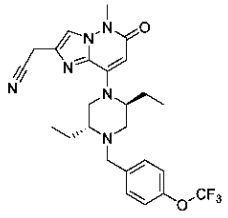


【０５０３】
ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の１－（ピリジン－４－イル）エタン－１－オン（１．２ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＮａＢＨ$_4$（１９０ｍｇ、５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌する。水で混合物の反応を停止させ、ＤＣＭで抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（９００ｍｇ、７５％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１２４（Ｍ＋１）$^+$。
【０５０４】
　ステップＢ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（ピリジン－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル
【化１６８】



【０５０５】
ＣＨ$_3$ＣＮ（３ｍＬ）中の１－（ピリジン－４－イル）エタン－１－オール（３７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（６５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（９７ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１２９ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加える。混合物をバイアルに密封し、１００℃で一晩加熱する。次いで、混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ　＝　１３：１）により精製して、標題化合物を得た（５ｍｇ、６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　８．５８（ｓ，　２Ｈ），７．３５（ｓ，　３Ｈ），　５．６０（ｓ，　１Ｈ），　３．７８（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７５－３．５５（ｍ，　４Ｈ），　３．４６－３．２０（ｍ，　１Ｈ），　３．１０－２．９０（ｍ，　１Ｈ），　２．８８－２．６１（ｍ，　１Ｈ），　２．４０　－　２．２２（ｍ，　１Ｈ），　２．１６－１．８３（ｍ，　２Ｈ），　１．８２－１．５３（ｍ，　３Ｈ），　１．４６（ｓ，　１Ｈ），　１．３５　－　１．２７（ｍ，　３Ｈ），　０．９４（ｄｄ，　Ｊ　＝　２０．８，　１３．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６７（ｄｔ，　Ｊ　＝　３４．０，　７．３　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４３４（Ｍ＋１）$^+$。
【０５０６】
　化合物Ａ３６：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１６９】



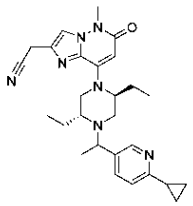
【０５０７】

ＣＨ$_3$ＣＮ（２ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（６５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及び１－（ブロモメチル）－４－（トリフルオロメトキシ）ベンゼン（７６ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（７７ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物をバイアルに密封し、９０℃で２時間加熱し、次いで、室温に冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ　＝　１５：１）で精製して、標題化合物を得た（２９ｍｇ、２９％）。^{1}Ｈ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．９３（ｓ，　１Ｈ），　７．５５（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３９（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．６０（ｓ，　１Ｈ），　４．１０（ｓ，　２Ｈ），　３．７８（ｄ，　Ｊ　＝　１４．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６６（ｄ，　Ｊ　＝　１１．３　Ｈｚ，　４Ｈ），　３．４１（ｄ，　Ｊ　＝　１０．７　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．８６－　２．６７（ｍ，　２Ｈ），　２．４６（ｄ，　Ｊ　＝　１１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．９４（ｄｔ，　Ｊ　＝　１５．４，　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．７０（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．３，　６．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．５９（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．９３（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．７４（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０３（Ｍ＋１）$^+$。

【０５０８】

化合物Ａ３７：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

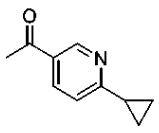
【化１７０】



【０５０９】

ステップＡ：１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エタン－１－オン

【化１７１】



【０５１０】

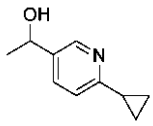
トルエン（１５ｍＬ）及び水（１．５ｍｌ）中の１－（６－ブロモピリジン－３－イル）

エタン－１－オン（１ｇ、５ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（４７３ｍｇ、５．５ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１４０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（１．６ｇ、７．５ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＯＡｃ）$_2$（１１２ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下、１００℃で一晩撹拌する。混合物を水（５０ｍｌ）で処理し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ　×　３）で抽出し、食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（２５分以内に０～５０％　ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）により精製して、標題化合物を得た（６２０ｍｇ、７７％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１６２（Ｍ＋１）$^+$。

【０５１１】

ステップＢ：１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エタン－１－オール

【化１７２】



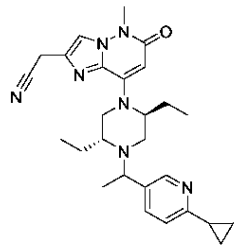
【０５１２】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エタン－１－オン（６２０ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＮａＢＨ$_4$（１１７ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃で３０分間混合する。混合物を水（１００ｍｌ）で処理し、ＤＣＭ（２０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（２５分以内に０～１００％　ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）により精製して、標題化合物を得た（４２０ｍｇ、６８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１６４（Ｍ＋１）$^+$。

【０５１３】

ステップＣ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１７３】



【０５１４】

ＣＨ$_3$ＣＮ（４ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３２．８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エタン－１－オール（３２．６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２．９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１２９ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ＝１０／１）により精製して、標題化合物Ａ３７を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ３７ａ（５ｍｇ）及び化合物Ａ３７ｂ（５ｍｇ）にさらに分離した。

【０５１５】

化合物Ａ３７ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）

δ 8.30（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 7.78（s, 1H）, 7.70（dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H）, 7.21（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 5.60（s, 1H）, 3.92（s, 2H）, 3.82 － 3.76（m, 1H）, 3.73（s, 3H）, 3.30 － 3.25（m, 3H）, 3.00 － 2.86（m, 2H）, 2.41 － 2.34（m, 1H）, 2.13 － 2.02（m, 2H）, 1.86 － 1.78（m, 1H）, 1.57 － 1.48（m, 2H）, 1.35（d, J = 6.4 Hz, 3H）, 1.05 － 0.92（m, 7H）, 0.72（t, J = 7.2 Hz, 3H） ppm。MS： M／e 474（M＋1）$^+$。

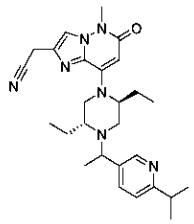
【0516】

化合物A37b（遅い方のピーク）：^{1}H NMR（500 MHz, CD_3OD）δ 8.33（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 7.78（s, 1H）, 7.72（dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H）, 7.18（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 5.59（s, 1H）, 3.93（s, 2H）, 3.73（s, 3H）, 3.67 － 3.60（m, 1H）, 3.52 － 3.46（m, 1H）, 3.35－3.30（m, 2H）, 3.17 － 3.11（m, 1H）, 2.71 － 2.65（m, 1H）, 2.36 － 2.29（m, 1H）, 2.11 － 2.05（m, 1H）, 1.95 － 1.86（m, 1H）, 1.72 － 1.50（m, 3H）, 1.32（d, J = 6.4 Hz, 3H）, 1.07 － 0.89（m, 7H）, 0.63（t, J = 7.2 Hz, 3H） ppm。MS： M／e 474（M＋1）$^+$。

【0517】

化合物A38：2－（8－（（2S, 5R）－2, 5－ジエチル－4－（1－（6－イソプロピルピリジン－3－イル）エチル）ピペラジン－1－イル）－5－メチル－6－オキソ－5, 6－ジヒドロイミダゾ［1, 2－b］ピリダジン－2－イル）アセトニトリル

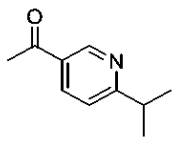
【化174】



【0518】

ステップA：1－（6－イソプロピルピリジン－3－イル）エタン－1－オン

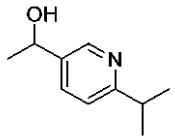
【化175】



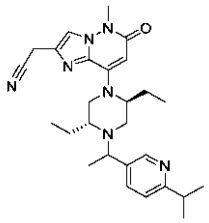
【0519】

無水THF（30mL）中の1－（6－ブロモピリジン－3－イル）エタン－1－オン（2g、10mmol）の撹拌溶液に、N_2下でXantphosPdG3（190mg、0.2mmol）を加え、続いて臭化イソプロピル亜鉛（II）（0.5M、30mL、15mmol）を加える。加えた後、反応混合物を密封管中、30℃で一晩撹拌する。反応混合物をMeOHに滴下して、反応物の反応を停止させる。溶媒の大部分を除去し、残渣を得て、次いで、EtOAc（200mL）で処理し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（1.17g、71.8%）。MS： M／e 164（M＋1）$^+$。

【０５２０】
ステップＢ：１－（６－イソプロピルピリジン－３－イル）エタン－１－オール
【化１７６】



【０５２１】
ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の１－（６－イソプロピルピリジン－３－イル）エタン－１－オン（６６０ｍｇ、４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$NaBH_4$（１５３ｍｇ、４ｍｍｏｌ）を加える。次いで、反応混合物を３０分間撹拌する。H_2Oで反応混合物の反応を停止させ、次いで、ＭｅＯＨの大部分を除去し、水層を得て、次いで、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（５８０ｍｇ、８７．８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１６６（Ｍ＋１）$^+$。
【０５２２】
ステップＣ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（６－イソプロピルピリジン－３－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル
【化１７７】



【０５２３】
ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の１－（６－イソプロピルピリジン－３－イル）エタン－１－オール（２０１ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（２００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（５９０ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３１４ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ　×　２）で抽出し、Na_2SO_4乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（３０分以内に０～１０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、標題化合物Ａ３８を得て（２００ｍｇ）、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ３８ａ（４６ｍｇ）及び化合物Ａ３８ｂ（６８ｍｇ）にさらに分離した。
【０５２４】
化合物Ａ３８ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．４１（ｓ，　１Ｈ），　７．８３（ｓ，　１Ｈ），　７．６５（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２３（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４９（ｓ，　１Ｈ），　４．００（ｓ，　２Ｈ），　３．７２（ｑ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５８（ｓ，　３Ｈ），　３．１２（ｄ，　Ｊ　＝　１２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．９８（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．７，　６．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８６（ｄ，　Ｊ　＝　１１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．７５（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．５２（ｓ，　２Ｈ），　２．２５（ｓ，　１Ｈ），　２．０３　－　１．８８（ｍ，　１Ｈ），　１．７０　－　１．５６（ｍ，　１Ｈ），　１．５０　－　１

．３５（ｍ，　２Ｈ），　１．２７（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２１（ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　６Ｈ），　０．８３（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６１（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４７６（Ｍ＋１）$^{+}$。

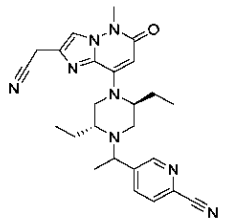
【０５２５】

化合物Ａ３８ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．４２（ｓ，　１Ｈ），　７．８４（ｓ，　１Ｈ），　７．７１　－　７．６１（ｍ，　１Ｈ），　７．２１（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４８（ｓ，　１Ｈ），　４．０１（ｓ，　２Ｈ），　３．５８（ｓ，　４Ｈ），　３．３３（ｄ，　Ｊ　＝　１１．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．９９（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．７，　８．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５２（ｓ，　２Ｈ），　２．１６（ｄ，　Ｊ　＝　１１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．７８（ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．４７（ｄｄ，　Ｊ　＝　２０．０，　７．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２２（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．８，　６．３　Ｈｚ，　９Ｈ），　０．９４（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．４９（ｓ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４７６（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５２６】

化合物Ａ３９：５－（１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）エチル）ピコリノニトリル

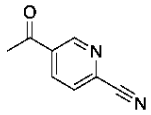
【化１７８】



【０５２７】

ステップＡ：５－アセチルピコリノニトリル

【化１７９】



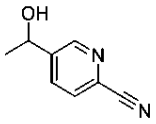
【０５２８】

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の１－（６－ブロモピリジン－３－イル）エタン－１－オン（２．０ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びＣｕＣＮ（１．７９ｇ、２０ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で１６時間撹拌する。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を食塩水（２０ｍＬ　×　３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（７００ｍｇ、４８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　９．２２（ｓ，　１Ｈ），　８．３６（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８３（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．６９（ｓ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。

【０５２９】

ステップＢ：５－（１－ヒドロキシエチル）ピコリノニトリル

【化１８０】



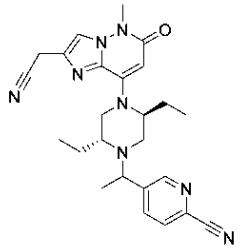
【０５３０】

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の５－アセチルピコリノニトリル（３５０ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、$NaBH_4$（９１ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、混合物を室温で１時間撹拌する。混合物を$NaHCO_3$（２０ｍＬ）で処理し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた抽出物を食塩水（１５ｍＬ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、標題化合物を得た（３４０ｍｇ、９５％）。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．７１（ｓ，１Ｈ），８．０９ － ７．８９（ｍ，２Ｈ），５．５６（ｄ，Ｊ ＝ ４．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．９５ － ４．７９（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。

【０５３１】

ステップＣ：５－（１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）エチル）ピコリノニトリル

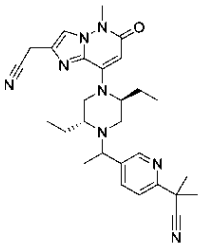
【化１８１】



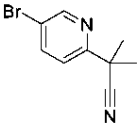
【０５３２】

CH_3CN（１ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、５－（１－ヒドロキシエチル）ピコリノニトリル（３０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７３ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（７７ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を加える。撹拌混合物を密封管中、１０５℃で１６時間撹拌する。追加の(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７３ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（７７ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を、１０５℃で２０時間撹拌し続ける。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水（５ｍＬ　×　３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１６ｍｇ、３５％）。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD） δ ８．８３ － ８．６６（ｍ，１Ｈ），８．１４ － ７．９８（ｍ，１Ｈ），７．９０ － ７．８２（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），５．７０ － ５．５３（ｍ，１Ｈ），４．０３ － ３．７７（ｍ，３Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．６０ － ３．３６（ｍ，１Ｈ），３．２５ － ３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０６ － ２．８６（ｍ，１Ｈ），２．８５ － ２．１８（ｍ，２Ｈ），２．１５ － １．４８（ｍ，５Ｈ），１．４３ － １．３３（ｍ，３Ｈ），１．０８ － ０．８８（ｍ，３Ｈ），０．８２ － ０．５７（ｍ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ４５９（Ｍ＋１）$^+$。

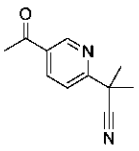
【０５３３】
化合物Ａ４０：２－（５－（１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）エチル）ピリジン－２－イル）－２－メチルプロパンニトリル
【化１８２】



【０５３４】
ステップＡ：２－（５－ブロモピリジン－２－イル）－２－メチルプロパンニトリル
【化１８３】



【０５３５】
ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の２－（５－ブロモピリジン－２－イル）アセトニトリル（２．０ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（２．８ｇ、２５ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃でＭｅＩ（３．６ｇ、２５ｍｍｏｌ）を滴下し、混合物を室温で１６時間撹拌する。得られた懸濁液をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、濾過する。濾液を食塩水（２０ｍＬ　×　３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（２．０５ｇ、９１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　８．６５（ｓ，　１Ｈ），　７．８５（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．７４（ｓ，　６Ｈ）　ｐｐｍ。
【０５３６】
ステップＢ：２－（５－アセチルピリジン－２－イル）－２－メチルプロパンニトリル
【化１８４】



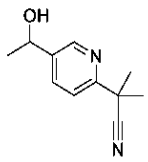
【０５３７】
トルエン（１２ｍＬ）中の２－（５－ブロモピリジン－２－イル）アセトニトリル（１．０ｇ、４．４ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（２．０ｇ、５．５ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１６０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下、１００℃で１６時間撹拌する。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈する。懸濁液を珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を食塩水（２０ｍＬ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮する。得られた残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、ＨＣｌ／ジオキサン溶液（４Ｍ，３ｍＬ）を加えて２０分間撹拌する。得られた混合物を、$NaHCO_3$水溶液で塩基性化し、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。抽出物を合わせ、食塩水（１０ｍＬ　×　２）で洗浄し、

Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（７１０ｍｇ、８６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　９．１４（ｓ，　１Ｈ），　８．２７（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．６４（ｓ，　３Ｈ），　１．７８（ｓ，　６Ｈ）　ｐｐｍ。

【０５３８】

ステップＣ：２－（５－（１－ヒドロキシエチル）ピリジン－２－イル）－２－メチルプロパンニトリル

【化１８５】



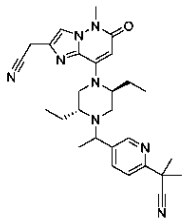
【０５３９】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の２－（５－アセチルピリジン－２－イル）－２－メチルプロパンニトリル（７００ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で$NaBH_4$（１４０ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、混合物を室温で１時間撹拌する。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（２０ｍＬ）で処理する。水層をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機物を食塩水（２０ｍＬ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、標題化合物を得た（６６０ｍｇ、９４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．５４（ｓ，　１Ｈ），７．８１（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３３（ｄ，　Ｊ　＝　４．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８７　－　４．６８（ｍ，　１Ｈ），　１．６７（ｓ，　６Ｈ），　１．３４（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。

【０５４０】

ステップＤ：２－（５－（１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）エチル）ピリジン－２－イル）－２－メチルプロパンニトリル

【化１８６】



【０５４１】

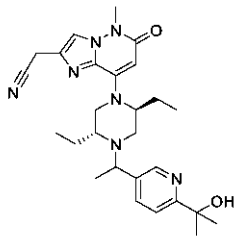
CH_3CN（０．５ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、２－（５－（１－ヒドロキシエチル）ピリジン－２－イル）－２－メチルプロパンニトリル（３８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１５０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（７７ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を加える。撹拌混合物を密封管中、１０５℃で１６時間撹拌する。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水（５ｍＬ　×　３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物

を得た（４２ｍｇ、８４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　８．６４　－　８．５１（ｍ，　１Ｈ），　７．９６　－　７．８５（ｍ，　１Ｈ），　７．７８（ｓ，　１Ｈ），　７．６６　－　７．５６（ｍ，　１Ｈ），　５．６７　－　５．５４（ｍ，　１Ｈ），　４．００　－　３．９１（ｍ，　２Ｈ），　３．９０　－　３．６２（ｍ，　４Ｈ），　３．５８　－　３．３２（ｍ，　２Ｈ），　３．２９　－　３．１２（ｍ，　１Ｈ），　３．０４　－　２．８５（ｍ，　１Ｈ），　２．７９　－　２．３４（ｍ，　１Ｈ），　２．３２　－　１．９９（ｍ，　１Ｈ），　１．９４　－　１．５２（ｍ，　１０Ｈ），　１．４２　－　１．３２（ｍ，　３Ｈ），　１．１０　－　０．８８（ｍ，　３Ｈ），　０．８１　－　０．５１（ｍ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５４２】

化合物Ａ４１：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

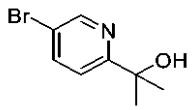
【化１８７】



【０５４３】

ステップＡ：２－（５－ブロモピリジン－２－イル）プロパ－２－オール

【化１８８】



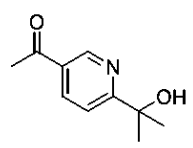
【０５４４】

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の１－（５－ブロモピリジン－２－イル）エタン－１－オン（５．０ｇ、２５ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、Ｎ$_{2}$下、ＭｅＭｇＢｒ（３．０Ｍ、１０ｍＬ、３０ｍｍｏｌ）を滴下する。混合物を室温で２時間撹拌する。ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液（１００ｍＬ）を加え、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ　×　２）で抽出し、有機物を合わせ、食塩水（５０ｍＬ　×　２）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１．１ｇ、２０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５７（ｓ，　１Ｈ），　７．９８（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６０（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２９（ｓ，　１Ｈ），　１．４０（ｓ，　６Ｈ）。

【０５４５】

ステップＢ：１－（６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）エタン－１－オン

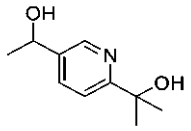
【化１８９】



【０５４６】
トルエン（６ｍＬ）中の２－（５－ブロモピリジン－２－イル）プロパ－２－オール（５４０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（１．２ｇ、３．３ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（９０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下、１００℃で１６時間撹拌する。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈する。懸濁液を珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を食塩水（２０ｍＬ　×　３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮する。得られた残渣をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、ＨＣｌ／ジオキサン溶液（４Ｍ、２ｍＬ）を加えて２０分間撹拌する。得られた混合物を、$NaHCO_3$水溶液で塩基性化し、混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　３）で抽出する。抽出物を合わせ、食塩水（１０ｍＬ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（２６５ｍｇ、５９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．０４（ｓ，　１Ｈ），　８．２６（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３９（ｓ，　１Ｈ），　２．６１（ｓ，　３Ｈ），　１．４５（ｓ，　６Ｈ）。

【０５４７】
ステップＣ：２－（５－（１－ヒドロキシエチル）ピリジン－２－イル）プロパ－２－オール

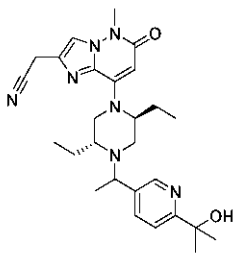
【化１９０】



【０５４８】
ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の１－（６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）エタン－１－オン（２６０ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で$NaBH_4$（５５ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、混合物を室温で１時間撹拌する。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（２０ｍＬ）で処理する。水層をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機物を食塩水（２０ｍＬ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、標題化合物を得た（２２０ｍｇ、８４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．４１（ｓ，　１Ｈ），　７．６８（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２２（ｄ，　Ｊ　＝　４．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１４（ｓ，　１Ｈ），　４．８０　－　４．６２（ｍ，　１Ｈ），　１．４０（ｓ，　６Ｈ），　１．３３（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０５４９】
ステップＤ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

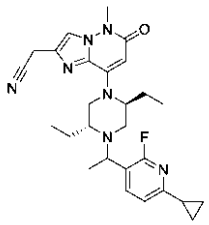
【化１９１】



【０５５０】
CH_3CN（０．５ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、２－（５－（１－ヒドロキシエチル）ピリジン－２－イル）プロパ－２－オール（３６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１５０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１２９ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加える。撹拌混合物を密封管中、１０５℃で１６時間撹拌する。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水（５ｍＬ　×　３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（３２ｍｇ、７６％）。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．５４ － ８．４０（ｍ，１Ｈ），７．９０ － ７．７３（ｍ，２Ｈ），７．７１ － ７．５９（ｍ，１Ｈ），５．６７ － ５．５４（ｍ，１Ｈ），４．００ － ３．８９（ｍ，２Ｈ），３．８８ － ３．６０（ｍ，４Ｈ），３．５５ － ３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３５ － ３．１０（ｍ，２Ｈ），３．０７ － ２．８３（ｍ，１Ｈ），２．７５ － ２．３５（ｍ，１Ｈ），２．３４ － ２．００（ｍ，１Ｈ），１．９８ － １．４９（ｍ，１０Ｈ），１．４２ － １．３３（ｍ，３Ｈ），１．０８ － ０．８９（ｍ，３Ｈ），０．７６ － ０．５５（ｍ，３Ｈ）。ＭＳ： Ｍ／ｅ ４９２（Ｍ＋１）$^+$。

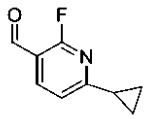
【０５５１】
化合物Ａ４２：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピル－２－フルオロピリジン－３－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１９２】



【０５５２】
ステップＡ：６－シクロプロピル－２－フルオロニコチンアルデヒド

【化１９３】

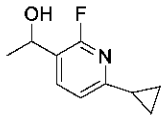


【０５５３】
トルエン／H_2O（１０ｍＬ　／　１ｍＬ）中の６クロロ－２－フルオロニコチンアルデヒド（０．３２ｇ、２ｍｍｏｌ）及びシクロプロピルボロン酸（２５８ｍｇ、３ｍｍｏｌ）の溶液に、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（１４７ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（８４２ｍｇ、４ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を、N_2下、１００℃で一晩撹拌する。混合物を室温に冷却し、水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（６０ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（１３０ｍｇ、３９％）。ＭＳ： Ｍ／ｅ １６６（Ｍ＋１）$^+$。

【０５５４】

ステップＢ：１－（６－シクロプロピル－２－フルオロピリジン－３－イル）エタン－１－オール

【化１９４】



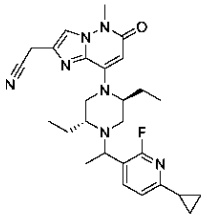
【０５５５】

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の６－シクロプロピル－２－フルオロニコチンアルデヒド（１．３ｇ、７．８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でエーテル中のCH_3MgBrの溶液（３ｍＬ、９ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を室温で１時間撹拌する。飽和NH_4Cl（３０ｍＬ）及びH_2O（１００ｍＬ）で反応混合物の反応を停止させ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（９００ｍｇ、６３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ７．８４ － ７．７６（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｄ，Ｊ ＝ ４．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．８５ － ４．７４（ｍ，１Ｈ），２．０８ － １．９８（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．９６ － ０．８７（ｍ，２Ｈ），０．８４ － ０．７５（ｍ，２Ｈ） ｐｐｍ。

【０５５６】

ステップＣ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピル－２－フルオロピリジン－３－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１９５】



【０５５７】

CH_3CN（４ｍＬ）中の１－（６－シクロプロピル－２－フルオロピリジン－３－イル）エタン－１－オール（１８１ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１６４ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（３６４ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（３２２ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）を加える。混合物をバイアルに密封し、１００℃で１６時間加熱する。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥＡ（８０ｍＬ × ２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）で精製し、標題化合物Ａ４２を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ４２ａ（４３ｍｇ）及び化合物Ａ４２ｂ（６３ｍｇ）にさらに分離した。

【０５５８】

化合物Ａ４２ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD） δ ７．８６（ｔ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），４．１０

－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．３５－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．２２（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），１．０５－０．８５（ｍ，７Ｈ），０．７７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ４９２（Ｍ＋１）$^{+}$。

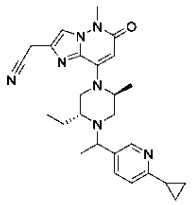
【０５５９】

化合物Ａ４２ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．９３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．９２－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．５３－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．４２（ｍ，３Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０７－０．８５（ｍ，７Ｈ），０．６７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ４９２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５６０】

化合物Ａ４３：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エチル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１９６】



【０５６１】

CH_3CN（５ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１５０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エタン－１－オール（１５６ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（３５０ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３１０ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、H_2O、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、粗製の標題化合物Ａ４３を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によりそれを化合物Ａ４３ａ（２５ｍｇ）及び化合物Ａ４３ｂ（２７ｍｇ）にさらに分離した。

【０５６２】

化合物Ａ４３ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．３０（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｓ，１Ｈ），５．２５－５．００（ｍ，１Ｈ），４．８６－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．２９－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．００－２

．７６（ｍ，　２Ｈ），　２．４２－２．３３（ｍ，　１Ｈ），　２．１４　－　２．０３（ｍ，　１Ｈ），　１．６２　－　１．４６（ｍ，　２Ｈ），　１．４０－１．３２（ｍ，　６Ｈ），　１．０８　－　０．９１（ｍ，　４Ｈ），　０．７７（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４６０（Ｍ＋１）$^{+}$。

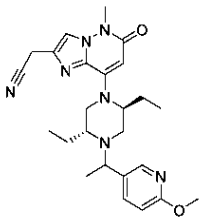
【０５６３】

化合物Ａ４３ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）δ　８．３３（ｓ，　１Ｈ），　７．７８（ｓ，　１Ｈ），　７．７３（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１７（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６１（ｓ，　１Ｈ），　５．５０－５．２５（ｍ，　１Ｈ），　４．５０－４．４８（ｍ，　１Ｈ），　３．９３（ｓ，　２Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．６５（ｑ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５３－３．４５（ｍ，　１Ｈ），　３．１６－３．０８（ｍ，　１Ｈ），　２．７６－２．６９（ｍ，　１Ｈ），　２．２５－２．１８（ｍ，　１Ｈ），　２．１２　－　２．０３（ｍ，　１Ｈ），　１．７２　－　１．４８（ｍ，　２Ｈ），　１．３２（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２０（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１０　－　０．８９（ｍ，　７Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４６０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５６４】

化合物Ａ４４：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（６－メトキシピリジン－３－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

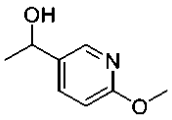
【化１９７】



【０５６５】

ステップＡ：１－（６－メトキシピリジン－３－イル）エタン－１－オール

【化１９８】



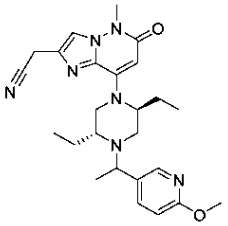
【０５６６】

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の１－（６－メトキシピリジン－３－イル）エタン－１－オン（３０２ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で$NaBH_4$（６１ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌する。得られた混合物を水（５０ｍｌ）で処理し、ＤＣＭ（１０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣（２５０ｍｇ、粗製）を、次のステップに用いる。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１５４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５６７】

ステップＢ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（６－メトキシピリジン－３－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化１９９】



【０５６８】

ＭｅＣＮ（４ｍＬ）中の１－（６－メトキシピリジン－３－イル）エタン－１－オール（１８６ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（２００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（５９０ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３１４ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ　×　２）で抽出し、Na_2SO_4乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（３０分以内に０～１０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、標題化合物Ａ４４を得て（２００ｍｇ、粗製）、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ４４ａ（１６ｍｇ）及び化合物Ａ４４ｂ（１９ｍｇ）にさらに分離した。

【０５６９】

化合物Ａ４４ａ（早い方のピーク）　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．０７（ｓ，　１Ｈ），　７．８３（ｓ，　１Ｈ），　７．６８（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８０（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４９（ｓ，　１Ｈ），　４．００（ｓ，　２Ｈ），　３．８２（ｓ，　３Ｈ），　３．６９（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５８（ｓ，　３Ｈ），　３．３２－３．２５（ｍ，　２Ｈ），　３．１０（ｄ，　Ｊ＝　１２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８５（ｄ，　Ｊ＝　１２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．７４（ｄ，　Ｊ＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．２６（ｓ，　１Ｈ），　１．９３（ｄｄ，　Ｊ＝　１４．７，　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．６４（ｄ，　Ｊ＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．４１（ｓ，　２Ｈ），　１．２５－１．２３（ｍ，　３Ｈ），　０．８３（ｓ，　３Ｈ），　０．６３（ｓ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４６４（Ｍ＋１）$^+$。

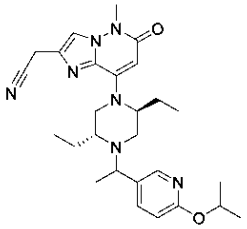
【０５７０】

化合物Ａ４４ｂ（遅い方のピーク）　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．０７（ｓ，　１Ｈ），　７．８４（ｓ，　１Ｈ），　７．６８（ｄｄ，　Ｊ＝　８．５，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７８（ｄ，　Ｊ＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４８（ｓ，　１Ｈ），　４．０１（ｓ，　２Ｈ），　３．８１（ｓ，　３Ｈ），　３．６３　－　３．５２（ｍ，　４Ｈ），　３．３０－３．２６（ｍ，　２Ｈ），　３．０１（ｄ，　Ｊ＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．５３－２．４９（ｍ，　２Ｈ），　２．２１（ｄ，　Ｊ＝　１２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．７６（ｄｄ，　Ｊ＝　１４．０，　６．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．４６（ｄｄ，　Ｊ　＝　１９．７，　７．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２３（ｔ，　Ｊ　＝　１１．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９３（ｔ，　Ｊ＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．５３（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４６４（Ｍ＋１）$^+$。

【０５７１】

化合物Ａ４５：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

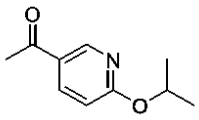
【化２００】



【０５７２】

ステップＡ：１－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）エタン－１－オン

【化２０１】



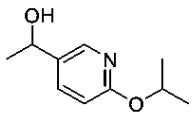
【０５７３】

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の１－（６－フルオロピリジン－３－イル）エタン－１－オン（６９５ｍｇ、５ｍｍｏｌ）、プロパ－２－オール（６００ｍｇ、１０ｍｍｏｌ）及びカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．１６ｇ、１０ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で１６時間撹拌する。混合物を水（５０ｍｌ）で処理し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ　×　２）で抽出し、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（２０分以内に０～５０％　ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）により精製して、標題化合物を得た（２９０ｍｇ、３２％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１８０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５７４】

ステップＢ：１－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）エタン－１－オール

【化２０２】



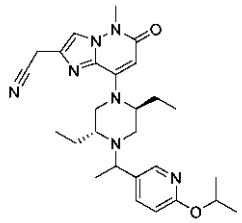
【０５７５】

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の１－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）エタン－１－オン（２８０ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で$NaBH_4$（４７ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌する。得られた混合物を水（２０ｍｌ）で処理し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣（２４０ｍｇ、粗製）を、次のステップに直接用いる。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１８２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５７６】

ステップＣ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２０３】



【０５７７】

ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の１－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）エタン－１－オール（２２１ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（２００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（５９０ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３１４ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　３）で抽出し、Na_2SO_4乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（３０分以内に０～１０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、標題化合物Ａ４５を得て（２５０ｍｇ、粗製）、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ４５ａ（２１ｍｇ）及び化合物Ａ４５ｂ（１９ｍｇ）にさらに分離した。

【０５７８】

化合物Ａ４５ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．０４（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８４（ｓ，　１Ｈ），　７．６５（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７２（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４９（ｓ，　１Ｈ），　５．２１（ｄｔ，　Ｊ　＝　１２．３，　６．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０１（ｓ，　２Ｈ），　３．６８（ｑ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５９（ｓ，　３Ｈ），　３．３２－３．２９（ｍ，　２Ｈ），　３．１１（ｄ，　Ｊ　＝　１０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８４（ｄ，　Ｊ　＝　１１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．７４（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．９，　３．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．３３　－　２．２１（ｍ，　１Ｈ），　２．００　－　１．８６（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　－　１．５６（ｍ，　１Ｈ），　１．３９（ｄｄ，　Ｊ　＝　１８．７，　１０．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．２７（ｄ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　９Ｈ），　０．８３（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６４（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９２（Ｍ＋１）$^+$。

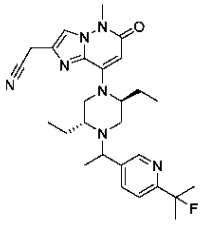
【０５７９】

化合物Ａ４５ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．０５（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８４（ｓ，　１Ｈ），　７．６５（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６９（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４９（ｓ，　１Ｈ），　５．２０（ｄｔ，　Ｊ　＝　１２．３，　６．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０１（ｓ，　２Ｈ），　３．６４　－　３．５０（ｍ，　４Ｈ），　３．３２－３．２８（ｍ，　３Ｈ），　３．０１（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．５１－２．４９（ｍ，　１Ｈ），　２．２２（ｄ，　Ｊ　＝　１１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．７８（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．８，　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．６０　－　１．３４（ｍ，　３Ｈ），　１．３１　－　１．１７（ｍ，　９Ｈ），　０．９４（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．５４（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９２（Ｍ＋１）$^+$。

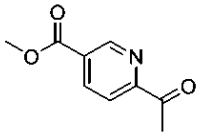
【０５８０】

化合物Ａ４６：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（６－（２－フルオロプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２

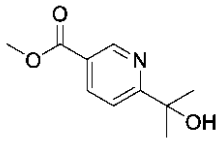
－イル）アセトニトリル
【化２０４】



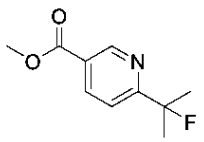
【０５８１】
ステップＡ：６－アセチルニコチン酸メチル
【化２０５】



【０５８２】
トルエン（８０ｍＬ）中の６－クロロニコチン酸メチル（３．４３ｇ、２０ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（１０．８ｇ、３０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）Ｃｌ$_2$（１．４ｇ、２ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物を室温に冷却し、ＨＣｌ水溶液（２．０Ｍ、２０ｍＬ）で３０分間洗浄する。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体状の標題化合物を得た（１．２ｇ、３３．５％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１８０（Ｍ＋１）$^+$。
【０５８３】
ステップＢ：６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ニコチン酸メチル
【化２０６】



【０５８４】
ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の６－アセチルニコチン酸メチル（３５８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でＭｅＭｇＢｒ（３．０Ｍ、１．３３ｍＬ、４ｍｍｏｌ）を滴下する。加えた後、反応混合物を２０分間撹拌する。ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液で混合物の反応を停止させ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色油状の標題化合物を得た（２８０ｍｇ、５７％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９６（Ｍ＋１）$^+$。
【０５８５】
ステップＣ：６－（２－フルオロプロパン－２－イル）ニコチン酸メチル
【化２０７】



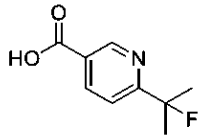
【０５８６】

CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中の６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ニコチン酸メチル（２７３ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でCH_2Cl_2（３ｍＬ）中のＤＡＳＴ（４５１ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）の溶液を滴下する。加えた後、反応物を３時間撹拌する。$NaHCO_3$水溶液で反応物の反応を停止させ、次いでCH_2Cl_2（１０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色油状の標題化合物を得た（２２５ｍｇ、８１．６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９８（Ｍ＋１）$^+$。

【０５８７】

ステップＤ：６－（２－フルオロプロパン－２－イル）ニコチン酸

【化２０８】



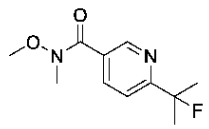
【０５８８】

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の６－（２－フルオロプロパン－２－イル）ニコチン酸メチル（２２５ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、２ｍＬ）を加える。次いで、混合物を一晩撹拌する。反応混合物を、ＨＣｌ水溶液でｐＨ＝５～６に酸化し、次いで、濃縮して、粗生成物を得て、それを次のステップで直接使用する。ＭＳ：Ｍ／ｅ　１８４（Ｍ＋１）$^+$。

【０５８９】

ステップＥ：６－（２－フルオロプロパン－２－イル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルニコチンアミド

【化２０９】



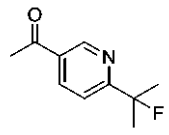
【０５９０】

６－（２－フルオロプロパン－２－イル）ニコチン酸（粗製、１．１４ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（１３３ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５２３ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２９４ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、一晩撹拌する。反応混合物をH_2Oで洗浄し、CH_2Cl_2（１５ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色油状の標題化合物を得た（２２３ｍｇ、８６．５％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２２７（Ｍ＋１）$^+$。

【０５９１】

ステップＦ：１－（６－（２－フルオロプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）エタン－１－オン

【化２１０】



【０５９２】

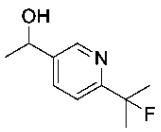
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の６－（２－フルオロプロパン－２－イル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルニコチンアミド（２２３ｍｇ、０．９８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でＭｅＭ

ｇＢｒ（３．０Ｍ、０．５ｍＬ、１．４５ｍｍｏｌ）を滴下する。次いで、混合物を３０分間撹拌する。ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液で混合物の反応を停止させ、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ　×３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色油状の標題化合物を得た（１２０ｍｇ、６７．２％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１８２（Ｍ＋１）$^+$。

【０５９３】

ステップＧ：１－（６－（２－フルオロプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）エタン－１－オール

【化２１１】



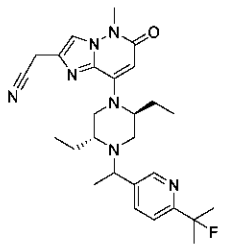
【０５９４】

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の１－（５－メトキシピリジン－２－イル）エタン－１－オン（１２０ｍｇ、０．６６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮａＢＨ$_4$（２５．２ｍｇ、０．６６３ｍｍｏｌ）を加える。次いで、反応混合物を１０分間撹拌する。Ｈ$_2$Ｏで反応混合物の反応を停止させ、次いで、ＭｅＯＨの大部分を除去し、水層を得て、次いで、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、無色油状の標題化合物を得た（１２０ｍｇ、９９％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１８４（Ｍ＋１）$^+$。

【０５９５】

ステップＨ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（６－（２－フルオロプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２１２】



【０５９６】

ＣＨ$_3$ＣＮ（８ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、１－（４－（２－フルオロプロパン－２－イル）フェニル）エタン－１－オール（１１１．５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（２１９ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１９２ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ４６を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によりそれを化合物Ａ４６ａ（２８ｍｇ）及び化合物Ａ４６ｂ（３２ｍｇ）にさらに分離した。

【０５９７】

化合物Ａ４６ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　８．４８（ｓ，　１Ｈ），　７．８８（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７

．７８（ｓ，　１Ｈ），　７．６０（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６１（ｓ，　１Ｈ），　３．９３（ｓ，　２Ｈ），　３．８７（ｑ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，１Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．３３－３．３１（ｍ，　２Ｈ），　３．３０－３．２６（ｍ，　１Ｈ），　３．０５　－　２．８６（ｍ，　２Ｈ），　２．４４　－２．３３（ｍ，　１Ｈ），　２．１６　－　２．０１（ｍ，　１Ｈ），　１．９０　－　１．７６（ｍ，　１Ｈ），　１．７２（ｓ，　３Ｈ），　１．６６（ｓ，　３Ｈ），　１．６０　－　１．４９（ｍ，　２Ｈ），　１．３８（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９４（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．７３（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９４（Ｍ＋１）$^{+}$。

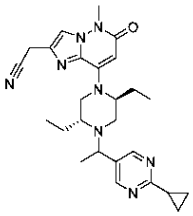
【０５９８】

化合物Ａ４６ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　８．５２（ｓ，　１Ｈ），　７．８９（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９（ｓ，　１Ｈ），　７．５６（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６０（ｓ，　１Ｈ），　３．９４（ｓ，　２Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．７２　－３．６６（ｍ，　１Ｈ），　３．５３－３．４６（ｍ，　１Ｈ），　３．３３－３．３１（ｍ，　２Ｈ），　３．２０－３．１３（ｍ，　１Ｈ），　２．７５　－　２．６５（ｍ，１Ｈ），　２．３４－２．２６（ｍ，　１Ｈ），　２．００　－　１．８５（ｍ，　１Ｈ），　１．７０（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．６９　－　１．４８（ｍ，　６Ｈ），　１．３５（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０４（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６１（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５９９】

化合物Ａ４７：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

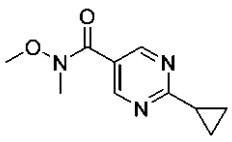
【化２１３】



【０６００】

ステップＡ：２－シクロプロピル－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルピリミジン－５－カルボキサミド

【化２１４】



【０６０１】

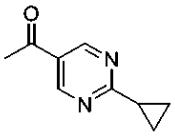
ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１５ｍＬ）中の２－シクロプロピルピリミジン－５－カルボン酸（３２８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（２３４ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（９１７ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５１６ｍｇ、４ｍｍｏｌ）の混合物を、一晩撹拌する。反応混合物をＨ$_{2}$Ｏ、食塩水で洗浄し、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１５ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状の

標題化合物を得た（４２７ｍｇ、１００％）。ＭＳ： Ｍ／ｅ ２０８（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６０２】

ステップＢ：１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）エタン－１－オン

【化２１５】



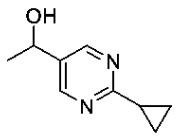
【０６０３】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－シクロプロピル－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルピリミジン－５－カルボキサミド（４２７ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でＭｅＭｇＢｒ（３．０Ｍ、１ｍＬ、３ｍｍｏｌ）を滴下する。加えた後、反応混合物を３０分間撹拌する。NH_4Cl水溶液で混合物の反応を停止させ、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ × ３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色油状の標題化合物を得た（２０４ｍｇ、６３％）。ＭＳ： Ｍ／ｅ １６６（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６０４】

ステップＣ：１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）エタン－１－オール

【化２１６】



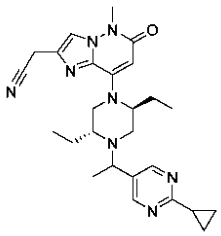
【０６０５】

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）エタン－１－オン（２０４ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$NaBH_4$（４８ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）を加える。次いで、反応混合物を１０分間撹拌する。H_2Oで反応混合物の反応を停止させ、次いで、ＭｅＯＨの大部分を除去し、水層を得て、次いで、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ × ２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、無色油状の標題化合物を得た（２００ｍｇ、９６．７％）。ＭＳ： Ｍ／ｅ １６５（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６０６】

ステップＤ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２１７】



【０６０７】

CH_3CN（８ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダ

ジン－２－イル）アセトニトリル（３２．８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）エタン－１－オール（３２．８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２．９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６４．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、H_2O、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）で化合物Ａ４７ａ（５ｍｇ）及び化合物Ａ４７ｂ（６ｍｇ）に分離した。

【０６０８】

化合物Ａ４７ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， CD_3OD）δ ８．６０（ｓ， ２Ｈ），７．７９（ｓ， １Ｈ），５．６２（ｓ， １Ｈ），３．９３（ｓ， ２Ｈ），３．８６（ｑ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， １Ｈ），３．７３（ｓ， ３Ｈ），３．３５－３．３１（ｍ， ３Ｈ），２．９８ － ２．８９（ｍ， ２Ｈ），２．４３－２．３５（ｍ， １Ｈ），２．２８ － ２．１７（ｍ， １Ｈ），２．１１ － １．９８（ｍ， １Ｈ），１．８７ － １．７４（ｍ， １Ｈ），１．６４ － １．４７（ｍ， ２Ｈ），１．４０（ｄ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ３Ｈ），１．１３ － １．０７（ｍ， ４Ｈ），０．９３（ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ３Ｈ），０．７８（ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ４７５（Ｍ＋１）$^+$。

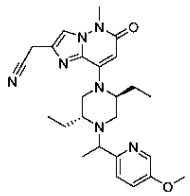
【０６０９】

化合物Ａ４７ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， CD_3OD）δ ８．６２（ｓ， ２Ｈ），７．７９（ｓ， １Ｈ），５．６０（ｓ， １Ｈ），３．９４（ｓ， ２Ｈ），３．７４（ｓ， ３Ｈ），３．６９（ｑ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， １Ｈ），３．５５ － ３．４６（ｍ， １Ｈ），３．３４－３．３１（ｍ， ２Ｈ），３．１９－３．１１（ｍ， １Ｈ），２．７８ － ２．６７（ｍ， １Ｈ），２．３５ － ２．１７（ｍ， ２Ｈ），１．９６ － １．８２（ｍ， １Ｈ），１．７６ － １．４７（ｍ， ３Ｈ），１．３６（ｄ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ３Ｈ），１．１３ － １．０６（ｍ， ４Ｈ），１．０３（ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ３Ｈ），０．６５（ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ４７５（Ｍ＋１）$^+$。

【０６１０】

化合物Ａ４８：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（５－メトキシピリジン－２－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

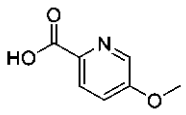
【化２１８】



【０６１１】

ステップＡ：５－メトキシピコリン酸

【化２１９】



【０６１２】

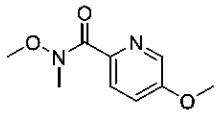
ＭｅＯＨ（８ｍＬ）中のメチル５－メトキシピコリネート（５００ｍｇ、３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、H_2O（２ｍＬ）を加え、続いてＮａＯＨ（２４０ｍｇ、６ｍｍｏｌ）を加

える。次いで、混合物を３時間撹拌する。反応混合物を濃縮し、水層を得て、ＨＣｌ水溶液でｐＨ＝３～４に酸化し、次いで、CH_2Cl_2（１０ｍＬ　×　６）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、白色固体状の標題化合物を得た（３９５ｍｇ、８６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１５４（Ｍ＋１）$^+$。

【０６１３】

ステップＢ：Ｎ，５－ジメトキシ－Ｎ－メチルピコリンアミド

【化２２０】



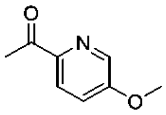
【０６１４】

５－メトキシピコリン酸（３９５ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（３０２ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１．１８ｇ、３．１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６６５ｍｇ、５．１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、一晩撹拌する。反応混合物をH_2Oで洗浄し、CH_2Cl_2（１５ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（粗製、１００％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９７（Ｍ＋１）$^+$。

【０６１５】

ステップＣ：１－（５－メトキシピリジン－２－イル）エタン－１－オン

【化２２１】



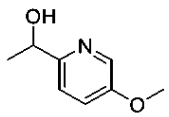
【０６１６】

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のＮ，５－ジメトキシ－Ｎ－メチルピコリンアミド（粗製、２．５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でＭｅＭｇＢｒ（３．０Ｍ、１ｍＬ、３．１ｍｍｏｌ）を滴下する。次いで、混合物を３０分間撹拌する。NH_4Cl水溶液で混合物の反応を停止させ、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（２４８ｍｇ、６３．６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１５２（Ｍ＋１）$^+$。

【０６１７】

ステップＤ：１－（５－メトキシピリジン－２－イル）エタン－１－オール

【化２２２】



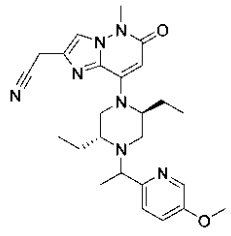
【０６１８】

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の１－（５－メトキシピリジン－２－イル）エタン－１－オン（２４８ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$NaBH_4$（６２．３ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）を加える。次いで、反応混合物を１０分間撹拌する。H_2Oで反応混合物の反応を停止させ、次いで、ＭｅＯＨの大部分を除去し、水層を得て、次いで、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（２４８ｍｇ、１００％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１５４（Ｍ＋１）$^+$。

【０６１９】

ステップＥ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（５－メトキシピリジン－２－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２２３】



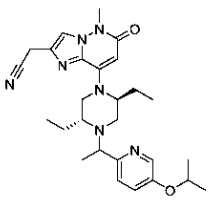
【０６２０】

CH_3CN（２ｍＬ）中の１－（５－メトキシピリジン－２－イル）エタン－１－オール（３０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（９７ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５２ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌する。水（２０ｍＬ）で反応混合物の反応を停止させ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　２）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製し、標題化合物を得た（５ｍｇ、１１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　８．２２（ｄ，　Ｊ　＝　１１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　－　７．３１（ｍ，　２Ｈ），　７．２３（ｓ，　１Ｈ），　５．７６－５．４７（ｍ，　１Ｈ），　３．８８（ｓ，３Ｈ），　３．８３－３．５５（ｍ，　６Ｈ），　３．４９－３．２０（ｍ，　１Ｈ），３．１２－２．６４（ｍ，　２Ｈ），　２．４２　－　２．２１（ｍ，　１Ｈ），　１．９５（ｓ，　３Ｈ），　１．８２　－　１．４２（ｍ，　４Ｈ），　１．３３（ｄ，　Ｊ　＝　１０．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．０７－０．８４（ｍ，　３Ｈ），　０．７５－０．５６（ｍ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４６４（Ｍ＋１）$^+$。

【０６２１】

化合物Ａ４９：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

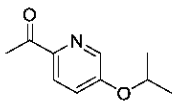
【化２２４】



【０６２２】

ステップＡ：１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）エタン－１－オン

【化２２５】



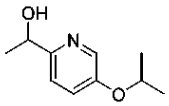
【０６２３】

ＣＨ$_3$ＣＮ（１０ｍＬ）中の１－（５－ヒドロキシピリジン－２－イル）エタン－１－オン（２７４ｍｇ、２ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（５５２ｍｇ、４ｍｍｏｌ）の溶液に、２－ヨードプロパン（７５２ｍｇ、４ｍｍｏｌ）を加える。混合物を、Ｎ$_2$下、８０℃で１６時間加熱する。反応混合物を室温に冷却し、ＥＡ（６０ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１／２）で精製して、標題化合物を得た（３００ｍｇ、８３％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１８０（Ｍ＋１）$^+$。

【０６２４】

ステップＢ：１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）エタン－１－オール

【化２２６】



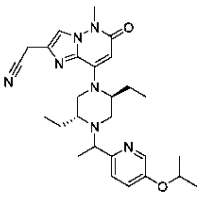
【０６２５】

ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中のステップＡの生成物（３００ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）の溶液に、氷浴下でＮａＢＨ$_4$（６４ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）を少しずつ加える。混合物を室温で２時間撹拌する。冷水で反応物の反応を停止させ、ＥＡ（８０ｍＬ）で抽出し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝１／１）で精製して、標題化合物を得た（１９０ｍｇ、６２％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１８２（Ｍ＋１）$^+$。

【０６２６】

ステップＣ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２２７】



【０６２７】

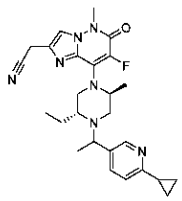
ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）エタン－１－オール（３６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（９７ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５２ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌する。水（２０ｍＬ）で反応混合物の反応を停止させ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　２）で抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製し、標題化合物を得た（９ｍｇ、１８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　８．１８（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．９，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．３０（ｍ，　２Ｈ），　７．１９（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５９（ｓ，　１Ｈ），　４．５７（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．１，　５．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９１　－　３．６７（ｍ，　６Ｈ），　３．４９－３．１９（ｍ，　１Ｈ），　３．０６（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　２．９０（ｓ，　１Ｈ），　２．６９（ｄ，　Ｊ　＝　１０．８　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　２．４１　－　２．２５（ｍ，　１Ｈ），　２．０５（ｄｄ，　Ｊ　＝　１４．３，　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．９３（ｓ

，１Ｈ），１．８０－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．４９（ｍ，４Ｈ），１．４２－１．２７（ｍ，９Ｈ），１．０４－０．８６（ｍ，３Ｈ），０．７５－０．５７（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ４９２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６２８】

化合物Ａ５０：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エチル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２２８】



【０６２９】

ＣＨ$_3$ＣＮ（５ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エチル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｓｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒフッ素化試薬（８６．２ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を加える。混合物を室温で一晩撹拌する。反応物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ５０ａ（６ｍｇ）及び化合物Ａ５０ｂ（７ｍｇ）に分離した。

【０６３０】

化合物Ａ５０ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．３１（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．８０－４．６８（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．９０－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．７１－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３３（ｍ，６Ｈ），１．０７－０．９１（ｍ，４Ｈ），０．６７（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ４７８（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６３１】

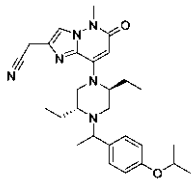
化合物Ａ５０ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．３５（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．９０－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．７６－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．０５－０．８９（ｍ，７Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ４７８（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６３２】

化合物Ａ５１：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（４－イ

ソプロポキシフェニル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

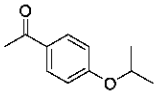
【化２２９】



【０６３３】

ステップＡ：１－（４－イソプロポキシフェニル）エタン－１－オン

【化２３０】



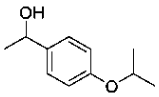
【０６３４】

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の１－（４－ヒドロキシフェニル）エタン－１－オン（１．３８ｇ、１０ｍｍｏｌ）、２－ヨードプロパン（２．５５ｇ、１５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２．７６ｇ、２０ｍｍｏｌ）の混合物を、７０℃で１６時間撹拌する。混合物を水（１００ｍｌ）で処理し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ　×　３）で抽出し、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（３０分以内に０～５０％　ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）により精製して、標題化合物を得た（１．７ｇ、９５％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１７９（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６３５】

ステップＢ：１－（４－イソプロポキシフェニル）エタン－１－オール

【化２３１】



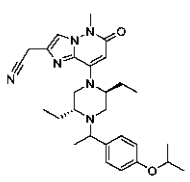
【０６３６】

ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の１－（４－イソプロポキシフェニル）エタン－１－オン（１．７ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で$NaBH_4$（３０４ｍｇ、８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌する。得られた混合物を水（５０ｍｌ）で処理し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（３０分以内に０～５０％　ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）により精製して、標題化合物を得た（１．５ｇ、８８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１８１（Ｍ＋１）$^{+}$。

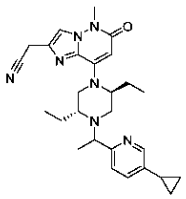
【０６３７】

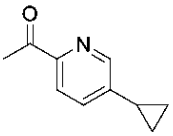
ステップＣ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（４－イソプロポキシフェニル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２３２】



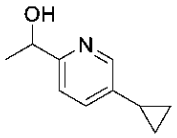
【０６３８】
ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の１－（４－イソプロポキシフェニル）エタン－１－オール（３０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（９７ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５１ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製し、標題化合物を得た（８ｍｇ、１６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．３４（ｓ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１６（ｍ，　２Ｈ），　６．８７　－　６．７９（ｍ，　２Ｈ），　５．５８（ｓ，　１Ｈ），　４．５３（ｄｑ，　Ｊ　＝　１２．２，　６．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７７（ｄ，　Ｊ　＝　２．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７１（ｓ，　３Ｈ），　３．６６－３．４５（ｍ，　１Ｈ），　３．４１（ｄ，　Ｊ　＝　１２．９　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．２３－３．０３（ｍ，　１Ｈ），　２．９６－２．７７（ｍ，　１Ｈ），　２．５４（ｄ，　Ｊ　＝　１２．５　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　２．３８（ｄ，　Ｊ　＝　１２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．１２－１．８８（ｍ，　１Ｈ），　１．７４（ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．４９（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３７　－　１．２４（ｍ，　９Ｈ），　１．０２－０．８７（ｍ，　３Ｈ），　０．７１－０．５５（ｍ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９１（Ｍ＋１）$^+$。

【０６３９】
化合物Ａ５２：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル
【化２３３】


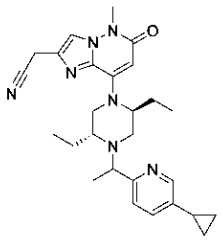
【０６４０】
ステップＡ：１－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）エタン－１－オン
【化２３４】


【０６４１】
トルエン（１０ｍＬ）及び水（１ｍｌ）中の１－（５－ブロモピリジン－２－イル）エタン－１－オン（１ｇ、５ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（６４５ｍｇ、７．５ｍｍｏｌ）、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（３６９ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及びリン酸カリウム（１．６ｇ、７．５ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下、１００℃で一晩撹拌する。混合物を水（１００ｍｌ）で処理し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ　×　３）で抽出し、食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（３０分以内に０～５０％　ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）により精製して、標題化合物を得た（３００ｍｇ、３７％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ

１６２（Ｍ＋１）$^{+}$。
【０６４２】
ステップＢ：１－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）エタン－１－オール
【化２３５】



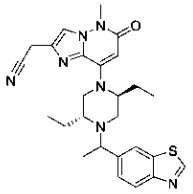
【０６４３】
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の１－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）エタン－１－オン（３００ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＮａＢＨ$_{4}$（５６ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌する。得られた混合物を水（２０ｍｌ）で処理し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（３０分以内に０～５０％　ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）により精製して、標題化合物を得た（１６０ｍｇ、５３％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１６４（Ｍ＋１）$^{+}$。
【０６４４】
ステップＣ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル
【化２３６】



【０６４５】
ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の１－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）エタン－１－オール（３２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（９７ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５２ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ　×　２）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製し、標題化合物を得た（８ｍｇ、１６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　８．２６（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９（ｓ，　１Ｈ），　７．５６　－　７．４２（ｍ，　２Ｈ），　５．６０（ｓ，　１Ｈ），　４．０３　－　３．７９（ｍ，　３Ｈ），　３．７９　－　３．４８（ｍ，　４Ｈ），　３．３１（ｓ，　２Ｈ），　３．１９－２．９７（ｍ，　１Ｈ），　２．９５－２．６８（ｍ，　１Ｈ），　２．３９－２．１９（ｍ，　１Ｈ），　２．１５　－　１．８９（ｍ，　２Ｈ），　１．８７　－　１．４６（ｍ，　３Ｈ），　１．４０　－　１．２７（ｍ，　３Ｈ），　１．１０　－　０．９０（ｍ，　５Ｈ），　０．７９　－　０．５７（ｍ，　５Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４７４（Ｍ＋１）$^{+}$。
【０６４６】
化合物Ａ５３：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－

６－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

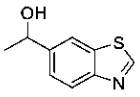
【化２３７】



【０６４７】

ステップＡ：１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール

【化２３８】



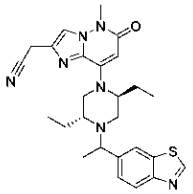
【０６４８】

ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オン（５００ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で$NaBH_4$（７５ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で５分間撹拌する。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（３５０ｍｇ、６９％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１８０（Ｍ＋１）$^+$。

【０６４９】

ステップ２：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２３９】



【０６５０】

CH_3CN（８ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３２８ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（２６８．５ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２９ｍｇ、３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６４５ｍｇ、５ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、H_2O、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製して、標題化合物Ａ５３（２４３ｍｇ）を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によりそれを化合物Ａ５３ａ（７０ｍｇ）及び化合物Ａ５３ｂ（７０ｍｇ）にさらに分離した。

【０６５１】

化合物Ａ５３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　９．２５　－　９．１８（ｍ，　１Ｈ），　８．１４　－　７．９９（ｍ，　２Ｈ），　７．８１　－　７．７５（ｍ，　１Ｈ），　７．６９　－　７．６０（ｍ，　１Ｈ），　５．６３　－　５．５７（ｍ，　１Ｈ），　３．９７　－　３．８９（ｍ，　２Ｈ），　３．８５　－　３．７７

（ｍ，０．５Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．５７－３．５０（ｍ，０．５Ｈ），３．２４－２．９１（ｍ，３Ｈ），２．７４－２．０６（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．４９（ｍ，４Ｈ），１．４８－１．３４（ｍ，３Ｈ），１．１２－０．９０（ｍ，４Ｈ），０．７４－０．５１（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ４９０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６５２】

化合物Ａ５３ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ９．１９（ｓ，１Ｈ），８．０６－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），３．９５－３．８８（ｍ，３Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．２９－３．２５（ｍ，３Ｈ），３．０６－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．６５（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ４９０（Ｍ＋１）$^{+}$。

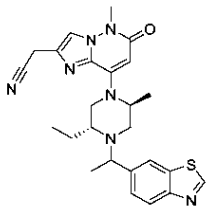
【０６５３】

化合物Ａ５３ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ９．２２（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．８４－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．５７－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．３６－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１６（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．５４（ｍ，３Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．５８（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ４９０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６５４】

化合物Ａ５４：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２４０】



【０６５５】

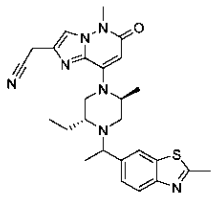
CH_3CN（４ｍＬ）中の生成物２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３１．４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（３５．８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２．９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６４．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2：Ｍｅ

ＯＨ＝１０：１）により精製し、標題化合物を得た（１２ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　９．２３－９．１９（ｍ，　１Ｈ），　８．１３　－　７．９９（ｍ，　２Ｈ），　７．７９－７．７７（ｍ，　１Ｈ），　７．６８－７．６１（ｍ，　１Ｈ），　５．６４－５．６１（ｍ，　１Ｈ），　４．００－３．９０（ｍ，　３Ｈ），　３．８５－３．７６（ｍ，　０．５Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．５８－３．５３（ｍ，　０．５Ｈ），　３．３５－３．３２（ｍ，　１Ｈ），　３．２３－３．１９（ｍ，　０．５Ｈ），　３．０６　－　２．７６（ｍ，　１．５Ｈ），　２．５３　－　２．２１（ｍ，　１Ｈ），　１．７６　－　１．５３（ｍ，　３Ｈ），　１．４７　－　１．３８（ｍ，　５Ｈ），　１．２２（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　１．０８（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　０．７４（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１．５Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４７６（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６５６】

化合物Ａ５５：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

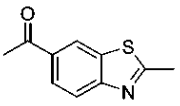
【化２４１】



【０６５７】

ステップＡ：１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オン

【化２４２】



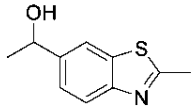
【０６５８】

トルエン（１０ｍｌ）中の６－ブロモ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール（１ｇ、４．３９ｍｍｏｌ）、エチルトリブチルスタンナンカルボキシレート（１．９８ｇ、５．４８ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１５０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。溶液を室温に冷却する。ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（４Ｍ、２ｍｌ）を加え、室温で１０分間撹拌する。溶液をＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ）で希釈し、Na_2CO_3水溶液（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～３０％　ＥＡ／ＰＥ）で精製して、標題化合物を得た（６００ｍｇ、７２％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６５９】

ステップＢ：１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール

【化２４３】



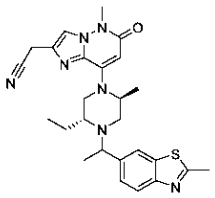
【０６６０】

ＭｅＯＨ（６ｍｌ）中の１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オン（６００ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ$_4$（１１９ｍｇ、３．１３ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１０分間撹拌する。溶液をＥｔＯＡｃ（１５ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固し、標題化合物を得て（６００ｍｇ、９９％），これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９４（Ｍ＋１）$^+$。

【０６６１】

ステップＣ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２４４】



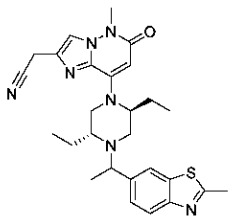
【０６６２】

ＣＨ$_3$ＣＮ（８ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（６１ｍｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１１６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１０３ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（２３ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　７．９８　－　７．９１（ｍ，　１Ｈ），　７．８９　－　７．７６（ｍ，　２Ｈ），　７．６１　－　７．５１（ｍ，　１Ｈ），　５．６６　－　５．５８（ｍ，　１Ｈ），　５．３２－５．２５（ｍ，　１Ｈ），　４．５２－４．４９（ｍ，　１Ｈ），　３．９５　－　３．９０（ｍ，　２Ｈ），　３．９０　－　３．７５（ｍ，　１Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．５９　－　３．５０（ｍ，　０．５Ｈ），　３．２３　－　３．１４（ｍ，　０．５Ｈ），　３．０４　－　２．８６（ｍ，　１Ｈ），　２．８５　－　２．８０（ｍ，　３Ｈ），　２．７９　－　２．７１（ｍ，　０．５Ｈ），　２．４９　－　２．２０（ｍ，　１Ｈ），　１．７５　－　１．４７（ｍ，　２．５Ｈ），　１．４３　－　１．１８（ｍ，　６Ｈ），　１．１１　－　０．６９（ｍ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９０（Ｍ＋１）$^+$。

【０６６３】

化合物Ａ５６：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２４５】



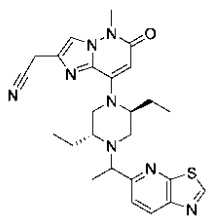
【０６６４】
ＣＨ$_3$ＣＮ（８ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（１１６ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（２１９ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１９２ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）で化合物Ａ５６ａ（２０ｍｇ）及び化合物Ａ５６ｂ（１９ｍｇ）に分離した。

【０６６５】
化合物Ａ５６ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ７．９１（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．９１－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．３３－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２５（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．４６－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．６７（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５０４（Ｍ＋１）$^+$。

【０６６６】
化合物Ａ５６ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ７．９４（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．５７（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．７６－３．６８（ｍ，４Ｈ），３．５３－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），２．６９－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．５１（ｍ，３Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．５６（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５０４（Ｍ＋１）$^+$。

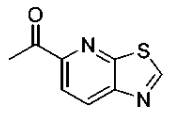
【０６６７】
化合物Ａ５７：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２４６】



【０６６８】
ステップＡ：１－（チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オン．

【化２４７】



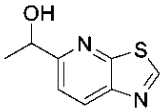
【０６６９】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の５－ブロモチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン（１．３ｇ、５．９ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（３．２ｇ、０．９ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（４０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下、１００℃で１６時間撹拌する。溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄する。有機層を乾燥させ、ＨＣｌ（３ｍＬ、３Ｍ、酢酸エチル中）を滴下し、混合物を室温で２時間撹拌する。反応物を濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液でｐＨ＝８～９に調節し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（３００ｍｇ、２８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１７９（Ｍ＋１）$^+$

【０６７０】

ステップＢ：１－（チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オール

【化２４８】



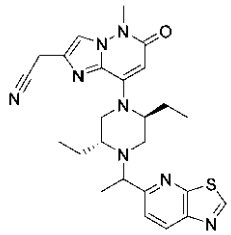
【０６７１】

ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の１－（チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オン（３００ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＮａＢＨ$_4$（６０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で５分間撹拌する。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（２００ｍｇ）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１８１（Ｍ＋１）$^+$。

【０６７２】

ステップＣ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル．

【化２４９】



【０６７３】

ＣＨ$_3$ＣＮ（５ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オール（１６４ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（２２２ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．３９ｇ、３．０ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を、１０５℃で一晩撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去する。得られた残渣を、フラッシュカ

ラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ５７を得て（粗製）、分取キラルＨＰＬＣによりそれを化合物Ａ５７ａ（３６ｍｇ）及び化合物Ａ５７ｂ（２９ｍｇ）にさらに分離した。キラル分離条件は以下のとおりである。

【表１０】

カラム	ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＥ
カラムサイズ	２１．２ｍｍ　×　２５０ｍｍ，５ｕｍ
移動相Ａ	ヘキサン３０％
移動相Ｂ	ＥＴＯＨ（０．５％　２Ｍ　NH_3ＭＥＯＨ）７０％
流速	１８ｍＬ／ｍｉｎ
波長	ＵＶ　２００ｎｍ及び３００ｎｍ
温度	ＲＴ
分取ＨＰＬＣ装置	分取ＨＰＬＣ－Ｇｉｌｓｏｎ

【０６７４】

化合物Ａ５７ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ９．３４（ｓ，　１Ｈ），　８．４２（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．６１（ｓ，　１Ｈ），　４．２０　－　４．０６（ｍ，　１Ｈ），　３．９２（ｓ，　２Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．３５－３．３０（ｍ，　３Ｈ），　３．０７　－　２．９４（ｍ，　２Ｈ），　２．４０（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．２２　－　１．７５（ｍ，　２Ｈ），　１．５９（ｄｄ，　Ｊ　＝　１５．８，　８．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．４５（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９４（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．７１（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９１（Ｍ＋１）$^+$。

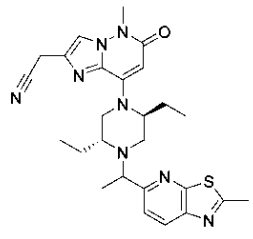
【０６７５】

化合物Ａ５７ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　９．３４（ｓ，　１Ｈ），　８．４１（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９（ｓ，　１Ｈ），　５．６０（ｓ，　１Ｈ），　３．９３（ｓ，　３Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．５５（ｄ，　Ｊ　＝　１２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３５－３．３０（ｍ，　２Ｈ），３．１９（ｄ，　Ｊ　＝　１０．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８０（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．２，　３．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．２７（ｄ，　Ｊ　＝　１２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．９８（ｄｔ，　Ｊ　＝　１５．０，　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．７１（ｄｔ，　Ｊ　＝　２４．６，　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．５６（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．４，　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．４２（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０５（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６２（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９１（Ｍ＋１）$^+$。

【０６７６】

化合物Ａ５８：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

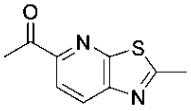
【化２５０】



【０６７７】

ステップＡ：１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オン

【化２５１】



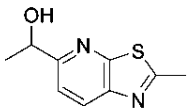
【０６７８】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の５－クロロ－２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン（２５０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（７３８ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（９５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下、１００℃で１６時間撹拌する。溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄する。有機層を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製する。生成物を酢酸エチルで希釈し、ＨＣｌ（３ｍＬ、３Ｍ、ジオキサン中）を滴下し、混合物を室温で２時間撹拌する。反応物を濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液でｐＨ＝８～９に調節し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させる。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（２００ｍｇ、７７％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９３（Ｍ＋１）$^+$

【０６７９】

ステップＢ：１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オール

【化２５２】



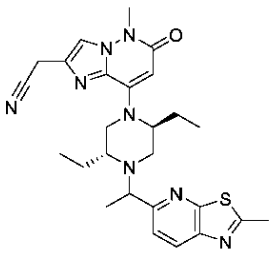
【０６８０】

ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オン（２００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＮａＢＨ$_4$（３９ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で５分間撹拌する。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させる。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１８０ｍｇ、９０％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９５（Ｍ＋１）$^+$。

【０６８１】

ステップＣ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２５３】



【０６８２】

ＣＨ$_3$ＣＮ（１ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オール（６０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１０９ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１１６ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）を加える。撹拌混合物を密封管中、１００℃で１６時間撹拌する。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水（５ｍＬ　×　３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物Ａ５８を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ５８ａ（１７ｍｇ）及び化合物Ａ５８ｂ（１７ｍｇ）にさらに分離した。

【０６８３】

化合物Ａ５８ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　８．２２（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９（ｓ，　１Ｈ），　７．７６（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６０（ｓ，　１Ｈ），　３．９３（ｓ，　２Ｈ），　３．８９（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．８，　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．５４（ｄ，　Ｊ　＝　１１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３５－３．３０（ｍ，　２Ｈ），　３．１８（ｄ，　Ｊ　＝　１０．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８６（ｓ，　３Ｈ），　２．８２　－　２．７４（ｍ，　１Ｈ），　２．２８（ｄ，　Ｊ　＝　１２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．０６　－　１．８９（ｍ，　１Ｈ），　１．７８　－　１．４９（ｍ，　３Ｈ），　１．４０（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０４（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６２（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０５（Ｍ＋１）$^+$。

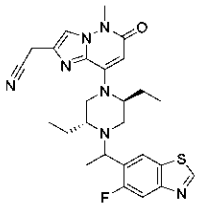
【０６８４】

化合物Ａ５８ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　８．２３（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８（ｓ，　１Ｈ），　７．７１（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６１（ｓ，　１Ｈ），　４．１４　－　４．０１（ｍ，　１Ｈ），　３．９２（ｓ，　２Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．３９　－　３．３２（ｍ，　１Ｈ），　３．３１－３．２９（ｍ，　２Ｈ），　３．０８　－　２．９２（ｍ，　２Ｈ），　２．８６（ｓ，　３Ｈ），　２．４９　－　２．３２（ｍ，　１Ｈ），　２．２３　－　１．９７（ｍ，　１Ｈ），　１．９３　－　１．７６（ｍ，　１Ｈ），　１．６８　－　１．４７（ｍ，　２Ｈ），　１．４３（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９４（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．７１（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０５（Ｍ＋１）$^+$。

【０６８５】

化合物Ａ５９：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

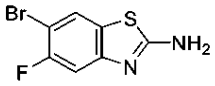
【化２５４】



【０６８６】

ステップＡ：６－ブロモ－５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン

【化２５５】



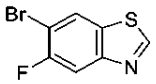
【０６８７】

ＡｃＯＨ（３ｍＬ）中の４－ブロモ－３－フルオロアニリン（１ｇ、５．３ｍｍｏｌ）及びＫＳＣＮ（７６０ｍｇ、７．９ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃でBr_2（０．８５ｇ、５．３ｍｍｏｌ）を加え、次いで、室温で２時間加温する。溶液を濃縮し、水で希釈する。溶液を濃縮し、飽和$NaHCO_3$溶液でｐＨ＝８～９に調節し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（８００ｍｇ、６１％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２４７（Ｍ＋１）$^+$

【０６８８】

ステップＢ：６－ブロモ－５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール

【化２５６】



【０６８９】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン（８００ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）、ｔＢｕＯＮＯ（４７４ｍｇ、１４．８ｍｍｏｌ）の混合物を、７０℃で２時間撹拌する。溶液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（６００ｍｇ、８０％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２３２（Ｍ＋１）$^+$

【０６９０】

ステップＣ：１－（５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オン

.

【化２５７】



【０６９１】

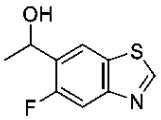
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－ブロモ－５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール（３００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（０．７ｇ、１．９ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（９０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下、１００℃で１６時間撹拌する。溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄する。有機層を乾燥させ、ＨＣｌ（３ｍＬ、３Ｍ、酢酸エチル中）を滴下し、混合物を室温で３時間

撹拌する。反応物を濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液でｐＨ＝８～９に調節し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（２００ｍｇ、７９％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９６（Ｍ＋１）$^+$

【０６９２】

ステップＤ：１－（５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール

【化２５８】



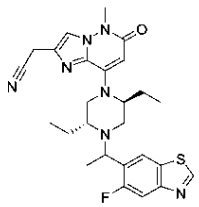
【０６９３】

ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の１－（５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オン（２００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＮａＢＨ$_4$（３８ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で５分間撹拌する。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（１９０ｍｇ）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９８（Ｍ＋１）$^+$。

【０６９４】

ステップＥ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２５９】



【０６９５】

ＣＨ$_3$ＣＮ（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（８２ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１１１ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１９６ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を、１０５℃で一晩撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ５９を得て（粗製）、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ５９ａ（１２ｍｇ）及び化合物Ａ５９ｂ（９ｍｇ）にさらに分離した。

【０６９６】

化合物Ａ５９ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　９．２８（ｓ，　１Ｈ），　８．２４（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８（ｔ，　Ｊ　＝　５．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．６０（ｓ，　１Ｈ），　４．３３（ｑ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９２（ｓ，　２Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．３４－３．３０（ｍ，　３Ｈ），　２．９８（ｄ，　Ｊ　＝　２．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．４８（ｓ，　１Ｈ），　１．９５（ｄｄｔ，　Ｊ　＝　２０．６，　１

３．４，６．７Ｈｚ，２Ｈ），１．６２－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），０．７５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５０８（Ｍ＋１）$^{+}$。

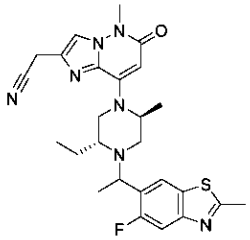
【０６９７】

化合物Ａ５９ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ９．２７（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．６８（ｍ，２Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．５４（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３５－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４０（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１４－１．５５（ｍ，４Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．５９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５０８（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６９８】

化合物Ａ６０：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－４－（１－（５－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

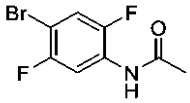
【化２６０】



【０６９９】

ステップＡ：Ｎ－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル）アセトアミド．

【化２６１】



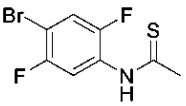
【０７００】

酢酸エチル（３０ｍＬ）中の４－ブロモ－２，５－ジフルオロアニリン（３ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）、Ac_2O（２．２ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下、５０℃で１６時間撹拌する。溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄する。有機層を乾燥させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（３．３ｇ、９１％）。ＭＳ：Ｍ／ｅ ２５０（Ｍ＋１）$^{+}$

【０７０１】

ステップＢ：Ｎ－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル）エタンチオアミド

【化２６２】



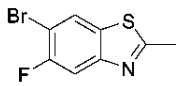
【０７０２】

トルエン（３０ｍＬ）中のＮ－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル）アセトアミド（３．３ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ローソン試薬（ｌａｗｅｓｓｏｎ　ｒｅａｇｅｎｔ）（８ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を１１０℃で１６時間撹拌する。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（３．６ｇ）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２６６（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７０３】

ステップＣ：６－ブロモ－５－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール．

【化２６３】



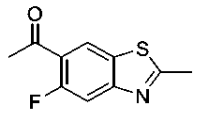
【０７０４】

ＮＭＰ（３ｍＬ）中のＮ－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル）エタンチオアミド（３ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）、$NaOCH_3$（９１３ｍｇ、１６．９ｍｍｏｌ）の混合物を、１１５℃で１６時間撹拌する。溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄する。有機層をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（１．４ｇ、５０％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２４６（Ｍ＋１）$^{+}$

【０７０５】

ステップＤ：１－（５－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オン．

【化２６４】



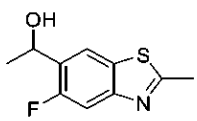
【０７０６】

トルエン（２０ｍＬ）中の６－ブロモ－５－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール（１．４ｇ、５．７ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（３．１ｇ、８．５ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（３９９ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下、１００℃で１６時間撹拌する。溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄する。有機層を乾燥させ、ＨＣｌ（３ｍＬ、３Ｍ、ジオキサン中）を滴下し、混合物を室温で４時間撹拌する。反応物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$溶液でｐＨ＝８～９に調節し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１ｇ、８４％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２１０（Ｍ＋１）$^{+}$

【０７０７】

ステップＥ：１－（５－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール

【化２６５】



【０７０８】

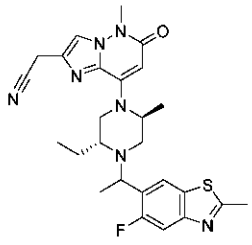
ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の１－（５－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オン（１ｇ、４．７ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で$NaBH_4$（１８０ｍｇ、４．７ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で５分間撹拌する。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムク

ロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（９００ｍｇ、９０％）。ＭＳ：Ｍ／ｅ　２１２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７０９】

ステップＦ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－４－（１－（５－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２６６】



【０７１０】

CH_3CN（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（５－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（８０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１１６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２０７ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を、１０５℃で一晩撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ６０を得て（粗製）、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ６０ａ（７ｍｇ）及び化合物Ａ６０ｂ（１２ｍｇ）にさらに分離した。

【０７１１】

化合物Ａ６０ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）δ　８．１０（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８（ｓ，　１Ｈ），　７．６０（ｄ，　Ｊ　＝　１０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６２（ｓ，　１Ｈ），　５．１３（ｓ，　１Ｈ），　４．８４　－　４．５７（ｍ，　１Ｈ），　４．３２（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９２（ｓ，　２Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．０５（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．９，　３．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８３（ｓ，　３Ｈ），　２．７８（ｓ，　１Ｈ），　２．４７（ｓ，　２Ｈ），　１．６８　－　１．５２（ｍ，　２Ｈ），　１．４０（ｄｄ，　Ｊ　＝　２０．８，　６．４　Ｈｚ，　６Ｈ），　０．８０（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０８（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７１２】

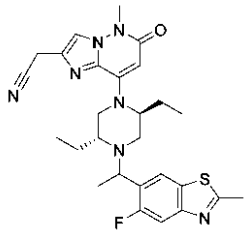
化合物Ａ６０ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）δ　８．１９（ｄ，　Ｊ＝　６．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９（ｓ，　１Ｈ），　７．５６（ｄ，　Ｊ　＝　１０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６３（ｓ，　１Ｈ），　５．５５　－　５．１７（ｍ，　１Ｈ），　４．５５（ｓ，　１Ｈ），　４．２０　－　４．０９（ｍ，　１Ｈ），　３．９４（ｓ，　２Ｈ），　３．７４（ｓ，　３Ｈ），　３．５４（ｄ，　Ｊ　＝　１２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．１７（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８２（ｓ，　４Ｈ），　２．２７（ｄ，　Ｊ　＝　１１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．７６　－　１．４９（ｍ，　２Ｈ），　１．３９（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２５（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０８（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０８（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７１３】

化合物Ａ６１：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（５－フ

ルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２６７】



【０７１４】

ＣＨ$_3$ＣＮ（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（５－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（８０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１１１ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１９６ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を、１０５℃で一晩撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ６１を得て（粗製）、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ６１ａ（８ｍｇ）及び化合物Ａ６１ｂ（１１ｍｇ）にさらに分離した。

【０７１５】

化合物Ａ６１ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．０８（ｄ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ ＝ １０．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），４．２９（ｑ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．３３－３．１８（ｍ，３Ｈ），２．９７（ｓ，２Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｓ，１Ｈ），４．２０ － ４．０９（ｍ，２Ｈ），１．６５ － １．５０（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．７５（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５２２（Ｍ＋１）$^+$。

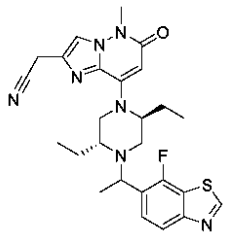
【０７１６】

化合物Ａ６１ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．１８（ｄ，Ｊ＝ ６．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ ＝ １０．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ ＝ １２．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．３４－３．１７（ｍ，３Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｄ，Ｊ ＝ １０．５ Ｈｚ，１Ｈ），２．３９（ｄ，Ｊ ＝ １２．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．０５（ｓ，１Ｈ），１．７６ － １．５０（ｍ，３Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，３Ｈ），０．６０（ｔ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５２２（Ｍ＋１）$^+$。

【０７１７】

化合物Ａ６２：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

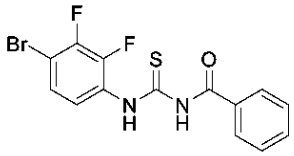
【化２６８】



【０７１８】

ステップＡ：Ｎ－（（４－ブロモ－２，３－ジフルオロフェニル）チオカルバモイル）ベンゼンカルボキサミド

【化２６９】



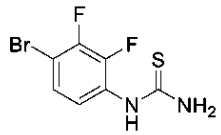
【０７１９】

アセトン（３０ｍｌ）中の４－ブロモ－２，３－ジフルオロアニリン（２ｇ、９．６２ｍｍｏｌ）及びベンゾイルイソチオシアネート（１．６５ｇ、１０．１２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で一晩撹拌する。反応物を濾過する。濾過ケーキを乾燥させて、標題化合物を得た（２．５３ｇ、７１％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３７１，　３７３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７２０】

ステップＢ：１－（４－ブロモ－２，３－ジフルオロフェニル）チオ尿素

【化２７０】



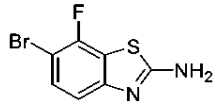
【０７２１】

ＭｅＯＨ（２５ｍｌ）及び水（５ｍｌ）中のＮ－（（４－ブロモ－２，３－ジフルオロフェニル）チオカルバモイル）ベンゼンカルボキサミド（２．５３ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（８１６ｍｇ、２０．４ｍｍｏｌ）の溶液を、７０℃で３０分間撹拌する。反応物を減圧下で濃縮する。残渣を濾過する。濾過ケーキを乾燥させて、標題化合物を得た（０．８３ｇ、４６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２６７，　２６９（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７２２】

ステップＣ：６－ブロモ－７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン

【化２７１】



【０７２３】

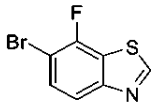
ＮＭＰ（１０ｍｌ）中の１－（４－ブロモ－２，３－ジフルオロフェニル）チオ尿素（８３０ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ）及びＮａＨ（６０％，１８８ｍｇ、４．７０ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で１時間撹拌する。水（２０ｍｌ）で反応物の反応を停止させ、ＥＡ（１０ｍｌ　×　２）で抽出する。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得ら

れた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（１０～４０％　ＥＡ／ＰＥ）によって精製し、標題化合物を得て（７６０ｍｇ、粗製）、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２４７，　２４９（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７２４】

ステップＤ：６－ブロモ－７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール

【化２７２】



【０７２５】

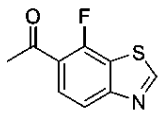
ＴＨＦ（１０ｍｌ）中の６－ブロモ－７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン（７６０ｍｇ、粗製、３．０９ｍｍｏｌ）及び亜硝酸ｔｅｒｔ－ブチル（８００ｍｇ、７．７７ｍｍｏｌ）の溶液を、７０℃で２時間撹拌する。水（１０ｍＬ）で溶液の反応を停止させ、ＥＡ（１０ｍｌ　×　２）で抽出する。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１５％　ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）によって精製して、標題化合物を得た（３９０ｍｇ）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２３２，　２３４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７２６】

ステップＥ：１－（７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オン

【０７２７】

【化２７３】



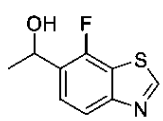
【０７２８】

トルエン（１０ｍｌ）中の６－ブロモ－７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール（３９０ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）、エチルトリブチルスタンナンカルボキシレート（９１０ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（５９ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。溶液を室温に冷却する。ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（４Ｍ、２ｍｌ）を加え、室温で１０分間撹拌する。溶液をＥｔＯＡｃ（１５ｍｌ）で希釈し、Na_2CO_3水溶液（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～２５％　ＥｔＯＡｃ／ＰＥ）によって精製して、標題化合物を得た（２６４ｍｇ、８１％）。ＭＳ：Ｍ／ｅ　１９６（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７２９】

ステップＦ：１－（７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール

【化２７４】



【０７３０】

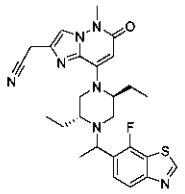
ＭｅＯＨ（４ｍｌ）中の１－（７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オン（２６４ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）及び$NaBH_4$（５１．４ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１５分間撹拌する。溶液をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固し、標題化

合物を得て（２６４ｍｇ、９９％），これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９８（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７３１】

ステップＧ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２７５】



【０７３２】

CH_3CN（２ｍｌ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、１－（７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（６０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１１１ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１９７．２ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ）で洗浄する。有機層を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物Ａ６２を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ６２ａ（１６．７７ｍｇ）及び化合物Ａ６２ｂ（２１．１７ｍｇ）にさらに分離した。

【０７３３】

化合物Ａ６２ａ（早い方のピーク）：１Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　９．２６（ｓ，　１Ｈ），　７．９３（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），７．８２－７．７２（ｍ，　２Ｈ），　５．６０（ｓ，　１Ｈ），　４．３６（ｑ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９２（ｓ，　２Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．２９　－　３．２３（ｍ，　３Ｈ），　３．０１（ｑ，　Ｊ　＝　１２．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．３９（ｓ，　１Ｈ），　２．１６－２．０３（ｍ，　１Ｈ），　１．９２－１．７６（ｍ，　１Ｈ），　１．６２－１．５０（ｍ，　２Ｈ），　１．４５（ｄ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９６（ｔ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．７１（ｔ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０８（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７３４】

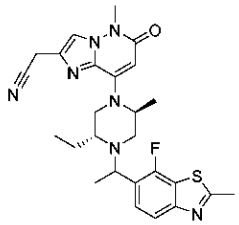
化合物Ａ６２ｂ（遅い方のピーク）：１Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　９．２５（ｓ，　１Ｈ），　７．９１（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８４（ｔ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８（ｓ，　１Ｈ），　５．６０（ｓ，　１Ｈ），　４．２１（ｑ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９３（ｓ，　２Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．５２（ｄ，　Ｊ　＝　１２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３２（ｓ，　２Ｈ），　３．２１（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．７５（ｄ，　Ｊ　＝　１１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．３５（ｄ，　Ｊ　＝　１２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．９７（ｓ，　１Ｈ），　１．７８－１．５１（ｍ，　３Ｈ），　１．４１（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０６（ｔ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．５９（ｔ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０８（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７３５】

化合物Ａ６３：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－４－（１－（７－フルオロ

－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

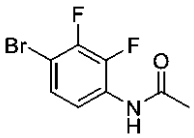
【化２７６】



【０７３６】

ステップＡ：Ｎ－（４－ブロモ－２，３－ジフルオロフェニル）アセトアミド

【化２７７】



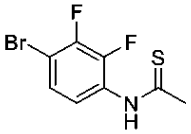
【０７３７】

ＥＡ（３０ｍｌ）中の４－ブロモ－２，３－ジフルオロアニリン（２．７ｇ、１２．９８ｍｍｏｌ）及び無水酢酸（２．７ｍｌ）の溶液を、５０℃で１．５時間撹拌する。溶液をNa_2CO_3（２０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固して、標題化合物を得た（３．２ｇ、９９％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２５０，　２５２（Ｍ＋１）$^+$。

【０７３８】

ステップＢ：Ｎ－（４－ブロモ－２，３－ジフルオロフェニル）エタンチオアミド

【化２７８】



【０７３９】

トルエン（３０ｍｌ）中のＮ－（４－ブロモ－２，３－ジフルオロフェニル）アセトアミド（３ｇ、１２．０５ｍｍｏｌ）及びローソン試薬（２．４３ｇ、６．０１ｍｍｏｌ）の溶液を、１１０℃で１．５時間撹拌する。溶液をＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１５％　ＥＡ／ＰＥ）によって精製して、標題化合物を得た（３ｇ、９４％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２６６，　２６８（Ｍ＋１）$^+$。

【０７４０】

ステップＣ：６－ブロモ－７－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール

【化２７９】



【０７４１】

トルエン（３０ｍｌ）中のＮ－（４－ブロモ－２，３－ジフルオロフェニル）エタンチオアミド（３ｇ、１１．３２ｍｍｏｌ）及びＣｓ２ＣＯ３（７．４ｇ、２２．７０ｍｍｏｌ）の溶液を、１１０℃で１．５時間撹拌する。溶液をＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ）で希釈し、

食塩水（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１０％　ＥＡ／ＰＥ）により精製して、標題化合物を得た（２．１ｇ、７６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２４６，　２４８（Ｍ＋１）$^+$。

【０７４２】

ステップＤ：１－（７－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オン

【化２８０】



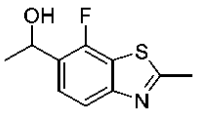
【０７４３】

トルエン（２０ｍｌ）中の６－ブロモ－７－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール（２．１ｇ、８．５７ｍｍｏｌ）、エチルトリブチルスタンナンカルボキシレート（４．６４ｇ、　１２．８５ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（３００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。溶液を室温に冷却する。ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（４Ｍ、２ｍｌ）を加え、室温で１０分間撹拌する。溶液をＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ）で希釈し、Na_2CO_3水溶液（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～２０％　ＥＡ／ＰＥ）により精製して、標題化合物を得た（１．７ｇ、９４％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２１０（Ｍ＋１）$^+$。

【０７４４】

ステップＥ：１－（７－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール

【化２８１】



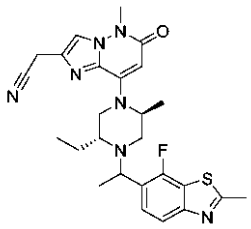
【０７４５】

ＭｅＯＨ（１５ｍｌ）中の１－（７－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オン（１．７ｇ、８．１３ｍｍｏｌ）及び$NaBH_4$（３０９ｍｇ、８．１３ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１０分間撹拌する。溶液をＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固し、標題化合物を得て（１．７ｇ、９９％），これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２１２（Ｍ＋１）$^+$。

【０７４６】

ステップＦ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－４－（１－（７－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２８２】



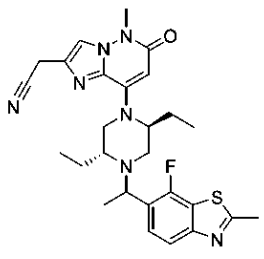
【０７４７】
ＣＨ$_3$ＣＮ（２ｍｌ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、１－（７－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（６７．２ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１１６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２０５ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ）で洗浄する。有機層を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物Ａ６３を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ６３ａ（１５ｍｇ）及び化合物Ａ６３ｂ（１９ｍｇ）にさらに分離した。

【０７４８】
化合物Ａ６３ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ７．８０ － ７．７３（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｔ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｓ，１Ｈ），５．４０－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．３３（ｑ，Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．２７（ｍ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ ＝ １１．９９，４．００ Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．７９（ｍ，４Ｈ），２．４０（ｓ，１Ｈ），１．６１－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，３Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．７７（ｔ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５０８（Ｍ＋１）$^+$。

【０７４９】
化合物Ａ６３ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ７．８２ － ７．７５（ｍ，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｓ，１Ｈ），５．１５－５．００（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｑ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ ＝ １２．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ ＝ １０．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．９０ － ２．７８（ｍ，４Ｈ），２．２２（ｄ，Ｊ ＝ １２．１ Ｈｚ，１Ｈ），１．８０ － １．６５（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ，３Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５０８（Ｍ＋１）$^+$。

【０７５０】
化合物Ａ６４：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（７－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化２８３】



【０７５１】
ＣＨ$_3$ＣＮ（３ｍｌ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－

１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、１－（７－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（１２８．６ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（２２２．３ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３９３．３ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ）で洗浄する。有機層を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物Ａ６４を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ６４ａ（２８ｍｇ）及び化合物Ａ６４ｂ（３５ｍｇ）にさらに分離した。

【０７５２】

化合物Ａ６４ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ７．８２ － ７．７３（ｍ，２Ｈ），７．６８（ｔ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），４．３１（ｑ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．３１（ｓ，２Ｈ），３．２６（ｓ，１Ｈ），２．９７（ｑ，Ｊ ＝ １２．７ Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｓ，１Ｈ），２．１６－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６４ － １．４９（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．７１（ｔ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５２２（Ｍ＋１）$^{+}$。

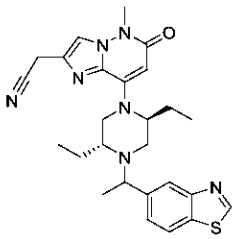
【０７５３】

化合物Ａ６４ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ７．８７ － ７．６７（ｍ，３Ｈ），５．５９（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｑ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ ＝ １３．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．３１（ｓ，２Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ ＝ ９．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｄ，Ｊ ＝ １０．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ ＝ １２．２ Ｈｚ，１Ｈ），１．９７（ｓ，１Ｈ），１．７６ － １．５０（ｍ，３Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，３Ｈ），０．６０（ｔ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５２２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７５４】

化合物Ａ６５：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

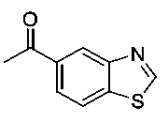
【化２８４】



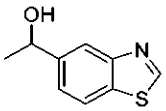
【０７５５】

ステップＡ：１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）エタン－１－オン

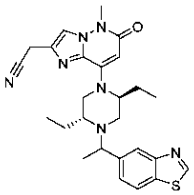
【化２８５】



【０７５６】
トルエン（４０ｍＬ）中の５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール（２ｇ、９．３ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（６．８ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（６６０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下、１００℃で１６時間撹拌する。ＨＣｌ（１０ｍＬ、４Ｍ、１，４－ジオキサン中）を少しずつ加えて反応混合物の反応を停止させ、混合物を室温で０．５時間撹拌する。反応混合物を濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（６００ｍｇ、３６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１７８（Ｍ＋１）$^+$。
【０７５７】
ステップＢ：１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）エタン－１－オール
【化２８６】



【０７５８】
ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）エタン－１－オン（６００ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＮａＢＨ$_4$（１３０ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で５分間撹拌する。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（７００ｍｇ、粗製）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１８０（Ｍ＋１）$^+$。
【０７５９】
ステップＣ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル
【化２８７】



【０７６０】
ＣＨ$_3$ＣＮ（１０ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３２８ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）エタン－１－オール（３５８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２９ｍｇ、３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６４５ｍｇ、５ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ６５（３２０ｍｇ）を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によりそれを化合物Ａ６５ａ（７０ｍｇ）及び化合物Ａ６５ｂ（９０ｍｇ）にさらに分離した。
【０７６１】
化合物Ａ６５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　９．２８　－　９．２１（ｍ，　１Ｈ），　８．１３　－　８．００（ｍ，　２Ｈ），　７．８０　－　７．７６（ｍ，　１Ｈ），　７．６２　－　７．５７（ｍ，　１Ｈ），　５．６２　－　５．５７（ｍ，　１Ｈ），　４．００　－　３．９５（ｍ，　０．５Ｈ），　３．９４　－　３．８９（ｍ，　２Ｈ），　３．８４　－　３．７９（ｍ，　０．５Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．５７　－　３．５１（ｍ，　０．５Ｈ），　３．３０－３．２８（ｍ，

２．５Ｈ），３．２５－３．１８（ｍ，０．５Ｈ），３．０９－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．６９（ｍ，０．５Ｈ），２．４８－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．２０－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．５０（ｍ，３Ｈ），１．４７－１．３８（ｍ，３Ｈ），１．０９－０．９５（ｍ，３Ｈ），０．７１－０．５４（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ４９０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７６２】

化合物Ａ６５ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ９．２５（ｓ，１Ｈ），８．０８－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８０ Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），３．９７－３．８６（ｍ，３Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．３１－３．２５（ｍ，３Ｈ），３．０８－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ），０．６７（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ４９０（Ｍ＋１）$^{+}$。

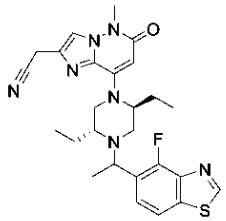
【０７６３】

化合物Ａ６５ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ９．２３（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．８２－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．５５－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．１６（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．５５（ｍ，３Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ），０．５６（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ４９０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７６４】

化合物Ａ６６：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

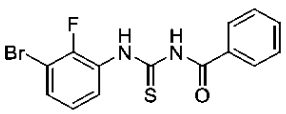
【化２８８】



【０７６５】

ステップＡ：Ｎ－（（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）チオカルバモイル）ベンゼンカルボキサミド

【化２８９】



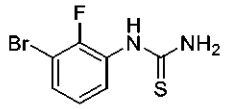
【０７６６】

ＭｅＣＮ（５０ｍｌ）中の３－ブロモ－２－フルオロアニリン（５ｇ、２６．３２ｍｍｏｌ）及びベンゾイルイソチオシアネート（４．５ｇ、２７．６１ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で３０分間撹拌する。反応物を濾過する。濾過ケーキを乾燥させて、標題化合物を得た（７．５ｇ、８１％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３５３，　３５５（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７６７】

ステップＢ：１－（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）チオ尿素

【化２９０】



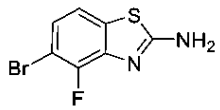
【０７６８】

ＭｅＯＨ（８０ｍｌ）及びＨ２Ｏ（２０ｍｌ）中のＮ－（（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）チオカルバモイル）ベンゼンカルボキサミド（７．５ｇ、２１．３１ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（２．５６ｇ、６４ｍｍｏｌ）の溶液を、７０℃で１５分間撹拌する。反応物を減圧下で濃縮乾固する。得られた固体を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１、５０ｍｌ）においてスラリ化し、次いで、濾過する。濾液を蒸発させ、生成物を得た（４ｇ、７５％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２４９，　２５１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７６９】

ステップＣ：５－ブロモ－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン

【化２９１】



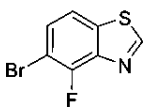
【０７７０】

$CHCl_3$（２ｍＬ）中の１－（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）チオ尿素（２４８ｍｇ、１ｍｏｌ）の溶液に、Br_2（１９２ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を６０℃で一晩撹拌する。混合物にH_2O（２０ｍｌ）をゆっくりと加え、ＥＡ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、且つロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（２００ｍｇ、８１．６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２４７（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７７１】

ステップＤ：５－ブロモ－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール

【化２９２】

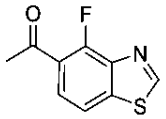


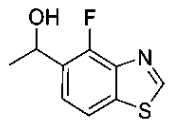
【０７７２】

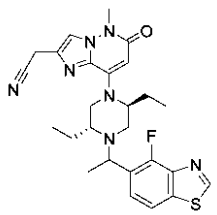
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン（１１０ｍｇ、０．４５ｍｏｌ）の溶液に、亜硝酸イソアミル（１３１ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を７０℃で一晩撹拌する。混合物にH_2O（２０ｍｌ）をゆっくりと加え、ＥＡ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、且つロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（６０ｍｇ、５８．３％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２３２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０７７３】

ステップＥ：１－（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）エタン－１－オ

ン
【化２９３】


【０７７４】
トルエン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール（１５０ｍｇ、０．６５ｍｏｌ）溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（７０ｍｇ、０．１ｍｏｌ）及びトリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（３６５ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下で保護し、９０℃で１６時間撹拌する。混合物に４Ｎ　Ｈｃｌを含むジオキサン（０．５ｍｌ）を加え、室温で１５分間撹拌する。混合物に飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍｌ）を加え、ＥＡ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、且つロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１２０ｍｇ、９５．２％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９６（Ｍ＋１）$^+$。
【０７７５】
　ステップＦ：１－（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）エタン－１－オール
【化２９４】


【０７７６】
ＭｅＯＨ中の１－（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）エタン－１－オン（１２０ｍｇ、０．６５ｍｏｌ）の溶液に、ＮａＢＨ$_4$（２３ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を、室温で１５分間撹拌する。混合物に、Ｈ$_2$Ｏ（２０ｍｌ）を加え、ＤＣＭ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、且つロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１００ｍｇ、８３．３％）。ＭＳ：Ｍ／ｅ　１９８（Ｍ＋１）$^+$。
【０７７７】
　ステップＧ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル
【化２９５】


【０７７８】
ＣＨ$_3$ＣＮ（１０ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（４－フルオロ

ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）エタン－１－オール（５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１２０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２５８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物をバイアルに密封し、１０５℃で１６時間加熱し、次いで、室温に冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ６６ａ（４ｍｇ）及び化合物Ａ６６ｂ（５ｍｇ）に分離した。

【０７７９】

化合物Ａ６６ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　CD_3OD）δ　９．２７（ｓ，　１Ｈ），　７．９０（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８（ｓ，　１Ｈ），　７．７０（ｍ，　１Ｈ），　５．６１（ｓ，　１Ｈ），　４．４１（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９２（ｓ，　２Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．３３（ｓ，　２Ｈ），　３．２２（ｍ，　１Ｈ），　３．００（ｄｄ，　Ｊ　＝　２５．７，　１０．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．４１（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．１０（ｍ，　１Ｈ），　１．８４（ｍ，　１Ｈ），　１．５８（ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．４５（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９７（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．７２（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４８７（Ｍ＋１）$^+$。

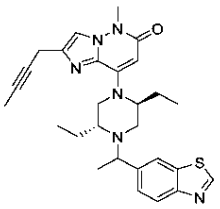
【０７８０】

化合物Ａ６６ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）δ　９．２６（ｓ，　１Ｈ），　７．８７（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９（ｍ，　２Ｈ），　５．６０（ｓ，　１Ｈ），　４．２６（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９３（ｓ，　２Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．５１（ｄ，　Ｊ　＝　１２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３２（ｓ，　１Ｈ），　３．２７（ｍ，１Ｈ），　３．２０（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．７６（ｄ，　Ｊ　＝　１０．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．３６（ｄ，　Ｊ　＝　１２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．９７（ｓ，　１Ｈ），　１．６６（ｍ，　３Ｈ），　１．４１（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０６（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６０（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４８７（Ｍ＋１）$^+$。

【０７８１】

化合物Ａ６７：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－２－（ブタ－２－イン－１－イル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

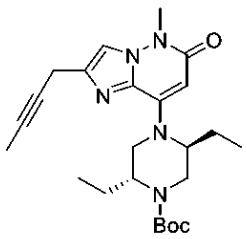
【化２９６】



【０７８２】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（ブタ－２－イン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化２９７】



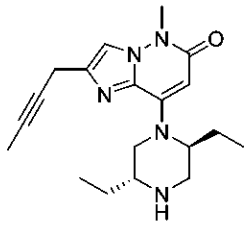
【０７８３】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（クロロメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－カルボキシレート（４０７ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、ブタ－２－イン酸（９３ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１４．３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（２．２４ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３６４ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下、８０℃で一晩撹拌する。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で処理し、次いで、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（２３３ｍｇ、５６．８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４４２（Ｍ＋１）$^+$。

【０７８４】

ステップＢ：２－（ブタ－２－イン－１－イル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化２９８】



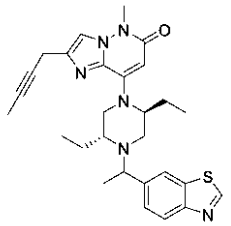
【０７８５】

CH_2Cl_2（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（ブタ－２－イン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－カルボキシレート（２３３ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を加える。加えた後、混合物を一晩撹拌する。反応混合物を濃縮し、残渣を得て、H_2O（１０ｍＬ）で処理し、次いで、ｐＨ＝１０～１１に塩基性化し、CH_2Cl_2（１０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（１７０ｍｇ、９４．４％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３４２（Ｍ＋１）$^+$。

【０７８６】

ステップＣ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－２－（ブタ－２－イン－１－イル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化２９９】



【０７８７】

ＣＨ$_3$ＣＮ（４ｍＬ）中の２－（ブタ－２－イン－１－イル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン（３４．１ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（３５．８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２．９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１２９ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、ＴＬＣ（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製して、標題化合物Ａ６７を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によりそれを化合物Ａ６７ａ（４ｍｇ）及び化合物Ａ６７ｂ（５ｍｇ）にさらに分離した。

【０７８８】

化合物Ａ６７ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ９．２３（ｓ，１Ｈ），８．１３ － ８．０４（ｍ，２Ｈ），７．６７ － ７．６１（ｍ，２Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ ＝ １２．４，６．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．５７ － ３．５２（ｍ，２Ｈ），３．３３－３．２９（ｍ，３Ｈ），３．０８ － ２．９４（ｍ，２Ｈ），２．４９ － ２．４２（ｍ，１Ｈ），２．２０ － ２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９３ － １．８３（ｍ，１Ｈ），１．８２ － １．７７（ｍ，３Ｈ），１．６５ － １．５０（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．６８（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５０３（Ｍ＋１）$^+$。

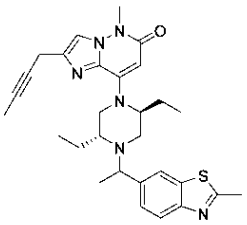
【０７８９】

化合物Ａ６７ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ９．２２（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９ － ７．６３（ｍ，２Ｈ），５．５９（ｓ，１Ｈ），３．８１（ｄｄ，Ｊ ＝ １２．８，６．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．５８ － ３．５０（ｍ，３Ｈ），３．３３－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．２４ － ３．１８（ｍ，１Ｈ），２．７５ － ２．６９（ｍ，１Ｈ），２．４１ － ２．３４（ｍ，１Ｈ），２．０５ － １．９４（ｍ，１Ｈ），１．８１（ｔ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．７４ － １．５７（ｍ，３Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．５８（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５０３（Ｍ＋１）$^+$。

【０７９０】

化合物Ａ６８：２－（ブタ－２－イン－１－イル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化３００】



【０７９１】

ＣＨ$_3$ＣＮ（４ｍＬ）中の２－（ブタ－２－イン－１－イル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン（３４．１ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（３８．６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２．９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６４．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた標題化合物Ａ６８（粗製）を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によって化合物Ａ６８ａ（１．５ｍｇ）及び化合物Ａ６８ｂ（２ｍｇ）に分離した。

【０７９２】

化合物Ａ６８ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ７．９１（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．５７（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｑ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．５５ － ３．４８（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．０５ － ２．８８（ｍ，２Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．４６ － ２．３８（ｍ，１Ｈ），２．１５ － ２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｔ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．５９ － １．４８（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．６５（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５１７（Ｍ＋１）$^+$。

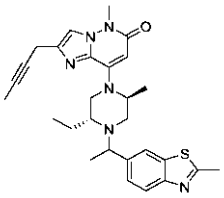
【０７９３】

化合物Ａ６８ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ７．９５（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｓ，１Ｈ），３．７８ － ３．６９（ｍ，４Ｈ），３．５６ － ３．４５（ｍ，３Ｈ），３．３３－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．２２ － ３．１１（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．７２ － ２．６２（ｍ，１Ｈ），２．４１ － ２．３０（ｍ，１Ｈ），２．０４ － １．８９（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｓ，３Ｈ），１．７２ － １．５２（ｍ，３Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．５６（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５１７（Ｍ＋１）$^+$。

【０７９４】

化合物Ａ６９：２－（ブタ－２－イン－１－イル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

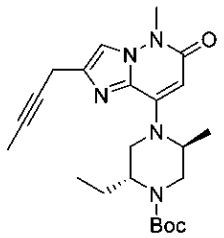
【化３０１】



【０７９５】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（ブタ－２－イン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化３０２】



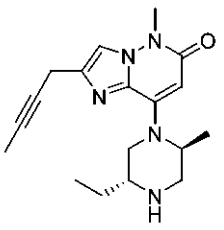
【０７９６】

ＴＨＦ（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（クロロメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（３ｇ、７．０８ｍｍｏｌ）、ブタ－２－イン酸（０．８９ｇ、１０．６２ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１０１ｍｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１５．７ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３．４６ｇ、１０．６２ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下、８０℃で一晩撹拌する。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で処理し、次いで、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出する。有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（１．９ｇ、６２．８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４２８（Ｍ＋１）$^+$。

【０７９７】

ステップＢ：２－（ブタ－２－イン－１－イル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化３０３】



【０７９８】

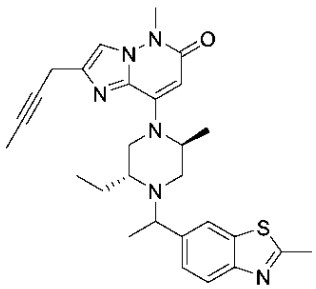
CH_2Cl_2（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（ブタ－２－イン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．９ｇ、４．４４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＭＳＯＴｆ（１．９７ｇ、８．８８ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応物を２０分間撹拌する。$NaHCO_3$水溶液で反応混

合物の反応を停止させ、次いでＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＩＰＡ（３／１、４０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（１．５ｇ、１００％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３２８（Ｍ＋１）$^+$。

【０７９９】

ステップＣ：２－（ブタ－２－イン－１－イル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化３０４】



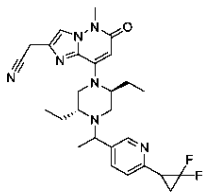
【０８００】

ＣＨ$_3$ＣＮ（４ｍＬ）中の２－（ブタ－２－イン－１－イル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン（５０ｍｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）、１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（５９ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１１１ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（９７ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（２５ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　７．９８　－　７．９０（ｍ，　１Ｈ），　７．８９　－　７．７９（ｍ，１Ｈ），　７．６４　－　７．５１（ｍ，　２Ｈ），　５．５９（ｓ，　１Ｈ），　３．９３　－　３．７６（ｍ，　１Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．５８　－　３．４６（ｍ，　２．５Ｈ），　３．３０－３．２４（ｍ，　１．５Ｈ），　３．２１　－　２．９５（ｍ，　１Ｈ），　２．９０　－　２．７２（ｍ，　４Ｈ），　２．４７　－　２．１９（ｍ，　１Ｈ），　１．８２　－　１．７５（ｍ，　３Ｈ），　１．７４　－　１．４６（ｍ，　３Ｈ），　１．４３　－　１．１６（ｍ，　６Ｈ），　１．１０　－　０．６７（ｍ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０３（Ｍ＋１）$^+$。

【０８０１】

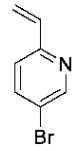
化合物Ａ７０：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）ピリジン－３－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３０５】

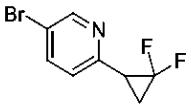


【０８０２】

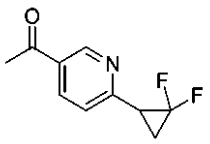
ステップＡ：５－ブロモ－２－ビニルピリジン
【化３０６】



【０８０３】
ジオキサン（４０ｍＬ）中の２，５－ジブロモピリジン（４．７４ｇ、２０ｍｏｌ）の溶液に、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（３．４ｇ、２２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２．３ｇ、２ｍｍｏｌ）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（４．２４ｇ、４０ｍｍｏｌ）及びＨ$_2$Ｏ（１０ｍｌ）を加える。反応混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下で保護し、１００℃で一晩撹拌する。混合物にＨ$_2$Ｏ（２０ｍｌ）を加え、ＥＡ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、且つロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１．３ｇ、３６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１８４（Ｍ＋１）$^+$。
【０８０４】
　ステップＢ：５－ブロモ－２－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）ピリジン
【化３０７】



【０８０５】
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の５－ブロモ－２－ビニルピリジン（３６６ｍｇ、２ｍｏｌ）の溶液に、ＴＭＳＣＦ$_3$（８５２ｍｇ、６ｍｍｏｌ）及びＮａＩ（３００ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を７０℃で一晩撹拌する。混合物にＨ$_2$Ｏ（２０ｍｌ）を加え、ＥＡ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、且つロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１４０ｍｇ、３０％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２３４（Ｍ＋１）$^+$。
【０８０６】
　ステップＣ：１－（６－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）ピリジン－３－イル）エタン－１－オン
【化３０８】



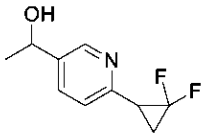
【０８０７】
トルエン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）ピリジン（１４０ｍｇ、０．６ｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（７０ｍｇ、０．１ｍｏｌ）及びトリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（３６５ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下で保護し、９０℃で１６時間撹拌する。混合物に４Ｎ　ＨＣｌを含むジオキシン（０．５ｍｌ）を加え、室温で１５分間撹拌する。混合物に飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍｌ）を加え、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、且つロータリーエバポレータで濃縮して、

残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（６０ｍｇ、５１％）。ＭＳ： Ｍ／ｅ １９７（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０８０８】

ステップＤ：１－（６－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）ピリジン－３－イル）エタン－１－オール

【化３０９】



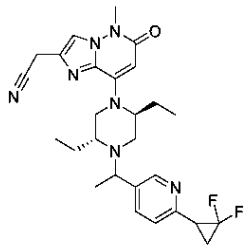
【０８０９】

ＭｅＯＨ中の１－（６－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）ピリジン－３－イル）エタン－１－オン（６０ｍｇ、０．３ｍｏｌ）の溶液に、$NaBH_4$（２３ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を、室温で１５分間撹拌する。混合物に、H_2O（２０ｍｌ）を加え、ＤＣＭ（２０ｍＬ × ３）で抽出する。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、且つロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（３０ｍｇ、５０％）。ＭＳ： Ｍ／ｅ １９９（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０８１０】

ステップＥ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）ピリジン－３－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３１０】



【０８１１】

CH_3CN（１０ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（６－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）ピリジン－３－イル）エタン－１－オール（３０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１２０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２５８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物をバイアルに密封し、１０５℃で１６時間加熱し、次いで、室温に冷却し、水で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ × ３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。標題化合物Ａ７０を含む得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によって化合物Ａ７０ａ（４ｍｇ）及び化合物Ａ７０ｂ（４ｍｇ）に分離した。

【０８１２】

化合物Ａ７０ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ， CD_3OD）δ ８．４６（ｓ， １Ｈ）， ７．８３（ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７８（ｓ， １Ｈ）， ７．３８（ｄ， Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．６１（ｓ， １Ｈ）， ３．９３（ｓ， ２Ｈ）， ３．８５（ｄ， Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，

１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．２２（ｍ，３Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝２４．７，１２．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３７（ｓ，１Ｈ），２．１２（ｓ，２Ｈ），１．８８（ｄ，Ｊ＝４４．９Ｈｚ，２Ｈ），１．５４（ｓ，２Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ），０．７３（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５１０（Ｍ＋１）$^{+}$。

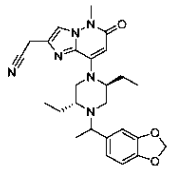
【０８１３】

化合物Ａ７０ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．４９（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｍ，４Ｈ），３．４９（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３３（ｓ，２Ｈ），３．１６（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．３０（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１２（ｓ，１Ｈ），１．９２（ｓ，２Ｈ），１．６３（ｍ，３Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．６１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５１０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０８１４】

化合物Ａ７１：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

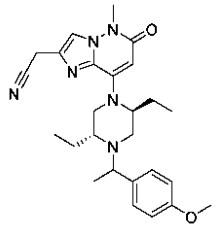
【化３１１】



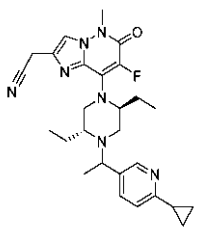
【０８１５】

CH_3CN（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）エタン－１－オール（５１ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（２２３ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１９７ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を、１０５℃で一晩撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去して、粗生成物を得る。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）で精製して、標題化合物を得た（３４ｍｇ、２３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ７．７８（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－６．７１（ｍ，２Ｈ），５．９２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．７０－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｓ，２Ｈ），３．１４－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．４６（ｍ，３Ｈ），１．２９（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，６．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９８（ｄｔ，Ｊ＝２６．８，７．０Ｈｚ，３Ｈ），０．６９（ｄｔ，Ｊ＝２２．５，７．０Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ４７７（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０８１６】
化合物Ａ７２：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（４－メトキシフェニル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル
【化３１２】



【０８１７】
CH_3CN（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（４－メトキシフェニル）エタン－１－オール（４６ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（２２３ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１９７ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を、１０５℃で一晩撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去する。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）で精製して、標題化合物を得た（３８ｍｇ、２７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．７８（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，２Ｈ），６．８８（ｔ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，２Ｈ），５．５９（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，３Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．６９－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．２４（ｓ，２Ｈ），３．１５－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．４６（ｍ，３Ｈ），１．３１（ｄｄ，Ｊ＝１６．２，６．０ Ｈｚ，３Ｈ），０．９８（ｄｔ，Ｊ＝１４．７，７．０ Ｈｚ，３Ｈ），０．７５－０．５９（ｍ，３Ｈ）。ＭＳ：Ｍ／ｅ ４６３（Ｍ＋１）$^+$。
【０８１８】
化合物Ａ７３：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル
【化３１３】



【０８１９】
CH_3CN（１０ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１４２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｓｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒフッ素化試薬（１１７ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を加える。混合物を室温で一晩撹拌する。反応

混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ７３を得て（粗製）、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ７３ａ（６ｍｇ）及び化合物Ａ７３ｂ（７ｍｇ）にさらに分離した。

【０８２０】

化合物Ａ７３ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）δ　８．３０（ｓ，　１Ｈ），　７．７８（ｓ，　１Ｈ），　７．７２（ｄ，　Ｊ　＝　８．０Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２０（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６８　－　４．５９（ｍ，　１Ｈ），　３．９４（ｓ，　２Ｈ），　３．８９　－　３．８０（ｍ，　２Ｈ），　３．７８（ｓ，　３Ｈ），　３．６８　－　３．５９（ｍ，　１Ｈ），　３．１３　－　３．０３（ｍ，　１Ｈ），　２．９８　－　２．８８（ｍ，　１Ｈ），　２．３７　－　２．２８（ｍ，　１Ｈ），　２．１５　－　１．８７（ｍ，　３Ｈ），　１．７０　－　１．４６（ｍ，　２Ｈ），　１．３５（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９４－０．８９（ｍ，　４Ｈ），　０．８７（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．５９（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９２（Ｍ＋１）$^+$

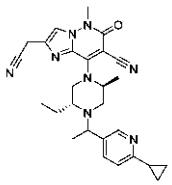
【０８２１】

化合物Ａ７３ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　８．３４（ｓ，　１Ｈ），　７．７７（ｓ，　１Ｈ），　７．７３（ｄ，　Ｊ　＝　８．０Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１８（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４６　－　４．３４（ｍ，　１Ｈ），　４．２０　－　４．０８（ｍ，　１Ｈ），　３．９３（ｓ，　２Ｈ），　３．８８　－　３．８１（ｍ，　１Ｈ），　３．７８（ｓ，　３Ｈ），　３．７０　－　３．６０（ｍ，　１Ｈ），　３．１４　－　３．０５（ｍ，　１Ｈ），　２．９２　－　２．８３（ｍ，　１Ｈ），　２．２９　－　２．２０（ｍ，　１Ｈ），　２．１４　－　１．８６（ｍ，　２Ｈ），　１．８２　－　１．４９（ｍ，　３Ｈ），　１．３１（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０８　－　０．８３（ｍ，　７Ｈ），　０．６２（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９２（Ｍ＋１）$^+$。

【０８２２】

化合物Ａ７４：２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エチル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル

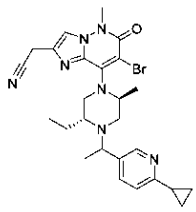
【化３１４】



【０８２３】

ステップＡ：２－（７－ブロモ－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エチル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３１５】



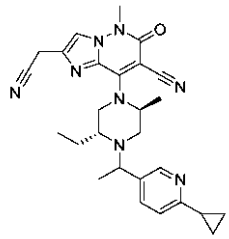
【０８２４】

ＣＨ$_3$ＣＮ（８ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エチル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（２２０ｍｇ、０．４７９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮＢＳ（９４ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を加える。次いで、混合物を３０分間撹拌する。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（１５ｍＬ）に注ぎ、次いで、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（１９６ｍｇ、７６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５３８／５４０（Ｍ＋１）$^+$。

【０８２５】

　ステップＢ：２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エチル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル

【化３１６】



【０８２６】

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の２－（７－ブロモ－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エチル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１９６ｍｇ、０．３６４ｍｍｏｌ）撹拌溶液に、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（１２８ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を加え、続いてＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１２５ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応混合物を、Ｎ$_2$下、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（１５ｍＬ）に注ぎ、次いで、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ７４を得て（粗製）、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ７４ａ（３０ｍｇ）及び化合物Ａ７４ｂ（４２ｍｇ）にさらに分離した。

【０８２７】

　化合物Ａ７４ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　８．３１（ｓ，　１Ｈ），　７．８７（ｓ，　１Ｈ），　７．７４（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２２（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９６（ｓ，　２Ｈ），　３．８４　－　３．７６（ｍ，　２Ｈ），　３．７４（ｓ，　３Ｈ），　３．３３－３．３０（ｍ，　２Ｈ），　３．１５　－　３．０３（ｍ，　１Ｈ），　２．

９４　－　２．８５（ｍ，　１Ｈ），　２．５０　－　２．４２（ｍ，　１Ｈ），　２．１４　－　２．０５（ｍ，　１Ｈ），　１．５４（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．５２　－　１．４２（ｍ，　２Ｈ），　１．３６（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０４－　０．９４（ｍ，　４Ｈ），０．６５（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４８５（Ｍ＋１）$^{+}$。

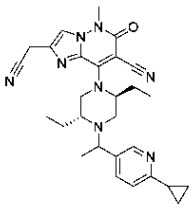
【０８２８】

化合物Ａ７４ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３５（ｓ，　１Ｈ），　８．００（ｓ，　１Ｈ），　７．６４（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０８（ｓ，　２Ｈ），　３．９４　－　３．８４（ｍ，　１Ｈ），　３．５２－３．３７（ｍ，　２Ｈ），　３．６８－３．６４（ｍ，　１Ｈ），　３．６３（ｓ，　３Ｈ），　３．５０－３．３３（ｍ，　２Ｈ），　３．１６　－　３．０５（ｍ，　１Ｈ），　２．８２　－　２．７１（ｍ，　１Ｈ），　２．２５　－　２．１４（ｍ，　１Ｈ），　２．１１　－　２．００（ｍ，　１Ｈ），　１．５１　－　１．３９（ｍ，　２Ｈ），　１．３１　－　１．２１（ｍ，　６Ｈ），　０．９７　－　０．８０（ｍ，　７Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ　４８５（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０８２９】

化合物Ａ７５：２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル

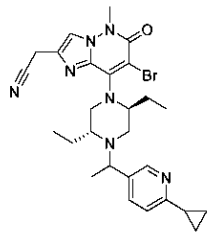
【化３１７】



【０８３０】

ステップＡ：２－（７－ブロモ－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３１８】



【０８３１】

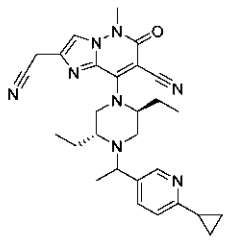
CH_3CN（８ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（２００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮＢＳ（８３ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を加える。次いで、混合物を３０分間撹拌する。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）に注ぎ、次いで、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を

食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（１９４ｍｇ、７６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５５２／５５４（Ｍ＋１）$^+$。

【０８３２】

ステップＢ：２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル

【化３１９】



【０８３３】

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の２－（７－ブロモ－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１９４ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$Zn(CN)_2$（１２３．３ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を加え、続いて$Pd(PPh_3)_4$（１２１ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応混合物を、N_2下、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をH_2O（１５ｍＬ）に注ぎ、次いで、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ７５ａ（７ｍｇ）及び化合物Ａ７５ｂ（９ｍｇ）に分離した。

【０８３４】

化合物Ａ７５ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）δ　８．３１（ｓ，　１Ｈ），　７．８８（ｓ，　１Ｈ），　７．７３（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２２（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９８（ｓ，　２Ｈ），　３．８４　－　３．７６（ｍ，　２Ｈ），　３．７５（ｓ，　３Ｈ），　３．３７－３．３２（ｍ，　２Ｈ），　３．２４　－　２．９５（ｍ，　２Ｈ），　２．４９　－　２．２１（ｍ，　２Ｈ），　２．１４　－　１．７５（ｍ，　２Ｈ），　１．６４　－　１．４０（ｍ，　２Ｈ），　１．３５（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０９　－　０．８４（ｍ，　７Ｈ），　０．５９（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９９（Ｍ＋１）$^+$。

【０８３５】

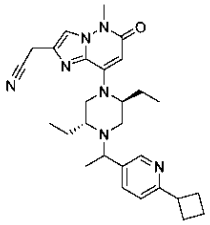
化合物Ａ７５ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）δ　８．３４（ｓ，　１Ｈ），　７．８９（ｓ，　１Ｈ），　７．７３（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１９（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９７（ｓ，　３Ｈ），　３．７５（ｓ，　３Ｈ），　３．６９　－　３．６０（ｍ，　１Ｈ），　３．３６－３．３１（ｍ，　２Ｈ），　３．２６　－　３．１６（ｍ，　１Ｈ），　３．１０－２．７５（ｍ，　１Ｈ），　２．４１　－　２．０２（ｍ，　３Ｈ），　１．７１　－　１．４３（ｍ，　３Ｈ），　１．３２（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０９　－　０．８３（ｍ，　７Ｈ），　０．６９（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９９（Ｍ＋１）$^+$。

【０８３６】

化合物Ａ７６：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロブチルピリジン

－３－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

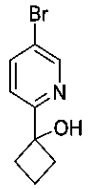
【化３２０】



【０８３７】

ステップＡ：１－（５－ブロモピリジン－２－イル）シクロブタン－１－オール

【化３２１】



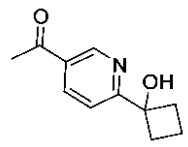
【０８３８】

－４０℃に冷却し、N_2雰囲気下のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－ヨードピリジン（３．４ｇ、１２ｍｏｌ）の溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド（２Ｍ、７．８ｍｌ、１５．６ｍｏｌ）を滴下する。反応混合物を－４０℃で１時間撹拌する。ＴＨＦ（５ｍｌ）中のシクロブタノン（０．７ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液を、混合物にゆっくりと加え、反応をゆっくりと室温まで温める。混合物にH_2O（２０ｍｌ）を加え、ＥＡ（２０ｍＬ　×　３）で抽出し、次いでロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１ｇ、４４％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２２８（Ｍ＋１）$^+$。

【０８３９】

ステップＢ：１－（６－（１－ヒドロキシシクロブチル）ピリジン－３－イル）エタン－１－オン

【化３２２】



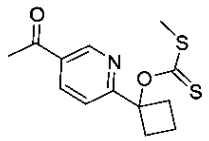
【０８４０】

トルエン（１０ｍＬ）中の１－（５－ブロモピリジン－２－イル）シクロブタン－１－オール（４００ｍｇ、１．７６ｍｏｌ）の溶液に、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１４０ｍｇ、０．２ｍｏｌ）及びトリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（１．１ｇ、３ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を、N_2雰囲気下で保護し、９０℃で１６時間撹拌する。混合物に４Ｎ　ＨＣｌを含むジオキサン（０．５ｍｌ）を加え、室温で１５分間撹拌する。混合物に飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍｌ）を加え、ＥＡ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、且つロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（２７０ｍｇ、８０％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９２（Ｍ＋１）$^+$。

【０８４１】

ステップＣ：ジチオ炭酸Ｏ－（１－（５－アセチルピリジン－２－イル）シクロブチルエステル）　Ｓ－メチル

【化３２３】



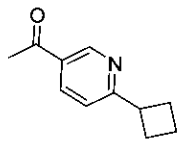
【０８４２】

でＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１－（６－（１－ヒドロキシシクロブチル）ピリジン－３－イル）エタン－１－オン（２７０ｍｇ、１．４ｍｏｌ）及びCS_2（１２７ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＮａＨ（６０％、油中、６２ｍｇ、１．５ｍｏｌ）を加える。加えた後、反応混合物を室温で１時間撹拌し、０℃に冷却する。CH_3I（３１７ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌し続ける。混合物にH_2O（１０ｍｌ）を加え、ＥＡ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、且つロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（２８０ｍｇ、７１．２％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２８２（Ｍ＋１）$^+$。

【０８４３】

ステップＤ：１－（６－シクロブチルピリジン－３－イル）エタン－１－オン

【化３２４】



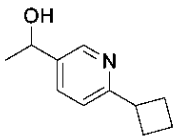
【０８４４】

トルエン（１０ｍＬ）中のジチオ炭酸Ｏ－（１－（５－アセチルピリジン－２－イル）シクロブチルエステル）　Ｓ－メチル（７０ｍｇ、０．２５ｍｏｌ）の溶液に、トリブチルスタンナン（１４４ｍｇ、０．５ｍｏｌ）及びＡＩＢＮ（８．２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を、N_2雰囲気下で保護し、１００℃で１時間撹拌する。混合物にH_2O（１０ｍｌ）を加え、ＥＡ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、且つロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（３０ｍｇ、６９．７％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１７５（Ｍ＋１）$^+$。

【０８４５】

ステップＥ：１－（６－シクロブチルピリジン－３－イル）エタン－１－オール

【化３２５】

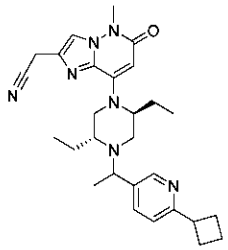


【０８４６】

ＭｅＯＨ中の１－（６－シクロブチルピリジン－３－イル）エタン－１－オン（３０ｍｇ、０．１７ｍｏｌ）の溶液に、$NaBH_4$（１９ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を、室温で１５分間撹拌する。混合物に、H_2O（２０ｍｌ）を加え、ＤＣＭ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、且つロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（３０ｍｇ、１００％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１７７（Ｍ＋１）$^+$。

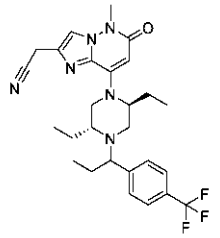
【０８４７】

ステップＦ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロブチルピリジン－３－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル
【化３２６】



【０８４８】
ＣＨ$_3$ＣＮ（１０ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（６－シクロブチルピリジン－３－イル）エタン－１－オール（３０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１２０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２５８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物をバイアルに密封し、１０５℃で１６時間加熱し、次いで、室温に冷却し、水で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ × ３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ７６ａ（１．５ｍｇ）及び化合物Ａ７６ｂ（１．８ｍｇ）に分離した。
【０８４９】
化合物Ａ７６ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．４１（ｓ， １Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ ＝ １１．８ Ｈｚ， ２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ， １Ｈ），５．６１（ｓ， １Ｈ），３．９３（ｓ， ２Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， １Ｈ），３．７１（ｍ，４Ｈ），３．２７（ｍ，２Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ ＝ １２．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ ＝ １２．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｍ，５Ｈ），２．１１（ｍ，３Ｈ），１．８９（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，３Ｈ），０．７３（ｔ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ４８８（Ｍ＋１）$^+$。
【０８５０】
化合物Ａ７６ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．４５（ｓ， １Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ ＝ １３．３ Ｈｚ， ２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ， １Ｈ），５．６０（ｓ， １Ｈ），３．９４（ｓ， ２Ｈ），３．７０（ｍ， ５Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ ＝ １２．７ Ｈｚ， １Ｈ），３．３４（ｓ， １Ｈ），３．１６（ｄ，Ｊ ＝ ９．９ Ｈｚ，１Ｈ），２．６９（ｄ，Ｊ ＝ １１．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｍ，５Ｈ），２．０７（ｍ，２Ｈ），１．９２（ｓ，２Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ ＝ ４６．９ Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｓ，３Ｈ），１．０３（ｓ，３Ｈ），０．６２（ｓ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ４８８（Ｍ＋１）$^+$。
【０８５１】
化合物Ａ７７：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３２７】



【０８５２】

ＣＨ$_3$ＣＮ（３ｍＬ）中の１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）プロパ－１－オール（１２２ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（２９０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１５５ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ　×　２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ７７ａ（１４ｍｇ）及び化合物Ａ７７ｂ（１６ｍｇ）に分離した。

【０８５３】

化合物Ａ７７ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．８４（ｓ，　１Ｈ），　７．７１（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５４（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．４８（ｓ，　１Ｈ），　４．００（ｓ，　２Ｈ），　３．５９（ｓ，　４Ｈ），　３．３２　－　３．２７（ｍ，　２Ｈ），　３．１１（ｄ，　Ｊ　＝　１２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８２（ｓ，　２Ｈ），　２．２５（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．９１（ｓ，　２Ｈ），　１．７４－１．５０（ｍ，　２Ｈ），　１．４０（ｓ，　２Ｈ），　０．８６（ｓ，　３Ｈ），　０．６１（ｓ，　６Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５１５（Ｍ＋１）$^+$。

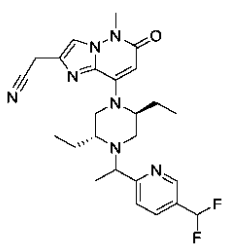
【０８５４】

化合物Ａ７７ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．８４（ｓ，　１Ｈ），　７．６９（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５５（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．４８（ｓ，　１Ｈ），　４．０１（ｓ，　２Ｈ），　３．５９（ｓ，　３Ｈ），　３．５０－３．４６（ｍ，　２Ｈ），　３．３４（ｓ，　１Ｈ），　３．０４（ｓ，　１Ｈ），　２．５１－２．４９（ｍ，　２Ｈ），　２．１２（ｄ，　Ｊ　＝　１１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．８３（ｓ，　２Ｈ），　１．６５－１．３３（ｍ，　４Ｈ），　０．９５（ｓ，　３Ｈ），　０．６６－０．４０（ｍ，　６Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５１５（Ｍ＋１）$^+$。

【０８５５】

化合物Ａ７８：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（５－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３２８】



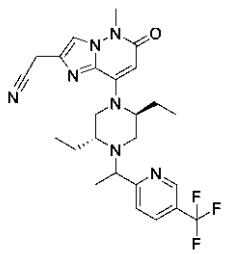
【０８５６】
ＣＨ$_3$ＣＮ（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液中に、１－（５－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）エタン－１－オール（５３ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（２２３ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１９７ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を、１０５℃で一晩撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去して、粗生成物を得る。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）で化合物Ａ７８ａ（１８ｍｇ）及び化合物Ａ７８ｂ（１７ｍｇ）に分離した。

【０８５７】
化合物Ａ７８ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．６３（ｓ， １Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｓ， １Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｔ，Ｊ ＝ ５５．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．３１－３．２９（ｍ，３Ｈ），３．０１（ｄ，Ｊ ＝ １２．７ Ｈｚ，１Ｈ），２．９３（ｄ，Ｊ ＝ １２．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．３７（ｓ，１Ｈ），２．１５ － ２．０４（ｍ，１Ｈ），１．８９ － １．８０（ｍ，１Ｈ），１．６２ － １．５１（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，３Ｈ），１．０１ － ０．８８（ｍ，３Ｈ），０．８１ － ０．６７（ｍ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ４８４（Ｍ＋１）$^+$。

【０８５８】
化合物Ａ７８ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．６７（ｓ， １Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｔ，Ｊ ＝ ５４．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｄ，Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ ＝ １３．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．１８（ｍ，３Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ ＝ １１．９ Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｄ，Ｊ ＝ １２．４ Ｈｚ，１Ｈ），１．９６ － １．８５（ｍ，１Ｈ），１．７６ － １．６４（ｍ，２Ｈ），１．６１ － １．５３（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ，３Ｈ），１．０９ － １．００（ｍ，３Ｈ），０．６８ － ０．５７（ｍ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ４８４（Ｍ＋１）$^+$。

【０８５９】
化合物Ａ７９：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３２９】



【０８６０】
ＣＨ$_3$ＣＮ（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－

１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）エタン－１－オール（５３ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（２２３ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１９７ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を、１０５℃で一晩撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去して、粗生成物を得る。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）で化合物Ａ７９ａ（２０ｍｇ）及び化合物Ａ７９ｂ（２０ｍｇ）に分離した。

【０８６１】

化合物Ａ７９ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， CD_3OD） δ ８．７２（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），５．６２（ｓ，１Ｈ），４．０２－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．３５－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．１５－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，３Ｈ），１．３２－１．２８（ｍ，１Ｈ），０．９８－０．９１（ｍ，３Ｈ），０．７９－０．７１（ｍ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５０２（Ｍ＋１）$^{+}$。

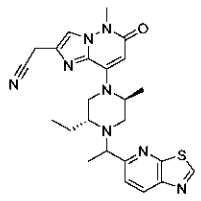
【０８６２】

化合物Ａ７９ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， CD_3OD） δ ８．７５（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），５．６１（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝１３．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝１２．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｄ，Ｊ＝１２．４ Ｈｚ，１Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．３１－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ），０．６３（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５０２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０８６３】

化合物Ａ８０：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３３０】



【０８６４】

CH_3CN（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オール（５７ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１１６ｍｇ、０．４７

ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２０５ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を、１０５℃で一晩撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ８０を得て（粗製）、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によりそれを化合物Ａ８０ａ（１５ｍｇ）及び化合物Ａ８０ｂ（８ｍｇ）にさらに分離した。

【０８６５】

化合物Ａ８０ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， CD_3OD）δ ９．３５（ｓ， １Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ， ２Ｈ），５．６４（ｓ， １Ｈ），５．１０（ｓ， １Ｈ），４．７８（ｓ， １Ｈ），４．１８ － ４．０７（ｍ， １Ｈ），３．９１（ｓ， ２Ｈ），３．７４（ｓ， ３Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ ＝ １４．１ Ｈｚ， １Ｈ），３．０７（ｄ，Ｊ ＝ １２．０ Ｈｚ， １Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ ＝ １１．９ Ｈｚ， １Ｈ），２．４２（ｓ， １Ｈ），１．６９ － １．５５（ｍ， ２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， ３Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ３Ｈ），０．７７（ｔ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， ３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ４７７（Ｍ＋１）$^{+}$。

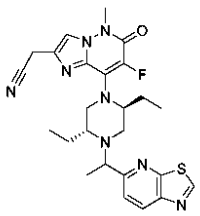
【０８６６】

化合物Ａ８０ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， CD_3OD）δ ９．３４（ｓ， １Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ， １Ｈ），７．７９（ｓ， １Ｈ），５．６３（ｓ， １Ｈ），５．４１（ｓ， １Ｈ），４．５３（ｓ， １Ｈ），３．９４（ｓ， ３Ｈ），３．７４（ｓ， ３Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ ＝ １３．５ Ｈｚ， １Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ ＝ １０．６ Ｈｚ， １Ｈ），２．８７（ｄｄ，Ｊ ＝ １２．０， ３．９ Ｈｚ， １Ｈ），２．１９（ｄ，Ｊ ＝ １２．４ Ｈｚ， １Ｈ），１．８１ － １．５８（ｍ， ２Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， ３Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ， ３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， ３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ４７７（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０８６７】

化合物Ａ８１：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３３１】



【０８６８】

CH_3CN（４ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液に、１－クロロメチル－４－フルオロ－１，４－ジアゾビシクロ［２．２．２］オクタンビス（テトラフルオロボレート）（１０８ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を室温で５分間撹拌する。反応溶媒を濾過することによって収集し、減圧下で除去する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ８１を得て（粗製）、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ８１ａ（１７ｍｇ）及び化合物Ａ８１ｂ（１４

ｍｇ）にさらに分離した。

【０８６９】

化合物Ａ８１ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ９．３４（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ ＝ １２．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ ＝ １５．０ Ｈｚ，４Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．１４（ｄ，Ｊ ＝ １０．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ ＝ １２．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．１９（ｄ，Ｊ ＝ １１．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．０２ － １．５０（ｍ，４Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，３Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，３Ｈ），０．６２（ｔ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５０９（Ｍ＋１）$^{+}$。

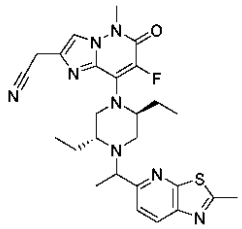
【０８７０】

化合物Ａ８１ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ９．３４（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），４．６５（ｓ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ ＝ １３．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．７１（ｄ，Ｊ ＝ １２．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ ＝ １１．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．９６（ｄ，Ｊ ＝ １１．９ Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｓ，１Ｈ），２．２０ － １．５９（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．５８（ｔ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５０９（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０８７１】

化合物Ａ８２：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３３２】



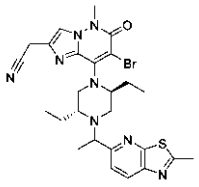
【０８７２】

ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（８０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で１－クロロメチル－４－フルオロ－１，４－ジアゾビシクロ［２．２．２］オクタンビス（テトラフルオロボレート）（８０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌する。混合物をＥＡ（２０ｍＬ）で希釈し、食塩水（１０ｍＬ × ３）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ８２を得て、分取キラルＨＰＬＣによりそれを化合物Ａ８２ａ（１４ｍｇ）及び化合物Ａ８２ｂ（１４ｍｇ）にさらに分離した。キラル分離条件は以下のとおりである。

【表１１】

カラム	ＩＥ
カラムサイズ	２０．０ｍｍ　×　２５０ｍｍ，５ｕｍ
移動相Ａ	ヘキサン
移動相Ｂ	ＥｔＯＨ（０．２％　２Ｍ　NH_3　ＭｅＯＨ）
流速	１８ｍＬ／ｍｉｎ
勾配	移動相Ａ：移動相Ｂ＝４０：６０（ｖ／ｖ）
波長	ＵＶ　２２０ｎｍ及び３００ｎｍ
温度	ＲＴ
分取ＨＰＬＣ装置	分取ＨＰＬＣ－ＧｉｌｓｏｎＢ

【０８７３】
化合物Ａ８２ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　８．２４（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８（ｓ，　１Ｈ），　７．７４（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６４（ｓ，　１Ｈ），　４．０７（ｑ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９４（ｓ，　２Ｈ），　３．８９　－　３．７５（ｍ，　４Ｈ），　３．７０（ｄ，　Ｊ　＝　１３．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．１５（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．６，　３．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．９５（ｄ，　Ｊ　＝　１１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８６（ｓ，　３Ｈ），　２．３２（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．２０　－　２．０５（ｍ，　１Ｈ），　２．０３　－　１．８９（ｍ，　１Ｈ），　１．７３　－　１．５７（ｍ，　２Ｈ），　１．４２（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．８８（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．５８（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　３Ｈ）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５２３（Ｍ＋１）$^+$。
【０８７４】
化合物Ａ８２ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　８．２２（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８３　－　７．７４（ｍ，２Ｈ），　４．４１（ｓ，　１Ｈ），　４．１４（ｄ，　Ｊ　＝　１２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９６　－　３．８４（ｍ，　４Ｈ），　３．７８（ｓ，　３Ｈ），　３．１２（ｄ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．９８（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．０，　３．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８６（ｓ，　３Ｈ），　２．１８（ｄ，　Ｊ　＝　１１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．０５　－　１．９１（ｍ，　１Ｈ），　１．８６　－　１．７２（ｍ，　２Ｈ），　１．６４　－　１．４９（ｍ，　１Ｈ），　１．３８（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９０（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６２（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　３Ｈ）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５２３（Ｍ＋１）$^+$。
【０８７５】
化合物Ａ８３：２－（７－ブロモ－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル
【化３３３】



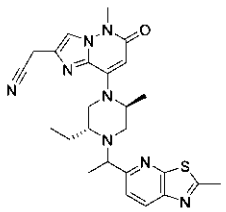
【０８７６】
CH_3CN（２ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－

（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１４０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＮＢＳ（５５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌する。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、食塩水（１０ｍＬ × ３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１１２ｍｇ、７９％）。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD） δ ８．２９ － ８．１７（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．８１ － ７．７０（ｍ，１Ｈ），４．７２ － ４．２２（ｍ，１Ｈ），４．２０ － ４．０２（ｍ，１Ｈ），４．００ － ３．９３（ｍ，２Ｈ），３．８７ － ３．８１（ｍ，３Ｈ），３．８１ － ３．６４（ｍ，１Ｈ），３．５２ － ３．３４（ｍ，１Ｈ），３．２７ － ３．０６（ｍ，１Ｈ），２．９３ － ２．８７（ｍ，１Ｈ），２．８６ － ２．６７（ｍ，３Ｈ），２．４１ － ２．１６（ｍ，１Ｈ），２．１６ － １．９５（ｍ，１Ｈ），１．８９ － １．４８（ｍ，３Ｈ），１．４７ － １．３４（ｍ，３Ｈ），０．９１ － ０．７３（ｍ，３Ｈ），０．６９ － ０．４１（ｍ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５８３， ５８５（Ｍ＋１）$^+$。

【０８７７】

化合物Ａ８４：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３３４】



【０８７８】

CH_3CN（２ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１８９ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オール（１７５ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（４４０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（４００ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）を加える。撹拌混合物を密封管中、１００℃で１６時間撹拌する。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、食塩水（１０ｍＬ × ３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物Ａ８４を得た（２８０ｍｇ）。次いで、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によって化合物Ａ８４（５０ｍｇ）を化合物Ａ８４ａ（１１ｍｇ）及び化合物Ａ８４ｂ（１１ｍｇ）にさらに分離した。

【０８７９】

化合物Ａ８４ａ（早い方のピーク）：^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD） δ ８．２３（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｓ，１Ｈ），５．３８ － ４．９３（ｍ，１Ｈ），４．８５ － ４．５９（ｍ，１Ｈ），４．０７（ｑ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．３８ － ３．３２（ｍ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ ＝ １２．０

，４．０　Ｈｚ，１Ｈ），２．９２－２．７９（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．３８（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，３Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，３Ｈ），０．７６（ｔ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ　４９１（Ｍ＋１）$^{+}$。

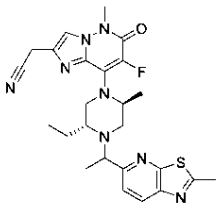
【０８８０】

化合物Ａ８４ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　８．２１（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．８３－７．７５（ｍ，２Ｈ），５．６２（ｓ，１Ｈ），５．５５－５．４５（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．８３（ｍ，３Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．６１－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．７９（ｍ，４Ｈ），２．２６－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，３Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｔ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ　４９１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０８８１】

化合物Ａ８５：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３３５】



【０８８２】

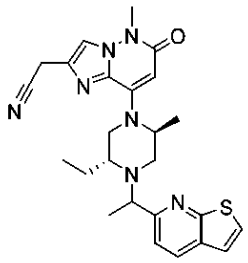
ＣＨ$_{3}$ＣＮ（２ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（８０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で１－クロロメチル－４－フルオロ－１，４－ジアゾビシクロ［２．２．２］オクタンビス（テトラフルオロボレート）（７５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌する。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、食塩水（１０ｍＬ　×　３）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１１２ｍｇ、７９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　８．３０－８．１７（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．６７（ｍ，２Ｈ），４．７８－４．５７（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．０２（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．８９（ｍ，３Ｈ），３．８４－３．７０（ｍ，４Ｈ），３．２２－３．０４（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．７２（ｍ，４Ｈ），２．４８－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．３７（ｍ，４Ｈ），１．２９－１．２３（ｍ，２Ｈ），０．９７－０．６４（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ　５０９（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０８８３】

化合物Ａ８６：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチ

ル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

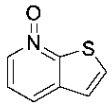
【化３３６】



【０８８４】

ステップＡ：チエノ［２，３－ｂ］ピリジン７－オキシド

【化３３７】



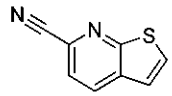
【０８８５】

ＤＣＭ（１０ｍｌ）中のチエノ［２，３－ｂ］ピリジン（２６０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）及びｍＣＰＢＡ（６０４ｍｇ、３．４９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で一晩撹拌する。反応物を食塩水（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～５％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物を得た（２００ｍｇ、６９％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１５２（Ｍ＋１）$^+$。

【０８８６】

ステップＢ：チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボニトリル

【化３３８】



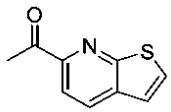
【０８８７】

ＭｅＣＮ（４ｍｌ）中のチエノ［２，３－ｂ］ピリジン７－オキシド（２２０ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、ＴＭＳＣＮ（３９６ｍｇ、４ｍｍｏｌ）、ジメチルカルバモイルクロリド（４３２ｍｇ、４ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（４０４ｍｇ、４ｍｍｏｌ）の溶液を、７０℃で３時間撹拌する。溶液をＥｔＯＡｃ（１５ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～２０％　ＥＡ／ＰＥ）により精製して、標題化合物を得た（１７５ｍｇ、７５％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１６１（Ｍ＋１）$^+$。

【０８８８】

ステップＣ：１－（チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エタン－１－オン

【化３３９】



【０８８９】

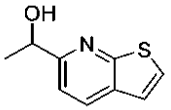
ＴＨＦ（４ｍｌ）中のチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボニトリル（２００ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）、ＭｅＭｇＢｒ（１Ｍ，１．７３ｍｌ，１．７３ｍｍｏｌ）及びＣ

ｕＢｒ（１６．５ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｎ$_2$下、６０℃で一晩撹拌する。溶液をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１５％　ＥＡ／ＰＥ）によって精製して、標題化合物を得た（１００ｍｇ、４６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１７８（Ｍ＋１）$^+$。

【０８９０】

ステップＤ：１－（チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エタン－１－オール

【化３４０】



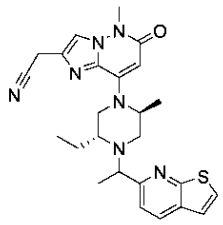
【０８９１】

ＭｅＯＨ（２ｍｌ）中の１－（チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エタン－１－オン（１００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ$_4$（２０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃で１５分間撹拌する。溶液をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固し、標題化合物を得て（１００ｍｇ、９９％），これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１８０（Ｍ＋１）$^+$。

【０８９２】

ステップＥ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３４１】



【０８９３】

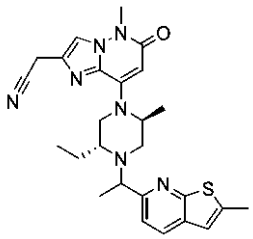
ＣＨ$_3$ＣＮ（２ｍｌ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（８２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、１－（チエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エタン－１－オール（５０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１９０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３３４ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ）で洗浄する。有機層を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、次いで、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によってさらに精製し、標題化合物を得た（５６ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．２５（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　３．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２１（ｓ，　０．２Ｈ），　７．８５（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．９，　４．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７（ｄｄ，　Ｊ　＝　２５．３，　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４４－７．３８（ｍ，　１Ｈ），　５．５１（ｄ，　Ｊ　＝　３．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８３－４．６７（ｍ，　１Ｈ），　４．３５－４．２４（ｍ，　１Ｈ），　４．０１（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９７（ｑ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．８２（ｑ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．５９（ｓ，

３Ｈ），３．４１（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，０．５Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，０．５Ｈ），３．０６（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，０．５Ｈ），２．９６－２．８９（ｍ，０．５Ｈ），２．７７－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，０．５Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，０．５Ｈ），１．６４－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｄｄ，Ｊ＝１４．７，６．６Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１．５Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１．５Ｈ），０．９９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１．５Ｈ），０．６６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１．５Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ４７６（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０８９４】

化合物Ａ８７：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（２－メチルチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

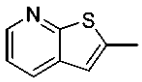
【化３４２】



【０８９５】

ステップＡ：２－メチルチエノ［２，３－ｂ］ピリジン

【化３４３】



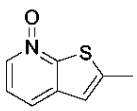
【０８９６】

ＴＨＦ（１５ｍｌ）中のチエノ［２，３－ｂ］ピリジン（８００ｍｇ、５．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2下、－６０℃でｎ－ＢｕＬｉ（１．６Ｍ、４．１ｍｌ，６．５６ｍｍｏｌ）を滴下し、２０分間撹拌する。－６０℃で、ＭｅＩ（１ｇ、７．０４ｍｍｏｌ）を上記溶液に加える。反応物を室温まで自然に温め、室温で２時間撹拌する。溶液を食塩水（２０ｍｌ）で反応を停止させ、ＥＡ（１０ｍｌ×２）で抽出する。有機層を乾燥させ、濃縮する。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～５％ＥＡ／ＰＥ）で精製して、標題化合物を得た（２６０ｍｇ、２９％）。ＭＳ：Ｍ／ｅ１５０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０８９７】

ステップＢ：２－メチルチエノ［２，３－ｂ］ピリジン７－オキシド

【化３４４】



【０８９８】

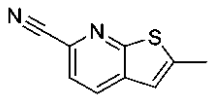
ＤＣＭ（１０ｍｌ）中の２－メチルチエノ［２，３－ｂ］ピリジン（２６０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）及びｍＣＰＢＡ（６０４ｍｇ、３．４９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で一晩撹拌する。反応物を食塩水（１０ｍｌ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮

乾固する。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～５％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物を得た（２００ｍｇ、６９％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１６６（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０８９９】

ステップＣ：２－メチルチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボニトリル

【化３４５】



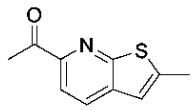
【０９００】

ＭｅＣＮ（４ｍｌ）中の２－メチルチエノ［２，３－ｂ］ピリジン７－オキシド（２２０ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、ＴＭＳＣＮ（３９６ｍｇ、４ｍｍｏｌ）、ジメチルカルバモイルクロリド（４３２ｍｇ、４ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（４０４ｍｇ、４ｍｍｏｌ）の溶液を、７０℃で３時間撹拌する。溶液をＥｔＯＡｃ（１５ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～２０％　ＥＡ／ＰＥ）により精製して、標題化合物を得た（１７５ｍｇ、７５％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１７５（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０９０１】

ステップＤ：１－（２－メチルチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エタン－１－オン

【化３４６】



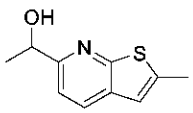
【０９０２】

ＴＨＦ（４ｍｌ）中の２－メチルチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボニトリル（２００ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）、ＭｅＭｇＢｒ（１Ｍ，１．７３ｍｌ，１．７３ｍｍｏｌ）及びＣｕＢｒ（１６．５ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2下、６０℃で一晩撹拌する。溶液をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１５％　ＥＡ／ＰＥ）によって精製して、標題化合物を得た（１００ｍｇ、４６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０９０３】

ステップＥ：１－（２－メチルチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エタン－１－オール

【化３４７】



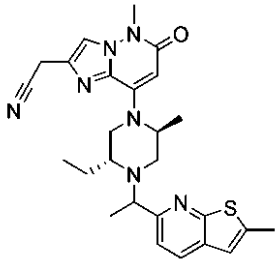
【０９０４】

ＭｅＯＨ（２ｍｌ）中の１－（２－メチルチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エタン－１－オン（１００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及び$NaBH_4$（２０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃で１５分間撹拌する。溶液をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固し、標題化合物を得て（１００ｍｇ、９９％），これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０９０５】

ステップＦ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（２－メチルチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３４８】



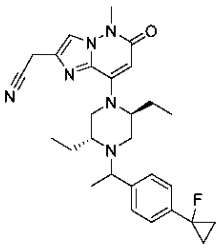
【０９０６】

CH_3CN（２ｍｌ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（８２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、１－（２－メチルチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エタン－１－オール（５０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１９０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３３４ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ）で洗浄する。有機層を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によってさらに精製して、標題化合物を得た（４９ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３０（ｓ，　０．１Ｈ），　８．０７（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．２，　３．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４９（ｄｄ，　Ｊ　＝　２６．５，　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８（ｄｄ，　Ｊ　＝　４．５，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５１（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７８－４．７２（ｍ，　１Ｈ），　４．４０－４．２４（ｍ，　１Ｈ），　４．０１（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９３（ｑ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．７７（ｑ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．５９（ｓ，　３Ｈ），　３．４０（ｄ，　Ｊ　＝　１２．３　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．１７（ｄ，　Ｊ　＝　１０．６　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．０４（ｄ，　Ｊ　＝　１０．８　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　２．９４－２．８７（ｍ，　０．５Ｈ），　２．７３－２．６５（ｍ，　１Ｈ），　２．５６（ｓ，　３Ｈ），　２．３３（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　２．０９（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　１．６２－１．３９（ｍ，　２Ｈ），　１．３２（ｄｄ，　Ｊ　＝　１５．６，　６．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２３（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　１．１１（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　０．９８（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　０．６５（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１．５Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９０（Ｍ＋１）$^+$。

【０９０７】

化合物Ａ８８：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（４－（１－フルオロシクロプロピル）フェニル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

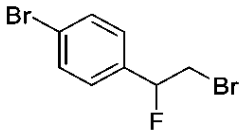
【化３４９】



【０９０８】

ステップＡ：１－ブロモ－４－（２－ブロモ－１－フルオロエチル）ベンゼン

【化３５０】



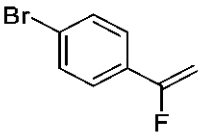
【０９０９】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の１－ブロモ－４－ビニルベンゼン（１．８ｇ、１０ｍｏｌ）の溶液に、０℃でEt_3N．３ＨＦ（４．８ｇ、３０ｍｏｌ）及びＮＢＳ（２．１ｇ、１２ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を室温までゆっくりと温め、１６時間撹拌する。混合物にH_2O（２０ｍｌ）を加え、ＥＡ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、且つロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１．１３ｇ、４０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．５４（ｔ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２６（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．１，　８．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．６５－５．０７（ｍ，　１Ｈ），　４．０７－３．５４（ｍ，　２Ｈ）　ｐｐｍ。

【０９１０】

ステップＢ：１－ブロモ－４－（１－フルオロビニル）ベンゼン

【化３５１】



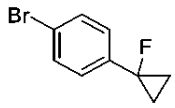
【０９１１】

ヘプタン（２０ｍＬ）中のｔ－ＢｕＯＫ（０．９ｇ、８ｍｏｌ）の溶液に、０℃で１－ブロモ－４－（２－ブロモ－１－フルオロエチル）ベンゼン（１．１３ｇ、４ｍｏｌ）をゆっくりと加える。反応混合物を室温に温め、２．５時間撹拌する。混合物にH_2O（２０ｍｌ）を加え、ＥＡ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、且つロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（８００ｍｇ、１００％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．５１（ｄ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４３（ｓ，　２Ｈ），　５．１１－４．８７（ｍ，　２Ｈ）　ｐｐｍ。

【０９１２】

ステップＣ：１－ブロモ－４－（１－フルオロシクロプロピル）ベンゼン

【化３５２】



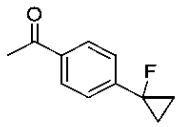
【０９１３】

無水ＤＣＭ（４ｍＬ）中のＥｔ$_2$Ｚｎ（１Ｍ、３ｍｌ、３ｍｏｌ）の溶液に、０℃でＴＦＡ（３４２ｍｇ、３ｍｏｌ）をゆっくりと滴下し加える。加えた後、反応混合物を０℃で２０分間撹拌する。ＣＨ$_2$Ｉ$_2$（８０４ｍｇ、３ｍｍｏｌ）を含む無水ＤＣＭ（３ｍｌ）を、混合物にゆっくりと滴下し加え、且つ０℃で反応混合物を２０分間撹拌し続ける。１－ブロモ－４－（１－フルオロビニル）ベンゼン（３００ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を含む無水ＤＣＭ（３ｍｌ）を、混合物にゆっくりと滴下し加える。加えた後、反応物を室温までゆっくりと温め、一晩撹拌する。向混合物中添加Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍｌ）且つ用ＥＡ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、且つロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１００ｍｇ、３１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．４８（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．１３（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．５０（ｍ，　２Ｈ），　１．０５（ｍ，　２Ｈ）　ｐｐｍ。

【０９１４】

ステップＤ：１－（４－（１－フルオロシクロプロピル）フェニル）エタン－１－オン

【化３５３】



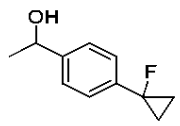
【０９１５】

トルエン（１０ｍＬ）中の１－ブロモ－４－（１－フルオロシクロプロピル）ベンゼン（１００ｍｇ、０．４６７ｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（３５ｍｇ、０．０５ｍｏｌ）及びトリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（２５５ｇ、０．７ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下で保護し、９０℃で１６時間撹拌する。混合物に４Ｎ　ＨＣｌを含むジオキサン（０．５ｍｌ）を加え、室温で１５分間撹拌する。混合物に飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍｌ）を加え、ＥＡ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、且つロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（４０ｍｇ、４８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１７９（Ｍ＋１）$^+$。

【０９１６】

ステップＥ：１－（４－（１－フルオロシクロプロピル）フェニル）エタン－１－オール

【化３５４】



【０９１７】

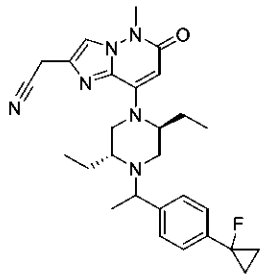
ＭｅＯＨ中の１－（４－（１－フルオロシクロプロピル）フェニル）エタン－１－オン（４０ｍｇ、０．２２ｍｏｌ）の溶液に、ＮａＢＨ$_4$（１９ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を、室温で１５分間撹拌する。混合物に、Ｈ$_2$Ｏ（２０ｍｌ）を加え、Ｄ

ＣＭ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、且つロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（２５ｍｇ、６３％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１８１（Ｍ＋１）$^+$。

【０９１８】

ステップＦ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（４－（１－フルオロシクロプロピル）フェニル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３５５】



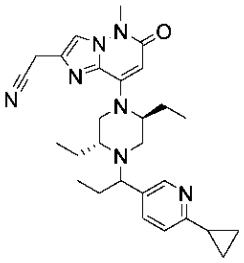
【０９１９】

CH_3CN（１０ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（４－（１－フルオロシクロプロピル）フェニル）エタン－１－オール（２５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１２０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２５８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物をバイアルに密封し、１０５℃で１６時間加熱し、次いで、室温に冷却し、水で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）で精製して、標題化合物を得た（２ｍｇ、４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　７．７９（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３８（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．９，　８．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２５（ｍ，　２Ｈ），　５．６０（ｓ，　１Ｈ），　３．９３（ｄ，　Ｊ　＝　３．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７４（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　４Ｈ），　３．６－３．４７（ｍ，　１Ｈ），　３．２５（ｓ，　１Ｈ），　３．１３－２．９９（ｍ，１Ｈ），　２．８９－２．６２（ｍ，　１Ｈ），　２．３９（ｍ，　１Ｈ），　２．１０（ｍ，　１Ｈ），　１．８５（ｍ，　１Ｈ），　１．５６（ｍ，　３Ｈ），　１．４３（ｄｔ，　Ｊ　＝　１９．０，　５．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３２（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．９，　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０２（ｍ，　５Ｈ），　０．７－０．６（ｍ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９１（Ｍ＋１）$^+$。

【０９２０】

化合物Ａ８９：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）プロピル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

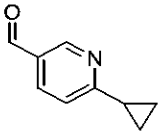
【化３５６】



【０９２１】

ステップＡ：６－シクロプロピルニコチンアルデヒド

【化３５７】



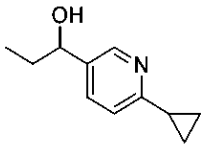
【０９２２】

トルエン／H_2O（１５ｍＬ　／　１．５ｍＬ）中の６－ブロモニコチンアルデヒド（１．８６ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びシクロプロピルボロン酸（１．７２ｇ、２０ｍｍｏｌ）の溶液に、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（７４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（３．１８ｇ、１５ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を、N_2下、１００℃で一晩撹拌する。混合物を室温に冷却し、水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（８０ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（１．２ｇ、８１％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１４８（Ｍ＋１）$^+$。

【０９２３】

ステップＢ：１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）プロパ－１－オール

【化３５８】



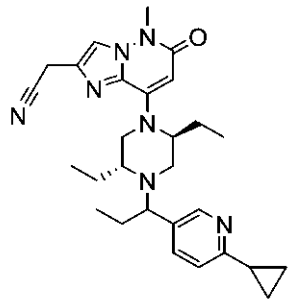
【０９２４】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の６－シクロプロピルニコチンアルデヒド（２００ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦのＥｔＭｇＢｒの溶液（０．５ｍＬ、３ｍｏｌ／Ｌ）を加える。反応混合物を室温で２時間撹拌する。混合物を飽和NH_4Cl（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（７０ｍＬ）で抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（２００ｍｇ、８３％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１７８（Ｍ＋１）$^+$。

【０９２５】

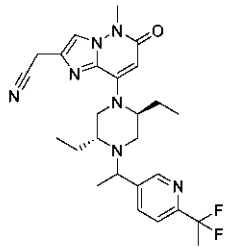
ステップＣ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）プロピル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３５９】



【０９２６】
ＣＨ$_3$ＣＮ（１ｍＬ）中の１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）プロパ－１－オール（３５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７３ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１２９ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加える。混合物をバイアルに密封し、１００℃で１６時間加熱する。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥＡ（８０ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、ｃｏｍｂｉ　ｆｌａｓｈ（登録商標）（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）及び分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によって精製し、標題化合物Ａ８９ａ（１．５ｍｇ）及び化合物Ａ８９ｂ（１．５ｍｇ、６．１％）を得た。
【０９２７】
化合物Ａ８９ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　８．２４（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８（ｓ，　１Ｈ），　７．６７（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２３（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５８（ｓ，　１Ｈ），　３．９３（ｓ，　２Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．５９　－　３．５０（ｍ，　１Ｈ），　３．３５　－　３．２０（ｍ，　３Ｈ），　２．９８　－　２．８０（ｍ，　２Ｈ），　２．４２　－　２．３２（ｍ，　１Ｈ），　２．１６　－　１．９４（ｍ，　３Ｈ），　１．８６　－　１．５９（ｍ，　２Ｈ），　１．５３　－　１．４２（ｍ，　２Ｈ），　１．０９　－　１．０１（ｍ，　２Ｈ），　０．９９　－　０．９１（ｍ，　５Ｈ），　０．７１（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　６Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４８８（Ｍ＋１）$^+$。
【０９２８】
化合物Ａ８９ａ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　８．２８（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９（ｓ，　１Ｈ），　７．６８（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２０（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５９（ｓ，　１Ｈ），　３．９３（ｓ，　２Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．５１　－　３．３８（ｍ，　２Ｈ），　３．３５　－　３．３１（ｍ，　２Ｈ），　３．１９　－　３．１０（ｍ，　１Ｈ），　２．７６　－　２．６２（ｍ，　１Ｈ），　２．３４　－　２．２６（ｍ，　１Ｈ），　２．１４　－　２．０３（ｍ，　１Ｈ），　２．００　－　１．８３（ｍ，　２Ｈ），　１．７５　－　１．４０（ｍ，　４Ｈ），　１．１０　－　０．８５（ｍ，　７Ｈ），　０．６７（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６１（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４８８（Ｍ＋１）$^+$。
【０９２９】
化合物Ａ９０：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－（１，１－ジフルオロエチル）ピリジン－３－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

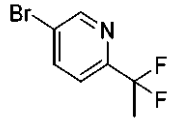
【化３６０】



【０９３０】

ステップＡ：５－ブロモ－２－（１，１－ジフルオロエチル）ピリジン

【化３６１】



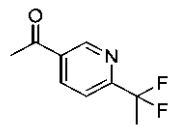
【０９３１】

１－（５－ブロモピリジン－２－イル）エタン－１－オンをＢＡＳＴ（２．２１ｇ、１０ｍｍｏｌ）に溶解し、次いで、ＭｅＯＨ（１滴）を加える。加えた後、反応混合物を７０℃で一晩撹拌する。$NaHCO_3$水溶液で反応物の反応を停止させ、次いで、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（０．４ｇ、３６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２２２／２２４（Ｍ＋１）$^+$。

【０９３２】

ステップＢ：１－（６－（１，１－ジフルオロエチル）ピリジン－３－イル）エタン－１－オン

【化３６２】



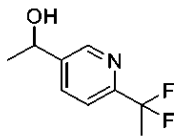
【０９３３】

トルエン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（１，１－ジフルオロエチル）ピリジン（４００ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（８１３ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１２６ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＨＣｌ水溶液（２．０Ｍ、５ｍＬ）で処理し、１時間撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（３０４ｍｇ、９１％）。ＭＳ：Ｍ／ｅ　１８６（Ｍ＋１）$^+$。

【０９３４】

ステップＣ：１－（６－（１，１－ジフルオロエチル）ピリジン－３－イル）エタン－１－オール

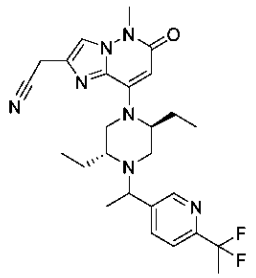
【化３６３】



【０９３５】
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の１－（６－（１，１－ジフルオロエチル）ピリジン－３－イル）エタン－１－オン（３０４ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$NaBH_4$（６２ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）を加える。次いで、混合物を１０分間撹拌する。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）に注ぎ、ＭｅＯＨの大部分を除去し、水層を得て、次いで、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（２５８ｍｇ、８４％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１８８（Ｍ＋１）$^+$。

【０９３６】
ステップＤ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－（１，１－ジフルオロエチル）ピリジン－３－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３６４】



【０９３７】
CH_3CN（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３２．８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（６－（１，１－ジフルオロエチル）ピリジン－３－イル）エタン－１－オール（３７ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２．９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６４．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、H_2O、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ９０ａ（５ｍｇ）及び化合物Ａ９０ｂ（６ｍｇ）に分離した。

【０９３８】
化合物Ａ９０ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）δ　８．６０（ｓ，　１Ｈ），　７．９９（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．０，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８（ｓ，　１Ｈ），　７．７０（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６１（ｓ，　１Ｈ），　３．９８　－　３．８９（ｍ，　３Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．３５－３．３１（ｍ，　２Ｈ），　３．３０　－　３．２７（ｍ，　１Ｈ），　３．０４　－　２．８８（ｍ，　２Ｈ），　２．４２　－　２．３３（ｍ，　１Ｈ），　２．１６－２．０５（ｍ，　１Ｈ），　１．９９（ｔ，　Ｊ　＝　１８．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．９０　－　１．７８（ｍ，　１Ｈ），　１．６３　－　１．５０（ｍ，　２Ｈ），　１．３９（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９４（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．７４（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９８（Ｍ＋１）$^+$。

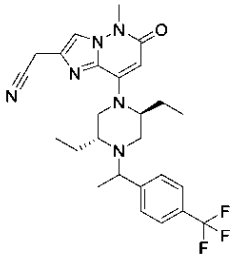
【０９３９】
化合物Ａ９０ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）δ　８．６３（ｓ，　１Ｈ），　８．００（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．０，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９（ｓ，　１Ｈ），　７．６７（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６０（ｓ，　１Ｈ），　３．９４（ｓ，　２Ｈ），　３．８１　－　３．７５（ｍ

，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．５５－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．３４－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２５（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｔ，Ｊ＝１８．４Ｈｚ，３Ｈ），１．９５－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．５１（ｍ，３Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．６２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ４９８（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０９４０】

化合物Ａ９１：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

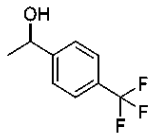
【化３６５】



【０９４１】

ステップＡ：１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）エタン－１－オール

【化３６６】



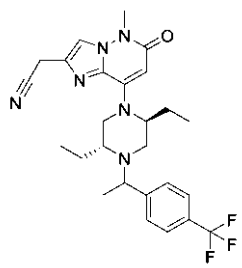
【０９４２】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の４－（トリフルオロメチル）ベンゼンカルバルデヒド（８７０ｍｇ、５ｍｍｏｌ）の溶液中に、０℃で臭化メチルマグネシウム（３Ｍ、エーテル中、２ｍｌ、６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌する。得られた混合物を飽和NH_4Cl（３０ｍｌ）で処理し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出する。合わせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（２５分以内にＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝０～８０％）により精製して、標題化合物を得た（５００ｍｇ、５２％）。ＭＳ：Ｍ／ｅ１９１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０９４３】

ステップＢ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３６７】



【０９４４】

ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）エタン－１－オール（１１４ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（２９０ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１５５ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　２）で抽出し、Na_2SO_4乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ９１ａ（１８ｍｇ）及び化合物Ａ９１ｂ（２７ｍｇ）に分離した。

【０９４５】

化合物Ａ９１ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．５９（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４６（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３４（ｓ，　１Ｈ），　５．５９（ｓ，　１Ｈ），　３．８２　－　３．７４（ｍ，　３Ｈ），　３．７１（ｓ，　３Ｈ），　３．２１（ｄ，　Ｊ　＝　１０．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．００　－　２．９２（ｍ，　１Ｈ），　２．８４（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．３５（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．１９－２．０２（ｍ，　１Ｈ），　１．８３　－　１．６８（ｍ，　１Ｈ），　１．６４　－　１．４０（ｍ，　４Ｈ），　１．３２（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９３（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６９（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０１（Ｍ＋１）$^+$。

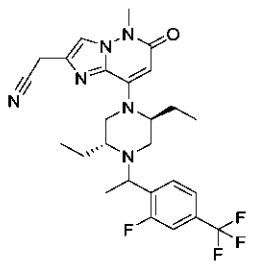
【０９４６】

化合物Ａ９１ａ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．５９（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４６（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３４（ｓ，　１Ｈ），　５．５９（ｓ，　１Ｈ），　４．８８　－　４．０５（ｍ，　１Ｈ），　３．７８（ｓ，　２Ｈ），　３．７１（ｓ，　３Ｈ），　３．６２（ｑ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４３（ｄ，　Ｊ　＝　１１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．０８（ｄ，　Ｊ　＝　１０．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．６３（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．２７（ｄ，　Ｊ　＝　１２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．８９（ｓ，　１Ｈ），　１．６６（ｔｄ，　Ｊ　＝　１３．７，　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．４９（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．５，　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．２９（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９９（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６０（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０１（Ｍ＋１）$^+$。ｕａｎｇｂｉｎ

【０９４７】

化合物Ａ９２：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

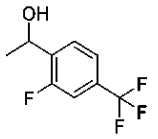
【化３６８】



【０９４８】

ステップＡ：１－（２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）エタン－１－オール

【化３６９】



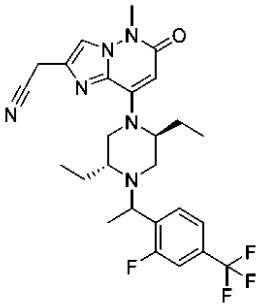
【０９４９】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の１－（２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）エタン－１－オン（１ｇ、５ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＮａＢＨ$_4$（１５３ｍｇ、４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌する。得られた混合物を水（５０ｍｌ）で処理し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（２０分以内にＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝０～１００％）により精製して、標題化合物を得た（９００ｍｇ、８６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２０９（Ｍ＋１）$^+$。

【０９５０】

ステップＢ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３７０】



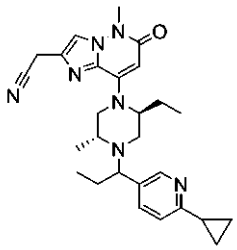
【０９５１】

ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の１－（２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）エタン－１－オール（１２５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（２９０ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１５５ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　２）で抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ９２ａ（２８ｍｇ）及び化合物Ａ９２ｂ（４２ｍｇ）に分離した。

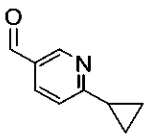
【０９５２】

化合物Ａ９２ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．６５（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．２８（ｍ，　２Ｈ），　５．６０（ｓ，　１Ｈ），　４．５７（ｓ，　１Ｈ），　４．２１（ｑ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７７（ｓ，　２Ｈ），　３．７２（ｓ，　３Ｈ），　３．２２（ｄ，　Ｊ　＝　１２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．９０（ｑ，　Ｊ　＝　１１．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．３６（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．０６（ｄｄ，　Ｊ　＝　１４．２，　６．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．８３　－　１．６８（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　－　１．４２（ｍ，　３Ｈ），　１．３４（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９１（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．７４（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３

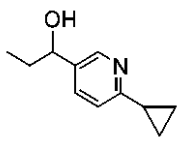
Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５１９（Ｍ＋１）$^{+}$。
【０９５３】
　化合物Ａ９２ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．７４（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５（ｓ，　１Ｈ），　７．３０（ｓ，　１Ｈ），　５．６０（ｓ，　１Ｈ），　４．０５（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７８（ｓ，２Ｈ），　３．７２（ｓ，　３Ｈ），　３．４３（ｄ，　Ｊ　＝　１２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．０７（ｄ，　Ｊ　＝　１０．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．６９（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．２７（ｄ，　Ｊ　＝　１２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．７９－１．６５（ｍ，　４Ｈ），　１．５６－１．４４（ｍ，　２Ｈ），　１．３０（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．００（ｓ，　３Ｈ），　０．６３（ｓ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５１９（Ｍ＋１）$^{+}$。
【０９５４】
　化合物Ａ９３：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）プロピル）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル
【化３７１】



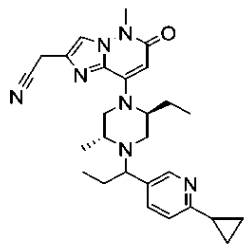
【０９５５】
ステップＡ：６－シクロプロピルニコチンアルデヒド
【化３７２】



【０９５６】
トルエン／Ｈ$_{2}$Ｏ（１５ｍＬ　／　１．５ｍＬ）中の６－ブロモニコチンアルデヒド（１．８６ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びシクロプロピルボロン酸（１．７２ｇ、２０ｍｍｏｌ）の溶液に、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（７４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びＫ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（３．１８ｇ、１５ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を、Ｎ$_{2}$下、９０℃で一晩撹拌する。混合物を室温に冷却し、水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（６０ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（１．２ｇ、８１％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１４８（Ｍ＋１）$^{+}$。
【０９５７】
　ステップＢ：１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）プロパ－１－オール
【化３７３】



【０９５８】
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の６－シクロプロピルニコチンアルデヒド（２００ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でエーテル中のCH_3CH_2MgBrの溶液（０．５ｍＬ、３ｍｏｌ／Ｌ、１．５ｍｍｏｌ）を少しずつ加える。得られた混合物を室温で２時間撹拌する。飽和NH_4Cl（３ｍＬ）及びH_2O（１０ｍＬ）で反応混合物の反応を停止させ、ＥＡ（５０ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（２００ｍｇ、８３％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１７８（Ｍ＋１）$^+$。
【０９５９】
ステップＣ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）プロピル）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル
【化３７４】



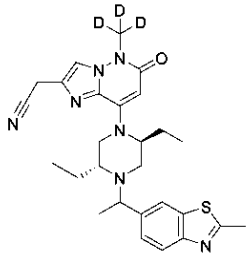
【０９６０】
CH_3CN（１ｍＬ）中の１－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）プロパ－１－オール（３５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７３ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（６５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加える。混合物をバイアルに密封し、１００℃で１６時間加熱する。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥＡ（６０ｍＬ）で抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ９３ａ（２ｍｇ）及び化合物Ａ９３ｂ（１ｍｇ）に分離した。
【０９６１】
化合物Ａ９３ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）δ　８．２７（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８（ｍ，　１Ｈ），　７．６８（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２０（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５９（ｓ，　１Ｈ），　３．９４（ｓ，　２Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．６６　－　３．５２（ｍ，　２Ｈ），　３．３９　－　３．３１（ｍ，　３Ｈ），　２．７６　－　２．６４（ｍ，　１Ｈ），　２．３２　－　２．２２（ｍ，　１Ｈ），　２．１５　－　１．８０（ｍ，　３Ｈ），　１．７５　－　１．５０（ｍ，　２Ｈ），　１．１１（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０８　－　０．８５（ｍ，　４Ｈ），　０．７３　－　０．５８（ｍ，　６Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ　４７４（Ｍ＋１）$^+$。
【０９６２】
化合物Ａ９３ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）δ　８．２７（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８（ｍ，　１Ｈ），　７．６７（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２２（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５９（ｓ，　１Ｈ），　３．９４（ｓ，　２Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．５２　－３．３５（ｍ，　２Ｈ），　３．３４　－３

．３１（ｍ，　３Ｈ），　３．０５　－　２．７５（ｍ，　３Ｈ），　２．１５　－１．７９（ｍ，　４Ｈ），　１．７０　－　１．５０（ｍ，　１Ｈ），　１．１０　－　０．８６（ｍ，　９Ｈ），　０．６９（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ　４７４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０９６３】

化合物Ａ９４：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－（メチル－ｄ$_{3}$）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

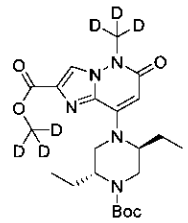
【化３７５】



【０９６４】

ステップＡ：メチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－（メチル－ｄ$_{3}$）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート－ｄ$_{3}$

【化３７６】



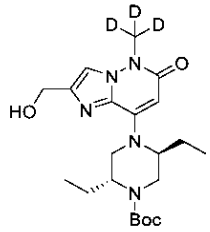
【０９６５】

ジオキサン（２０ｍＬ）中の８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボン酸（２．０９ｇ、５ｍｍｏｌ）、ＣＤ$_{3}$Ｉ（３．６３ｇ、２５ｍｍｏｌ）及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４．８７ｇ、１５ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、８０℃で一晩撹拌する。反応混合物を濾過する。濾液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１．０５ｇ、４６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４５４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０９６６】

ステップＢ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－４－（２－（ヒドロキシメチル）－５－（メチル－ｄ$_{3}$）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

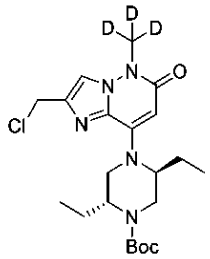
【化３７７】



【０９６７】
ＥｔＯＨ／ＴＨＦ（５ｍＬ／１０ｍＬ）中のメチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－（メチル－ｄ$_3$）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート－ｄ$_3$（１．０５ｇ、２．３１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮａＢＨ$_4$（４３８ｍｇ、１１．５５ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、混合物を６０℃で一晩撹拌する。反応混合物を、飽和クエン酸溶液（５ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（６０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水（４０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（０．９ｇ、９２％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４２３（Ｍ＋１）$^+$。

【０９６８】
　ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（クロロメチル）－５－（メチル－ｄ$_3$）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－カルボキシレート

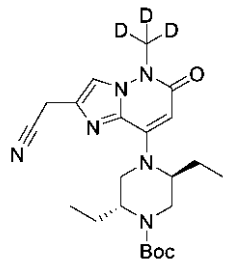
【化３７８】



【０９６９】
ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－４－（２－（ヒドロキシメチル）－５－（メチル－ｄ$_3$）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．９１ｇ、２．１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＳＯＣｌ$_2$（２８２ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応物を２０分間撹拌する。反応混合物を、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た（１ｇ、粗製）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４４１（Ｍ＋１）$^+$。

【０９７０】
　ステップＤ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－５－（メチル－ｄ$_3$）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化３７９】



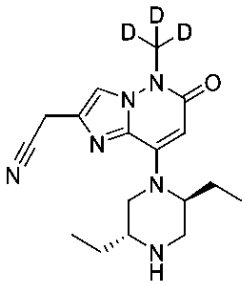
【０９７１】
ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（クロロメチル）－５－（メチル－ｄ$_3$）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－カルボキシレート（１ｇ、２．１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＭＳＣＮ（０．４３ｇ、４．３ｍｍｏｌ）を加え、続いてＴＢＡＦ（１．０Ｍ、４．３ｍＬ、４．３ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応混

合物を一晩撹拌する。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（８２０ｍｇ、ツーステップ８８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４３２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０９７２】

ステップＥ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－（メチル－ｄ$_3$）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３８０】



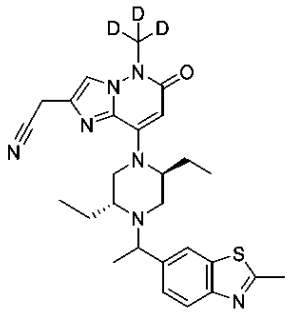
【０９７３】

ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－５－（メチル－ｄ$_3$）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－カルボキシレート（０．８２ｇ、１．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＭＳＯＴｆ（０．８４ｇ、３．８ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応物を３時間撹拌する。ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で反応混合物の反応を停止させ、次いでＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＩＰＡ（３／１、４０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（０．４３ｇ、６８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３３２（Ｍ＋１）$^{+}$

【０９７４】

ステップＦ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－（メチル－ｄ$_3$）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３８１】



【０９７５】

ＣＨ$_3$ＣＮ（１ｍＬ）中の１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（４０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－（メチル－ｄ$_3$）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（６４ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加える。混合物をバイアルに密封し、１００℃で１６時間加熱する。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥＡ（８０ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固す

る。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ）により精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ９４ａ（４ｍｇ）及び化合物Ａ９４ｂ（６ｍｇ）にさらに分離した。

【０９７６】

化合物Ａ９４ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，８．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｓ，２Ｈ），３．９０－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．００（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．６７（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５０７（Ｍ＋１）$^{+}$。

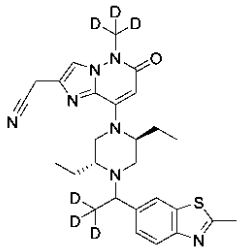
【０９７７】

化合物Ａ９４ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ７．９５（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．７９－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．７１－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．５０（ｍ，３Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．５７（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５０７（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０９７８】

化合物Ａ９５：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル－２，２，２－ｄ$_{3}$）ピペラジン－１－イル）－５－（メチル－ｄ$_{3}$）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

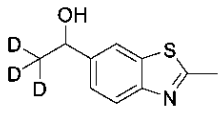
【化３８２】



【０９７９】

ステップＡ：１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－２，２，２－ｄ$_{3}$－１－オール

【化３８３】



【０９８０】

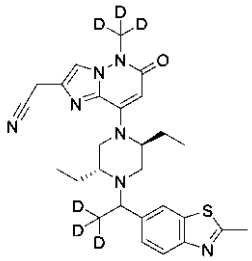
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルバルデヒド（１８０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ中のＣＤ$_{3}$ＭｇＩの溶液（１．２ｍＬ、１ｍｏｌ／

Ｌ）を加える。反応混合物を室温で２時間撹拌する。混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（６０ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（１８０ｍｇ、９１％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９７（Ｍ＋１）$^+$。

【０９８１】

ステップＢ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル－２，２，２－ｄ$_3$）ピペラジン－１－イル）－５－（メチル－ｄ$_3$）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３８４】



【０９８２】

ＣＨ$_3$ＣＮ（１ｍＬ）中の１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－２，２，２－ｄ$_3$－１－オール（４０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－（メチル－ｄ$_3$）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（６５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加える。混合物をバイアルに密封し、１００℃で１６時間加熱する。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥＡ（８０ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（ＥＡ）により精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ９５ａ（３ｍｇ）及び化合物Ａ９５ｂ（３ｍｇ）にさらに分離した。

【０９８３】

化合物Ａ９５ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　７．８６（ｄ，　Ｊ　＝　０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７（ｓ，　１Ｈ），　７．５３（ｄｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６０（ｓ，　１Ｈ），　３．９１（ｓ，　２Ｈ），　３．９１　－　３．８１（ｍ，　１Ｈ），　３．３５　－　３．３１（ｍ，　２Ｈ），　３．２８　－３．２１（ｍ，　１Ｈ），　３．０６　－　２．９８（ｍ，　１Ｈ），　２．９４　－　２．８７（ｍ，　１Ｈ），　２．８２（ｓ，　３Ｈ），　２．４６　－　２．３７（ｍ，　１Ｈ），　２．１６　－　２．０５（ｍ，　１Ｈ），　１．９０　－　１．７７（ｍ，　１Ｈ），　１．６０　－　１．４４（ｍ，　２Ｈ），　０．９５（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６７（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５１０（Ｍ＋１）$^+$。

【０９８４】

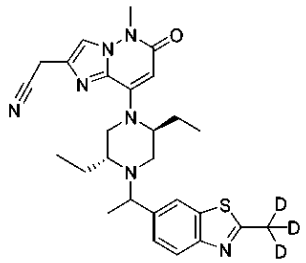
化合物Ａ９５ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　７．９５（ｓ，　１Ｈ），　７．８３（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８（ｓ，　１Ｈ），　７．５５（ｄｄ，　Ｊ　＝　０．８　Ｈｚ，　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５８（ｓ，　１Ｈ），　３．９３（ｓ，　２Ｈ），　３．８７　－　３．７１（ｍ，　１Ｈ），　３．５５　－　３．４４（ｍ，　１Ｈ），　３．３５　－３．３１（ｍ，　２Ｈ），　３．２２　－　３．１１（ｍ，　１Ｈ），　２．８２（ｓ，　３Ｈ），

２．７３　－　２．６２（ｍ，　１Ｈ），　２．４０　－　２．３０（ｍ，　１Ｈ），　２．０５　－　１．９０（ｍ，　１Ｈ），　１．７５　－　１．５０（ｍ，　３Ｈ），　１．０４（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．５７（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５１０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０９８５】

化合物Ａ９６：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－（メチル－ｄ$_{3}$）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

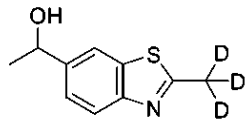
【化３８５】



【０９８６】

ステップＡ：１－（２－（メチル－ｄ$_{3}$）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール

【化３８６】



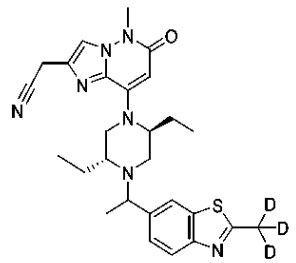
【０９８７】

Ｄ$_{2}$Ｏ（２ｍｌ）及びＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$（２ｍｌ）中の１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（４３８６ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔＢｕＯＫ（４５０ｍｇ、４ｍｏｌ）を加える。反応物を室温で１６時間撹拌する。反応物を水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥＡ（６０ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水（３０ｍｌ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮する。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（３０～６０％　ＥＡ／ＰＥ）で精製して、標題化合物を得た（３３０ｍｇ、７６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９７（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０９８８】

ステップＢ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－（メチル－ｄ$_{3}$）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３８７】



【０９８９】

ＣＨ$_3$ＣＮ（１ｍＬ）中の１－（２－（メチル－ｄ$_3$）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（４０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３１ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（６４ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加える。混合物をバイアルに密封し、１００℃で１６時間加熱する。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥＡ（８０ｍＬ）で抽出し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（ＥＡ）により精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ９６ａ（６ｍｇ）及び化合物Ａ９６ｂ（９ｍｇ）にさらに分離した。

【０９９０】

化合物Ａ９６ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ７．９３（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．９０ － ３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．３５ －３．３１（ｍ，２Ｈ），３．２９ －３．２４（ｍ，１Ｈ），３．０８ － ３．００（ｍ，１Ｈ），２．９６ － ２．８７（ｍ，１Ｈ），２．４８ － ２．３８（ｍ，１Ｈ），２．２０ － ２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９２ － １．７７（ｍ，１Ｈ），１．６３ － １．４５（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．６８（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５０７（Ｍ＋１）$^+$。

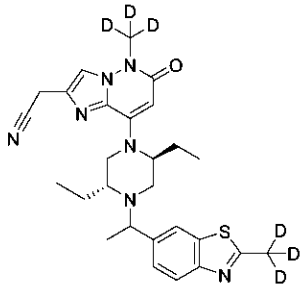
【０９９１】

化合物Ａ９６ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ７．９６（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，８．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７９ － ３．７０（ｍ，４Ｈ），３．５６ － ３．４５（ｍ，１Ｈ），３．３５ －３．３１（ｍ，２Ｈ），３．２４ － ３．１４（ｍ，１Ｈ），２．７２ － ２．６４（ｍ，１Ｈ），２．４０ － ２．３２（ｍ，１Ｈ），２．０６ － １．９０（ｍ，１Ｈ），１．７５ － １．５０（ｍ，３Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．５８（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５０７（Ｍ＋１）$^+$。

【０９９２】

化合物Ａ９７：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－（メチル－ｄ$_3$）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－（メチル－ｄ$_3$）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３８８】



【０９９３】

ＣＨ$_3$ＣＮ（１ｍＬ）中の１－（２－（メチル－ｄ$_3$）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イ

ル）エタン－１－オール（４０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－（メチル－ｄ$_3$）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（６４ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加える。混合物をバイアルに密封し、１００℃で１６時間加熱する。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥＡ（８０ｍＬ）で抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（ＥＡ）により精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ９７ａ（４ｍｇ）及び化合物Ａ９７ｂ（６ｍｇ）にさらに分離した。

【０９９４】

化合物Ａ９７ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｓ，２Ｈ），３．９０－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．０８－３．００（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．６７（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５１０（Ｍ＋１）$^+$。

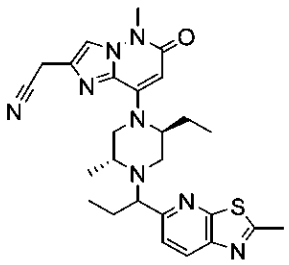
【０９９５】

化合物Ａ９７ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ７．９６（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．８１－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．５０（ｍ，３Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．５８（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５１０（Ｍ＋１）$^+$。

【０９９６】

化合物Ａ９８：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２－エチル－５－メチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

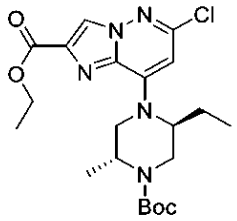
【化３８９】



【０９９７】

ステップＡ：エチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート

【化３９０】



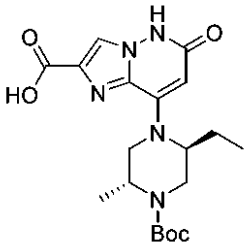
【０９９８】

ＣＨ$_3$ＣＮ（２５ｍＬ）中のエチル８－ブロモ－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（６．４ｇ、２０．９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（５ｇ、２１．９ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５．４ｇ、４１．８ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（２００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ　×　２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（９．４ｇ、１００％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４５２（Ｍ＋１）$^+$。

【０９９９】

ステップＢ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボン酸

【化３９１】



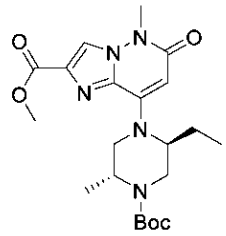
【１０００】

ジオキサン（２００ｍＬ）中のエチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（９．４ｇ、２３．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＫＯＨ水溶液（７．８ｇ、０．１３９ｍｏｌ、５０ｍＬ　Ｈ$_2$Ｏ中）を加え、次いで、Ｎ$_2$下で、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（２．１２ｇ、２．３２ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＸＰｈＯＳ（１．９７ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応混合物を１００℃で３時間撹拌する。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×　２）で抽出する。合わせた有機層を廃棄し、且つ塩酸水溶液で水層をｐＨ＝３～４に酸化し、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ　×　４）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、目標化合物を得た（８．８ｇ、９４％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４０６（Ｍ＋１）$^+$。

【１００１】

ステップＣ：メチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート

【化３９２】



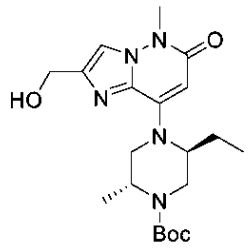
【１００２】

ジオキサン（２００ｍＬ）中の８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボン酸（８ｇ、１９．７５ｍｍｏｌ）、ＭｅＩ（１６．８ｇ、１１８．５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１９．３ｇ、５９．２５ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、８０℃で一晩撹拌する。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（３．９ｇ、４６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４３４（Ｍ＋１）$^+$。

【１００３】

ステップＤ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－エチル－４－（２－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化３９３】



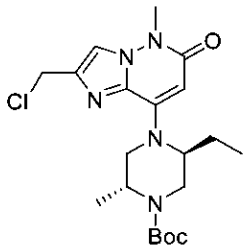
【１００４】

ＥｔＯＨ／ＴＨＦ（２０ｍＬ／４０ｍＬ）中のメチル８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（３．９ｇ、８．９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$NaBH_4$（２．０４ｇ、５３．８ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応物を７０℃で一晩撹拌する。反応混合物をH_2O（８０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ　×　４）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（３．８ｇ、１００％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４０６（Ｍ＋１）$^+$。

【１００５】

ステップＥ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（クロロメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化３９４】



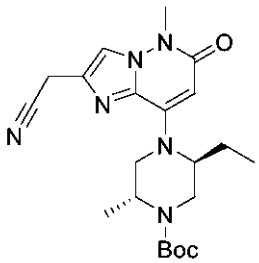
【１００６】

ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－エチル－４－（２－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（３．８ｇ、９．３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＳＯＣｌ$_2$（１．２６ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応物を２０分間撹拌する。反応混合物を、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（３．８ｇ、９６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４２４（Ｍ＋１）$^+$。

【１００７】

ステップＦ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化３９５】



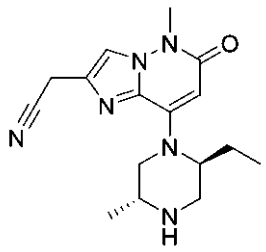
【１００８】

ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（クロロメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（３．８ｇ、９．３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＭＳＣＮ（１．８６ｇ、１８．７６ｍｍｏｌ）を加え、続いてＴＢＡＦ（１．０Ｍ、１８．７６ｍＬ、１８．７６ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応混合物を一晩撹拌する。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（２．７ｇ、６９％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４１５（Ｍ＋１）$^+$。

【１００９】

ステップＧ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３９６】



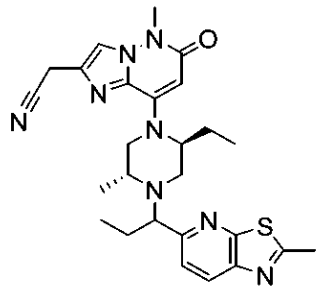
【１０１０】

ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２．６８ｇ、６．４７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＭＳＯＴｆ（２．８８ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応物を３時間撹拌する。ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で反応混合物の反応を停止させ、次いでＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＩＰＡ（３／１、４０ｍＬ　×　６）で抽出する。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（２．２ｇ、１００％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３１５（Ｍ＋１）$^+$

【１０１１】

ステップＨ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２－エチル－５－メチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化３９７】



【１０１２】

ＣＨ$_3$ＣＮ（４ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３１．４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）プロパ－１－オール（４１．６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２．９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６４．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ９８ａ（４ｍｇ）及び化合物Ａ９８ｂ（６ｍｇ）に分離した。

【１０１３】

化合物Ａ９８ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　８．２３（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８（ｓ，　１Ｈ），　７．６９（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６０（ｓ，　１Ｈ），　３．９３（ｓ，　２Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．７１　－　３．５９（ｍ，　３Ｈ），　３．３４　－　３．３１（ｍ，　２Ｈ），　２．９２　－　２．８３（ｍ，　４Ｈ），　２．３１　－　２．２３（ｍ，　１Ｈ），　２．１６　－　１．６４（ｍ，　４Ｈ），　１．

１４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．６８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．６２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５０５（Ｍ＋１）$^{+}$。

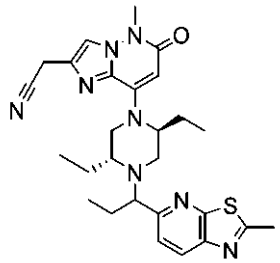
【１０１４】

化合物Ａ９８ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．８３－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．４７－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．０９－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．８１（ｍ，４Ｈ），２．１０－１．７６（ｍ，４Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），０．７１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５０５（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１０１５】

化合物Ａ９９：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

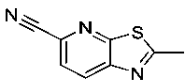
【化３９８】



【１０１６】

ステップＡ：２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル

【化３９９】



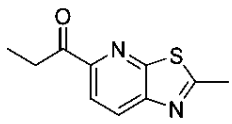
【１０１７】

ＤＭＦ（８ｍＬ）中の５クロロ－２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン（３６８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$ZnCN_2$（７６２ｍｇ、６ｍｍｏｌ）を加え、続いて$Pd(PPh_3)_4$（２３１ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応混合物を、N_2下、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をH_2O（１５ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（２５７ｍｇ、７３．４％）。ＭＳ：Ｍ／ｅ１７６（Ｍ＋１）$^{+}$。

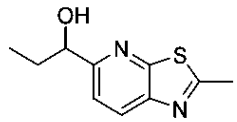
【１０１８】

ステップＢ：１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）プロパ－１－オン

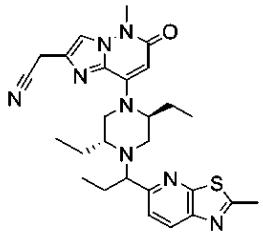
【化４００】



【１０１９】
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル（３８７ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でＥｔＭｇＢｒ（３．０Ｍ、１．４７ｍＬ、４．４２ｍｍｏｌ）を滴下する。加えた後、NH_4Cl水溶液で反応物の反応を停止させ、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ　ｘ　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（９０ｍｇ、１９．８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２０７（Ｍ＋１）$^+$。
【１０２０】
　ステップＣ：１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）プロパ－１－オール
【化４０１】



【１０２１】
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）プロパ－１－オン（９０ｍｇ、０．４３７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$NaBH_4$（１６．６ｍｇ、０．４３７ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、混合物を１０分間撹拌する。H_2O（１０ｍＬ）で反応物の反応を停止させ、次いで、ＭｅＯＨの大部分を除去し、水層を得て、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（９２ｍｇ、１００％）。ＭＳ：Ｍ／ｅ　２０９（Ｍ＋１）$^+$。
【１０２２】
　ステップＤ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル
【化４０２】



【１０２３】
CH_3CN（４ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３２．８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）プロパ－１－オール（４１．６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２．９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６４．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ９９ａ（４ｍｇ）及び化合物Ａ９９ｂ（５ｍｇ）に分離した。
【１０２４】
　化合物Ａ９９ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）

δ 8．22（d，J = 8．4 Hz，1H），7．78（s，1H），7．71（d，J = 8．4 Hz，1H），5．58（s，1H），3．93（s，2H），3．73（s，3H），3．72 － 3．67（m，1H），3．55 － 3．47（m，1H），3．35－3．31（m，2H），3．22 － 3．15（m，1H），2．86（s，3H），2．84 － 2．76（m，1H），2．29 － 2．22（m，1H），2．07 － 1．44（m，6H），1．03（t，J = 7．2 Hz，3H），0．67（t，J = 7．2 Hz，3H），0．59（t，J = 7．2 Hz，3H）ppm。MS： M／e 519（M＋1）$^+$。

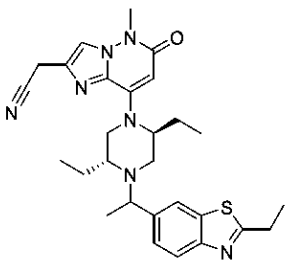
【1025】

化合物A99b（遅い方のピーク）：^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）δ 8．23（d，J = 8．4 Hz，1H），7．78（s，1H），7．62（d，J = 8．4 Hz，1H），5．58（s，1H），3．92（s，2H），3．88 － 3．82（m，1H），3．73（s，3H），3．35－3．31（m，2H），3．29 － 3．26（m，1H），3．08 － 2．93（m，2H），2．87（s，3H），2．44－2．37（m，1H），2．12 － 1．76（m，4H），1．64 － 1．42（m，2H），0．95（t，J = 7．2 Hz，3H），0．77 － 0．66（m，6H） ppm。MS： M／e 519（M＋1）$^+$。

【1026】

化合物A100：2－（8－（（2S，5R）－2，5－ジエチル－4－（1－（2－エチルベンゾ［d］チアゾール－6－イル）エチル）ピペラジン－1－イル）－5－メチル－6－オキソ－5，6－ジヒドロイミダゾ［1，2－b］ピリダジン－2－イル）アセトニトリル

【化403】



【1027】

CH_3CN（3mL）中の2－（8－（（2S，5R）－2，5－ジエチルピペラジン－1－イル）－5－メチル－6－オキソ－5，6－ジヒドロイミダゾ［1，2－b］ピリダジン－2－イル）アセトニトリル（30mg、0．09mmol）の溶液に、1－（2－エチルベンゾ［d］チアゾール－6－イル）エタン－1－オール（19mg、0．09mmol）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（67mg、0．27mmol）及びDIPEA（59mg、0．46mmol）を加える。得られた混合物を、105℃で一晩撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去して、粗生成物を得る。得られた残渣を精製し、分取HPLC（方法A）により化合物A100a（9mg）及び化合物A100b（9mg、40%）に分離した。

【1028】

化合物A100a（早い方のピーク）：^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）δ 7．93（s，1H），7．87（d，J = 8．3 Hz，1H），7．77（s，1H），7．53（d，J = 8．5 Hz，1H），5．60（s，1H），3．91（s，2H），3．89（d，J = 6．4 Hz，1H），3．73（s，3H），3．29 － 3．25（m，3H），3．15（d，J = 7．6 Hz，2H），3．04（d，J = 12．1

Ｈｚ，１Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４２（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），０．６７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５１８（Ｍ＋１）$^{+}$。

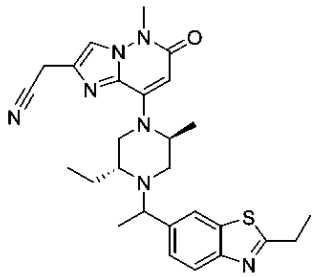
【１０２９】

化合物Ａ１００ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．９７（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｓ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．５４－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．１０（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０４－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．５８（ｍ，３Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），０．５７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５１８（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１０３０】

化合物Ａ１０１：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－４－（１－（２－エチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４０４】



【１０３１】

CH_3CN（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（２－エチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（２０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６２ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を、１０５℃で一晩撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去して、粗生成物を得る。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ１０１ａ（６ｍｇ）及び化合物Ａ１０１ｂ（９ｍｇ）に分離した。

【１０３２】

化合物Ａ１０１ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．９４（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｓ，１Ｈ），４．８９－４．６５（ｍ，３Ｈ），３．９１（ｓ，２Ｈ），３．９０－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．１９－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９０－２

．８２（ｍ，　１Ｈ），　２．４８　－　２．４１（ｍ，　１Ｈ），　１．６０　－　１．５２（ｍ，　２Ｈ），　１．４６（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．４０（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　６Ｈ），　０．７３（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０４（Ｍ＋１）$^{+}$。

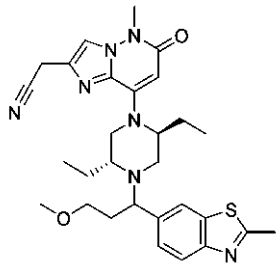
【１０３】

化合物Ａ１０１ｂ（遅い方のピーク）：　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　７．９７（ｓ，　１Ｈ），　７．８４（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８（ｓ，　１Ｈ），　７．５７（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６１（ｓ，　１Ｈ），　５．４０－５．２５（ｍ，　１Ｈ），　４．５２－４．４７（ｍ，　１Ｈ），　３．９３（ｓ，　２Ｈ），　３．７６（ｄ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．５４（ｄ，　Ｊ　＝　１１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．１９　－　３．０９（ｍ，　３Ｈ），　２．７６（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．２５（ｄ，　Ｊ　＝　１１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．７５　－　１．６６（ｍ，　１Ｈ），　１．６２　－　１．５４（ｍ，　１Ｈ），　１．４５（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．３８（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２１（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０７（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１０３４】

化合物Ａ１０２：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（３－メトキシ－１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

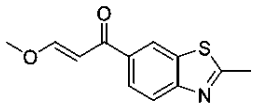
【化４０５】



【１０３５】

ステップＡ：（Ｅ）－３－メトキシ－１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）プロパ－２－エン－１－オン

【化４０６】



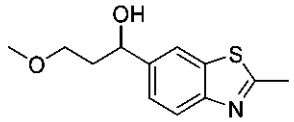
【１０３６】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オン（３８０ｍｇ、２ｍｏｌ）の溶液に、酢酸エチル（１７７ｍｇ、２．４ｍｏｌ）及びＮａＯＭｅ（６Ｍ、０．３４ｍｌ、２ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を５０℃で１時間撹拌する。混合物を０℃に冷却し、ＤＭＦ（１５ｍｌ）中のCH_3I（４５９ｍｇ、３ｍｍｏｌ）の溶液を、混合物にゆっくりと加え、反応物を室温で１時間撹拌する。混合物にH_2O（２０ｍｌ）を加え、ＥＡ（２０ｍＬ　×　３）で抽出し、次いでロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１８０ｍｇ、３８．６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２３４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１０３７】

ステップＢ：３－メトキシ－１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）プロパ－１－オール

【化４０７】



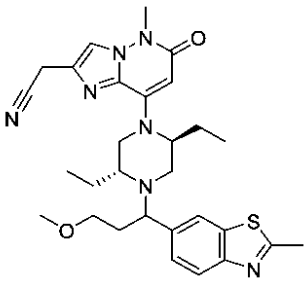
【１０３８】

ＭｅＯＨ中の（Ｅ）－３－メトキシ－１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）プロパ－２－エン－１－オン（２６０ｍｇ、１．１ｍｏｌ）の溶液に、$NaBH_4$（１２８ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を、室温で１５分間撹拌する。混合物に、H_2O（２０ｍｌ）を加え、ＤＣＭ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、且つロータリーエバポレータで濃縮して、残渣を得る。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１６０ｍｇ、１００％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２３８（Ｍ＋１）$^+$。

【１０３９】

ステップＣ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（３－メトキシ－１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４０８】



【１０４０】

CH_3CN（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、３－メトキシ－１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）プロパ－１－オール（３０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１２０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２５８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物をバイアルに密封し、１０５℃で１６時間加熱し、次いで、室温に冷却し、水で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）で化合物Ａ１０２ａ（１ｍｇ）及び化合物Ａ１０２ｂ（１ｍｇ）に分離した。

【１０４１】

化合物Ａ１０２ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　７．９１－７．８９（ｍ，　２Ｈ），　７．７８（ｓ，　１Ｈ），　７．５１－７．４９（ｍ，　１Ｈ），　５．５８（ｓ，　１Ｈ），　３．９２（ｓ，　２Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．２５（ｍ，　２Ｈ），　３．２１－３．１９（ｍ，　４Ｈ），　３．１２（ｍ，　２Ｈ），　２．９７（ｍ，　２Ｈ），　２．８４（ｓ，　３Ｈ），　２．４６（ｍ，　１Ｈ），　２．３６（ｍ，　１Ｈ），　２．０２（ｍ，　２Ｈ），　１．８３（ｍ，　２Ｈ），　１．５６（ｍ，　２Ｈ），　０．９７（ｔ，　Ｊ　＝　７．０

Ｈｚ，３Ｈ），０．７０－０．６８（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５４８（Ｍ＋１）$^{+}$。

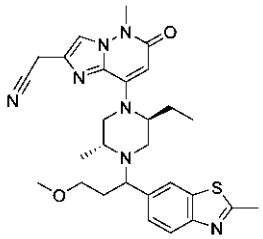
【１０４２】

化合物Ａ１０２ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．９４（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７４－３．７２（ｍ，４Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝１４．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．２７（ｍ，１Ｈ），３．１６（ｍ，５Ｈ），２．９６（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｍ，２Ｈ），１．７８（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｍ，２Ｈ），１．０６－１．０４（ｍ，３Ｈ），０．５５－０．５３（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５４８（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１０４３】

化合物Ａ１０３：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２－エチル－４－（３－メトキシ－１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）プロピル）－５－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

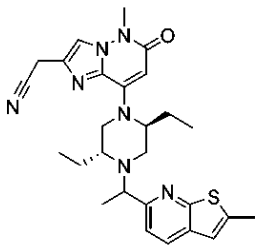
【化４０９】



【１０４４】

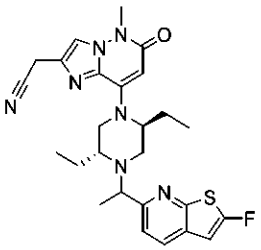
CH_3CN（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、３－メトキシ－１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）プロパ－１－オール（５０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１２０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２５８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物をバイアルに密封し、１０５℃で１６時間加熱し、次いで、室温に冷却し、水で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ × ３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によって精製して、標題化合物を得た（２．８ｍｇ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．９１（ｄ，Ｊ＝３．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｔ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝３．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．８２（ｍ，０．５Ｈ），３．７４（ｄ，Ｊ＝１０．４ Ｈｚ，３Ｈ），３．６７（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｍ，０．５Ｈ），３．３８（ｍ，０．５Ｈ），３．２０（ｍ，１Ｈ），３．１８（ｓ，３Ｈ），３．１２（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｍ，２Ｈ），２．８８（ｓ，０．５Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｄ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，０．５Ｈ），２．３２（ｍ，１．５Ｈ），２．０２（ｍ，１Ｈ），１．８３（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｓ，１Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，１．５Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ），０．５６（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，１．５Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５３４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１０４５】
化合物Ａ１０４：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル
【化４１０】



【１０４６】
ＣＨ$_3$ＣＮ（２ｍｌ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（８５ｍｇ、０．２６ｍｏｌ）、１－（２－メチルチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エタン－１－オール（５０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１８９ｍｇ、０．７８ｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３３４ｍｇ、２．５９ｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、乾燥させ蒸発させる。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～５％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によってさらに精製して、標題化合物を得た（５３ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．０５（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８３（ｄ，　Ｊ　＝　３．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６（ｄｄ，　Ｊ　＝　１８．４，　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０７（ｓ，　１Ｈ），　５．４８（ｓ，　１Ｈ），　４．００（ｄ，　Ｊ　＝　３．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９１（ｔ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．７４（ｔ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．５７（ｓ，　３Ｈ），　３．４２－３．３１（ｍ，　１．５Ｈ），　３．１４（ｄ，　Ｊ　＝　１１．２　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．０３（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　２．９０－２．７８（ｍ，　１Ｈ），　２．６６－２．５７（ｍ，　０．５Ｈ），　２．５５（ｓ，　３Ｈ），　２．４８（ｓ，　１Ｈ），　２．２８（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　２．１６（ｄ，　Ｊ　＝　１１．２　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　１．９９－１．７７（ｍ，　１Ｈ），　１．６８－１．３７（ｍ，　３Ｈ），　１．３０（ｄｄ，　Ｊ　＝　２２．１，　６．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．８７（ｄｔ，　Ｊ　＝　５０．１，　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．５６（ｄｔ，　Ｊ　＝　３３．８，　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０４（Ｍ＋１）$^+$。
【１０４７】
化合物Ａ１０５：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

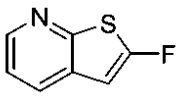
【化４１１】



【１０４８】

ステップＡ：２－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン

【化４１２】



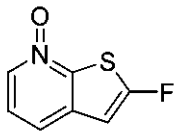
【１０４９】

ＴＨＦ（１５ｍｌ）中のチエノ［２，３－ｂ］ピリジン（１．２ｇ、８．８９ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2下、－６０℃でｎ－ＢｕＬｉ（１．６Ｍ、６．９４ｍｌ、１１．１１ｍｍｏｌ）を滴下し、６０分間撹拌する。－６０℃で、ＮＦＳＩ（５．６ｇ、１７．７８ｍｍｏｌ）を上記溶液に加える。反応物を室温まで自然に温め、室温で一晩撹拌する。食塩水（３０ｍｌ）で溶液の反応を停止させ、次いで、ＥＡ（１０ｍｌ　×　２）で抽出する。有機層を乾燥させ、濃縮する。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～５％　ＥＡ／ＰＥ）で精製して、標題化合物を得た（４１０ｍｇ、３０％）。ＭＳ：Ｍ／ｅ　１５４（Ｍ＋１）$^+$。

【１０５０】

ステップＢ：２－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン７－オキシド

【化４１３】



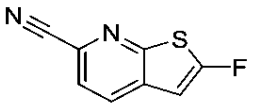
【１０５１】

ＤＣＭ（１０ｍｌ）中の２－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン（５２０ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ）及びｍＣＰＢＡ（１．１８ｇ、６．８２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で一晩撹拌する。反応物を食塩水（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物を得た（５００ｍｇ、８７％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１７０（Ｍ＋１）$^+$。

【１０５２】

ステップＣ：２－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボニトリル

【化４１４】



【１０５３】

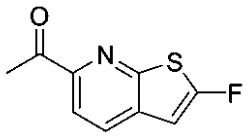
ＭｅＣＮ（１０ｍｌ）中の２－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン７－オキシド（５００ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）、ＴＭＳＣＮ（８７９ｍｇ、８．８８ｍｍｏｌ）、ジメチ

ルカルバモイルクロリド（９５９ｍｇ、８．８８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（８９６ｍｇ、８．８８ｍｍｏｌ）の溶液を、７０℃で６．５時間撹拌する。溶液をＥｔＯＡｃ（１５ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（５～２０％　ＥＡ／ＰＥ）で精製して、標題化合物を得た（４１０ｍｇ、７８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１７９（Ｍ＋１）$^+$。

【１０５４】

ステップＤ：１－（２－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エタン－１－オン

【化４１５】



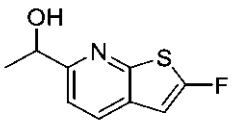
【１０５５】

ＴＨＦ（４ｍｌ）中の２－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボニトリル（４１０ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）、ＭｅＭｇＢｒ（１Ｍ、３．４６ｍ、，３．４６ｍｍｏｌ）及びＣｕＢｒ（３３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2下、６０℃で一晩撹拌する。溶液をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１０％　ＥＡ／ＰＥ）により精製して、標題化合物を得た（１７０ｍｇ、３８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９６（Ｍ＋１）$^+$。

【１０５６】

ステップＥ：１－（２－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エタン－１－オール

【化４１６】



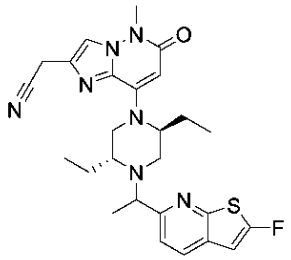
【１０５７】

ＭｅＯＨ（２ｍｌ）中の１－（２－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エタン－１－オン（１７０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）及び$NaBH_4$（３３．１ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃で４０分間撹拌する。溶液をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ　×　２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固し、標題化合物を得て（１７０ｍｇ、９９％），これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１９８（Ｍ＋１）$^+$。

【１０５８】

ステップＦ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４１７】



【１０５９】

ＣＨ$_3$ＣＮ（２ｍｌ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（８３．２ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、１－（２－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エタン－１－オール（５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１８５ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３２７ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ）で洗浄する。有機層を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）で化合物Ａ１０５ａ（２０ｍｇ）及び化合物Ａ１０５ｂ（２０ｍｇ）にさらに分離した。

【１０６０】

化合物Ａ１０５ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．１１（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝４．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｓ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｑ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），３．４４－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝９．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．４８（ｓ，１Ｈ），２．１６（ｄ，Ｊ＝１１．６ Ｈｚ，１Ｈ），１．９１－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．３３（ｍ，３Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，３Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．５３（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５０８（Ｍ＋１）$^+$。

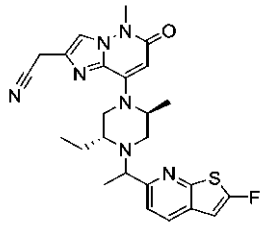
【１０６１】

化合物Ａ１０５ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．１１（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝４．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｓ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．３０－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．１５（ｄ，Ｊ＝１２．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），２．４９（ｓ，１Ｈ），２．３０（ｄ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，３Ｈ），０．８１（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ），０．６２（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５０８（Ｍ＋１）$^+$。

【１０６２】

化合物Ａ１０６：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－４－（１－（２－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４１８】



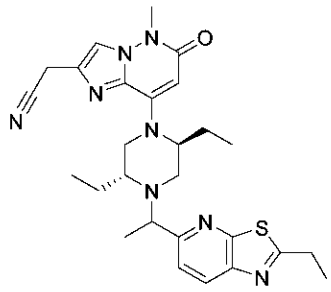
【１０６３】

ＣＨ$_3$ＣＮ（２ｍｌ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（８０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、１－（２－フルオロチエノ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル）エタン－１－オール（５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１８５ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３２７ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ）で洗浄する。有機層を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）で精製して、標題化合物を得た（６８ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．１１（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　３．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８３（ｄ，　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５９（ｄｄ，　Ｊ　＝　２３．４，　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０７（ｔ，　Ｊ　＝　４．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５０（ｄ，　Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４０－４．１０（ｍ，　２Ｈ），　４．００（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９３（ｑ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．７７（ｑ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．５８（ｓ，　３Ｈ），　３．３９（ｄ，　Ｊ　＝　１０．５　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．１８（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．０２（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　２．９０（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．８，　４．１　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　２．７３－２．６２（ｍ，　１Ｈ），　２．３２（ｓ，　０．５Ｈ），　２．０９（ｄ，　Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　１．６２－１．３６（ｍ，　２Ｈ），　１．３１（ｄｄ，　Ｊ　＝　１４．７，　６．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２１（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　１．１０（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１．５Ｈ），　０．９７（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１．５Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９４（Ｍ＋１）$^+$。

【１０６４】

化合物Ａ１０７：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－エチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

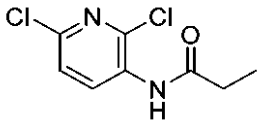
【化４１９】



【１０６５】

ステップＡ：Ｎ－（２，６－ジクロロピリジン－３－イル）プロパンアミド

【化４２０】



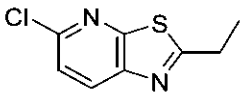
【１０６６】

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の２，６－ジクロロピリジン－３－アミン（１ｇ、６．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（３．５ｇ、９．２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．４ｇ、１８．５ｍｏｌ）及びプロピオン酸（０．９ｇ、　１２．２ｍｏｌ）を加える。混合物を５０℃で一晩撹拌する。反応物をＥＡで希釈し、水で洗浄する。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１ｇ、７４％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２１９（Ｍ＋１）$^+$。

【１０６７】

　ステップＢ：５クロロ－２－エチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン

【化４２１】



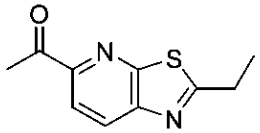
【１０６８】

トルエン（１５ｍＬ）中のＮ－（２，６－ジクロロピリジン－３－イル）プロパンアミド（１ｇ、４．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ローソン試薬（０．９３ｇ、２．３ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を１００℃で１時間撹拌する。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（０．５ｇ、４５％）。ＭＳ：Ｍ／ｅ　１９９（Ｍ＋１）$^+$。

【１０６９】

　ステップＣ：１－（２－エチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オン

【化４２２】



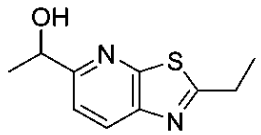
【１０７０】

トルエン（２０ｍＬ）中の５クロロ－２－エチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン（０．５ｇ、５．７ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（３．１ｇ、８．５ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（３９９ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下、１００℃で１６時間撹拌する。溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、且つ得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（０．２ｇ、３８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２０７（Ｍ＋１）$^+$

【１０７１】

ステップＤ：１－（２－エチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オール

【化４２３】



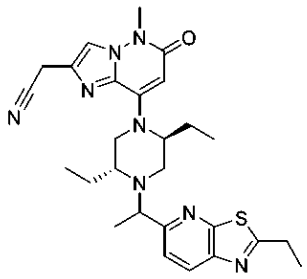
【１０７２】

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の１－（２－エチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オン（０．２ｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＮａＢＨ$_4$（３７ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で５分間撹拌する。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（１７０ｍｇ、８５％）。ＭＳ：Ｍ／ｅ　２０９（Ｍ＋１）$^+$。

【１０７３】

ステップＥ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－エチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４２４】



【１０７４】

ＣＨ$_3$ＣＮ（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（２－エチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オール（６４ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１１１ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１９６ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を、１０５℃で一晩撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得て（粗製）、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ１０７ａ（１７ｍｇ）及び化合物Ａ１０７ｂ（１６ｍｇ）にさらに分離した。

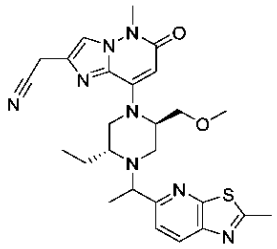
【１０７５】

化合物Ａ１０７ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　８．２４（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８３　－　７．７１（ｍ，　２Ｈ），　５．６０（ｓ，　１Ｈ），　３．９３（ｓ，　２Ｈ），　３．９１　－　３．８３（ｍ，　１Ｈ），　３．７３（ｓ，　３Ｈ），　３．５５（ｄ，　Ｊ　＝　１３．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３３－３．３０（ｍ，　２Ｈ），　３．１８（ｑ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．８０（ｓ，　１Ｈ），　２．３１（ｓ，　１Ｈ），　２．０８　－　１．５２（ｍ，　４Ｈ），　１．４７（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．４１（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０５（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６３（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５１９（Ｍ＋１）$^+$。

【１０７６】
化合物Ａ１０７ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ８．２４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｑ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝１１．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．３３－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．１８（ｑ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．０７－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．１５－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．５０－１．３８（ｍ，６Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．７１（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５１９（Ｍ＋１）$^{+}$。

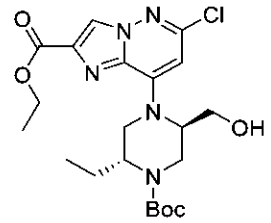
【１０７７】
化合物Ａ１０８：２－（８－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－２－（メトキシメチル）－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４２５】



【１０７８】
ステップＡ：エチル８－（（２Ｒ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－エチル－２－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－１－イル）－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート

【化４２６】

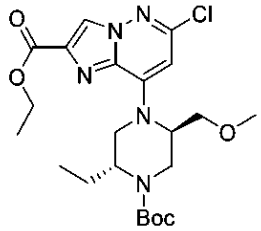


【１０７９】
ＣＨ$_{3}$ＣＮ（６０ｍＬ）中のエチル８－ブロモ－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（６．１ｇ、２０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－２－エチル－５－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４．８８ｇ、２０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（４．７５ｇ、４０ｍｍｏｌ）を加える。反応物を密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＨ$_{2}$Ｏ（２００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ × ２）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（５ｇ、５３％）。ＭＳ： Ｍ／ｅ ４６８（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１０８０】
ステップＢ：エチル８－（（２Ｒ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－エチル－２－（メトキシメチル）ピペラジン－１－イル）－６－クロロイミダゾ［１

，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート

【化４２７】



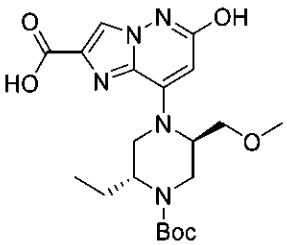
【１０８１】

ＴＨＦ（４０ｍＬ）中のエチル８－（（２Ｒ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－エチル－２－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－１－イル）－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（２．３４ｇ、５ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で６０％　ＮａＨを含む油（６００ｍｇ、１５ｍｍｏｌ）を少しずつ加える。３０分後、CH_3I（３．５５ｇ、２５ｍｍｏｌ）を加え、室温で反応混合物を３時間撹拌する。反応物を５０℃に一晩温める。混合物を室温に冷却し、クエン酸溶液／水（１０ｍＬ／４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ　×　３）で抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た（２．４ｇ、粗製）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４８２（Ｍ＋１）$^+$。

【１０８２】

ステップＣ：８－（（２Ｒ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－エチル－２－（メトキシメチル）ピペラジン－１－イル）－６－ヒドロキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボン酸

【化４２８】



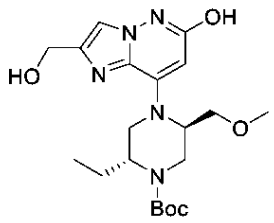
【１０８３】

ジオキサン（２０ｍＬ）中のエチル８－（（２Ｒ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－エチル－２－（メトキシメチル）ピペラジン－１－イル）－６－クロロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボキシレート（２．４ｇ、５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＫＯＨ水溶液（１．６８ｇ、３０ｍｍｏｌ、１０ｍＬ　H_2O中）を加える。次いで、N_2下で、$Pd_2(dba)_3$（４５８ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ（４２４ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応混合物を１００℃で３時間撹拌する。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）に注ぎ、ｄｃｍ（６０ｍＬ　×　２）で抽出する。水層を収集し、飽和クエン酸でｐＨ＝３～４に酸化する。沈殿物を形成させ、濾過し、乾燥させて、標題化合物を得た（１．８５ｇ、ツーステップ８５％）。ＭＳ：Ｍ／ｅ　４３６（Ｍ＋１）$^+$。

【１０８４】

ステップＤ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－２－エチル－４－（６－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－５－（メトキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化４２９】



【１０８５】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の８－（（２Ｒ，５Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－エチル－２－（メトキシメチル）ピペラジン－１－イル）－６－ヒドロキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルボン酸（１．８５ｇ、４．２５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＣＤＩ（１．０３ｇ、６．３７ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を室温で２時間撹拌する。

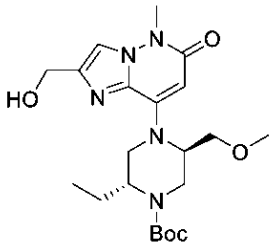
【１０８６】

別のバイアルに、ＴＨＦ／H_2O（２０ｍＬ／１６ｍＬ）中の$NaBH_4$（４８４ｍｇ、１２．７５ｍｍｏｌ）を充填する。次いで、第１の混合物を、０℃で$NaBH_4$溶液に滴下する。加えた後、反応物を室温で１時間撹拌する。飽和クエン酸溶液で反応物を停止させ、ＥＡ（６０ｍＬ　×　３）で抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た（１．７６ｇ、粗製、９８％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４２２（Ｍ＋１）$^+$。

【１０８７】

ステップＥ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－２－エチル－４－（２－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－５－（メトキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化４３０】



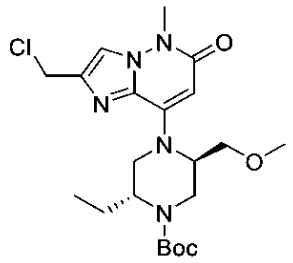
【１０８８】

CH_3CN（１８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－２－エチル－４－（６－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－５－（メトキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．７６ｇ、４．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＭＤＳ（８０５ｍｇ、５ｍｍｏｌ）を加える。反応物を８０℃で３０分間加熱し、クロロ（クロロメチル）ジメチルシラン（７１５ｍｇ、５ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を、８０℃で１６時間加熱する。混合物を、減圧下で濃縮乾固する。残渣をＤＭＳＯ（２５ｍＬ）に溶解し、ＫＦ溶液（１．７ｇ、２９．２６ｍｍｏｌ）を加える。反応物を１００℃で１時間加熱する。ＤＭＳＯの大部分を濃縮して除去する。残渣を水で希釈し、ＥＡ（６０ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１．１６ｇ、ツーステップ６３％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４３６（Ｍ＋１）$^+$。

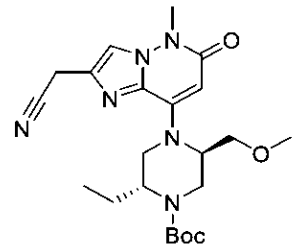
【１０８９】

ステップＦ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－４－（２－（クロロメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－

２－エチル－５－（メトキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート
【化４３１】

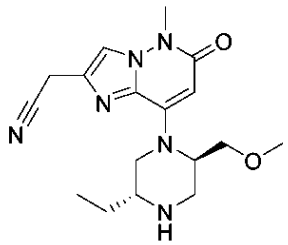


【１０９０】
CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－２－エチル－４－（２－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－５－（メトキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．１６ｇ、２．６６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$SOCl_2$（３５０ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応物を２０分間撹拌する。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、ＤＣＭ（６０ｍＬ　×　２）で抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（１．２ｇ、粗製）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４５４（Ｍ＋１）$^+$。
【１０９１】
　ステップＧ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－４－（２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２－エチル－５－（メトキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート
【化４３２】



【１０９２】
CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－４－（２－（クロロメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２－エチル－５－（メトキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、２．６６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＭＳＣＮ（０．５３ｇ、５．３２ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＭＤＳ（１．０Ｍ、５．３ｍＬ、５．３ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応混合物を一晩撹拌する。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（７００ｍｇ、ツーステップ５９％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４４５（Ｍ＋１）$^+$。
【１０９３】
　ステップＨ：２－（８－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－２－（メトキシメチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４３３】



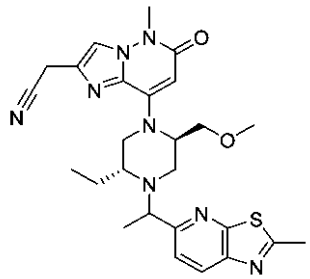
【１０９４】

ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－４－（２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２－エチル－５－（メトキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．７ｇ、１．５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＭＳＯＴｆ（０．７ｇ、３．１５ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応物を３時間撹拌する。ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で反応混合物の反応を停止させ、次いでＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＩＰＡ（３／１、４０ｍＬ　×　６）で抽出する。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（０．５ｇ、９２％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３４５（Ｍ＋１）$^+$

【１０９５】

ステップＩ：２－（８－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－２－（メトキシメチル）－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４３４】



【１０９６】

ＣＨ$_3$ＣＮ（２ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－２－（メトキシメチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オール（４０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７４ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１２９ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（ＥＡ）により精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ１０８ａ（９ｍｇ）及び化合物Ａ１０８ｂ（９ｍｇ）にさらに分離した。

【１０９７】

化合物Ａ１０８ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　８．２０（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７（ｓ，　１Ｈ），　７．７１（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６８（ｓ，　１Ｈ），　３．９２（ｓ，　２Ｈ），　３．８９　－　３．８２（ｍ，　１Ｈ），　３．７２（ｓ，　３Ｈ），　３．６８　－　３．５６（ｍ，　２Ｈ），　３．５３　－３．４４（ｍ，　１Ｈ），

３．３５　－３．３１（ｍ，　２Ｈ），　３．２３　－　３．１７（ｍ，　１Ｈ），　３．１３（ｓ，　３Ｈ），　２．８４（ｓ，　３Ｈ），　２．８３　－　２．７７（ｍ，　１Ｈ），　２．４０　－　２．３０（ｍ，　１Ｈ），　１．８０　－　１．６５（ｍ，　１Ｈ），　１．６０　－　１．４８（ｍ，　１Ｈ），　１．３８（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．０１（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５２１（Ｍ＋１）$^{+}$。

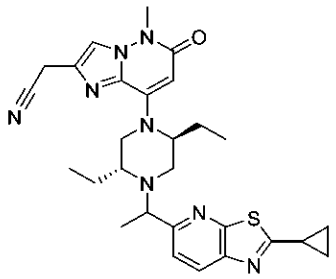
【１０９８】

化合物Ａ１０８ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　８．２１（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７（ｓ，　１Ｈ），　７．６８（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６７（ｓ，　１Ｈ），　４．０８　－　３．９９（ｍ，　１Ｈ），　３．９１（ｓ，　２Ｈ），　３．８９　－　３．８２（ｍ，　１Ｈ），　３．７９　－　３．７３（ｍ，　１Ｈ），　３．７２（ｓ，　３Ｈ），　３．３５　－３．３１（ｍ，　５Ｈ），　３．２９　－　３．２１（ｍ，　１Ｈ），　３．１５　－　３．０８（ｍ，　１Ｈ），　３．０３　－　２．９４（ｍ，　１Ｈ），　２．８４（ｓ，　３Ｈ），　２．４４　－　２．３２（ｍ，　１Ｈ），　１．６５　－　１．５５（ｍ，　２Ｈ），　１．４０（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６８（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５２１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１０９９】

化合物Ａ１０９：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（２－シクロプロピルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

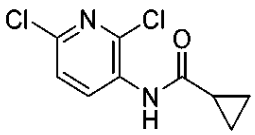
【化４３５】



【１１００】

ステップＡ：Ｎ－（２，６－ジクロロピリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド

【化４３６】



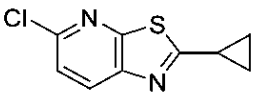
【１１０１】

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の２，６－ジクロロピリジン－３－アミン（１ｇ、６．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（３．５ｇ、９．２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．４ｇ、１８．５ｍｏｌ）及びシクロプロパンカルボン酸（１．０５ｇ、１２．２ｍｏｌ）を加える。混合物を５０℃で一晩撹拌する。反応物をＥＡで希釈し、水で洗浄する。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１．２ｇ、粗製）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２３１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１１０２】

ステップＢ：５クロロ－２－シクロプロピルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン

【化４３７】



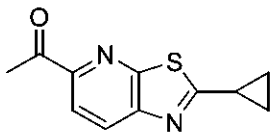
【１１０３】

トルエン（１５ｍＬ）中のＮ－（２，６－ジクロロピリジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１．２ｇ、５．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ローソン試薬（１．０５ｇ、２．５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を１００℃で１時間撹拌する。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（０．７ｇ）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２１１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１１０４】

ステップＣ：１－（２－シクロプロピルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オン

【化４３８】



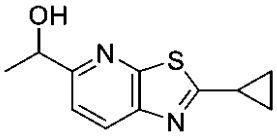
【１１０５】

トルエン（２０ｍＬ）中の５クロロ－２－シクロプロピルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン（０．７ｇ、３．３ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（１．８ｇ、５ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（２３１ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下、１００℃で１６時間撹拌する。溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、且つ得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（０．１７ｇ）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２１８（Ｍ＋１）$^{+}$

【１１０６】

ステップＤ：１－（２－シクロプロピルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オール

【化４３９】



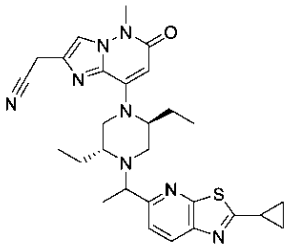
【１１０７】

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の１－（２－シクロプロピルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オン（０．２ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で$NaBH_4$（３４ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で５分間撹拌する。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（１６０ｍｇ、８５％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２２０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１１０８】

ステップＥ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（２－シクロプロピルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４４０】



【１１０９】

ＣＨ$_3$ＣＮ（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（２－シクロプロピルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オール（６７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１１１ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１９６ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を、１０５℃で一晩撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得て（粗製）、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ１０９ａ（１３ｍｇ）及び化合物Ａ１０９ｂ（１９ｍｇ）にさらに分離した。

【１１１０】

化合物Ａ１０９ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．１４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｑ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝１２．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．３７－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．７８（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．５２－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｄ，Ｊ＝１２．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．０７－１．４７（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ），１．３４－１．１５（ｍ，４Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ），０．６２（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５３１（Ｍ＋１）$^+$。

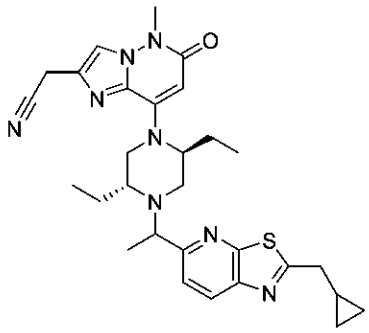
【１１１１】

化合物Ａ１０９ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．１５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），４．０４（ｑ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．３９－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．５３－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３９（ｄ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－１．４９（ｍ，５Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，３Ｈ），１．３４－１．１８（ｍ，４Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．７１（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５３１（Ｍ＋１）$^+$。

【１１１２】

化合物Ａ１１０：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（２－（シクロプロピルメチル）チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

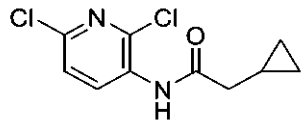
【化４４１】



【１１１３】

ステップＡ：２－シクロプロピル－Ｎ－（２，６－ジクロロピリジン－３－イル）アセトアミド

【化４４２】



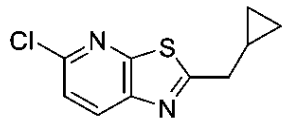
【１１１４】

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の２，６－ジクロロピリジン－３－アミン（１ｇ、６．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（３．５ｇ、９．２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．４ｇ、１８．５ｍｏｌ）及び２－シクロプロピル酢酸（１．２ｇ、１２．２ｍｏｌ）を加える。混合物を５０℃で一晩撹拌する。反応物をＥＡで希釈し、水で洗浄する。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１ｇ、６６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２４５（Ｍ＋１）$^+$。

【１１１５】

ステップＢ：５クロロ－２－（シクロプロピルメチル）チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン

【化４４３】



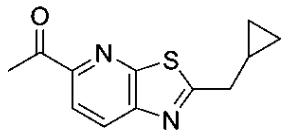
【１１１６】

トルエン（１５ｍＬ）中の２－シクロプロピル－Ｎ－（２，６－ジクロロピリジン－３－イル）アセトアミド（１ｇ、４．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ローソン試薬（０．８５ｇ、２．１ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で、得られた混合物を１時間撹拌する。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（０．３ｇ）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２２５（Ｍ＋１）$^+$。

【１１１７】

ステップＣ：１－（２－（シクロプロピルメチル）チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オン

【化４４４】



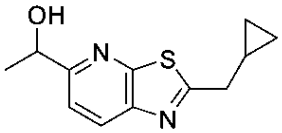
【１１１８】

トルエン（１０ｍＬ）中の５クロロ－２－（シクロプロピルメチル）チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン（０．３ｇ、１．３ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（０．７２ｇ、２ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（９１ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下、１００℃で１６時間撹拌する。溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、且つ得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（０．１６ｇ、５１％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２３２（Ｍ＋１）$^+$

【１１１９】

ステップＤ：１－（２－（シクロプロピルメチル）チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オール

【化４４５】



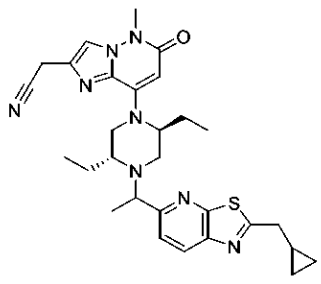
【１１２０】

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の１－（２－（シクロプロピルメチル）チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オン（０．１６ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＮａＢＨ$_4$（２６ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で５分間撹拌する。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得た（１４０ｍｇ、８７％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２３４（Ｍ＋１）$^+$。

【１１２１】

ステップＥ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（１－（２－（シクロプロピルメチル）チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４４６】



【１１２２】

ＣＨ$_3$ＣＮ（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（２－（シクロプロピルメチル）チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オール（７１ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（

１１１ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１９６ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を、１０５℃で一晩撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得て（粗製）、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によってさらに精製して、標題化合物Ａ１１０ａ（１１ｍｇ）及び化合物Ａ１１０ｂ（１１ｍｇ）を得た。

【１１２３】

化合物Ａ１１０ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ８．２２（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．７３（ｍ，２Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝１３．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．３７－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｄ，Ｊ＝１０．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝１２．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｄ，Ｊ＝１２．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．０７－１．４７（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．３０－１．１５（ｍ，１Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ），０．７５－０．５３（ｍ，５Ｈ），０．３９（ｄ，Ｊ＝４．６ Ｈｚ，２Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５４５（Ｍ＋１）$^{+}$。

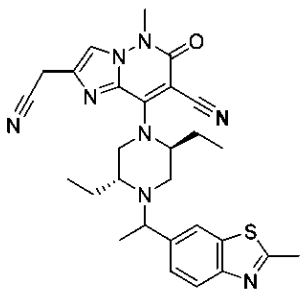
【１１２４】

化合物Ａ１１０ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ８．２３（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｓ，１Ｈ），４．１３－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．３６－３．３０（ｍ，３Ｈ），３．０８－２．８９（ｍ，４Ｈ），２．４８－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．１４－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，３Ｈ），１．３５－１．０６（ｍ，１Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ），０．７８－０．６０（ｍ，５Ｈ），０．３９（ｄ，Ｊ＝４．７ Ｈｚ，２Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５４５（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１１２５】

化合物Ａ１１１：２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル

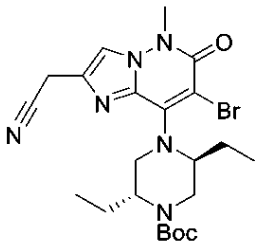
【化４４７】



【１１２６】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（７－ブロモ－２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化４４８】



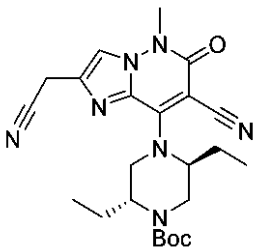
【１１２７】

ＣＨ$_3$ＣＮ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＢＳ（２４８ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を室温で５分間撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（５１０ｍｇ、８４％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５０７（Ｍ＋１）$^+$。

【１１２８】

ステップＢ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（７－シアノ－２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－カルボキシレート

【化４４９】



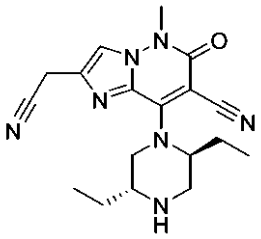
【１１２９】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（７－ブロモ－２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（３５０ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１２４ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液。得られた混合物を、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（２８０ｍｇ）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４５４（Ｍ＋１）$^+$

【１１３０】

ステップＣ：２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル

【化４５０】



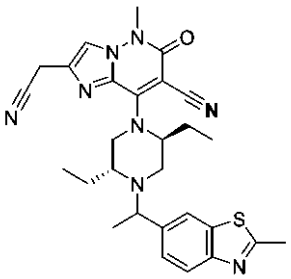
【１１３１】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（７－シアノ－２－（シアノメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）－２，５－ジエチルピペラジン－１－カルボキシレート（０．２８ｇ、１．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（３ｍｌ）を加える。反応混合物を室温で３時間撹拌し，濃縮乾固する。得られた残渣を水に溶解する。飽和Na_2CO_3水溶液で水層のｐＨを９～１０に調節し、ＤＣＭ／ＩＰＡ（１／４）で抽出する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（１２０ｍｇ、６１％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３５４（Ｍ＋１）$^+$。

【１１３２】

ステップＤ：２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル

【化４５１】



【１１３３】

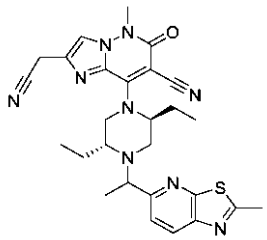
CH_3CN（３ｍＬ）中の２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル（４０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（６５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（８０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１５０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を、１０５℃で一晩撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得て（粗製）、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によってさらに精製し、標題化合物を得た（１０ｍｇ）。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．９９ － ７．９１（ｍ，１Ｈ），７．８９ － ７．７６（ｍ，２Ｈ），７．５９ － ７．５２（ｍ，１Ｈ），５．９７ － ５．０５（ｍ，１Ｈ），４．７８ － ４．２６（ｍ，１Ｈ），４．１５ － ３．８６（ｍ，３Ｈ），３．８４ － ３．６８（ｍ，４Ｈ），３．２７ － ２．９０（ｍ，２Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．５５ － ２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２４ － １．５１（ｍ，４Ｈ），１．４３ － １．３１（ｍ，３Ｈ），０．９８ － ０．８４（ｍ，３Ｈ），０．７５ － ０．４７（ｍ，３Ｈ）

ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５２９（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１１３４】

化合物Ａ１１２：２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル

【化４５２】



【１１３５】

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－（７－ブロモ－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（４５ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（８５ｍｇ、０．７２６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（４５ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下、１００℃で１６時間撹拌する。混合物をＥＡ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水（５ｍＬ × ３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）で化合物Ａ１１２ａ（１１ｍｇ）及び化合物Ａ１１２ｂ（１０ｍｇ）にさらに分離した。

【１１３６】

化合物Ａ１１２ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．２３（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．０５ － ５．４１（ｍ，１Ｈ），４．５０ － ３．９９（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．９３ － ３．８３（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．２７ － ２．９９（ｍ，２Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．３８ － ２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１７ － １．４７（ｍ，４Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，３Ｈ），１．０２ － ０．８０（ｍ，３Ｈ），０．７８ － ０．６２（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５３０（Ｍ＋１）$^{+}$。

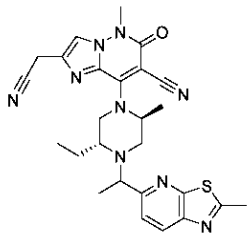
【１１３７】

化合物Ａ１１２ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．２５（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．３６ － ４．５０（ｍ，１Ｈ），４．１６ － ３．９２（ｍ，３Ｈ），３．８９ － ３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．２４ － ２．９５（ｍ，２Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．５４ － ２．２０（ｍ，２Ｈ），２．１８ － １．３４（ｍ，７Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．５７（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５３０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１１３８】

化合物Ａ１１３：２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル

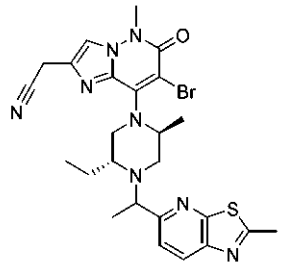
【化４５３】



【１１３９】

ステップＡ：２－（７－ブロモ－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４５４】



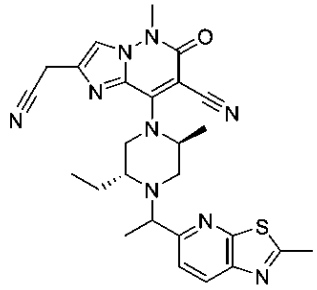
【１１４０】

ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（１５０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＮＢＳ（６０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１６時間撹拌する。混合物をＥＡ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水（５ｍＬ　×　３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（５５ｍｇ、３１％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５６９，５７１（Ｍ＋１）$^+$。

【１１４１】

ステップＢ：２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル

【化４５５】



【１１４２】

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－（７－ブロモ－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチ

ル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（４５ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（３７ｍｇ、０．３１７ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１８ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下、１００℃で１６時間撹拌する。混合物をＥＡ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水（５ｍＬ　×　３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）で化合物Ａ１１３ａ（４ｍｇ）及び化合物Ａ１１３ｂ（４ｍｇ）に分離した。

【１１４３】

化合物Ａ１１３ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　８．２５（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８７（ｓ，　１Ｈ），　７．７５（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．２２　－　５．０３（ｍ，　２Ｈ），　４．８７　－　４．２０（ｍ，　１Ｈ），　４．０７（ｑ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９９　－　３．９１（ｍ，　１Ｈ），　３．９０　－　３．７８（ｍ，　１Ｈ），　３．７４（ｓ，　３Ｈ），　３．１７（ｄ，　Ｊ　＝　１１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．９９　－　２．９０（ｍ，　１Ｈ），　２．８６（ｓ，　３Ｈ），　２．４８（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．６４　－　１．４８（ｍ，　５Ｈ），　１．４４（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６４（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５１６（Ｍ＋１）$^+$。

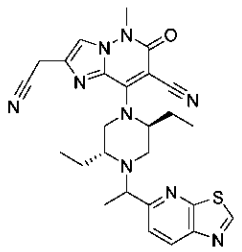
【１１４４】

化合物Ａ１１３ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　８．２３（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８８（ｓ，　１Ｈ），　７．８０（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４７　－　５．０１（ｍ，　２Ｈ），　４．１５　－　４．００ｍ、　１Ｈ），　３．９９　－　３．８６（ｍ，　２Ｈ），　３．７５（ｓ，　３Ｈ），　３．２９　－　３．２１（ｍ，　２Ｈ），　３．０８　－　２．９４（ｍ，　１Ｈ），　２．８６（ｓ，　３Ｈ），　２．２２（ｄ，　Ｊ　＝　１２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．６３　－　１．５３（ｍ，　２Ｈ），　１．４７　－　１．３６（ｍ，　６Ｈ），　０．９５（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５１６（Ｍ＋１）$^+$。

【１１４５】

化合物Ａ１１４：２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル

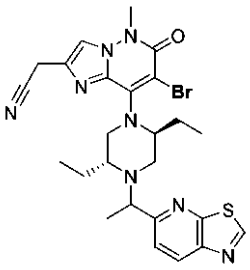
【化４５６】



【１１４６】

ステップＡ：２－（７－ブロモ－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４５７】



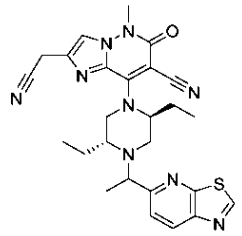
【１１４７】

ＣＨ$_3$ＣＮ（３ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（８０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＢＳ（３５ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を室温で５分間撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た（７００ｍｇ、７６％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４９０（Ｍ＋１）$^+$。

【１１４８】

ステップＢ：２－（シアノメチル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－７－カルボニトリル

【化４５８】



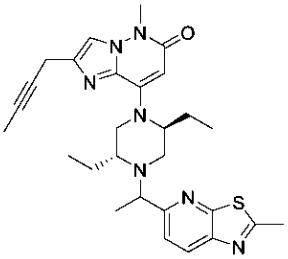
【１１４９】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－（７－ブロモ－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（７０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（１４４ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）及びＰＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（４３ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）の溶液。得られた混合物を、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得て（粗製）、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によってさらに精製し、標題化合物を得た（７ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　９．３５（ｓ，　１Ｈ），　８．４４（ｔ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９３　－　７．７５（ｍ，　２Ｈ），　５．９９　－　５．１２（ｍ，　１Ｈ），　４．８０　－　４．２６（ｍ，　１Ｈ），　４．１６　－　３．８１（ｍ，　４Ｈ），　３．７５（ｓ，　３Ｈ），　３．３１　－　２．７５（ｍ，　２Ｈ），　２．５３　－　２．１０（ｍ，　２Ｈ），　２．０５　－　１．５１（ｍ，　３Ｈ），　１．４９　－　１．２８（ｍ，　３Ｈ），　１．０２　－　０．４９（ｍ，　６Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５１６（Ｍ＋１）$^+$。

【１１５０】

化合物Ａ１１５：２－（ブタ－２－イン－１－イル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化４５９】



【１１５１】

ＣＨ$_3$ＣＮ（３ｍＬ）中の２－（ブタ－２－イン－１－イル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン（３０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オール（１７ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（６４ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を、１０５℃で一晩撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去して、粗生成物を得る。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ１１５ａ（９ｍｇ）及び化合物Ａ１１５ｂ（９ｍｇ、４０％）に分離した。

【１１５２】

化合物Ａ１１５ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．２２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｑ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．５６－３．４９（ｍ，３Ｈ），３．３６－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｄ，Ｊ＝１１．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｄ，Ｊ＝１２．０ Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．７９（ｔ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，３Ｈ），１．７４－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ），０．６１（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５１８（Ｍ＋１）$^+$。

【１１５３】

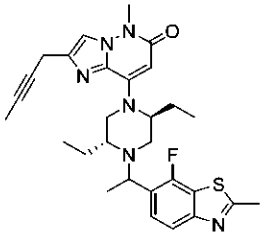
化合物Ａ１１５ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．２３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｑ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ，２Ｈ），３．４１－３．３２（ｍ，３Ｈ），２．９９（ｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｔ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，３Ｈ），１．６３－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，３Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．６９（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５１８（Ｍ＋１）$^+$。

【１１５４】

化合物Ａ１１６：２－（ブタ－２－イン－１－イル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５

－ジエチル－４－（１－（７－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン

【化４６０】



【１１５５】

ＣＨ$_3$ＣＮ（５ｍＬ）中の２－（ブタ－２－イン－１－イル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（５－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（１２２ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（２１３ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３７８ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）を加える。得られた混合物を、１０５℃で一晩撹拌する。減圧下で反応溶媒を除去する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得て（粗製）、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ１１６ａ（１９ｍｇ）及び化合物Ａ１１６ｂ（１１ｍｇ）にさらに分離した。

【１１５６】

化合物Ａ１１６ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ７．７５（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），５．５７（ｓ，１Ｈ），４．８４－４．４５（ｍ，１Ｈ），４．３０（ｑ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝２．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｄ，Ｊ＝３．３ Ｈｚ，２Ｈ），３．０３－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ），２．３８（ｓ，１Ｈ），２．１４－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．７８（ｔ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，３Ｈ），１．６２－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５３５（Ｍ＋１）$^+$。

【１１５７】

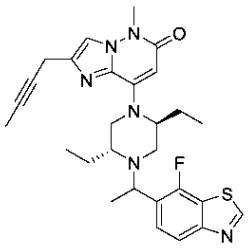
化合物Ａ１１６ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ７．８１－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），５．５７（ｓ，１Ｈ），４．８２－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．５１（ｔ，Ｊ＝１１．２ Ｈｚ，３Ｈ），３．２７－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝１２．３ Ｈｚ，１Ｈ），１．９５（ｓ，１Ｈ），１．７８（ｔ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，３Ｈ），１．７４－１．５１（ｍ，３Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ），０．５８（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５３５（Ｍ＋１）$^+$。

【１１５８】

化合物Ａ１１７：２－（ブタ－２－イン－１－イル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オ

ン

【化４６１】



【１１５９】

ＣＨ$_3$ＣＮ（３ｍｌ）中の２－（ブタ－２－イン－１－イル）－８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６（５Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、１－（７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（１１６ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（２１４ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３７８ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌する。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で希釈し、食塩水（１０ｍｌ）で洗浄する。有機層を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物Ａ１１７を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ１１７ａ（１４ｍｇ）及び化合物Ａ１１７ｂ（１６ｍｇ）にさらに分離した。

【１１６０】

化合物Ａ１１７ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．４１（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），５．４２（ｓ，１Ｈ），４．２１（ｑ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．４５（ｓ，２Ｈ），３．２８（ｓ，１Ｈ），３．０８（ｄ，Ｊ＝１０．７ Ｈｚ，１Ｈ），２．９１－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｓ，１Ｈ），２．２７－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｓ，３Ｈ），１．６７－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．８２（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ），０．５９（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５２１（Ｍ＋１）$^+$。

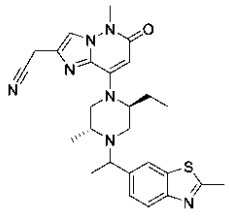
【１１６１】

化合物Ａ１１７ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．４０（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），５．４１（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｑ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．４９－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．６５－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，１Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝１１．９ Ｈｚ，１Ｈ），１．８９－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．７２（ｔ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，３Ｈ），１．６０－１．３７（ｍ，３Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ），０．４６（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ５２１（Ｍ＋１）$^+$。

【１１６２】

化合物Ａ１１８：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２－エチル－５－メチル－４－（１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４６２】



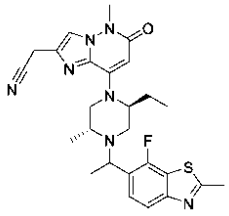
【１１６３】

ＣＨ$_3$ＣＮ（４ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３１．４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（３８．６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２．９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６４．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によって精製して、標題化合物を得た（６ｍｇ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ７．９６－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．８７－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．７９－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．５２（ｍ，１Ｈ），５．６２－５．５６（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．８３－３．７６（ｍ，０．５Ｈ），３．７５－３．７１（ｍ，３Ｈ），３．６８－３．５８（ｍ，１．５Ｈ），３．４９－３．３８（ｍ，０．５Ｈ），３．３５－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．０７－２．８６（ｍ，１．５Ｈ），２．８５－２．８０（ｍ，３Ｈ），２．７４－２．６７（ｍ，０．５Ｈ），２．３８－２．３０（ｍ，０．５Ｈ），２．１９－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３４（ｍ，３Ｈ），１．１８－１．１１（ｍ，１．５Ｈ），１．０１－０．９１（ｍ，３Ｈ），０．６３－０．５３（ｍ，１．５Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ４９０（Ｍ＋１）$^+$。

【１１６４】

化合物Ａ１１９：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２－エチル－４－（１－（７－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）－５－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４６３】



【１１６５】

ＣＨ$_3$ＣＮ（４ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３１．４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（７－フルオロ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（４１．４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２．９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６４．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食

塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ１１９ａ（５ｍｇ）及び化合物Ａ１１９ｂ（５ｍｇ）に分離した。

【１１６６】

化合物Ａ１１９ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．８３ － ７．６９（ｍ，３Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），５．３－４．４（ｍ，２Ｈ），４．０７（ｑ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．６９ － ３．５７（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．８０ － ２．７１（ｍ，１Ｈ），２．３７ － ２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０２ － １．８８（ｍ，１Ｈ），１．７９ － １．６２（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，３Ｈ），１．１５（ｄ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，３Ｈ），０．６１（ｔ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５０８（Ｍ＋１）$^+$。

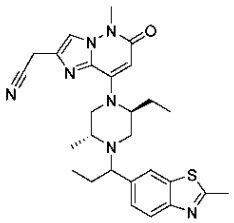
【１１６７】

化合物Ａ１１９ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．８５ － ７．６４（ｍ，３Ｈ），５．５９（ｓ，１Ｈ），５．４－４．４（ｍ，２Ｈ），４．２１（ｑ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．４５ － ３．３７（ｍ，１Ｈ），３．０６ － ２．９４（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ），２．１６ － ２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９３ － １．８２（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５０８（Ｍ＋１）$^+$。

【１１６８】

化合物Ａ１２０：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２－エチル－５－メチル－４－（１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

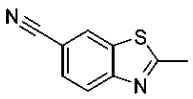
【化４６４】



【１１６９】

ステップＡ：２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボニトリル

【化４６５】



【１１７０】

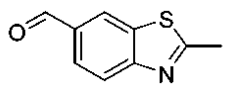
ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の６－ブロモ－２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール（２．２８ｇ、１０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$ZnCN_2$（３．５１ｇ、３０ｍｍｏｌ）を加え、続いて$Pd(PPh_3)_4$（１．１５ｇ、１ｍｍｏｌ）を加える。加えた後、反応混合物を、N_2下、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ × ３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（１

．３ｇ、７５％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１７５（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１１７１】

ステップＢ：２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルバルデヒド

【化４６６】



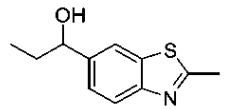
【１１７２】

ＴＨＦ（８ｍＬ）中の２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルボニトリル（３４８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でＤＩＢＡＬ－Ｈ（１．０Ｍ、４ｍＬ、４ｍｍｏｌ）を滴下する。３０分間撹拌した後、NH_4Cl水溶液で反応物の反応を停止させ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（２１５ｍｇ、６１％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　１７８（Ｍ＋１）＋。

【１１７３】

ステップＣ：１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）プロパ－１－オール

【化４６７】



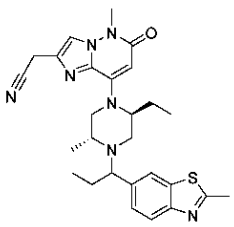
【１１７４】

ＴＨＦ（８ｍＬ）中の２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－カルバルデヒド（２１５ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でＥｔＭｇＢｒ（３．０Ｍ、０．５ｍＬ、１．４５ｍＬ）を滴下する。加えた後、混合物を２０分間撹拌する。ＮＨ４Ｃｌで反応物の反応を停止させ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ　×　３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を得た（１８２ｍｇ、７３％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　２０８（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１１７５】

ステップＤ：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２－エチル－５－メチル－４－（１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４６８】



【１１７６】

CH_3CN（４ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３１．４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）プロパ－１－オール（４１．４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２．９ｍｇ、０．３ｍ

ｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６４．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により化合物Ａ１２０ａ（４ｍｇ）及び化合物Ａ１２０ｂ（３．５ｍｇ）に分離した。

【１１７７】

化合物Ａ１２０ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．８９（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），５．２５－５．０３（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．６２ － ３．５５（ｍ，２Ｈ），３．４６ － ３．４０（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．７４ － ２．６６（ｍ，１Ｈ），２．３５ － ２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７１ － １．５８（ｍ，２Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．６５（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．５６（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５０４（Ｍ＋１）$^+$。

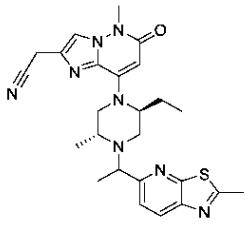
【１１７８】

化合物Ａ１２０ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．８９（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ ＝ ８．４，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），５．３０－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．６１ － ３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４３ － ３．３６（ｍ，１Ｈ），３．０７ － ２．８５（ｍ，３Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ），２．１５ － １．９５（ｍ，２Ｈ），１．９４ － １．６０（ｍ，２Ｈ），１．００ － ０．９２（ｍ，６Ｈ），０．６７（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ： Ｍ／ｅ ５０４（Ｍ＋１）$^+$。

【１１７９】

化合物Ａ１２１：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２－エチル－５－メチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４６９】



【１１８０】

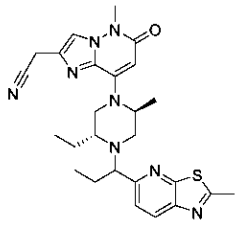
CH_3CN（５ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２－エチル－５－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（６２．８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オール（７７．６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１４６ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１２９ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によりそれを化合物Ａ１２１ａ（２１ｍｇ）及び化合物Ａ１２１ｂ（２２ｍｇ）にさらに分離した。

【１１８１】
化合物Ａ１２１ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ８．２２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｓ，１Ｈ），５．３０－４．２１（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｑ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．６９ － ３．６０（ｍ，２Ｈ），２．９０ － ２．８１（ｍ，４Ｈ），２．３１ － ２．２４（ｍ，１Ｈ），２．０２ － １．８９（ｍ，１Ｈ），１．７９ － １．６６（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．６４（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ４９１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１１８２】
化合物Ａ１２１ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ８．２０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４ － ７．６７（ｍ，２Ｈ），５．５７（ｓ，１Ｈ），５．３５－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．００ － ３．８７（ｍ，３Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．４９ － ３．３９（ｍ，１Ｈ），３．０５ － ２．９５（ｍ，２Ｈ），２．９２ － ２．７８（ｍ，４Ｈ），２．１５ － ２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９２ － １．７８（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ） ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ ４９１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１１８３】
化合物Ａ１２２：２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル

【化４７０】



【１１８４】
ＣＨ$_{3}$ＣＮ（５ｍＬ）中の２－（８－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－イル）アセトニトリル（３１．４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）プロパ－１－オール（４１．６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（７２．９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６４．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、１００℃で一晩撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を得て、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）によりそれを化合物Ａ１２２ａ（４ｍｇ）及び化合物Ａ１２２ｂ（５ｍｇ）にさらに分離した。

【１１８５】
化合物Ａ１２２ａ（早い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ８．２２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），５．３５－５．１０（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．５０（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｓ，

２Ｈ），３．８６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．３４－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．１０－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．７９－０．７１（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５０５（Ｍ＋１）$^{+}$。

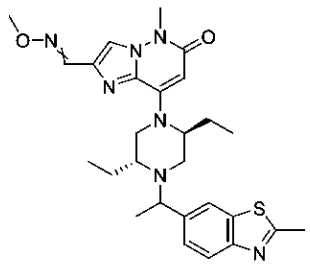
【１１８６】

化合物Ａ１２２ｂ（遅い方のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），５．４６－５．００（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．３５（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．７１－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．６８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５０５（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１１８７】

化合物Ａ１２３：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルバルデヒドＯ－メチルオキシム

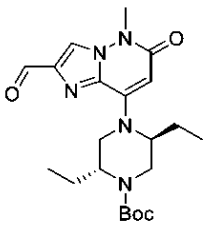
【化４７１】



【１１８８】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－４－（２－ホルミル－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化４７２】



【１１８９】

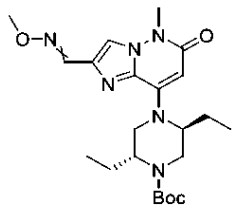
室温でCH_2Cl_2（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－４－（２－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、２．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、デス－マーチン試薬（１．５ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）を加え、拌混合物を３０分間撹拌する。混合物をCH_2Cl_2（２０ｍＬ）で希釈し、Ｎ

ａＨＣＯ$_3$（水溶液、２０ｍＬ　×　２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物を得た（１．１ｇ、９２％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４１８（Ｍ＋１）$^+$。

【１１９０】

ステップＢ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－４－（２－（（メトキシイミノ）メチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化４７３】



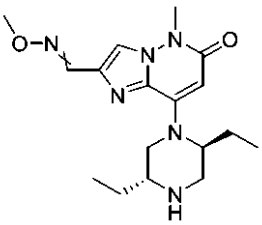
【１１９１】

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－４－（２－ホルミル－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、Ｏ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩（３６０ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（６００ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ）于ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の混合物を、３時間室温で撹拌する。混合物をＥＡ（３０ｍＬ）で希釈し、食塩水（１０ｍＬ　×　３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た（３５０ｍｇ、５４％）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　４４７（Ｍ＋１）$^+$。

【１１９２】

ステップＣ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルバルデヒドＯ－メチルオキシム

【化４７４】



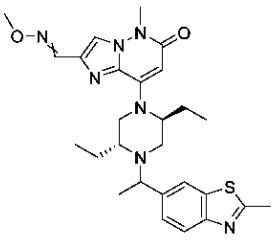
【１１９３】

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジエチル－４－（２－（（メトキシイミノ）メチル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２ｍＬ）を加え、混合物を１時間撹拌する。混合物を濃縮乾固して、標題化合物を得た（３２０ｍｇ、粗製）。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　３４７（Ｍ＋１）$^+$。

【１１９４】

ステップＤ：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルバルデヒドＯ－メチルオキシム

【化４７５】



【１１９５】

ＣＨ$_3$ＣＮ（１ｍＬ）中の８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルバルデヒドＯ－メチルオキシム（７０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、１－（２－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）エタン－１－オール（７７ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１５０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１２９ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加える。撹拌混合物を密封管中、１００℃で１６時間撹拌する。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水（５ｍＬ　×　３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によって化合物Ａ１２３ａ（３ｍｇ）、化合物Ａ１２３ｂｃ（１０ｍｇ）及び化合物Ａ１２３ｄ（６ｍｇ）にさらに分離した。

【１１９６】

化合物Ａ１２３ａ（最初のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　８．０５（ｓ，　１Ｈ），　８．００（ｓ，　１Ｈ），　７．９０（ｓ，　１Ｈ），　７．８３（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５９（ｓ，　１Ｈ），　４．７５　－　４．１９（ｍ，　１Ｈ），　３．９５　－　３．７９（ｍ，　４Ｈ），　３．７２（ｓ，　３Ｈ），　３．２７　－　３．１６（ｍ，　２Ｈ），　３．０７　－　２．９８（ｍ，　１Ｈ），　２．９５　－　２．８６（ｍ，　１Ｈ），　２．８１（ｓ，　３Ｈ），　２．４８　－　２．３４（ｍ，　１Ｈ），　２．１７　－　２．０１（ｍ，　１Ｈ），　１．９４　－　１．７９（ｍ，　１Ｈ），　１．６４　－　１．４３（ｍ，　２Ｈ），　１．３７（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９３（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．６３（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５２２（Ｍ＋１）$^+$。

【１１９７】

化合物Ａ１２３ｂｃ（第２のピーク及び第３のピークの混合物）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　８．３３　－　７．３４（ｍ，　５Ｈ），　５．６７　－　５．５１（ｍ，　１Ｈ），　４．８１　－　４．１４（ｍ，　１Ｈ），　４．１０　－　３．８０（ｍ，　４Ｈ），　３．７７　－　３．７１（ｍ，　３Ｈ），　３．５７　－　３．４２（ｍ，　１Ｈ），　３．２３　－　２．８５（ｍ，　２Ｈ），　２．８４　－　２．７６（ｍ，　３Ｈ），　２．７６　－　２．５９（ｍ，　１Ｈ），　２．４９　－　２．２８（ｍ，　１Ｈ），　２．１６　－　１．４９（ｍ，　４Ｈ），　１．４１　－　１．３１（ｍ，　３Ｈ），　１．０６　－　０．８７（ｍ，　３Ｈ），　０．７３　－　０．５０（ｍ，　３Ｈ）　ｐｐｍ。ＭＳ：　Ｍ／ｅ　５２２（Ｍ＋１）$^+$。

【１１９８】

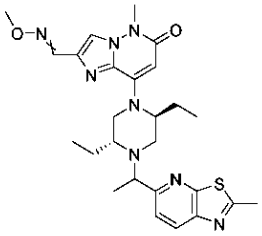
化合物Ａ１２３ｄ（第４のピーク）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　８．２７（ｓ，　１Ｈ），　７．９４（ｓ，　１Ｈ），　７．８１（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０（ｓ，　１Ｈ），　５．５９（ｓ，　１Ｈ），　４．７５　－　４．１４（ｍ，　１Ｈ），　４．０３（ｓ，　３Ｈ），　３．７９　－　３．６８（ｍ，　４Ｈ），　３．５５　－　３．４７（ｍ，　１Ｈ），　３．２６　－　３．０９（ｍ，　２Ｈ），　２．８０（ｓ，　３

Ｈ），２．７１－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．５０（ｍ，３Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．５５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５２２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１１９９】

化合物Ａ１２４：８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチル－４－（１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルバルデヒドＯ－メチルオキシム

【化４７６】



【１２００】

ＣＨ$_3$ＣＮ（１ｍＬ）中の８－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジエチルピペラジン－１－イル）－５－メチル－６－オキソ－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－２－カルバルデヒドＯ－メチルオキシム（７０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、１－（２－メチルチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）エタン－１－オール（７７ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及び(シアノメチル)トリメチルホスホニウムヨージド（１５０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１２９ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加える。撹拌混合物を密封管中、１００℃で１６時間撹拌する。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、食塩水（５ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によって化合物Ａ１２４ａ（３ｍｇ）、化合物Ａ１２４ｂｃ（１４ｍｇ）及び化合物Ａ１２４ｄ（７ｍｇ）にさらに分離した。

【１２０１】

化合物Ａ１２４ａ（最初のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｓ，１Ｈ），４．７２－４．１２（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．８０（ｍ，４Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．５８－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．７３（ｍ，４Ｈ），２．２６（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．００－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．４７（ｍ，３Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．６０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５２３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１２０２】

化合物Ａ１２４ｂｃ（第２のピーク及び第３のピークの混合物）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．３０－７．３７（ｍ，４Ｈ），５．６４－５．５５（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１０－３．８２（ｍ，４Ｈ），３．７９－３．６８（ｍ，３Ｈ），３．５８－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．４７（ｍ，４Ｈ），１．４５－１．３５

（ｍ，３Ｈ），１．０６－０．８７（ｍ，３Ｈ），０．７３－０．５５（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５２３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１２０３】

化合物Ａ１２４ｄ（第４のピーク）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．２７（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），５．６１（ｓ，１Ｈ），４．８０－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．０９－３．９７（ｍ，４Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．３８－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．６９（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＭＳ：Ｍ／ｅ５２３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１２０４】

測定

【１２０５】

生化学的ＤＧＫ ＩＣ５０測定

【１２０６】

脂質ミセル基質のＡＤＰ－Ｇｌｏアッセイを用いてＤＧＫζ、ＤＧＫα及びＤＧＫδの酵素反応を行った。バキュロウイルス発現系で、全長ＤＧＫζ（内部タンパク質Ｍ１－Ｖ９２９、ＳＥＱ ＩＤ Ｎｏ：２）を発現させる。全長ＤＧＫα（Ｄ２１－１０ＢＧ，ＳｉｇｎａｌＣｈｅｍ）及び全長ＤＧＫδ（Ｄ２３－１０Ｇ、ＳｉｇｎａｌＣｈｅｍ）を購入した。クロロホルムでＤＡＧ（Ｓｉｇｍａ、３１７５０５－１０ＭＧ）及びＰＳ（Ｓｉｇｍａ、Ｐ７７６９－１００ＭＧ）を溶解し、次いで、ロータリーエバポレータによってクロロホルムをさらに除去することによって脂質ミセルを調製した。得られた残渣を、２５ｍＭのＨＥＰＥＳ ｐＨ ７．０、０．５ｍＭのＥＤＴＡ、および１６０ｍＭのオクチルβ－Ｄグルコピラノシドを含有する緩衝液中に激しく混合し、超音波処理（ＩＩＤ、Ｓｃｉｅｎｔｚ）することによって再懸濁した。

【表１２】

酵素	反応の最終濃度		
	酵素（ｎＭ）	ＡＴＰ（μＭ）	ＤＡＧ（μＭ）
ＤＧＫα	７．５	１４０	８０
ＤＧＫδ	１０	１４０	８０
ＤＧＫζ	０．５	１４０	８０

【１２０７】

５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１０ｍ ＭｍｇＣｌ$_2$、０．０１％ ＢＳＡ、０．１ｍＭ Na_3VO_4、０．００５％ Ｔｗｅｅｎ（登録商標）－２０及び０．０１ｍＭ $CaCl_2$を含有する測定緩衝液中、室温で、本明細書に開示される化合物に対する阻害活性試験を行った。Ｄ３００ｅデジタルディスペンサ（Ｔｅｃａｎ）を使用して、化合物を含むＤＭＳＯを、黒色３８４ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ ４５１４）のウェルに分配する。化合物の最終濃度は、１．５５～１００００ｎＭ又は２３．３～１５００００ｎＭの範囲であった。３ μＬ ２×の酵素溶液をウェルに加えた。１時間インキュベートした後、１６０μＭのＤＡＧおよび２８０μＭのＡＴＰを含有する３μＬの２×基質溶液をウェルに添加して、反応を開始した。１時間反応させた後、５μＬのＡＤＰ－Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏ

ｍｇａ　Ｖ９１０１）を加えて、４０分間インキュベートした。１０μＬのキナーゼ検出試薬を加えて、３０分間インキュベートした。マイクロプレートリーダー（ＰＨＥＲＡｓｔａｒ　ＦＳＸ、ＢＭＧ　ｌａｂｔｅｃｈ）で発光を測定した。$ＩＣ_{５０}$は、増加した濃度の化合物の存在下での酵素活性の阻害に基づいて計算した。選択された化合物は、ＤＧＫδに対して阻害活性を有さなかった。本明細書に開示される化合物のＤＧＫζ及びＤＧＫαに対する$ＩＣ_{５０}$は表１に示すとおりである。

【１２０８】

ヒトＤＧＫζのバキュロウイルス発現

【１２０９】

製造業者のプロトコルに従って、Ｂａｃ－ｔｏ－Ｂａｃバキュロウイルス発現系（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を使用して、ヒトＨｉｓ－ＴＥＶ－ＤＧＫ－ζ－ｐＦａｓｔＢａｃ１およびヒトバキュロウイルス試料を生成した。ＤＧＫ－ζを発現させるためのＤＮＡは、ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ：　１を有する。バキュロウイルス増殖を、感染ＳＦ９細胞を使用し、１：２０００のウイルス／細胞比で実現させ、トランスフェクション後、２７°Ｃで９６時間増殖する。

【１２１０】

ＣＯＲＮＩＮＧ製の３Ｌフラスコにおいて、各タンパク質の発現をスケールアップした。ＳＦ９００^{ＴＭ}ＩＩ　ＳＦＭ昆虫培地（発現系）中で増殖させた４Ｌの$３×１０^{６}$細胞／ｍＬ　Ｓｆ９細胞（発現系、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）に、ウイルスストックを１：２００のウイルス／細胞比で感染させ、トランスフェクション後、２７°Ｃで４８時間増殖する。感染した細胞培養物を、ＳＯＲＶＡＬＬ　ＬＹＮＸ６０００遠心分離機において、４°Ｃ、６０００ｒｐｍで１５分間遠心分離することによって回収する。細胞ペレットを－８０°Ｃで保存する。

【１２１１】

ヒトＤＧＫ－ζの精製

【１２１２】

上記のように作製した全長ヒトＤＧＫζを、Ｓｆ９バキュロウイルス感染昆虫細胞ペーストから精製した。超音波処理を用いて細胞を溶解し、溶解物を遠心分離によって清澄化した。透明な溶解物を、ＡＫＴＡ精製システムでの２つの連続したカラムクロマトグラフィーステップを使用して、約９０％の均一性まで精製した。ツーステップのカラムクロマトグラフィーは、ニッケル親和性樹脂捕捉（すなわち、Ｎｉ－ＮＴＡセファロース、Ｑｉａｇｅｎ）、続いてサイズ排除クロマトグラフィー（すなわち、Ｈｉｌｏａｄ１６／６０　Ｓｕｐｅｒｄｅｘ２００予備レベル、ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を含む。タンパク質を送達し、－８０°Ｃで保存した。タンパク質の配合緩衝液は以下のとおり同じである。２５ｍＭ　Ｔｒｉｓ、１５０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮａＣｌ、２ｍＭ　ＤＴＴ、ｐＨ８．０。

【１２１３】

ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ：　１は、Ｈｉｓ－ＴＥＶ－ｈＤＧＫζ－（Ｍ１－Ｖ９２９）をコードするヌクレオチド配列である。

ＡＴＧＣＡＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＣＡＴＣＡＣＧＡＧＡＡＣＣＴＧＴＡＣＴＴＣＣＡＧＧＧＡＴＣＣＡＴＧＧＡＡＣＣＣＣＧＴＧＡＴＧＧＴＡＧＣＣＣＣＧＡＡＧＣＴＣＧＴＡＧＣＴＣＣＧＡＴＴＣＣＧＡＧＴＣＣＧＣＣＡＧＣＧＣＴＴＣＣＴＣＣＴＣＣＧＧＴＡＧＣＧＡＡＣＧＴＧＡＣＧＣＴＧＧＴＣＣＣＧＡＧＣＣＣＧＡＣＡＡＡＧＣＴＣＣＣＣＧＴＣＧＴＣＴＧＡＡＴＡＡＧＣＧＣＣＧＴＴＴＴＣＣＣＧＧＴＣＴＣＣＧＴＣＴＧＴＴＣＧＧＣＣＡＣＣＧＣＡＡＧＧＣＣＡＴＣＡＣＴＡＡＧＴＣＣＧＧＴＣＴＣＣＡＧＣＡＴＣＴＧＧＣＴＣＣＴＣＣＴＣＣＴＣＣＴＡＣＣＣＣＣＧＧＴＧＣＴＣＣＴＴＧＣＴＣＣＧＡＡＴＣＣＧＡＧＣＧＣＣＡＧＡＴＴＣＧＣＴＣＣＡＣＴＧＴＧＧＡＴＴＧＧＴＣＣＧＡＡＡＧＣＧＣＣＡＣＣＴＡＴＧＧＴＧＡＧＣＡＴＡＴＣＴＧＧＴＴＣＧＡＧＡＣＣＡＡＣＧＴＣＴＣＣＧＧＣＧＡＣＴＴＣＴＧＴＴＡＴＧＴＣＧＧＴＧＡＧＣＡＡＴＡＣＴＧＴＧＴＧＧＣＴＣＧＴＡＴＧＣＴＧＣＡＧＡＡＧＴＣＣＧＴＧＴＣＣＣＧＣＣＧＴＡＡＡＴＧＣＧＣＣＧＣＴＴＧＣＡＡＡＡＴＣＧＴＧＧＴＣＣＡＴＡＣＣＣＣＴＴＧＣＡＴ

CGAGCAACTGGAGAAAATCAACTTCCGCTGCAAGCCCAGC
TTTCGTGAGTCCGGTTCCCGCAACGTGCGCGAACCTACTT
TCGTGCGCCACCACTGGGTGCATCGTCGTCGCCAAGACGG
CAAATGCCGCCACTGCGGCAAAGGTTTTCAGCAGAAATTC
ACCTTCCACAGCAAGGAGATCGTCGCCATCAGCTGCAGCT
GGTGCAAACAAGCTTACCATTCCAAAGTGAGCTGCTTCAT
GCTCCAGCAGATCGAAGAGCCTTGCTCTCTGGGTGTGCAT
GCTGCTGTCGTGATTCCCCCTACTTGGATTCTGCGTGCTC
GCCGTCCCCCAGAACACTCTGAAGGCCTCCAAAAAGAAGAA
GCGCGCCAGCTTCAAGCGTAAGAGCTCCAAAAAGGGTCCC
GAAGAGGGCCGTTGGCGTCCCTTCATCATCCGCCCTACTC
CTTCCCCTCTGATGAAGCCTCTGCTGGTCTTCGTCAACCC
TAAGAGCGGCGGCAACCCAAGGTGCTAAAATCATCCAGTCC
TTCCTCTGGTATCTGAACCCTCGTCAAGTGTTCGACCTCA
GCCAAGGCGGTCCTAAGGAGGCTCTGGAGATGTACCGCAA
GGTCCACAATCTGCGCATCCTCGCTTGTGGTGGCGATGGC
ACCGTGGGCTGGATTCTGTCCACTCTGGACCAACTGCGTC
TGAAACCTCCCCCCCCCGTGGCTATTCTGCCTCTCGGTAC
CGGCAACGATCTGGCTCGTACTCTGAATTGGGGTGGTGGC
TACACCGATGAGCCCGTGTCCAAGATTCTGTCCCACGTCG
AAGAAGGCAATGTCGTCCAACTGGACCGTTGGGACCTCCA
CGCCGAACCCAACCCCGAGGCTGGCCCCGAGGACCGTGAC
GAGGGCGCTACTGACCGTCTGCCCCTCGACGTCTTCAATA
ATTACTTCTCTCTGGGCTTTGACGCTCACGTGACTCTGGA
ATTTCATGAAAGCCGCGAGGCCAACCCCGAGAAGTTCAAT
TCCCGTTTCCGCAACAAGATGTTCTACGCTGGCACCGCCT
TCAGCGACTTCCTCATGGGCTCCAGCAAGGACCTCGCTAA
GCATATCCGCGTGGTGTGCGATGGCATGGATCTGACCCCT
AAGATCCAAGATCTGAAGCCCCAATGTGTCGTGTTTCTGA
ACATCCCCCGCTACTGCGCTGGTACTATGCCTTGGGGCCA
TCCGGTGAACACCATGACTTCGAACCTCAGCGTCATGATG
GACGGCTATCTGGAGGTGATCGGTTTCACCATGACCTCCC
TCGCTGCTCTGCAAGTGGGTGGCCACGGCGAACGTCTGAC
TCAATGCCGCGAGGTGGTGCTGACCACCAGCAAAGCCATC
CCCGTCCAAGTGGATGGTGAGCCTTGCAAGCTGGCCGCCT
CCCGTATCCGTATCGCTCTCCGCAATCAAGCTACCATGGT
CCAGAAGGCCAAACGCCGCAGCGCTGCTCCTCTCCACAGC
GACCAACAACCCGTCCCCGAACAGCTGCGCATCCAAGTGT
CCCGTGTCAGCATGCATGACTACGAGGCTCTGCACTACGA
CAAGGAACAGCTGAAGGAAGCCAGCGTGCCTCTGGGTACT
GTGGTCGTGCCCGGTGACAGCGATCTGGAGCTCTGCCGTG
CCCACATCGAGCGTCTGCAGCAAGAGCCCGACGGTGCTGG
TGCCAAGAGCCCTACTTGCCAAAAACTCTCCCCCAAGTGG
TGTTTCCTCGACGCTACCACCGCCAGCCGCTTCTACCGCA
TTGATCGCGCCCAAGAGCATCTGAACTATGTCACCGAGAT
CGCTCAAGACGAGATCTACATCCTCGACCCCGAACTCCTC
GGTGCTAGCGCCCGTCCCGACCTCCCCACTCCTACCTCCC
CTCTGCCCACTTCCCCCTTGTTCCCCCACCCCTCGTAGCCT
CCAAGGTGATGCTGCCCCTCCTCAAGGTGAGGAGCTCATT
GAGGCCGCTAAGCGTAACGATTTCTGCAAGCTCCAAGAGC

ＴＧＣＡＴＣＧＴＧＣＴＧＧＴＧＧＣＧＡＣＣＴＣＡＴＧＣＡＣＣＧＣＧＡＴＧＡＧＣＡ
ＧＡＧＣＣＧＣＡＣＴＣＴＧＣＴＧＣＡＣＣＡＣＧＣＴＧＴＧＴＣＣＡＣＴＧＧＴＡＧＣ
ＡＡＧＧＡＣＧＴＧＧＴＧＣＧＣＴＡＴＣＴＧＣＴＧＧＡＣＣＡＣＧＣＴＣＣＴＣＣＣＧ
ＡＧＡＴＣＣＴＣＧＡＣＧＣＴＧＴＧＧＡＡＧＡＡＡＡＣＧＧＣＧＡＧＡＣＴＴＧＣＣＴ
ＣＣＡＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＣＴＣＴＧＧＧＴＣＡＡＣＧＴＡＣＣＡＴＣＴＧＣＣＡＣ
ＴＡＣＡＴＣＧＴＣＧＡＡＧＣＴＧＧＴＧＣＴＴＣＴＣＴＧＡＴＧＡＡＧＡＣＣＧＡＣＣ
ＡＧＣＡＡＧＧＴＧＡＴＡＣＴＣＣＣＣＧＴＣＡＧＣＧＣＧＣＣＧＡＧＡＡＡＧＣＣＣＡ
ＡＧＡＣＡＣＣＧＡＡＣＴＧＧＣＴＧＣＣＴＡＴＣＴＧＧＡＧＡＡＣＣＧＴＣＡＧＣＡＣ
ＴＡＣＣＡＧＡＴＧＡＴＴＣＡＧＣＧＴＧＡＡＧＡＣＣＡＡＧＡＧＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴ
ＡＡ

【１２１４】

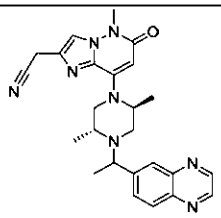
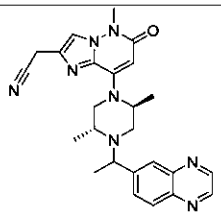
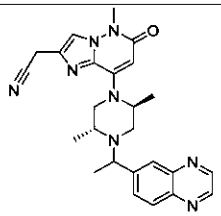
ＳＥＱ　ＩＤ　Ｎｏ：　２は、Ｈｉｓ－ＴＥＶ－ｈＤＧＫζ－（Ｍ１－Ｖ９２９）のアミノ酸配列である。

ＭＥＰＲＤＧＳＰＥＡＲＳＳＤＳＥＳＡＳＡＳＳＳＧＳＥＲＤＡＧＰＥＰＤＫＡＰＲＲ
ＬＮＫＲＲＦＰＧＬＲＬＦＧＨＲＫＡＩＴＫＳＧＬＱＨＬＡＰＰＰＰＴＰＧＡＰＣＳＥＳ
ＥＲＱＩＲＳＴＶＤＷＳＥＳＡＴＹＧＥＨＩＷＦＥＴＮＶＳＧＤＦＣＹＶＧＥＱＹＣＶＡ
ＲＭＬＱＫＳＶＳＲＲＫＣＡＡＣＫＩＶＶＨＴＰＣＩＥＱＬＥＫＩＮＦＲＣＫＰＳＦＲＥ
ＳＧＳＲＮＶＲＥＰＴＦＶＲＨＨＷＶＨＲＲＲＱＤＧＫＣＲＨＣＧＫＧＦＱＱＫＦＴＦＨ
ＳＫＥＩＶＡＩＳＣＳＷＣＫＱＡＹＨＳＫＶＳＣＦＭＬＱＱＩＥＥＰＣＳＬＧＶＨＡＡＶ
ＶＩＰＰＴＷＩＬＲＡＲＲＰＱＮＴＬＫＡＳＫＫＫＫＲＡＳＦＫＲＫＳＳＫＫＧＰＥＥＧ
ＲＷＲＰＦＩＩＲＰＴＰＳＰＬＭＫＰＬＬＶＦＶＮＰＫＳＧＧＮＱＧＡＫＩＩＱＳＦＬＷ
ＹＬＮＰＲＱＶＦＤＬＳＱＧＧＰＫＥＡＬＥＭＹＲＫＶＨＮＬＲＩＬＡＣＧＧＤＧＴＶＧ
ＷＩＬＳＴＬＤＱＬＲＬＫＰＰＰＰＶＡＩＬＰＬＧＴＧＮＤＬＡＲＴＬＮＷＧＧＧＹＴＤ
ＥＰＶＳＫＩＬＳＨＶＥＥＧＮＶＶＱＬＤＲＷＤＬＨＡＥＰＮＰＥＡＧＰＥＤＲＤＥＧＡ
ＴＤＲＬＰＬＤＶＦＮＮＹＦＳＬＧＦＤＡＨＶＴＬＥＦＨＥＳＲＥＡＮＰＥＫＦＮＳＲＦ
ＲＮＫＭＦＹＡＧＴＡＦＳＤＦＬＭＧＳＳＫＤＬＡＫＨＩＲＶＶＣＤＧＭＤＬＴＰＫＩＱ
ＤＬＫＰＱＣＶＶＦＬＮＩＰＲＹＣＡＧＴＭＰＷＧＨＰＧＥＨＨＤＦＥＰＱＲＨＤＤＧＹ
ＬＥＶＩＧＦＴＭＴＳＬＡＡＬＱＶＧＧＨＧＥＲＬＴＱＣＲＥＶＶＬＴＴＳＫＡＩＰＶＱ
ＶＤＧＥＰＣＫＬＡＡＳＲＩＲＩＡＬＲＮＱＡＴＭＶＱＫＡＫＲＲＳＡＡＰＬＨＳＤＱＱ
ＰＶＰＥＱＬＲＩＱＶＳＲＶＳＭＨＤＹＥＡＬＨＹＤＫＥＱＬＫＥＡＳＶＰＬＧＴＶＶＶ
ＰＧＤＳＤＬＥＬＣＲＡＨＩＥＲＬＱＱＥＰＤＧＡＧＡＫＳＰＴＣＱＫＬＳＰＫＷＣＦＬ
ＤＡＴＴＡＳＲＦＹＲＩＤＲＡＱＥＨＬＮＹＶＴＥＩＡＱＤＥＩＹＩＬＤＰＥＬＬＧＡＳ
ＡＲＰＤＬＰＴＰＴＳＰＬＰＴＳＰＣＳＰＴＰＲＳＬＱＧＤＡＡＰＰＱＧＥＥＬＩＥＡＡ
ＫＲＮＤＦＣＫＬＱＥＬＨＲＡＧＧＤＬＭＨＲＤＥＱＳＲＴＬＬＨＨＡＶＳＴＧＳＫＤＶ
ＶＲＹＬＬＤＨＡＰＰＥＩＬＤＡＶＥＥＮＧＥＴＣＬＨＱＡＡＡＬＧＱＲＴＩＣＨＹＩＶ
ＥＡＧＡＳＬＭＫＴＤＱＱＧＤＴＰＲＱＲＡＥＫＡＱＤＴＥＬＡＡＹＬＥＮＲＱＨＹＱＭ
ＩＱＲＥＤＱＥＴＡＶ＊

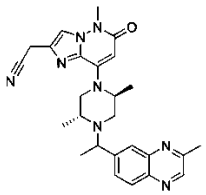
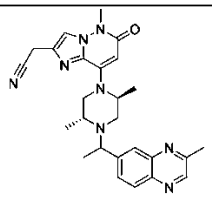
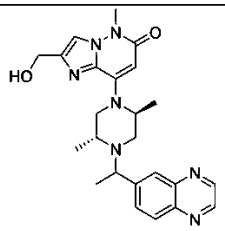
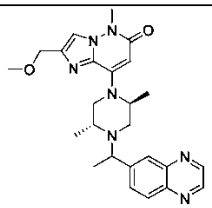
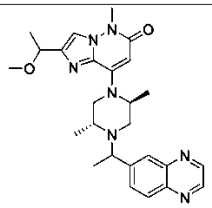
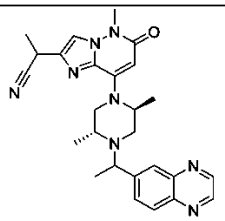
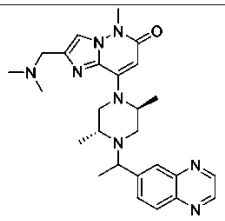
【１２１５】

【表１－１】

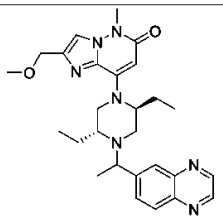
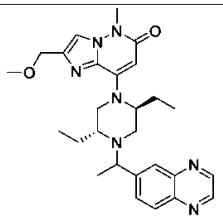
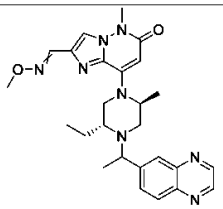
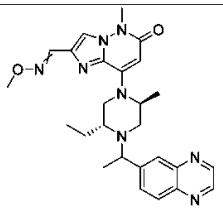
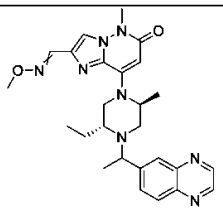
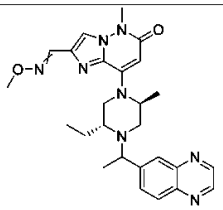
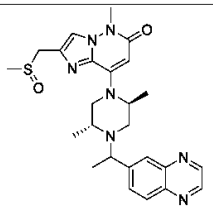
表１

化合物番号	化合物構造	ＤＧＫζのＩＣ$_{50}$	ＤＧＫαのＩＣ$_{50}$
Ａ１		７８	２，０００
Ａ１ａ		３５	１，２７０
Ａ１ｂ		＞１０，０００	２，７５０

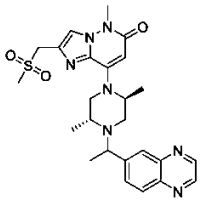
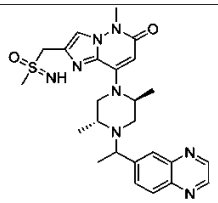
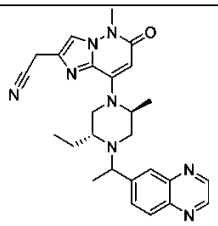
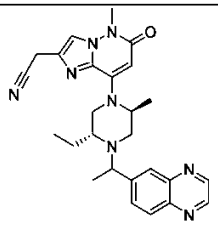
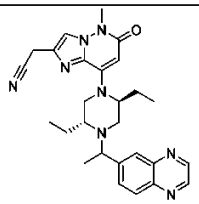
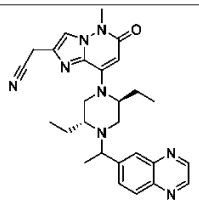
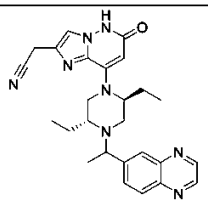
【表１－２】

Ａ２ａ		７，４００	２６，８００
Ａ２ｂ		１１	１１，６００
Ａ３		９，０００	２，３００
Ａ４		４８０	４，０００
Ａ５		１１，０００	２２，０００
Ａ６		＞１０，０００	＞１０，０００
Ａ７		５，４７０	＞１０，０００

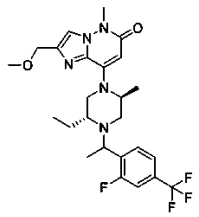
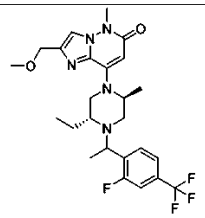
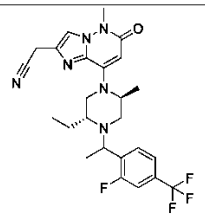
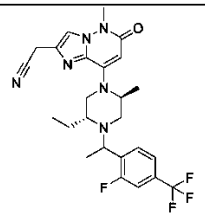
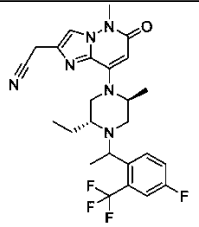
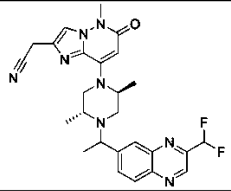
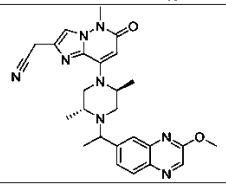
【表１－３】

Ａ８ａ		２５	１，３１０
Ａ８ｂ		１，３３０	５，０８０
Ａ９ａ		３，１５０	７３９
Ａ９ｂ		３１３	７４
Ａ９ｃ		＞１０，０００	２，１７０
Ａ９ｄ		＞１０，０００	２１１
Ａ１０		＞１０，０００	＞１０，０００

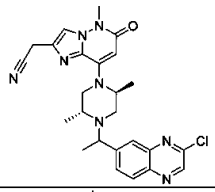
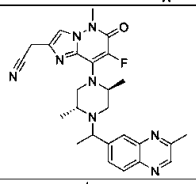
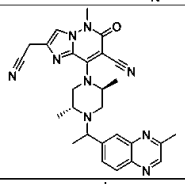
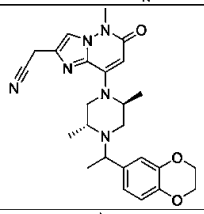
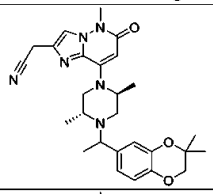
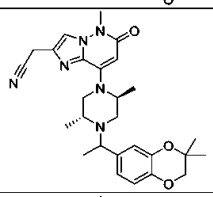
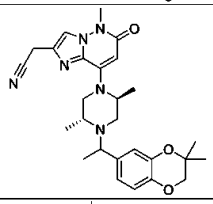
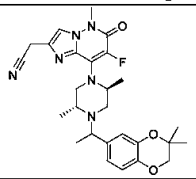
【表１－４】

Ａ１１		＞１０，０００	＞１０，０００
Ａ１２		＞１０，０００	＞１０，０００
Ａ１３ａ		１６	９６６
Ａ１３ｂ		３，６１０	４，１８０
Ａ１４ａ		６	２１７
Ａ１４ｂ		３５８	１，４２０
Ａ１５		３，８７０	４，３８０

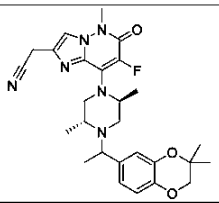
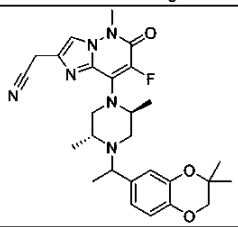
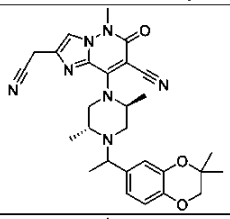
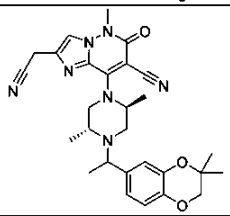
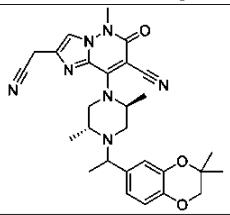
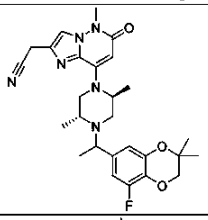
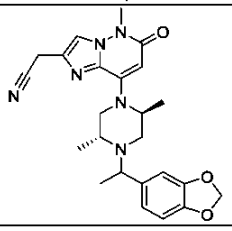
【表１－５】

Ａ１６ａ		１，２３０	４，６５０
Ａ１６ｂ		＞１０，０００	８，４６０
Ａ１７ａ		１０８	１７１
Ａ１７ｂ		４，７２０	８２３
Ａ１８		９８	１７，７００
Ａ１９		１９	２，３８０
Ａ２０		１８	１，０２０

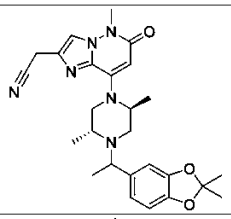
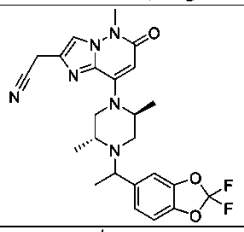
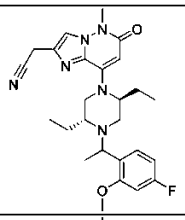
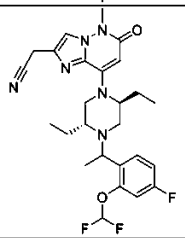
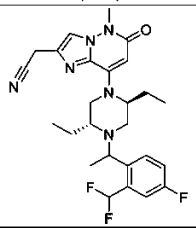
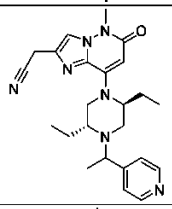
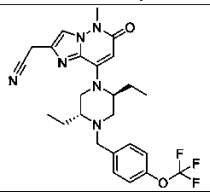
【表１－６】

Ａ２１		２７	２，７１０
Ａ２２		９５	１０，８００
Ａ２３		３９	２，２８０
Ａ２４		２３０	２，８７０
Ａ２５		９	１，６６０
Ａ２５ａ		５	２，５００
Ａ２５ｂ		３，９７０	１，０３０
Ａ２６		１６	３，０９０

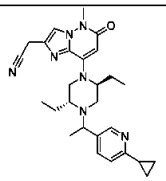
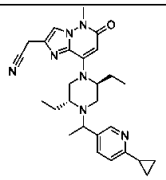
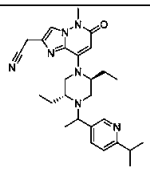
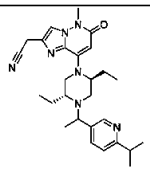
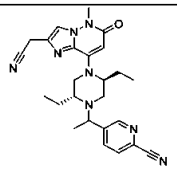
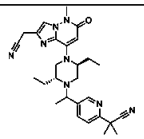
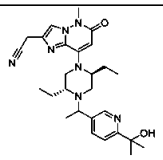
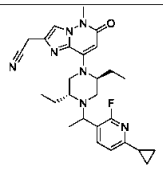
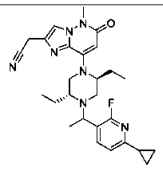
【表１－７】

Ａ２６ａ		１９	２，８９０
Ａ２６ｂ		２，１４０	２，１１０
Ａ２７		１０	８５８
Ａ２７ａ		３	２，２５０
Ａ２７ｂ		５７９	４８６
Ａ２８		６９	１８，１００
Ａ２９		４７４	２９６

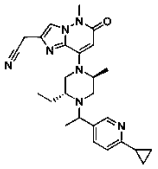
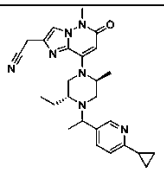
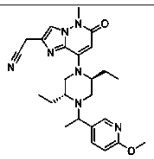
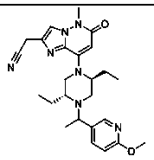
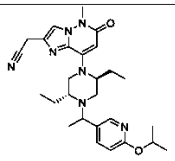
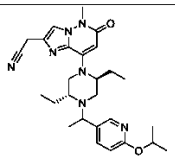
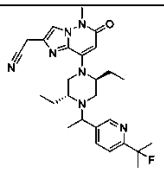
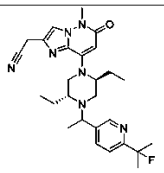
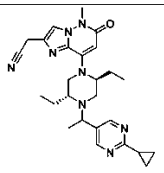
【表１－８】

Ａ３０		１００	３，９５０
Ａ３１		１，１３０	１，９７０
Ａ３２		１１０	６，４２０
Ａ３３		８５	８，８００
Ａ３４		１４	３，５１０
Ａ３５		３，１２０	４２
Ａ３６		２４１	１４

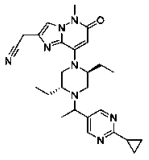
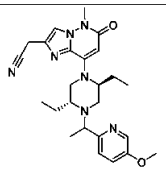
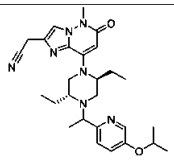
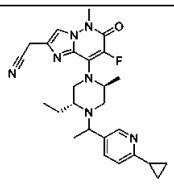
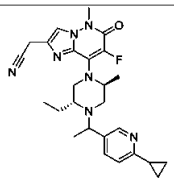
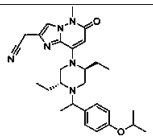
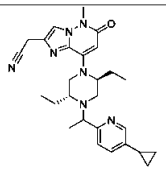
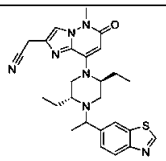
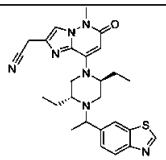
【表１－９】

Ａ３７ａ		２０	４４
Ａ３７ｂ		５３８	２６０
Ａ３８ａ		２１	４３
Ａ３８ｂ		４７５	４２３
Ａ３９		１，１４０	２７６
Ａ４０		１２４	２９７
Ａ４１		８４４	１，２７０
Ａ４２ａ		５７	３３９
Ａ４２ｂ		１，２５０	１，０６０

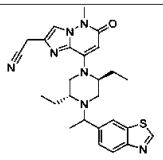
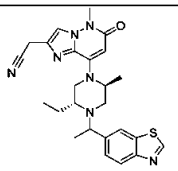
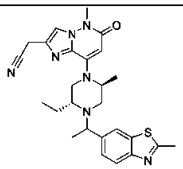
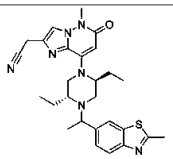
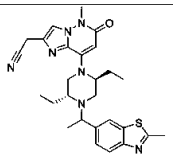
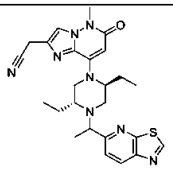
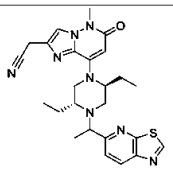
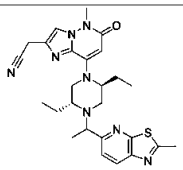
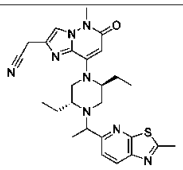
【表１－１０】

Ａ４３ａ		２０２	２８５
Ａ４３ｂ		＞１０，０００	１，４９０
Ａ４４ａ		５２	９６
Ａ４４ｂ		１，２８０	５０８
Ａ４５ａ		８．０	９４１
Ａ４５ｂ		１，０６０	８３５
Ａ４６ａ		６．４	１２２
Ａ４６ｂ		８７７	６７１
Ａ４７ａ		９０	２，０９０

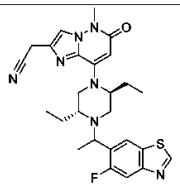
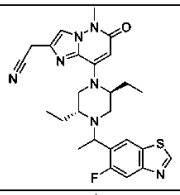
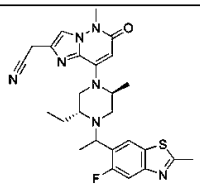
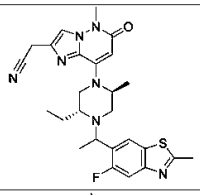
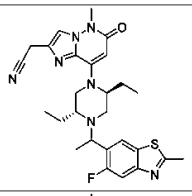
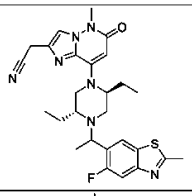
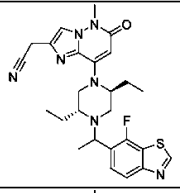
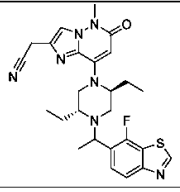
【表１－１１】

Ａ４７ｂ		１，３５０	１，６１０
Ａ４８		４４５	３０
Ａ４９		１２８	３７
Ａ５０ａ		７０８	６２３
Ａ５０ｂ		２，３７０	１，０８０
Ａ５１		２８４	９０
Ａ５２		７５	１８
Ａ５３		６．５	２４
Ａ５３ａ		４	１１

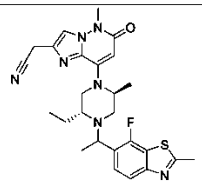
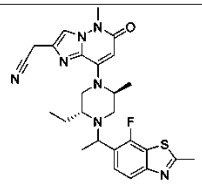
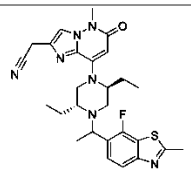
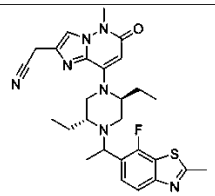
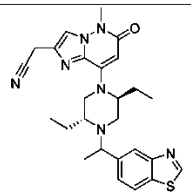
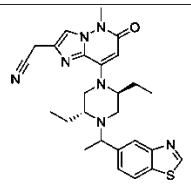
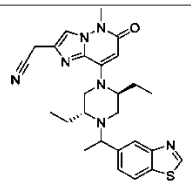
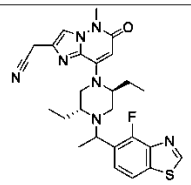
【表１－１２】

Ａ５３ｂ		２１５	２３５
Ａ５４		２１	８６
Ａ５５		１０８	７８９
Ａ５６ａ		１１	８７
Ａ５６ｂ		６３８	６５９
Ａ５７ａ		６．８	７．９
Ａ５７ｂ		３５７	１７２
Ａ５８ａ		２，１６０	１，２２０
Ａ５８ｂ		７．３	１３．３

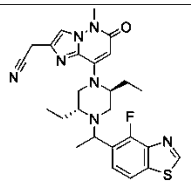
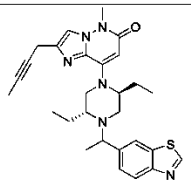
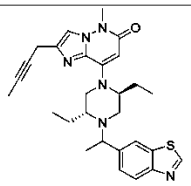
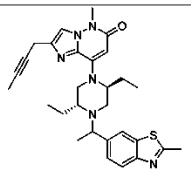
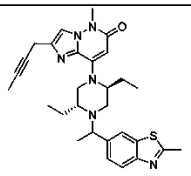
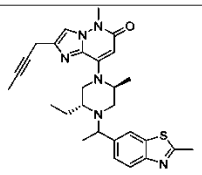
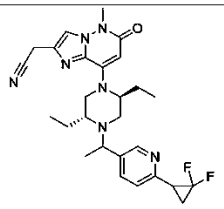
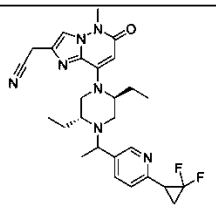
【表１－１３】

Ａ５９ａ		２６	５４
Ａ５９ｂ		２，６１０	１，５８０
Ａ６０ａ		１８９	８２６
Ａ６０ｂ		２，９３０	４，４１０
Ａ６１ａ		１２６	４００
Ａ６１ｂ		２，０００	５，５２０
Ａ６２ａ		８．５	１０５
Ａ６２ｂ		１，２１０	２，３９０

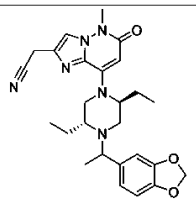
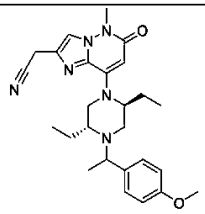
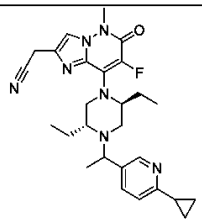
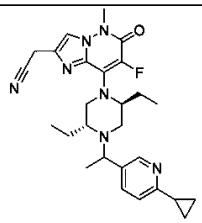
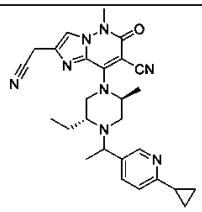
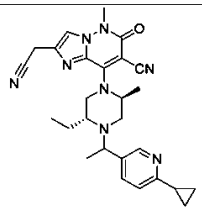
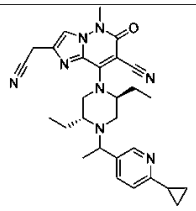
【表１－１４】

Ａ６３ａ		６．０	６８３
Ａ６３ｂ		１，７９０	５，７８０
Ａ６４ａ		５．７	２３１
Ａ６４ｂ		１，４２０	８，１５０
Ａ６５		１８	３６
Ａ６５ａ		７	４７
Ａ６５ｂ		１５８	１５７
Ａ６６ａ		２２	１０５

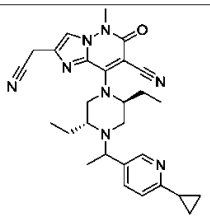
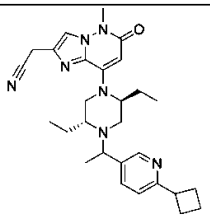
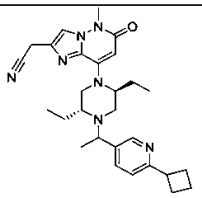
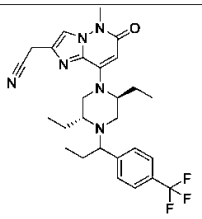
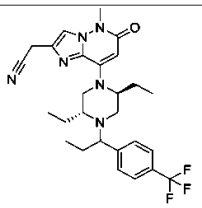
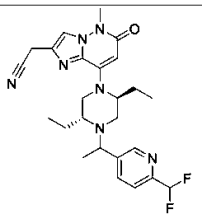
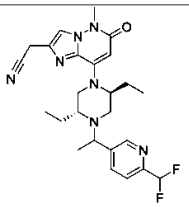
【表１－１５】

Ａ６６ｂ		１，４４０	１，６４０
Ａ６７ａ		７０	４
Ａ６７ｂ		２，３６０	６４
Ａ６８ａ		１０４	２６
Ａ６８ｂ		＞１０，０００	５２７
Ａ６９		１，４４０	２６３
Ａ７０ａ		２４４	１０２
Ａ７０ｂ		８８６	４６６

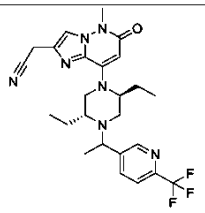
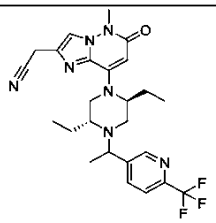
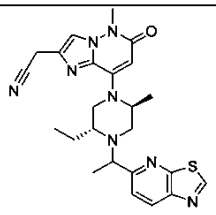
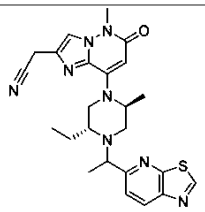
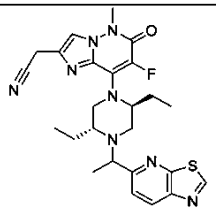
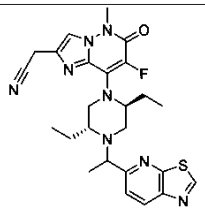
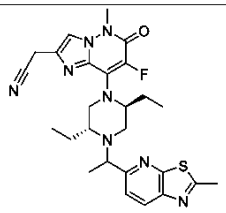
【表１－１６】

Ａ７１		６１	６６
Ａ７２		７６	２３
Ａ７３ａ		７７	１７７
Ａ７３ｂ		３０２	８３２
Ａ７４ａ		１６６	６８２
Ａ７４ｂ		１，５５０	１，４３０
Ａ７５ａ		２７６	４２０

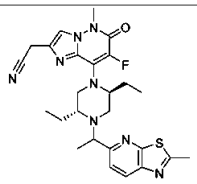
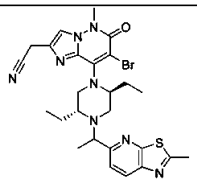
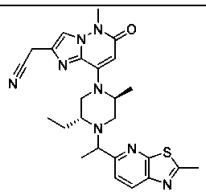
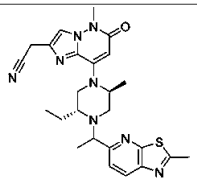
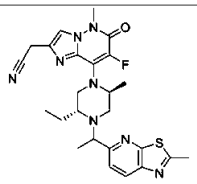
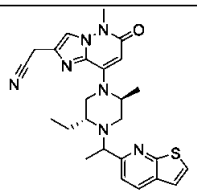
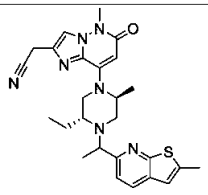
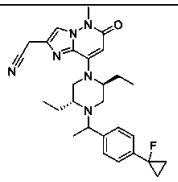
【表１－１７】

Ａ７５ｂ		１，０５０	１，３００
Ａ７６ａ		５３	１１１
Ａ７６ｂ		７８０	８４２
Ａ７７ａ		２５５	１０２
Ａ７７ｂ		１，９４０	４５４
Ａ７８ａ		１３０	２０８
Ａ７８ｂ		２，９１０	５６０

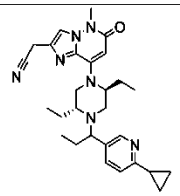
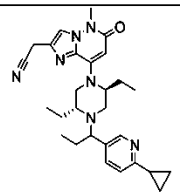
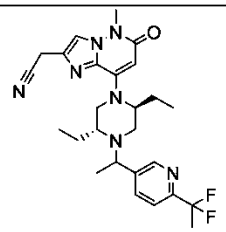
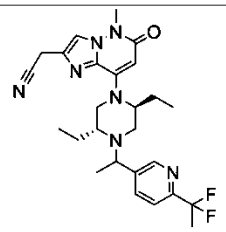
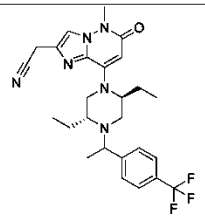
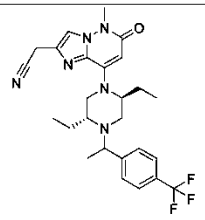
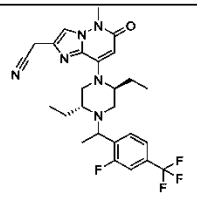
【表１－１８】

Ａ７９ａ		１１２	３５５
Ａ７９ｂ		１，６００	５２１
Ａ８０ａ		４４	３１
Ａ８０ｂ		８，１６０	１，７３０
Ａ８１ａ		１，２６０	５６
Ａ８１ｂ		３２	１８
Ａ８２ａ		１５	２６

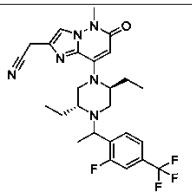
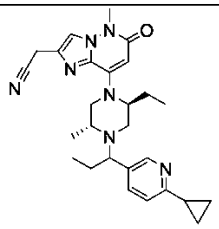
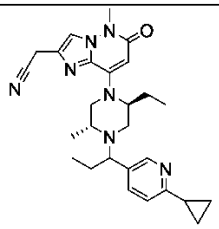
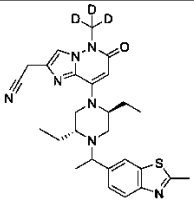
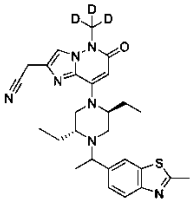
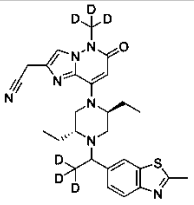
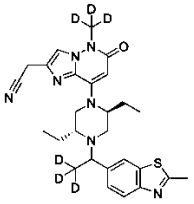
【表１－１９】

Ａ８２ｂ		１，０５０	２３３
Ａ８３		＞１０，０００	４２，６００
Ａ８４ａ		５２	１６９
Ａ８４ｂ		５，０９０	３，３１０
Ａ８５		１１９	４４４
Ａ８６		３６	１８
Ａ８７		１１	１１２
Ａ８８		３９	７２

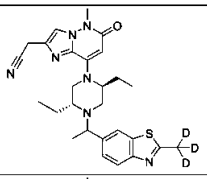
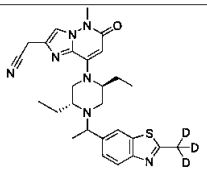
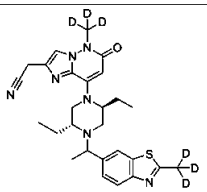
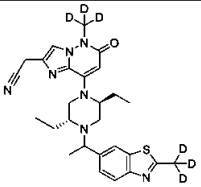
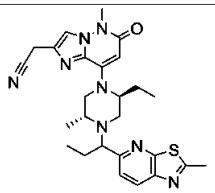
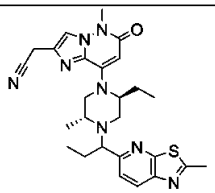
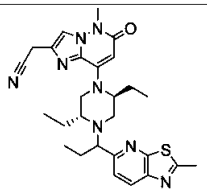
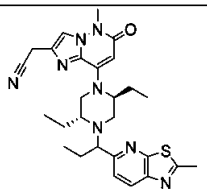
【表１－２０】

Ａ８９ａ		７３	１７１
Ａ８９ｂ		１，０１０	１，５２０
Ａ９０ａ		２５	１２１
Ａ９０ｂ		８０２	３８６
Ａ９１ａ		７３	１５５
Ａ９１ｂ		１，４３０	３１９
Ａ９２ａ		５２	８７

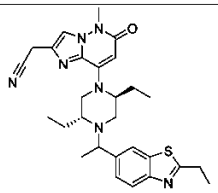
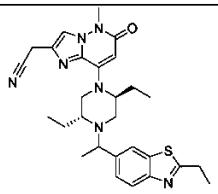
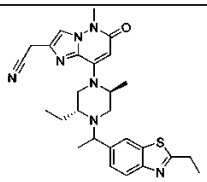
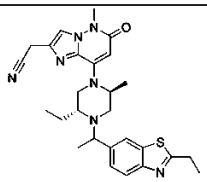
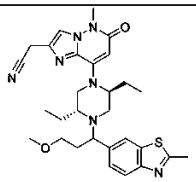
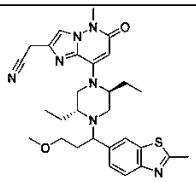
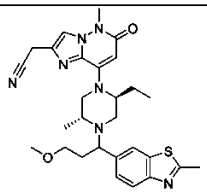
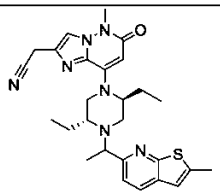
【表１－２１】

Ａ９２ｂ		１，６１０	８０３
Ａ９３ａ		１，０３０	１，５２０
Ａ９３ｂ		１２０	３６３
Ａ９４ａ		２４	１０８
Ａ９４ｂ		１，１５０	３，７９０
Ａ９５ａ		２７	１０１
Ａ９５ｂ		１，０２０	１，５３０

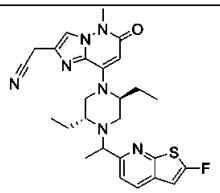
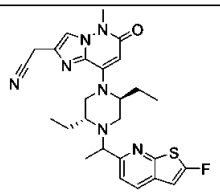
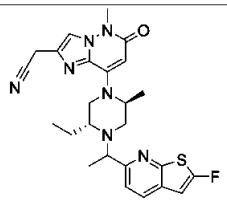
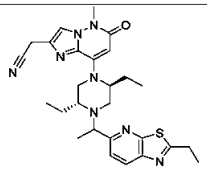
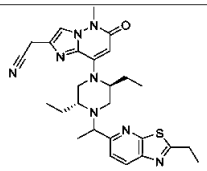
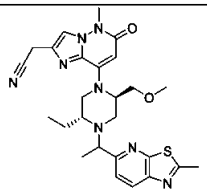
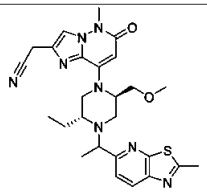
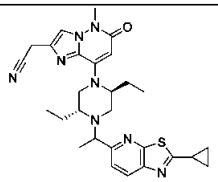
【表１－２２】

Ａ９６ａ		３３	５４
Ａ９６ｂ		８６１	２，０８０
Ａ９７ａ		２４	７９
Ａ９７ｂ		１，１５０	１，１６０
Ａ９８ａ		２，９４０	７１２
Ａ９８ｂ		４５	３９
Ａ９９ａ		１３２	１９６
Ａ９９ｂ		１１	２１

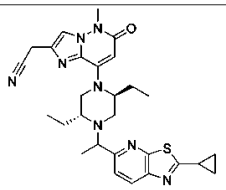
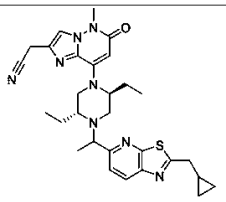
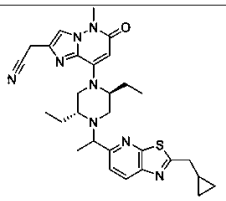
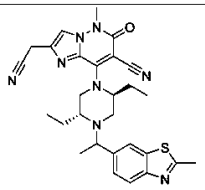
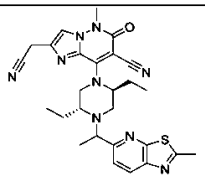
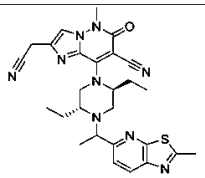
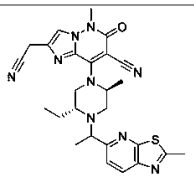
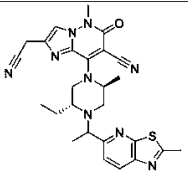
【表１－２３】

Ａ１００ａ		１９	２９７
Ａ１００ｂ		９１１	１，０６０
Ａ１０１ａ		２９	８５１
Ａ１０１ｂ		１，１１０	２，３６０
Ａ１０２ａ		４６	３７８
Ａ１０２ｂ		６２３	７３５
Ａ１０３		１３８	７０１
Ａ１０４		１１	２６

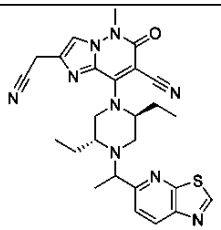
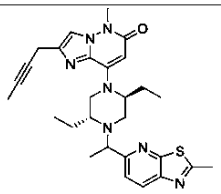
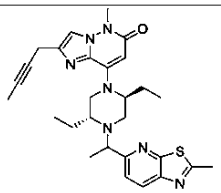
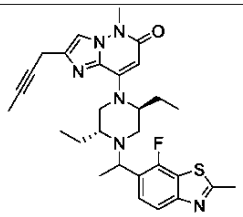
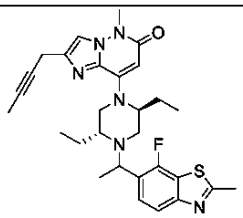
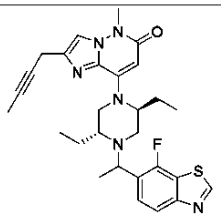
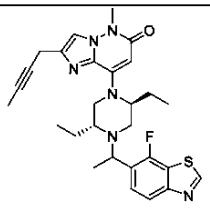
【表１－２４】

Ａ１０５ａ		７０６	１９５
Ａ１０５ｂ		４８	３．３
Ａ１０６		９６	２６
Ａ１０７ａ		１，１３０	１，１３０
Ａ１０７ｂ		１１	２０
Ａ１０８ａ		＞１０，０００	６，４００
Ａ１０８ｂ		１８２	５１０
Ａ１０９ａ		１，８００	１，４９０

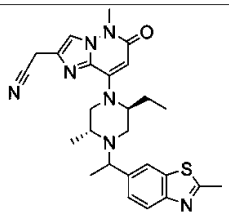
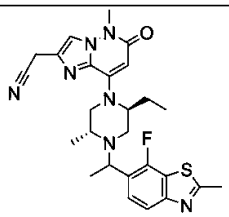
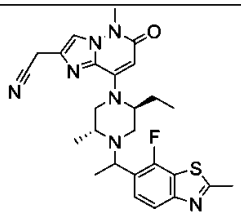
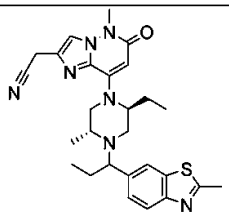
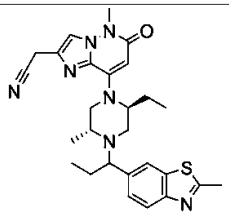
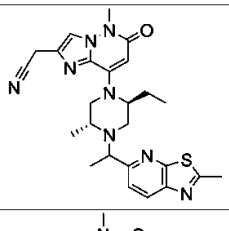
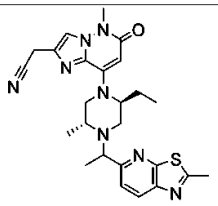
【表１－２５】

Ａ１０９ｂ		２８	１１３
Ａ１１０ａ		１，１７０	１，０７０
Ａ１１０ｂ		１５	６１
Ａ１１１		１３２	５７５
Ａ１１２ａ		３，５００	７５２
Ａ１１２ｂ		１１８	６０
Ａ１１３ａ		１１８	１８５
Ａ１１３ｂ		２，９１０	６５１

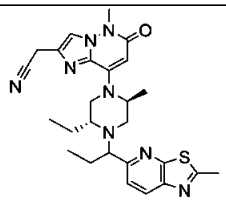
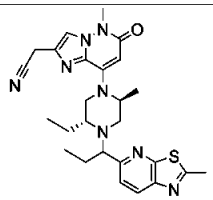
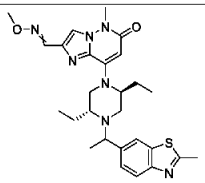
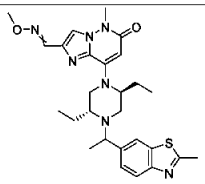
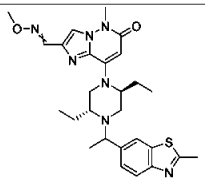
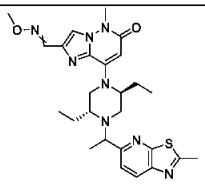
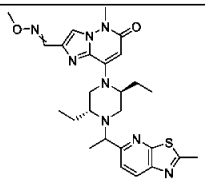
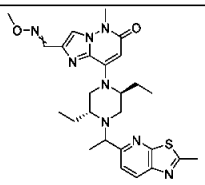
【表１－２６】

Ａ１１４		１２７	６８
Ａ１１５ａ		＞１０，０００	２８８
Ａ１１５ｂ		４９	２．７
Ａ１１６ａ		１３２	１１８
Ａ１１６ｂ		＞１０，０００	７０８
Ａ１１７ａ		４８	２２
Ａ１１７ｂ		２，０００	５３５

【表１－２７】

Ａ１１８		１０５	４０７
Ａ１１９ａ		１，４６０	２，０５０
Ａ１１９ｂ		５１	３４０
Ａ１２０ａ		１，３１０	２，２９０
Ａ１２０ｂ		１８２	１３８
Ａ１２１ａ		７，１６０	３，１７０
Ａ１２１ｂ		１４３	５０

【表１－２８】

Ａ１２２ａ		３８	１１０
Ａ１２２ｂ		２，３５０	１，１７０
Ａ１２３ａ		４，８９０	２６９
Ａ１２３ｂｃ		２，３９０	１３１
Ａ１２３ｄ		＞１０，０００	７４９
Ａ１２４ａ		＞１０，０００	２，０００
Ａ１２４ｂｃ		８，１００	７８
Ａ１２４ｄ		６３０	５．９

【１２１６】

細胞培養及びＤＧＫα／ζノックアウトＪｕｒｋａｔ細胞株構築

【１２１７】

加湿３７°Ｃ環境および５％CO_2において、Ｊｕｒｋａｔ細胞およびヒトＰＢＭＣを、１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）、１００単位／ｍＬペニシリンおよび０．１ｍｇ／ｍＬストレプトマイシン（Ｇｉｂｃｏ）を補充したＲＰＭＩ　１６４０培地（Ｇｉｂｃｏ）中で維持した。加湿３７°Ｃ環境および５％CO_2において、マウスＣＤ８αのＣ末端ドメイン（１１３－２２０）（ヒンジ、膜貫通および細胞質ドメインを含む）に融合した抗ヒトＣＤ３　ｍＡｂ　ＯＫＴ３の一本鎖可変断片（ｓ

ｃＦｖ）を発現するＨｅｐＧ２－ＯＳ８細胞を、１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ，Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）、１００単位／ｍＬペニシリンおよび０．１ｍｇ／ｍＬストレプトマイシン（Ｇｉｂｃｏ）を補充したＭＥＭ培地（Ｇｉｂｃｏ）中で維持した。

【１２１８】

ヒトＤＧＫαまたはＤＧＫζを標的とするｓｐＣａｓ９およびｓｇＲＮＡを発現するレンチウイルスを、Ｊｕｒｋａｔ細胞に感染させた。ＲＰＭＩ　１６４０完全培地中で、安定なノックアウトＤＧＫα／ζの細胞クローンを確立し、維持した。単一細胞クローンにおけるｅＳＰＣａｓ９－Ｌｅｎｔｉｃｒｉｓｐｒ　ＤＧＫαまたはＤＧＫζ　ｓｇＲＮＡのノックアウト効率を、ゲノムシークエンシングおよび免疫ブロットを使用して決定した。選択された化合物は、ＤＧＫα／ζ　ＫＯ　ｊｕｒｋａｔ細胞においてＤＧＫαまたはＤＧＫζ非依存性ＩＬ－２産生を誘導しなかった。

【１２１９】

非刺激性リン酸化ＥＲＫ検出測定

【１２２０】

ＡｌｐｈａＬＩＳＡに基づく方法（Ｂｅａｕｄｅｔ，　Ｌｕｃｉｌｌｅら、Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｔｈｏｄｓ．　２００８，　５．１２：　ａｎ８－ａｎ９）を用いて、細胞非刺激性リン酸化ＥＲＫを測定した。Ｊｕｒｋａｔ細胞を、Ｔ７５フラスコ中で継代培養した。翌日、増殖培地を無血清ＲＰＭＩ　１６４０に交換し、４時間または一晩継続した。次いで、細胞を９６ウェルプレートに播種し、化合物で処理した。化合物を２時間処理した後、溶解緩衝液（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を各ウェルに加える。次いで、プレートを室温で３０分間振盪しながらインキュベートした。９６ウェルプレートの各ウェル中の全部で１０μＬの細胞溶解物を、３８４ウェル白色アッセイプレートに移した。リン酸化ＥＲＫを、メーカーマニュアル（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）に記載されているように、ＡｌｐｈａＬＩＳＡキット（カタログ番号ＡＬＳＵ－ＰＥＲＫ－Ａ１０Ｋ）を使用して定量した。ＰＨＥＲＡｓｔａｒ　ＦＳＸリーダー（ＢＭＧ　Ｌａｂｔｅｃｈ）を用いて、ＡｌｐｈａＬＩＳＡシグナルを測定した。選択された化合物は、ＴＣＲ活性化されていないＪｕｒｋａｔ細胞においてＥＲＫリン酸化を増加させなかった。

【１２２１】

ヒトＰＢＭＣにおけるＩＬ－２産生の測定

【１２２２】

凍結ヒトＰＢＭＣをＲＰＭＩ　１６４０培地中で解凍し、３７°Ｃで一晩インキュベートした。ＯＳ８を過剰発現したＨｅｐＧ２細胞を、３８４ウェルプレートに一晩播種した。翌日、ＰＢＭＣを３８４ウェルプレートに加え、次いで化合物で処理した。ＰＢＭＣおよびＨｅｐＧ２－ＯＳ８細胞を、３７°Ｃで４８時間共培養した。培養上清を回収し、次いで、メーカーマニュアル（Ｃｉｓｂｉｏ）に記載されるように、ＴＲ－ＦＲＥＴに基づく方法（Ｄｅｇｏｒｃｅ、Ｆｒａｎｃｏｉｓら、Ｃｕｒｒｅｎｔ　ｃｈｅｍｉｃａｌｇｅｎｏｍｉｃｓ．　２００９，　３：　２２）によってＩＬ－２濃度を測定した。ＰＨＥＲＡｓｔａｒ　ＦＳＸリーダー（ＢＭＧ　Ｌａｂｔｅｃｈ）を用いて、ＦＲＥＴシグナルを測定した。選択された化合物は、ヒトＰＢＭＣ測定において良好な効力を示した。

【１２２３】

ＢＡＬＢ／ｃマウスにおける探索的急性毒性研究

【１２２４】

試験化合物をビヒクル製剤（ＤＭＡ：３０％　ｓｏｌｕｔｏｌ　ＨＳ－１５（ｗ／ｖ）：塩水＝２０：２０：６０）に溶解し、ＢＡＬＢ／ｃマウスに２および／または１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈を介して注射した。注射後２時間以内に継続的な臨床観察を行った。選択された化合物は、２および／または１０ｍｇ／ｋｇの用量で忍容性が良好であった。

【１２２５】

本明細書において任意の先行技術の刊行物が参照される場合、そのような参照は、前記刊行物が任意の国において当技術分野における共通の一般知識の一部を形成するという承認を構成しない。

【１２２６】
添付の特許請求の範囲及び本発明の前述の説明において、文脈が表現言語又は必要な意味を表すために他に必要とする場合を除いて、「包含する（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、又は「包含する（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ又はｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などの変形は、包括的な意味で使用され、すなわち、本発明の様々な実施形態における記載された特徴の存在を指定するが、さらなる特徴の存在又はさらなる特徴の追加を排除しない。
【１２２７】
本明細書中で参照として援用される全ての刊行物、特許、特許出願、及び公開された特許出願の開示は、その全体が参照として援用される。
【配列表】
2025501098000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/142891

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D403/14(2006.01)i;C07D487/04(2006.01)i;A61K31/496(2006.01)i;A61K31/4188(2006.01)i;A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT,DWPI,WPABS,WPABSC,ENTXT,ENTXTC,VEN,CNKI,Caplus(STN),Registry(STN),MARPAT(STN):BEIGENE, ZHANG Guoliang, heterocyclic, pyridazin, piperazin, cancer, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021023105 A1 (BEIGENE LTD., et al.) 11 February 2021 (2021-02-11) claims 1-21, page 115, table 1	1-40
A	WO 2021243421 A1 (UNIV MONASH, et al.) 09 December 2021 (2021-12-09) the whole document	1-40
A	WO 2020210970 A1 (BIOARDIS LLC, et al.) 22 October 2020 (2020-10-22) the whole document	1-40
A	WO 2021088901 A1 (BIOARDIS LLC, et al.) 14 May 2021 (2021-05-14) the whole document	1-40
A	WO 2014173241 A1 (BEIGENE,LTD. et al.) 30 October 2014 (2014-10-30) the whole document	1-40
A	WO 2021013083 A1 (BEIGENE LTD, et al.) 28 January 2021 (2021-01-28) the whole document	1-40
A	WO 2015086501 A1 (UCB BIOPHARMA SPRL) 18 June 2015 (2015-06-18) the whole document	1-40

☑ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
21 March 2023	**24 March 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **CHINA NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China**	Authorized officer **WU,XiangGuo**
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No. **(+86) 010-53962140**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/142891

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021133752 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 01 July 2021 (2021-07-01) the whole document	1-40

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/142891

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/142891

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **40**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 40 is directed to a method of treatment of the human/animal body, and the search report is established based on the use of the claimed compound for manufacturing medicament for treating disease.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/142891

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021023105	A1	11 February 2021	JP	2022542269	A	30 September 2022
				US	2022289752	A1	15 September 2022
				KR	20220041838	A	01 April 2022
				EP	4008720	A1	08 June 2022
				TW	202115078	A	16 April 2021
WO	2021243421	A1	09 December 2021	AU	2021285715	A1	19 January 2023
WO	2020210970	A1	22 October 2020	US	2022204539	A1	30 June 2022
				CA	3136367	A1	22 October 2020
				KR	20210151923	A	14 December 2021
				TW	202103710	A	01 February 2021
				EP	3956341	A1	23 February 2022
				EP	3956341	A4	04 January 2023
				AU	2020258568	A1	04 November 2021
				AU	2020258568	A8	18 November 2021
				JP	2022529152	A	17 June 2022
				SG	11202110534	QA	29 November 2021
				WO	2020211672	A1	22 October 2020
WO	2021088901	A1	14 May 2021	EP	4055026	A1	14 September 2022
				CA	3159093	A1	14 May 2021
				AU	2020378127	A1	26 May 2022
				AU	2020378127	A8	09 June 2022
				TW	202131932	A	01 September 2021
				US	2023033360	A1	02 February 2023
WO	2014173241	A1	30 October 2014	AU	2014256750	A1	10 December 2015
				AU	2014256750	B2	23 August 2018
				BR	112015027130	A2	24 July 2018
				IL	240126	A0	24 September 2015
				HK	1217484	A1	13 January 2017
				EP	2989096	A1	02 March 2016
				EP	2989096	A4	02 November 2016
				EP	2989096	B1	10 April 2019
				JP	2016517857	A	20 June 2016
				JP	6388915	B2	12 September 2018
				US	2016030395	A1	04 February 2016
				US	9393232	B2	19 July 2016
				SG	11201506829	XA	30 December 2015
				CA	2901083	A1	30 October 2014
				EA	201592024	A1	31 May 2016
				EA	027139	B1	30 June 2017
				MX	2015014947	A	07 March 2016
				MX	366623	B	16 July 2019
				US	2017027912	A1	02 February 2017
				US	9827226	B2	28 November 2017
WO	2021013083	A1	28 January 2021	TW	202116771	A	01 May 2021
				US	2022267354	A1	25 August 2022
WO	2015086501	A1	18 June 2015	CA	2931026	A1	18 June 2015
				CA	2931026	C	28 September 2021
				GB	201321734	D0	22 January 2014
				RU	2016126970	A	23 January 2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/142891

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		RU 2679609 C1	12 February 2019
		US 2016376275 A1	29 December 2016
		US 9873703 B2	23 January 2018
		ES 2817052 T3	06 April 2021
		EP 3080128 A1	19 October 2016
		EP 3080128 B1	24 June 2020
		JP 2016539975 A	22 December 2016
		JP 6453333 B2	16 January 2019
WO 2021133752 A1	01 July 2021	BR 112022012204 A2	13 September 2022
		KR 20220119458 A	29 August 2022
		CA 3163003 A1	01 July 2021
		AU 2020412472 A1	18 August 2022
		EP 4081524 A1	02 November 2022
		IL 294273 A	01 August 2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI			テーマコード（参考）
A61P 43/00 (2006.01)	A61P	35/00		
	A61P	43/00	105	
	A61P	43/00		ZNA

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ジャン， グオリャン
中華人民共和国 １０２２０６ ベイジン， チャンピン ディストリクト， ジョングアンツン ライフ サイエンス パーク， サイエンス パーク ロード ナンバー３０

(72)発明者 ニー， ジクン
中華人民共和国 １０２２０６ ベイジン， チャンピン ディストリクト， ジョングアンツン ライフ サイエンス パーク， サイエンス パーク ロード ナンバー３０

(72)発明者 ミャオ， ジアンジュアン
中華人民共和国 １０２２０６ ベイジン， チャンピン ディストリクト， ジョングアンツン ライフ サイエンス パーク， サイエンス パーク ロード ナンバー３０

(72)発明者 ワン， ツー
中華人民共和国 １０２２０６ ベイジン， チャンピン ディストリクト， ジョングアンツン ライフ サイエンス パーク， サイエンス パーク ロード ナンバー３０

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB29 GA16 MA01 MA04 NA14 ZB02 ZB09 ZB26 ZC20 ZC41