(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2024-518000
(P2024-518000A)
(43)公表日　令和6年4月23日(2024.4.23)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 211/22 (2006.01)		C07D	211/22		4C050
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	487/04	141	4C063
A61K 31/4985(2006.01)		A61K	31/4985		4C065
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111	4C086
A61P 25/00 (2006.01)		A61P	25/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全490頁）　最終頁に続く

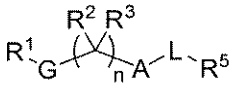
(21)出願番号　特願2024-513163(P2024-513163)
(86)(22)出願日　令和4年4月28日(2022.4.28)
(85)翻訳文提出日　令和5年12月28日(2023.12.28)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/026715
(87)国際公開番号　WO2022/232383
(87)国際公開日　令和4年11月3日(2022.11.3)
(31)優先権主張番号　63/182,728
(32)優先日　令和3年4月30日(2021.4.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　523410355
ヴァンキア バイオ，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国，イリノイ州 ６０６０７，シカゴ，スイート ６００，１３７５ ダブリュー フルトン ストリート
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡 亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田 直
(74)代理人　100202751
弁理士　岩堀 明代
(74)代理人　100208580
弁理士　三好 玲奈
(74)代理人　100191086
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　グルコセレブロシダーゼ活性の小分子モジュレータ及びその使用

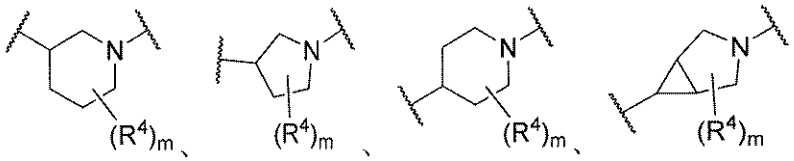
(57)【要約】
活性が神経疾患及び障害（例えば、ゴーシェ病、パーキンソン病）に関連する酵素である、グルコセレブロシダーゼ（ＧＣａｓｅ）を調節する化合物が本明細書で提供される。本明細書に記載の化合物及び／又は組成物を投与することによって、化合物を含む医薬組成物及びキット、並びに対象の化合物でＧＣａｓｅ関連疾患及び障害（例えば、ゴーシェ病、パーキンソン病）を治療する方法も提供される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物：
【化１】

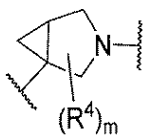


（Ｉ）、

又はその薬学的に許容される塩であって、
Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換カルボシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、ペンチル、ブチル、メチル、
－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、又は水素あるいはｎが０であり、Ｇが結合である場合、場合によりＡとスピロ環系を形成するヘテロシクリルであり、
Ｇは、結合、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＮＲ^{2}－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^{3}－であり、
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであるか、又は同じ炭素上のＲ^{2}及びＲ^{3}は、その炭素と共にカルボニルを形成し、
ｎは１又は０であり、
Ａは
【化２】



又は
【化３】



であり、
各Ｒ^{4}は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アルコキシ、ヒドロキシであるか、又はＲ^{4}の２つの場合が結合して架橋環を形成するか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの場合は、その炭素と共にカルボニルを形成し、
ｍは、０、１、２、３又は４であり、
Ｌは、結合、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＦ$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（Ｐｈ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ｉＰｒ）－、
－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（Ｅｔ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（Ｍｅ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＯＭｅ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、
－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ

ＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、又は－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－であり、

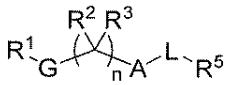
Ｒ^{5}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換カルボシクリル、置換若しくは非置換アリール、メチル、エチル、ブチル、ペンチル、ｔ－ブチル、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＣＦ$_3$、又は－ＯＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$である、

式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

式（Ｉ）の化合物：

【化４】



（Ｉ）、

又はその薬学的に許容される塩であって、

Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換カルボシクリル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリル、ペンチル、ブチル、又は

－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$であり、

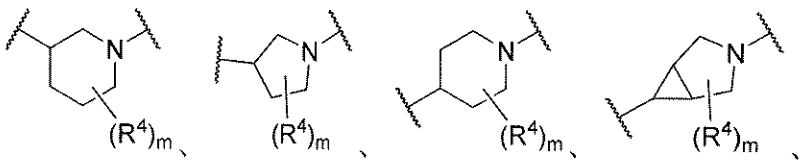
Ｇは、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＮＲ^2－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^3－であり、；

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであり、

ｎは１又は０であり、

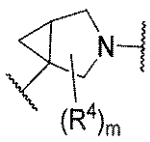
Ａは

【化５】



又は

【化６】



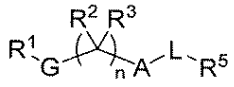
であり、

各Ｒ^{4}は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アルコキシであるか、又はＲ^{4}の２つの場合が結合して架橋環を形成するか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの場合は、炭素と共にカルボニルを形成し、

ｍは、０、１、２、３又は４であり、

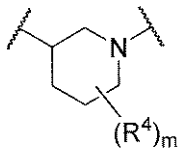
Ｌは、結合、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$－、又は－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｏ－であり、

Ｒ^{5}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換カルボシクリル、又は置換若しくは非置換アリールオキシアルキルである、
式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
式（Ｉ）の化合物：
【化７】

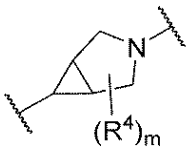


（Ｉ）、

又はその薬学的に許容される塩であって、
Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ピリジニル、又は置換若しくは非置換フェニルであり、
Ｇは、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^{3}－であり、
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであり、
ｎは１又は０であり、
Ａは、
【化８】



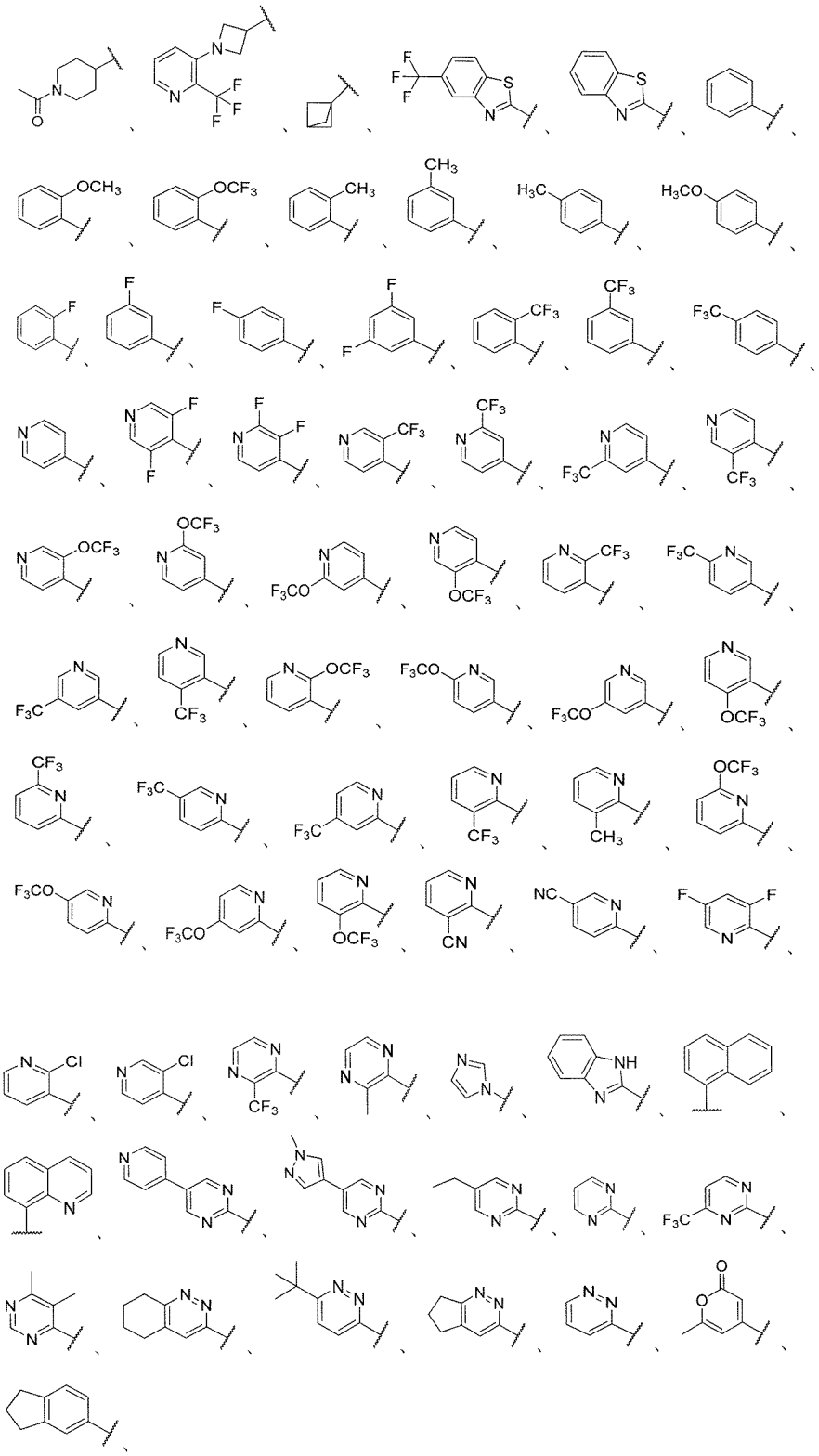
又は
【化９】



であり、
各Ｒ^{4}は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキルであるか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの場合は、炭素と共にカルボニルを形成し、
ｍは、０、１、２、３又は４であり、
Ｌは、結合又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、
Ｒ^{5}は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、又は置換若しくは非置換ピラジニルである、
式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項４】
Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ピラジニル、置換若しくは非置換ピリジニル、又は置換若しくは非置換フェニルである、
請求項１～３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。
【請求項５】
Ｒ^{1}が、置換ピリジニル、又は置換若しくは非置換フェニルである、
請求項１～３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。

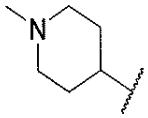
【請求項６】
R^1は、ハロアルキル若しくはハロアルコキシで置換されたピリジニル、非置換フェニル、又はハロゲン、ハロアルキル若しくはアルキルで置換されたフェニルである、
請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項７】
R^1は、ハロアルキル又はハロアルコキシで置換されたピリジニルである、
請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項８】
R^1は、ハロアルキルで置換されたピリジニルである、
請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
R^1は、非置換フェニルである、
請求項１～６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。
【請求項１０】
R^1は、ハロゲン、ハロアルキル又はアルキルで置換されたフェニルである、
請求項１～６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。
【請求項１１】
R^1は、ハロアルキルで置換されたフェニルである、
請求項１～６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。
【請求項１２】
R^1は、水素、メチル、ブチル、ペンチル、$-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、

【化１０】

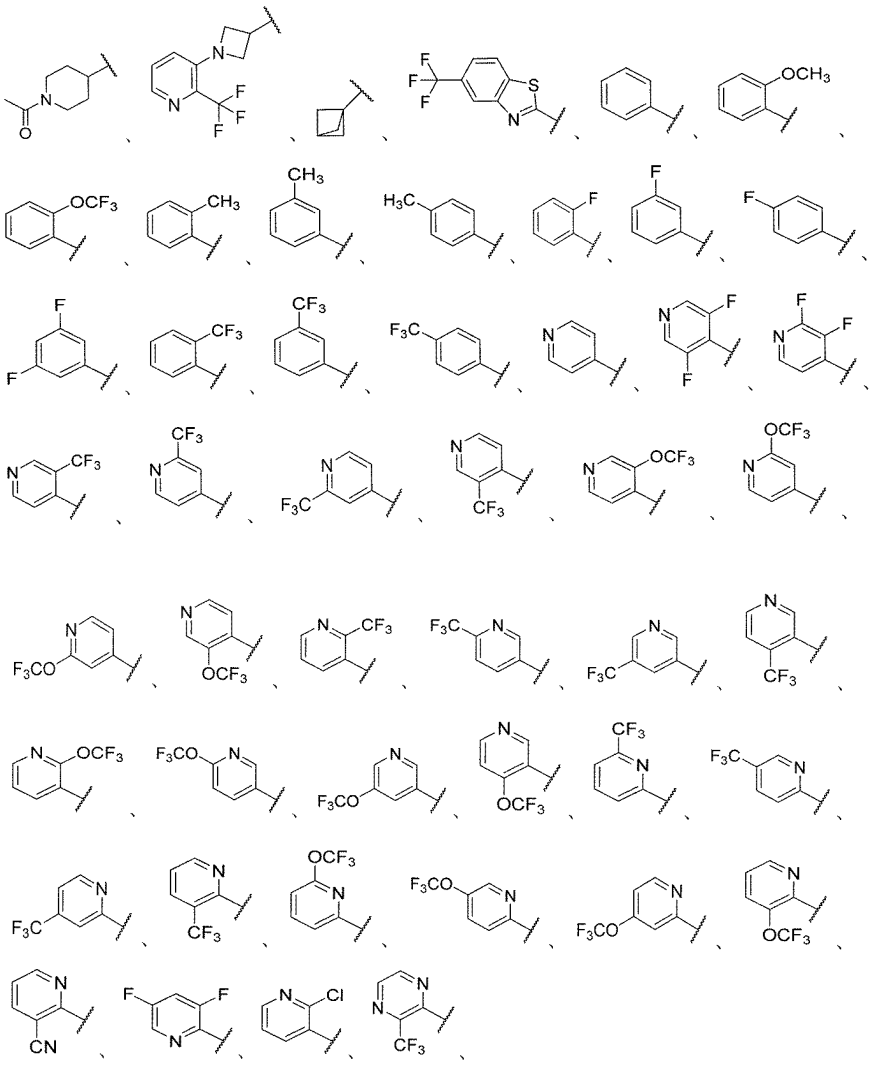


又は

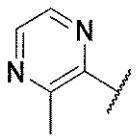
【化１１】



である、
請求項１～３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。
【請求項１３】
R^1は、ブチル、ペンチル、－$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、
【化１２】

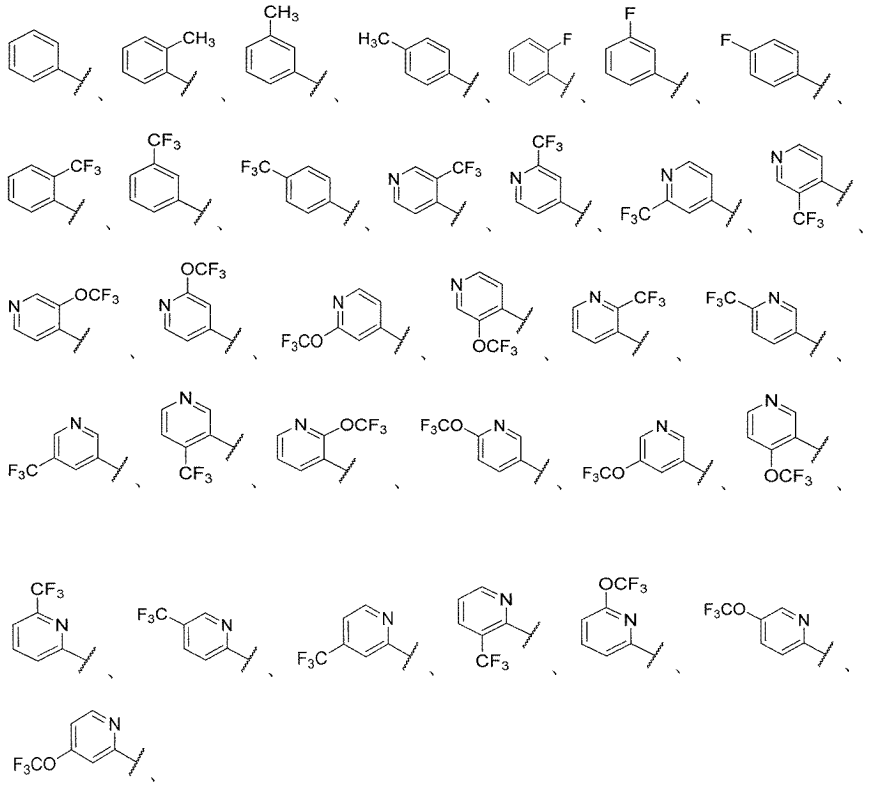


又は
【化１３】

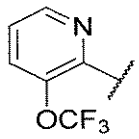


である、

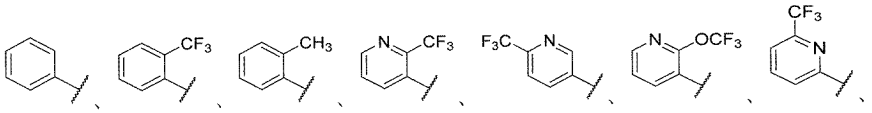
請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
R^1は、
【化１４】



又は
【化１５】

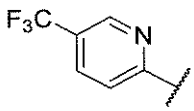


である、
請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１５】
R^1は、
【化１６】

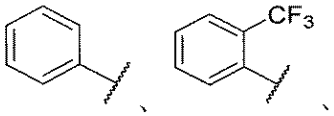


又は

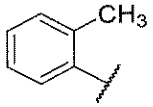
【化１７】



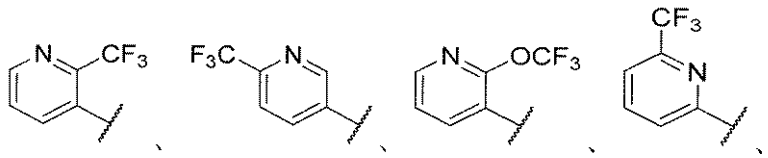
である、
請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１６】
R^1は、
【化１８】



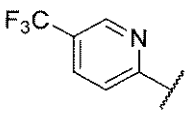
又は
【化１９】



である、
請求項１～６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。
【請求項１７】
R^1は、
【化２０】

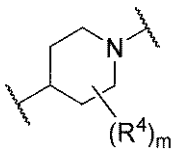


又は
【化２１】

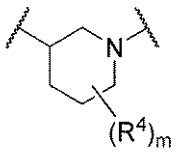


である、
請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１８】
Ｇは、－Ｏ－である、
請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１９】
Ｇは、－ＣＲ^{2}Ｒ^3－である、
請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２０】

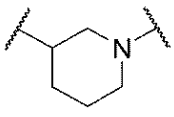
Ｇは、－ＣＨ$_2$－又は－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－である、
請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２１】
Ｇは、－ＣＨ$_2$－である、
請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２２】
Ｇは、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－である、
請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２３】
ｎは１である、
請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２４】
ｎは０である、
請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２５】
ｎが０である場合、Ａは
【化２２】



である、
請求項１～２４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。
【請求項２６】
Ａは、
【化２３】

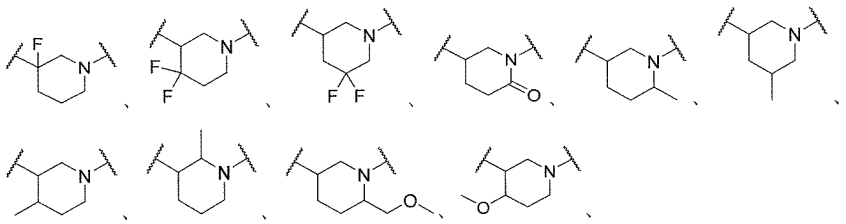


である、
請求項１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２７】
Ａは、
【化２４】



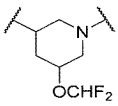
である、
請求項１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２８】
Ａは、

【化２５】

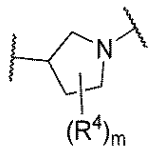


又は

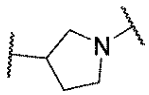
【化２６】



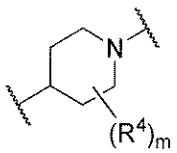
である、
請求項１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２９】
Ａは、
【化２７】



である、
請求項１～２４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。
【請求項３０】
Ａは、
【化２８】

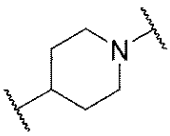


である、
請求項１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３１】
Ａは、
【化２９】

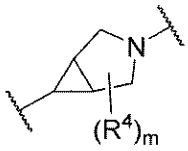


である、
請求項１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３２】

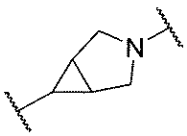
Ａは、
【化３０】



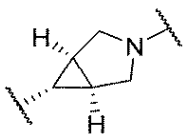
である、
請求項１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３３】
Ａは、
【化３１】



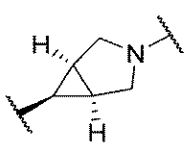
である、
請求項１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３４】
Ａは、
【化３２】



である、
請求項１～２４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。
【請求項３５】
Ａは、
【化３３】

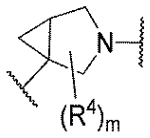


又は
【化３４】

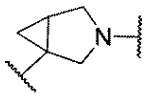


である、

請求項１～２４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。
【請求項３６】
Ａは、
【化３５】



である、
請求項１～２４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。
【請求項３７】
Ａは、
【化３６】



である、
請求項１～２４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。
【請求項３８】
各Ｒ^{4}は独立して、ハロゲンであるか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの場合は、その炭素と共にカルボニルを形成する、
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。
【請求項３９】
各Ｒ^{4}は独立して、Ｒ^{4}はフルオロであるか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの場合は、その炭素と共にカルボニルを形成する、
請求項１～３８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。
【請求項４０】
Ｒ^{4}はフルオロである、
請求項１～３９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。
【請求項４１】
各Ｒ^{4}は、独立して、フルオロ、メチル、ＣＨ$_3$ＯＣＨ$_2$－、メトキシ、ジフルオロメトキシ、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの場合は、その炭素と共にカルボニルを形成する、
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。
【請求項４２】
ｍは０である、
請求項１～４１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。
【請求項４３】
ｍは２である、
請求項１～４１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。
【請求項４４】
Ｌは結合である、
請求項１～４３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。
【請求項４５】
Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）－である、
請求項１～４３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。
【請求項４６】

Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$－である、
請求項１～４３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。
【請求項４７】
Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｏ－である、
請求項１～４３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。
【請求項４８】
Ｒ^{5}は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換ピロロピラジニル、置換若しくは非置換イミダゾピラジニル、置換若しくは非置換ピラゾロピリジニル、置換若しくは非置換ピロロピリジニル、置換若しくは非置換イミダゾピリジニル、置換若しくは非置換トリアゾロピリジニル、置換若しくは非置換ピラゾロピリミジニル、置換若しくは非置換ピロロピリミジニル、置換若しくは非置換クロメノニル、置換若しくは非置換イソクロマニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換キノキサリニル、置換若しくは非置換ベンゾフラニル、置換若しくは非置換ベンゾチオフェニル、置換若しくは非置換ベンゾイミダゾリル、置換若しくは非置換ベンゾオキサゾリル、置換若しくは非置換５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジニル、置換若しくは非置換ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－オニル、置換若しくは非置換７，８－ジヒドロピロロ［１，２－ａ］ピリミジン－４（６Ｈ）－オニル、置換若しくは非置換１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－オニル、置換若しくは非置換２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシニル、置換若しくは非置換テトラヒドロナフタレニル、置換若しくは非置換イソキノリノニル、置換若しくは非置換キノリニル、置換若しくは非置換ナフチリジニル、置換若しくは非置換ナフチル、置換若しくは非置換ピリダジノニル、置換若しくは非置換ピリジノニル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換チアジアゾリル、置換若しくは非置換チアゾリル、置換若しくは非置換ピラゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、置換若しくは非置換イミダゾリル、置換若しくは非置換ピロリル、置換若しくは非置換チオフェニル、置換若しくは非置換フラニル、置換若しくは非置換イソチアゾリル、置換若しくは非置換イソキサゾリル、置換若しくは非置換イソオキサゾロニル、置換若しくは非置換３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］チアジン－８－イル、置換若しくは非置換ピロジニノニル、置換若しくは非置換ピロリジニル、置換若しくは非置換１，４－ジアゼパニル、置換若しくは非置換ジオキソラノニル、置換若しくは非置換ピリジニル、置換若しくは非置換ピラジニル、置換若しくは非置換ピリダジニル、置換若しくは非置換ピリミジニル、置換若しくは非置換フェニル、置換若しくは非置換テトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換テトラヒドロフラニル、置換若しくは非置換モルホリニル、置換若しくは非置換シクロオクチル、置換若しくは非置換シクロヘキシル、置換若しくは非置換シクロペンチル、置換若しくは非置換シクロブチル、置換若しくは非置換シクロプロピル、置換若しくは非置換ビシクロ［３．３．１］ノナニル、置換若しくは非置換ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、置換若しくは非置換７－オキサスピロ［３．５］ノン－１－エン－２－イル、置換若しくは非置換ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｃ］フラン－５－イル、置換若しくは非置換アダマンチル、置換若しくは非置換スピロ［２．５］オクタン－４－イル、メチル、エチル、ブチル、ペンチル、ｔ－ブチル、
－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＣＦ$_3$、又は－ＯＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$である、
請求項１～４７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。
【請求項４９】
Ｒ^{5}は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換ピロロピラジニル、置換若しくは非置換イミダゾピラジニル、置換若しくは非置換ピラゾロピリジニル、置換若しくは非置換ピロロピリジニル、置換若しくは非置換ピラゾロピリミジニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換キノキサリニル、置換若しくは非置換ベンゾフラニル、置換若しくは非置換５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジニル、置換若しくは非置換ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－オニル、置換若しくは非置換７，８－ジヒドロピロロ［１，２－ａ］ピリミジン－４

（６Ｈ）－オニル、置換若しくは非置換１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－オニル、置換若しくは非置換２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシニル、置換若しくは非置換テトラヒドロナフタレニル、置換若しくは非置換ピリダジノニル、置換若しくは非置換ピリジノニル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換チアジアゾリル、置換若しくは非置換チアゾリル、置換若しくは非置換ピラゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、置換若しくは非置換ピラジニル、置換若しくは非置換ピリミジニル、置換若しくは非置換フェニル、置換若しくは非置換テトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換モルホリニル、又は置換若しくは非置換シクロペンチルである、

請求項１～４７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。

【請求項５０】

R^5は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換ピロロピラジニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換ピラゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、置換若しくは非置換ピラジニル、置換若しくは非置換テトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換ピラゾリルメチル、置換若しくは非置換インドリルメチル、置換若しくは非置換シクロヘキシル、又は置換若しくは非置換フェニルオキシアルキルである、

請求項１～４９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。

【請求項５１】

R^5は、置換ピラゾロピラジニル、置換ピロロピラジニル、置換インドリル、置換オキサジアゾリル、置換ピラゾリル、置換トリアゾリル、置換ピラジニル、置換テトラヒドロピラニル、置換ピラゾリルメチル、非置換インドリルメチル、置換シクロヘキシル又は置換フェニルオキシプロピルである、

請求項１～５０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。

【請求項５２】

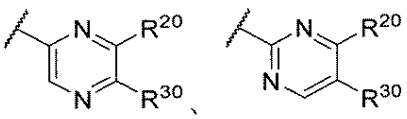
R^5は、置換ピラゾロピラジニル、置換ピロロピラジニル、置換インドリル、置換オキサジアゾリル、置換ピラゾリル、置換トリアゾリル、置換ピラジニル、置換テトラヒドロピラニル、置換ピラゾリルメチル、非置換インドリルメチル、置換シクロヘキシル又は置換フェニルオキシプロピルであり、各置換R^5は、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、ハロゲン、アリールアルキル、アルコキシ、アルキル、ヘテロシクリルアルキル又はヘテロシクリルで置換されている、

請求項１～５１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。

【請求項５３】

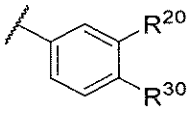
R^5は、

【化３７】



又は

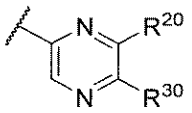
【化３８】



であり、

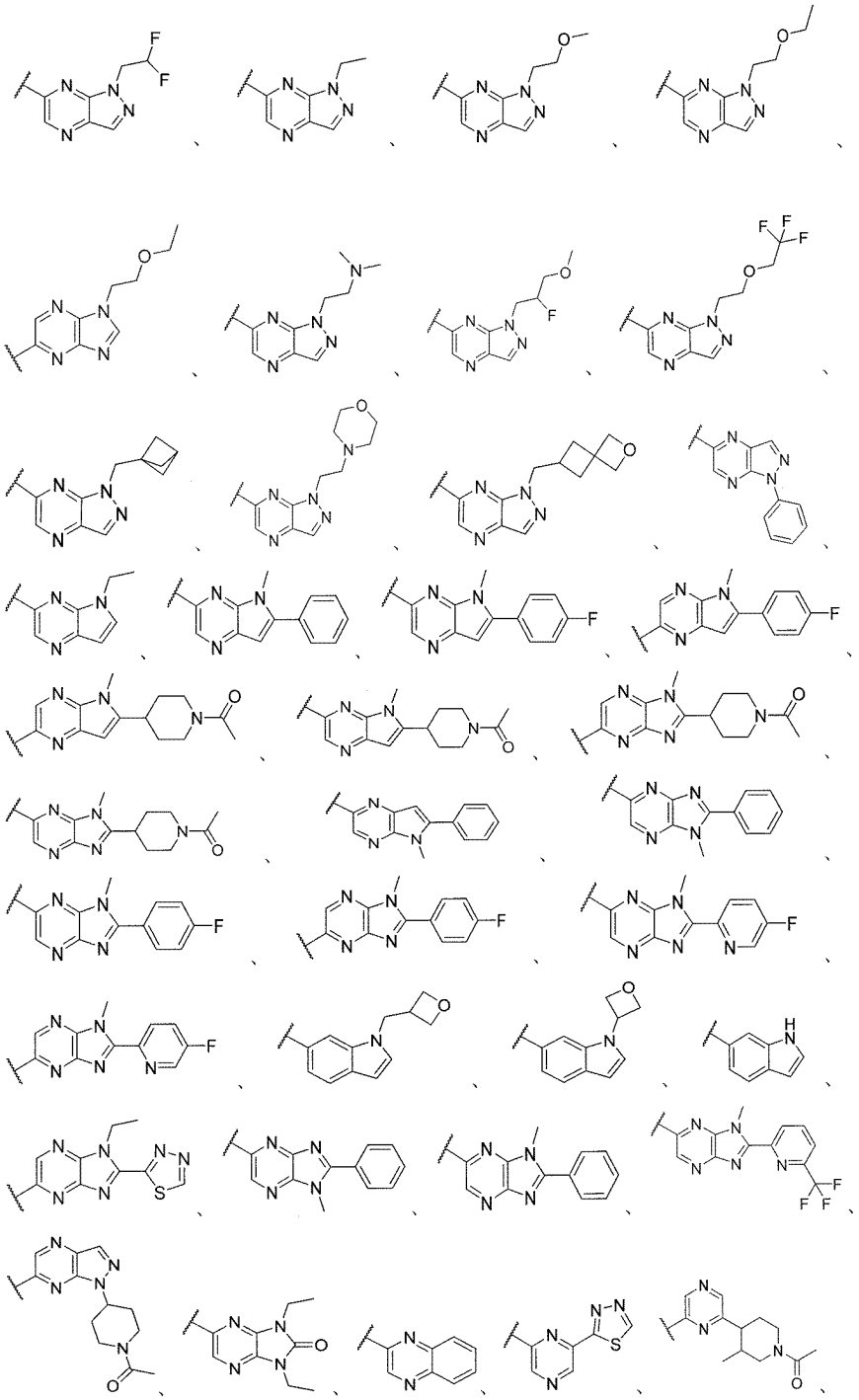
R^{20}及びR^{30}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキ

ル、置換若しくは非置換カルボシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又はＲ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換カルボシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成する、
請求項１～４７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。
【請求項５４】
Ａは
【化３９】



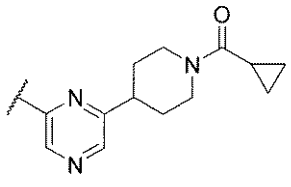
である、
請求項５３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項５５】
Ｒ２０及びＲ３０は、それぞれ独立して、水素又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又はＲ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換アリール又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成する、
請求項５３又は５４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項５６】
Ｒ２０は、ヘテロアリールである、
請求項５３～５５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項５７】
Ｒ２０は、チアジアゾリルである、
請求項５３～５６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項５８】
Ｒ３０は、水素である、
請求項５３～５７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。
【請求項５９】
Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換アリール又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成する、
請求項５３～５５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。
【請求項６０】
Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成する、
請求項５３～５５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。
【請求項６１】
Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換イミダゾリル、置換若しくは非置換ピロリル又は置換若しくは非置換ピラゾリルを形成する、
請求項５３～５５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。
【請求項６２】
Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換ピラゾリルを形成する、
請求項５３～５５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。
【請求項６３】
Ｒ５は、

【化４０】

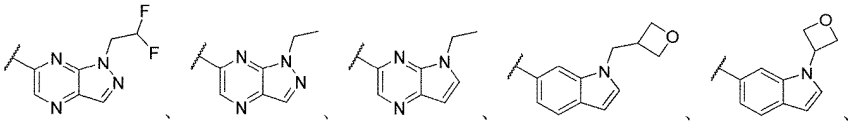


又は

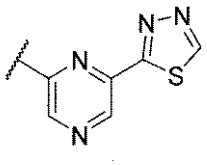
【化４１】



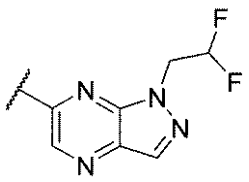
である、
請求項１～５３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項６４】
R^5は、
【化４２】



又は
【化４３】

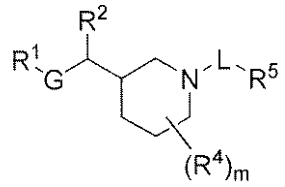


である、
請求項１～５３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項６５】
R^5は、
【化４４】



である、
請求項１～５３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。
【請求項６６】
R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、又は置換若しくは非置換アルキルである、
請求項１～６５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。
【請求項６７】
R^3は、水素である、
請求項１～６６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。
【請求項６８】
R^3は、置換若しくは非置換アルキルである、
請求項１～６６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。
【請求項６９】
R^3は、非置換アルキルである、
請求項１～６８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。
【請求項７０】
前記化合物が、式（Ｉ－ａ）：

【化４５】



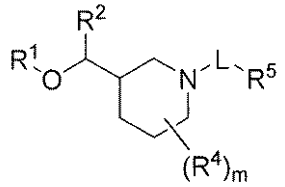
（Ｉ－ａ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７１】

前記化合物が、式（Ｉ－ｂ）：

【化４６】



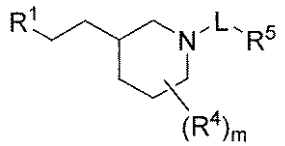
（Ｉ－ｂ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７２】

前記化合物が、式（Ｉ－ｃ）：

【化４７】



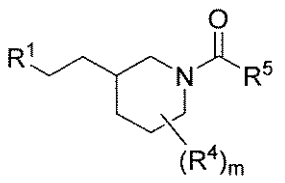
（Ｉ－ｃ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７３】

前記化合物が、式（Ｉ－ｄ）：

【化４８】



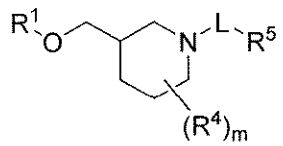
（Ｉ－ｄ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７４】

前記化合物が、式（Ｉ－ｅ）：

【化４９】



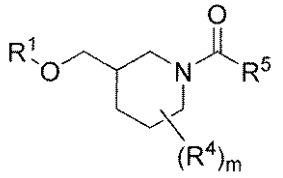
（Ｉ－ｅ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７５】

前記化合物が、式（Ｉ－ｆ）：

【化５０】



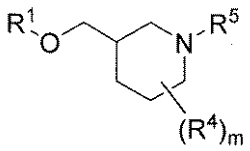
（Ｉ－ｆ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７６】

前記化合物が、式（Ｉ－ｇ）：

【化５１】



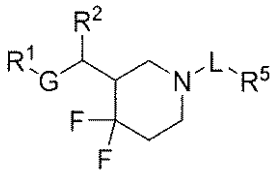
（Ｉ－ｇ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７７】

前記化合物が、式（Ｉ－ｈ）：

【化５２】



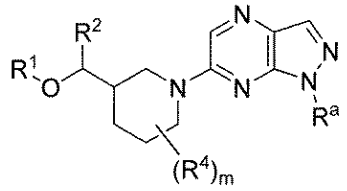
（Ｉ－ｈ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７８】

前記化合物が、式（Ｉ－ｉ）：

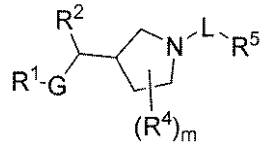
【化５３】



（Ｉ－ｉ）

又はその薬学的に許容される塩であり、
Ｒ^{2}は、水素又はアルキルであり、
Ｒ^{a}は、置換若しくは非置換アルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリルである、
請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

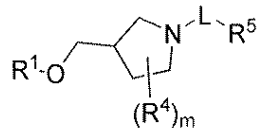
【請求項７９】
前記化合物が、式（ＩＩ－ａ）：
【化５４】



（ＩＩ－ａ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は２に記載の化合物。

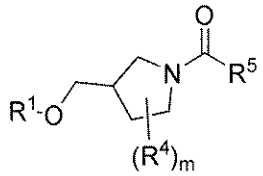
【請求項８０】
前記化合物が、式（ＩＩ－ｂ）：
【化５５】



（ＩＩ－ｂ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は２に記載の化合物。

【請求項８１】
前記化合物が、式（ＩＩ－ｃ）：
【化５６】

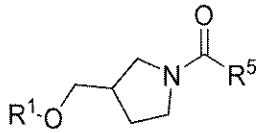


（ＩＩ－ｃ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は２に記載の化合物。

【請求項８２】
前記化合物が、式（ＩＩ－ｄ）：

【化５７】



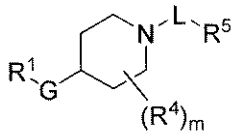
（ＩＩＩ－ｄ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は２に記載の化合物。

【請求項８３】

前記化合物が、式（ＩＩＩ－ａ）：

【化５８】



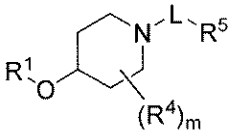
（ＩＩＩ－ａ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は２に記載の化合物。

【請求項８４】

前記化合物が、式（ＩＩＩ－ｂ）：

【化５９】



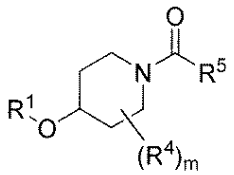
（ＩＩＩ－ｂ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は２に記載の化合物。

【請求項８５】

前記化合物が、式（ＩＩＩ－ｃ）：

【化６０】



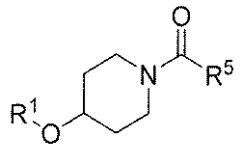
（ＩＩＩ－ｃ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は２に記載の化合物。

【請求項８６】

前記化合物が、式（ＩＩＩ－ｄ）：

【化６１】



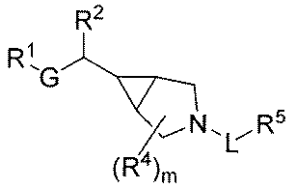
（ＩＩＩ－ｄ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は２に記載の化合物。

【請求項８７】

前記化合物が、式（ＩＶ－ａ）：

【化６２】



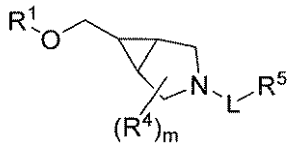
（ＩＶ－ａ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８８】

前記化合物が、式（ＩＶ－ｂ）：

【化６３】



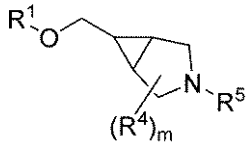
（ＩＶ－ｂ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８９】

前記化合物が、式（ＩＶ－ｃ）：

【化６４】



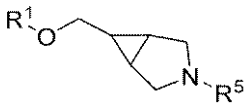
（ＩＶ－ｃ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９０】

前記化合物が、式（ＩＶ－ｄ）：

【化６５】



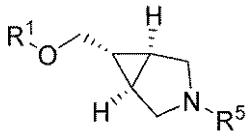
（ＩＶ－ｄ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９１】

前記化合物が、式（ＩＶ－ｅ）：

【化６６】



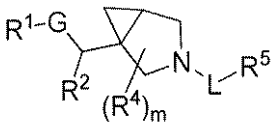
（ＩＶ－ｅ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９２】

前記化合物が、式（Ｖ－ａ）：

【化６７】



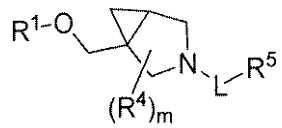
（Ｖ－ａ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は２に記載の化合物。

【請求項９３】

前記化合物が、式（Ｖ－ｂ）：

【化６８】

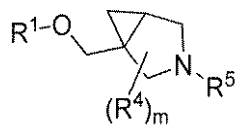


（Ｖ－ｂ）

【請求項９４】

前記化合物が、式（Ｖ－ｃ）：

【化６９】



（Ｖ－ｃ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は２に記載の化合物。
【請求項９５】
前記化合物が、式（Ｖ－ｄ）：
【化７０】



（Ｖ－ｄ）

又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は２に記載の化合物。
【請求項９６】
表１の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９７】
表２の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９８】
表２の化合物の１つ又は複数あるいはその薬学的に許容される塩ではない、請求項１～９５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９９】
請求項１～９８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と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物。
【請求項１００】
請求項１～９８に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、又は請求項９９に記載の医薬組成物と、前記化合物又は医薬組成物をそれを必要とする対象に投与するための説明書と、を含むキット。
【請求項１０１】
疾患又は障害を治療することを必要とする対象において、疾患又は障害を治療する方法であって、有効量の請求項１～９８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、又は請求項９９に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。
【請求項１０２】
前記疾患又は障害がグルコセレブロシダーゼ活性に関連する、請求項１０１に記載の方法。
【請求項１０３】
前記疾患又は障害が神経疾患又は障害である、請求項１０１又は１０２に記載の方法。
【請求項１０４】
前記神経疾患又は障害がパーキンソン病又はゴーシェ病である、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１０５】
グルコセレブロシダーゼを活性化する方法であって、グルコセレブロシダーゼを有効量の請求項１～９８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、又は請求項９９に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。
【請求項１０６】
前記接触させることがインビトロである、請求項１０５に記載の方法。
【請求項１０７】
前記接触させることがインビボである、請求項１０５に記載の方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】

関連出願

本出願は、２０２１年４月３０日に出願された米国仮出願第６３／１８２，７２８号の３５Ｕ．Ｓ．Ｃ．§１１９（ｅ）に基づく優先権を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００２】

グルコセレブロシダーゼ（ＥＣ３．２．１．４５）は、β－グルコセレブロシダーゼ、β－グルコシダーゼ、Ｄ－グルコシル－Ｎ－アシルスフィンゴシングルコヒドロラーゼ、又はＧＣａｓｅとも呼ばれ、グルコシルセラミダーゼ活性を有する酵素である。グルコセレブロシダーゼは、糖脂質代謝の中間体である化学グルコセレブロシドのβ－グルコシド結合を切断するために必要である。グルコセレブロシダーゼはリソソームに局在し、グルコセレブロシダーゼ（ＧＢＡ１）の遺伝子の機能障害突然変異は、リソソームへの脂質の異常な蓄積に関連する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００３】

ＧＢＡ１の変異によって引き起こされる遺伝病には、ゴーシェ病及びパーキンソン病等の神経変性疾患が含まれる。１型ゴーシェ病等の疾患の現在の治療は、２週間ごとに投与される酵素補充療法（ＥＲＴ）に限定されている。ＥＲＴは非常に高価であり、神経原性型のゴーシェ病には効果的ではない。Ｇｃａｓｅを活性化するための小分子化合物を発見し、使用するための努力は、限られた成功しか収めていない。したがって、Ｇｃａｓｅを有効に活性化し、神経変性疾患（例えば、ゴーシェ病及びパーキンソン病）の治療に有用な新規化合物が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

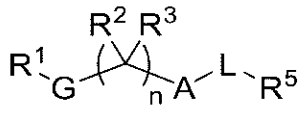
【０００４】

本開示は、ＧＣａｓｅのモジュレータである化合物を提供する。これらの化合物は、ＧＣａｓｅ活性に関連する疾患（例えば、ゴーシェ病及びパーキンソン病等の神経変性疾患）を処置するための新規な組成物及び方法を提供する。

【０００５】

一態様では、式（Ｉ）の化合物：

【化１】



（Ｉ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体又はプロドラッグが提供され、

Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換カルボシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、ペンチル、ブチル、メチル、

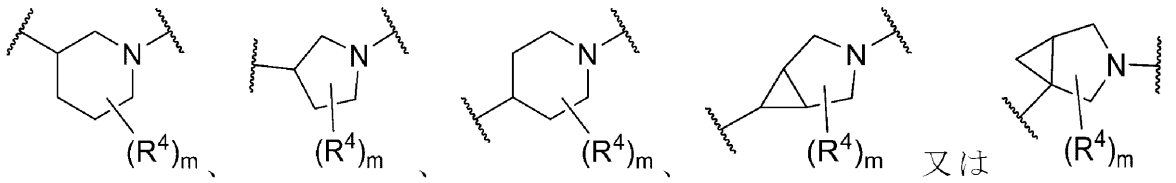
－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、又は水素あるいはｎが０であり、Ｇが結合である場合、場合によりＡとスピロ環系を形成するヘテロシクリルであり、

Ｇは、結合、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＮＲ^{2}－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^{3}－であり、

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであるか、又はその同じ炭素上のＲ^{2}及びＲ^{3}は、炭素と共にカルボニルを形成し、

ｎは１又は０であり、

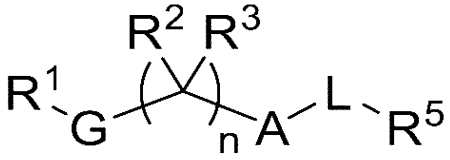
Ａは
【化２】



であり、
各Ｒ^{4}は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アルコキシ、ヒドロキシであるか、又はＲ^{4}の２つの例が結合して架橋環を形成するか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの場合は、炭素と共にカルボニルを形成し、
ｍは、０、１、２、３又は４であり、
Ｌは、結合、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＦ$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（Ｐｈ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ｉＰｒ）－，
－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（Ｅｔ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（Ｍｅ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＯＭｅ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－，
－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、又は－ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－であり、
Ｒ^{5}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換カルボシクリル、置換若しくは非置換アリール、メチル、エチル、ブチル、ペンチル、ｔ－ブチル、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＳＣＦ$_{3}$、又は－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$である。

【０００６】

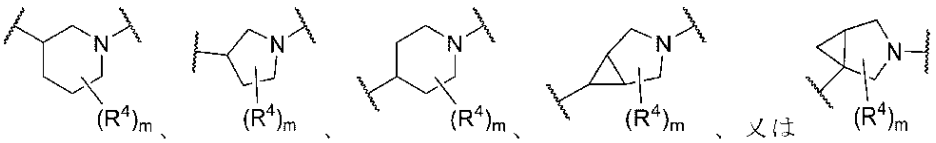
別の態様では、式（Ｉ）の化合物：
【化３】



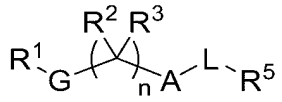
（Ｉ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体又はプロドラッグが提供され、
Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換カルボシクリル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリル、ペンチル、ブチル、又は
－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$であり、
Ｇは、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＮＲ^{2}－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^{3}－であり、；
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキ

ルであり、
ｎは１又は０であり、
Ａは
【化４】

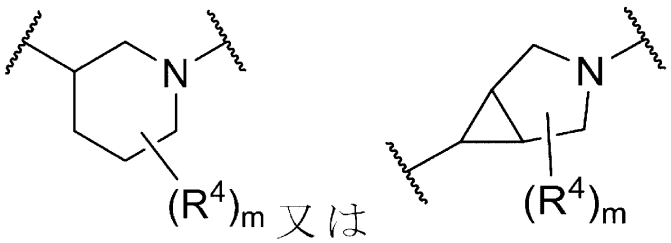


であり、
各Ｒ^{4}は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アルコキシであるか、又はＲ^{4}の２つの例が結合して架橋環を形成するか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの例は、炭素と共にカルボニルを形成し、
ｍは、０、１、２、３又は４であり、
Ｌは、結合、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$－、又は－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｏ－であり、
Ｒ^{5}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換カルボシクリル、又は置換若しくは非置換アリールオキシアルキルである。
【０００７】
別の態様では、式（Ｉ）の化合物：
【化５】



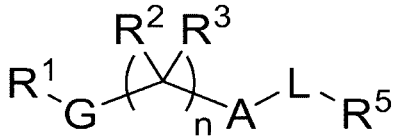
（Ｉ）、

及びその薬学的に許容される塩共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体又はプロドラッグが提供され、
Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ピリジニル、又は置換若しくは非置換フェニルであり、
Ｇは、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^{3}－であり、
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであり、
ｎは１又は０であり、
Ａは、
【化６】



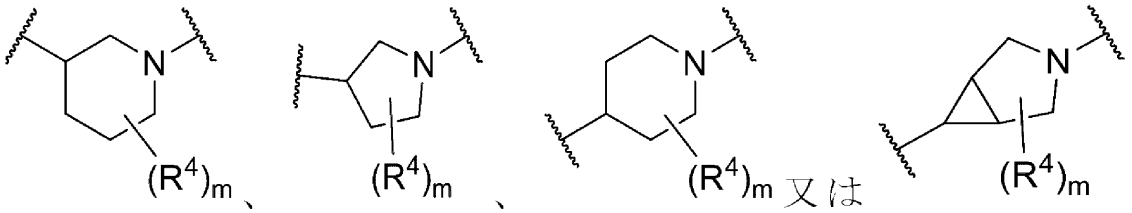
であり、
各Ｒ^{4}は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキルであるか、又は同じ炭素

上のＲ^{4}の２つの例は、炭素と共にカルボニルを形成し、
ｍは、０、１、２、３又は４であり、
Ｌは、結合又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、
Ｒ^{5}は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、又は置換若しくは非置換ピラジニルである。
【０００８】
別の態様では、式（Ｉ）の化合物：
【化７】



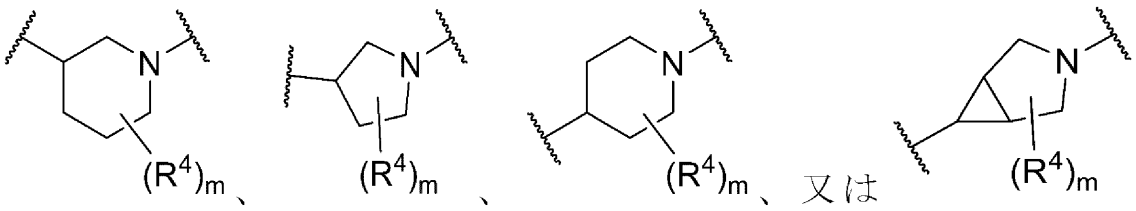
（Ｉ）、

及びその薬学的に許容される塩共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体又はプロドラッグが提供され、
Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は置換若しくは非置換アリールであり、
Ｇは、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^{3}－であり、
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであり、
ｎは１又は０であり、
Ａは、
【化８】



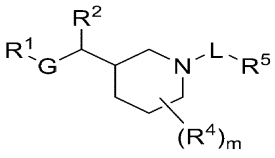
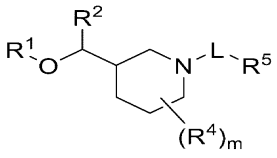
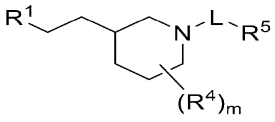
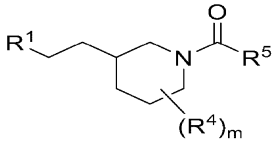
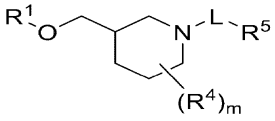
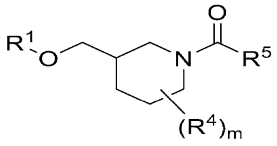
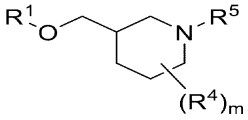
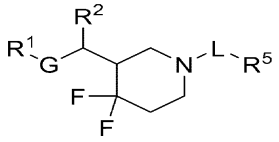
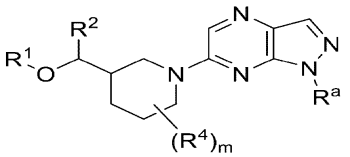
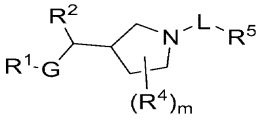
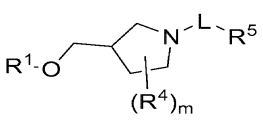
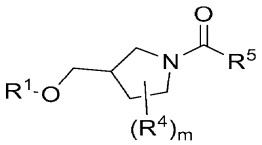
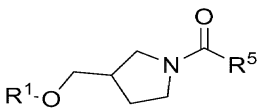
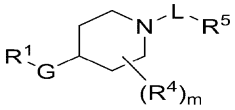
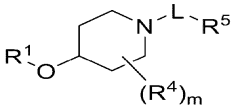
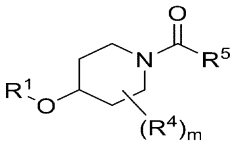
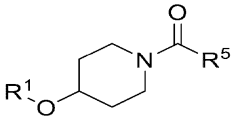
であり、
各Ｒ^{4}は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキルであるか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの例は、炭素と共にカルボニルを形成し、
ｍは、０、１、２、３又は４であり、
Ｌは、結合又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、
Ｒ^{5}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換カルボシクリル、又は置換若しくは非置換アリールオキシアルキルである。
【０００９】
式（Ｉ）の特定の実施形態では、
Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ピリジニル、又は置換若しくは非置換フェニルであり、
Ｇは、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^{3}－であり、
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであり、

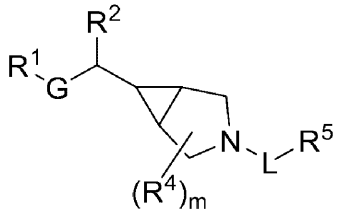
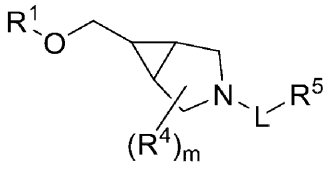
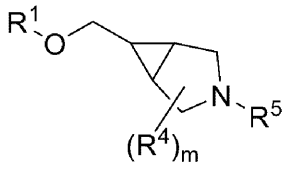
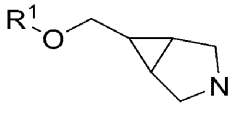
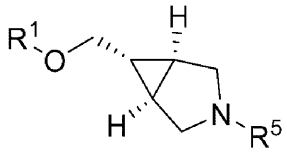
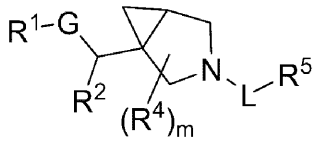
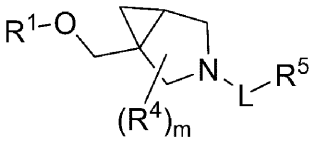
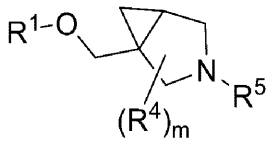
ｎは１又は０であり、
Ａは、
【化９】



であり、
各Ｒ^{4}は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキルであるか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの例は、炭素と共にカルボニルを形成し、
ｍは、０、１、２、３又は４であり、
Ｌは、結合又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、
Ｒ^{5}は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換クロメノニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換ピラゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、置換若しくは非置換ピラジニル、置換若しくは非置換テトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換アリールオキシアルキルである。
【００１０】
特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）、（Ｉ－ｃ）、（Ｉ－ｄ）、（Ｉ－ｅ）、（Ｉ－ｆ）、（Ｉ－ｇ）、（Ｉ－ｈ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＩ－ａ）、（ＩＩ－ｂ）、（ＩＩ－ｃ）、（ＩＩ－ｄ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）、（ＩＩＩ－ｃ）、（ＩＩＩ－ｄ）、（ＩＶ－ａ）、（ＩＶ－ｂ）、（ＩＶ－ｃ）、（ＩＶ－ｄ）、（ＩＶ－ｅ）、（Ｖ－ａ）、（Ｖ－ｂ）、（Ｖ－ｃ）、又は（Ｖ－ｄ）：

【化１０】


（Ｉ－ａ）、

（Ｉ－ｂ）、

（Ｉ－ｃ）、

（Ｉ－ｄ）、

（Ｉ－ｅ）、

（Ｉ－ｆ）、

（Ｉ－ｇ）、

（Ｉ－ｈ）、

（Ｉ－ｉ），

（ＩＩ－ａ）、

（ＩＩ－ｂ）、

（ＩＩ－ｃ）、

（ＩＩ－ｄ）、

（ＩＩＩ－ａ）、

（ＩＩＩ－ｂ）、

（ＩＩＩ－ｃ）、

（ＩＩＩ－ｄ）、


（ＩＶ－ａ）、

（ＩＶ－ｂ）、

（ＩＶ－ｃ）、

（ＩＶ－ｄ）、

（ＩＶ－ｅ），

（Ｖ－ａ）、

（Ｖ－ｂ）、

（Ｖ－ｃ）、

（Ｖ－ｄ）

の化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【００１１】

別の態様では、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び場合により薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【００１２】

別の態様では、疾患又は障害を治療することを必要とする対象の疾患又は障害を治療する方法であって、式（Ｉ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む方法が提供される。

【００１３】

特定の実施形態では、疾患又は障害はグルコセレブロシダーゼ活性に関連する。特定の実施形態では、疾患又は障害は、神経疾患又は障害である。特定の実施形態では、神経疾患又は障害は、パーキンソン病又はゴーシェ病である。

【００１４】

別の態様では、グルコセレブロシダーゼを活性化する方法であって、グルコセレブロシダーゼを有効量の式（Ｉ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物と共に対象に接触させることを含む方法が提供される。

【００１５】

別の態様では、式（Ｉ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は式（Ｉ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を含む、キットが提供される。特定の実施形態では、キットは、投与（例えば、ヒト投与）のための説明書を更に含む

。

【００１６】

本発明の特定の実施形態の詳細は、以下に記載されるように、特定の実施形態の詳細な説明に記載される。本発明の他の特徴、目的、及び利点は、定義、実施例、及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【００１７】

定義

化学的定義

特定の官能基及び化学用語の定義を以下により詳細に記載する。化学元素は、Ｐｅｒｉｏｄｉｃ Ｔａｂｌｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ，ＣＡＳ ｖｅｒｓｉｏｎ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５th Ｅｄ．，ｉｎｓｉｄｅ ｃｏｖｅｒ，に従って同定され、特定の官能基は、一般に、そこに記載されるように定義される。更に、有機化学の一般原理、並びに特定の官能性部分及び反応性は、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ，１９９９；Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，５th Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１；Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８９；及びＣａｒｒｕｔｈｅｒｓ，Ｓｏｍｅ Ｍｏｄｅｒｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３rd Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，１９８７に記載される。

【００１８】

本明細書に記載される化合物は、１つ又は複数の不斉中心を含むことができ、したがって、様々な立体異性体形態、例えばエナンチオマー及び／又はジアステレオマーで存在することができる。例えば、本明細書に記載の化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマー又は幾何異性体の形態であってもよく、又はラセミ混合物及び１つ以上の立体異性体が濃縮された混合物を含む立体異性体の混合物の形態であってもよい。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィ（ＨＰＬＣ）並びにキラル塩の形成及び結晶化を含む当業者に公知の方法によって混合物から単離することができ、又は好ましい異性体は、不斉合成によって調製することができる。例えば、Ｊａｃｑｕｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８１）；Ｗｉｌｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ３３：２７２５（１９７７）；Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．Ｌ．Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，ＮＹ，１９６２）；及びＷｉｌｅｎ，Ｓ．Ｈ．，Ｔａｂｌｅｓ ｏｆ Ｒｅｓｏｌｖｉｎｇ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｏｐｔｉｃａｌ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ ｐ．２６８（Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ，Ｅｄ．，Ｕｎｉｖ．ｏｆ Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ，ＩＮ １９７２）を参照されたい。本発明は更に、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体としての化合物、及び代替的には様々な異性体の混合物としての化合物を包含する。

【００１９】

式中、

【化１１】



は、それに直接結合した部分の立体化学が特定されていない単結合であり、
【化１２】



は存在しないか又は単結合であり、
【化１３】



又は
【化１４】

は単結合又は二重結合である。
【００２０】
特に明記しない限り、本明細書に示される構造はまた、１つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、重水素若しくはトリチウムによる水素の置換、^{18}Ｆによる^{19}Ｆの置換、又は^{13}Ｃ若しくは^{14}Ｃによる^{12}Ｃの置換を除いて本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。そのような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツール又はプローブとして有用である。
【００２１】
値の範囲が列挙されている場合、その範囲内の各値及び部分範囲を包含することが意図されている。例えば、「Ｃ$_{1\sim6}$アルキル」は、Ｃ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_{1\sim6}$、Ｃ$_{1\sim5}$、Ｃ$_{1\sim4}$、Ｃ$_{1-3}$、Ｃ$_{1\sim2}$、Ｃ$_{2\sim6}$、Ｃ$_{2\sim5}$、Ｃ$_{2\sim4}$、Ｃ$_{2\sim3}$、Ｃ$_{3\sim6}$、Ｃ$_{3\sim5}$、Ｃ$_{3\sim4}$、Ｃ$_{4\sim6}$、Ｃ$_{4\sim5}$、及びＣ$_{5\sim6}$アルキルを包含することが意図される。
【００２２】
「脂肪族」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、及び炭素環式基を指す。同様に、「ヘテロ脂肪族」という用語は、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル及び複素環基を指す。
【００２３】
「アルキル」という用語は、１～１０個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和炭化水素基のラジカルを指す（「Ｃ$_{1\sim10}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～９個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1\sim9}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～８個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1\sim8}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～７個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1\sim7}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1\sim6}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～５個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1\sim5}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～４個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1\sim4}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～３個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1\sim3}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～２個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1\sim2}$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１個の炭素原子を有する（「Ｃ$_1$アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、２～６個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2\sim6}$アルキル」）。Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基の例としては、メチル（Ｃ$_1$）、エチル（Ｃ$_2$）、プロピル（Ｃ$_3$）（例えば、ｎ－プロピル、イソプロピル）、ブチル（Ｃ$_4$）（例えば、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル）、ペンチル（Ｃ$_5$）（例えば、ｎ－ペンチル、３－ペンタニル

、アミル、ネオペンチル、３－メチル－２－ブタニル、第三級アミル）及びヘキシル（C_6）（例えば、ｎ－ヘキシル）が挙げられる。アルキル基の更なる例としては、ｎ－ヘプチル（C_7）、ｎ－オクチル（C_8）等が挙げられる。別段特定されない限り、アルキル基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換アルキル」）か、又は１つ若しくは複数の置換基（例えば、Ｆ等のハロゲン）で置換される（「置換アルキル」）。特定の実施形態では、アルキル基は、非置換$C_{1\sim10}$アルキル（例えば、非置換$C_{1\sim6}$アルキル、例えば、－CH_3（Ｍｅ）、非置換エチル（Ｅｔ）、非置換プロピル（Ｐｒ、例えば、非置換ｎ－プロピル（ｎ－Ｐｒ）、非置換イソプロピル（ｉ－Ｐｒ））、非置換ブチル（Ｂｕ、例えば、非置換ｎ－ブチル（ｎ－Ｂｕ）、非置換ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－Ｂｕ又はｔ－Ｂｕ）、非置換ｓｅｃ－ブチル（ｓｅｃ－Ｂｕ）、非置換イソブチル（ｉ－Ｂｕ））である。特定の実施形態では、アルキル基は、置換$C_{1\sim10}$アルキル（例えば置換$C_{1\sim6}$アルキル、例えば－CF_3、Ｂｎ）である。

【００２４】

「ハロアルキル」という用語は、水素原子の１個又は複数が独立してハロゲン、例えばフルオロ、ブロモ、クロロ、又はヨードで置き換えられている置換アルキル基である。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は、１～８個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim8}$ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は、１～６個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim6}$ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は、１～４個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim4}$ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は、１～３個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim3}$ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は、１～２個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim2}$ハロアルキル」）。ハロアルキル基の例としては、－CHF_2、－CH_2F、－CF_3、－CH_2CF_3、－CF_2CF_3、－$CF_2CF_2CF_3$、－CCl_3、－$CFCl_2$、－CF_2Cl等が挙げられる。

【００２５】

「アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義されるアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、アルコキシ部分は、１～８個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim8}$アルコキシ」）。いくつかの実施形態では、アルコキシ部分は、１～６個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim6}$アルコキシ」）。いくつかの実施形態では、アルコキシ部分は、１～４個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim4}$アルコキシ」）。いくつかの実施形態では、アルコキシ部分は、１～３個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim3}$アルコキシ」）。いくつかの実施形態では、アルコキシ部分は、１～２個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim2}$アルコキシ」）。アルコキシの代表的な例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、２－プロポキシ、ブトキシ及びｔｅｒｔ－ブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２６】

「アルコキシアルキル」という用語は、水素原子の１個又は複数が本明細書で定義されるアルコキシ基によって独立して置き換えられている置換アルキル基である。いくつかの実施形態では、アルコキシアルキル部分は、１～８個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim8}$アルコキシアルキル」）。いくつかの実施形態では、アルコキシアルキル部分は、１～６個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim6}$アルコキシアルキル」）。いくつかの実施形態では、アルコキシアルキル部分は、１～４個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim4}$アルコキシアルキル」）。いくつかの実施形態では、アルコキシアルキル部分は、１～３個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim3}$アルコキシアルキル」）。いくつかの実施形態では、アルコキシアルキル部分は、１～２個の炭素原子を有する（「$C_{1\sim2}$アルコキシアルキル」）。

【００２７】

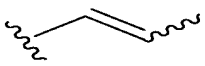
「ヘテロアルキル」という用語は、（すなわち、隣接する炭素原子の間に挿入される）内に酸素、窒素、又は硫黄から選択される、及び／又は親鎖の１つ以上の末端位置に配置された少なくとも１つのヘテロ原子（例えば、１、２、３又は４個のヘテロ原子）を更に含むアルキル基を指す。特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～２０個

の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ１～２０アルキル」）を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～１８個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ１～１８アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～１６個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ１～１６アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～１４個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ１－１４アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～１２個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ１～１２アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～１０個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ１～１０アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～８個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ１～８アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～６個の炭素原子及び１個以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ１～６アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～４個の炭素原子及び１又は２個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ１～４アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～３個の炭素原子及び１個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ１－３アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～２個の炭素原子及び１個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ１～２アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１個の炭素原子及び１個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ１アルキル」）である。いくつかの実施形態では、本明細書で定義されるヘテロアルキル基は、親鎖内に１個以上のヘテロ原子及び少なくとも１個の不飽和炭素を有する部分不飽和基、例えばカルボニル基である。例えば、ヘテロアルキル基は、１つ以上の炭素原子が不飽和カルボニル基であるように、その親鎖にアミド又はエステル官能基を含み得る。別段特定されない限り、ヘテロアルキル基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換ヘテロアルキル」）か、又は１つ若しくはそれを超える置換基で置換される（「置換ヘテロアルキル」）。特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロＣ１～２０アルキルである。特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロＣ１～１０アルキルである。特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロＣ１～２０アルキルである。特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロＣ１～１０アルキルである。

【００２８】

用語「アルケニル」は、２～１０個の炭素原子及び１つ以上の炭素－炭素二重結合（例えば、１、２、３又は４個の二重結合）を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素基のラジカルを指す。一部の実施形態では、アルケニル基は２～９個の炭素原子を有する（「Ｃ２～９アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は２～８個の炭素原子を有する（「Ｃ２～８アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は２～７個の炭素原子を有する（「Ｃ２～７アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は２～６個の炭素原子を有する（「Ｃ２～６アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は２～５個の炭素原子を有する（「Ｃ２～５アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は２～４個の炭素原子を有する（「Ｃ２～４アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は２～３個の炭素原子を有する（「Ｃ２～３アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は２個の炭素原子を有する（「Ｃ２アルケニル」）。１つ以上の炭素－炭素二重結合は、内部（例えば、２－ブテニル）又は末端（例えば、１－ブテニル）であり得る。Ｃ２～４アルケニル基の例としては、エテニル（Ｃ２）、１－プロペニル（Ｃ３）、２－プロペニル（Ｃ３）、１－ブテニル（Ｃ４）、２－ブテニル（Ｃ４）、ブタジエニル（Ｃ４）等が挙げられる。Ｃ２～６アルケニル基の例としては、上述のＣ２～４アルケニル基、並びにペンテニル（Ｃ５）、ペンタジエニル（Ｃ５）、ヘキセニル（Ｃ６）等が挙げられる。アルケニルの更なる例としては、ヘプテニル（Ｃ７）、オクテニル（Ｃ８）、オクタトリエニル（Ｃ８）等が挙げられる。別段特定されない限り、アルケニル基の

各実例は、独立して、非置換である（「非置換アルケニル」）か、又は１つ若しくはそれを超える置換基で置換される（「置換アルケニル」）。特定の実施形態では、アルケニル基は、非置換Ｃ$_{2～10}$アルケニルである。特定の実施形態では、アルケニル基は、置換Ｃ$_{2～10}$アルケニルである。アルケニル基において、立体化学が特定されないＣ＝Ｃ二重結合（例えば、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_3$又は
【化１５】



）は、（Ｅ）－又は（Ｚ）－二重結合であってもよい。

【００２９】

「ヘテロアルケニル」という用語は、（すなわち、隣接する炭素原子の間に挿入される）内に酸素、窒素、又は硫黄から選択される、及び／又は親鎖の１つ以上の末端位置に配置された少なくとも１つのヘテロ原子（例えば、１、２、３又は４個のヘテロ原子）を更に含むアルケニル基を指す。特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に２～１０個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１つ以上のヘテロ原子を有する基（「ヘテロＣ$_{2～10}$アルケニル」）を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に２～９個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ$_{2～9}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に２～８個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ$_{2～8}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に２～７個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ$_{2～7}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に２～６個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ$_{2～6}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に２～５個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１又は２個のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ$_{2～5}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に２～４個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１又は２個のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ$_{2～4}$アルケニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に２～３個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合及び１個のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ$_{2～3}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に２～６個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合、及び１又は２個のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ$_{2～6}$アルケニル」）。別段特定されない限り、ヘテロアルケニル基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換ヘテロアルケニル」）か、又は１つ若しくはそれを超える置換基で置換される（「置換ヘテロアルケニル」）。特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、非置換ヘテロＣ$_{2～10}$アルケニルである。特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、置換ヘテロＣ$_{2～10}$アルケニルである。

【００３０】

用語「アルキニル」は、２～１０個の炭素原子及び１つ以上の炭素－炭素三重結合（例えば、１、２、３又は４個の三重結合）を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素基のラジカルを指す（「Ｃ$_{2～10}$アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は２～９個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2～9}$アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は２～８個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2～8}$アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は２～７個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2～7}$アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は２～６個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2～6}$アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は２～５個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2～5}$アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は２～４個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2～4}$アルキニル」

）。一部の実施形態では、アルキニル基は２～３個の炭素原子を有する（「Ｃ２～３アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２個の炭素原子を有する（「Ｃ２アルキニル」）。１つ以上の炭素－炭素三重結合は、内部（例えば、２－ブチニル）又は末端（例えば、１－ブチニル）であり得る。Ｃ２～４アルキニル基の例としては、エチニル（Ｃ２）、１－プロピニル（Ｃ３）、２－プロピニル（Ｃ３）、１－ブチニル（Ｃ４）、２－ブチニル（Ｃ４）等が挙げられるが、これらに限定されない。Ｃ２～６アルケニル基の例としては、上述のＣ２～４アルキニル基、並びにペンチニル（Ｃ５）及びヘキシニル（Ｃ６）等が挙げられる。アルキニルの更なる例としては、ヘプチニル（Ｃ７）、オクチニル（Ｃ８）等が挙げられる。別段特定されない限り、アルキニル基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換アルキニル」）か、又は１つ若しくはそれを超える置換基で置換される（「置換アルキニル」）。特定の実施形態では、アルキニル基は、非置換Ｃ２～１０アルキニルである。特定の実施形態では、アルキニル基は、置換Ｃ２～１０アルキニルである。

【００３１】

「ヘテロアルキニル」という用語は、（すなわち、隣接する炭素原子の間に挿入される）内に酸素、窒素、又は硫黄から選択される、及び／又は親鎖の１つ以上の末端位置に配置された少なくとも１つのヘテロ原子（例えば、１、２、３又は４個のヘテロ原子）を更に含むアルキニル基を指す。特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に２～１０個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合、及び１つ以上のヘテロ原子を有する基を指す（「ヘテロＣ２～１０アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に２～９個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合及び１個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～９アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に２～８個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合及び１個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～８アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に２～７個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合及び１個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～７アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に２～６個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合及び１個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～６アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に２～５個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合及び１又は２個のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～５アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に２～４個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合及び１又は２個のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～４アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に２～３個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合及び１個のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～３アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に２～６個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合及び１又は２個のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～６アルキニル」）。別段特定されない限り、ヘテロアルキニル基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換ヘテロアルキニル」）か、又は１つ若しくはそれを超える置換基で置換される（「置換ヘテロアルキニル」）。特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、非置換ヘテロＣ２～１０アルキニルである。特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、置換ヘテロＣ２～１０アルキニルである。

【００３２】

「カルボシクリル」又は「炭素環式」という用語は、非芳香族環系に３～１４個の環炭素原子（「Ｃ３～１４カルボシクリル」）及び０個のヘテロ原子を有する非芳香族環状炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、３～１０個の環炭素原子を有する（「Ｃ３～１０カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、３～８個の環炭素原子を有する（「Ｃ３～８カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、３～７個の環炭素原子を有する（「Ｃ３～７カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、３～６個の環炭素原子を有する（「Ｃ３～６カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、４～６個の環炭素原子を有する（「Ｃ４～６カルボシクリル」）。いくつかの

実施形態では、カルボシクリル基は、５～６個の環炭素原子を有する（「$C_{5～6}$カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、５～１０個の環炭素原子を有する（「$C_{5～10}$カルボシクリル」）。例示的な$C_{3～6}$カルボシクリル基としては、限定されないが、シクロプロピル（C_3）、シクロプロペニル（C_3）、シクロブチル（C_4）、シクロブテニル（C_4）、シクロペンチル（C_5）、シクロペンテニル（C_5）、シクロヘキシル（C_6）、シクロヘキセニル（C_6）、シクロヘキサジエニル（C_6）等が挙げられる。例示的な$C_{3～8}$カルボシクリル基としては、限定されないが、上述の$C_{3～6}$カルボシクリル基、並びにシクロヘプチル（C_7）、シクロヘプテニル（C_7）、シクロヘプタジエニル（C_7）、シクロヘプタトリエニル（C_7）、シクロオクチル（C_8）、シクロオクテニル（C_8）、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル（C_7）、ビシクロ［２．２．２］オクタニル（C_8）等が挙げられる。例示的な$C_{3～10}$カルボシクリル基としては、限定されないが、上述の$C_{3～8}$カルボシクリル基、並びにシクロノニル（C_9）、シクロノネニル（C_9）、シクロデシル（C_{10}）、シクロデセニル（C_{10}）、オクタヒドロ－１Ｈ－インデニル（C_9）、デカヒドロナフタレニル（C_{10}）、スピロ［４．５］デカニル（C_{10}）等が挙げられる。前述の例が示すように、特定の実施形態では、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）又は多環式（例えば、二環系（「二環式カルボシクリル」）又は三環系（「三環式カルボシクリル」）等の縮合、架橋又はスピロ環系を含む）のいずれかであり、飽和であり得るか、又は１つ以上の炭素－炭素二重結合若しくは三重結合を含み得る。「カルボシクリル」はまた、上記で定義されたようなカルボシクリル環が１つ又は複数のアリール基又はヘテロアリール基と縮合しており、結合点がカルボシクリル環上にあり、そのような場合、炭素の数は、炭素環系の炭素の数を指定し続ける環系を含む。別段特定されない限り、カルボシクリル基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換カルボシクリル」）か、又は１つ若しくはそれを超える置換基で置換される（「置換カルボシクリル」）。特定の実施形態では、カルボシクリル基は、非置換$C_{3－14}$カルボシクリルである。特定の実施形態では、カルボシクリル基は、置換$C_{3－14}$カルボシクリルである。

【００３３】

いくつかの実施形態では、「カルボシクリル」は、３～１４個の環炭素原子を有する単環式飽和カルボシクリル基である（「$C_{3－14}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～１０個の環炭素原子を有する（「$C_{3～10}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～８個の環炭素原子を有する（「$C_{3～8}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～６個の環炭素原子を有する（「$C_{3～6}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、４～６個の環炭素原子を有する（「$C_{4～6}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、５～６個の環炭素原子を有する（「$C_{5～6}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、５～１０個の環炭素原子を有する（「$C_{5～10}$シクロアルキル」）。$C_{5～6}$シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル（C_5）及びシクロヘキシル（C_5）が挙げられる。$C_{3～6}$シクロアルキル基の例としては、上述の$C_{5～6}$シクロアルキル基並びにシクロプロピル（C_3）及びシクロブチル（C_4）が挙げられる。$C_{3～8}$シクロアルキル基の例としては、上述の$C_{3～6}$シクロアルキル基並びにシクロヘプチル（C_7）及びシクロオクチル（C_8）が挙げられる。別段特定されない限り、シクロアルキル基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換シクロアルキル」）か、又は１つ若しくはそれを超える置換基で置換される（「置換シクロアルキル」）。特定の実施形態では、シクロアルキル基は、非置換$C_{3－14}$シクロアルキルである。特定の実施形態では、シクロアルキル基は、置換$C_{3－14}$シクロアルキルである。

【００３４】

「ヘテロシクリル」又は「複素環式」という用語は、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する３～１４員の非芳香族環系のラジカルを指し、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素及び硫黄から選択される（「３～１４員ヘテロシクリル」）。１個以上の窒

素原子を含むヘテロシクリル基では、結合点は、原子価が許す限り、炭素原子又は窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）又は多環式（例えば、縮合、架橋又はスピロ環系、例えば二環系（「二環式ヘテロシクリル」）又は三環系（「三環式ヘテロシクリル」））のいずれかであり得、飽和であり得るか、又は１つ以上の炭素－炭素二重結合若しくは三重結合を含み得る。ヘテロシクリル多環系は、一方又は両方の環に１個以上のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロシクリル」はまた、上で定義したヘテロシクリル環が１つ以上のカルボシクリル基と縮合しており、結合点がカルボシクリル又はヘテロシクリル環のいずれかである環系、又は上で定義したヘテロシクリル環が１つ以上のアリール又はヘテロアリール基と縮合しており、結合点がヘテロシクリル環上にあり、そのような場合、環員の数は、ヘテロシクリル環系の環員の数を指定し続ける環系を含む。別段特定されない限り、ヘテロシクリルの各実例は、独立して、非置換である（「非置換ヘテロシクリル」）か、又は１つ若しくはそれを超える置換基で置換される（「置換ヘテロシクリル」）。特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、非置換３～１４員ヘテロシクリルである。特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、置換３～１４員ヘテロシクリルである。

【００３５】

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

【００３６】

１個のヘテロ原子を含有する例示的な３員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アジリジニル、オキシラニル及びチイラニルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な４員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アゼチジニル、オキセタニル及びチエタニルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル及びピロリル－２，５－ジオンが挙げられる。２個のヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ジオキソラニル、オキサチオラニル及びジチオラニルが挙げられる。３個のヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル及びチアジアゾリニルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル及びチアニルが挙げられる。２個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル及びジオキサニルが挙げられる。３個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、トリアジニルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な７員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アゼパニル、オキセパニル及びチエパニルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な８員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アゾカニル、オキセカニル及びチオカニルが挙げられる。例示的な二環式ヘテロシクリル基としては、限定されないが、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエ

ニル、テトラヒドロ－ベンゾ－チエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチリジニル、デカヒドロ－１，８－ナフチリジニル、オクタヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロール、インドリニル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、クロマニル、クロメニル、１Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，４］ジアゼピニル、１，４，５，７－テトラヒドロ－ピラノ［３，４－ｂ］ピロリル、５，６－ジヒドロ－４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロリル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－フロ－［３，２－ｂ］ピラニル、５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロフロ［２，３－ｂ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ－［２，３－ｂ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロ－フロ［３，２－ｃ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロ－チエノ［３，２－ｂ］ピリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジニル等が挙げられる。

【００３７】

用語「アリール」は、６～１４個の環炭素原子及び芳香環系に提供される０個のヘテロ原子を有する単環式又は多環式（例えば、二環式又は三環式）４ｎ＋２芳香環系（例えば、サイクリックアレイ内で共有される６、１０、又は１４個のπ電子を有すること）のラジカル（「$Ｃ_{6～14}$アリール」）を指す。いくつかの実施形態では、アリール基は、６個の環炭素原子を有する（「$Ｃ_{6}$アリール」；例えば、フェニル）。いくつかの実施形態では、アリール基は、１０個の環炭素原子を有する（「$Ｃ_{10}$アリール」；例えば、１－ナフチル及び２－ナフチル等のナフチル）。いくつかの実施形態では、アリール基は、１４個の環炭素原子を有する（「$Ｃ_{14}$アリール」；例えば、アントラシル）。「アリール」はまた、上で定義したアリール環が１つ以上のカルボシクリル基又はヘテロシクリル基と縮合し、ラジカル又は結合点がアリール環上にある環系を含み、そのような場合、炭素原子の数は、アリール環系の炭素原子の数を指定し続ける。別段特定されない限り、アリール基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換アリール」）か、又は１つ若しくはそれを超える置換基で置換される（「置換アリール」）。特定の実施形態では、アリール基は、非置換$Ｃ_{6～14}$アリールである。特定の実施形態では、アリール基は、置換$Ｃ_{6～14}$アリールである。

【００３８】

「アリールアルキル」は、「アルキル」のサブセットであり、アリール基で置換されたアルキル基を指し、ここで、結合点はアルキル部分上にある。

【００３９】

「ヘテロアリール」という用語は、芳香族環系に環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子が提供され、各ヘテロ原子が独立して窒素、酸素及び硫黄から選択される、５～１４員の単環式又は多環式（例えば、二環式、三環式）４ｎ＋２芳香族環系（例えば、サイクリックアレイ内で共有される６、１０、又は１４個のπ電子を有すること）のラジカルを指す（「５～１４員ヘテロアリール」）。１個以上の窒素原子を含むヘテロアリール基では、結合点は、原子価が許す限り、炭素原子又は窒素原子であり得る。ヘテロアリール多環系は、一方又は両方の環に１個以上のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロアリール」は、上で定義したヘテロアリール環が１つ以上のカルボシクリル基又はヘテロシクリル基と縮合し、結合点がヘテロアリール環上にある環系を含み、そのような場合、環員の数は、ヘテロアリール環系の環員の数を指定し続ける。「ヘテロアリール」はまた、上で定義したヘテロアリール環が１つ以上のアリール基と縮合しており、結合点がアリール環又はヘテロアリール環のいずれかにあり、そのような場合、環員の数が縮合多環式（アリール／ヘテロアリール）環系の環員の数を示す環系を含む。１つの環がヘテロ原子を含まない多環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリル等）、結合点は、いずれかの環、すなわち、ヘテロ原子を有する環（例えば、２－インドリル）又はヘテロ原子を含まない環（例えば、５－インドリル）のいずれかに存在し得る。

【００４０】
いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～１０員の芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素及び硫黄から選択される（「５～１０員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～８員の芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素及び硫黄から選択される（「５～８員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～６員の芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素及び硫黄から選択される（「５～６員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素及び硫黄から選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素及び硫黄から選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素及び硫黄から選択される１個の環ヘテロ原子を有する。別段特定されない限り、ヘテロアリール基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換ヘテロアリール」）か、又は１つ若しくはそれを超える置換基で置換される（「置換ヘテロアリール」）。特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、非置換５～１４員ヘテロアリールである。特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、置換５～１４員ヘテロアリールである。
【００４１】
１個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロアリール基としては、限定されないが、ピロリル、フラニル及びチオフェニルが挙げられる。２個のヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、限定されないが、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル及びイソチアゾリルが挙げられる。３個のヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、限定されないが、トリアゾリル、オキサジアゾリル及びチアジアゾリルが挙げられる。４個のヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、限定されないが、テトラゾリルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロアリール基としては、限定されないが、ピリジニルが挙げられる。２個のヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロアリール基としては、限定されないが、ピリダジニル、ピリミジニル及びピラジニルが挙げられる。３個又は４個のヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロアリール基としては、限定されないが、それぞれトリアジニル及びテトラジニルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含む例示的な７員ヘテロアリール基としては、限定されないが、アゼピニル、オキセピニル及びチエピニルが挙げられる。例示的な５，６－二環式ヘテロアリール基としては、限定されないが、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、インドリジニル及びプリニルが挙げられる。例示的な６，６－二環式ヘテロアリール基としては、限定されないが、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル及びキナゾリニルが挙げられる。例示的な三環式ヘテロアリール基としては、限定されないが、フェナントリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル及びフェナジニルが挙げられる。
【００４２】
「ヘテロアリールアルキル」は、「アルキル」のサブセットであり、ヘテロアリール基によって置換されたアルキル基を指し、ここで、結合点はアルキル部分上にある。
【００４３】
「不飽和結合」という用語は、二重結合又は三重結合を指す。
【００４４】
「不飽和」又は「部分不飽和」という用語は、少なくとも１つの二重結合又は三重結合を含む部分を指す。

【００４５】
「飽和」という用語は、二重結合又は三重結合を含まない部分、すなわち部分が単結合のみを含む部分を指す。
【００４６】
基に接尾辞「－エン」を付すことは、基が二価部分であることを示し、例えば、アルキレンはアルキルの二価部分であり、アルケニレンはアルケニルの二価部分であり、アルキニレンはアルキニルの二価部分であり、ヘテロアルキレンはヘテロアルキルの二価部分であり、ヘテロアルケニレンはヘテロアルケニルの二価部分であり、ヘテロアルキニレンはヘテロアルキニルの二価部分であり、カルボシクリレンはカルボシクリルの二価部分であり、ヘテロシクリレンはヘテロシクリルの二価部分であり、アリーレンはアリールの二価部分であり、ヘテロアリーレンはヘテロアリールの二価部分である。
【００４７】
基は、特に明記しない限り、任意選択的に置換される。「場合により置換されている」という用語は、置換又は非置換であることを指す。特定の実施形態では、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール基は、必要に応じて置換される。「場合により置換された」とは、置換又は非置換であり得る基（例えば、「置換」又は「非置換」アルキル、「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」ヘテロアルキル、「置換」又は「非置換」ヘテロアルケニル、「置換」又は「非置換」ヘテロアルキニル、「置換」又は「非置換」カルボシクリル、「置換」又は「非置換」ヘテロシクリル、「置換」又は「非置換」アリール又は「置換」又は「非置換」ヘテロアリール基）を指す。一般に、「置換された」という用語は、基上に存在する少なくとも１つの水素が許容可能な置換基、例えば、置換時に安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離、又は他の反応等による変換を自発的に受けない化合物をもたらす置換基で置換されることを意味する。別段示されない限り、「置換された」基は、基の１つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造中の２つ以上の位置が置換される場合、置換基は、各位置で同じ又は異なる。「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容可能な置換基による置換を含むと考えられ、安定な化合物の形成をもたらす本明細書に記載の置換基のいずれかを含む。本開示は、安定な化合物に到達するために、あらゆるそのような組み合わせを想定している。本開示の目的のために、窒素等のヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たし、安定な部分の形成をもたらす、本明細書に記載の水素置換基及び／又は任意の適切な置換基を有し得る。本開示は、本明細書に記載の例示的置換基によっていかなる様式にも限定されることを意図しない。
【００４８】
置換されている場合、例示的な炭素原子置換基としては、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、－N_3、－SO_2H、－SO_3H、－ＯＨ、－OR^{aa}、－$ON(R^{bb})_2$、－$N(R^{bb})_2$、－$N(R^{bb})_3^+X^-$、－$N(OR^{cc})R^{bb}$、－ＳＨ、－SR^{aa}、－SSR^{cc}、－$C(=O)R^{aa}$、－CO_2H、－ＣＨＯ、－$C(OR^{cc})_3$、－CO_2R^{aa}、－$OC(=O)R^{aa}$、－OCO_2R^{aa}、－$C(=O)N(R^{bb})_2$、－$OC(=O)N(R^{bb})_2$、－$NR^{bb}C(=O)R^{aa}$、－$NR^{bb}CO_2R^{aa}$、－$NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$、－$C(=NR^{bb})R^{aa}$、－$C(=NR^{bb})OR^{aa}$、－$OC(=NR^{bb})R^{aa}$、－$OC(=NR^{bb})OR^{aa}$、－$C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、－$OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、－$NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、－$C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$、－$NR^{bb}SO_2R^{aa}$、－$SO_2N(R^{bb})_2$、－$SO_2R^{aa}$、－$SO_2OR^{aa}$、－$OSO_2R^{aa}$、－$S(=O)R^{aa}$、－$OS(=O)R^{aa}$、－$Si(R^{aa})_3$、－$OSi(R^{aa})_3$－$C(=S)N(R^{bb})_2$、－$C(=O)SR^{aa}$、－$C(=S)SR^{aa}$、－$SC(=S)SR^{aa}$、－$SC(=O)SR^{aa}$、－$OC(=O)SR^{aa}$、－$SC(=O)OR^{aa}$、－$SC(=O)R^{aa}$、－$P(=O)(R^{aa})_2$、－$P(=O)(OR^{cc})_2$、－$OP(=O)(R^{aa})_2$、－$OP(=O)(OR^{cc})_2$、－$P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$、－$OP(=O$

）（Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$）$_2$、－Ｐ（Ｒ^{cc}）$_2$、－Ｐ（ＯＲ^{cc}）$_2$、－Ｐ（Ｒ^{cc}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｐ（ＯＲ^{cc}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｐ（Ｒ^{cc}）$_4$、－Ｐ（ＯＲ^{cc}）$_4$、－ＯＰ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＯＰ（Ｒ^{cc}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－ＯＰ（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＯＰ（ＯＲ^{cc}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－ＯＰ（Ｒ^{cc}）$_4$、－ＯＰ（ＯＲ^{cc}）$_4$、－Ｂ（Ｒ^{aa}）$_2$、－Ｂ（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＢＲ^{aa}（ＯＲ^{cc}）、Ｃ$_{1～10}$アルキル、Ｃ$_{1～10}$ペルハロアルキル、Ｃ$_{2～10}$アルケニル、Ｃ$_{2～10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～10}$アルキル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～14}$アリール及び５～１４員ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、０、１、２、３、４又は５個のＲ^{dd}基で独立して置換されており、式中、Ｘ$^-$は対イオンであるか、

又は炭素原子上の２個のジェミナル水素は、基＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮ（Ｒ^{bb}）$_2$、＝ＮＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、＝ＮＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{aa}、＝ＮＮＲ^{bb}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{aa}、＝ＮＲ^{bb}、又は＝ＮＯＲ^{cc}で置き換えられており、

Ｒ^{aa}の各実例は、独立して、Ｃ$_{1～10}$アルキル、Ｃ$_{1～10}$ペルハロアルキル、Ｃ$_{2～10}$アルケニル、Ｃ$_{2～10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～10}$アルキル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～14}$アリール及び５～１４員ヘテロアリールから選択されるか、又は２個のＲ^{aa}基が連結して３～１４員ヘテロシクリル又は５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、０、１、２、３、４又は５個のＲ^{dd}基で独立して置換されており、

Ｒ^{bb}の各実例は、独立して、水素、－ＯＨ、－ＯＲ^{aa}、－Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）ＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{cc}、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{cc}、－ＳＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{cc}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ^{cc}、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$）$_2$、Ｃ$_{1～10}$アルキル、Ｃ$_{1～10}$ペルハロアルキル、Ｃ$_{2～10}$アルケニル、Ｃ$_{2～10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～10}$アルキル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリール、又は２つのＲ^{bb}基が連結して、３～１４員ヘテロシクリル又は５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、０、１、２、３、４、又は５個のＲ^{dd}基で独立して置換されており、式中、Ｘ$^-$は対イオンであり、

Ｒ^{cc}の各実例は、独立して、水素、Ｃ$_{1～10}$アルキル、Ｃ$_{1～10}$ペルハロアルキル、Ｃ$_{2～10}$アルケニル、Ｃ$_{2～10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～10}$アルキル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～14}$アリール及び５～１４員ヘテロアリールから選択されるか、又は２個のＲ^{cc}基が連結して３～１４員ヘテロシクリル又は５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、０、１、２、３、４又は５個のＲ^{dd}基で独立して置換されており、

Ｒ^{dd}の各実例は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＨ、－ＯＲ^{ee}、－ＯＮ（Ｒ^{ff}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{ff}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｎ（ＯＲ^{ee}）Ｒ^{ff}、－ＳＨ、－ＳＲ^{ee}、－ＳＳＲ^{ee}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{ee}、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｒ^{ee}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{ee}、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^{ee}、－Ｃ（＝

Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＮＲ^{ff}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{ee}、－ＮＲ^{ff}ＣＯ$_2$Ｒ^{ee}、－ＮＲ^{ff}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ^{ff}）ＯＲ^{ee}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{ff}）Ｒ^{ee}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{ff}）ＯＲ^{ee}、－Ｃ（＝ＮＲ^{ff}）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＯＣ（＝ＮＲ^{ff}）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＮＲ^{ff}Ｃ（＝ＮＲ^{ff}）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＮＲ^{ff}ＳＯ$_2$Ｒ^{ee}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{ee}、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{ee}、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^{ee}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{ee}、－Ｓｉ（Ｒ^{ee}）$_3$、－ＯＳｉ（Ｒ^{ee}）$_3$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{ee}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ^{ee}、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＲ^{ee}、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{ee}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{ee}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ^{ee}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{ee}）$_2$、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ペルハロアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～6}$アルキル、ヘテロＣ$_{2～6}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールであり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、０、１、２、３、４、又は５個のＲ^{gg}基で独立して置換されているか、又は２個のジェミナルＲ^{dd}置換基が結合して＝Ｏ又は＝Ｓを形成することができ、式中、Ｘ$^-$は対イオンであり、

Ｒ^{ee}の各実例は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ペルハロアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～6}$アルキル、ヘテロＣ$_{2～6}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、３～１０員ヘテロシクリル及び３～１０員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、０、１、２、３、４又は５個のＲ^{gg}基で独立して置換されており、

Ｒ^{ff}の各実例は、独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ペルハロアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～6}$アルキル、ヘテロＣ$_{2～6}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール及び５～１０員ヘテロアリールから選択されるか、又は２つのＲ^{ff}基が連結して３～１０員ヘテロシクリル又は５～１０員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、０、１、２、３、４又は５個のＲ^{gg}基で独立して置換されており、

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

Ｏ（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）、－Ｓｉ（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）$_3$、－ＯＳｉ（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）$_3$－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）$_2$、Ｃ（＝Ｓ）ＮＨ（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）、Ｃ（＝Ｓ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＣ$_{1\sim6}$アルキル、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＣ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＣ$_{1\sim6}$アルキル）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＣ$_{1\sim6}$アルキル）$_2$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{1\sim6}$ペルハロアルキル、Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、Ｃ$_{2\sim6}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1\sim6}$アルキル、ヘテロＣ$_{2\sim6}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2\sim6}$アルキニル、Ｃ$_{3\sim10}$カルボシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、３～１０員ヘテロシクリル、５～１０員ヘテロアリールであるか、又は２つのジェミナルＲ^{gg}置換基が結合して＝Ｏ又は＝Ｓを形成することができ、式中、Ｘ$^-$は対イオンである。

【００４９】

用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、フッ素（フルオロ、－Ｆ）、塩素（クロロ、－Ｃｌ）、臭素（ブロモ、－Ｂｒ）又はヨウ素（ヨード、－Ｉ）を指す。

【００５０】

「ヒドロキシル」又は「ヒドロキシ」という用語は、－ＯＨ基を指す。「置換ヒドロキシル」又は「置換ヒドロキシル」という用語は、拡張して、親分子に直接結合した酸素原子が水素以外の基で置換されたヒドロキシル基を指し、－ＯＲ^{aa}、－ＯＮ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＳＲ^{aa}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）Ｒ^{aa}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）ＯＲ^{aa}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＯＳ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＯＳｉ（Ｒ^{aa}）$_3$、－ＯＰ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＯＰ（Ｒ^{cc}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－ＯＰ（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＯＰ（ＯＲ^{cc}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、及び－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$）$_2$から選択される基を含み、式中、Ｘ$^-$、Ｒ^{aa}、Ｒ^{bb}、及びＲ^{cc}は本明細書で定義される通りである。

【００５１】

「アミノ」という用語は、－ＮＨ$_2$基を指す。「置換アミノ」という用語は、拡張して、一置換アミノ、二置換アミノ、又は三置換アミノを指す。特定の実施形態では、「置換アミノ」は、一置換アミノ又は二置換アミノ基である。

【００５２】

「一置換アミノ」という用語は、親分子に直接結合した窒素原子が１個の水素及び水素以外の１個の基で置換されているアミノ基を指し、－ＮＨ（Ｒ^{bb}）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＮＨＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＮＨＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、及び－ＮＨＰ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$）$_2$から選択される基を含み、式中、Ｒ^{aa}、Ｒ^{bb}及びＲ^{cc}は本明細書で定義される通りであり、基－ＮＨ（Ｒ^{bb}）のＲ^{bb}は水素ではない。

【００５３】

「二置換アミノ」という用語は、親分子に直接結合した窒素原子が水素以外の２つの基で置換されているアミノ基を指し、－Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＮＲ^{bb}ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＮＲ^{bb}ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＮＲ^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、及び－ＮＲ^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$）$_2$から選択される基を含み、式中、Ｒ^{aa}、Ｒ^{bb}、及びＲ^{cc}は、親分子に直接結合した窒素原子が水素で置換されていないことを条件として、本明細書で定義される。

【００５４】

「三置換アミノ」という用語は、親分子に直接結合した窒素原子が３つの基で置換されているアミノ基を指し、－Ｎ（Ｒ^{bb}）$_3$及び－Ｎ（Ｒ^{bb}）$_3$$^+$Ｘ$^-$から選択される基を含み、Ｒ^{bb}及びＸ$^-$は本明細書で定義される通りである。

【００５５】

「スルホニル」という用語は、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、及び－ＳＯ$_2$ＯＲ^{aa}から選択される基を指し、式中、Ｒ^{aa}及びＲ^{bb}は本明細書で定義さ

れる通りである。
【００５６】
「スルフィニル」という用語は、基－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}を指し、Ｒ^{aa}は本明細書で定義される通りである。
【００５７】
「アシル」という用語は、一般式：－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{X1}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{X1}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{X1}、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{X1}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{X1}）$_2$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ^{X1}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{X1}）$_2$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｏ（Ｒ^{X1}）、－Ｃ（＝Ｓ）Ｓ（Ｒ^{X1}）、－Ｃ（＝ＮＲ^{X1}）Ｒ^{X1}、－Ｃ（＝ＮＲ^{X1}）ＯＲ^{X1}、－Ｃ（＝ＮＲ^{X1}）ＳＲ^{X1}、又は－Ｃ（＝ＮＲ^{X1}）Ｎ（Ｒ^{X1}）$_2$を有し、Ｒ^{X1}が水素；ハロゲン；置換又は非置換ヒドロキシル；置換又は非置換チオール；置換又は非置換アミノ；置換又は非置換アシル、環式又は非環式、置換又は非置換分岐状又は非分岐状脂肪族；環式又は非環式、置換又は非置換分岐又は非分岐のヘテロ脂肪族；環式又は非環式、置換又は非置換、分岐又は非分岐アルキル；環状又は非環状、置換又は非置換、分岐又は非分岐アルケニル；置換又は非置換アルキニル；置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、モノ又はジ脂肪族アミノ、モノ又はジ－ヘテロ脂肪族アミノ、モノ又はジ－アルキルアミノ、モノ又はジ－ヘテロアルキルアミノ、モノ又はジ－アリールアミノ、又はモノ又はジ－ヘテロアリールアミノである基を指すか；又は２つのＲ^{X1}基が一緒になって５～６員複素環を形成する。例示的なアシル基としては、アルデヒド（－ＣＨＯ）、カルボン酸（－ＣＯ$_2$Ｈ）、ケトン、ハロゲン化アシル、エステル、アミド、イミン、カーボネート、カルバメート及び尿素が挙げられる。アシル置換基には、それだけに限らないが、安定な部分（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシ等であり、これらはそれぞれ、更に置換されていてもよいし、又はされていなくてもよい）の形成をもたらす本明細書に記載の置換基のいずれかが含まれる。
【００５８】
「オキソ」という用語は基＝Ｏを指し、「チオオキソ」という用語は基＝Ｓを指す。
【００５９】
窒素原子は、価数が許す限り、置換又は非置換であり得、一級、二級、三級及び四級窒素原子を含む。例示的な窒素原子置換基には、限定されないが、水素、ＯＨ、－ＯＲ^{aa}、－Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）ＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{cc}、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{cc}、－ＳＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{cc}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ^{cc}、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$）$_2$、Ｃ$_{1～10}$アルキル、Ｃ$_{1～10}$ペルハロアルキル、Ｃ$_{2～10}$アルケニル、Ｃ$_{2～10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～10}$アルキル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～14}$アリール及び５～１４員ヘテロアリール、又はＮ原子に結合した２個のＲ^{cc}基が結合して、３～１４員ヘテロシクリル又は５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル

、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、０、１、２、３、４又は５個のR^{dd}基で独立して置換されており、R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}及びR^{dd}は本明細書で定義される。

【００６０】

特定の実施形態では、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基（本明細書では「アミノ保護基」とも呼ばれる）である。窒素保護基としては、限定されないが、－ＯＨ、－ＯR^{aa}、－Ｎ（R^{cc}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）R^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{cc}）$_2$、－ＣＯ$_2$R^{aa}、－ＳＯ$_2$R^{aa}、－Ｃ（＝ＮR^{cc}）R^{aa}、－Ｃ（＝ＮR^{cc}）ＯR^{aa}、－Ｃ（＝ＮR^{cc}）Ｎ（R^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（R^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$R^{cc}、－ＳＯ$_2$ＯR^{cc}、－ＳＯR^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（R^{cc}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳR^{cc}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳR^{cc}、Ｃ$_{1～10}$アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、Ｃ$_{2～10}$アルケニル、Ｃ$_{2～10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～10}$アルキル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～14}$アリール及び５～１４員ヘテロアリール基が挙げられ、式中、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール及びヘテロアリールは、０、１、２、３、４又は５個のR^{dd}基で独立して置換されており、R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}及びR^{dd}は本明細書で定義される通りである。窒素保護基は当技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれる、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３rd ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，１９９９に詳細に記載されているものが挙げられる。

【００６１】

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

【００６２】

カルバメート基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^{aa}）等の窒素保護基としては、メチルカルバマート、エチルカルバマート、９－フルオレニルメチルカルバマート（Ｆｍｏｃ）、９－（２－スルホ）フルオレニルメチルカルバマート、９－（２，７－ジブロモ）フルオロエニルメチルカルバマート、２，７－ジ－ｔ－ブチル－［９－（１０，１０－ジオキソ－１０，１０，１０，１０－テトラヒドロチオキサンチル）］メチルカルバマート（ＤＢＤ－Ｔｍｏｃ）、４－メトキシフェナシルカルバマート（Ｐｈｅｎｏｃ）、２，２，２－トリクロロエチルカルバマート（Ｔｒｏｃ）、２－トリメチルシリルエチルカルバマート（Ｔｅｏｃ）、２－フェニルエチルカルバマート（ｈＺ）、１－（１－アダマンチル）－１－メチルエチルカルバマート（Ａｄｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－ハロエチルカルバマート、１，１－ジメチル－２，２－ジブロモエチルカルバマート（ＤＢ－ｔ－ＢＯＣ）、１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチルカルバマート（ＴＣＢＯＣ）、１－メチル－１－（４－ビフェニルイル）エチルカルバマート（Ｂｐｏｃ）、１－（３，５－ジ－ｔ－ブチルフェニル）－１－メチルエチルカルバマート（ｔ－Ｂｕｍｅｏｃ）、２－（２’－及び４’－ピリジル）エチルカルバマート（Ｐｙｏｃ）、２－（Ｎ，Ｎ－ジシク

ロヘキシルカルボキサミド）エチルカルバマート、ｔ－ブチルカルバマート（ＢＯＣ又はＢｏｃ）、１－アダマンチルカルバマート（Ａｄｏｃ）、ビニルカルバマート（Ｖｏｃ）、アリルカルバマート（Ａｌｌｏｃ）、１－イソプロピルアリルカルバマート（Ｉｐａｏｃ）、シンナミルカルバマート（Ｃｏｃ）、４－ニトロシンナミルカルバマート（Ｎｏｃ）、８－キノリルカルバマート、Ｎ－ヒドロキシピペリジニルカルバマート、アルキルジチオカルバマート、ベンジルカルバマート（Ｃｂｚ）、ｐ－メトキシベンジルカルバマート（Ｍｏｚ）、ｐ－ニトベンジルカルバマート、ｐ－ブロモベンジルカルバマート、ｐ－クロロベンジルカルバマート、２，４－ジクロロベンジルカルバマート、４－メチルスルフィニルベンジルカルバマート（Ｍｓｚ）、９－アントリルメチルカルバマート、ジフェニルメチルカルバマート、２－メチルチオエチルカルバマート、２－メチルスルホニルエチルカルバマート、２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチルカルバマート、［２－（１，３－ジチアニル）］メチルカルバマート（Ｄｍｏｃ）、４－メチルチオフェニルカルバマート（Ｍｔｐｃ）、２，４－ジメチルチオフェニルカルバマート（Ｂｍｐｃ）、２－ホスホニオエチルカルバマート（Ｐｅｏｃ）、２－トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバマート（Ｐｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－シアノエチルカルバマート、ｍ－クロロ－ｐ－アシルオキシベンジルカルバマート、ｐ－（ジヒドロキシボリル）ベンジルカルバマート、５－ベンズイソオキサゾリルメチルカルバマート、２－（トリフルオロメチル）－６－クロモニルメチルカルバマート（Ｔｃｒｏｃ）、ｍ－ニトロフェニルカルバマート、３，５－ジメトキシベンジルカルバマート、ｏ－ニトロベンジルカルバマート、３，４－ジメトキシ－６－ニトロベンジルカルバマート、フェニル（ｏ－ニトロフェニル）メチルカルバマート、ｔ－アミルカルバマート、Ｓ－ベンジルチオカルバマート、ｐ－シアノベンジルカルバマート、シクロブチルカルバマート、シクロヘキシルカルバマート、シクロペンチルカルバマート、シクロプロピルメチルカルバマート、ｐ－デシルオキシベンジルカルバマート、２，２－ジメトキシアシルビニルカルバマート、ｏ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）ベンジルカルバマート、１，１－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）プロピルカルバマート、１，１－ジメチルプロピニルカルバマート、ジ（２－ピリジル）メチルカルバマート、２－フラニルメチルカルバマート、２－インドエチルカルバマート、イソボリルカルバマート、イソブチルカルバマート、イソニコチニルカルバマート、ｐ－（ｐ’－メトキシフェニルアゾ）ベンジルカルバマート、１－メチルシクロブチルカルバマート、１－メチルシクロヘキシルカルバマート、１－メチル－１－シクロプロピルメチルカルバマート、１－メチル－１－（３，５－ジメトキシフェニル）エチルカルバマート、１－メチル－１－（ｐ－フェニルアゾフェニル）エチルカルバマート、１－メチル－１－フェニルエチルカルバマート、１－メチル－１－（４－ピリジル）エチルカルバマート、フェニルカルバマート、ｐ－（フェニルアゾ）ベンジルカルバマート、２，４，６－トリ－ｔ－ブチルフェニルカルバマート、４－（トリメチルアンモニウム）ベンジルカルバマート、及び２，４，６－トリメチルベンジルカルバマートが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６３】

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

。

【００６４】

他の窒素保護基としては、フェノチアジニル－（１０）－アシル誘導体、Ｎ’－ｐ－トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、Ｎ’－フェニルアミノチオアシル誘導体、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、４，５－ジフェニル－３－オキサゾリン－２－オン、Ｎ－フタルイミド、Ｎ－ジチアスクシンイミド（Ｄｔｓ）、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物（ＳＴＡＢＡＳＥ）、５－置換１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置換１，３－ジベンジル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，５－ジニトロ－４－ピリドン、Ｎ－メチルアミン、Ｎ－アリルアミン、Ｎ－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルアミン（ＳＥＭ）、Ｎ－３－アセトキシプロピルアミン、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロオリン－３－イル）アミン、第４級アンモニウム塩、Ｎ－ベンジルアミン、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチルアミン、Ｎ－５－ジベンゾスベリルアミン、Ｎ－トリフェニルメチルアミン（Ｔｒ）、Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミン（ＭＭＴｒ）、Ｎ－９－フェニルフルオレニルアミン（ＰｈＦ）、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオレニルメチレンアミン、Ｎ－フェロセニルメチルアミノ（Ｆｃｍ）、Ｎ－２－ピコリルアミノＮ’－オキシド、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデンアミン、Ｎ－ジフェニルメチレンアミン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル］メチレンアミン、Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノメチレン）アミン、Ｎ，Ｎ’－イソプロピリデンジアミン、Ｎ－ｐ－ニトロベンジリデンアミン、Ｎ－サリチリデンアミン、Ｎ－５－クロロサリチリデンアミン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、Ｎ－シクロヘキシリデンアミン、Ｎ－（５，５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、Ｎ－ボラン誘導体、Ｎ－ジフェニルボリン酸誘導体、Ｎ－［フェニル（ペンタアシルクロミウム－又はタングステン）アシル］アミン、Ｎ－銅キレート、Ｎ－亜鉛キレート、Ｎ－ニトロアミン、Ｎ－ニトロソアミン、アミンＮ－オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Ｄｐｐ）、ジメチルチオホスフィンアミド（Ｍｐｔ）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ｐｐｔ）、ジアルキルホスホラミダート、ｄｉベンジルホスホラミダート、ジフェニルホスホラミダート、ベンゼンスルフェンアミド、ｏ－ニトロベンゼンスルフェンアミド（Ｎｐｓ）、２，４－ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、２－ニトロ－４－メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、及び３－ニトロピリジンスルフェンアミド（Ｎｐｙｓ）が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、窒素保護基は、ベンジル（Ｂｎ）、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（ＢＯＣ）、カルボベンジルオキシ（Ｃｂｚ）、９－フルレニルメチルオキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル（Ａｃ）、ベンゾイル（Ｂｚ）、ｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）、３，４－ジメトキシベンジル（ＤＭＰＭ）、ｐ－メトキシフェニル（ＰＭＰ）、２，２，２－トリクロロエチルオキシカルボニル（Ｔｒｏｃ）、トリフェニルメチル（Ｔｒ）、トシル（Ｔｓ）、ブロシル（Ｂｓ）、ノシル（Ｎｓ）、メシル（Ｍｓ）、トリフリル（Ｔｆ）又はダンシル（Ｄｓ）である。

【００６５】

特定の実施形態では、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基（本明細書では「ヒドロキシル保護基」とも呼ばれる）である。酸素保護基には、それだけに限らないが、－R^{aa}、－Ｎ（R^{bb}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）SR^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）R^{aa}、－CO_2R^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{bb}）$_2$、－Ｃ（＝ＮR^{bb}）R^{aa}、－Ｃ（＝ＮR^{bb}）OR^{aa}、－Ｃ（＝ＮR^{bb}）Ｎ（R^{bb}）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）R^{aa}、－SO_2R^{aa}、－Ｓｉ（R^{aa}）$_3$、－Ｐ（R^{cc}）$_2$、－Ｐ（R^{cc}）$_3^+X^-$、－Ｐ（OR^{cc}）$_2$、－Ｐ（OR^{cc}）$_3^+X^-$、－Ｐ（＝Ｏ）（R^{aa}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（OR^{cc}）$_2$、及び－Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（R^{bb}）$_2$）$_2$であり、式中、X^-、R^{aa}、R^{bb}及びR^{cc}は、本明細書で定

義される通りである。酸素保護基は当技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれる、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，１９９９に詳細に記載されているものが挙げられる。

【００６６】

例示的な酸素保護基としては、メチル、メトキシｌメチル（ＭＯＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、ｔ－ブチルチオメチル、（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル（ＳＭＯＭ）、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）、ｐ－メトキシベンジルオキシメチル（ＰＭＢＭ）、（４－メトキシフェノキシ）メチル（ｐ－ＡＯＭ）、グアイアコールメチル（ＧＵＭ）、ｔ－ブトキシメチル、４－ペンテニルオキシメチル（ＰＯＭ）、シロキシメチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭＯＲ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、３－ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－メトキシシクロヘキシル、４－メトキシテトラヒドロピラニル（ＭＴＨＰ）、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニルＳ，Ｓ－ジオキシド、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリジン－４－イル（ＣＴＭＰ）、１，４－ジオキサン－２－イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－７，８，８－トリメチル－４，７－メタノベンゾフラン－２－イル、１－エトキシエチル、１－（２－クロロエトキシ）エチル、１－メチル－１－メトキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシ－２－フルオロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－トリメチルシリルエチル、２－（フェニルセレニル）エチル、ｔ－ブチル、アリル、ｐ－クロロフェニル、ｐ－メトキシフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、ｐ－フェニルベンジル、２－ピコリル、４－ピコリル、３－メチル－２－ピコリルＮ－オキシド、ジフェニルメチル、ｐ，ｐ’－ジニトロベンジドリル、５－ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、α－ナフチルジフェニルメチル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチル、４－（４’－ブロモフェンアシルオキシフェニル）ジフェニルメチル、４，４’，４’’－トリス（４，５－ジクロロフタルイミドフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、３－（イミダゾール－１－イル）ビス（４’，４’’－ジメトキシフェニル）メチル、１，１－ビス（４－メトキシフェニル）－１’－ピレニルメチル、９－アントリル、９－（９－フェニル）キサンテニル、９－（９－フェニル－１０－オキソ）アントリル、１，３－ベンゾジチオラン－２－イル、ベンズイソチアゾリルＳ，Ｓ－ジオキシド、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、ジメチルイソプロピルシリル（ＩＰＤＭＳ）、ジエチルイソプロピルシリル（ＤＥＩＰＳ）、ジメチルテキシルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、トリベンジルシリル、トリ－ｐ－キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル（ＤＰＭＳ）、ｔ－ブチルメトキシフェニルシリル（ＴＢＭＰＳ）、ホルマート、ベンゾイルホルマート、アセタート、クロロアセタート、ジクロロアセタート、トリクロロアセタート、トリフルオロアセタート、メトキシアセタート、トリフェニルメトキシアセタート、フェノキシアセタート、ｐ－クロロフェノキシアセタート、３－フェニルプロピオナート、４－オキソペンタノアート（レブリナート）、４，４－（エチレンジチオ）ペンタノアート（レブリノイルジチオアセタール）、ピバロアート、アダマントアート、クロトナート、４－メトキシクロトナート、ベンゾアート、ｐ－フェニルベンゾアート、２，４，６－トリメチルベンゾアート（メシトアート）、メチルカルボナート、９－フルオ

レニルメチルカルボナート（Ｆｍｏｃ）、エチルカルボナート、２，２，２－トリクロロエチルカルボナート（Ｔｒｏｃ）、２－（トリメチルシリル）エチルカルボナート（ＴＭＳＥＣ）、２－（フェニルスルホニル）エチルカルボナート（Ｐｓｅｃ）、２－（トリフェニルホスホニオ）エチルカルボナート（Ｐｅｏｃ）、イソブチルカルボナート、ビニルカルボナート、アリルカルボナート、ｔ－ブチルカルボナート（ＢＯＣ又はＢｏｃ）、ｐ－ニトロフェニルカルボナート、ベンジルカルボナート、ｐ－メトキシベンジルカルボナート、３，４－ジメトキシベンジルカルボナート、ｏ－ニトロベンジルカルボナート、ｐ－ニトロベンジルカルボナート、Ｓ－ベンジルチオカルボナート、４－エトキシ－１－ナフチルカルボナート、メチルジチオカルボナート、２－インドベンゾアート、４－アジドブチラート、４－ニトロ－４－メチルペンタノアート、ｏ－（ジブロモメチル）ベンゾアート、２－ホルミルベンゼンスルホナート、２－（メチルチオメトキシ）エチル、４－（メチルチオメトキシ）ブチラート、２－（メチルチオメトキシメチル）ベンゾアート、２，６－ジクロロ－４－メチルフェノキシアセタート、２，６－ジクロロ－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノキシアセタート、２，４－ビス（１，１－ジメチルプロピル）フェノキシアセタート、クロロジフェニルアセタート、イソブチラート、モノスクシノアート、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノアート、ｏ－（メトキシアシル）ベンゾアート、α－ナフトアート、ニトラート、アルキルＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホスホロジアミダート、アルキルＮ－フェニルカルバマート、ボラート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル２，４－ジニトロフェニルスルフェナート、スルファート、メタンスルホナート（メチラート）、ベンジルスルホナート、及びトシラート（Ｔｓ）が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、酸素保護基は、シリルである。特定の実施形態では、酸素保護基は、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、トリイソプロイルシリル（ＴＩＰＳ）、トリフェニルシリル（ＴＰＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリイソプロピルシロキシメチル（ＴＯＭ）、アセチル（Ａｃ）、ベンゾイル（Ｂｚ）、アリルカーボネート、２，２，２－トリクロロエチルカーボネート（Ｔｒｏｃ）、２－トリメチルシリルエチルカーボネート、メトキシメチル（ＭＯＭ）、１－エトキシエチル（ＥＥ）、２－メトキシ－２－プロピル（ＭＯＰ）、２，２，２－トリクロロエトキシエチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２－トリメチルシリルエトキシメチル（ＳＥＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、テトラヒドロフラニル（ＴＨＦ）、ｐ－メトキシフェニル（ＰＭＰ）である、トリフェニルメチル（Ｔｒ）、メトキシトリチル（ＭＭＴ）、ジメトキシトリチル（ＤＭＴ）、アリル、ｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）、ｔ－ブチル、ベンジル（Ｂｎ）、アリル、又はピバロイル（Ｐｉｖ）である。

【００６７】

特定の実施形態では、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基（「チオール保護基」とも呼ばれる）である。硫黄保護基には、それだけに限らないが、$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(OR^{cc})_2$、$-P(OR^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、及び$-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$であり、式中、R^{aa}、R^{bb}及びR^{cc}は、本明細書で定義される通りである。硫黄保護基は当技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれる、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，3rd ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，１９９９に詳細に記載されているものが挙げられる。特定の実施形態では、硫黄保護基は、アセトアミドメチル、ｔ－Ｂｕ、３－ニトロ－２－ピリジンスルフェニル、２－ピリジン－スルフェニル、又はトリフェニルメチルである。

【００６８】

「対イオン」又は「アニオン性対イオン」は、電子的中性を維持するために、正に帯電した基と会合した負に帯電した基である。アニオン性対イオンは一価（すなわち、１つの形式的な負電荷を含む）であり得る。アニオン性対イオンはまた、二価又は三価等の多価（すなわち、２つ以上の形式的な負電荷を含む）であってもよい。例示的な対イオンとしては、ハロゲン化物イオン（例えば、F^-、Cl^-、Br^-、I^-）、NO_3^-、ClO_4^-、OH^-、$H_2PO_4^-$、HCO_3^-、HSO_4^-、スルホン酸イオン（例えば、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、ｐ－トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート、１０－カンファースルホネート、ナフタレン－２－スルホネート、ナフタレン－１－スルホン酸－５－スルホネート、エタン－１－スルホン酸－２－スルホネート等）、カルボン酸イオン（例えば、酢酸塩、プロパン酸塩、安息香酸塩、グリセリン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩等）、BF_4^-、PF_4^-、PF_6^-、AsF_6^-、SbF_6^-、$B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4]^-$、$B(C_6F_5)_4^-$、$BPh_4^-$、$Al(OC(CF_3)_3)_4^-$、及びカルボランアニオン（例えば、$CB_{11}H_{12}^-$又は$(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$）が挙げられる。多価であり得る例示的な対イオンとしては、CO_3^{2-}、HPO_4^{2-}、PO_4^{3-}、$B_4O_7^{2-}$、SO_4^{2-}、$S_2O_3^{2-}$、カルボキシレートアニオン（例えば、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、グルコン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、ピメリン酸塩、スベリン酸塩、アゼライン酸塩、セバシン酸塩、サリチル酸塩、フタル酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）、及びカルボランが挙げられる。

【００６９】

これら及び他の例示的な置換基は、詳細な説明、実施例、及び特許請求の範囲に更に詳細に記載されている。本発明は、置換基の上記の例示的な列挙によっていかなる様式にも限定されることを意図しない。

【００７０】

他の定義

以下の定義は、本出願を通して使用されるより一般的な用語である。

【００７１】

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

【００７２】

「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等を伴わずにヒト及び／又は動物の組織と接触して使用するのに適しており、合理的な利益／リスク比に見合った塩を指す。薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、Ｂｅｒｇｅ　ｅｔ　ａｌ．は、参照により本明細書に組み込まれるＪ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７，６６，１－１９に薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本開示の化合物の薬学的に許容される塩には、適切な無機及び有機の酸及び塩基から誘導されるものが含まれる。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸により、又は有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸若しくはマロン酸により、又はイオン交換等の当技術分野で公知の他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン

酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が挙げられる。適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム及びN^+（$C_{1\sim4}$アルキル）$_4^-$塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が含まれる。更なる薬学的に許容される塩としては、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩及びアリールスルホン酸塩等の対イオンを使用して形成される非毒性アンモニウム、第４級アンモニウム及びアミンカチオンが挙げられる。

【００７３】

「溶媒和物」という用語は、通常は加溶媒分解反応によって溶媒と会合する化合物又はその塩の形態を指す。この物理的会合は、水素結合を含み得る。従来の溶媒としては、水、メタノール、エタノール、酢酸、ＤＭＳＯ、ＴＨＦ、ジエチルエーテル等が挙げられる。本明細書に記載される化合物は、例えば結晶形態で調製されてもよく、溶媒和されてもよい。適切な溶媒和物は、薬学的に許容される溶媒和物を含み、化学量論的溶媒和物及び非化学量論的溶媒和物の両方を更に含む。ある特定の場合において、溶媒和物は、例えば、１つ又はそれを超える溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれるときに単離することができるであろう。「溶媒和物」は、溶液相溶媒和物及び単離可能な溶媒和物の両方を包含する。代表的な溶媒和物としては、水和物、エタノレート及びメタノレートが挙げられる。

【００７４】

「水和物」という用語は、水分子と会合する化合物を指す。典型的には、化合物の水和物に含まれる水分子の数は、水和物中の化合物分子の数に対して一定の比である。したがって、化合物の水和物は、例えば、一般式Ｒ・ｘH_2Oで表すことができ、式中、Ｒは化合物であり、ｘは０より大きい数である。所与の化合物は、例えば、一水和物（ｘは１である）、低級水和物（ｘは、０より大きく１より小さい数、例えば、半水和物（Ｒ・０．５H_2O）である、）、及び多水和物（ｘは、１より大きい数であり、例えば、二水和物（Ｒ・２H_2O）及び六水和物（Ｒ・６H_2O）である）を含む、２種類以上の水和物を形成し得る。

【００７５】

用語「互変異性体」又は「互変異性」は、水素原子の少なくとも１つの正式な移動及び少なくとも１つの原子価の変化（例えば、単結合から二重結合、三重結合から単結合、又はその逆）から生じる２つ以上の相互変換可能な化合物を指す。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒及びｐＨを含むいくつかの因子に依存する。互変異性化（すなわち、互変異性対を与える反応）は、酸又は塩基によって触媒され得る。例示的な互変異性化としては、ケト－エノール、アミド－イミド、ラクタム－ラクチム、エナミン－イミン及びエナミン－（異なるエナミン）互変異性化が挙げられる。

【００７６】

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質若しくは配列又はそれらの原子の空間における配置が異なる化合物は、「異性体」と呼ばれることも理解されるべきである。空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。

【００７７】

互いに鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」と呼ばれる。化合物が不斉中心を有する場合、例えば、４つの異なる基に結合する場合、一対のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けることができ、Ｃａｈｎ及びＰｒｅｌｏｇのＲ及びＳ配列決定規則によって、又は分子が偏光面を回転させる様式によって記載され、右旋性又は左旋性（すなわち、それぞれ（＋）又は（－）－異性体として）と呼ばれる。キラル化合物は、個々のエナンチオマー又はそれらの混合物と

して存在することができる。等しい割合のエナンチオマーを含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【００７８】

用語「多形」は、化合物（又はその塩、水和物若しくは溶媒和物）の結晶形態を指す。多くの化合物は、様々な異なる結晶形態（すなわち、異なる多形）をとることができる。典型的には、そのような異なる結晶形態は、異なるＸ線回折パターン、赤外スペクトルを有し、及び／又は融点、密度、硬度、結晶形状、光学的及び電気的特性、安定性、溶解性、及びバイオアベイラビリティ等のいくつか又は全ての特性が変化し得る。再結晶溶媒、結晶化速度、貯蔵温度、及び他の要因は、１つの結晶形態が所与の調製物を支配する原因となり得る。化合物の様々な多形は、異なる条件下での結晶化によって調製することができる。

【００７９】

「共結晶」という用語は、少なくとも２つの成分から構成される結晶構造を指す。特定の実施形態では、共結晶は、本開示の化合物と、原子、イオン、分子、又は溶媒分子を含むがこれらに限定されない１つ又は複数の他の成分とを含む。特定の実施形態では、共結晶は、本開示の化合物及び１つ又は複数の溶媒分子を含む。特定の実施形態では、共結晶は、本開示の化合物と、１つ又は複数の酸又は塩基とを含む。特定の実施形態では、共結晶は、本開示の化合物と、当該化合物の異性体、互変異性体、塩、溶媒和物、水和物、合成前駆体、合成誘導体、断片、又は不純物を含むがこれらに限定されない、当該化合物に関連する１つ以上の成分とを含む。

【００８０】

「プロドラッグ」という用語は、インビボで薬学的に活性な本明細書に記載の化合物を提供するために、加溶媒分解又は生理学的条件下で除去される切断可能な基を有する化合物を指す。そのような例としては、限定されないが、コリンエステル誘導体等、Ｎ－アルキルモルホリンエステル等が挙げられる。本明細書に記載される化合物の他の誘導体は、それらの酸及び酸誘導体形態の両方で活性を有するが、酸感受性形態では、哺乳動物生物における溶解性、組織適合性、又は遅延放出の利点を提供することが多い（Ｂｕｎｄｇａｒｄ，Ｈ．，Ｄｅｓｉｇｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，ｐｐ．７－９，２１－２４，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ　１９８５を参照されたい）。プロドラッグには、当業者に周知の酸誘導体、例えば、親酸と適切なアルコールとの反応によって調製されたエステル、又は親酸化合物と置換若しくは非置換アミン若しくは酸無水物若しくは混合無水物との反応によって調製されたアミドが含まれる。本明細書に記載の化合物に懸垂した酸性基から誘導される単純な脂肪族又は芳香族エステル、アミド、及び無水物は、特定のプロドラッグである。場合によっては、（アシルオキシ）アルキルエステル又は（（アルコキシカルボニル）オキシ）アルキルエステル等の二重エステル型プロドラッグを調製することが望ましい。本明細書中に記載される化合物のC_{1-8}アルキル、C_{2-8}アルケニル、C_{2-8}アルキニル、アリール、C_{7-12}置換アリール及びC_{7-12}アリールアルキルエステルが好ましい場合がある。

【００８１】

「組成物」及び「製剤」という用語は互換的に使用される。

【００８２】

「調節する」という用語は、活性を減少若しくは阻害すること、及び／又は活性を増加若しくは増強することを意味する。例えば、グルコセレブロシダーゼ活性を調節することは、グルコセレブロシダーゼ活性を減少若しくは阻害すること、及び／又はグルコセレブロシダーゼ活性を増加若しくは増強することを意味する。本明細書に開示される化合物は、グルコセレブロシダーゼ活性を調節するために、例えばシャペロン又は活性化剤として投与され得る。

【００８３】

投与が企図される「対象」は、ヒト（すなわち、任意の年齢層の男性又は女性、例えば小児対象（例えば、乳児、小児、又は青年）又は成人対象（例えば、若年成人、中年成人

、又は高齢者））又は非ヒト動物を指す。特定の実施形態では、非ヒト動物は哺乳動物（例えば、霊長類（例えば、カニクイザル又はアカゲザル）、商業的に関連のある哺乳動物（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ又はイヌ）、又は鳥類（例えば、商業的に関連する鳥、例えば、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、又はシチメンチョウ））である。特定の実施形態では、非ヒト動物は、魚、爬虫類、又は両生類である。非ヒト動物は、任意の発達段階の雄又は雌であり得る。非ヒト動物は、トランスジェニック動物又は遺伝子操作動物であり得る。「患者」という用語は、疾患の治療を必要とするヒト対象を指す。対象は植物であってもよい。特定の実施形態では、植物は陸上植物である。特定の実施形態では、植物は非維管束陸上植物である。特定の実施形態では、植物は維管束植物である。特定の実施形態では、植物は種子植物である。特定の実施形態では、植物は栽培植物である。特定の実施形態では、植物は、双子葉植物である。特定の実施形態では、植物は、単子葉植物である。特定の実施形態では、植物は開花植物である。いくつかの実施形態では、植物は、穀物植物、例えばトウモロコシ、コーン、コムギ、イネ、エンバク、オオムギ、ライムギ又はキビである。いくつかの実施形態では、植物はマメ科植物、例えばマメ植物、例えばダイズ植物である。いくつかの実施形態では、植物は樹木又は低木である。

【００８４】

「生物学的試料」という用語は、組織試料（組織切片及び組織の針生検等）；細胞試料（例えば、細胞学的スメア（例えば、Ｐａｐ又は血液スメア）又は顕微解剖によって得られた細胞の試料）；全生物の試料（酵母又は細菌の試料等）；又は細胞画分、断片若しくは細胞小器官（例えば、細胞を溶解し、その成分を遠心分離又は他の方法で分離することによって得られる）を含む任意の試料を指す。生物学的試料の他の例としては、血液、血清、尿、精液、糞便、脳脊髄液、間質液、粘液、涙、汗、膿、生検組織（例えば、外科的生検又は針生検によって得られる）、乳頭吸引物、乳、膣液、唾液、スワブ（頬側スワブ等）、又は第１の生物学的試料に由来する生体分子を含有する任意の材料が挙げられる。

【００８５】

「投与する」、「投与すること」又は「投与」という用語は、本明細書に記載の化合物又はその組成物を対象の中又は上に埋め込む、吸収する、摂取する、注射する、吸入する、又は他の方法で導入することを指す。

【００８６】

「処置」、「処置する」及び「処置すること」という用語は、本明細書に記載の疾患の進行を逆転、緩和、又は阻害することを指す。いくつかの実施形態では、治療は、疾患の１つ又は複数の徴候又は症状が発症した後又は観察された後に投与され得る。処置はまた、例えば再発を遅延又は防止するために、症状が消散した後も継続され得る。

【００８７】

「状態」、「疾患」、及び「障害」という用語は互換的に使用される。

【００８８】

本明細書に記載の化合物の「有効量」は、所望の生物学的応答を誘発するのに十分な量を指す。本明細書に記載される化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療されている状態、投与様式、並びに対象の年齢及び健康状態等の要因に応じて異なり得る。特定の実施形態では、有効量は、治療有効量である。特定の実施形態では、有効量は、予防的処置である。特定の実施形態では、有効量は、単回用量における本明細書中に記載される化合物の量である。特定の実施形態では、有効量は、単回用量における本明細書中に記載される化合物の量である。

【００８９】

本明細書に記載される化合物の「治療有効量」は、状態の治療において治療上の利益を提供するか、又は状態に関連する１つ以上の症状を遅延又は最小化するのに十分な量である。化合物の治療有効量は、単独で、又は他の治療と組み合わせて、状態の治療において治療上の利益を提供する治療剤の量を意味する。「治療有効量」という用語は、治療全体を改善し、症状、徴候、又は状態の原因を軽減又は回避し、及び／又は別の治療剤の治療

有効性を増強する量を包含し得る。特定の実施形態では、治療有効量は、ＧＣａｓｅ活性化に十分な量（例えば、ＧＣａｓｅの酵素活性の少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも１００％、少なくとも１５０％、少なくとも２００％、少なくとも２５０％、少なくとも３００％、又は少なくとも５００％の増加）である。特定の実施形態では、治療有効量は、疾患又は障害（例えば、神経障害）を治療するのに十分な量である。特定の実施形態では、治療有効量は、ＧＣａｓｅ活性化及び疾患又は障害（例えば、神経障害）の処置に十分な量である。

【００９０】

本明細書に記載される化合物の「予防有効量」は、状態、又は状態に関連する１つ以上の徴候若しくは症状を予防する、又はその再発を予防するのに十分な量である。化合物の予防有効量は、単独で又は他の薬剤と組み合わせて、状態の予防において予防的利益を提供する治療剤の量を意味する。「予防有効量」という用語は、全体的な予防を改善するか、又は別の予防剤の予防有効性を増強する量を包含することができる。特定の実施形態では、予防有効量は、ＧＣａｓｅ活性化に十分な量である。特定の実施形態では、予防有効量は、疾患又は障害（例えば、神経障害）を治療するのに十分な量である。特定の実施形態では、予防有効量は、ＧＣａｓｅ活性化及び疾患又は障害（例えば、神経障害）の処置に十分な量である。

【００９１】

本明細書で使用される場合、酵素の文脈、例えばＧＣａｓｅの文脈における「活性化する」又は「活性化」という用語は、酵素の活性の増加を指す。いくつかの実施形態では、この用語は、例えば、酵素活性のベースラインレベル（例えば、野生型ＧＣａｓｅの）であり得る初期レベルよりも統計学的に有意に高いレベルまでの酵素活性、例えばＧＣａｓｅ活性のレベルの上昇を指す。いくつかの実施形態では、この用語は、例えば、酵素活性のベースラインレベルであり得る初期レベルの１％超、５％超、１０％超、２５％超、５０％超、７５％超、１００％超、１５０％超、２００％超、３００％超、４００％超、５００％超、又は１０００％超のレベルまでの酵素活性、例えばＧＣａｓｅ活性のレベルの上昇を指す。

【００９２】

「免疫療法」という用語は、免疫応答を誘導、増強、又は抑制することによって疾患の治療を促進する治療剤を指す。免疫応答を誘発又は増幅するように設計された免疫療法は、活性化免疫療法として分類され、減少又は抑制する免疫療法は、抑制免疫療法として分類される。免疫療法は、常にではないが、典型的には、生物療法剤である。癌を処置するために多数の免疫療法が使用されている。これらには、モノクローナル抗体、養子細胞移入、サイトカイン、ケモカイン、ワクチン、及び小分子阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。

【００９３】

「生物学的」、「生物学的薬物」、及び「生物学的産物」という用語は、ワクチン、血液及び血液成分、アレルゲン、体細胞、遺伝子治療、組織、核酸、及びタンパク質等の広範囲の産物を指す。生物製剤は、糖、タンパク質、若しくは核酸、又はこれらの物質の複雑な組み合わせを含み得るか、又は細胞及び組織等の生物体であり得る。生物製剤は、様々な天然源（例えば、ヒト、動物、微生物）から単離され得、生物工学的方法及び他の技術によって製造され得る。

【００９４】

用語「小分子」又は「小分子治療薬」は、天然に存在するか又は人工的に作製された（例えば、化学合成を介して）かにかかわらず、比較的低い分子量を有する分子を指す。典型的には、小分子は有機化合物である（すなわち、それは炭素を含有する）。小分子は、複数の炭素－炭素結合、立体中心、及び他の官能基（例えば、アミン、ヒドロキシル、カルボニル及び複素環等）を含み得る。特定の実施形態では、小分子の分子量は、約１，０

００ｇ／ｍｏｌ以下、約９００ｇ／ｍｏｌ以下、約８００ｇ／ｍｏｌ以下、約７００ｇ／ｍｏｌ以下、約６００ｇ／ｍｏｌ以下、約５００ｇ／ｍｏｌ以下、約４００ｇ／ｍｏｌ以下、約３００ｇ／ｍｏｌ以下、約２００ｇ／ｍｏｌ以下、又は約１００ｇ／ｍｏｌ以下である。特定の実施形態では、小分子の分子量は、少なくとも約１００ｇ／ｍｏｌ、少なくとも約２００ｇ／ｍｏｌ、少なくとも約３００ｇ／ｍｏｌ、少なくとも約４００ｇ／ｍｏｌ、少なくとも約５００ｇ／ｍｏｌ、少なくとも約６００ｇ／ｍｏｌ、少なくとも約７００ｇ／ｍｏｌ、少なくとも約８００ｇ／ｍｏｌ、又は少なくとも約９００ｇ／ｍｏｌ、又は少なくとも約１，０００ｇ／ｍｏｌである。上記範囲（例えば、少なくとも約２００ｇ／ｍｏｌ～約５００ｇ／ｍｏｌ以下）の組み合わせも可能である。特定の実施形態では、小分子は、薬物（例えば、Ｃｏｄｅ　ｏｆ　Ｆｅｄｅｒａｌ　Ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎｓ（Ｃ．Ｆ．Ｒ．）に規定されているようにＵ．Ｓ．Ｆｏｏｄ　ａｎｄ　Ｄｒｕｇ　Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎによって承認された分子）等の治療活性剤である。小分子はまた、１つ以上の金属原子及び／又は金属イオンと錯体形成されてもよい。この場合、小分子を「小有機金属分子」ともいう。好ましい小分子は、動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトにおいて生物学的効果をもたらすという点で生物学的に活性である。小分子には、放射性核種及び造影剤が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、小分子は薬物である。好ましくは、必ずしもそうとは限らないが、薬物は、適切な政府機関又は規制機関によってヒト又は動物における使用のために既に安全かつ有効であると考えられているものである。例えば、ヒト使用のために承認された薬物は、参照により本明細書に組み込まれる２１Ｃ．Ｆ．Ｒ．§３３０．５、３３１から３６１、及び４４０から４６０の下でＦＤＡによって列挙されており、獣医学的使用のための薬物は、参照により本明細書に組み込まれる２１Ｃ．Ｆ．Ｒ．§５００から５８９の下でＦＤＡによって列挙されている。列挙された全ての薬物は、本発明による使用に許容されると考えられる。

【００９５】

「治療剤」という用語は、所望の、通常は有益な効果をもたらす治療特性を有する任意の物質を指す。例えば、治療剤は、疾患を治療、改善、及び／又は予防することができる。治療剤は、本明細書に開示されるように、生物製剤若しくは小分子治療薬、又はそれらの組み合わせであり得る。

【００９６】

特定の実施形態の詳細な説明

本明細書において、ＧＣａｓｅ（例えば、ＧＣａｓｅ活性化剤）のモジュレータである化合物が提供される。一態様では、提供されるＧＣａｓｅモジュレータは、式（Ｉ）の化合物並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、プロドラッグ及び医薬組成物である。したがって、化合物は、それを必要とする対象におけるＧＣａｓｅ活性（例えば、神経疾患及び神経障害）に関連する疾患及び障害の治療及び／又は予防に有用である。

【００９７】

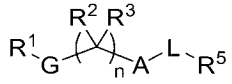
本明細書に記載される化合物は、ＧＣａｓｅと相互作用する。本明細書中に記載されるように、治療効果は、本明細書中に記載される化合物によるＧＣａｓｅの調節（例えば、活性化）、結合及び／又は改変の結果であり得る。化合物は、その薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体又はプロドラッグとして本明細書に記載される任意の組成物、キット又は方法で使用するために提供され得る。

【００９８】

式（Ｉ）の化合物

一態様では、式（Ｉ）の化合物：

【化１６】



（Ｉ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体又はプロドラッグが開示され、

R^1は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換カルボシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、ペンチル、ブチル、メチル、

$-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、又は水素あるいはｎが０であり、Ｇが結合である場合、場合によりＡとスピロ環系を形成するヘテロシクリルであり、

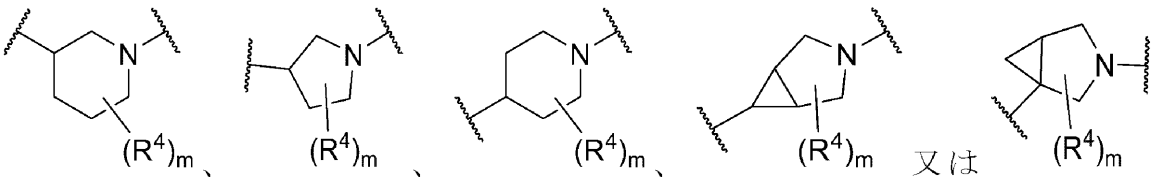
Ｇは、結合、$-S(O)_2-$、$-NR^2-$、$-CH_2CH_2O-$、$-CH_2O-$、$-O-$又は$-CR^2R^3-$であり、

R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであるか、又はその同じ炭素上のR^2及びR^3は、炭素と共にカルボニルを形成し、

ｎは１又は０であり、

Ａは

【化１７】



であり、

各R^4は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アルコキシ、ヒドロキシであるか、又はR^4の２つの例が結合して架橋環を形成するか、又はその同じ炭素上のR^4の２つの例は、炭素と共にカルボニルを形成し、

ｍは、０、１、２、３又は４であり、

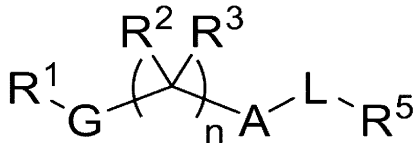
Ｌは、結合、$-C(=O)-$、$-C(=O)CH_2-$、$-C(=O)CF_2-$、$-C(=O)CH(Ph)-$、$-C(=O)CH(iPr)-$,
$-C(=O)CH(Et)-$、$-C(=O)CH(Me)-$、$-C(=O)C(CH_3)_2-$、$-C(=O)CH(OMe)-$、$-C(=O)CH_2CH_2-$,
$-C(=O)CH_2CH_2CH_2-$、$-C(=O)CH_2CH_2CH_2O-$、$-C(=O)CH(CH_3)CH_2-$、$-C(=O)CH_2O-$、$-C(=O)CH_2OCH_2-$、$-C(=O)CH(CH_3)O-$、$-C(=O)CH_2CH=CH-$、$-C(=O)NHCH_2CH_2CH_2-$、$-C(=O)NHCH_2CH_2-$、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2C(CH_3)_2-$、$-C(=O)NH-$、又は$-CH_2C(=O)NH-$であり、

R^5は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換カルボシクリル、置換若しくは非置換アリール、メチル、エチル、ブチル、ペンチル、ｔ－ブチル、$-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、$-SCF_3$、又は$-OCH_2CH(CH_3)_2$である。

【００９９】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、

【化１８】



（Ｉ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体又はプロドラッグが提供され、

R^1は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換カルボシクリル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリル、ペンチル、ブチル、又は

$-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$であり、

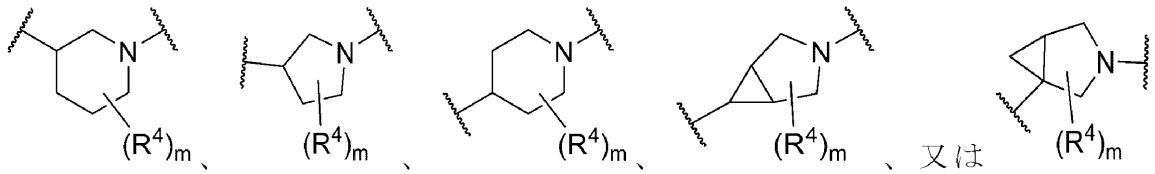
Ｇは、$-S(O)_2-$、$-NR^2-$、$-CH_2CH_2O-$、$-CH_2O-$、$-O-$又は$-CR^2R^3-$であり、；

R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであり、

ｎは１又は０であり、

Ａは

【化１９】



であり、

各R^4は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アルコキシであるか、又はR^4の２つの例が結合して架橋環を形成するか、又は同じ炭素上のR^4の２つの場合は、炭素と共にカルボニルを形成し、

ｍは、０、１、２、３又は４であり、

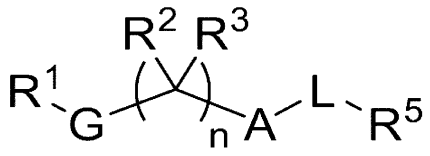
Ｌは、結合、$-C(=O)-$、$-C(=O)CH_2-$、又は$-C(=O)CH_2O-$であり、

R^5は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換カルボシクリル、又は置換若しくは非置換アリールオキシアルキルである。

【０１００】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、

【化２０】



（Ｉ）、

又はその薬学的に許容される塩共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体又はプロドラッグであり、

R^1は、置換若しくは非置換ピリジニル、又は置換若しくは非置換フェニルであり、

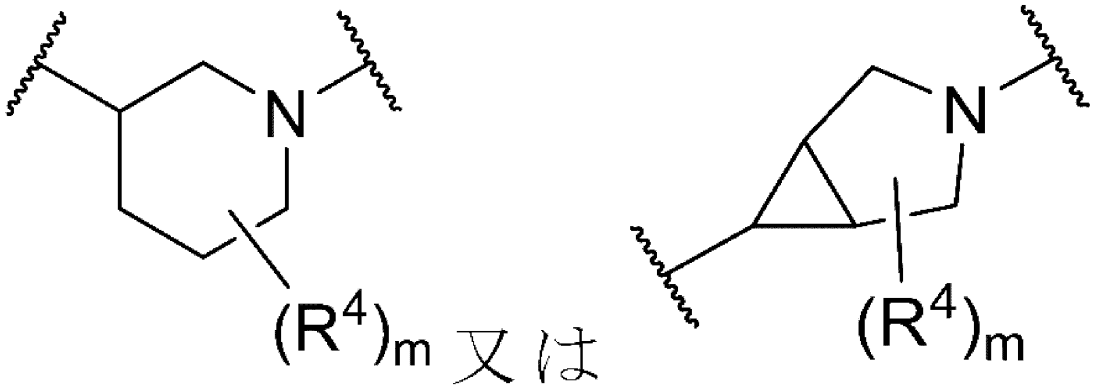
Ｇは、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^3－であり、

R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであり、

ｎは１又は０であり、

Ａは、

【化２１】



であり、

各R^4は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキルであるか、又は同じ炭素上のR^4の２つの例は、炭素と共にカルボニルを形成し、

ｍは、０、１、２、３又は４であり、

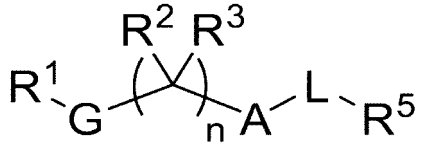
Ｌは、結合又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、

R^5は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、又は置換若しくは非置換ピラジニルである。

【０１０１】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、

【化２２】



（Ｉ）、

又はその薬学的に許容される塩共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体又はプロドラッグであり、

R^1は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は置換若しくは非置換アリールであり、

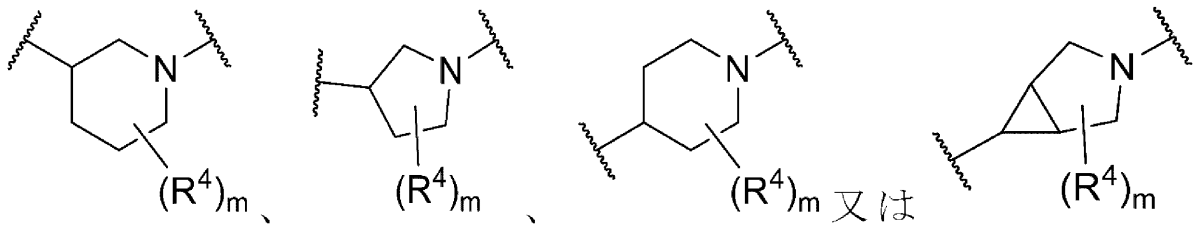
Ｇは、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^3－であり、

R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであり、

ｎは１又は０であり、

Ａは、

【化２３】



であり、

各R^4は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキルであるか、又は同じ炭素上のR^4の２つの例は、炭素と共にカルボニルを形成し、

ｍは、０、１、２、３又は４であり、

Ｌは、結合又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、

R^5は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換カルボシクリル、又は置換若しくは非置換アリールオキシアルキルである。

【０１０２】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施形態では、

R^1は、置換若しくは非置換ピリジニル、又は置換若しくは非置換フェニルであり、

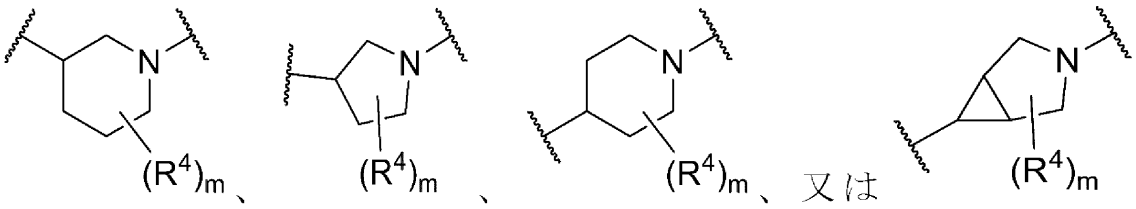
Ｇは、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^3－であり、

R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであり、

ｎは１又は０であり、

Ａは、

【化２４】



であり、

各Ｒ^{4}は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキルであるか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの例は、炭素と共にカルボニルを形成し、

ｍは、０、１、２、３又は４であり、

Ｌは、結合又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、

Ｒ^{5}は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換クロメノニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換ピラゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、置換若しくは非置換ピラジニル、置換若しくは非置換テトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換アリールオキシアルキルである。

【０１０３】

Ｒ^{1}

本明細書に記載される場合、Ｒ^{1}は、ｎが０であり、Ｇが結合である場合、Ａとスピロ環系を形成する置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換カルボシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、ペンチル、ブチル、メチル、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、又は水素、又は場合によりヘテロシクリルである。

【０１０４】

特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換カルボシクリル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリル、ペンチル、ブチル若しくは－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$である。

【０１０５】

特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は置換若しくは非置換アリールである。特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は置換若しくは非置換フェニルである。特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ピリジニル、又は置換若しくは非置換アリールである。

【０１０６】

特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ピラジニル、置換若しくは非置換ピリジニル、又は置換若しくは非置換フェニルである。特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ピリジニル、又は置換若しくは非置換フェニルである。特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、置換ピリジニル、又は置換若しくは非置換フェニルである。

【０１０７】

特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、ハロアルキル又はハロアルコキシで置換されたピリジニル；非置換フェニル；又はハロゲン、ハロアルキル若しくはアルキルで置換されたフェニルである。特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、ハロゲン、ハロアルキル又はハロアルコキシで置換されたピリジニル；非置換フェニル；又はハロゲン、ハロアルキル若しくはアルキルで置換されたフェニルである。特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、ハロゲン、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル又はＣ$_{1～4}$ハロアルコキシで置換されたピリジニル；非置換フェニル；又はハロゲン、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル若しくはＣ$_{1～4}$アルキルで置換されたフェニルである。

【０１０８】

特定の実施形態では、R^1は、フルオロ、フルオロアルキル又はフルオロアルコキシで置換されたピリジニル；非置換フェニル；又はフルオロ、フルオロアルキル若しくはアルキルで置換されたフェニルである。特定の実施形態では、R^1は、フルオロ、$C_{1～4}$フルオロアルキル又は$C_{1～4}$フルオロアルコキシで置換されたピリジニル；非置換フェニル；又はハロゲン、$C_{1～4}$フルオロアルキル若しくは$C_{1～4}$アルキルで置換されたフェニルである。

【０１０９】

特定の実施形態では、R^1は、ハロアルキル又はハロアルコキシで置換されたピリジニル；非置換フェニル；又はハロアルキル若しくはアルキルで置換されたフェニルである。特定の実施形態では、R^1は、$C_{1～4}$ハロアルキル又は$C_{1～4}$ハロアルコキシで置換されたピリジニル；非置換フェニル；又は$C_{1～4}$ハロアルキル若しくは$C_{1～4}$アルキルで置換されたフェニルである。

【０１１０】

特定の実施形態では、R^1は、フルオロアルキル又はフルオロアルコキシで置換されたピリジニル；非置換フェニル；又はフルオロアルキル若しくはアルキルで置換されたフェニルである。特定の実施形態では、R^1は、$C_{1～4}$フルオロアルキル又は$C_{1～4}$フルオロアルコキシで置換されたピリジニル；非置換フェニル；又は$C_{1～4}$フルオロアルキル若しくは$C_{1～4}$アルキルで置換されたフェニルである。

【０１１１】

特定の実施形態では、R^1は、ハロアルキル又はハロアルコキシで置換されたピリジニルである。特定の実施形態では、R^1は、ハロアルキルで置換されたピリジニルである。特定の実施形態では、R^1は、$C_{1～4}$ハロアルキル又は$C_{1～4}$ハロアルコキシで置換されたピリジニルである。特定の実施形態では、R^1は、$C_{1～4}$ハロアルキルで置換されたピリジニルである。

【０１１２】

特定の実施形態では、R^1は、フルオロアルキル又はフルオロアルコキシで置換されたピリジニルである。特定の実施形態では、R^1は、フルオロアルキルで置換されたピリジニルである。特定の実施形態では、R^1は、$C_{1～4}$フルオロアルキル又は$C_{1～4}$フルオロアルコキシで置換されたピリジニルである。特定の実施形態では、R^1は、$C_{1～4}$フルオロアルキルで置換されたピリジニルである。

【０１１３】

特定の実施形態では、R^1は、ハロアルコキシで置換されたピリジニルである。特定の実施形態では、R^1は、$C_{1～4}$ハロアルコキシで置換されたピリジニルである。

【０１１４】

特定の実施形態では、R^1は、フルオロアルコキシで置換されたピリジニルである。特定の実施形態では、R^1は、$C_{1～4}$フルオロアルコキシで置換されたピリジニルである。

【０１１５】

特定の実施形態では、R^1は、非置換フェニルである。特定の実施形態では、R^1は、ハロゲン、ハロアルキル又はアルキルで置換されたフェニルである。特定の実施形態では、R^1は、ハロアルキル又はアルキルで置換されたフェニルである。特定の実施形態では、R^1は、$C_{1～4}$ハロアルキル又は$C_{1～4}$アルキルで置換されたフェニルである。特定の実施形態では、R^1は、フルオロアルキル又はアルキルで置換されたフェニルである。特定の実施形態では、R^1は、$C_{1～4}$フルオロアルキル又は$C_{1～4}$アルキルで置換されたフェニルである。

【０１１６】

特定の実施形態では、R^1は、ハロアルキルで置換されたフェニルである。特定の実施形態では、R^1は、フルオロアルキルで置換されたフェニルである。特定の実施形態では、R^1は、$C_{1～4}$フルオロアルキルで置換されたフェニルである。特定の実施形態では、R^1は、フルオロアルキルで置換されたフェニルである。特定の実施形態では、R^1は

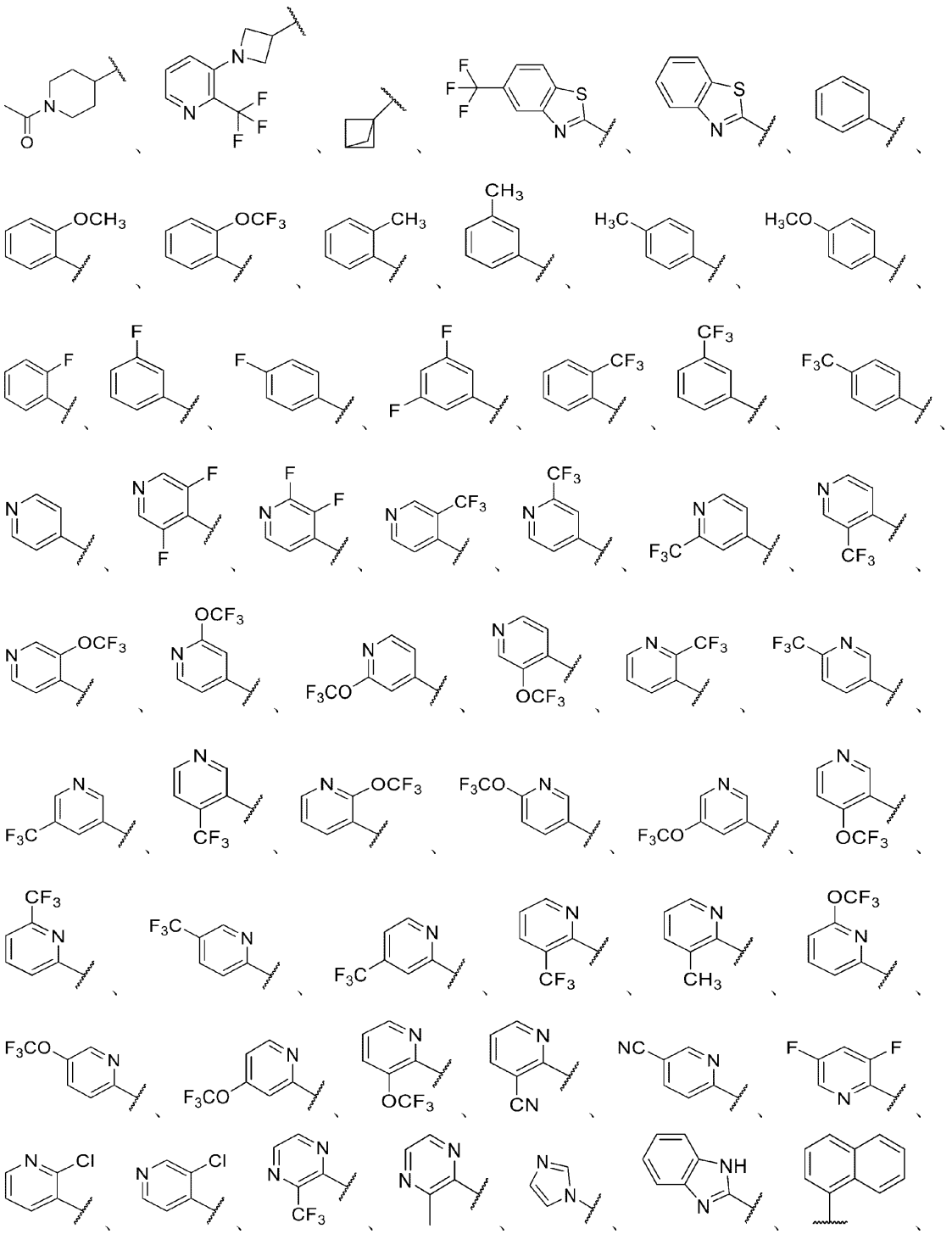
、Ｃ１～４フルオロアルキルで置換されたフェニルである。

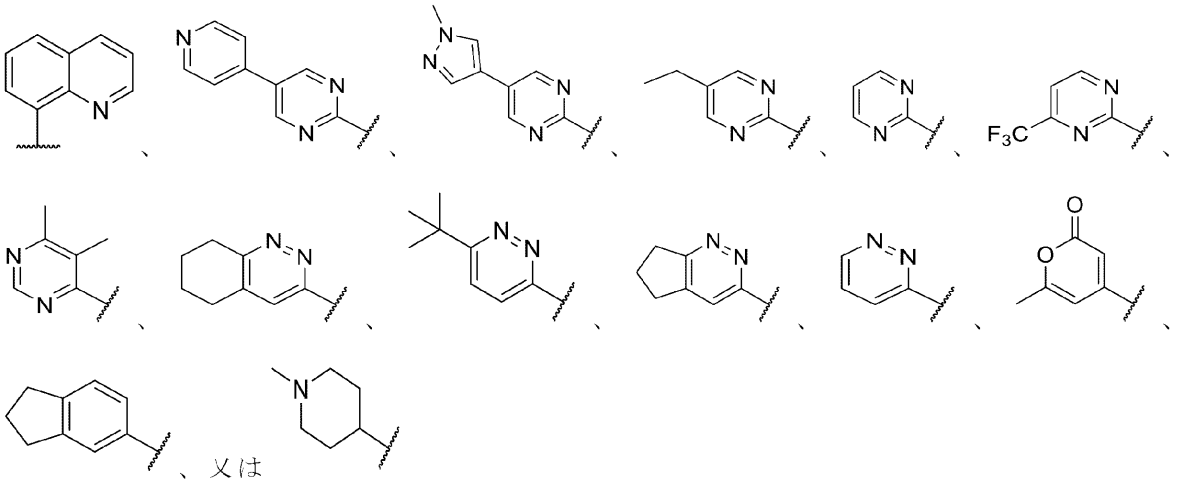
【０１１７】

特定の実施形態では、Ｒ１は、アルキルで置換されたフェニルである。特定の実施形態では、Ｒ１は、Ｃ１～４アルキルで置換されたフェニルである。特定の実施形態では、Ｒ１は、ハロゲンで置換されたフェニルである。特定の実施形態では、Ｒ１は、フルオロで置換されたフェニルである。

特定の実施形態では、Ｒ１は、水素、メチル、ブチル、ペンチル、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）２，、

【化２５】


、
、
、

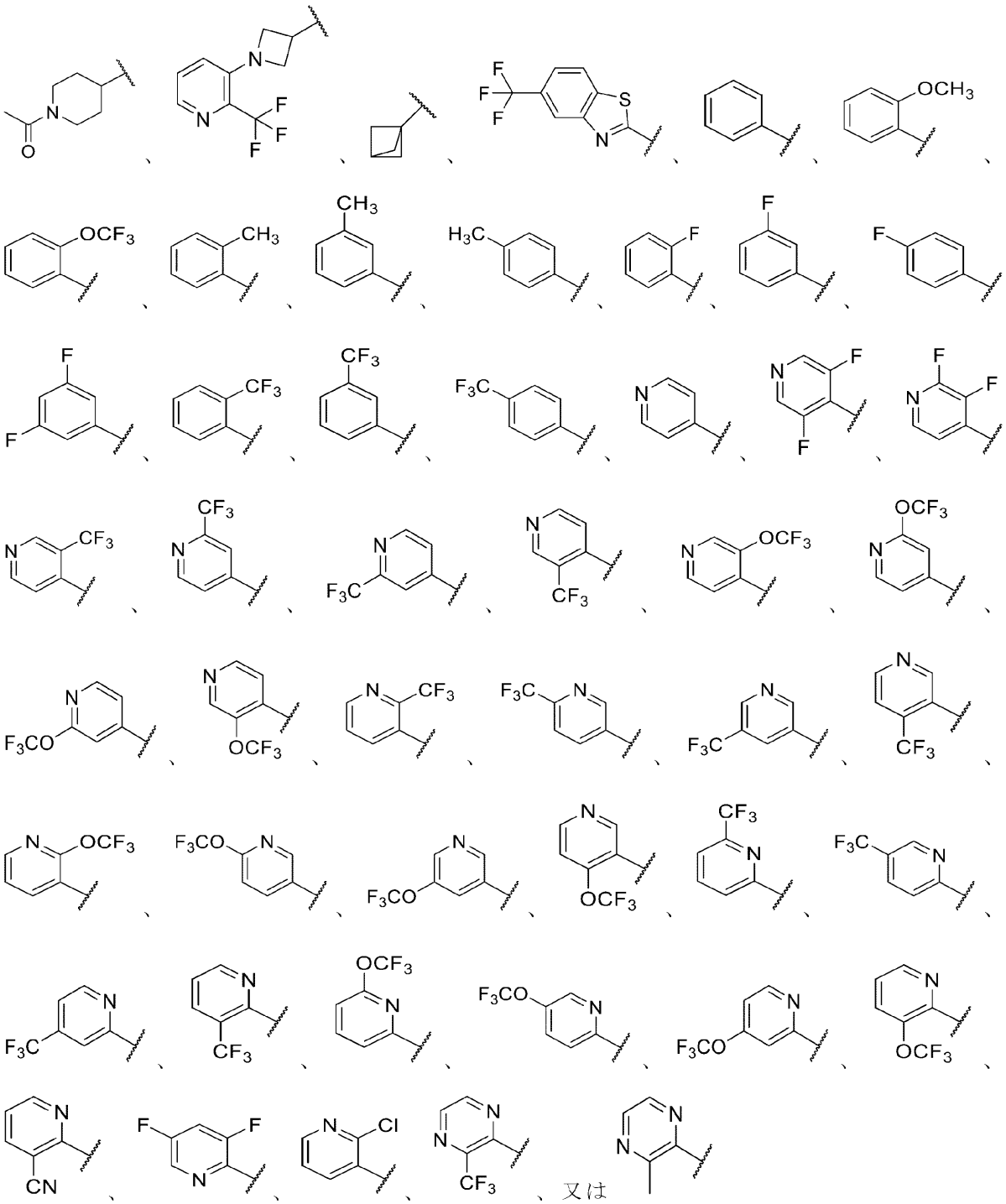


である。

【０１１８】

特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、ブチル、ペンチル、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、

【化２６】

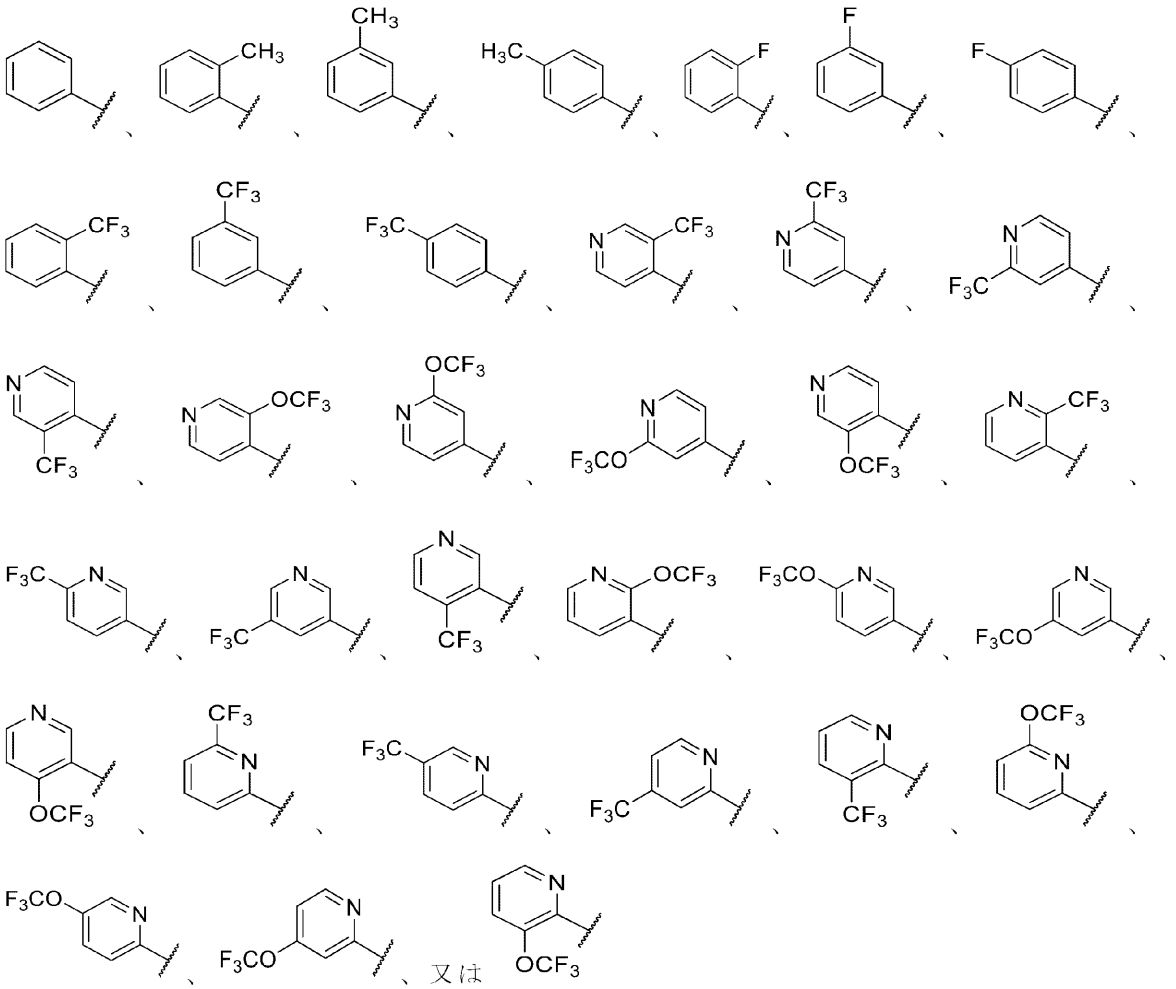


である。

【０１１９】

特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化２７】

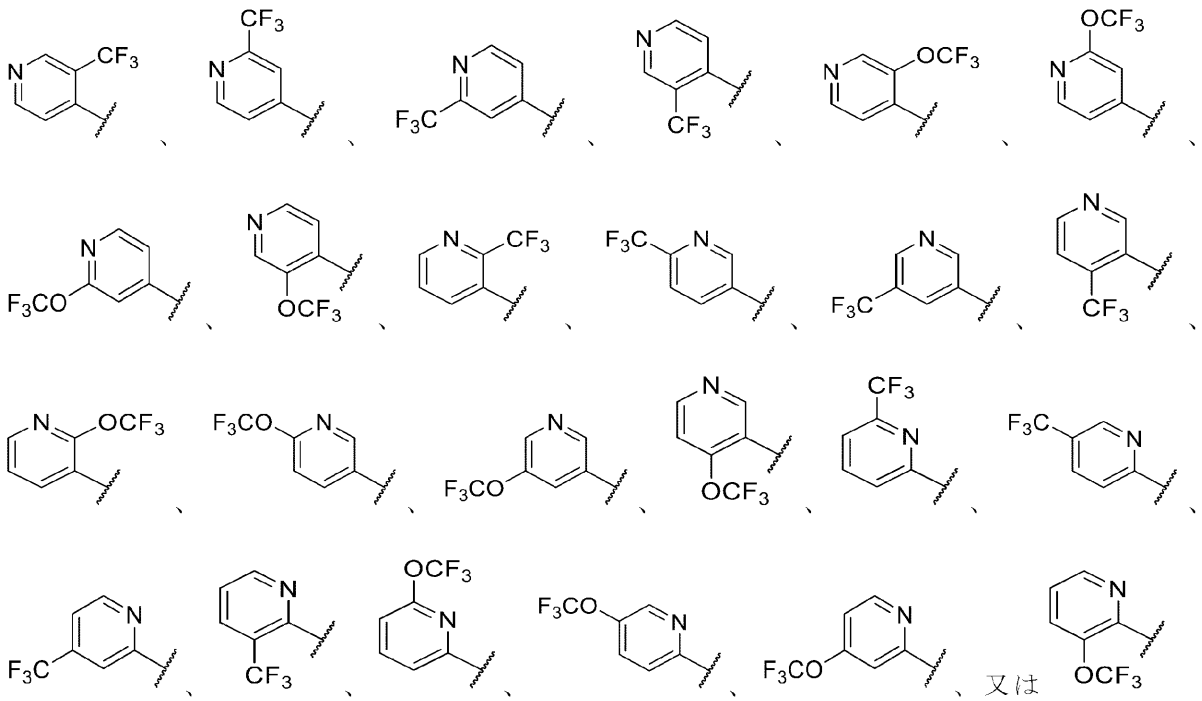


である。

【０１２０】

特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化２８】

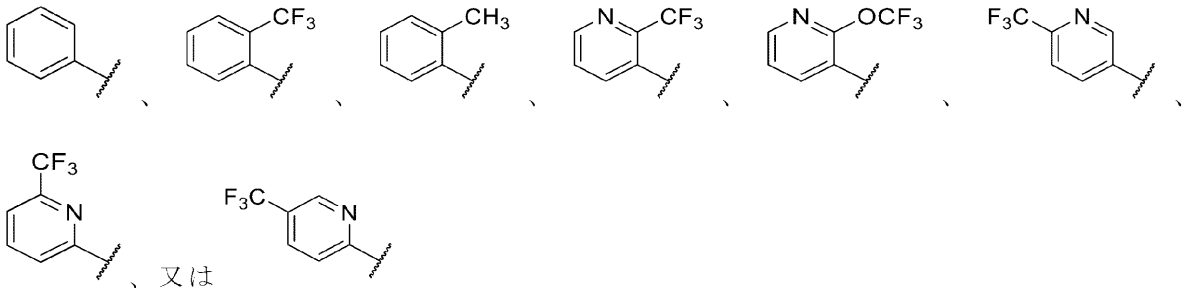


である。

【０１２１】

特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化２９】

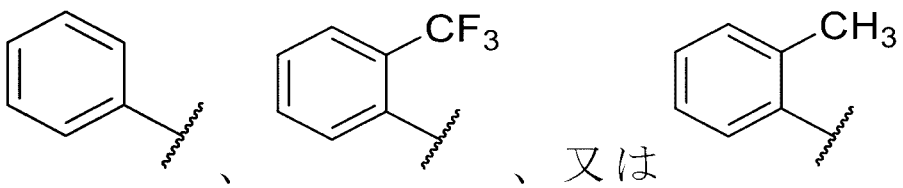


である。

【０１２２】

特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化３０】

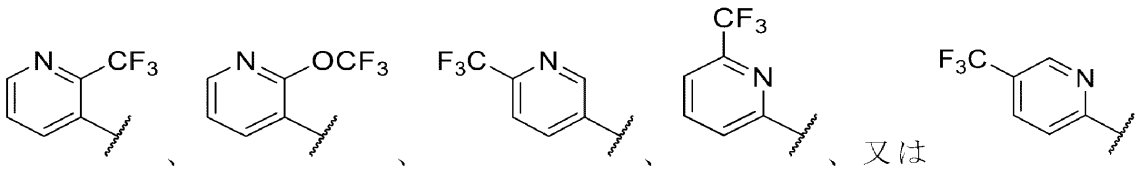


である。

【０１２３】

特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化３１】



である。

【０１２４】

Ｇ

本明細書中に記載されるように、Ｇは、結合、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＮＲ^2－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^3－である。特定の実施形態では、Ｇは、Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＮＲ^2－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^3－である。特定の実施形態では、Ｇは、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^3－である。

【０１２５】

特定の実施形態では、Ｇは、－ＮＲ^2－である。特定の実施形態では、Ｇは、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－である。特定の実施形態では、Ｇは、－ＣＨ$_2$Ｏ－である。特定の実施形態では、Ｇは、－Ｏ－である。特定の実施形態では、Ｇは、－ＣＲ^{2}Ｒ^3－である。特定の実施形態では、Ｇは、－ＣＨ$_2$－又は－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－である。特定の実施形態では、Ｇは、－ＣＨ$_2$－である。特定の実施形態では、Ｇは、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－である。

【０１２６】

Ｒ^{2}及びＲ^3

本明細書に記載されるように、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであるか、又は同じ炭素上のＲ^{2}及びＲ^{3}はその炭素と共にカルボニルを形成する。特定の実施形態では、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルである。

【０１２７】

特定の実施形態では、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、又は置換若しくは非置換アルキルである。特定の実施形態では、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素又は置換若しくは非置換Ｃ$_{1\sim4}$アルキルである。特定の実施形態では、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素又は非置換Ｃ$_{1\sim4}$アルキルである。特定の実施形態では、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素又はメチルである。特定の実施形態では、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ、水素である。特定の実施形態では、同じ炭素上のＲ^{2}及びＲ^{3}は、その炭素とカルボニルを形成する。

【０１２８】

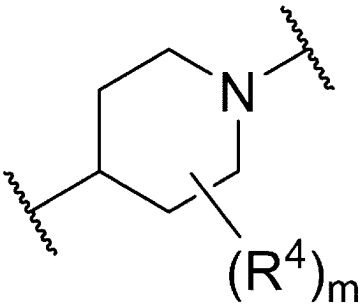
特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであり、Ｒ^{3}は水素である。特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、水素、又は置換若しくは非置換アルキルであり、Ｒ^{3}は水素である。特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、置換若しくは非置換アルキルであり、Ｒ^{3}は水素である。特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、非置換アルキルであり、Ｒ^{3}は水素である。特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、非置換Ｃ$_{1\sim4}$アルキルであり、Ｒ^{3}は水素である。特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、メチルであり、Ｒ^{3}は水素である。

【０１２９】

ｎ

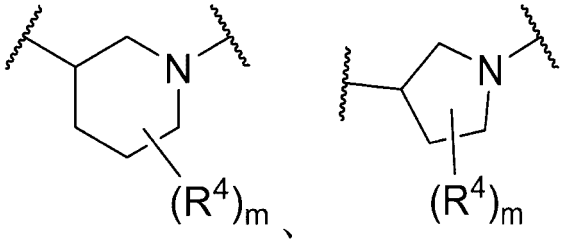
本明細書に記載されるように、ｎは１又は０である。特定の実施形態では、ｎは、１である。特定の実施形態では、ｎは、０である。特定の実施形態では、ｎが０である場合、Ａは

【化３２】



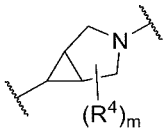
である。特定の実施形態では、ｎが１であるとき、Ａは、

【化３３】



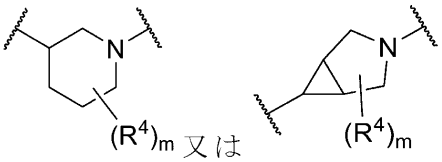
又は

【化３４】



である。特定の実施形態では、ｎが１であるとき、Ａは、

【化３５】



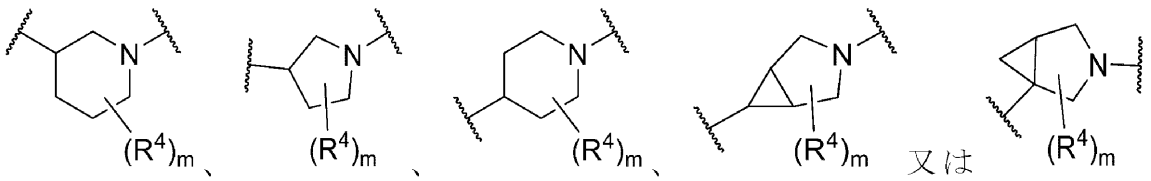
である。

【０１３０】

環Ａ

本明細書に記載されるように、Ａは

【化３６】

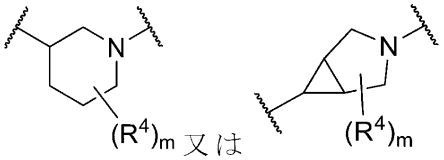


であり、各Ｒ^{4}は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アルコキシ、ヒドロキシであるか、又はＲ^{4}の２つの例が結合して架橋環を形成するか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの例は、その炭素とカルボニルを形成し、ｍは、０、１、２、３、又は４である。

【０１３１】

特定の実施形態では、Ａは、

【化３７】

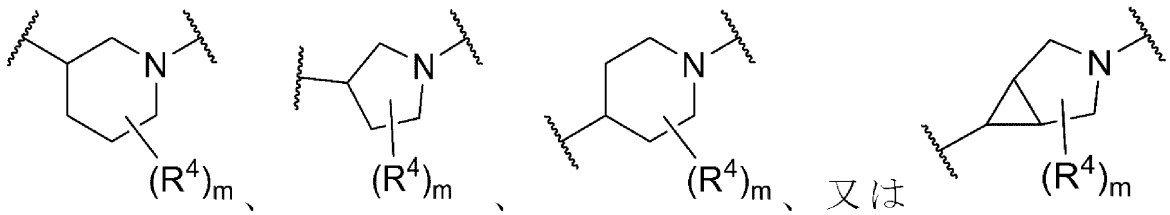


であり、各Ｒ^{4}は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキルであるか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの例は、その炭素とカルボニルを形成し、ｍは、０、１、２、３、又は４である。

【０１３２】

特定の実施形態では、Ａは、

【化３８】



であり、各Ｒ^{4}は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキルであるか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの例は、その炭素とカルボニルを形成し、ｍは、０、１、２、３、又は４である。

【０１３３】

特定の実施形態では、各Ｒ^{4}は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アルコキシ、ヒドロキシであるか、又はＲ^{4}の２つの例が結合して架橋環を形成するか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの例は、その炭素とカルボニルを形成する。特定の実施形態では、各Ｒ^{4}は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキル、同じ炭素上のＲ^{4}の２つの例は、その炭素とカルボニルを形成する。

【０１３４】

特定の実施形態では、Ｒ^{4}は、ハロゲンであるか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの場合は、その炭素と共にカルボニルを形成する。特定の実施形態では、Ｒ^{4}は、フルオロであるか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの場合は、その炭素と共にカルボニルを形成する。特

定の実施形態では、R^4は、ハロゲンである。特定の実施形態では、R^4は、フルオロである。特定の実施形態では、同じ炭素上のR^4の２つの場合は、その炭素と共にカルボニルを形成する。特定の実施形態では、各R^4は、独立して、フルオロ、メチル、CH_3OCH_2-、メトキシ、ジフルオロメトキシ、又は同じ炭素上のR^4の２つの例は、その炭素とカルボニルを形成する。特定の実施形態では、各R^4は、独立して、フルオロ、メチル、CH_3OCH_2-、メトキシ又はジフルオロメトキシである。特定の実施形態では、各R^4は、独立して、メチルである。特定の実施形態では、各R^4は、独立して、CH_3OCH_2-である。特定の実施形態では、各R^4は、独立して、メトキシである。特定の実施形態では、各R^4は、独立して、ジフルオロメトキシである。

【０１３５】

特定の実施形態では、ｍは、０、１、２又は３である。特定の実施形態では、ｍは、０、１又は２である。特定の実施形態では、ｍは、０又は２である。特定の実施形態では、ｍは、０又は１である。特定の実施形態では、ｍは、１又は２である。特定の実施形態では、ｍは、０である。特定の実施形態では、ｍは、２である。特定の実施形態では、ｍは、１である。

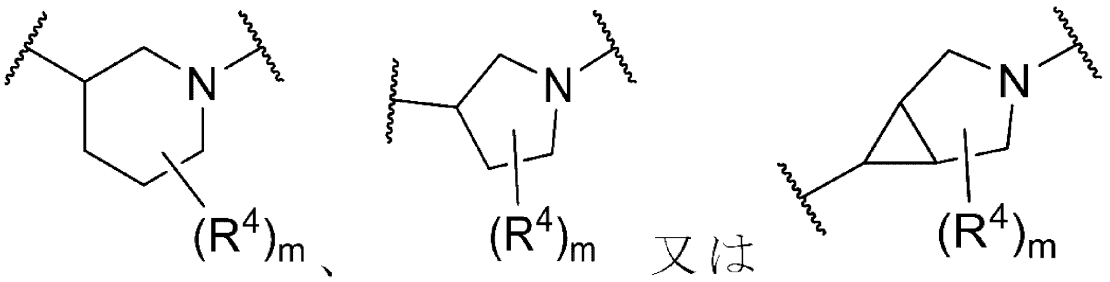
【０１３６】

特定の実施形態では、R^4は、ハロゲンであるか、又は同じ炭素上のR^4の２つの場合は、その炭素と共にカルボニルを形成し、ｍは２である。特定の実施形態では、R^4は、フルオロであるか、又は同じ炭素上のR^4の２つの場合は、その炭素と共にカルボニルを形成し、ｍは２である。特定の実施形態では、R^4は、ハロゲンであり、ｍは２である。特定の実施形態では、R^4は、フルオロであり、ｍは２である。特定の実施形態では、同じ炭素上のR^4の２つの場合は、その炭素と共にカルボニルを形成し、ｍは２である。

【０１３７】

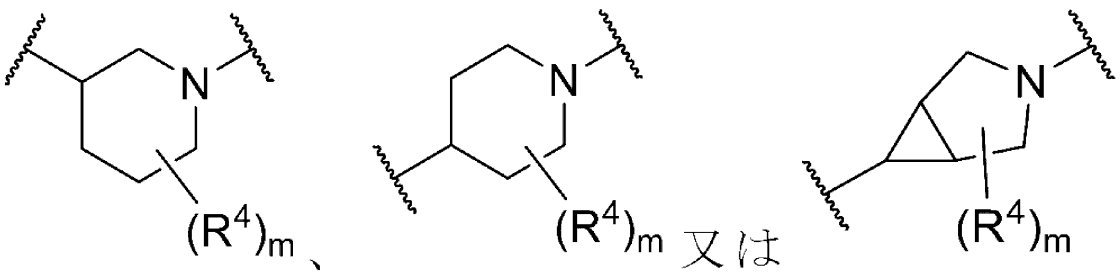
特定の実施形態では、Ａは、

【化３９】



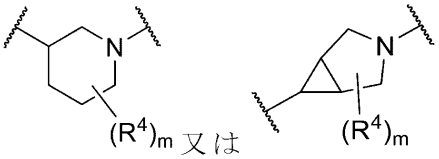
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化４０】



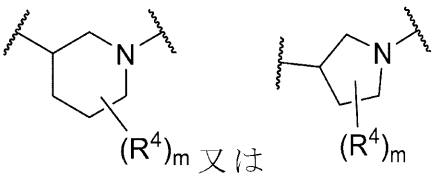
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化４１】



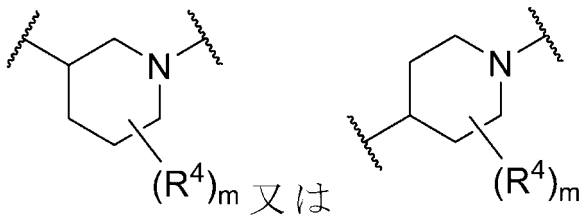
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化４２】



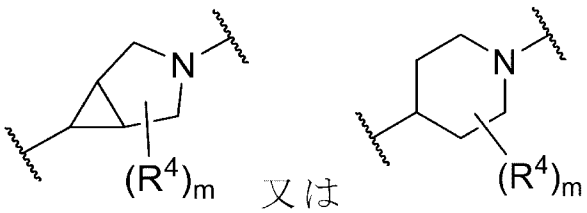
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化４３】



である。特定の実施形態では、Ａは、

【化４４】

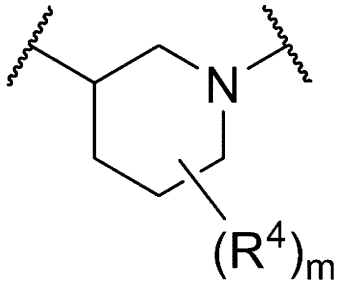


である。

【０１３８】

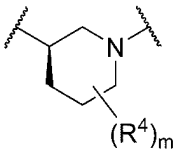
特定の実施形態では、Ａは、

【化４５】



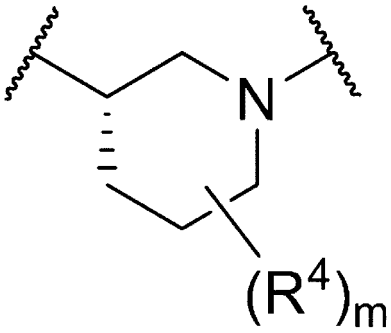
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化４６】



である。特定の実施形態では、Ａは、

【化４７】

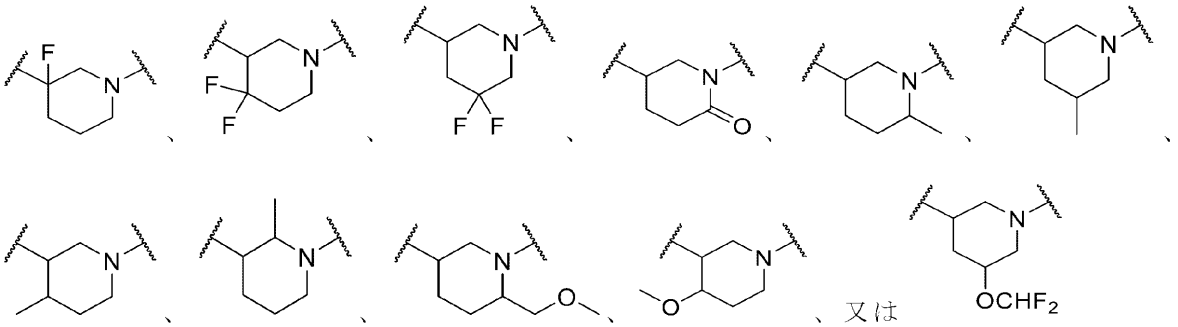


である。

【０１３９】

特定の実施形態では、Ａは、

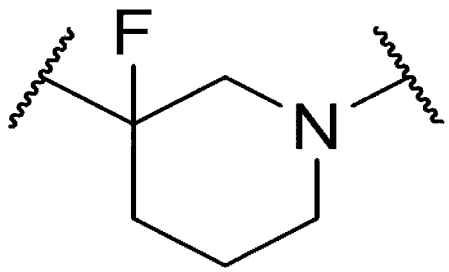
【化４８】



、又は

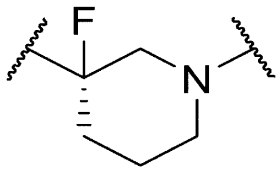
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化４９】



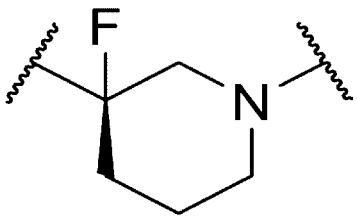
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化５０】



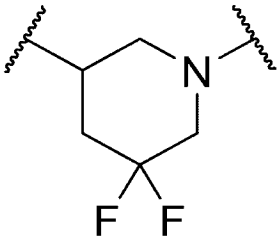
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化５１】



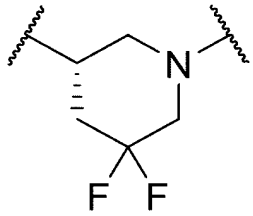
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化５２】



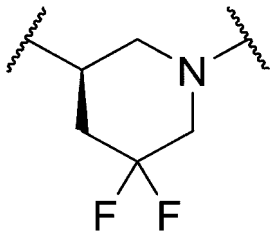
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化５３】



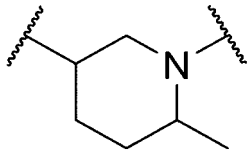
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化５４】



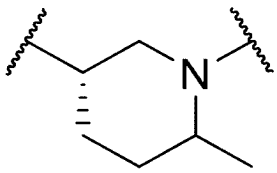
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化５５】



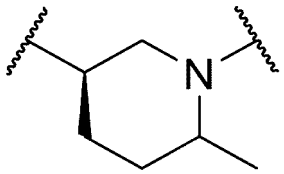
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化５６】



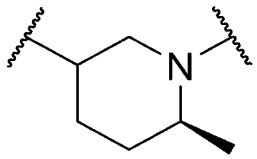
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化５７】



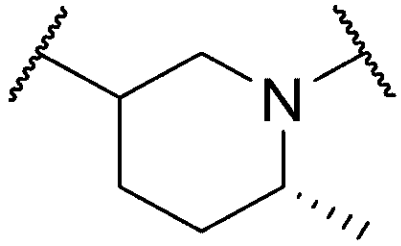
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化５８】



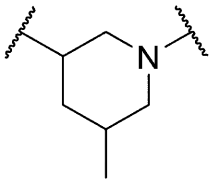
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化５９】



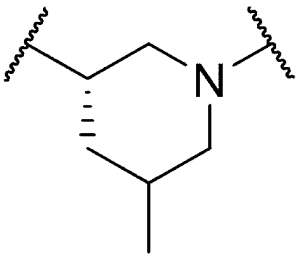
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化６０】



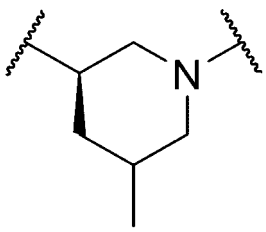
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化６１】



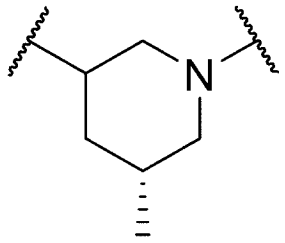
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化６２】



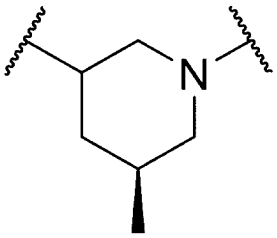
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化６３】



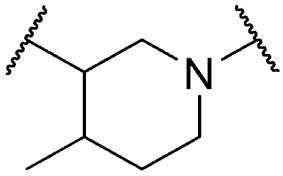
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化６４】



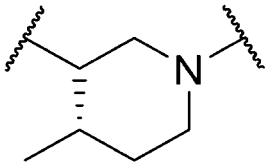
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化６５】



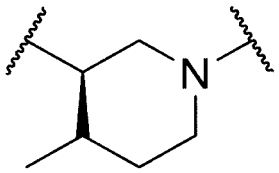
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化６６】



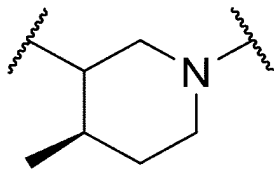
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化６７】



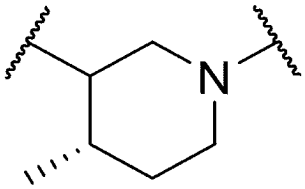
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化６８】



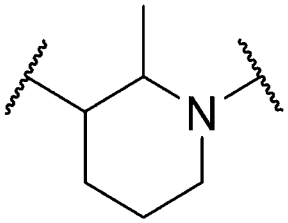
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化６９】



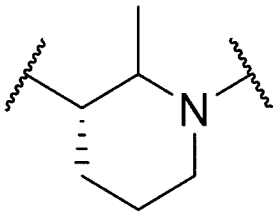
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化７０】



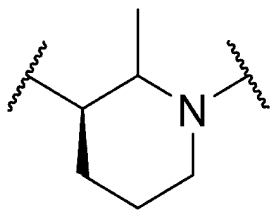
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化７１】



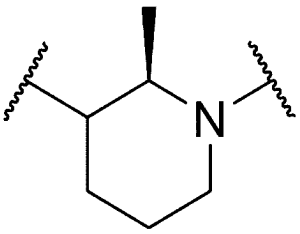
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化７２】



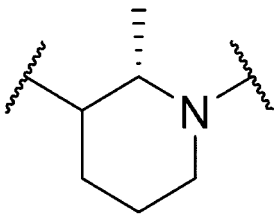
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化７３】



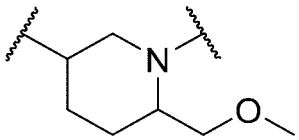
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化７４】



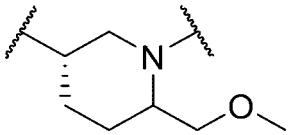
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化７５】



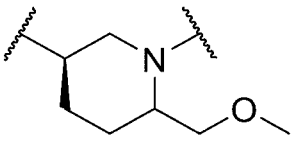
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化７６】



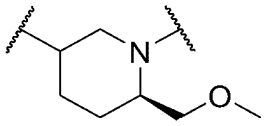
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化７７】



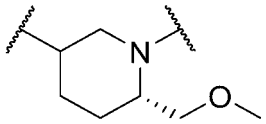
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化７８】



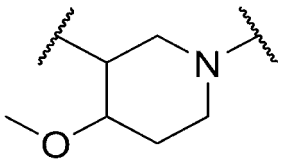
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化７９】



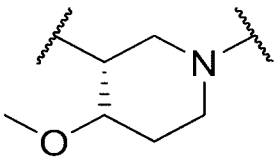
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化８０】



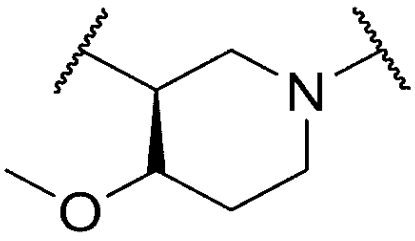
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化８１】



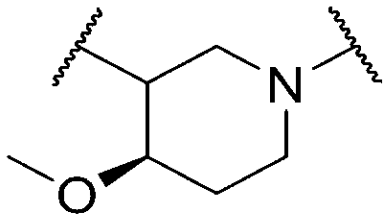
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化８２】



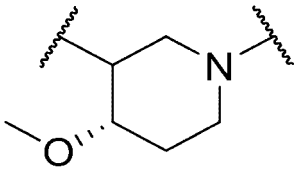
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化８３】



である。特定の実施形態では、Ａは、

【化８４】

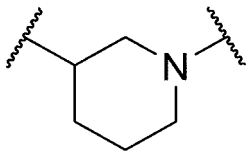


である。

【０１４０】

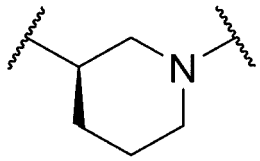
特定の実施形態では、Ａは、

【化８５】



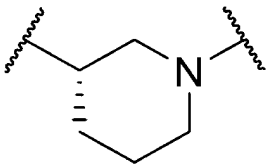
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化８６】



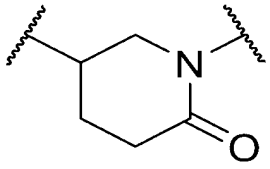
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化８７】



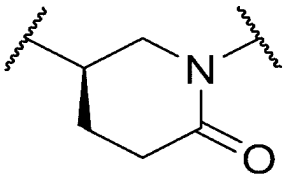
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化８８】



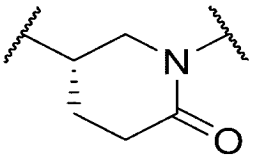
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化８９】



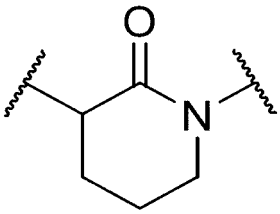
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化９０】



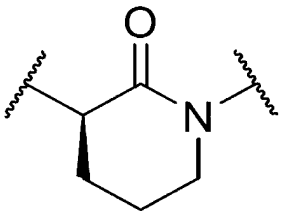
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化９１】



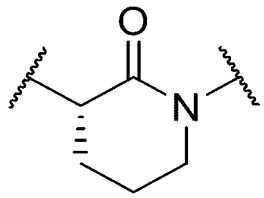
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化９２】



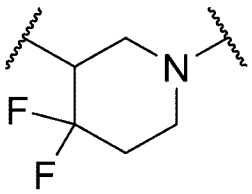
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化９３】



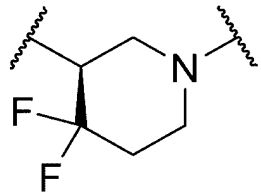
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化９４】



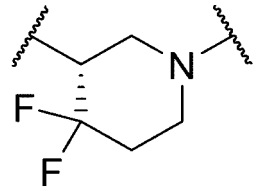
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化９５】



である。特定の実施形態では、Ａは、

【化９６】

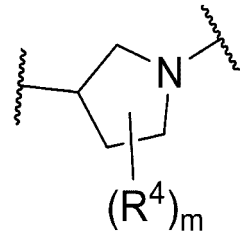


である。

【０１４１】

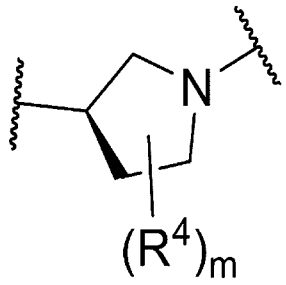
特定の実施形態では、Ａは、

【化９７】



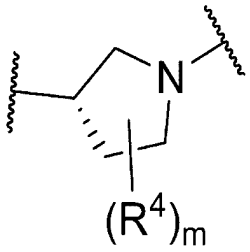
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化９８】



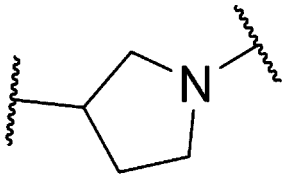
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化９９】



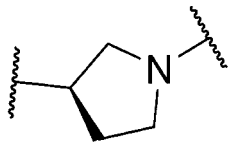
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１００】



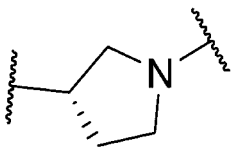
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１０１】



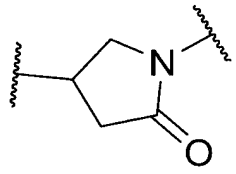
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１０２】



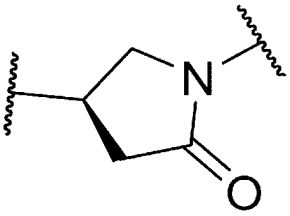
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１０３】



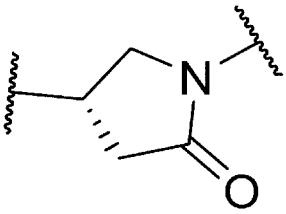
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１０４】



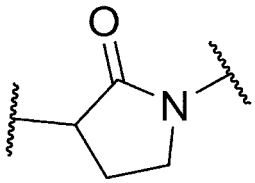
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１０５】



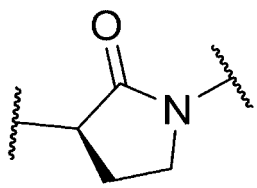
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１０６】



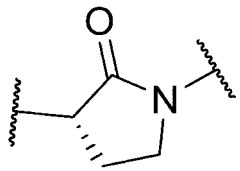
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１０７】



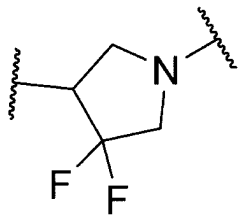
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１０８】



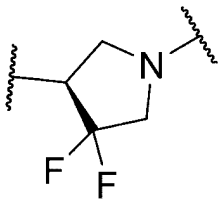
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１０９】



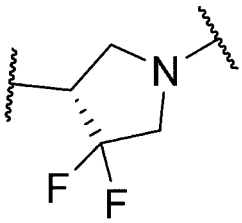
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１１０】



である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１１１】

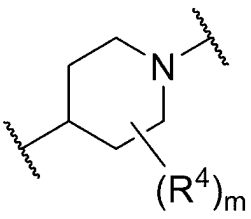


である。

【０１４２】

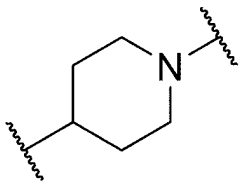
特定の実施形態では、Ａは、

【化１１２】



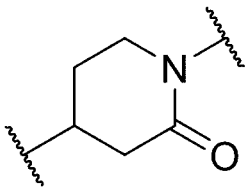
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１１３】



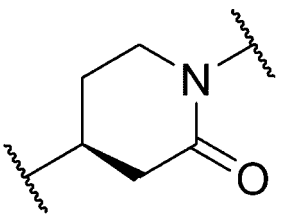
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１１４】



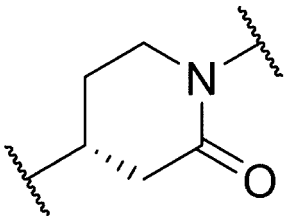
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１１５】



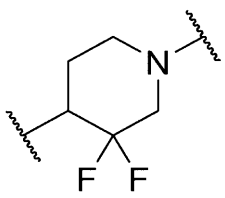
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１１６】



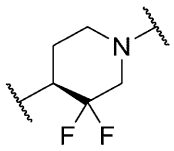
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１１７】



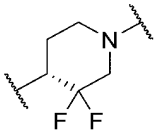
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１１８】



である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１１９】

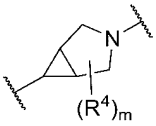


である。

【０１４３】

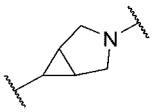
特定の実施形態では、Ａは、

【化１２０】



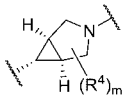
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１２１】



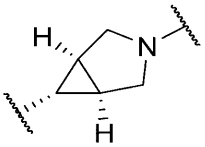
である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１２２】



である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１２３】

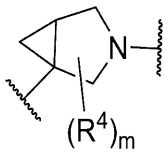


である。

【０１４４】

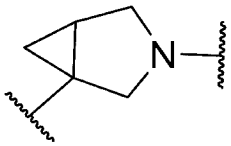
特定の実施形態では、Ａは、

【化１２４】



である。特定の実施形態では、Ａは、

【化１２５】



である。

【０１４５】

Ｌ

本明細書に記載される場合、Ｌは、結合、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＦ$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（Ｐｈ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ｉＰｒ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（Ｅｔ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（Ｍｅ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＯＭｅ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、又は－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－である。

【０１４６】

特定の実施形態では、Ｌは、結合、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$－又は－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｏ－である。

【０１４７】

特定の実施形態では、Ｌは、結合又は－Ｃ（＝Ｏ）－である。特定の実施形態では、Ｌは、結合である。特定の実施形態では、Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）－である。特定の実施形態では、Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$－である。特定の実施形態では、Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｏ－である。

【０１４８】

Ｒ^5

本明細書に記載される場合、Ｒ^{5}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換カルボシクリル、置換若しくは非置換アリール、メチル、エチル、ブチル、ペンチル、ｔ－ブチル、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＣＦ$_3$、又は－ＯＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$である。

【０１４９】

特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換カルボシクリル、又は置換若しくは非置換アリールオキシアルキルである。

【０１５０】

特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換トリアゾ

リル、又は置換若しくは非置換ピラジニルである。

【０１５１】

特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換カルボシクリル、又は置換若しくは非置換アリールオキシアルキルである。

【０１５２】

特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換ヘテロシクリルである。特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキルである。特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換カルボシクリルである。特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換アリールオキシアルキルである。

【０１５３】

特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換テトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換アリールオキシアルキルである。

【０１５４】

特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換ピロロピラジニル、置換若しくは非置換イミダゾピラジニル、置換若しくは非置換ピラゾロピリジニル、置換若しくは非置換ピロロピリジニル、置換若しくは非置換イミダゾピリジニル、置換若しくは非置換トリアゾロピリジニル、置換若しくは非置換ピラゾロピリミジニル、置換若しくは非置換ピロロピリミジニル、置換若しくは非置換クロメノニル、置換若しくは非置換イソクロマニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換キノキサリニル、置換若しくは非置換ベンゾフラニル、置換若しくは非置換ベンゾチオフェニル、置換若しくは非置換ベンズイミダゾリル、置換若しくは非置換ベンズオキサゾリル、置換若しくは非置換５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジニル、置換若しくは非置換ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－オニル、置換若しくは非置換７，８－ジヒドロピロロ［１，２－ａ］ピリミジン－４（６Ｈ）－オニル、置換若しくは非置換１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－オニル、置換若しくは非置換２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシニル、置換若しくは非置換テトラヒドロナフタレニル、置換若しくは非置換イソキノリノニル、置換若しくは非置換キノリニル、置換若しくは非置換ナフチリジニル、置換若しくは非置換ナフチル、置換若しくは非置換ピリダジノニル、置換若しくは非置換ピリジンオニル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換チアジアゾリル、置換若しくは非置換チアゾリル、置換若しくは非置換ピラゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、置換若しくは非置換イミダゾリル、置換若しくは非置換ピロリル、置換若しくは非置換チオフェニル、置換若しくは非置換フラニル、置換若しくは非置換イソチアアゾリル、置換若しくは非置換イソオキサゾリル、置換若しくは非置換イソオキサゾロニル、置換若しくは非置換３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］チアジン－８－イル、置換若しくは非置換ピロリジノニル、置換若しくは非置換ピロリジニル、置換若しくは非置換１，４－ジアゼパニル、置換若しくは非置換ジオキソラノニル、置換若しくは非置換ピリジニル、置換若しくは非置換ピラジニル、置換若しくは非置換ピリダジニル、置換若しくは非置換ピリミジニル、置換若しくは非置換フェニル、置換若しくは非置換テトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換テトラヒドロフラニル、置換若しくは非置換モルホリニル、置換若しくは非置換シクロオクチル、置換若しくは非置換シクロヘキシル、置換若しくは非置換シクロペンチル、置換若しくは非置換シクロブチル、置換若しくは非置換シクロプロピル、置換若しくは非置換ビシクロ［３．３．１］ノナニル、置換若しくは非置換ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、置換若しくは非置換７－オキサスピロ［３．５］ニン－１－エン－２－イル、置換若しくは非置換ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｃ］フラン－５－イル、置換若しくは非置換アダマンチル、置換若しくは非置換スピロ［２．５］オクタン－４－イル、メチル、エチル、ブチル、ペンチル、ｔ－ブ

チル、－$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、－SCF_3、又は－$OCH_2CH(CH_3)_2$である。

【０１５５】

特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換ピロロピラジニル、置換若しくは非置換イミダゾピラジニル、置換若しくは非置換ピラゾロピリジニル、置換若しくは非置換ピロロピリジニル、置換若しくは非置換ピラゾロピリミジニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換キノキサリニル、置換若しくは非置換ベンゾフラニル、置換若しくは非置換５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジニル、置換若しくは非置換ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－オニル、置換若しくは非置換７，８－ジヒドロピロロ［１，２－ａ］ピリミジン－４（６Ｈ）－オニル、置換若しくは非置換１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－オニル、置換若しくは非置換２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシニル、置換若しくは非置換テトラヒドロナフタレニル、置換若しくは非置換ピリダジノニル、置換若しくは非置換ピリジンオニル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換チアジアゾリル、置換若しくは非置換チアゾリル、置換若しくは非置換ピラゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、置換若しくは非置換ピラジニル、置換若しくは非置換ピリミジニル、置換若しくは非置換フェニル、置換若しくは非置換テトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換モルホリニル、又は置換若しくは非置換シクロペンチルである。

【０１５６】

特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換クロメノニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換ピラゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、置換若しくは非置換ピラジニル、置換若しくは非置換テトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換アリールオキシアルキルである。

【０１５７】

特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換クロメノニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換ピラゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、置換若しくは非置換ピラジニル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換アリールオキシアルキルである。

【０１５８】

特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換ピロロピラジニル、置換若しくは非置換クロメノニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換ピラゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、置換若しくは非置換ピラジニル、置換若しくは非置換テトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換ピラゾリルメチル、置換若しくは非置換インドリルメチル、置換若しくは非置換シクロヘキシル、又は置換若しくは非置換フェニルオキシアルキルである。

【０１５９】

特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換ピロロピラジニル、置換若しくは非置換クロメノニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換ピラゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、又は置換若しくは非置換ピラジニルである。特定の実施形態では。特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換ピラゾリルメチル又は置換若しくは非置換インドリルメチルである。

【０１６０】

特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニルである。特定の

実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換ピロロピラジニルである。特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換クロメノニルである。特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換インドリルである。特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換オキサジアゾリルである。特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換ピラゾリルである。特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換トリアゾリルである。特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換ピラジニルである。特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換テトラヒドロピラニルである。特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換ピラゾリルメチルである。特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換インドリルメチルである。特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換シクロヘキシルである。特定の実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換フェニルオキシアルキルである。

【０１６１】

特定の実施形態では、R^5は、置換ピラゾロピラジニル、置換ピロロピラジニル、置換クロメノニル、置換インドリル、置換オキサジアゾリル、置換ピラゾリル、置換トリアゾリル、置換ピラジニル、置換テトラヒドロピラニル、置換ピラゾリルメチル、非置換インドリルメチル、置換シクロヘキシル、又は置換フェニルオキシプロピルである。

【０１６２】

特定の実施形態では、R^5は、置換ピラゾロピラジニル、置換ピロロピラジニル、置換クロメノニル、置換インドリル、置換オキサジアゾリル、置換ピラゾリル、置換トリアゾリル又は置換ピラジニルである。特定の実施形態では、R^5は、置換テトラヒドロピラニルである。特定の実施形態では、R^5は、置換ピラゾリルメチル又は非置換インドリルメチルである。特定の実施形態では、R^5は、置換シクロヘキシルである。特定の実施形態では、R^5は、置換フェニルオキシプロピルである。

【０１６３】

特定の実施形態では、R^5は、置換ピラゾロピラジニル、置換ピロロピラジニル、置換クロメノニル、置換インドリル、置換オキサジアゾリル、置換ピラゾリル、置換トリアゾリル、置換ピラジニル、置換テトラヒドロピラニル、置換ピラゾリルメチル、非置換インドリルメチル、置換シクロヘキシル、又は置換フェニルオキシプロピルであり、各置換R^5は、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、ハロゲン、アリールアルキル、アルコキシ、アルキル、ヘテロシクリルアルキル、又はヘテロシクリルで置換されている。

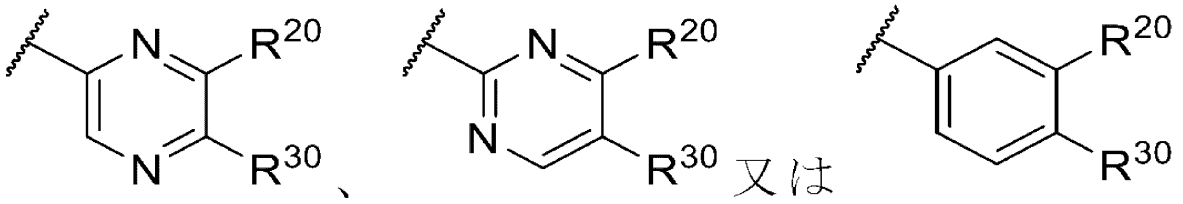
【０１６４】

特定の実施形態では、R^5は、アルキル又はハロアルキルで置換されたピラゾロピラジニルである。特定の実施形態では、R^5は、アルキル又はハロアルキルで置換されたピロロピラジニルである。特定の実施形態では、R^5は、ハロゲンで置換されたクロメノニルである。特定の実施形態では、R^5は、ヘテロシクリルアルキル又はヘテロシクリルで置換されたインドリルである。特定の実施形態では、R^5は、シクロアルキルで置換されたオキサジアゾリルである。特定の実施形態では、R^5は、アリールアルキルで置換されたピラゾリルである。特定の実施形態では、R^5は、アリールで置換されたトリアゾリルである。特定の実施形態では、R^5は、ヘテロアリールで置換されたピラジニルである。特定の実施形態では、R^5は、アリールで置換されたテトラヒドロピラニルである。特定の実施形態では、R^5は、アルキル又はシクロアルキルで置換されたピラゾリルメチルである。特定の実施形態では、R^5は、非置換インドリルメチルである。特定の実施形態では、R^5は、ハロアルキルで置換されたシクロヘキシルである。特定の実施形態では、R^5は、ハロアルキルで置換されたビシクロ［２．２．１］ヘプタニルである。特定の実施形態では、R^5は、アルコキシで置換されたフェニルオキシプロピルである。

【０１６５】

特定の実施形態では、R^5は、

【化１２６】

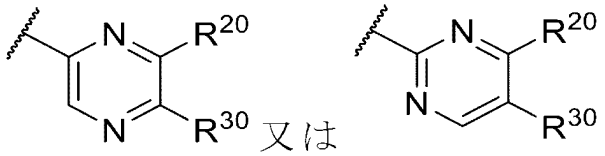


であり、式中、Ｒ２０及びＲ３０は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換カルボシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又はＲ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換カルボシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成する。

【０１６６】

特定の実施形態では、Ａは、

【化１２７】

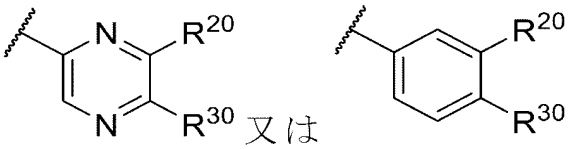


である。

【０１６７】

特定の実施形態では、Ａは、

【化１２８】

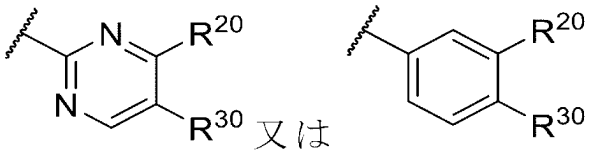


である。

【０１６８】

特定の実施形態では、Ａは、

【化１２９】

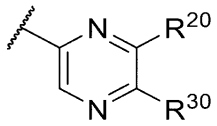


である。

【０１６９】

特定の実施形態では、Ａは、

【化１３０】

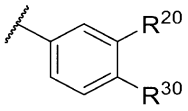


である。

【０１７０】

特定の実施形態では、Ａは、

【化１３１】

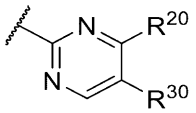


である。

【０１７１】

特定の実施形態では、Ａは、

【化１３２】



である。

【０１７２】

特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それぞれ独立して、水素又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又はＲ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換アリール又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成する。

【０１７３】

特定の実施形態では、Ｒ２０は、置換若しくは非置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、Ｒ２０は、非置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、Ｒ２０は、置換若しくは非置換チアジザオリルである。特定の実施形態では、Ｒ２０は、非置換チアジアゾリルである。

【０１７４】

特定の実施形態では、Ｒ３０は、水素である。

【０１７５】

特定の実施形態では、Ｒ２０は、置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、Ｒ３０は水素である。特定の実施形態では、Ｒ２０は、非置換ヘテロアリールであり、Ｒ３０は水素である。特定の実施形態では、Ｒ２０は、置換若しくは非置換チアジアザオリルであり、Ｒ３０は水素である。特定の実施形態では、Ｒ２０は、非置換チアジアザオリルであり、Ｒ３０は水素である。

【０１７６】

特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換アリール又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成する。

【０１７７】

特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換アリールを形成する。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、

それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換フェニルを形成する。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換フェニルを形成する。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、非置換フェニルを形成する。

【０１７８】

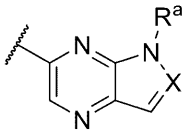
特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成する。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換イミダゾリル、置換若しくは非置換ピロリル又は置換若しくは非置換ピラゾリルを形成する。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換ピロリル又は置換若しくは非置換ピラゾリルを形成する。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換イミダゾリル、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成する。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成する。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換イミダゾリル、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ここで、イミダゾリル、ピロリル又はピラゾリルは、置換若しくは非置換アルキル又は置換若しくは非置換ヘテロシクリルで置換されている。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換イミダゾリル、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ここで、イミダゾリル、ピロリル又はピラゾリルは、置換若しくは非置換アルキルで置換されている。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ピロリル又はピラゾリルは、置換若しくは非置換アルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリルで置換されている。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ここで、ピロリル又はピラゾリルは、置換若しくは非置換アルキルで置換されている。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換イミダゾリル、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、イミダゾリル、ピロリル又はピラゾリルは、非置換アルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリル又はハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換イミダゾリル、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ここで、イミダゾリル、ピロリル又はピラゾリルは、非置換アルキル又はハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ここで、ピロリル又はピラゾリルは、非置換アルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリル又はハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ここで、ピロリル又はピラゾリルは、非置換アルキル又はハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換イミダゾリル、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ここで、イミダゾリル、ピロリル又はピラゾリルは、非置換$C_{1\sim4}$アルキル、４～５員ヘテロシクリル$C_{1\sim4}$アルキル、４～５員ヘテロシクリル又は$C_{1\sim4}$ハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換イミダゾリル、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ここで、イミダゾリル、ピロリル又はピラゾリルは、非置換$C_{1\sim4}$アルキル又は$C_{1\sim4}$ハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ここで、ピロリル又はピラゾリルは、非置換$C_{1\sim4}$アルキル、４～５員ヘテロシクリル$C_{1\sim4}$アルキル、４～５員ヘテロシクリル又は$C_{1\sim4}$ハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ここで、ピロリル又はピラゾリルは、非置換$C_{1\sim4}$

アルキル又はＣ１～４ハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換イミダゾリル、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ここで、イミダゾリル、ピロリル又はピラゾリルは、非置換Ｃ１～４アルキルで置換されている。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ここで、ピロリル又はピラゾリルは、非置換Ｃ１～４アルキルで置換されている。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換イミダゾリル、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ここで、イミダゾリル、ピロリル又はピラゾリルは、Ｃ１～４ハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ここで、ピロリル又はピラゾリルは、Ｃ１～４ハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換イミダゾリル、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ここで、イミダゾリル、ピロリル又はピラゾリルは、４～５員ヘテロシクリルＣ１～４アルキルで置換されている。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ここで、ピロリル又はピラゾリルは、４～５員ヘテロシクリルＣ１～４アルキルで置換されている。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換イミダゾリル、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ここで、イミダゾリル、ピロリル又はピラゾリルは、４～５員ヘテロシクリルで置換されている。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリル又は置換ピラゾリルを形成し、ここで、ピロリル又はピラゾリルは、４～５員ヘテロシクリルで置換されている。

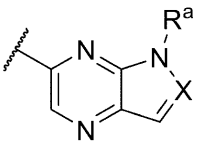
【０１７９】

特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換ピラゾリルを形成する。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピラゾリルを形成する。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピラゾリルを形成し、ここで、ピラゾリルは、置換若しくは非置換アルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリルで置換されている。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピラゾリルを形成し、ここで、ピラゾリルは、置換若しくは非置換アルキルで置換されている。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピラゾリルを形成し、ここで、ピラゾリルは、非置換アルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリル又はハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピラゾリルを形成し、ここで、ピラゾリルは、非置換アルキル又はハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピラゾリルを形成し、ここで、ピラゾリルは、非置換Ｃ１～４アルキル、４～５員ヘテロシクリルＣ１～４アルキル、４～５員ヘテロシクリル又はＣ１～４ハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピラゾリルを形成し、ここで、ピラゾリルは、非置換Ｃ１～４アルキル又はＣ１～４ハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピラゾリルを形成し、ここで、ピラゾリルは、非置換Ｃ１～４アルキルで置換されている。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピラゾリルを形成し、ピラゾリルは、Ｃ１～４ハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピラゾリルを形成し、ここで、ピラゾリルは、４～５員ヘテロシクリルで置換されている。特定の実施形態では、Ｒ２０及びＲ３０は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピラゾリルを形成し、ピラゾリルは、４～５員ヘテロシクリルＣ１～４アルキルで置換されている。

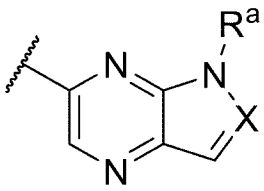
【０１８０】
特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換ピロリルを形成する。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリルを形成する。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換されたものを形成し、ここで、ピロリルは、置換若しくは非置換ヘテロシクリル又は置換若しくは非置換アルキルで置換されている。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換されたものを形成し、ここで、ピロリルは、置換若しくは非置換アルキルで置換される。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリルを形成し、ここで、ピロリルは、ヘテロシクリル、非置換アルキル又はハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリルを形成し、ここで、ピロリルは、非置換アルキル又はハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリルを形成し、ここで、ピロリルは、４～５員ヘテロシクリル、非置換$C_{1～4}$アルキル又は$C_{1～4}$ハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリルを形成し、ここで、ピロリルは、非置換$C_{1～4}$アルキル又は$C_{1～4}$ハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリルを形成し、ここで、ピロリルは、非置換$C_{1～4}$アルキルで置換されている。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリルを形成し、ここで、ピロリルは$C_{1～4}$ハロアルキルで置換されている。特定の実施形態では、R^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換ピロリルを形成し、ここで、ピロリルは、４～５員ヘテロシクリルで置換されている。
【０１８１】
特定の実施形態では、R^{5}は、
【化１３３】



であり、ここで、Ｘは、Ｎ又はＣＨであり、R^{a}は、置換若しくは非置換アルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリルである。特定の実施形態では、R^{5}は、
【化１３４】

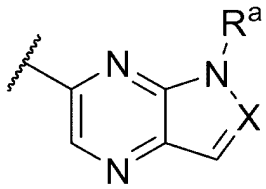


であり、ここで、Ｘは、Ｎ又はＣＨであり、R^{a}は、置換若しくは非置換ヘテロシクリルである。特定の実施形態では、R^{5}は、
【化１３５】



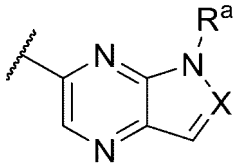
であり、ここで、Ｘは、Ｎ又はＣＨであり、Ｒ^{a}は、置換若しくは非置換アルキルである。特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化１３６】



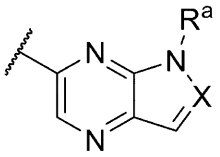
であり、ここで、Ｘは、Ｎ又はＣＨであり、Ｒ^{a}はハロアルキル又はアルキルである。特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化１３７】



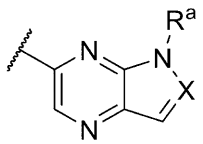
であり、ここで、Ｘは、Ｎ又はＣＨであり、Ｒ^{a}は、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル又はＣ$_{1～4}$アルキルである。特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化１３８】



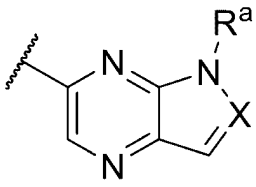
であり、ここで、Ｘは、Ｎであり、Ｒ^{a}は、置換若しくは非置換ヘテロシクリルである。特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化１３９】



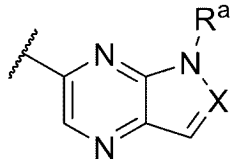
であり、ここで、Ｘは、Ｎであり、Ｒ^{a}は、置換若しくは非置換アルキルである。特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化１４０】



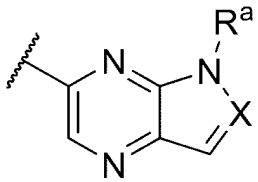
であり、ここで、Ｘは、Ｎであり、Ｒ^{a}はハロアルキル又はアルキルである。特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化１４１】



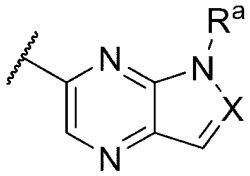
であり、ここで、Ｘは、Ｎであり、Ｒ^{a}は、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル又はＣ$_{1～4}$アルキルである。特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化１４２】



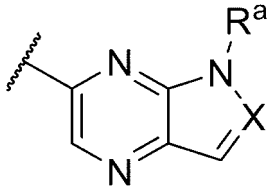
であり、ここで、Ｘは、ＣＨであり、Ｒ^{a}は、置換若しくは非置換アルキルである。特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化１４３】



であり、ここで、Ｘは、ＣＨであり、Ｒ^{a}はハロアルキル又はアルキルである。特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化１４４】



であり、ここで、Ｘは、ＣＨであり、Ｒ^{a}は、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル又はＣ$_{1～4}$アルキルである。

【０１８２】

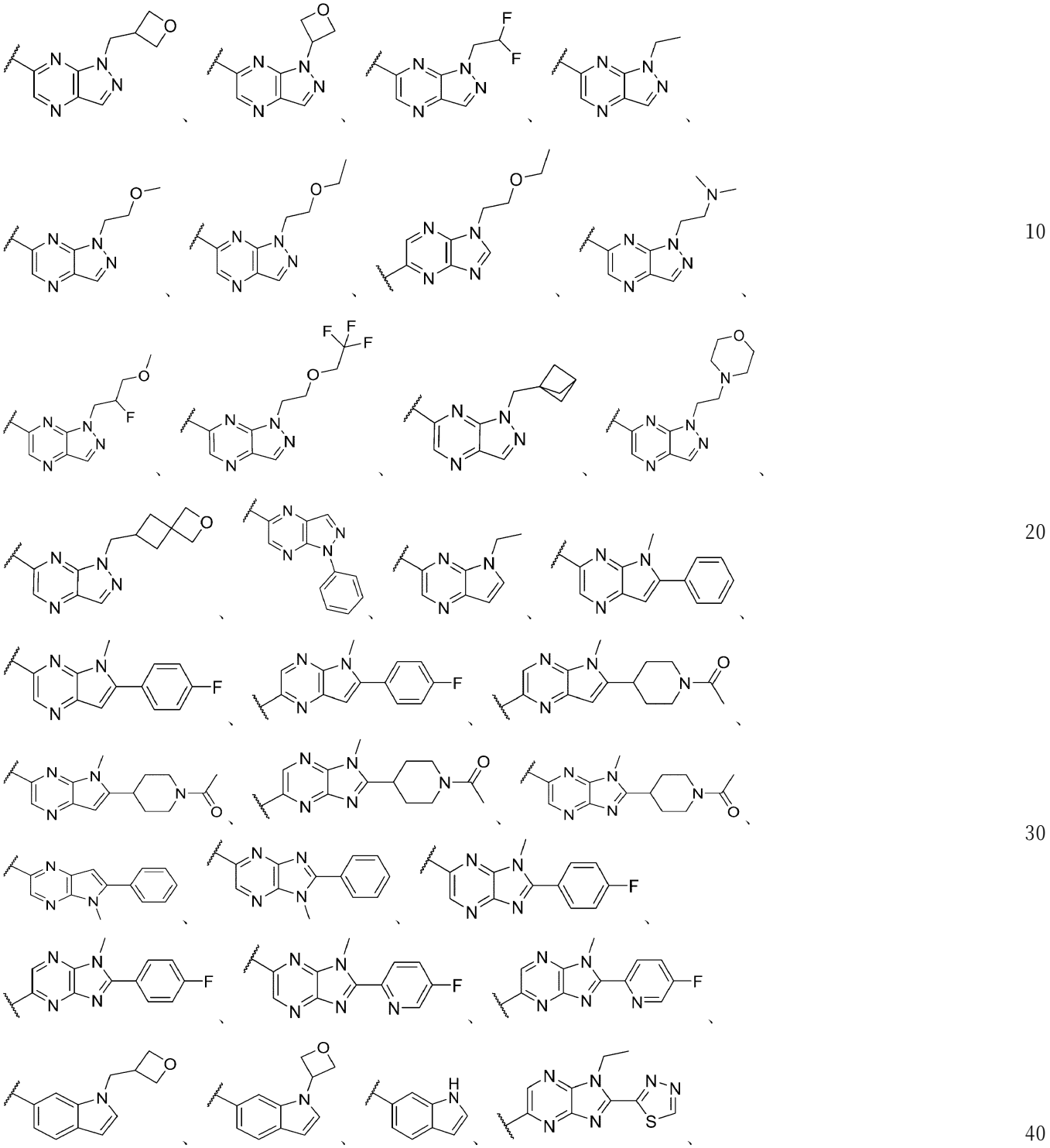
特定の実施形態では、Ｘは、Ｎ又はＣＨであり、Ｒ^{a}は、置換又は非置換アルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、Ｎ又はＣＨであり、Ｒ^{a}は、ヘテロシクリル、ハロアルキル又はアルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、Ｎ又はＣＨであり、Ｒ^{a}はハロアルキル又はアルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、Ｎ又はＣＨであり、Ｒ^{a}は、４～５員のヘテロシクリル、フルオロアルキル又はアルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、Ｎ又はＣＨであり、Ｒ^{a}は、フルオロアルキル又はアルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、Ｎ又はＣＨであり、Ｒ^{a}は、４～５員ヘテロシクリル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル又はＣ$_{1～4}$アルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、Ｎ又はＣＨであり、Ｒ^{a}は、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル又はＣ$_{1～4}$アルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、Ｎ又はＣＨであり、Ｒ^{a}は、４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{1～4}$フルオロアルキル又はＣ$_{1～4}$アルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、Ｎ又はＣＨであり、Ｒ^{a}は、Ｃ$_{1～4}$フル

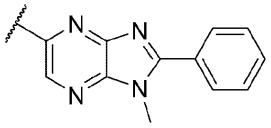
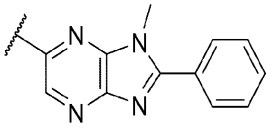
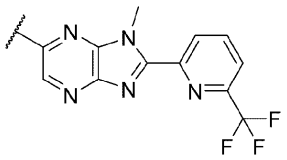
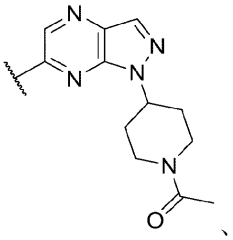
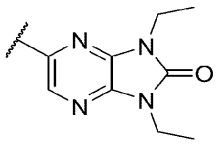
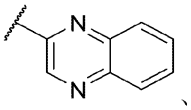
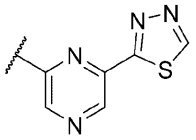
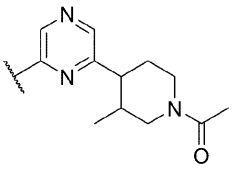
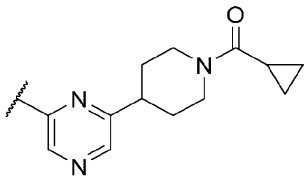
オロアルキル又はＣ１～４アルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、Ｎであり、Ｒａは、置換若しくは非置換アルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリルである。特定の実施形態では、Ｘは、Ｎであり、Ｒａは、置換又は非置換アルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、Ｎであり、Ｒａは、ヘテロシクリル、ハロアルキル又はアルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、Ｎであり、Ｒａはハロアルキル又はアルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、Ｎであり、Ｒａは、４～５員のヘテロシクリル、フルオロアルキル又はアルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、Ｎであり、Ｒａは、フルオロアルキル又はアルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、Ｎであり、Ｒａは、Ｃ１～４ハロアルキル又はＣ１～４アルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、Ｎ又はＣＨであり、Ｒａは、４員ヘテロシクリル、Ｃ１～４フルオロアルキル又はＣ１～４アルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、Ｎであり、Ｒａは、Ｃ１～４フルオロアルキル又はＣ１～４アルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、ＣＨであり、Ｒａは、置換又は非置換アルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、ＣＨであり、Ｒａは、４～５員のヘテロシクリルアルキル、４～５員のヘテロシクリル、ハロアルキル又はアルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、ＣＨであり、Ｒａはハロアルキル又はアルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、ＣＨであり、Ｒａは、４～５員ヘテロシクリルＣ１～４アルキル、４～５員ヘテロシクリル、Ｃ１～４ハロアルキル又はＣ１～４アルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、ＣＨであり、Ｒａは、Ｃ１～４ハロアルキル又はＣ１～４アルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、ＣＨであり、Ｒａは、４～５員のヘテロシクリルアルキル、４～５員のヘテロシクリル、フルオロアルキル又はアルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、ＣＨであり、Ｒａは、フルオロアルキル又はアルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、ＣＨであり、Ｒａは、４員ヘテロシクリルＣ１～４アルキル、４員ヘテロシクリル、Ｃ１～４フルオロアルキル又はＣ１～４アルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、ＣＨであり、Ｒａは、Ｃ１～４フルオロアルキル又はＣ１～４アルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、ＣＨであり、Ｒａは、Ｃ１～４アルキルである。特定の実施形態では、Ｘは、ＣＨであり、Ｒａはエチルである。特定の実施形態では、Ｘは、ＣＨであり、Ｒａはオキセタニルである。特定の実施形態では、Ｘは、ＣＨであり、Ｒａはオキセタニルメチルである。

【０１８３】

特定の実施形態では、Ｒ５は、

【化１４５】



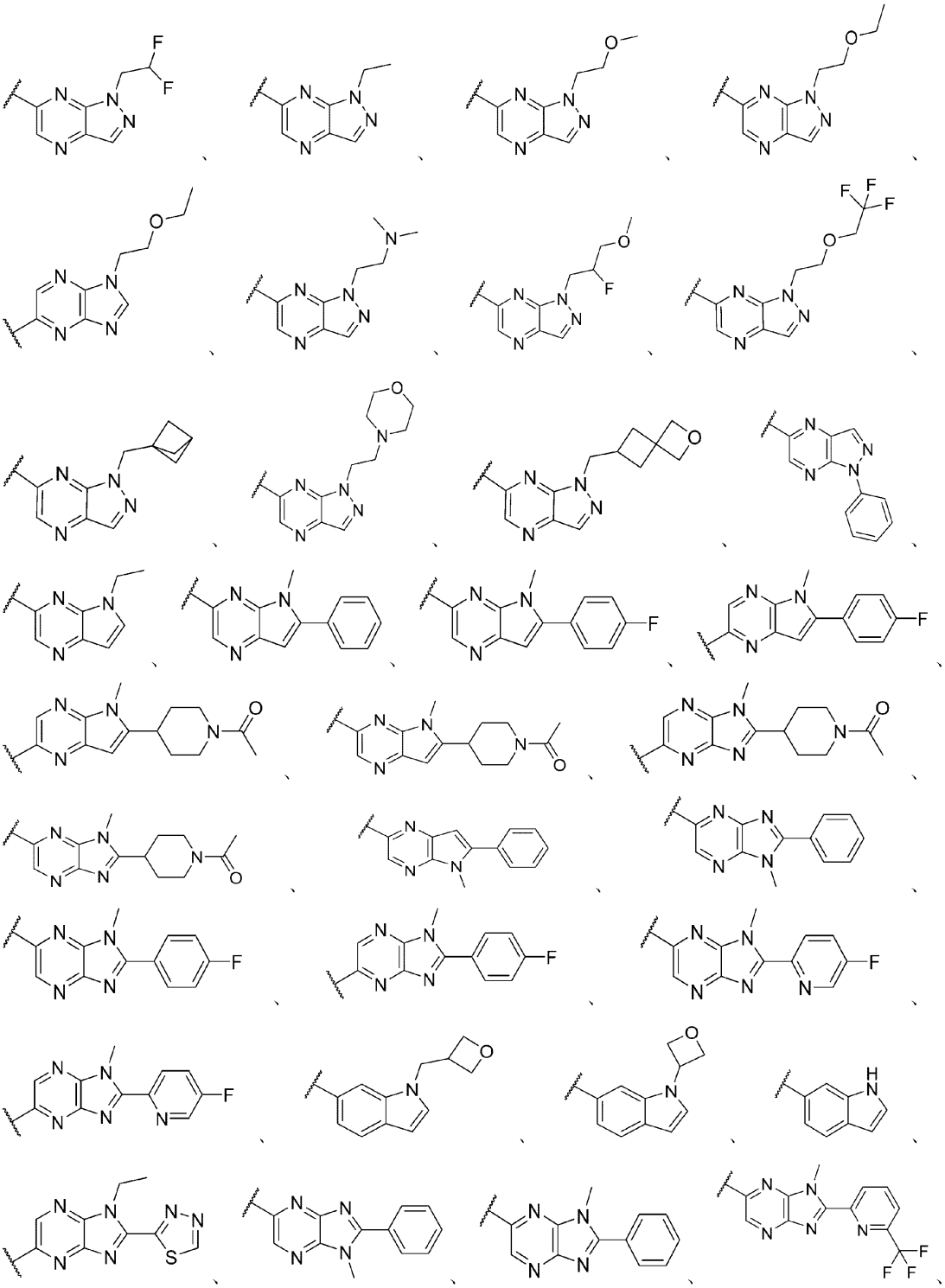
、、、、、、、、又は

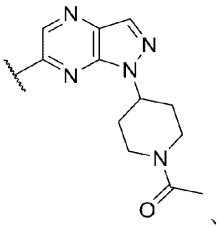
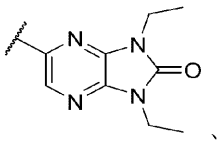
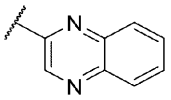
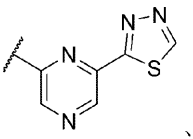
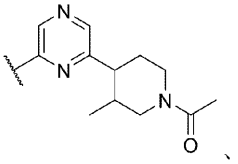
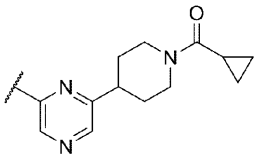
である。

【０１８４】

特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化１４６】



、、、、、

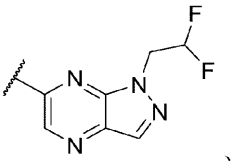
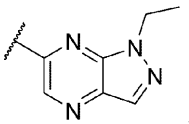
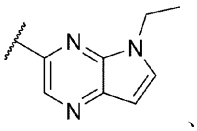
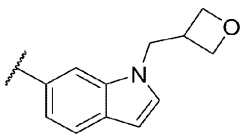
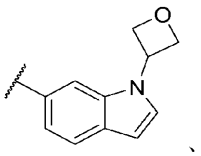
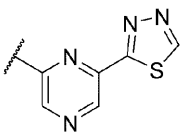
又は

である。

【０１８５】

特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、

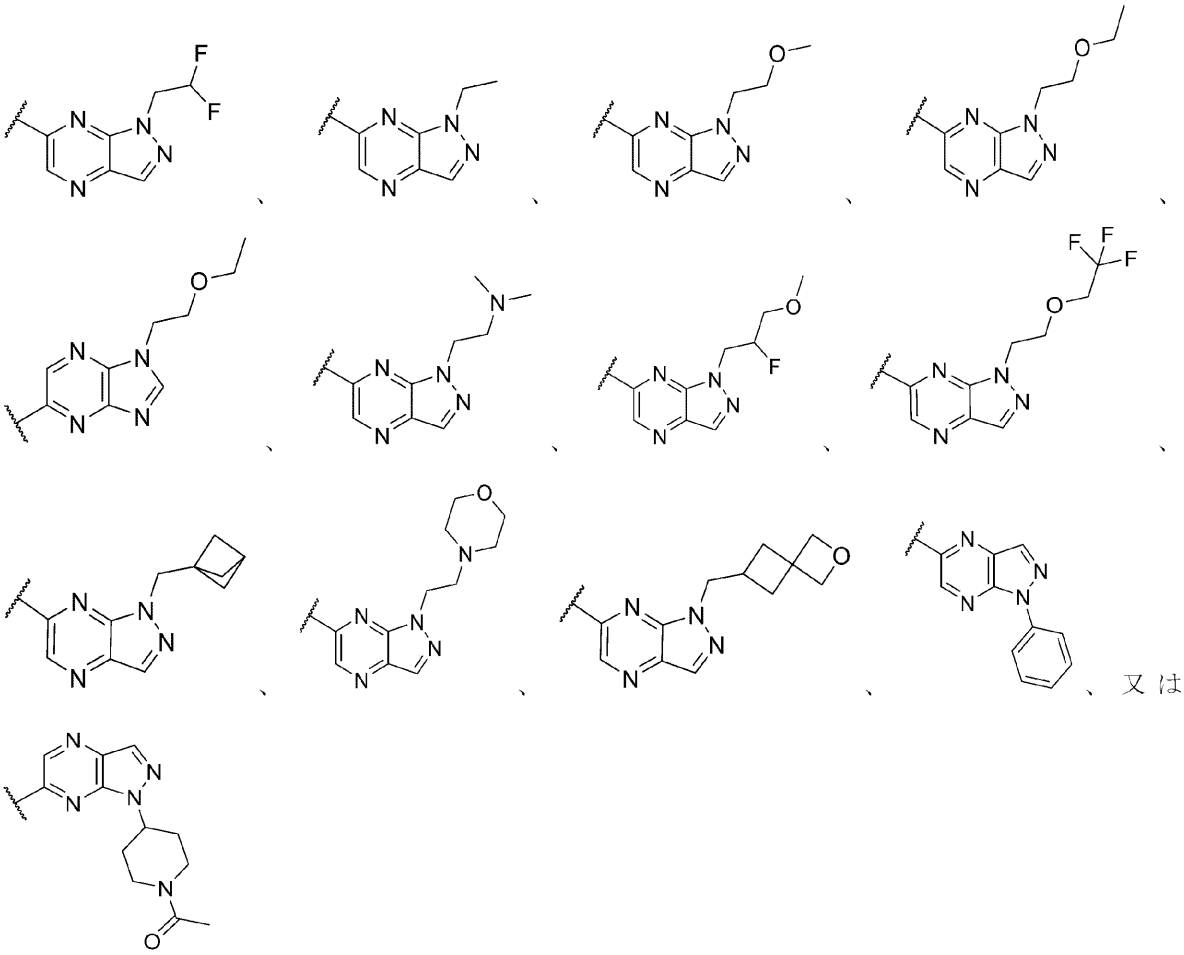
【化１４７】

、、、、、

又は

である。特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化１４８】

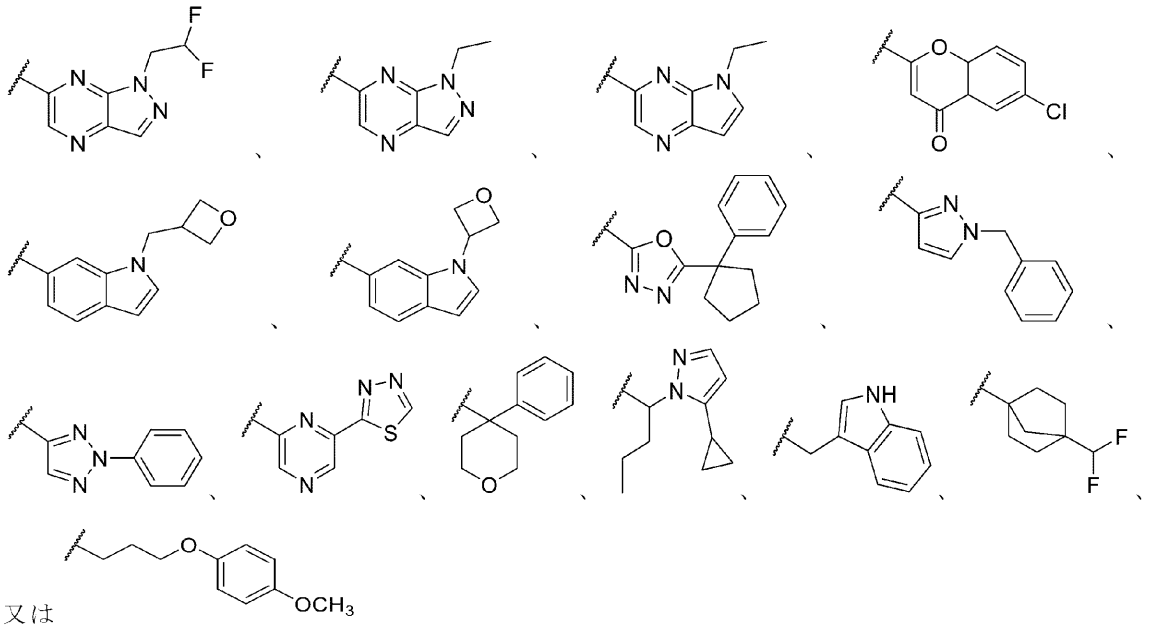


である。

【０１８６】

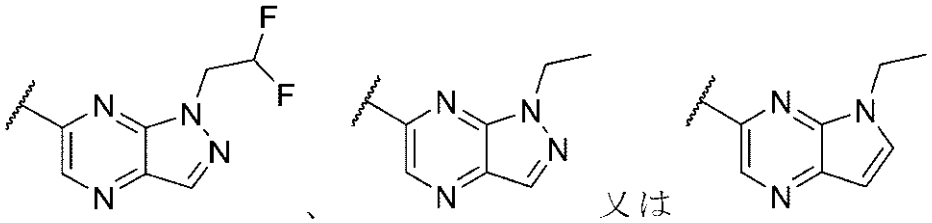
特定の実施形態では、R^5は、

【化１４９】

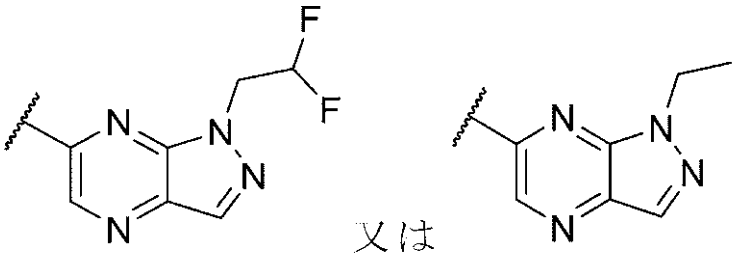


である。

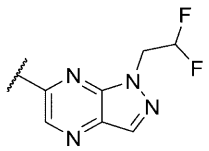
【０１８７】
特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、
【化１５０】



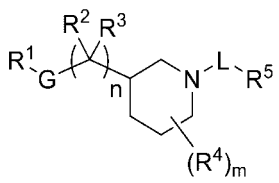
である。
【０１８８】
特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、
【化１５１】



である。
【０１８９】
特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、
【化１５２】



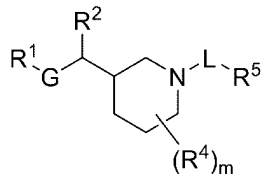
である。
【０１９０】
特定の実施形態
特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ’）：
【化１５３】



（Ｉ’）、

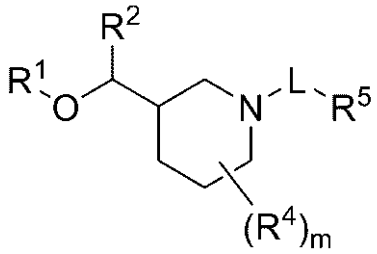
又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｇ、Ｌ、ｍ及びｎは本明細書で定義される通りである。

【０１９１】
特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ａ）：
【化１５４】



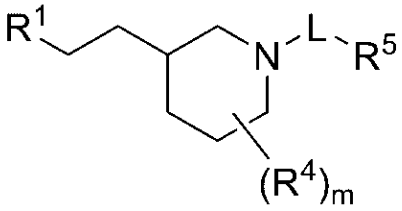
（Ｉ－ａ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｇ、Ｌ及びｍは本明細書で定義される通りである。
【０１９２】
特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ｂ）：
【化１５５】



（Ｉ－ｂ）、

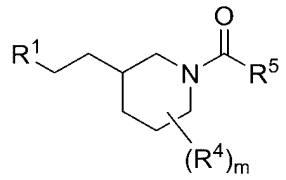
又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｌ及びｍは本明細書で定義される通りである。
【０１９３】
特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ｃ）：
【化１５６】



（Ｉ－ｃ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｌ及びｍは本明細書で定義される通りである。
【０１９４】
特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ｄ）：

【化１５７】



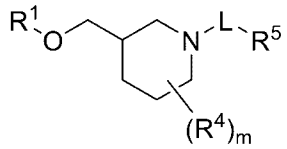
（Ｉ－ｄ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びｍは本明細書で定義される通りである。

【０１９５】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ｅ）：

【化１５８】



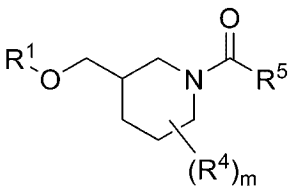
（Ｉ－ｅ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｌ及びｍは本明細書で定義される通りである。

【０１９６】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ｆ）：

【化１５９】



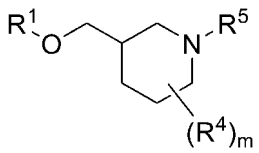
（Ｉ－ｆ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びｍは本明細書で定義される通りである。

【０１９７】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ｇ）：

【化１６０】



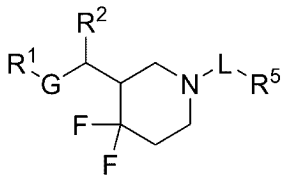
（Ｉ－ｇ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、R^1、R^4、R^5、及びｍは本明細書で定義される通りである。

【０１９８】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ｈ）：

【化１６１】



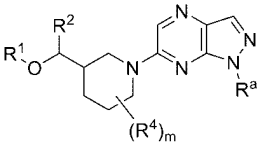
（Ｉ－ｈ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、R^1、R^2、R^5、Ｇ及びＬは本明細書で定義される通りである。

【０１９９】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ｉ）：

【化１６２】



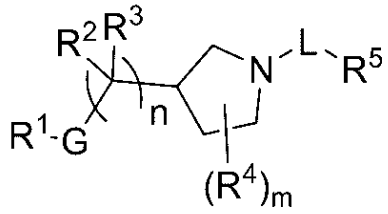
（Ｉ－ｉ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、R^1、R^2、R^4、R^a及びｍは本明細書で定義される通りである。

【０２００】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ）：

【化１６３】



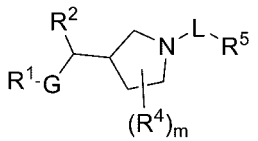
（ＩＩ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、Ｇ、Ｌ、ｍ及びｎは本明細書で定義される通りである。

【０２０１】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ－ａ）：

【化１６４】



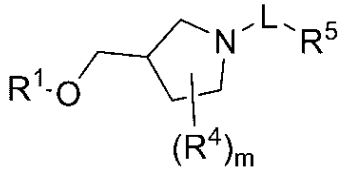
（ＩＩ－ａ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｇ、Ｌ及びｍは本明細書で定義される通りである。

【０２０２】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ－ｂ）：

【化１６５】



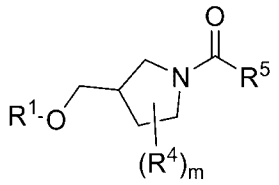
（ＩＩ－ｂ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、Ｒ[1]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｌ及びｍは本明細書で定義される通りである。

【０２０３】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ－ｃ）：

【化１６６】



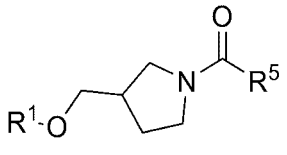
（ＩＩ－ｃ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、Ｒ[1]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、及びｍは本明細書で定義される通りである。

【０２０４】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ－ｄ）：

【化１６７】



（ＩＩ－ｄ）、

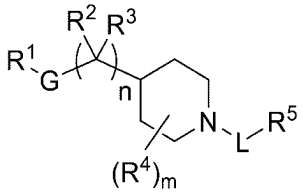
又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、Ｒ[1]及びＲ[5]は本明細書

で定義される通りである。

【０２０５】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ）：

【化１６８】



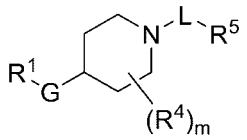
（ＩＩＩ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、Ｇ、Ｌ、ｍ及びｎは本明細書で定義される通りである。

【０２０６】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ－ａ）：

【化１６９】



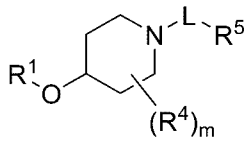
（ＩＩＩ－ａ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、R^1、R^4、R^5、Ｇ、Ｌ及びｍは本明細書で定義される通りである。

【０２０７】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ－ｂ）：

【化１７０】



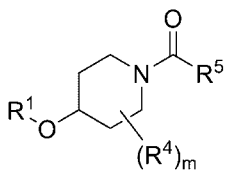
（ＩＩＩ－ｂ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、R^1、R^4、R^5、Ｌ及びｍは本明細書で定義される通りである。

【０２０８】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ－ｃ）：

【化１７１】



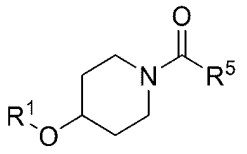
（ＩＩＩ－ｃ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、R^1、R^4、R^5、及びｍは本明細書で定義される通りである。

【０２０９】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ－ｄ）：

【化１７２】



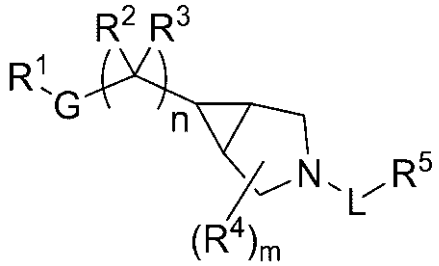
（ＩＩＩ－ｄ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、R^1及びR^5は本明細書で定義される通りである。

【０２１０】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＶ）：

【化１７３】



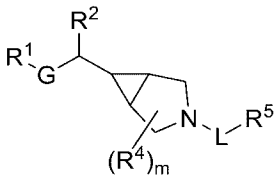
（ＩＶ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、Ｇ、Ｌ、ｍ及びｎは本明細書で定義される通りである。

【０２１１】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＶ－ａ）：

【化１７４】



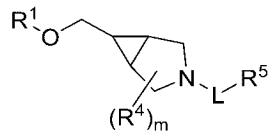
（ＩＶ－ａ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、R^1、R^2、R^4、R^5、Ｇ、Ｌ及びｍは本明細書で定義される通りである。

【０２１２】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＶ－ｂ）：

【化１７５】



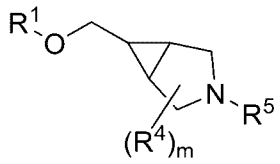
（ＩＶ－ｂ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、Ｒ[1]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｌ及びｍは本明細書で定義される通りである。

【０２１３】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＶ－ｃ）：

【化１７６】



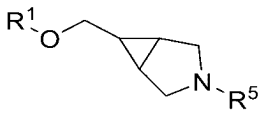
（ＩＶ－ｃ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、Ｒ[1]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、及びｍは本明細書で定義される通りである。

【０２１４】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＶ－ｄ）：

【化１７７】



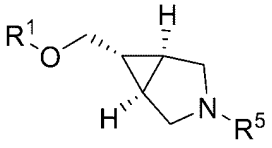
（ＩＶ－ｄ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、Ｒ[1]及びＲ[5]は本明細書で定義される通りである。

【０２１５】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＶ－ｅ）：

【化１７８】



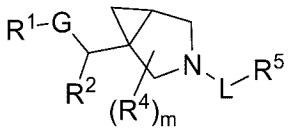
（ＩＶ－ｅ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、Ｒ[1]及びＲ[5]は本明細書で定義される通りである。

【０２１６】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｖ－ａ）：

【化１７９】



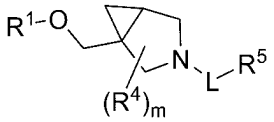
（Ｖ－ａ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｇ、Ｌ及びｍは本明細書で定義される通りである。

【０２１７】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｖ－ｂ）：

【化１８０】



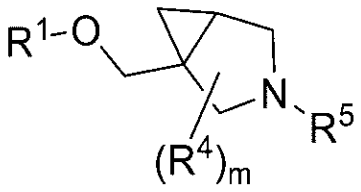
（Ｖ－ｂ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｌ及びｍは本明細書で定義される通りである。

【０２１８】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｖ－ｃ）：

【化１８１】



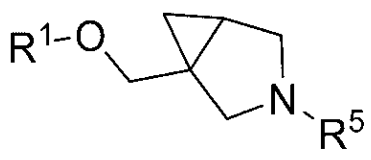
（Ｖ－ｃ）、

又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びｍは本明細書で定義される通りである。

【０２１９】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｖ－ｄ）：

【化１８２】



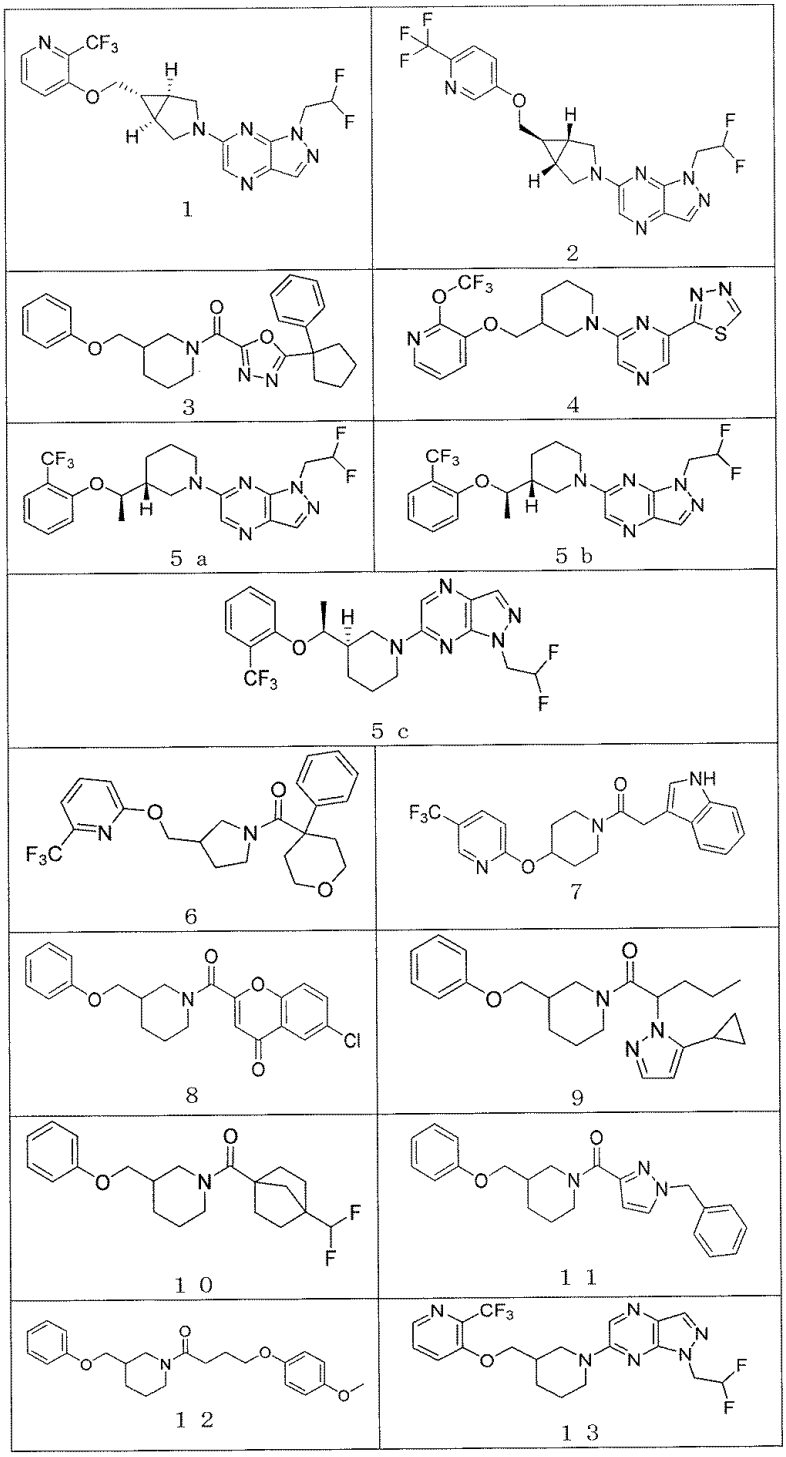
（Ｖ－ｄ）、

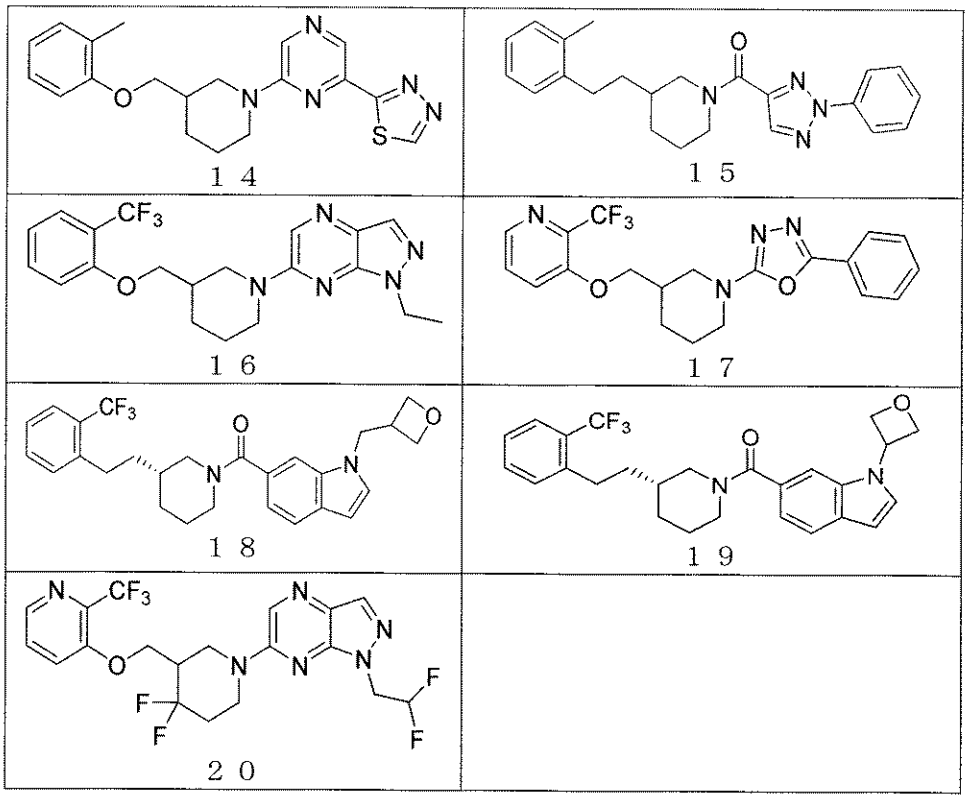
又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、R^1及びR^5は本明細書で定義される通りである。

【０２２０】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、以下の化合物の１つ、又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグである。

【表１】



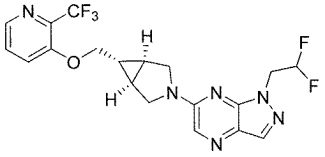
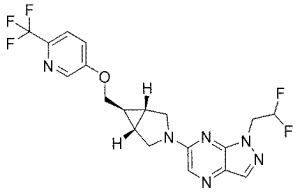
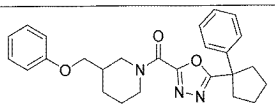
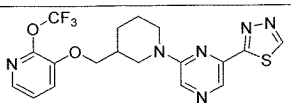
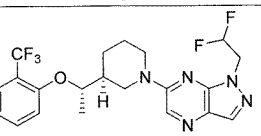
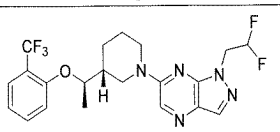
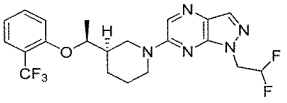
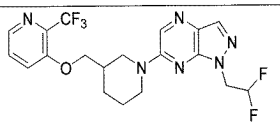
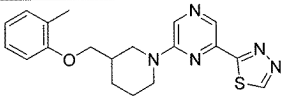
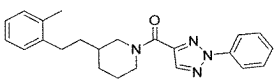
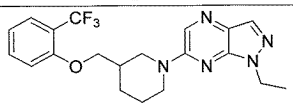
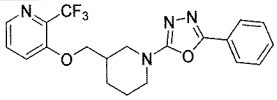
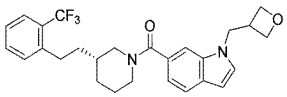
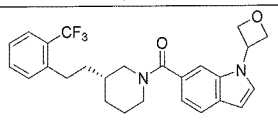
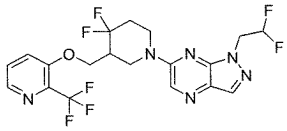
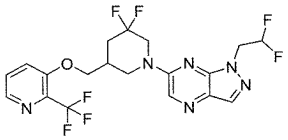


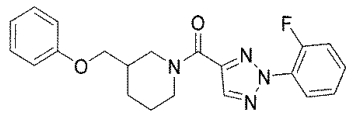
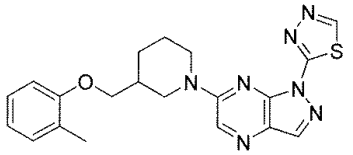
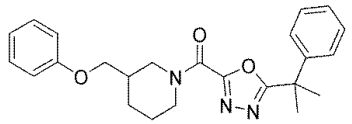
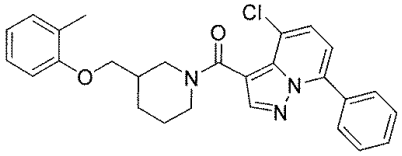
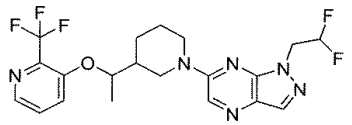
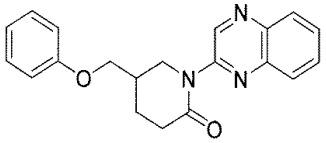
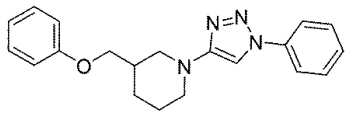
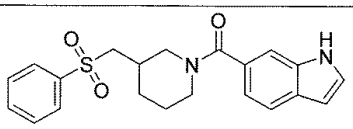
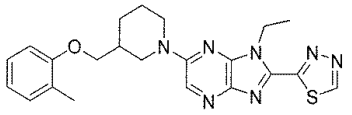
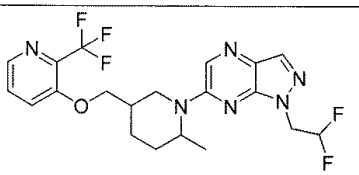
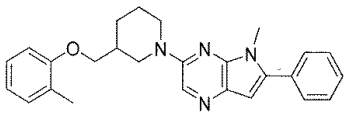
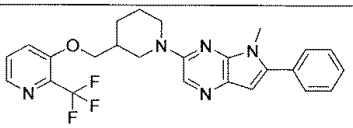
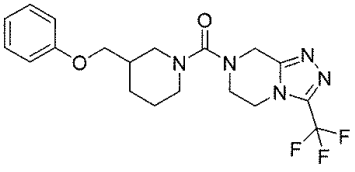
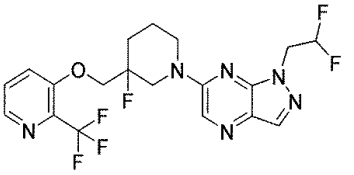
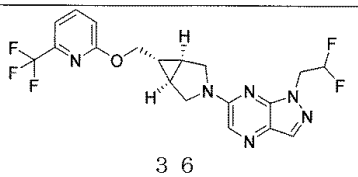
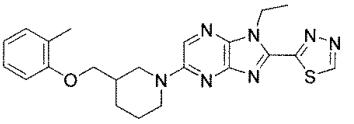
【０２２１】

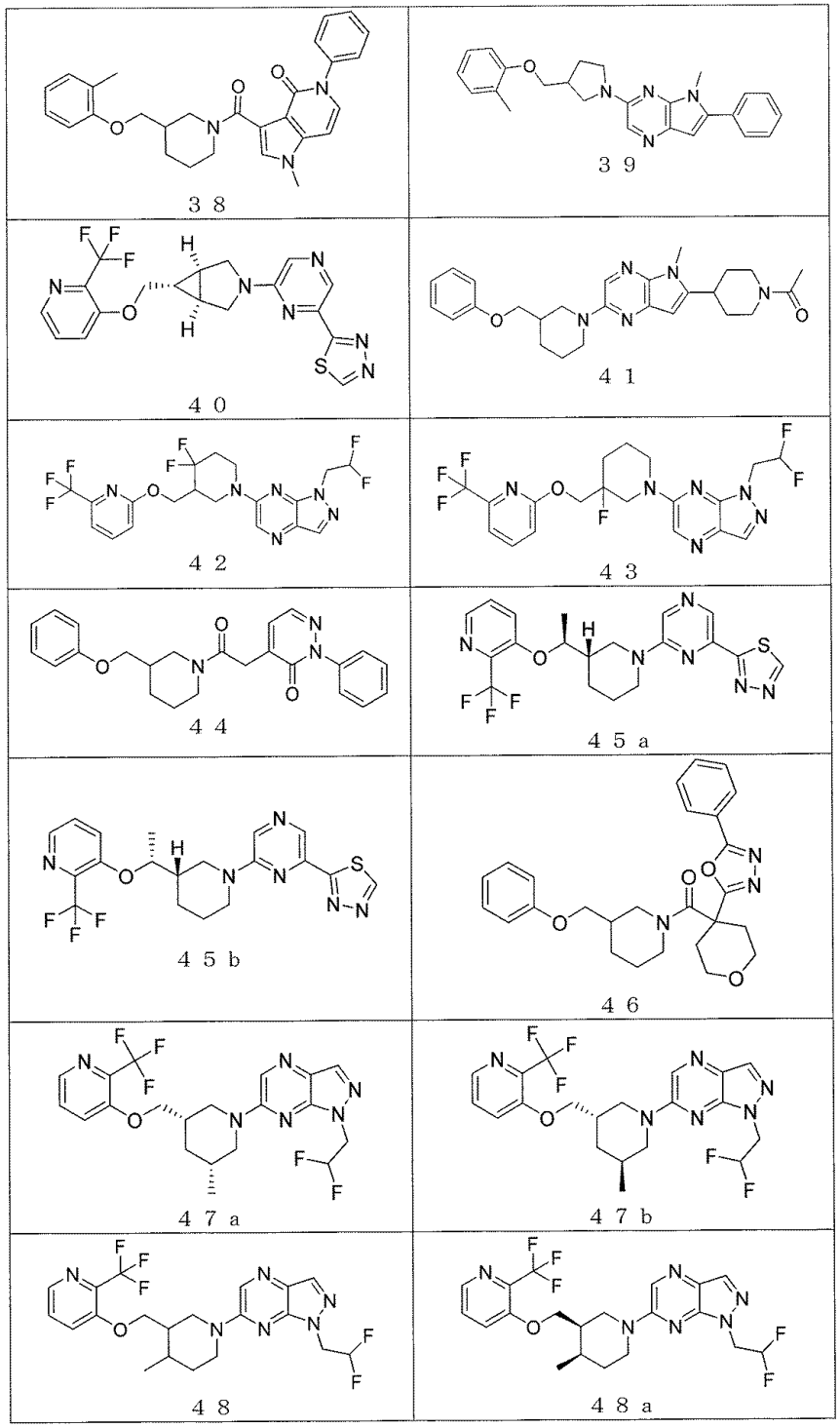
特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、表１の化合物、又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグである。

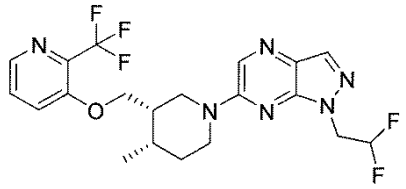
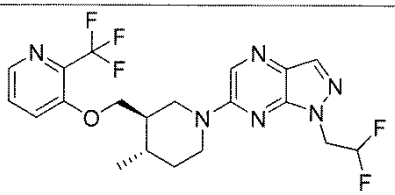
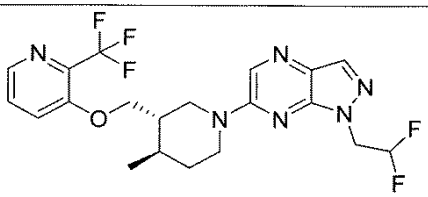
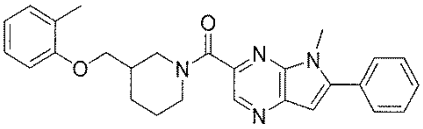
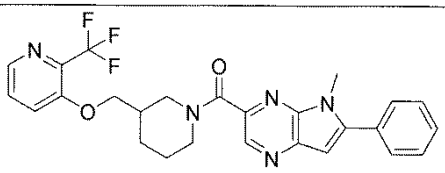
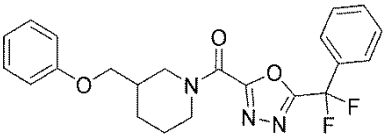
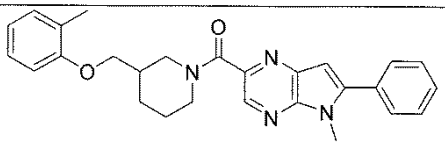
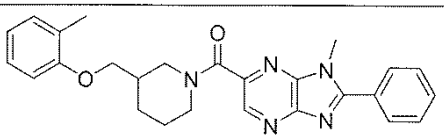
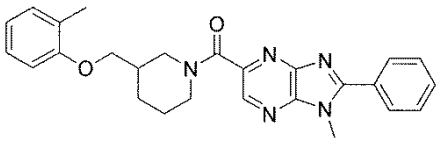
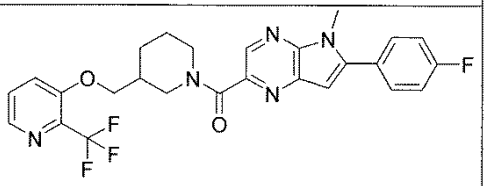
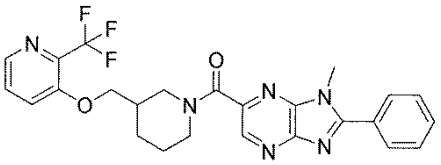
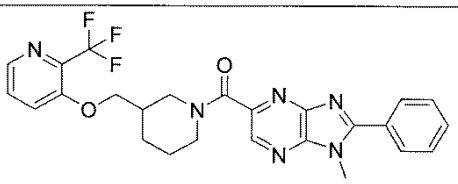
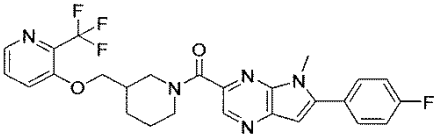
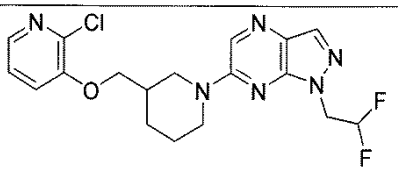
【表２】

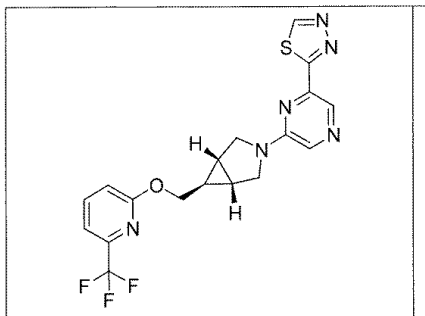
表１．

 1	 2
 3	 4
 5 a	 5 b
 5 c	 1 3
 1 4	 1 5
 1 6	 1 7
 1 8	 1 9
 2 0	 2 1

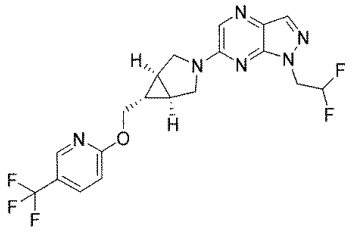
 22	 23
 24	 25
 26	 27
 28	 29
 30	 31
 32	 33
 34	 35
 36	 37


38
39
40
41
42
43
44
45a
45b
46
47a
47b
48
48a

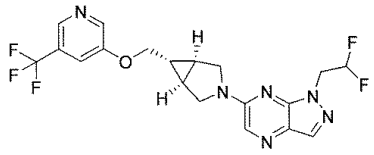
 4 8 b	 4 8 c
 4 8 d	 4 9
 5 0	 5 1
 5 2	 5 3
 5 4	 5 5
 5 6	 5 7
 5 8	 5 9



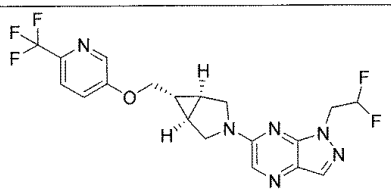
60



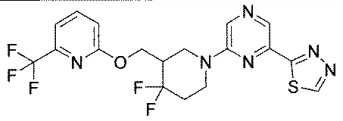
61



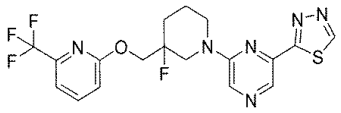
62



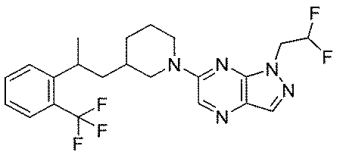
63



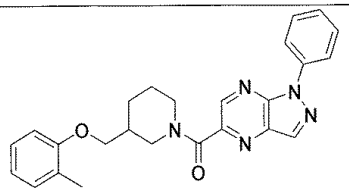
64



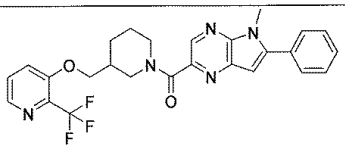
65



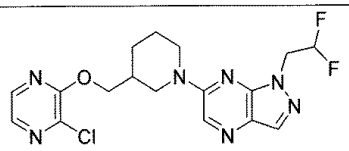
66



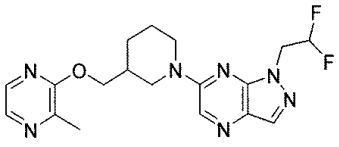
67



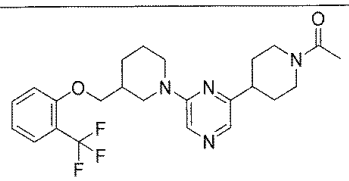
68



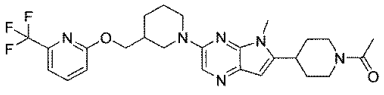
69



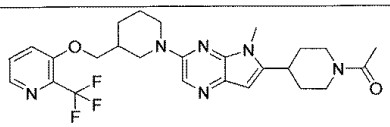
70



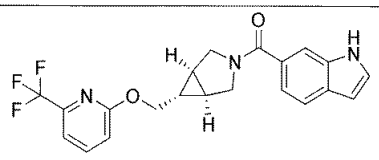
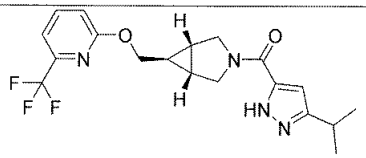
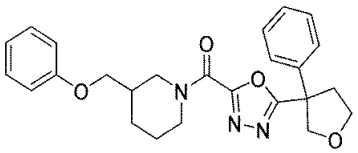
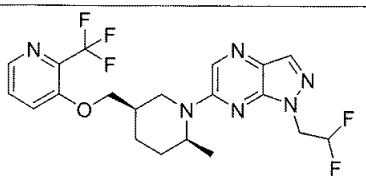
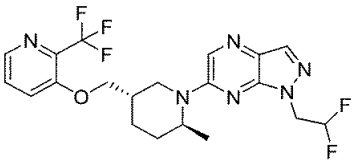
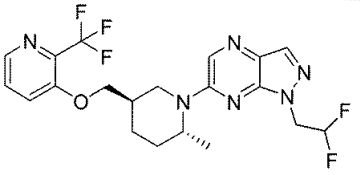
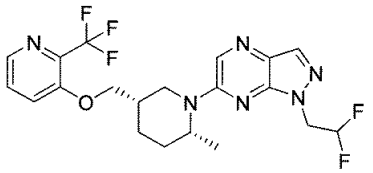
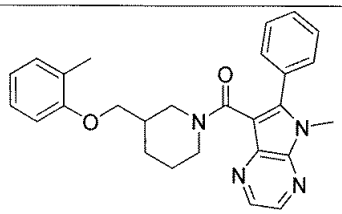
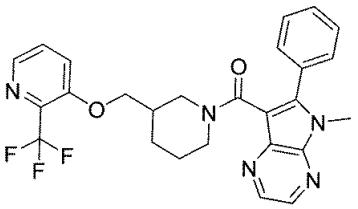
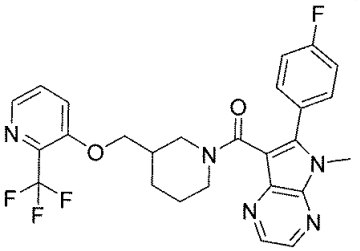
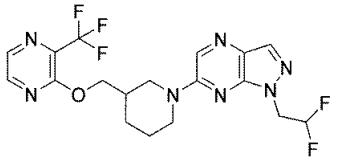
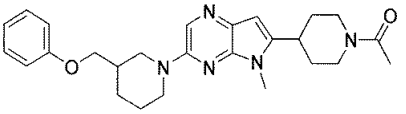
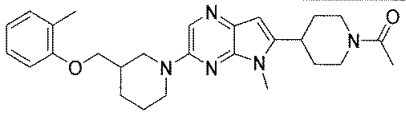
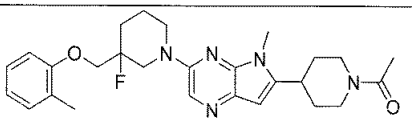
71

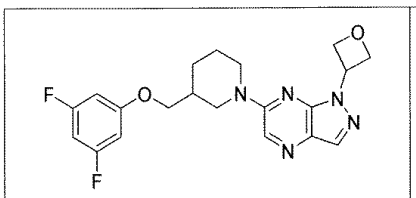


72

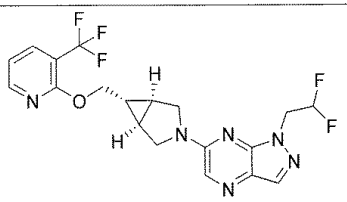


73

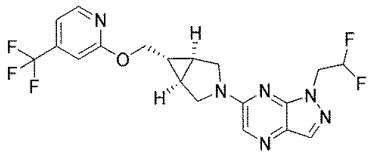
 7 4	 7 5
 7 6	 7 7
 7 8	 7 9
 8 0	 8 1
 8 2	 8 3
 8 4	 8 5
 8 6	 8 7



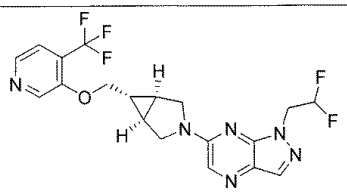
88



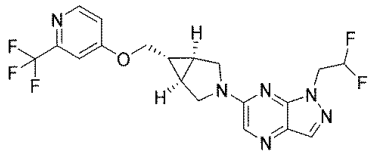
89



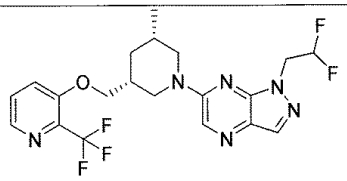
90



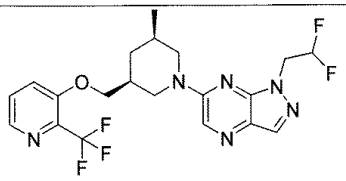
91



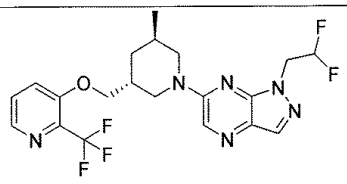
92



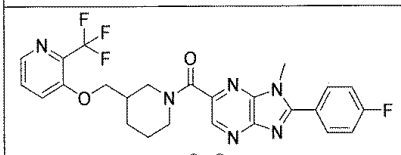
93



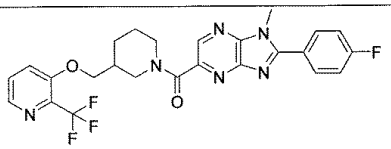
94



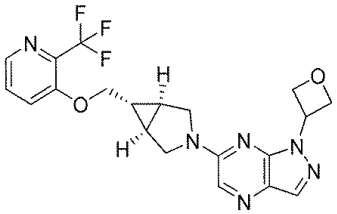
95



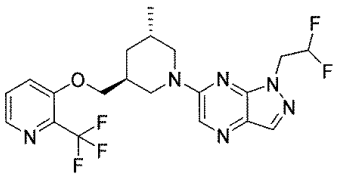
96



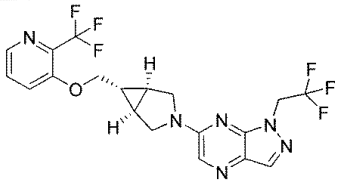
97



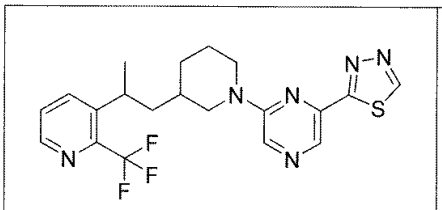
98



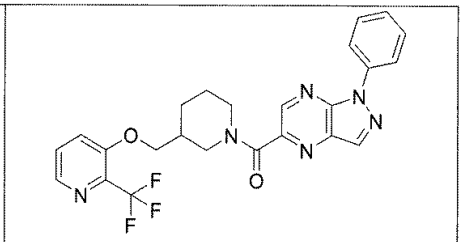
100



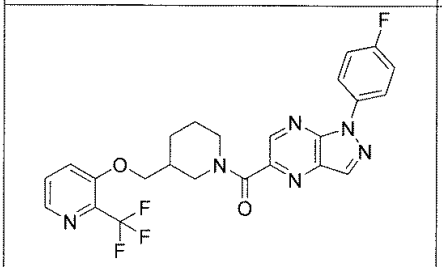
101



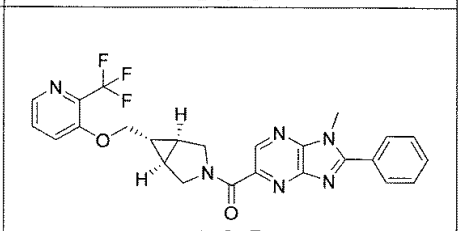
１０２



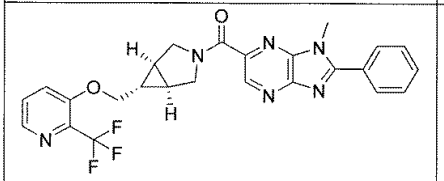
１０３



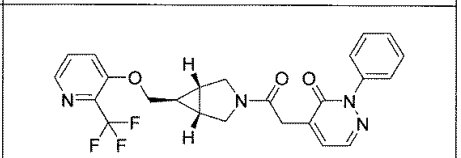
１０４



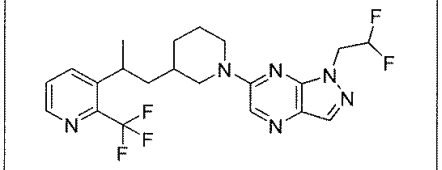
１０５



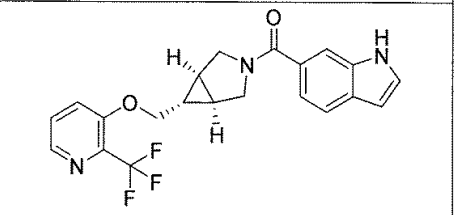
１０６



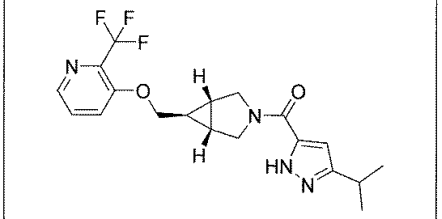
１０７



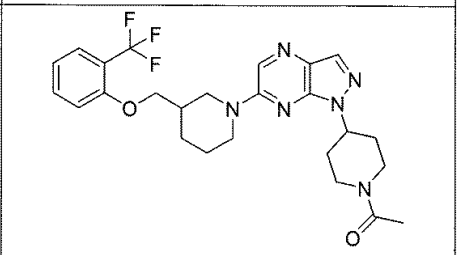
１０８



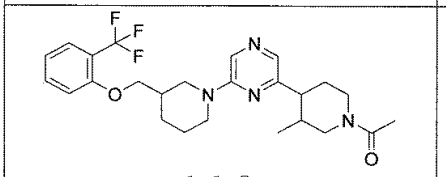
１０９



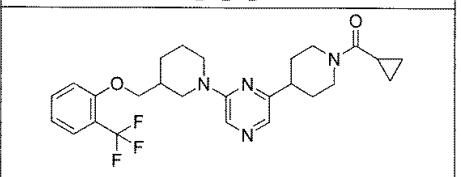
１１０



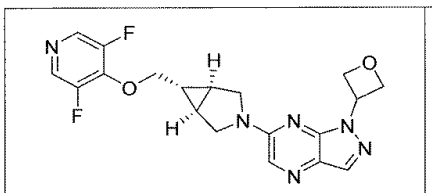
１１１



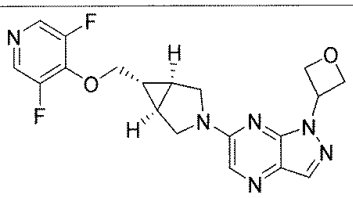
１１２



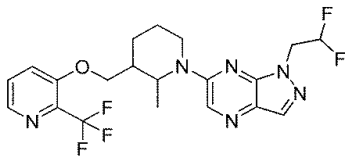
１１３



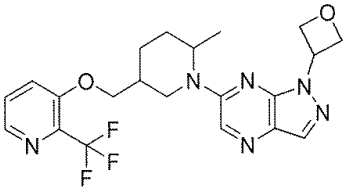
1 1 4



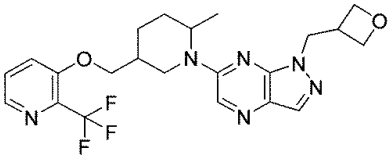
1 1 5



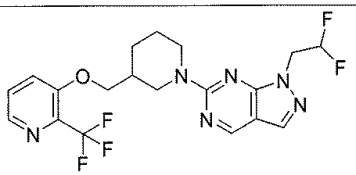
1 1 6



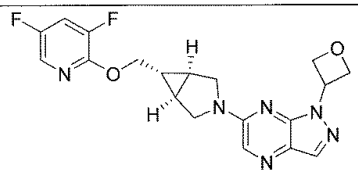
1 1 7



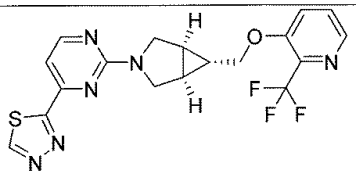
1 1 8



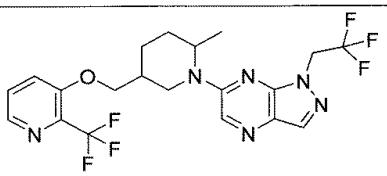
1 1 9



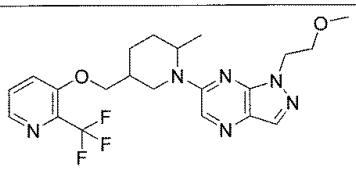
1 2 0



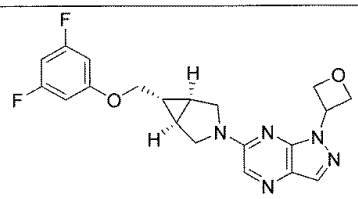
1 2 1



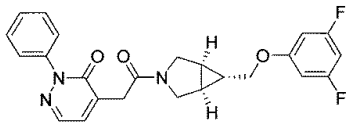
1 2 2



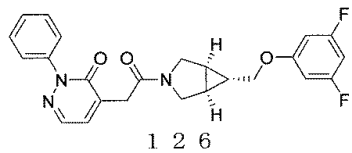
1 2 3



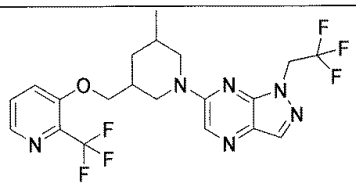
1 2 4



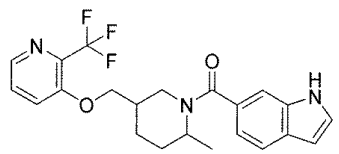
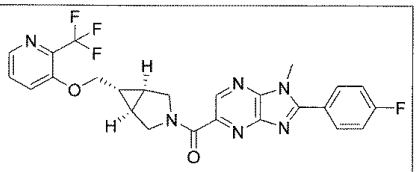
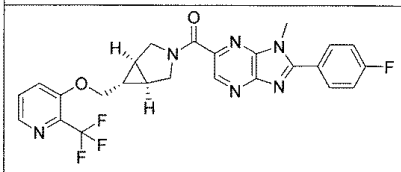
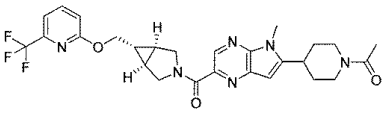
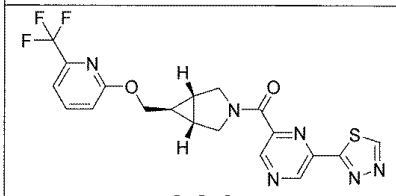
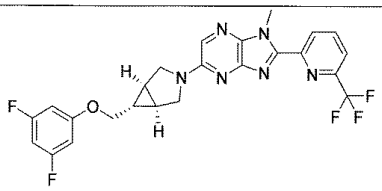
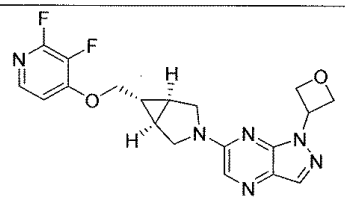
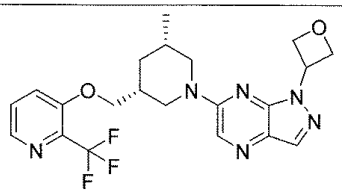
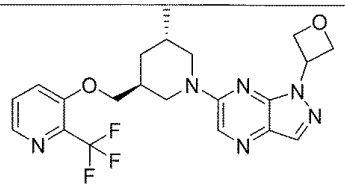
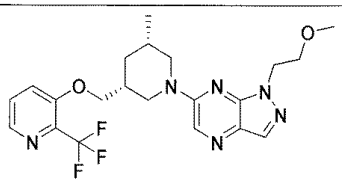
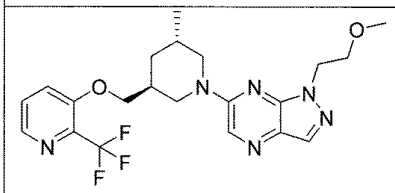
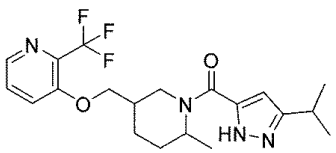
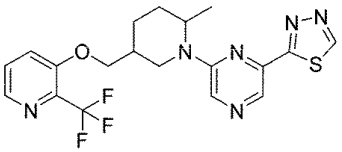
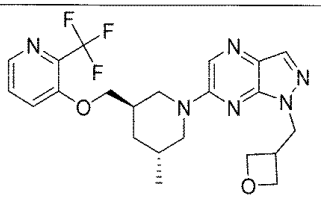
1 2 5

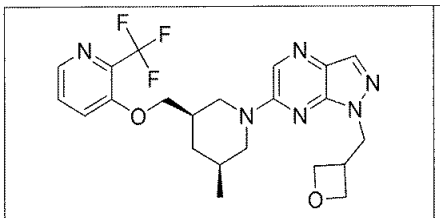


1 2 6

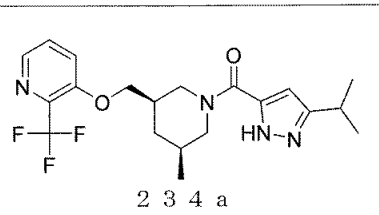


1 2 7

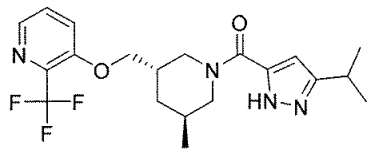
 1 2 8	 2 2 3
 2 2 4	 2 2 5
 2 2 6	 2 2 7
 2 2 8	 2 2 9 a
 2 2 9 b	 2 3 0 a
 2 3 0 b	 2 3 1
 2 3 2	 2 3 3 a



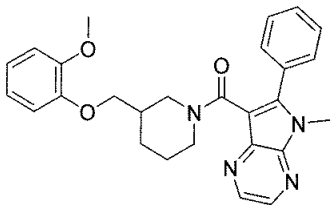
2 3 3 b



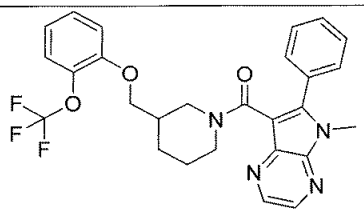
2 3 4 a



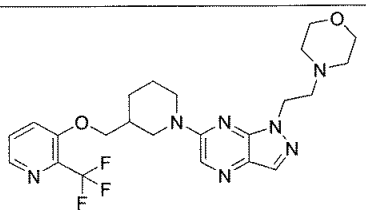
2 3 4 b



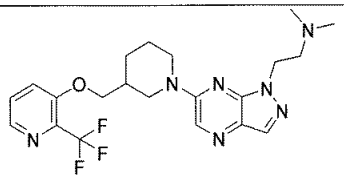
2 3 5



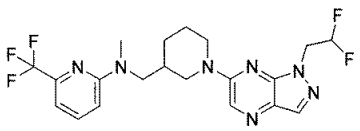
2 3 6



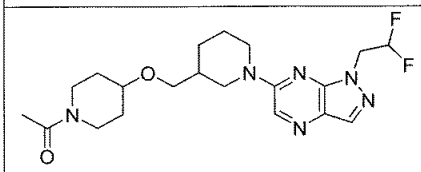
2 3 7



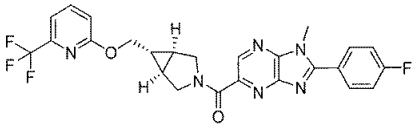
2 3 8



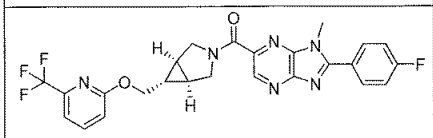
2 3 9



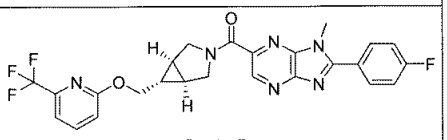
2 4 0



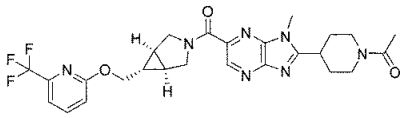
2 4 1



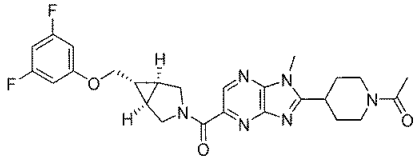
2 4 2



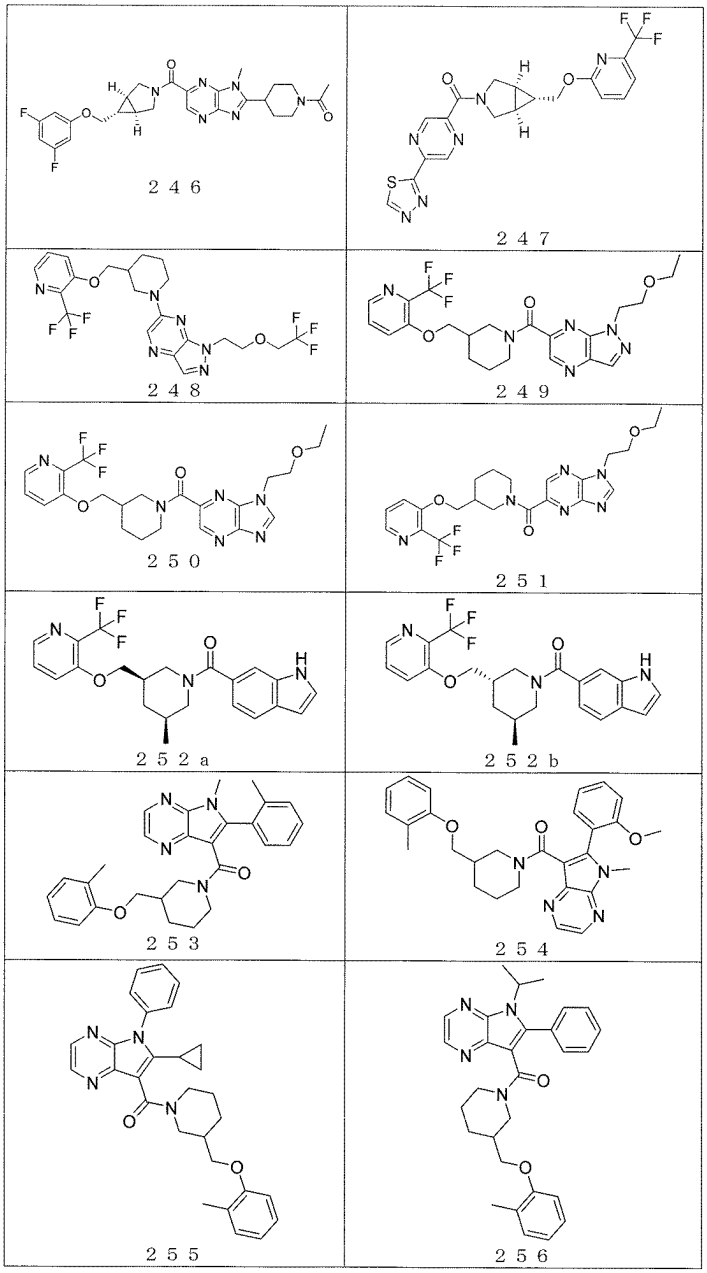
2 4 3

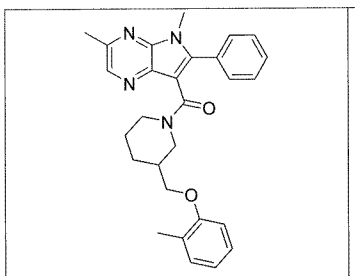


2 4 4

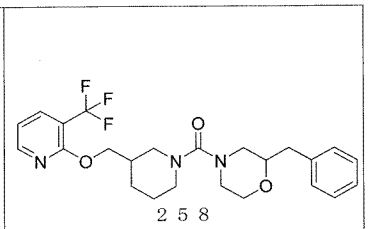


2 4 5

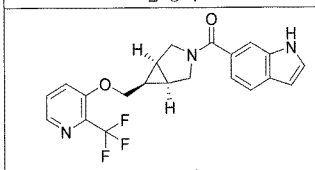

246
247
248
249
250
251
252a
252b
253
254
255
256



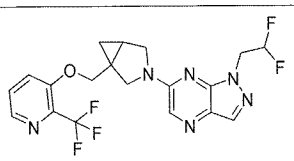
257



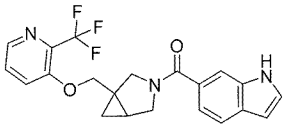
258



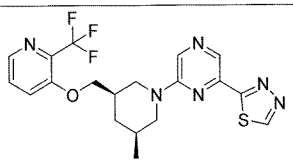
259



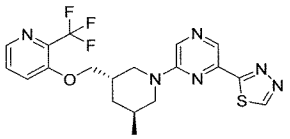
260



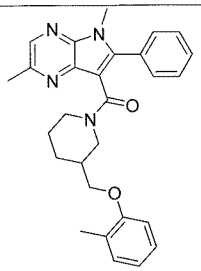
261



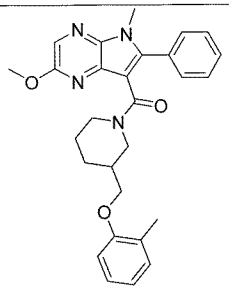
262a



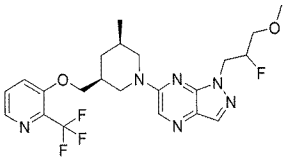
262b



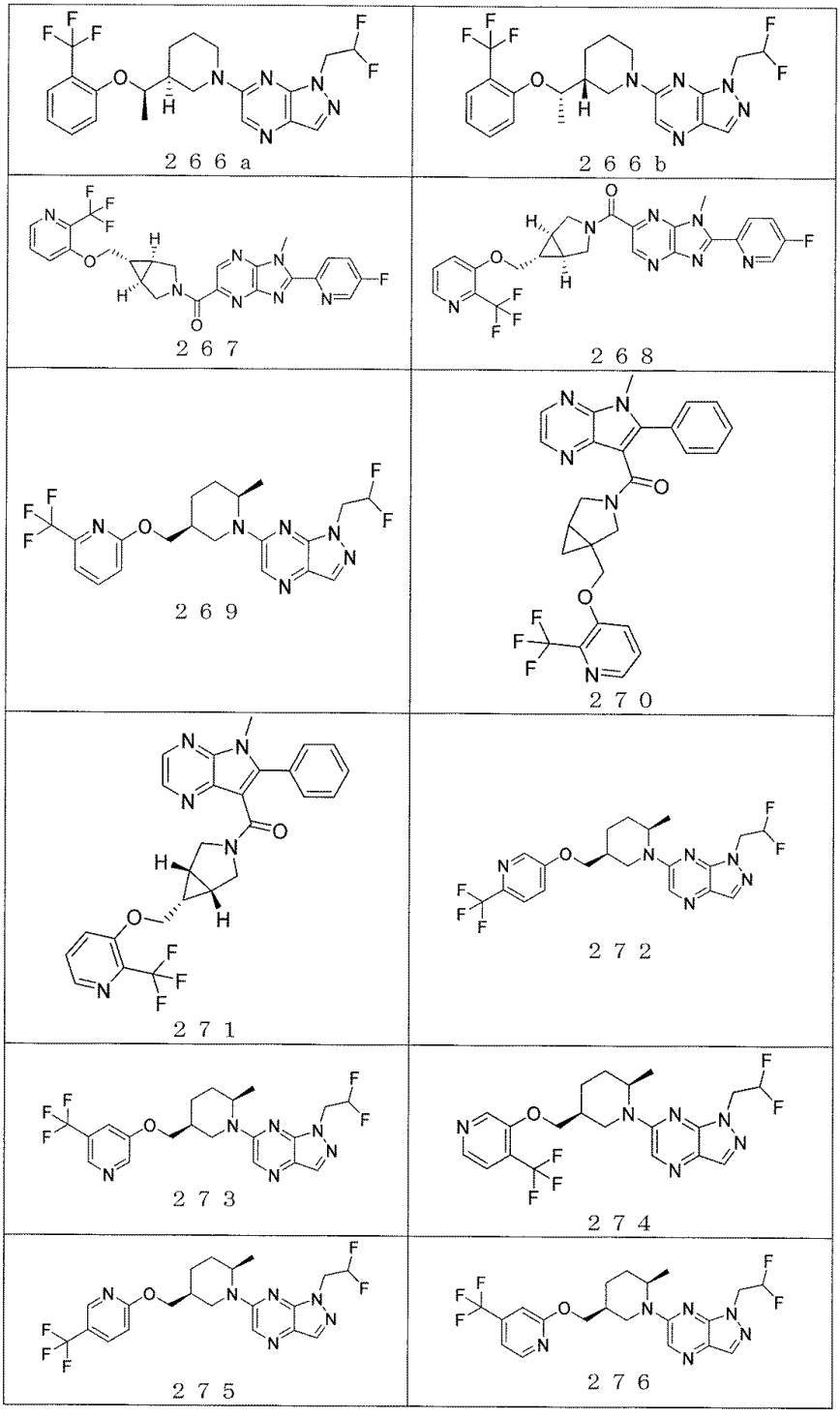
263

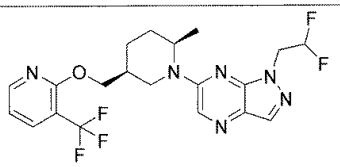
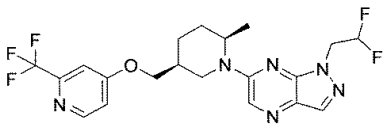
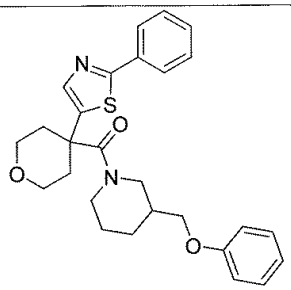
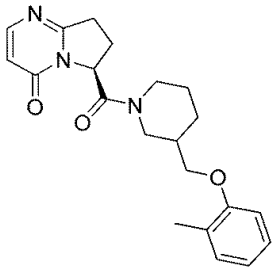
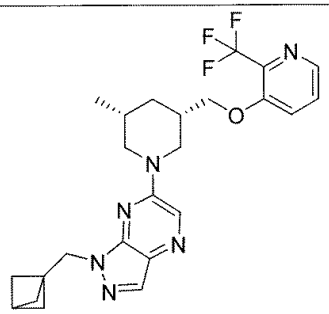
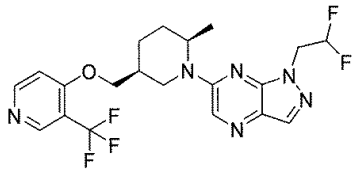
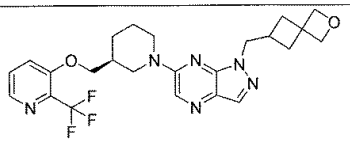
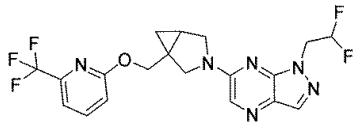
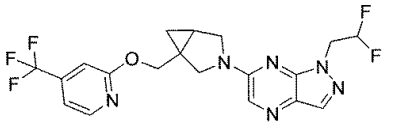
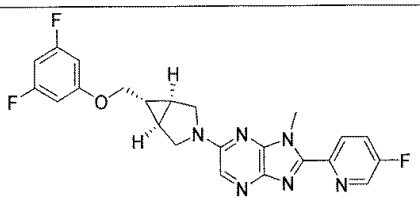
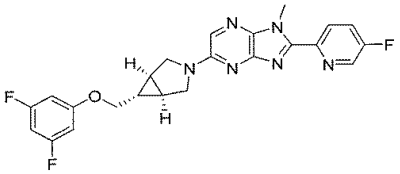
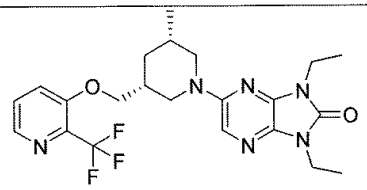


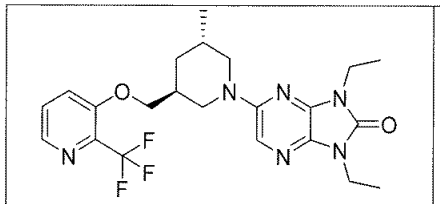
264



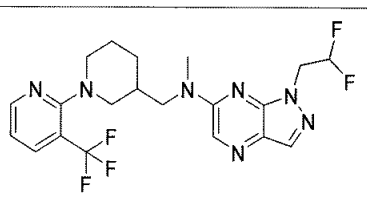
265


266a
266b
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276

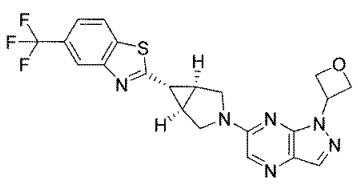
 277	 278
 279	 280
 281	 282
 283	 284
 285	 286
 287	 288a



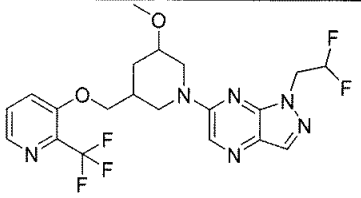
288b



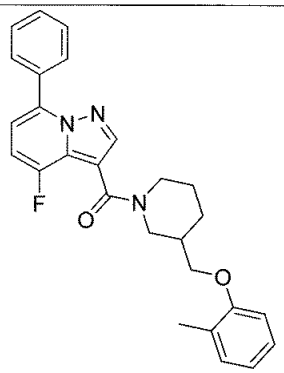
289



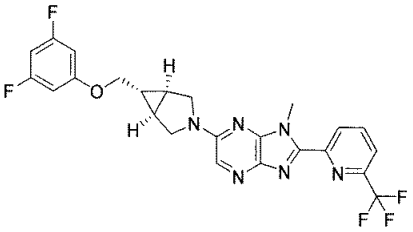
290



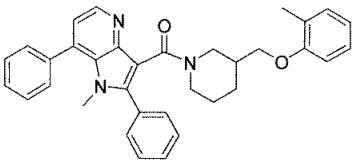
291



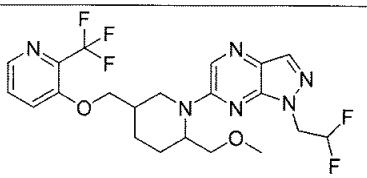
292



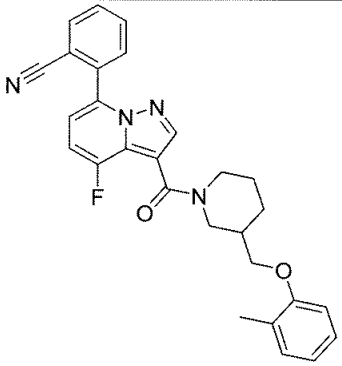
293



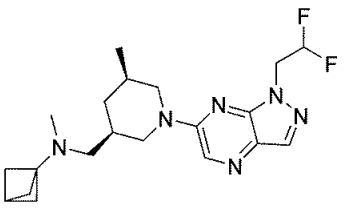
294



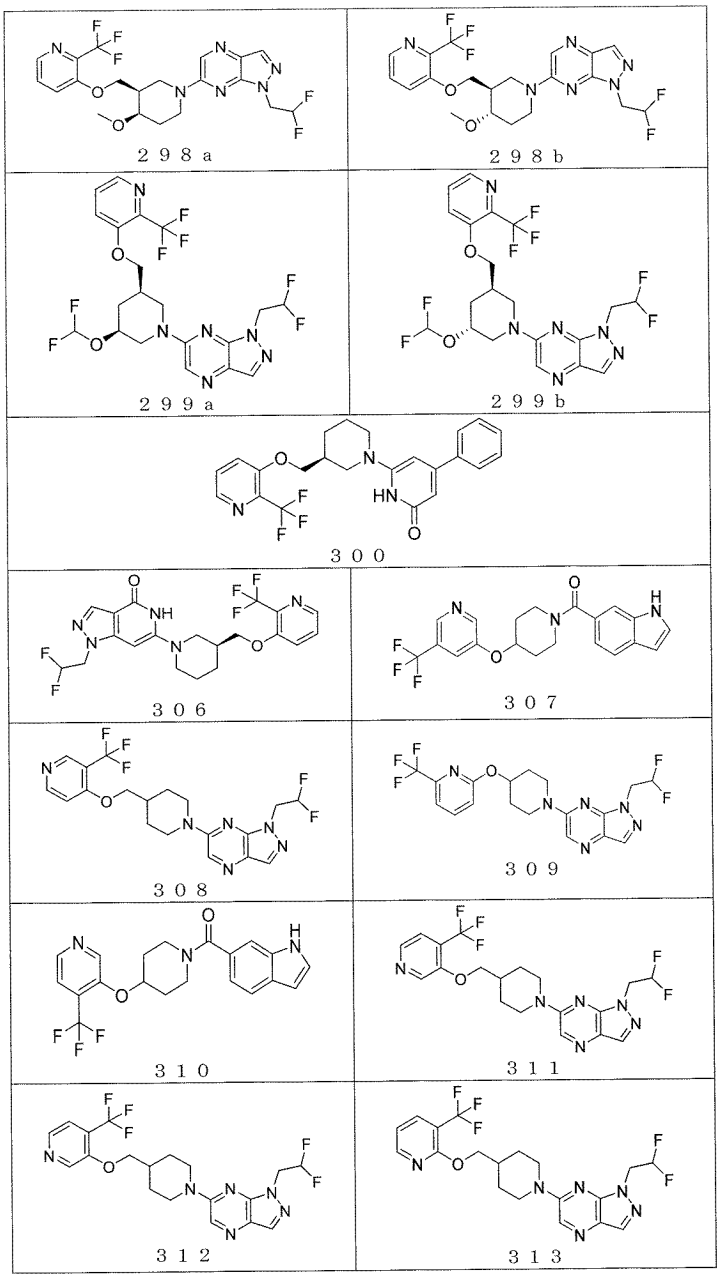
295

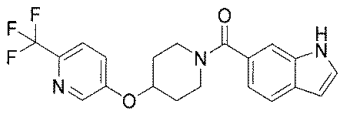
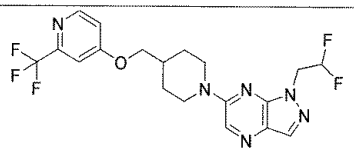
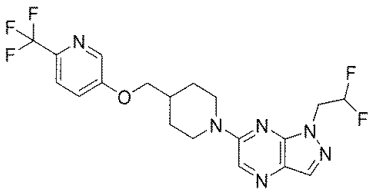
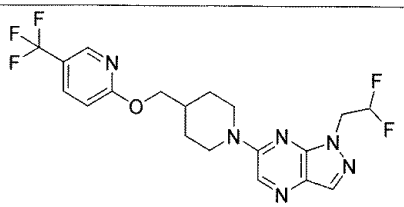
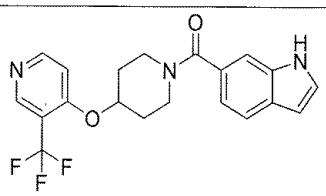
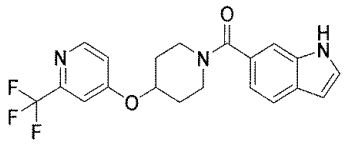
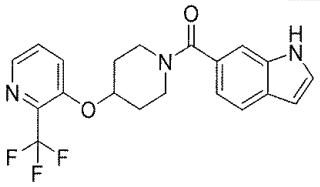
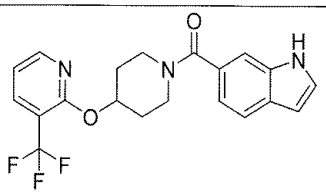
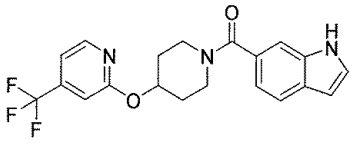
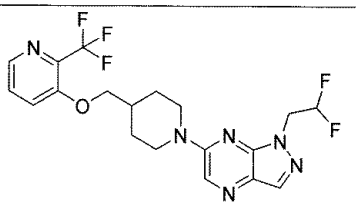
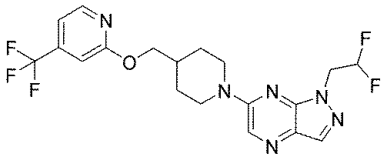
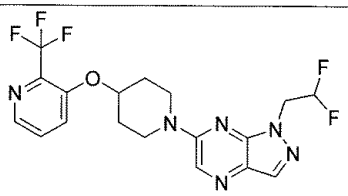
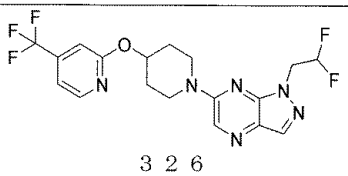
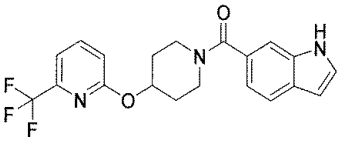


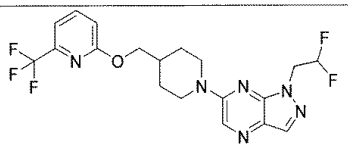
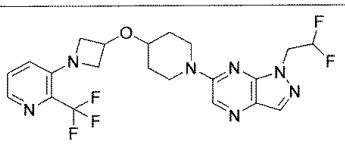
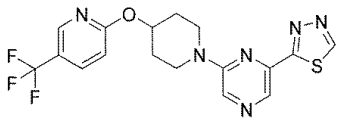
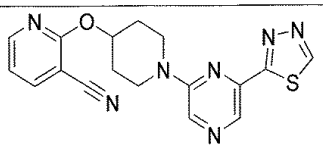
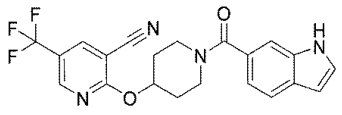
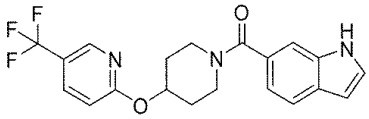
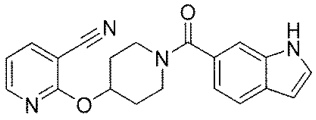
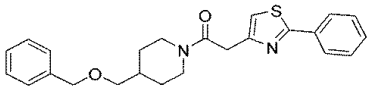
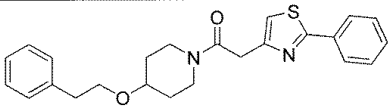
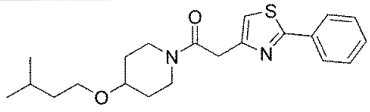
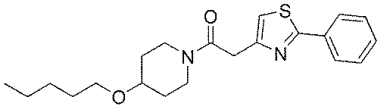
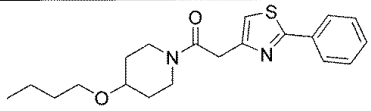
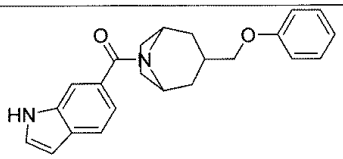
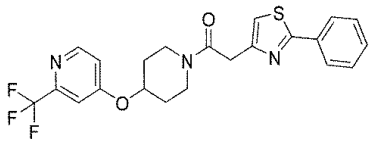
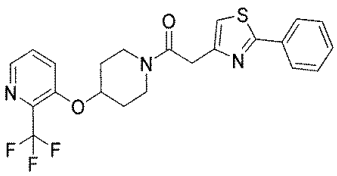
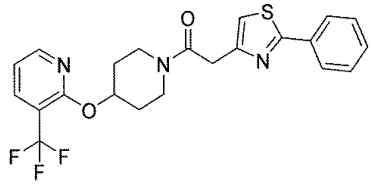
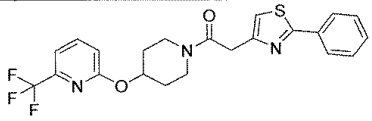
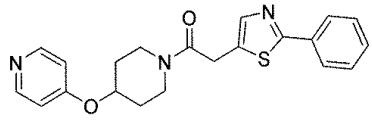
296

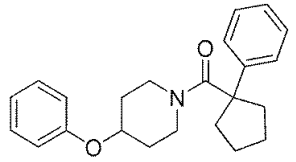
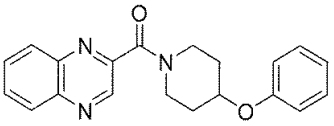
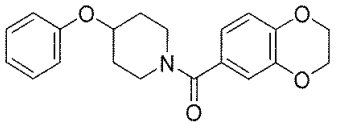
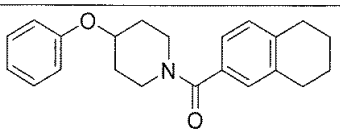
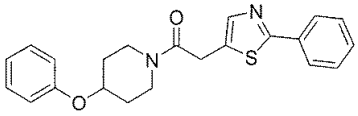
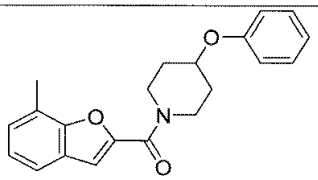
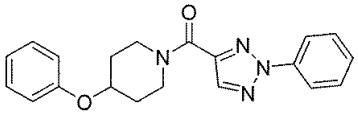
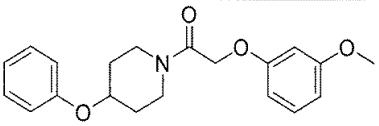
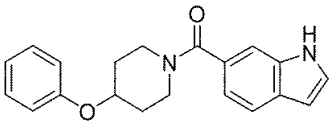
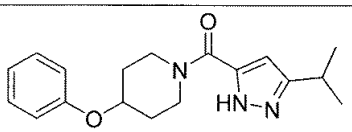
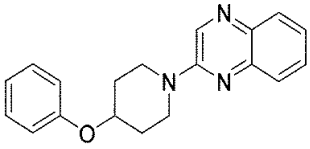
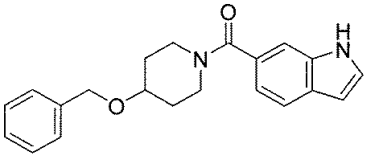
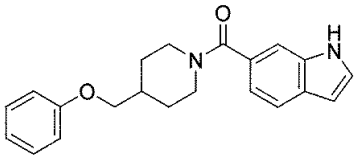
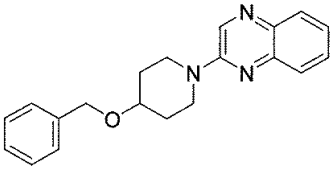
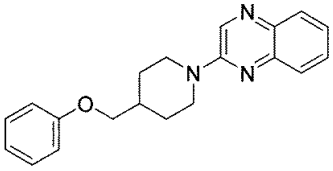


297


298a
298b
299a
299b
300
306
307
308
309
310
311
312
313

 3 1 4	 3 1 5
 3 1 6	 3 1 7
 3 1 8	 3 1 9
 3 2 0	 3 2 1
 3 2 2	 3 2 3
 3 2 4	 3 2 5
 3 2 6	 3 2 7

 328	 329
 330	 331
 332	 333
 334	 335
 336	 337
 338	 339
 340	 399
 400	 401
 402	 403

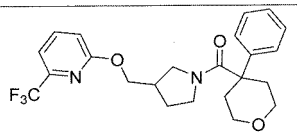
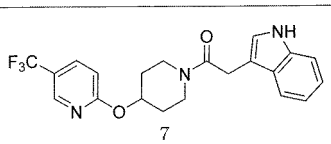
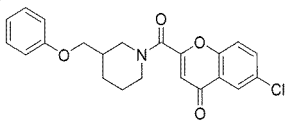
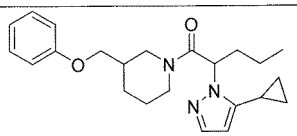
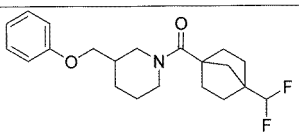
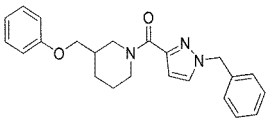
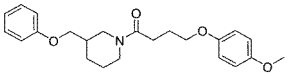
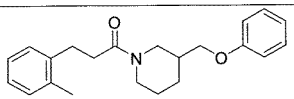
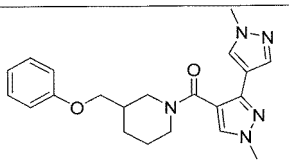
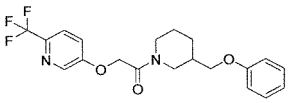
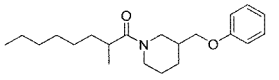
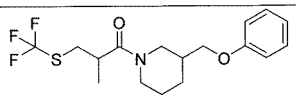
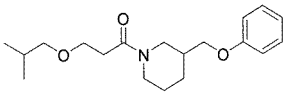
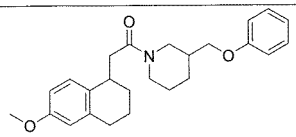
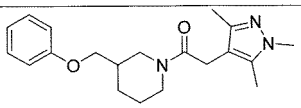
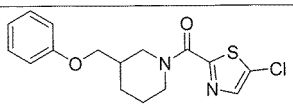
 404	 405
 406	 407
 408	 409
 410	 411
 412	 413
 414	 415
 416	 417
 418	

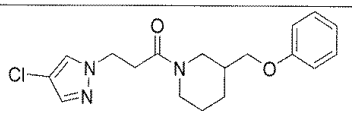
【０２２２】

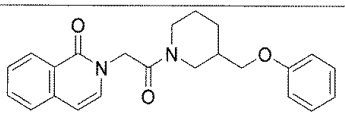
特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、表２の化合物、又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグである。特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、表２の化合物の１つ又は複数、又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグではない。

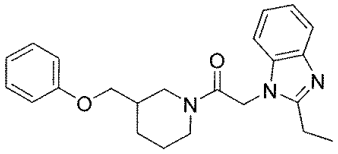
【表３】

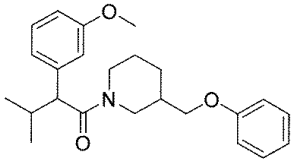
表２．

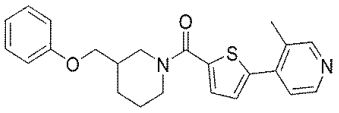
 6	 7
 8	 9
 １０	 １１
 １２	 １２９
 １３０	 １３１
 １３２	 １３３
 １３４	 １３５
 １３６	 １３７

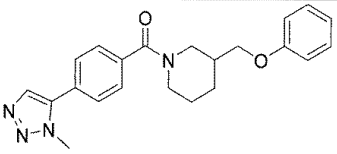

138

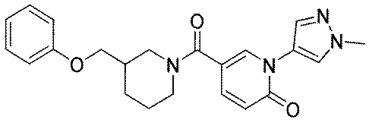

139

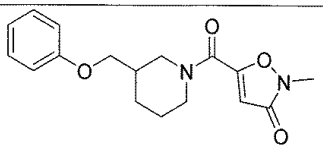

140

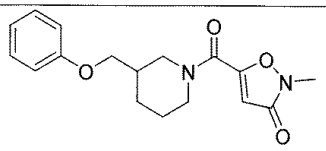

141

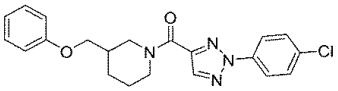

142

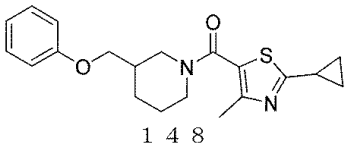

143

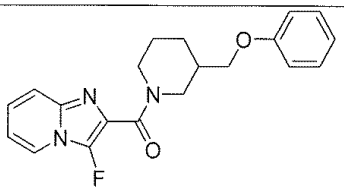

144

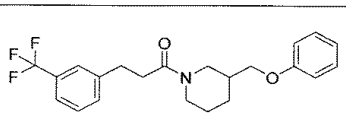

145

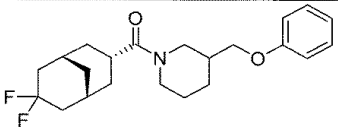

146

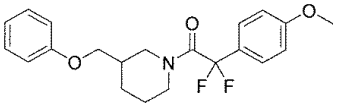

147

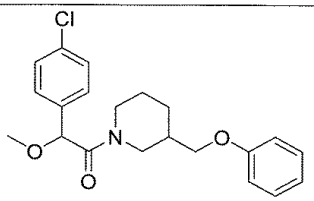

148

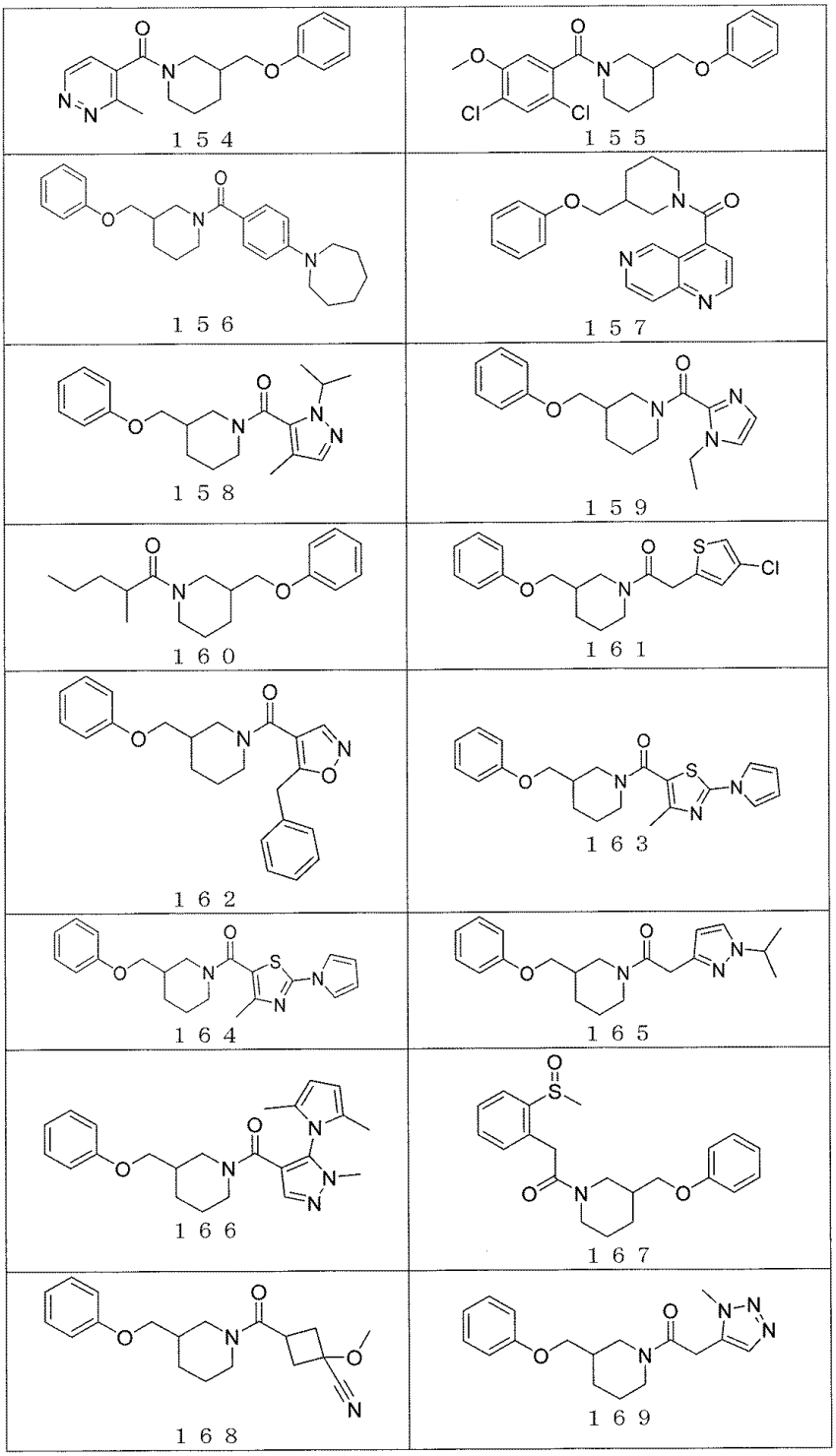

149

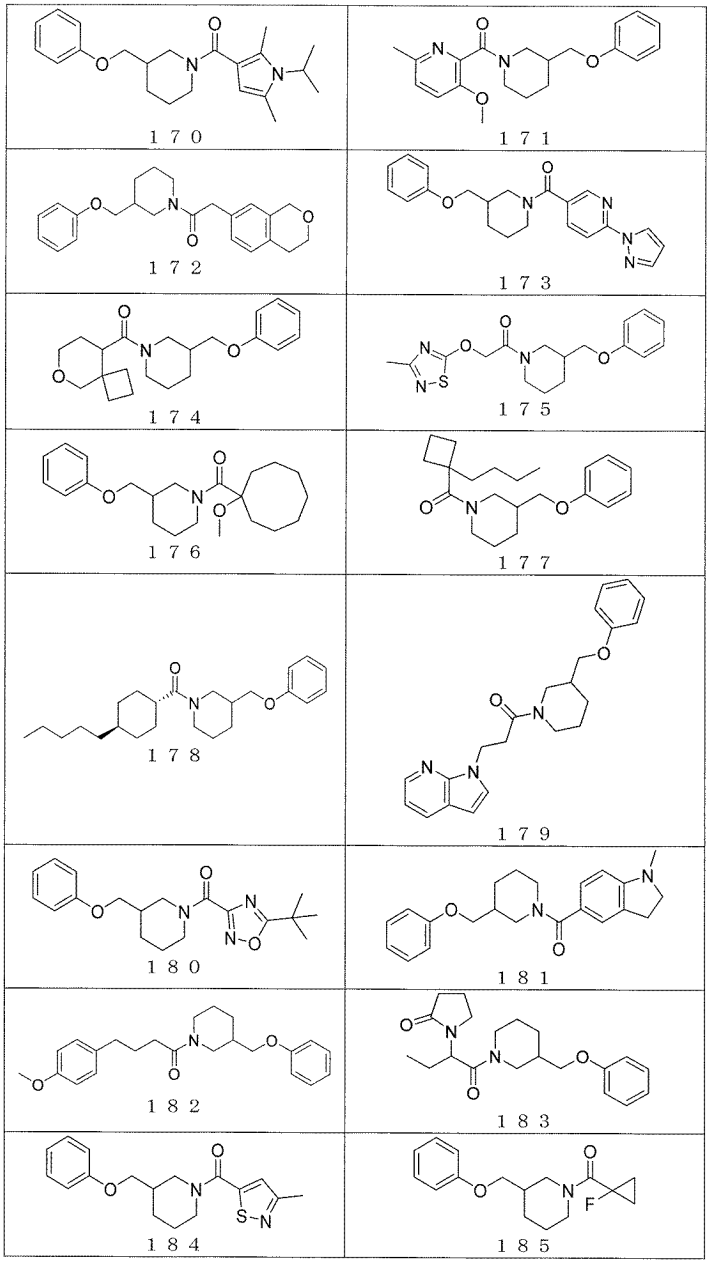

150

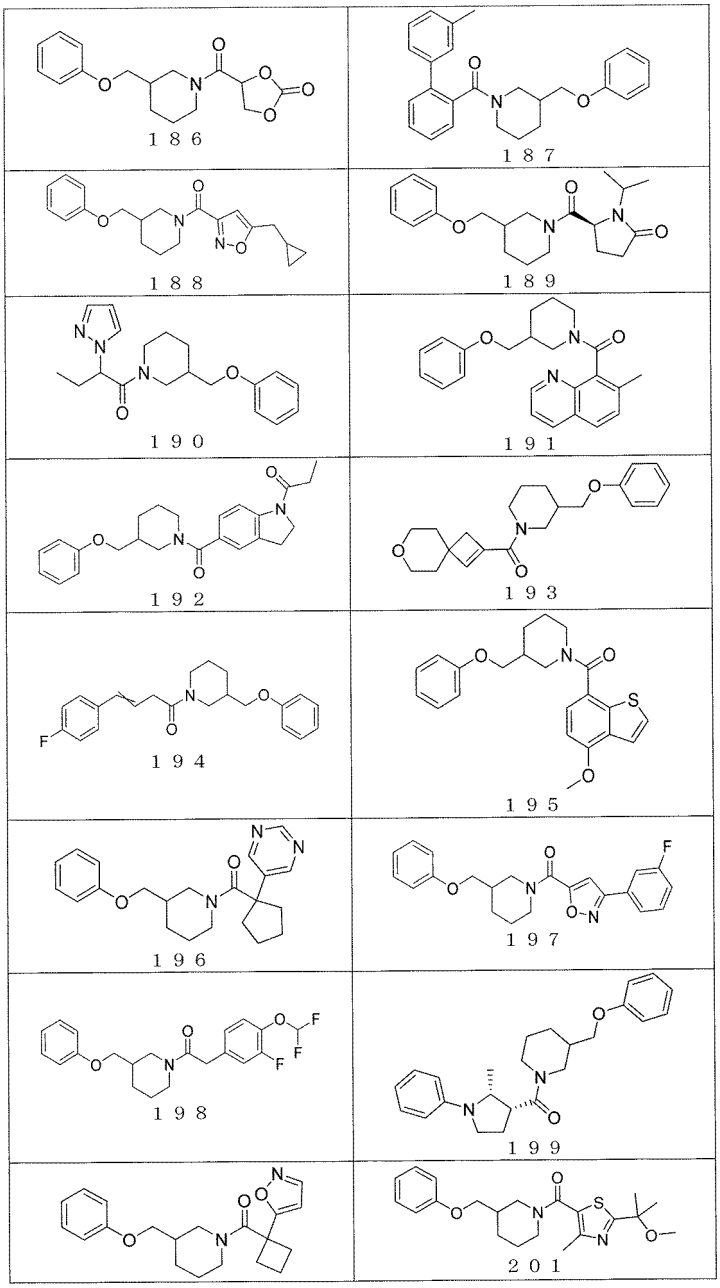

151

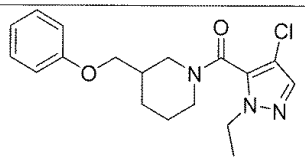
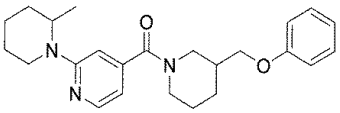
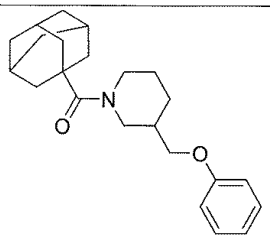
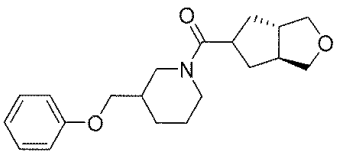
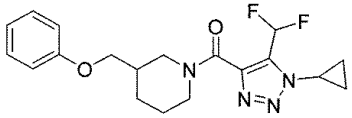
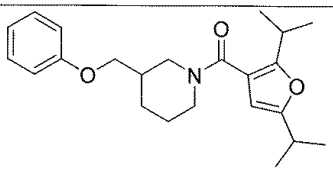
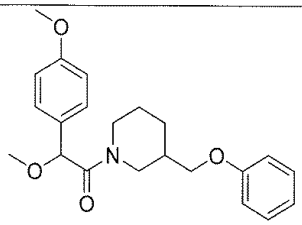
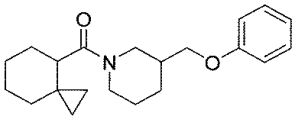
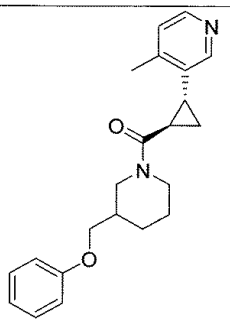
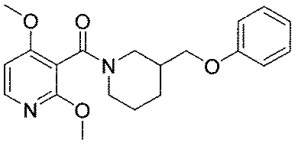
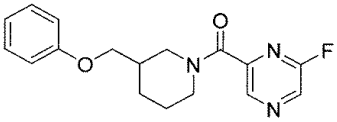
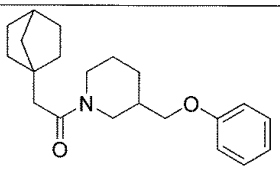

152

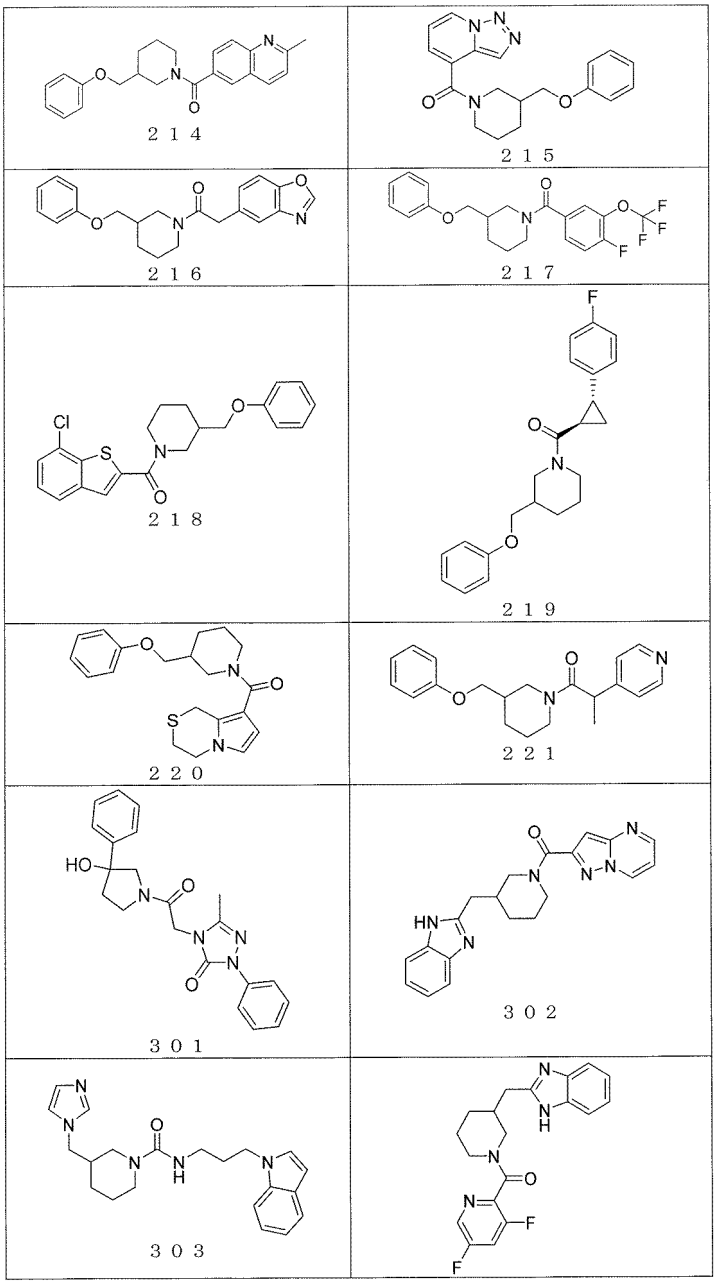

153

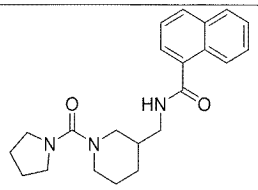
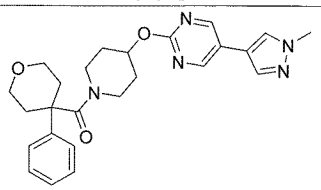
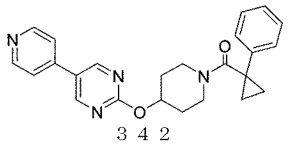
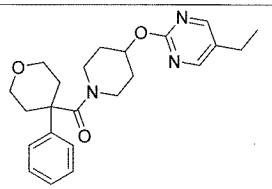
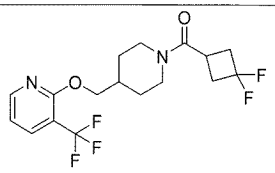
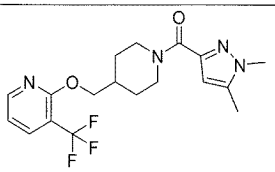
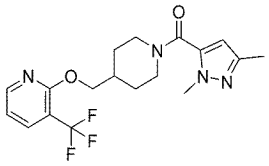
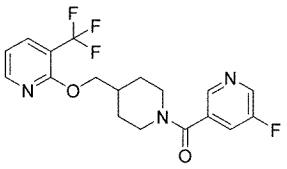
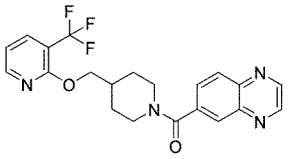
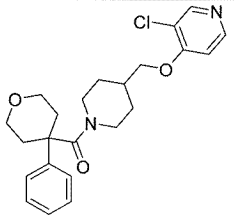
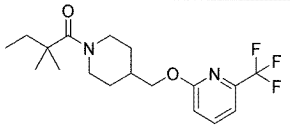
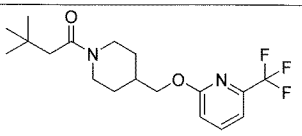

154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169

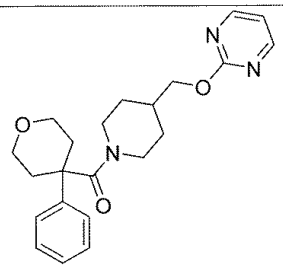
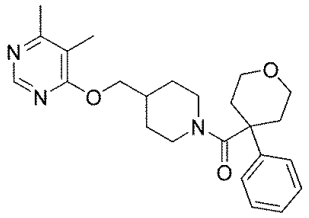
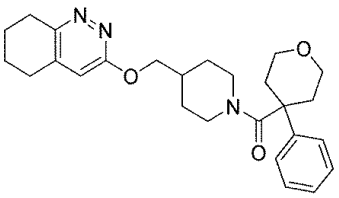
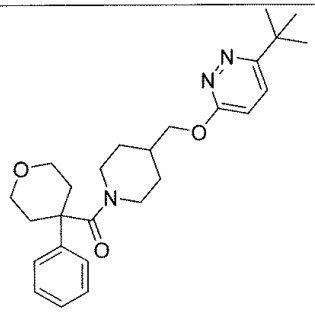
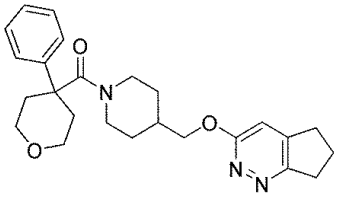
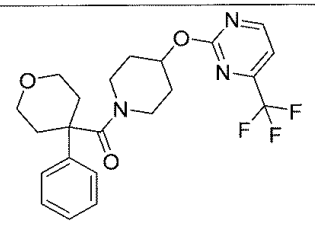
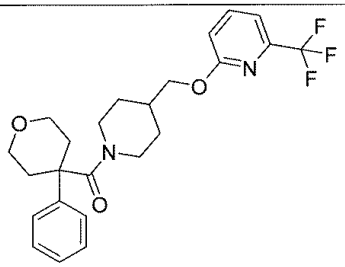
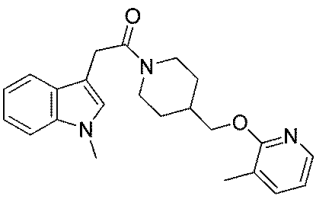
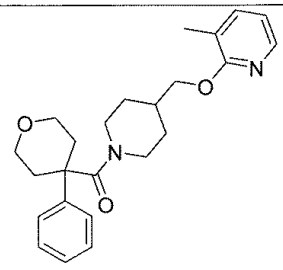
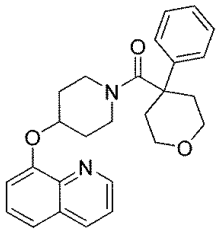

170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185

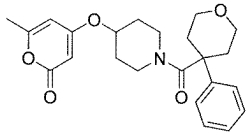
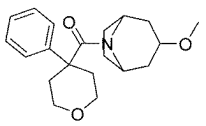
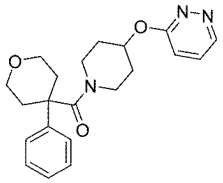
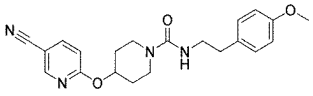
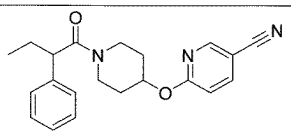
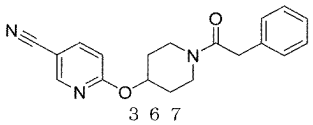
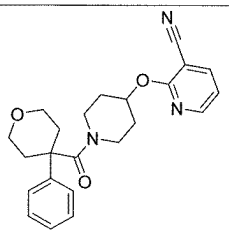
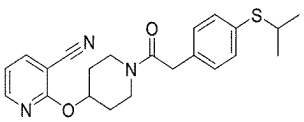
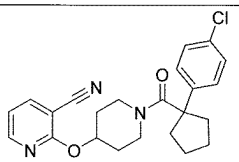
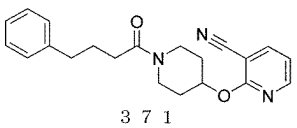
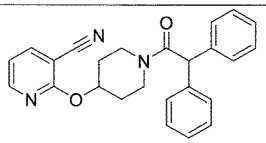
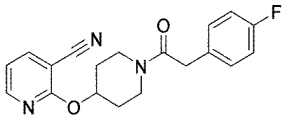
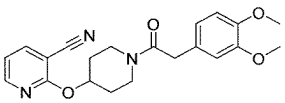
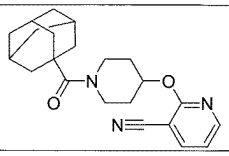

186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
201

200	
 202	 203
 204	 205
 206	 207
 208	 209
 210	 211
 212	 213


214
215
216
217
218
219
220
221
301
302
303

	304
 305	 341
 342	 343
 344	 345
 346	 347
 348	 349
 350	 351

 3 5 2	 3 5 3
 3 5 4	 3 5 5
 3 5 6	 3 5 7
 3 5 8	 3 5 9
 3 6 0	 3 6 1

 362	 363
 364	 365
 366	 367
 368	 369
 370	 371
 372	 373
 374	

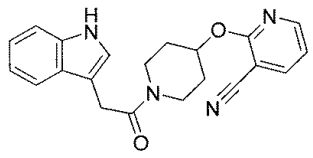
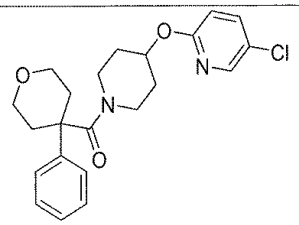
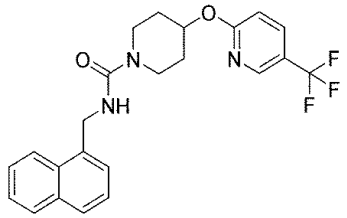
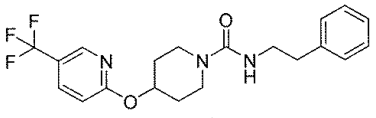
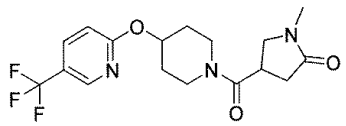
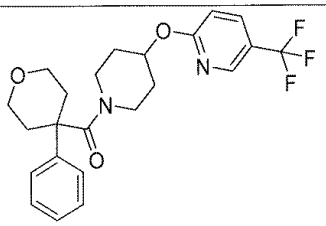
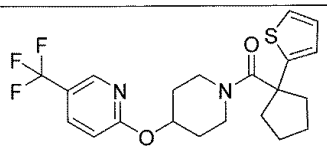
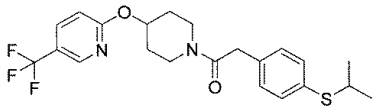
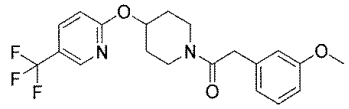
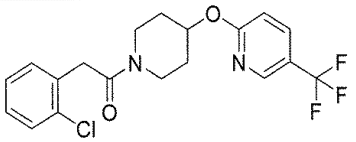
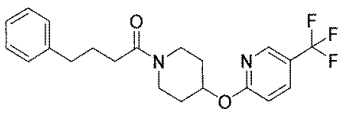
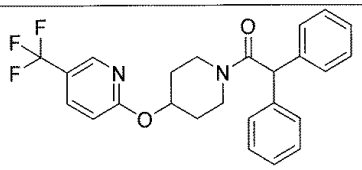
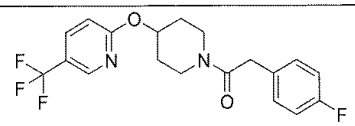
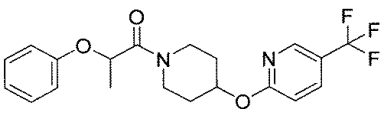
10

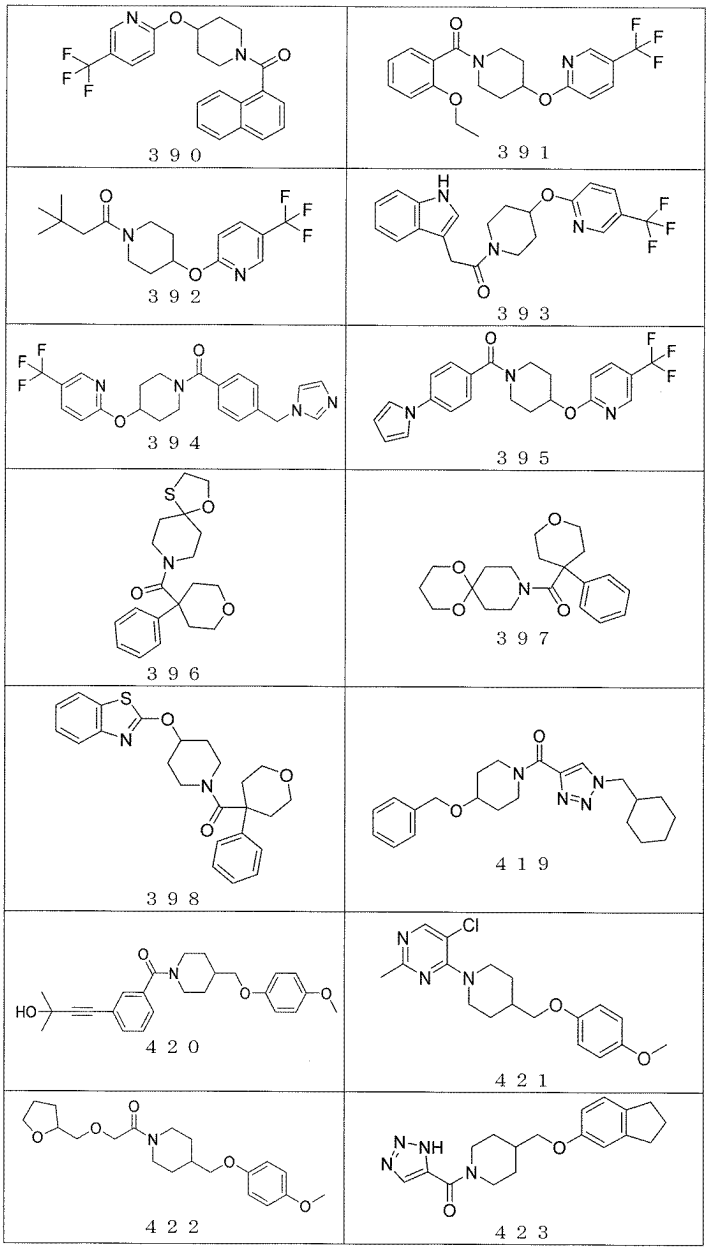
20

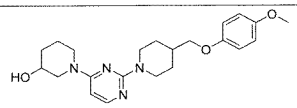
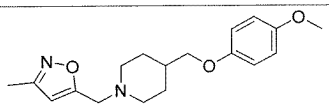
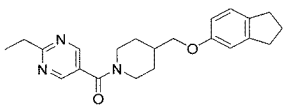
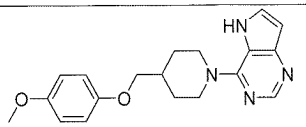
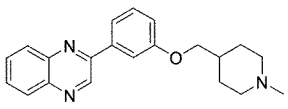
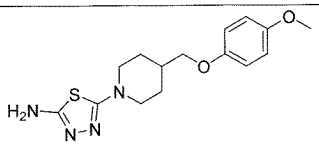
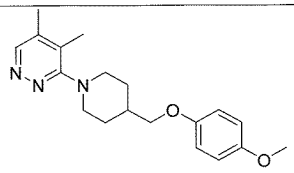
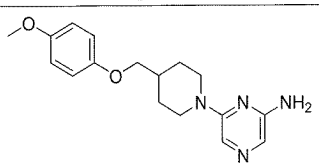
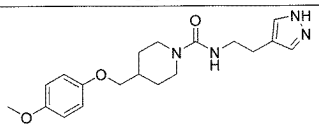
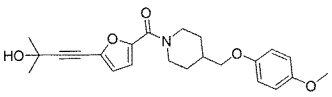
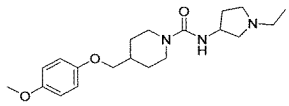
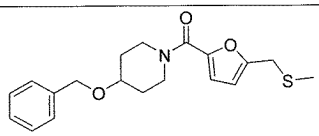
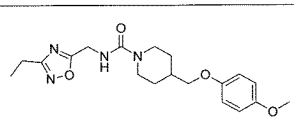
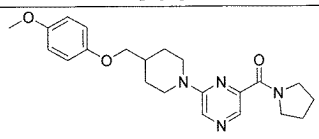
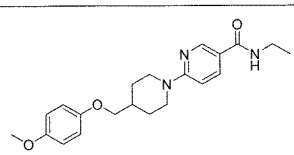
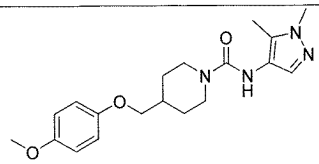
30

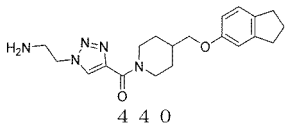
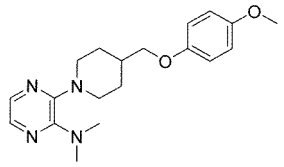
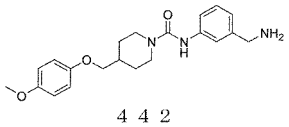
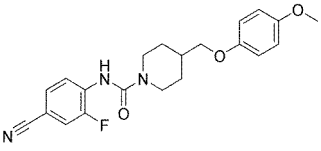
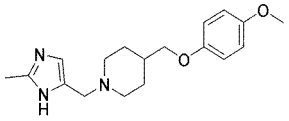
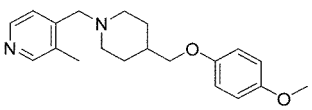
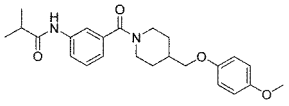
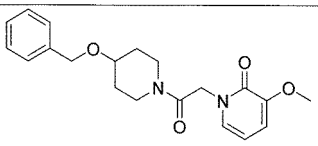
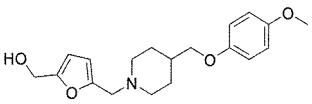
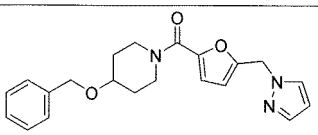
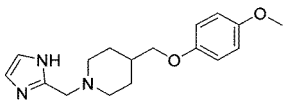
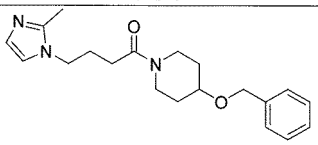
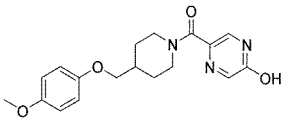
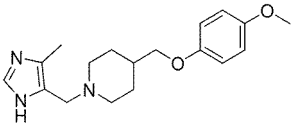
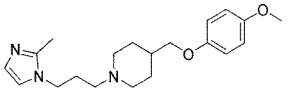
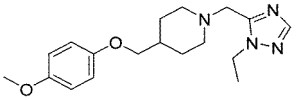
40

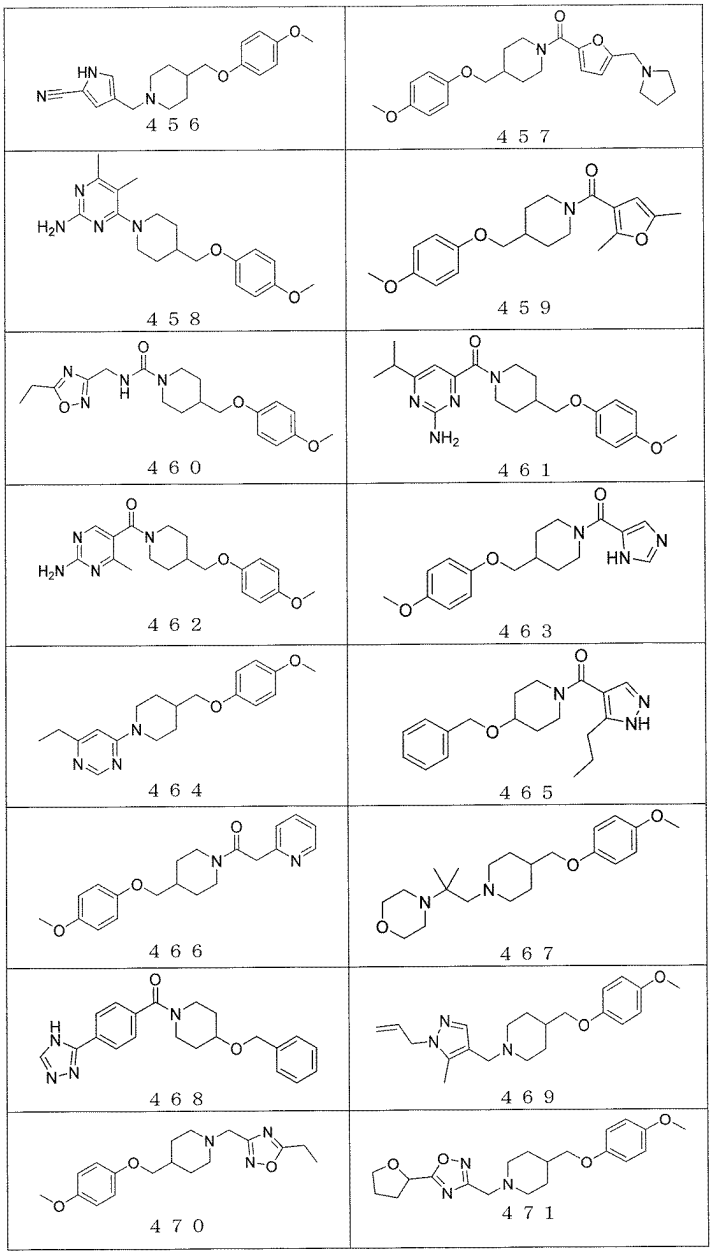
50

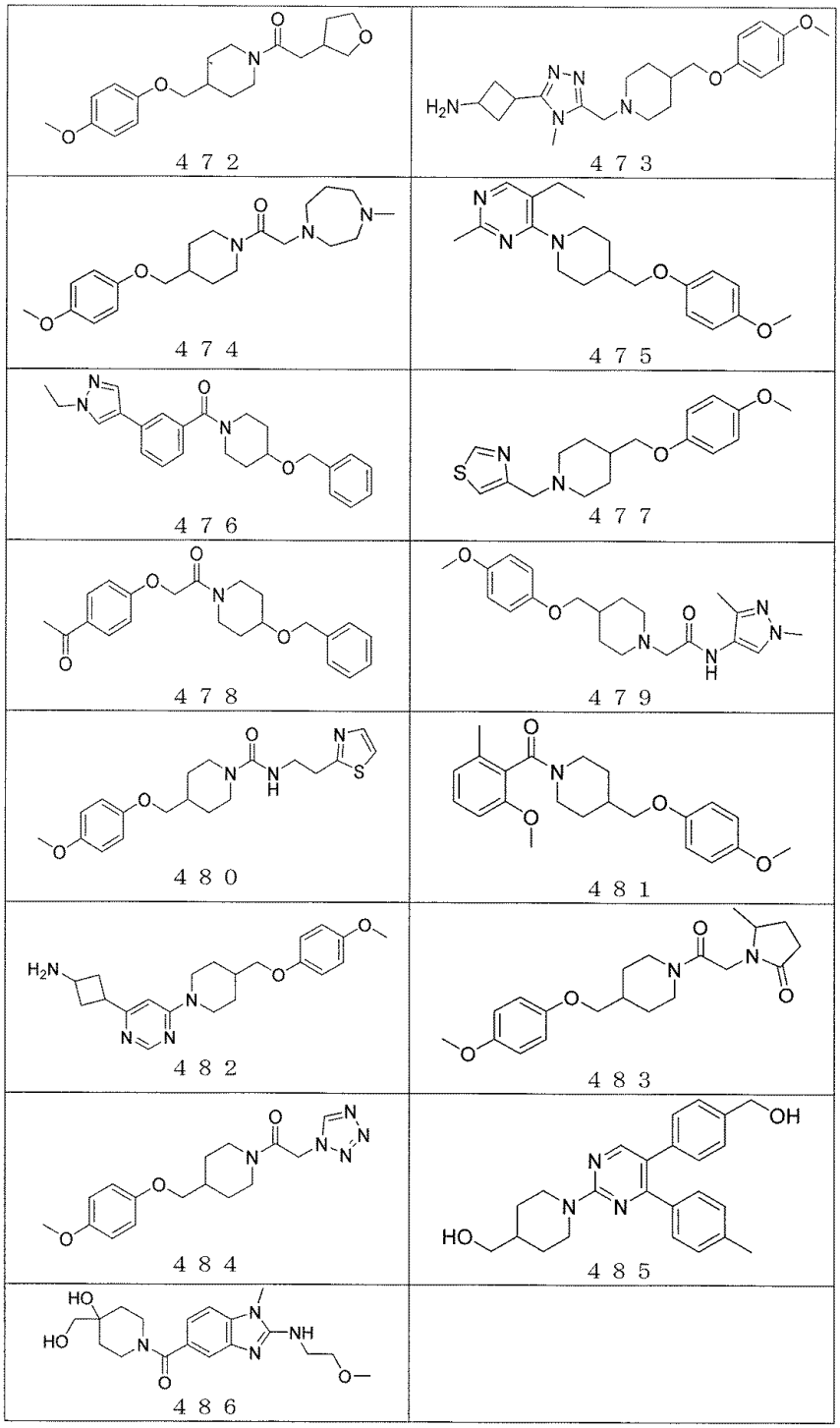
	375
 376	 377
 378	 379
 380	 381
 382	 383
 384	 385
 386	 387
 388	 389


390
391
392
393
394
395
396
397
398
419
420
421
422
423

 424	 425
 426	 427
 428	 429
 430	 431
 432	 433
 434	 435
 436	 437
 438	 439

 440	 441
 442	 443
 444	 445
 446	 447
 448	 449
 450	 451
 452	 453
 454	 455


456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471



【０２２３】

特定の実施形態では、提供される化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物）は、１００，０００ｎＭ未満、５０，０００ｎＭ未満、２０，０００ｎＭ未満、１０，０００ｎＭ未満、５，０００ｎＭ未満、２，５００ｎＭ未満、１，０００ｎＭ未満、９００ｎＭ未満、８００ｎＭ未満、７００ｎＭ未満、６００ｎＭ未満、５００ｎＭ未満、４００ｎＭ未満、３００ｎＭ未満、２００ｎＭ未満、１００ｎＭ未満、９０ｎＭ未満、８０ｎＭ未満、７０ｎＭ未満、６０ｎＭ未満、５０ｎＭ未満、４０ｎＭ未満、３０ｎＭ未満、２０ｎＭ未満、１０ｎＭ未満、５ｎＭ未満、４ｎＭ未満、３ｎＭ未満、２ｎＭ未満、又は１ｎＭ未満のEC_{50}でＧＣａｓｅを活性化する。

【０２２４】
医薬組成物、キット、及び投与
本開示は、開示される化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物）、又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグ、及び場合により薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、式（Ｉ）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。
【０２２５】
特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、医薬組成物中に有効量で提供される。特定の実施形態では、有効量は治療有効量である。特定の実施形態では、有効量は、予防有効量である。特定の実施形態では、有効量は、疾患又は障害を治療することを必要とする対象の疾患又は障害を治療するのに有効な量である。特定の実施形態では、有効量は、神経疾患又は障害を治療することを必要とする対象の神経疾患又は障害を治療するのに有効な量である。特定の実施形態では、有効量は、神経疾患又は障害を予防することを必要とする対象の神経疾患又は障害を予防するのに有効な量である。
【０２２６】
特定の実施形態では、有効量は、疾患（例えば、神経疾患又は障害）を発症するリスクを低下させることを必要とする対象において疾患（例えば、神経疾患又は障害）を発症するリスクを低下させるのに有効な量である。
【０２２７】
特定の実施形態では、有効量は、対象、組織、生物学的試料又は細胞におけるＧＣａｓｅの活性を増加させるのに有効な量である。
【０２２８】
特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物を治療又は投与される対象は動物である。動物は、どちらの性別であってもよく、発達の任意の段階であってもよい。特定の実施形態では、本明細書中に記載される対象は、ヒトである。特定の実施形態では、対象は、非ヒト動物である。特定の実施形態では、対象は哺乳動物である。特定の実施形態では、対象は、非ヒト哺乳動物である。特定の実施形態では、対象は、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ又はヤギ等の家畜である。特定の実施形態では、対象は、イヌ又はネコ等のコンパニオンアニマルである。特定の実施形態では、対象は、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ又はヤギ等の家畜動物である。特定の実施形態では、対象は動物園動物である。別の実施形態では、対象は、げっ歯類（例えば、マウス、ラット）、イヌ、ブタ、又は非ヒト霊長類等の研究動物である。特定の実施形態では、動物は遺伝子操作された動物である。特定の実施形態では、動物はトランスジェニック動物（例えば、トランスジェニックマウス及びトランスジェニックブタ）である。特定の実施形態では、対象は、魚又は爬虫類である。
【０２２９】
特定の実施形態では、有効量は、ＧＣａｓｅの活性を少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約１００％、少なくとも約１５０％、少なくとも約２００％、少なくとも約２５０％、少なくとも約３００％、少なくとも約４００％、少なくとも約５００％、又は少なくとも約１０００％増加させるのに有効な量である。特定の実施形態では、有効量は、本段落に記載の割合と本段落に記載の別の割合との間の範囲（両端を含む）だけＧＣａｓｅの活性を増加させるのに有効な量である。
【０２３０】
本開示は、ＧＣａｓｅ関連疾患又は障害の処置を必要とする対象においてＧＣａｓｅ関連疾患又は障害を処置する際に使用するための、ＧＣａｓｅと相互作用する（例えば、活性化する）化合物を含む医薬組成物を提供する。本開示は、ＧＣａｓｅの異常な活性に関連する疾患又は障害の処置を必要とする対象においてＧＣａｓｅの異常な活性に関連する

疾患又は障害を処置する際に使用するための、ＧＣａｓｅと相互作用する（例えば、活性化する）化合物を含む医薬組成物を提供する。本開示は、変異ＧＣａｓｅに関連する疾患又は障害の処置を必要とする対象において変異ＧＣａｓｅに関連する疾患又は障害を処置する際に使用するための、ＧＣａｓｅと相互作用する（例えば、活性化する）化合物を含む医薬組成物を提供する。

【０２３１】

特定の実施形態では、組成物は、疾患又は障害の治療に使用するためのものである。特定の実施形態では、組成物は、神経疾患又は障害の治療に使用するためのものである。特定の実施形態では、組成物は、ゴーシェ病又はパーキンソン病の治療に使用するためのものである。特定の実施形態では、組成物は、ゴーシェ病の治療に使用するためのものである。特定の実施形態では、組成物は、パーキンソン病の治療に使用するためのものである。

【０２３２】

本明細書に記載される化合物又は組成物は、１つ又は複数の追加の医薬剤（例えば、治療的及び／又は予防的に活性な薬剤）と組み合わせて投与することができる。化合物又は組成物は、それらの活性（例えば、疾患の処置を必要とする対象における疾患の処置、疾患の予防を必要とする対象における疾患の予防、及び／又は疾患の発症リスクの低減を必要とする対象における疾患の発症リスクの低減における活性（例えば、効力及び／又は有効性））を改善し、生物学的利用能を改善し、安全性を改善し、薬物耐性を低減し、代謝を低減及び／若しくは改変し、排泄を阻害し、並びに／あるいは対象又は細胞における分布を改変する追加の医薬剤と組み合わせて投与することができる。使用される治療は、同じ障害に対して所望の効果を達成することができ、及び／又は異なる効果を達成することができることも理解されよう。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物及び追加の医薬剤を含む本明細書に記載の医薬組成物は、化合物及び追加の医薬剤の一方を含むが両方を含まない医薬組成物にはない相乗効果を示す。

【０２３３】

化合物又は組成物は、例えば併用療法として有用であり得る１つ又は複数の追加の医薬剤と同時、前又は後に投与することができる。医薬剤には、治療活性剤が含まれる。医薬剤には、予防活性剤も含まれる。医薬剤には、薬物化合物（例えば、Ｃｏｄｅ　ｏｆ　Ｆｅｄｅｒａｌ　Ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎｓ（ＣＦＲ）に規定されているように、Ｕ．Ｓ．Ｆｏｏｄ　ａｎｄ　Ｄｒｕｇ　Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎによってヒト又は獣医学的使用について承認された化合物）、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖類、オリゴ糖類、多糖類、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチド又はタンパク質、タンパク質に連結された小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、及び細胞等の有機小分子が含まれる。特定の実施形態では、追加の医薬剤は、疾患（例えば、神経疾患又は障害）を治療及び／又は予防するのに有用な医薬剤である。各追加の医薬剤は、その医薬剤について決定された用量及び／又は時間スケジュールで投与することができる。追加の医薬剤はまた、互いに及び／又は本明細書に記載の化合物若しくは組成物と共に単回用量で投与されてもよく、又は異なる用量で別々に投与されてもよい。レジメンで使用する特定の組み合わせは、本明細書に記載の化合物と追加の医薬剤（複数可）との適合性並びに／又は達成される所望の治療効果及び／若しくは予防効果を考慮に入れる。一般に、追加の医薬剤（複数可）は、それらが個別に利用されるレベルを超えないレベルで組み合わせて利用されることが予想される。いくつかの実施形態では、組み合わせて利用されるレベルは、個別に利用されるレベルよりも低くなる。

【０２３４】

特定の実施形態では、化合物又は医薬組成物は固体である。特定の実施形態では、化合物又は医薬組成物は粉末である。特定の実施形態では、化合物又は医薬組成物を液体に溶解して溶液を作製することができる。特定の実施形態では、化合物又は医薬組成物を水に

溶解して水溶液を作製する。特定の実施形態では、医薬組成物は、親注射用の液体である。特定の実施形態では、医薬組成物は、経口投与用の液体（例えば、摂取）である。特定の実施形態では、医薬組成物は、静脈内注射用の液体（例えば、水溶液）である。特定の実施形態では、医薬組成物は、皮下注射用の液体（例えば、水溶液）である。

【０２３５】

適切な薬学的に許容される賦形剤を所望の投与量で製剤化した後、本開示の医薬組成物は、治療される疾患又は状態に応じて、ヒト及び他の動物に経口、非経口、大槽内、腹腔内、局所、口腔等で投与することができる。

【０２３６】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物は、（投与様式に応じて）１日又は数日間の１回又は複数回の用量投与で約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇを送達するのに十分な各医薬組成物の投与量レベルで経口的又は非経口的に投与される。特定の実施形態では、用量当たりの有効量は、所望の治療効果及び／又は予防効果を得るために、１日に１回又は複数回、１日当たり対象の体重の約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約０．１ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約０．５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇで変化する。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、所望の治療効果及び／又は予防効果を得るために、１日に１回又は複数回、１日当たり対象の体重の約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約０．１ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約０．５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇを送達するのに十分な投与量レベルであり得る。所望の投与量は、１日３回、１日２回、１日１回、１日おきに、３日毎に、毎週、２週間毎に、３週間毎に、又は４週間毎に送達され得る。特定の実施形態では、所望の投与量は、複数回投与（例えば、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、１１回、１２回、１３回、１４回又はそれを超える投与）を使用して送達され得る。特定の実施形態では、本明細書中に記載される組成物は、その薬剤が非特異的効果を引き起こす用量を下回る用量で投与される。

【０２３７】

特定の実施形態では、医薬組成物は、単位用量当たり約０．００１ｍｇ～約１０００ｍｇの用量で投与される。特定の実施形態では、医薬組成物は、単位用量当たり約０．０１ｍｇ～約２００ｍｇの用量で投与される。特定の実施形態では、医薬組成物は、単位用量当たり約０．０１ｍｇ～約１００ｍｇの用量で投与される。特定の実施形態では、医薬組成物は、単位用量当たり約０．０１ｍｇ～約５０ｍｇの用量で投与される。特定の実施形態では、医薬組成物は、単位用量当たり約０．０１ｍｇ～約１０ｍｇの用量で投与される。特定の実施形態では、医薬組成物は、単位用量当たり約０．１ｍｇ～約１０ｍｇの用量で投与される。

【０２３８】

本明細書に記載の医薬組成物は、薬理学の分野で公知の任意の方法によって調製することができる。一般に、そのような調製方法は、式（Ｉ）の化合物を含む組成物を担体及び／又は１つ若しくは複数の他の補助成分と会合させ、次いで、必要及び／又は望ましい場合、製品を所望の単回又は複数回投与単位に成形及び／又は包装する工程を含む。

【０２３９】

医薬組成物は、バルクで、単一単位用量として、及び／又は複数の単一単位用量として調製、包装及び／又は販売することができる。本明細書で使用される場合、「単位用量」は、所定量の活性成分を含む医薬組成物の別個の量である。有効成分の量は、一般に、対象に投与されるであろう有効成分の投与量及び／又はそのような投与量の好都合な割合、

例えばそのような投与量の半分又は１／３に等しい。

【０２４０】

本発明の医薬組成物中の活性成分、薬学的に許容される賦形剤、及び／又は任意の追加の成分の相対量は、治療される対象の同一性、サイズ、及び／又は状態に応じて、更に組成物が投与される経路に応じて変化する。例として、組成物は、０．１％～１００％（ｗ／ｗ）の活性成分を含み得る。

【０２４１】

提供される医薬組成物の製造に使用される薬学的に許容される賦形剤には、不活性希釈剤、分散剤及び／又は造粒剤、界面活性剤及び／又は乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存剤、緩衝剤、潤滑剤及び／又は油が含まれる。カカオバター及び坐剤ワックス等の賦形剤、着色剤、コーティング剤、甘味剤、香味料、及び芳香剤も組成物中に存在し得る。

【０２４２】

例示的な希釈剤には、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ラクトースナトリウム、スクロース、セルロース、微結晶セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉末化糖、及びそれらの混合物が含まれる。

【０２４３】

例示的な造粒剤及び／又は分散剤としては、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、粘土、アルギン酸、グアーガム、柑橘類パルプ、寒天、ベントナイト、セルロース及び木材製品、天然スポンジ、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、シリケート、炭酸ナトリウム、架橋ポリ（ビニルピロリドン）（クロスポビドン）、カルボキシメチルスターチナトリウム（デンプングリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロース）、メチルセルロース、アルファ化デンプン（デンプン１５００）、微結晶性デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（Ｖｅｅｇｕｍ）、ラウリル硫酸ナトリウム、第四級アンモニウム化合物及びそれらの混合物が挙げられる。

【０２４４】

例示的な界面活性剤及び／又は乳化剤としては、天然乳化剤（例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、軟骨、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂肪、コレステロール、ワックス及びレシチン）、コロイド状粘土（例えば、ベントナイト（ケイ酸アルミニウム）及びＶｅｅｇｕｍ（ケイ酸アルミニウムマグネシウム））、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール（例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、モノステアリン酸トリアセチン、ジステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリル及びモノステアリン酸プロピレングリコール、ポリビニルアルコール）、カルボマー（例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、及びカルボキシビニルポリマー）、カラギーナン、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート（Ｔｗｅｅｎ２０）、ポリオキシエチレンソルビタン（Ｔｗｅｅｎ６０）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（Ｔｗｅｅｎ８０）、ソルビタンモノパルミテート（Ｓｐａｎ４０）、ソルビタンモノステアレート（Ｓｐａｎ６０）、ソルビタントリステアレート（Ｓｐａｎ６５）、グリセリルモノオレエート、ソルビタンモノオレエート（Ｓｐａｎ８０））、ポリオキシエチレンエステル（例えば、モノステアリン酸ポリオキシエチレン（Ｍｙｒｊ４５）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシル化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシメチレン及びＳｏｌｕｔｏｌ）、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ（商標））、ポリオキシエチレンエーテル、（

例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル（Ｂｒｉｊ３０））、ポリ（ビニル－ピロリドン）、ジエチレングリコールモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８、Ｐｏｌｏｘａｍｅｒ－１８８、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドキュセートナトリウム及び／又はそれらの混合物が挙げられる。

【０２４５】

例示的な結合剤には、デンプン（例えば、コーンスターチ及びデンプンペースト）、ゼラチン、糖（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトール等）、天然及び合成ゴム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスの抽出物、パンワールガム、ガティガム、イサポールハスクの粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニル－ピロリドン）、ケイ酸マグネシウムアルミニウム（Ｖｅｅｇｕｍ）、及びカラスムギのアラボガラクタン）、アルギネート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリレート、ワックス、水、アルコール、及び／又はそれらの混合物が含まれる。

【０２４６】

例示的な防腐剤としては、酸化防止剤、キレート剤、抗菌性防腐剤、抗真菌性防腐剤、アルコール防腐剤、酸性防腐剤、及び他の防腐剤が挙げられる。特定の実施形態では、防腐剤は酸化防止剤である。他の実施形態では、防腐剤はキレート剤である。

【０２４７】

例示的な酸化防止剤としては、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム及び亜硫酸ナトリウムが挙げられる。

【０２４８】

例示的なキレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）及びその塩及び水和物（例えば、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二カリウム等）、クエン酸及びその塩及び水和物（例えば、クエン酸一水和物）、フマル酸及びその塩及び水和物、リンゴ酸及びその塩及び水和物、リン酸及びその塩及び水和物、並びに酒石酸及びその塩及び水和物が挙げられる。例示的な抗菌性防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ブロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミドウレア、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール及びチメロサールが挙げられる。

【０２４９】

例示的な抗真菌保存剤としては、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム及びソルビン酸が挙げられる。

【０２５０】

例示的なアルコール保存剤としては、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシベンゾエート及びフェニルエチルアルコールが挙げられる。

【０２５１】

例示的な酸性保存剤としては、ビタミンＡ、ビタミンＣ、ビタミンＥ、β－カロテン、

クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸及びフィチン酸が挙げられる。

【０２５２】

他の防腐剤としては、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デスルホキシム、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（ＳＬＥＳ）、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Ｇｌｙｄａｎｔ　Ｐｌｕｓ、Ｐｈｅｎｏｎｉｐ、メチルパラベン、Ｇｅｒｍａｌｌ　１１５、Ｇｅｒｍａｂｅｎ　ＩＩ、Ｎｅｏｌｏｎｅ、Ｋａｔｈｏｎ及びＥｕｘｙｌが挙げられる。

【０２５３】

例示的な緩衝剤としては、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオネートカルシウム、グルセプチン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、Ｄ－グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、二塩基性リン酸カルシウム、リン酸、三塩基性リン酸カルシウム、水酸化リン酸カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、パイロジェンフリー水、等張食塩水、リンゲル液、エチルアルコール及びこれらの混合物が挙げられる。

【０２５４】

例示的な潤滑剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリル、水素化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物が挙げられる。

【０２５５】

例示的な天然油には、アーモンド、アンズの穀粒、アボガド、ババス、ベルガモット、黒カレント種子、ボリジ、ケード、カモミール、キャノーラ、キャラウェイ、カルナウバ、ヒマシ、シナモン、ココアバター、ココナッツ、タラの肝臓、コーヒー、コーン、ワタ種子、エム、ユーカリ、月見草、魚、亜麻仁、ゲラニオール、ガウード、ブドウ種子、ヘーゼルナッツ、ヒソップ、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ、ククイ落花生、ラバンジン、ラベンダー、レモン、タイクベバ、マカデミアナッツ、マロウ、マンゴー種子、メドウフォーム種子、ミンク、ナツメグ、オリーブ、オレンジ、粗粒、パーム、パーム核、モモ核、ピーナッツ、ケシ種子、カボチャ種子、ナタネ、米ぬか、ローズマリー、ベニバナ、サンダルウッド、サスカナ、セイボリー、シーバックソーン、ゴマ、シアバター、シリコーン、ダイズ、ヒマワリ、ティーツリー、アザミ、ツバキ、ベチバー、クルミ、小麦胚芽の油が含まれる。例示的な合成油には、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン３６０、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油、及びそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【０２５６】

経口及び非経口投与用の液体剤形には、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシル剤が含まれるが、これらに限定されない。活性剤に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール

、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物を含有し得る。不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤等のアジュバントも含むことができる。非経口投与のための特定の実施形態では、本発明の薬剤を、ＣＲＥＭＯＰＨＯＲＥＬ（登録商標）（ポリエトキシル化ヒマシ油）、アルコール、油、改質油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、及びそれらの組み合わせ等の可溶化剤と混合する。

【０２５７】

注射用調製物、例えば、滅菌注射用水性又は油性懸濁液は、適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用して公知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液又はエマルジョン、例えば１，３－ブタンジオール中の溶液としてであってもよい。使用され得る許容され得るビヒクル及び溶媒の中には、水、リンガー液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．及び等張塩化ナトリウム溶液がある。更に、滅菌固定油は、溶媒又は懸濁媒体として従来から使用されている。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の無菌性固定油を使用することができる。更に、オレイン酸等の脂肪酸が注射剤の調製に使用される。

【０２５８】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターによる濾過によって、又は使用前に滅菌水若しくは他の滅菌注射用媒体に溶解又は分散させることができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

【０２５９】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤及び顆粒剤が挙げられる。そのような固体剤形では、活性剤は、少なくとも１つの不活性な薬学的に許容される賦形剤又は担体、例えばクエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウム及び／又はａ）充填剤又は増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸、ｂ）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース及びアカシア、ｃ）湿潤剤、例えばグリセロール、ｄ）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケート及び炭酸ナトリウム、ｅ）溶液遅延剤、例えばパラフィン、ｆ）吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、ｇ）湿潤剤、例えばセチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール、ｈ）カオリン及びベントナイトクレー等の吸収剤、並びにｉ）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム等の潤滑剤及びそれらの混合物と混合され得る。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。

【０２６０】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトース又は乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコール等の賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤及び顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング及び医薬製剤分野で周知の他のコーティング等のコーティング及びシェルを用いて調製することができる。それらは、場合により乳白剤を含有してもよく、活性成分（複数可）のみを、又は優先的に、腸管の特定の部分において、場合により遅延様式で放出する組成物であってもよい。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。同様のタイプの固体組成物は、ラクトース又は乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコール等の賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。

【０２６１】

活性薬剤はまた、上記のように１つ以上の賦形剤と共にマイクロカプセル化された形態であってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤及び顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング及び医薬製剤分野で周知の他のコーティング等のコーティング及びシェルを用いて調製することができる。そのような固体剤形では、活性剤は、ス

クロース、ラクトース又はデンプン等の少なくとも１つの不活性希釈剤と混合され得る。そのような剤形はまた、通常の慣行のように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば錠剤化潤滑剤及び他の錠剤化助剤、例えばステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロースを含み得る。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。それらは、場合により乳白剤を含有してもよく、活性成分（複数可）のみを、又は優先的に、腸管の特定の部分において、場合により遅延様式で放出する組成物であってもよい。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。

【０２６２】

局所投与に適した製剤には、リニメント剤、ローション、ゲル、施用剤、水中油型又は油中水型エマルジョン、例えばクリーム、軟膏又はペースト等の液体又は半液体製剤；あるいは液滴等の溶液又は懸濁液が含まれる。皮膚表面への局所投与のための製剤は、ローション、クリーム、軟膏又は石鹸等の皮膚科学的に許容される担体と共に薬物を分散させることによって調製することができる。有用な担体は、適用を局在化させ、除去を阻害するために皮膚上にフィルム又は層を形成することができる。内部組織表面への局所投与のために、薬剤は、液体組織接着剤又は組織表面への吸着を増強することが知られている他の物質に分散させることができる。例えば、ヒドロキシプロピルセルロース又はフィブリノーゲン／トロンビン溶液を有利に使用することができる。あるいは、ペクチン含有製剤等の組織コーティング溶液を使用することができる。眼科用製剤、点耳剤、及び点眼剤も、本発明の範囲内であると考えられる。更に、本開示は、身体への薬剤の制御された送達を提供するという追加の利点を有する経皮パッチの使用を企図する。そのような剤形は、薬剤を適切な媒体に溶解又は分注することによって作製することができる。吸収促進剤を使用して、皮膚を横切る薬剤の流動を増加させることもできる。速度は、速度制御膜を提供することによって、又は薬剤をポリマーマトリックス若しくはゲルに分散させることによって制御することができる。

【０２６３】

更に、局所製剤用の担体は、水性アルコール系（例えば、液体及びゲル）、無水油若しくはシリコーン系、又は水中油型、油中水型、水中油中水型及びシリコーン中水中油型エマルジョンを含むがこれらに限定されない、エマルジョン系の形態であり得る。エマルジョンは、薄いローション（スプレー又はエアロゾル送達にも適し得る）、クリーム状ローション、軽いクリーム、重いクリーム等を含む広範囲の稠度をカバーすることができる。エマルジョンはまた、マイクロエマルジョン系を含むことができる。他の適切な局所用担体としては、無水固体及び半固体（ゲル及びスティック等）及び水性ベースのムース系が挙げられる。

【０２６４】

キット（例えば、医薬品パック）も本開示に含まれる。提供されるキットは、本明細書に記載の医薬組成物又は化合物及び容器（例えば、バイアル、アンプル、ボトル、シリンジ、及び／又はディスペンサーパッケージ、又は他の適切な容器）を含み得る。いくつかの実施形態では、提供されるキットは、場合により、本明細書に記載の医薬組成物又は化合物の希釈又は懸濁のための医薬賦形剤を含む第２の容器を更に含み得る。いくつかの実施形態では、第１の容器及び第２の容器に提供される本明細書に記載の医薬組成物又は化合物は、組み合わされて１つの単位剤形を形成する。

【０２６５】

したがって、一態様では、本明細書に記載の化合物又は医薬組成物を含む第１の容器を含むキットが提供される。特定の実施形態では、キットは、疾患（例えば、神経疾患又は障害）の処置を必要とする対象における疾患の処置に有用である。特定の実施形態では、キットは、疾患（例えば、神経疾患又は障害）の予防を必要とする対象における疾患の予防に有用である。特定の実施形態では、キットは、疾患（例えば、神経疾患又は障害）を発症するリスクを低下させることを必要とする対象において疾患を発症するリスクを低下させるために有用である。特定の実施形態では、キットは、対象又は細胞におけるＧＣａｓｅの活性を増加させるために有用である。

【０２６６】
特定の実施形態では、本明細書中に記載されるキットは、そのキットを使用するための説明書を更に含む。本明細書に記載のキットはまた、Ｕ．Ｓ．Ｆｏｏｄ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ（ＦＤＡ）等の規制機関によって要求される情報を含み得る。特定の実施形態では、キットに含まれる情報は処方情報である。特定の実施形態では、キット及び説明書は、疾患（例えば、神経疾患又は障害）の処置を必要とする対象における疾患の処置を提供する。特定の実施形態では、キット及び説明書は、疾患（例えば、神経疾患又は障害）の予防を必要とする対象における疾患の予防を提供する。特定の実施形態では、キット及び説明書は、疾患（例えば、神経疾患又は障害）を発症することを低減することを必要とする対象における疾患の発症の低減を提供する。特定の実施形態では、キット及び説明書は、対象又は細胞におけるＧＣａｓｅの活性を増加させることを提供する。本明細書に記載のキットは、別個の組成物として本明細書に記載の１つ又は複数の追加の医薬剤を含み得る。

処置方法

【０２６７】
本開示は、それを必要とする対象の疾患又は障害を治療する方法を提供する。特定の実施形態では、本開示は、ＧＣａｓｅ活性に関連する疾患又は障害を治療する方法を提供する。特定の実施形態では、本出願は、神経疾患又は障害を治療する方法を提供する。特定の実施形態では、本出願は、ゴーシェ病又はパーキンソン病を治療する方法を提供する。特定の実施形態では、本出願は、ゴーシェ病を治療する方法を提供する。特定の実施形態では、本出願は、パーキンソン病を治療する方法を提供する。

【０２６８】
本開示は、ＧＣａｓｅを活性化する方法を提供する。本開示は、ＧＣａｓｅの活性を高める方法を提供する。特定の実施形態では、本出願は、インビトロでＧＣａｓｅ（例えば、ＧＣａｓｅの活性を増加させること）を活性化する方法を提供する。特定の実施形態では、本出願は、インビボでＧＣａｓｅ（例えば、ＧＣａｓｅの活性を増加させること）を活性化する方法を提供する。特定の実施形態では、本出願は、細胞内のＧＣａｓｅの活性を増加させる方法を提供する。特定の実施形態では、本出願は、ヒト細胞におけるＧＣａｓｅの活性を増加させる方法を提供する。

【０２６９】
特定の実施形態では、本方法は、それを必要とする対象（例えば、神経疾患又は障害を有する対象）に、ＧＣａｓｅと相互作用する化合物、例えば、ＧＣａｓｅのモジュレータである化合物（例えば、ＧＣａｓｅの活性化剤）、ＧＣａｓｅの結合剤、又はＧＣａｓｅを修飾する化合物を投与することを含む。特定の実施形態では、方法は、本開示の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物）、又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体、若しくはプロドラッグ、又は組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、本開示の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物）又はその薬学的に許容される塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体濃縮誘導体若しくはプロドラッグ若しくは組成物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【０２７０】
本開示の別の目的は、本明細書に記載の障害又は疾患の治療に使用するための医薬品の製造における本明細書に記載の化合物（例えば、本明細書の任意の式）の使用である。本開示の別の目的は、本明細書に記載の障害又は疾患の治療に使用するための、本明細書に記載の化合物（例えば、本明細書の任意の式）の使用である。

【実施例】

【０２７１】
本明細書に記載の発明をより完全に理解することができるように、以下の実施例を記載する。本出願に記載される例は、本明細書で提供される化合物、医薬組成物、及び方法を

例示するために提供され、それらの範囲を限定するものとして決して解釈されるべきではない。

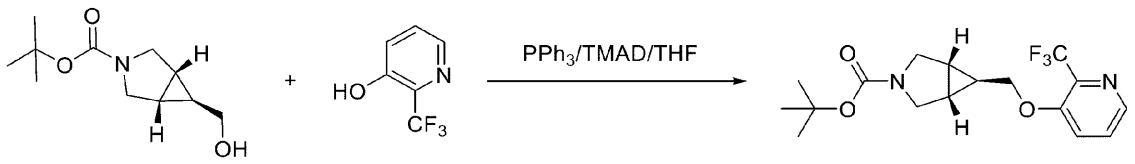
【０２７２】

合成方法

式（Ｉ）の化合物を、以下に詳細に記載される合成スキーム及び手順に従って調製した。本出願に記載される例は、本明細書で提供される化合物、医薬組成物、及び方法を例示するために提供され、それらの範囲を限定するものとして決して解釈されるべきではない。以下の手順に明示的に記載されていない本開示の化合物は、類似の方法によって調製され得る。当業者は、本明細書で提供される開示から、及び有機合成の分野で公知の手段によってそのような化合物を作製する方法を理解するであろう。例えば、Ｒ．Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ（１９８９）；Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，２ｄ．Ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９１）；Ｌ．Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｍ．Ｆｉｅｓｅｒ，Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９４）；及びＬ．Ｐａｑｕｅｔｔｅ，ｅｄ．，Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９５）及びそれに続く版に記載されているものは、代表的かつ有益である。反応条件を最適化するための方法、必要に応じて生成物による競合を最小限に抑えるための方法は、当技術分野で公知である。

一般手順Ａ

【化１８３】



【０２７３】

ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート：ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－オール（１９１ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（２５０ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌混合物に、PPh_3（４９２ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ、１．６０当量）及びＴＭＡＤ（３２３ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ、１．６当量）を窒素雰囲気下、０℃で分割して添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出すると、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（３９０ｍｇ、９２．８％）が淡黄色油として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

一般手順Ｂ

【化１８４】

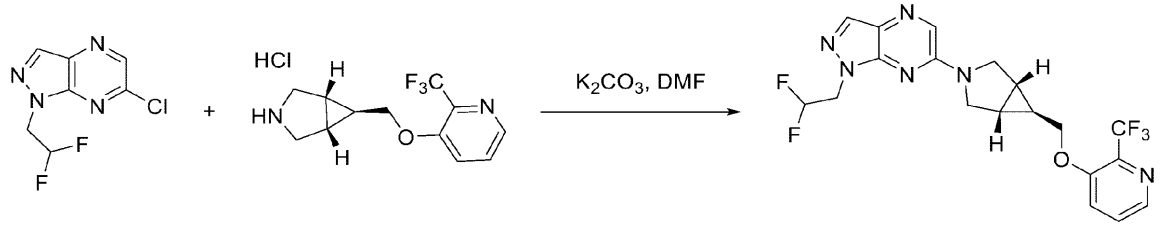


【０２７４】

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩：ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（３９０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（４Ｍ、５．４ｍＬ）中のＨＣｌ（ガス）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮乾固した。粗生成物（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（３００ｍｇ、９４％）を更に精製することなく次の工程に直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

一般手順Ｃ

【化１８５】

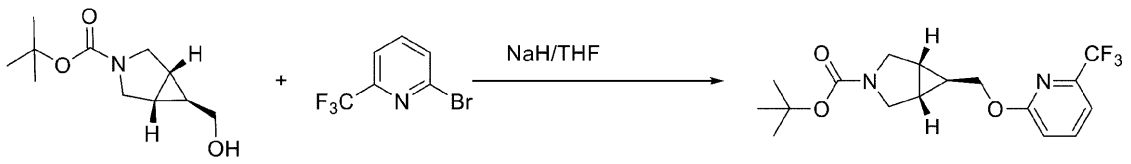


【０２７５】

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン：ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（１６．２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２．０ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液に、K_2CO_3（１５．２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。得られた混合物を６０℃で１６時間撹拌した。過剰な固体をセライトで濾別し、濾液を真空下で濃縮した。生成物を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（３：１～１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサンが白色粉末として得られた（１６ｍｇ、６６．２％）。ＭＳ　ｍ／ｚ：４４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

一般手順Ｄ

【化１８６】

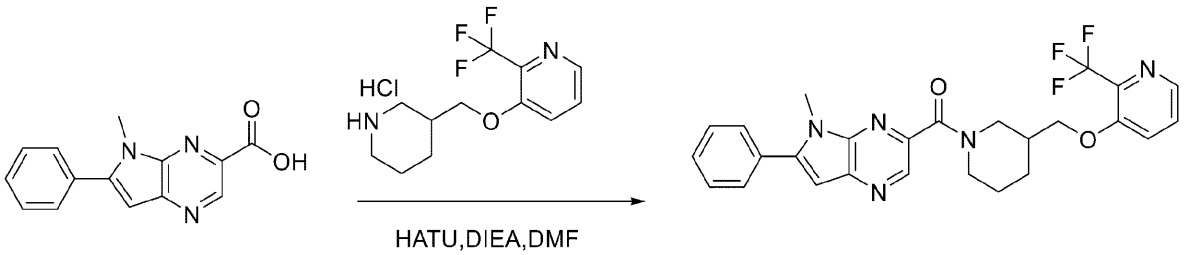


【０２７６】

ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート：ＤＭＦ（３．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（２５０ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＮａＨ（５１．６ｍｇ、１．１当量、６０％ｗ／ｗ、１．２９ｍｍｏｌ）を添加し、室温まで温め、１５分間撹拌した。２－ブロモ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（２６５ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、混合物を６０℃で４時間加熱した。反応をＬＣＭＳによって監視した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、蒸発させ、Ｃｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（３６０ｍｇ、８６）が無色油として得られた。

一般手順Ｅ

【化１８７】



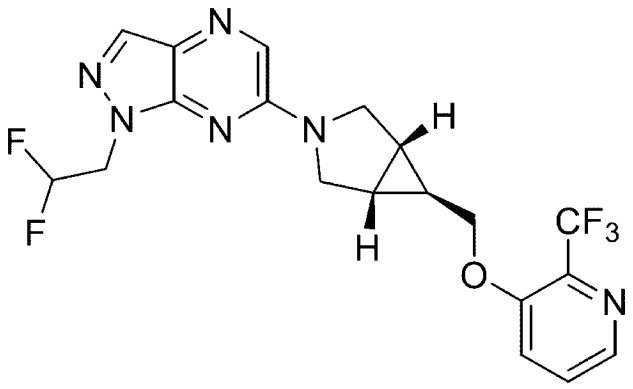
【０２７７】

（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３９５ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＡＴＵ（１６５ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ、１．１当量）のＤＭＦ（１．５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（２０４ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、４当量）及び３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１４０ｍｇ、０．４７４ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で滴下した。得られた混合物を０℃で３時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×２０ｍＬ）及びブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタ

ノン（６０ｍｇ、２９．３％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４９６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（１）

【化１８８】

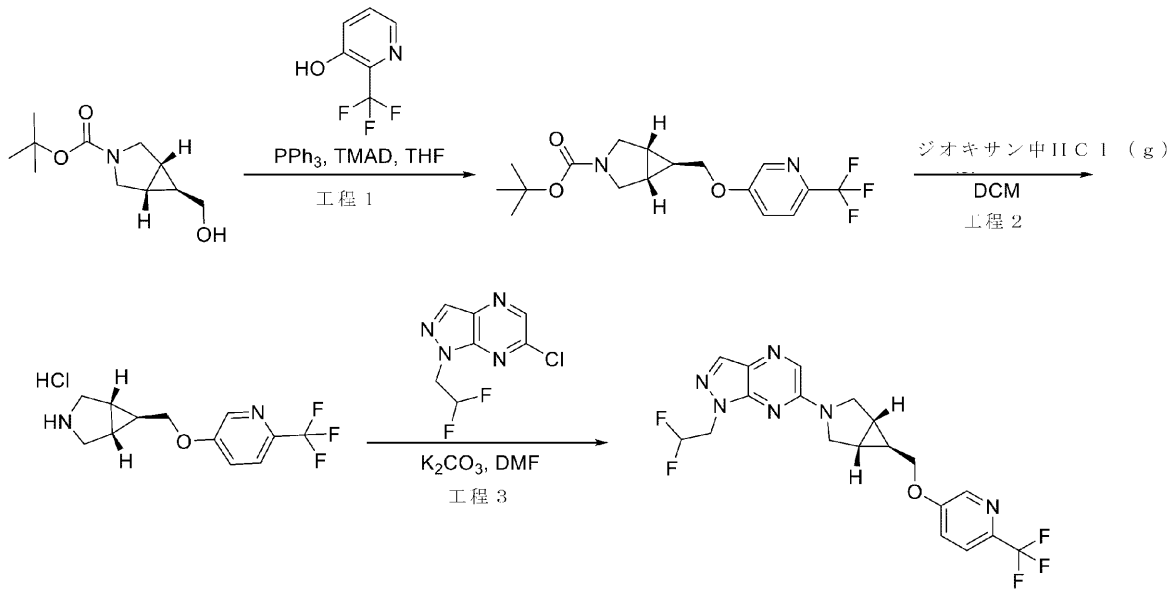


【０２７８】

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（１６．２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２．０ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．００当量を用いて一般手順Ｃに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサンを白色粉末として得た（１６ｍｇ、６６．２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．２６（ｄｄ，Ｊ＝４．６，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｔｔ，Ｊ＝５５．７，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｔｄ，Ｊ＝１３．４，４．５　Ｈｚ，２Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝６．２　Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｄ，Ｊ＝１０．８　Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｄｔ，Ｊ＝１０．７，２．１　Ｈｚ，２Ｈ），１．９２（ｔｄ，Ｊ＝３．２，１．３　Ｈｚ，２Ｈ），１．２３－１．２０（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２）

【化１８９】



【０２７９】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート：ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－オール（１９１ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（２５０ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌混合物に、PPh_3（４９２ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ、１．６０当量）及びＴＭＡＤ（３２３ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ、１．６当量）を窒素雰囲気下、０℃で分割して添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出すると、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（３９０ｍｇ、９２．８％）が淡黄色油として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２８０】

工程２：（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩：ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（３９０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液に、１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（ガス）（４Ｍ、５．４ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮乾固した。粗生成物（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（３００ｍｇ、９４％）を更に精製することなく次の工程に直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

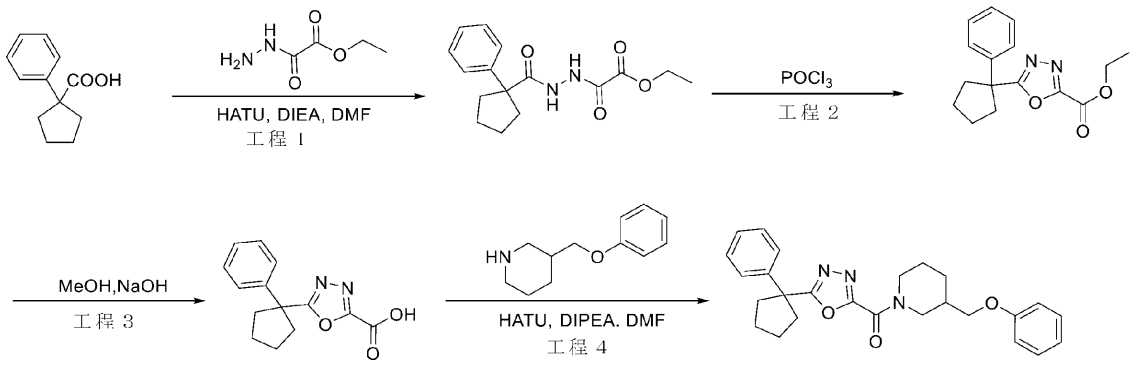
【０２８１】

工程３：（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン：ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（１

６．２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２．０ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液に、K_2CO_3（１５．２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。得られた混合物を６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、室温で１５分間撹拌した。形成された固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、１６ｍｇ（６６．２％）の（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサンを白色粉末として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　８．２６（ｄｄ，Ｊ＝４．６，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｔｔ，Ｊ＝５５．７，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｔｄ，Ｊ＝１３．４，４．５　Ｈｚ，２Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｄ，Ｊ＝１０．８　Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｄｔ，Ｊ＝１０．７，２．１　Ｈｚ，２Ｈ），１．９２（ｔｄ，Ｊ＝３．２，１．３　Ｈｚ，２Ｈ），１．２３－１．２０（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）（５－（１－フェニルシクロペンチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メタノン（３）

【化１９０】



【０２８２】

工程１：エチル３－（２－ベンゾイルヒドラジニル）－３－オキソプロパノアート：エチル（ヒドラジンカルボニル）ホルマート（５８３ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ、１．２０当量）及び１－フェニルシクロペンタン－１－カルボン酸（７００ｍｇ、３．６８ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＣＭ（１２ｍＬ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２．１０ｇ、５．５２ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＤＩＰＥＡ（７１３ｍｇ、５．５２ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で滴下した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。反応物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を水（２０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固して粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィ（フラッシュ４０ｇ、４０～６０％ＥｔＯＡｃ：ＰＥ）によって精製すると、エチル２－オキソ－２－（２－（１－フェニルシクロペンタン－１－カルボニル）ヒドラジネイル）アセタート（８００ｍｇ、６０．７％）が淡黄色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２８３】

工程２：エチル５－（１－フェニルシクロペンチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート：エチル２－オキソ－２－（２－（１－フェニルシクロペンタン－１－カルボニル）ヒドラジニル）アセタート（８００ｍｇ、２．６２９ｍｍｏｌ、１．００当量）の$POCl_3$（１０．０ｍＬ）中溶液を１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮乾固した。残渣を、以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分で５％～９５％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍを用いる逆

相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、エチル５－（１－フェニルシクロペンチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート（６００ｍｇ、７１．７％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０２８４】

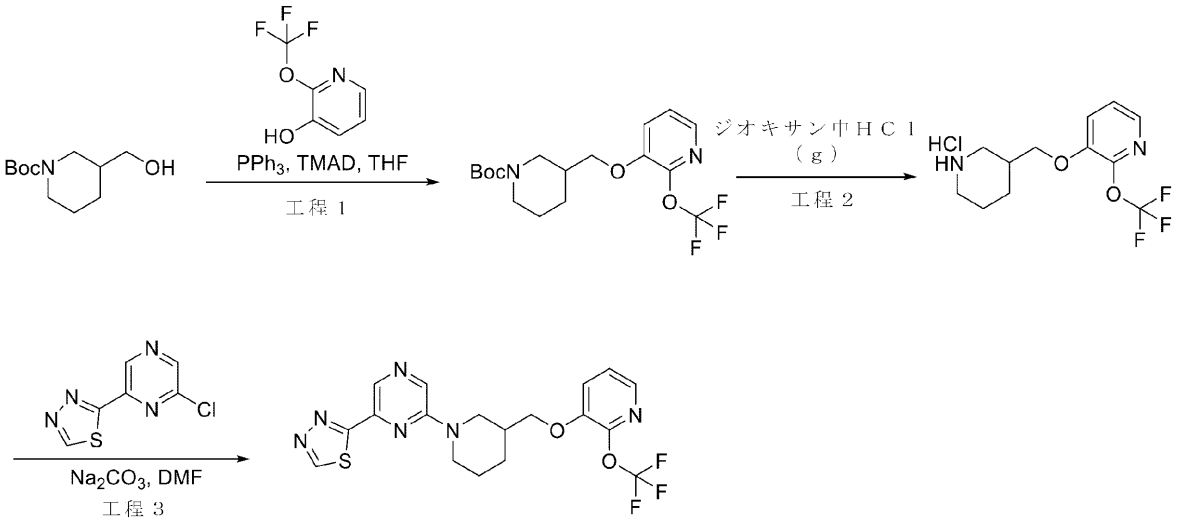
工程３：５－（１－フェニルシクロペンチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボン酸：エチル５－（１－フェニルシクロペンチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート（４５０ｍｇ、１．５７２ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＭｅＯＨ（２ｍＬ）の溶液に、ＮａＯＨ（９６．６ｍｇ、２．４１ｍｍｏｌ、３当量）を含む水（１．００ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮乾固した。そして、得られた混合物を以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分で５％～９５％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍを用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、５－（１－フェニルシクロペンチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボン酸（３００ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０２８５】

工程４：（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）（５－（１－フェニルシクロペンチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メタノン：５－（１－フェニルシクロペンチル）－１、３，４－オキサジアゾール－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、０．５８１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－（フェノキシメチル）ピペリジン（１３３ｍｇ、０．６９７ｍｍｏｌ、１．２当量）を含むＤＭＦ（２ｍＬ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（３３１ｍｇ、０．８７１ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＤＩＰＥＡ（１１２ｍｇ、０．８７１ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で滴下した。得られた混合物を室温で更に３時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３ｘ１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈによって精製した：カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、１６分で２０％～７０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）（５－（１－フェニルシクロペンチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メタノン（３０．０ｍｇ、１１．４９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．６１－８．５０（ｍ，２Ｈ），８．３６－８．３２（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．１３－８．０４（ｍ，１Ｈ），６．６０－６．２７（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．６６（ｍ，３Ｈ），４．３８－４．３５（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．３８（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．７０（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４３２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

２－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－６－［３－（｛［２－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］ピラジン（４）

【化１９１】



【０２８６】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（｛［２－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ＴＨＦ（６ｍＬ）中の２－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－３－オール（２５０ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３００ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌混合物に、ＰＰｈ$_3$（５８６ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ、１．６０当量）及びＴＭＡＤ（３８４ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ、１．６当量）を窒素雰囲気下、０℃で分割して添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－（｛［２－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（４６０ｍｇ、８７．６％）がオフホワイト色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２８７】

工程２：３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメトキシ）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（｛［２－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（４６０ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＣＭ（８ｍＬ）の撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（４Ｍ、４ｍＬ、）中のＨＣｌ（ガス）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮乾固した。粗生成物３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメトキシ）ピリジン塩酸塩（３８０ｍｇ）を更に精製することなく次の工程に直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

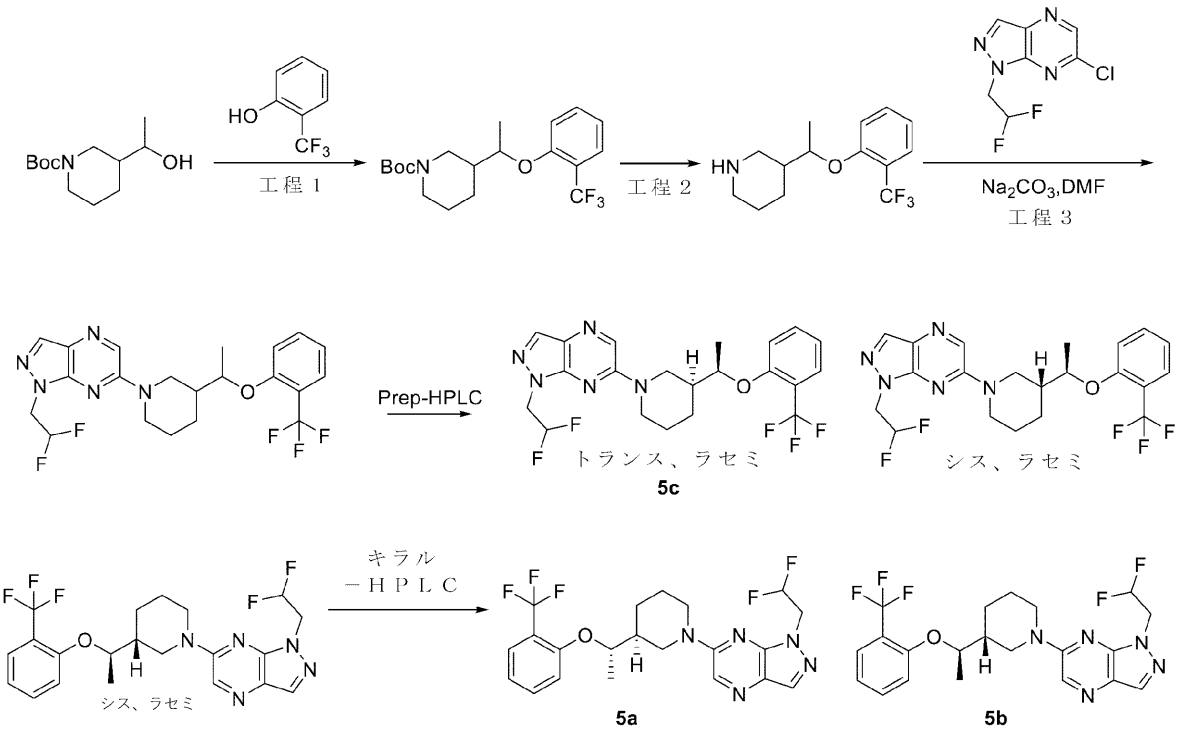
【０２８８】

工程３：２－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－６－［３－（｛［２－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－３イル］オキシ｝メチル）－ピペリジン－１－イル］ピラジン：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－クロロ－６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－ピラジン（４０．０ｍｇ、０．２０１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメトキシ）ピリジン塩酸塩（７５．６ｍｇ、０．２４１ｍｍｏｌ、１．２０当量）の撹拌混合物に、Na_2CO_3（４２．７ｍｇ、０．４０２ｍｍｏｌ、２．００当量）を添加した。得られた混合物を８０℃で８時間撹拌した。得られた混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２ｘ２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を以下の条件で逆フラッシュによって

精製した：カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、２０分で３０％～７０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、２－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－６－［３－（｛［２－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］ピラジン（４５．１ｍｇ、５１．１％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　９．７３（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），７．９１－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．７８－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．３６（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．３９（ｍ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ－５４．６５１．ＭＳ　ｍ／ｚ：４３９．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（Ｓ）－３－（（Ｓ）－１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（５ａ）及び１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（Ｒ）－３－（（Ｒ）－１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（５ｂ）；トランス－ラセミ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（５ｃ）

【化１９２】



【０２８９】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１．００ｇ、４．６５ｍｍｏｌ、１．００当量）、２－（トリフルオロメチル）フェノール（７５８ｍｇ、４．６５ｍｍｏｌ、１当量）及びＰＰｈ$_{3}$（１．９５ｇ、７．４４ｍｍｏｌ、１．６当量）を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）の撹拌混合物に、ＴＭＡＤ（１．２８ｇ、７．４４ｍｍｏｌ、１．６当量）を０℃で分割して添加した。得られた混合物を室温に加温し、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／２）で溶出すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－（１－（２－（トリフルオロ

メチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（６００ｍｇ、４９．７％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１８［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２９０】

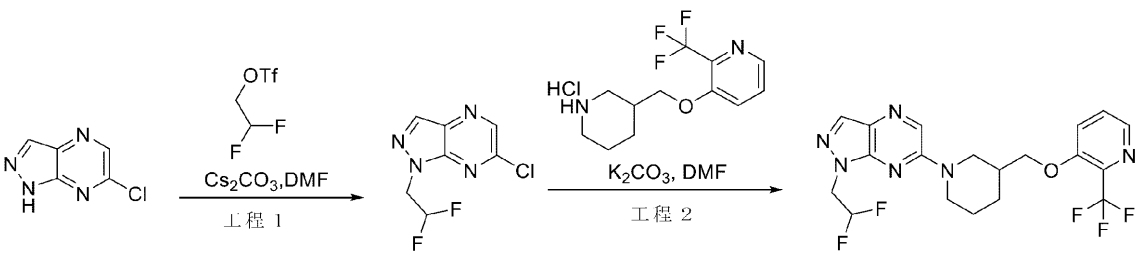
工程２：３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（５００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＣＭ（２．５ｍＬ）の撹拌溶液に、ジオキサン（４Ｍ、２．５ｍＬ）中のＨＣｌ（ガス）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒を除去した後、粗生成物３－（１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン塩酸塩（３６０ｍｇ）を更に精製することなく次の工程に直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２９１】

工程３：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：３－（１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン（１２０ｍｇ、０．５８５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１５３ｍｇ、０．７０２ｍｍｏｌ、１．２当量）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、Na_2CO_3（３８１ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、２当量）を０℃で添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１５０ｍｇ、２４．２％）を黄色油として得た。混合物を分取ＨＰＬＣによって精製して、トランスラセミ体（４０．５ｍｇ、２７．３％、推定構造）及びシスラセミ体（５ｃ、８０．０ｍｇ、５３．３％、推定構造）を得た。シスラセミ体（８０．０ｍｇ、５３．３％、推定構造）をキラルＨＰＬＣによって精製すると、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（Ｓ）－３－（（Ｓ）－１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（５ａ；２０．０ｍｇ、２５．０％、推定構造）が無色油として得られ、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（Ｒ）－３－（（Ｒ）－１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（５ｂ；２０．０ｍｇ、２５．０％）が無色油として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４２（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．０８－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．５４－６．２６（ｍ，１Ｈ），４．７４－４．４７（ｍ，５Ｈ），３．０２－２．９６（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８１（ｍ，３Ｈ），１．３０－１．２９（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

３－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］ピペリジン－３－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（１３）

【化１９３】



【０２９２】

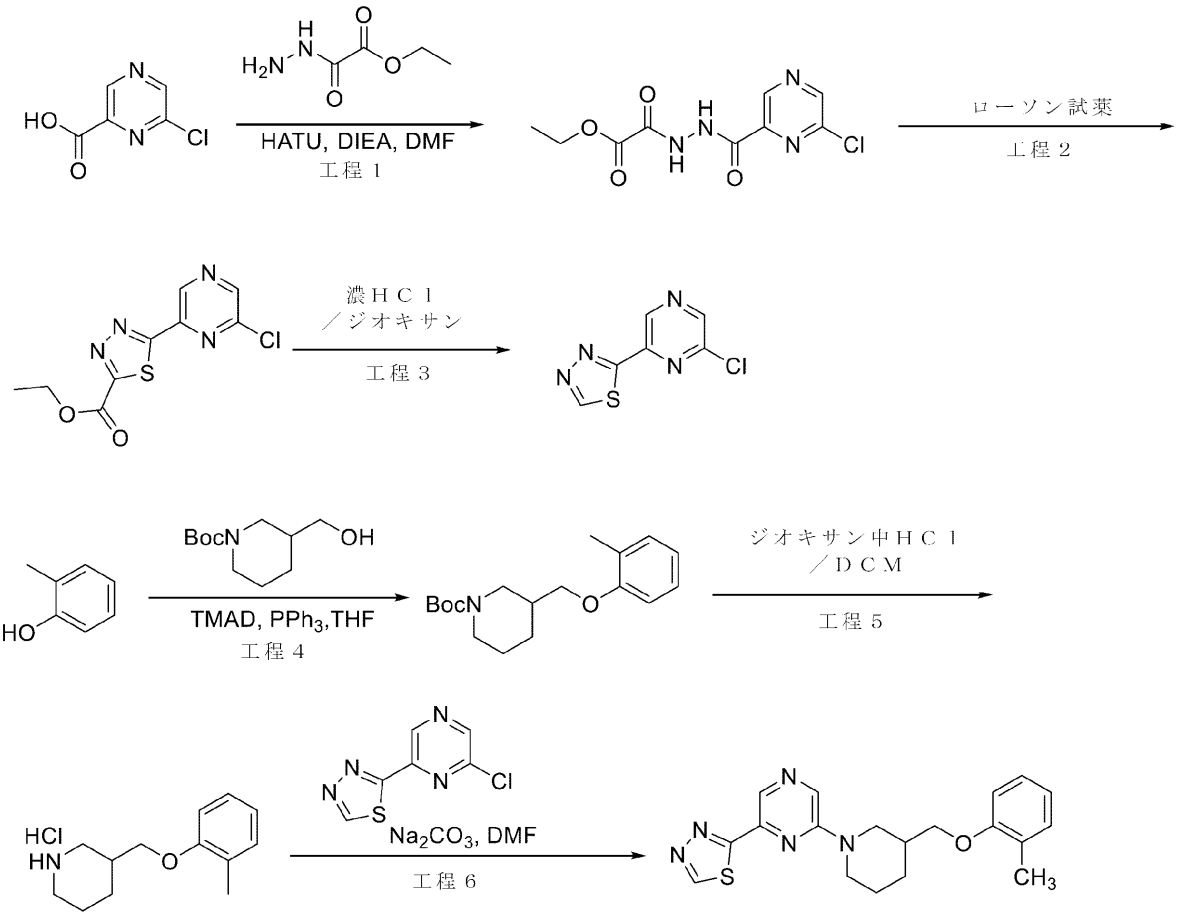
工程１：６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１８０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２，２－ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート（３７３ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、１．５当量）の撹拌混合物にCs_2CO_3（１．１４ｇ、３．５０ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。反応物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬｘ２）で抽出した。合わせた有機相を水（４０ｍＬ）、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固して粗生成物を得た。これをシリカゲルのクロマトグラフィ（フラッシュ４０ｇ、４０～６０％ＥＡ：ＰＥ）によって精製して、６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１３０ｍｇ、５１．１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２９３】

工程２：３－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］ピペリジン－３－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン：６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（５０．０ｍｇ、０．２２９ｍｍｏｌ、１．００当量）及びCs_2CO_3（２２３ｍｇ、０．６８７ｍｍｏｌ、３当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）中撹拌溶液に３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８１．４ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。得られた混合物を８０℃で４時間撹拌した。得られた混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、生成物を得た。生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、３－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］ピペリジン－３－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（２０．０ｍｇ、１９．８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４３（ｓ，１Ｈ），８．２７－８．２６（ｍ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．８３－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．７１－７．６８（ｍ，１Ｈ），６．５５－６．２５（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．５６（ｍ，３Ｈ），４．４１－４．３７（ｍ　１Ｈ），４．２３－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｓ，１Ｈ），１．９２－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．４３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４３．０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

２－（６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（１４）

【化１９４】



【０２９４】

工程１：エチル２－（２－（６－クロロピラジン－２－カルボニル）ヒドラジニル）－２－オキソアセタート：６－クロロピラジン－２－カルボン酸（２．００ｇ、１２．６ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＨＡＴＵ（４．８１ｇ、１２．６ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（４．７６ｇ、３７．８ｍｍｏｌ、３当量）及びエチル２－ヒドラジニル－２－オキソアセタート（１．６６ｇ、１２．６ｍｍｏｌ、１．０当量）を０℃で連続的に添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。反応物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×２）で抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ相を水（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルのクロマトグラフィ（フラッシュ４０ｇ、４０～６０％ＥｔＯＡｃ：ＰＥ）によって精製して、エチル２－（２－（６－クロロピラジン－２－カルボニル）ヒドラジニル）－２－オキソアセタート（２．００ｇ、５８．３％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２９５】

工程２：エチル５－（６－クロロピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－カルボキシラート：エチル２－（２－（６－クロロピラジン－２－カルボニル）ヒドラジニル）－２－オキソアセタート（１．００ｇ、３．６７ｍｍｏｌ、１当量）及びローソン試薬（８９１ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ、０．６当量）のトルエン（１０ｍＬ）中溶液を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルのクロマトグラフィ（フラッシュ４０ｇ、４０～６０％ＥｔＯＡｃ：ＰＥ）によって精製して、５－（６－クロロピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－カルボン酸エチル（４６０ｍｇ、４６．４％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２９６】

工程３：２－（６－クロロピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール：エチ

ル５－（６－クロロピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－カルボキシラート（４６０ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ、１．００当量）のジオキサン（５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＣｌ濃縮物（１ｍＬ）を室温で滴下した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ（フラッシュ４０ｇ、４０～６０％ＥｔＯＡｃ：ＰＥ）により精製して、２－（６－クロロピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（２７０ｍｇ、８０．２％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：１９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２９７】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１．００ｇ、４．６５ｍｍｏｌ、１．００当量）、ｏ－クレゾール（５０２ｍｇ、４．６５ｍｍｏｌ、１当量）及びPPh_3（１９４９ｍｇ、７．４４ｍｍｏｌ、１．６当量）を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）の撹拌混合物に、ＴＭＡＤ（１．２８０ｇ、７．４４ｍｍｏｌ、１．６当量）を０℃で少しずつ添加した。得られた混合物を室温に加温し、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／２）で溶出すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１．００ｇ、７０．５％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５０［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$

【０２９８】

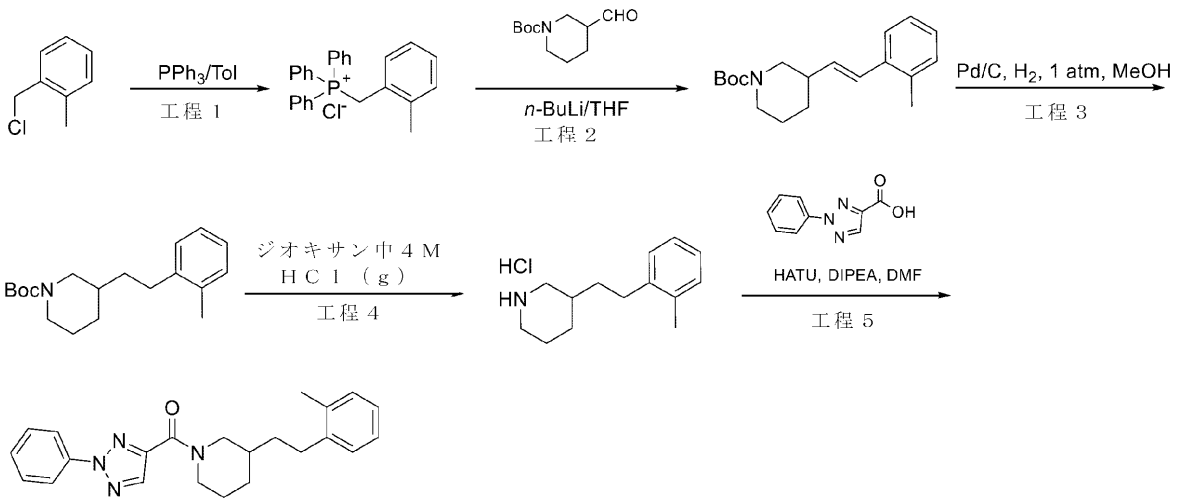
工程５：３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１．００ｇ、３．２７ｍｍｏｌ、１．００当量）を、ジオキサン（４Ｍ、５ｍＬ）中のＤＣＭ（５ｍＬ）／ＨＣｌ（ガス）に溶解した。混合物を室温で１時間撹拌した。溶媒を除去した後、粗生成物３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩（７５０ｍｇ）を更に精製することなく次の工程に直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２９９】

工程６：２－（６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩（９０．０ｍｇ、０．４２５ｍｍｏｌ、１当量）及び２－（６－クロロピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（８２．１ｍｇ、０．４２５ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液にCs_2CO_3（４８１ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、生成物を得た。生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、２－（６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（３１．０ｍｇ、１９．７％）を黄緑色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．７３（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），７．１９－７．０７（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），６．８９－６．７８（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１３．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，１０．３　Ｈｚ，１Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．１６－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．３９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３６８．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（３－（２－メチルフェネチル）ピペリジン－１－イル）（２－フェニル－２Ｈ－１，

２，３－トリアゾール－４－イル）メタノン（１５）
【化１９５】



【０３００】
工程１：（２－メチルベンジル）トリフェニルホスホニウム：トルエン（１５ｍＬ）中の１－（クロロメチル）－２－メチルベンゼン（５００ｍｇ、３．６ｍｍｏｌ、１当量）及びＰＰｈ$_3$（１．０ｇ、３．９ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、濾過し、濾過ケークをトルエン（３×１０ｍＬ）で洗浄すると、（２－メチルベンジル）トリフェニルホスホニウム（１．０１ｇ、７０．２％）が白色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０３０１】
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（２－メチルスチリル）ピペリジン－１－カルボキシラート：（２－メチルベンジル）トリフェニルホスホニウムクロリド（８００．０ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ、１．２０当量）を含むＴＨＦ（２０．００ｍＬ）の撹拌混合物に、Ｎ$_2$雰囲気下、－７８℃でｎ－ＢｕＬｉ（ＴＨＦ中２．５Ｍ、０．７９ｍＬ、１．２当量）を滴下した。得られた混合物を０℃に加温し、Ｎ$_2$雰囲気下、０℃で１時間撹拌した。次いで、反応系を－７８℃に冷却した。撹拌溶液に、ＴＨＦ（１．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミルピペリジン－１－カルボキシラート（３５３．０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ、１．００当量）をＮ$_2$雰囲気下、－７８℃で滴下した。得られた混合物を室温まで温め、Ｎ$_2$雰囲気下、室温で８時間撹拌した。反応物を０℃の飽和ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$水溶液でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１ｘ２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／３）で溶出すると、（Ｅ）－３－（２－メチルスチリル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３５０．０ｍｇ、７０．０％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０３０２】
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メチルフェネチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（２－メチルスチリル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３５０．０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＭｅＯＨ（５．００ｍＬ）の溶液に、Ｐｔ／Ｃ（１０％ｗ／ｗ、３５．０ｍｇ）を添加した。得られた混合物をＨ$_2$（１ａｔｍ）雰囲気下、室温で一晩水素化した。反応系をｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、濾液を濃縮した。生成物ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メチルフェネチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３２０ｍｇ、９１．０％）。ＭＳ　ｍ／ｚ：３０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０３０３】

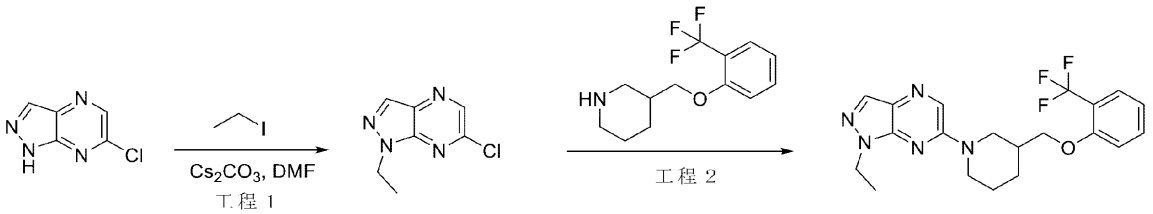
工程４：３－（２－メチルフェネチル）ピペリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メチルフェネチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３００ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＣＭ（４ｍＬ）の撹拌溶液に、ＨＣｌ（ガス）を含む１，４－ジオキサン（４Ｍ、４ｍＬ）を０℃で滴下した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮乾固した。これにより、３－（２－メチルフェネチル）ピペリジン塩酸塩（２００ｍｇ、８４．０％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０４（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），７．１３－７．０５（ｍ，４Ｈ），３．３５－３．１７（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．５３（ｍ，４Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），１．８９－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．４８－１．１９（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：２０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３０４】

工程５：（３－（２－メチルフェネチル）ピペリジン－１－イル）（２－フェニル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メタノン：２－フェニル－２Ｈ－１、２，３－トリアゾール－４－カルボン酸（２１．６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＡＴＵ（４７．７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１．１当量）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（６０ｕＬ、０．３４ｍｍｏｌ、３．０当量）及び３－（２－メチルフェネチル）ピペリジン塩酸塩（２７．５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．００当量）を室温で順次添加した。得られた混合物を室温で更に１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３ｘ１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をＣｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈシリカゲルカラムによって精製した。これにより、（３－（２－メチルフェネチル）ピペリジン－１－イル）（２－フェニル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メタノン（１６．０ｍｇ、３７．５％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３８（ｄ，Ｊ＝２．５　Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，５．３　Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，７．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｔｄ，Ｊ＝７．３，５．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．００（ｍ，４Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝１３．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄｄ，Ｊ＝４７．６，１３．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．３１－３．０２（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），２．５５（ｑ，Ｊ＝７．１，６．３　Ｈｚ，１Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝６３．８　Ｈｚ，３Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１２．８　Ｈｚ，１Ｈ），１．７５（ｔｔ，Ｊ＝１３．３，３．７　Ｈｚ，１Ｈ），１．６９－１．２７（ｍ，５Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－｛１－エチルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル｝－３－［２－（トリフルオロメチル）フェノキシメチル］ピペリジン（１６）

【化１９６】



【０３０５】

工程１：６－クロロ－１－エチルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３００ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ、１．００当量）及び炭酸セシウム（１．２７ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（４ｍＬ）の撹拌溶液に、ヨウ化エチル（４５４．０９ｍｇ、２．９１２ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で滴下した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応物を水（２０ｍＬ）で希釈

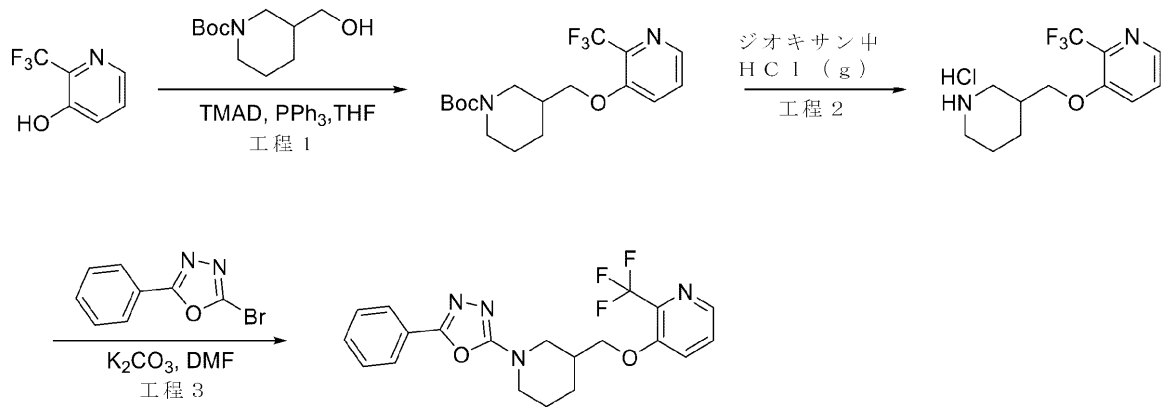
し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を水（２０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固して粗生成物を得た。これをシリカゲルのクロマトグラフィ（フラッシュ４０ｇ、４０～６０％ＥＡ：ＰＥ）によって精製して、６－クロロ－１－エチルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３２０ｍｇ、９０．４％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：１８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３０６】

工程２：１－｛１－エチルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル｝－３－［２－（トリフルオロメチル）フェノキシメチル］ピペリジン：ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－［２－（トリフルオロメチル）フェノキシメチル］ピペリジン（１００ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－エチルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（８４．５ｍｇ、０．４６３ｍｍｏｌ、１．２当量）の撹拌溶液にCs_2CO_3（２５１．３３ｍｇ、０．７７２ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。得られた混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、１－｛１－エチルピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル｝－３－［２－（トリフルオロメチル）フェノキシメチル］ピペリジン（３２．６ｍｇ、２０．８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．３７（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．０８（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．２１（ｍ，２Ｈ），４．１８－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．９８（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．０１－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．３３（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

２－フェニル－５－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（１７）

【化１９７】



【０３０７】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１．００ｇ、４．６５ｍｍｏｌ、１．００当量）、２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－オール（７５８ｍｇ、４．６５ｍｍｏｌ、１当量）及びPPh_3（１．９５ｇ、７．４４ｍｍｏｌ、１．６当量）を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）の撹拌混合物に、ＴＭＡＤ（１．２８ｇ、７．４４ｍｍｏｌ、１．６当量）を０℃で少しずつ添加した。得られた混合物を室温に加温し、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに

よって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／２）で溶出すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１．００ｇ、５９．７％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３０５［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３０８】

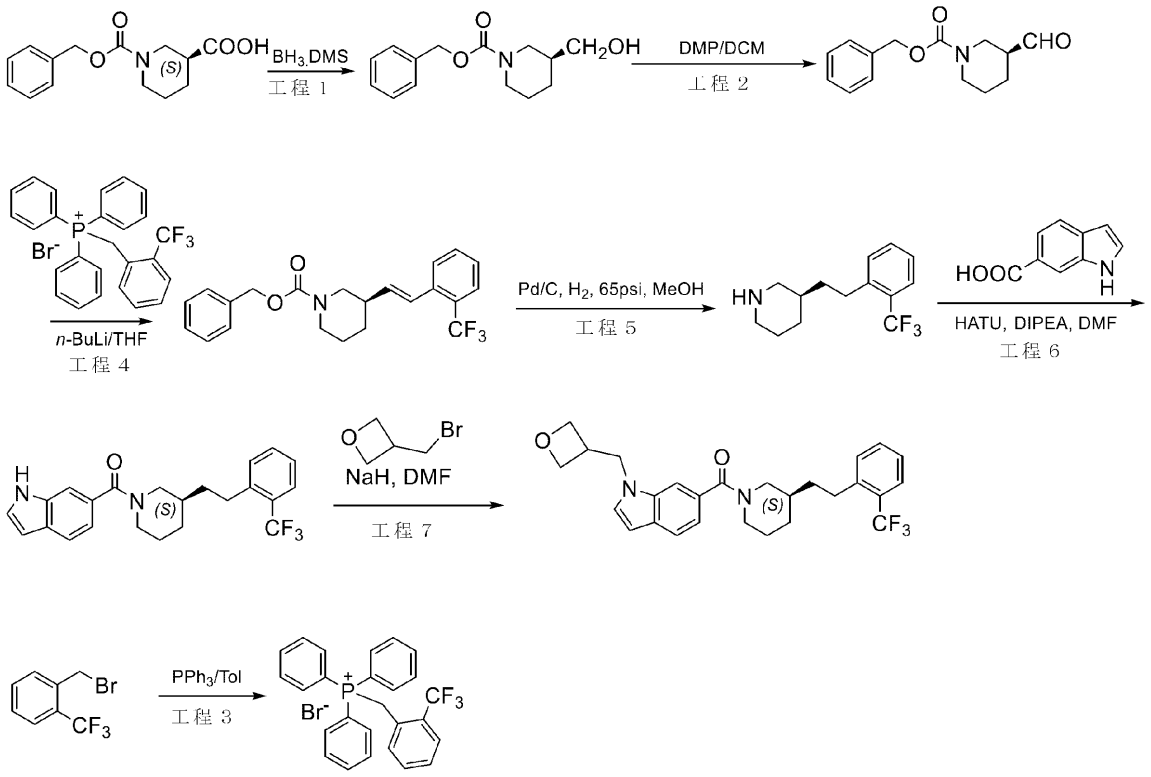
工程２：３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（５００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＣＭ（２．５ｍＬ）の撹拌溶液に、ジオキサン（４Ｍ、２．５ｍＬ）中のＨＣｌ（ガス）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒を除去した後、粗生成物３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（３６０ｍｇ）を更に精製することなく次の工程に直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３０９】

工程３：２－［５－（ピペリジン－３－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（７０．０ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＮ，Ｎ－ジメチル－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－カルボキサミド（５３．０ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＭＦ（１．００ｍＬ）中撹拌溶液に、K_2CO_3（９７．７ｍｇ、０．９２７ｍｍｏｌ、３当量）を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、生成物を得た。生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、２－フェニル－５－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，３，４－オキサジアゾール（３２ｍｇ、３３．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．２６（ｄ，Ｊ＝２．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．７９（ｍ，３Ｈ），７．７５－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．４７（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．８３－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１０（ｂｒ，１Ｈ），１．９５－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３５（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－［（オキセタン－３－イル）メチル］－６－［（３Ｓ）－３－｛２－［２－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝ピペリジン－１－カルボニル］－１Ｈ－インドール（１８）

【化１９８】



【０３１０】

工程１：ベンジル（Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：（Ｓ）－１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペリジン－３－カルボン酸（１．５０ｇ、５．６８ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ（１５．０ｍＬ）中撹拌溶液に、BH_3－Me_2S（１．７ｍＬ、４Ｍ、３．００当量）をN_2雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物をN_2雰囲気下にて０℃で３時間撹拌した。反応物を０℃の水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（２／１）で溶出すると、（Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ベンジル（１．０ｇ、７０．４％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５０［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０３１１】

工程２：ベンジル（Ｓ）－３－ホルミルピペリジン－１－カルボキシラート：ベンジル（Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（５００ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ（１．０ｇ、２．４ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で分割して添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：２０）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、（Ｓ）－３－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸ベンジル（４００．０ｍｇ、８０．１％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０３１２】

工程３：トリフェニル（２－（トリフルオロメチル）ベンジル）ホスホニウムブロミド：トルエン（５ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン（５００ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ、１当量）及びPPh_3（６０８．０ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾

過し、濾過ケークをトルエン（３×１０ｍＬ）で洗浄すると、トリフェニル（２－（トリフルオロメチル）ベンジル）ホスホニウムブロミド（９００ｍｇ、８１．０％）が白色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：４２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０３１３】

工程４：ベンジル（Ｒ，Ｅ）－３－（２－（トリフルオロメチル）スチリル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ＴＨＦ（１２．００ｍＬ）中のトリフェニル（２－（トリフルオロメチル）ベンジル）ホスホニウム（３００．０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌混合物に、N_2雰囲気下、－７８℃でｎ－ＢｕＬｉ（ＴＨＦ中２．５Ｍ、０．２６ｍＬ、１当量）を滴下した。得られた混合物を０℃に加温し、N_2雰囲気下、０℃で３０分間撹拌した。次いで、反応系を－７８℃に冷却した。撹拌溶液に、ＴＨＦ（１．００ｍＬ）中のベンジル（Ｓ）－３－ホルミルピペリジン－１－カルボキシラート（１６３．０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ、１．００当量）をN_2雰囲気下、－７８℃で滴下した。得られた混合物を室温まで温め、N_2雰囲気下、室温で８時間撹拌した。反応物を℃の飽和NH_4HCO_3水溶液でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１ｘ２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／３）で溶出すると、ベンジル（Ｒ，Ｅ）－３－（２－（トリフルオロメチル）スチリル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、４０．０％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０３１４】

工程５：（Ｓ）－３－（２－（トリフルオロメチル）フェネチル）ピペリジン：ＭｅＯＨ（５．００ｍＬ）中のベンジル（Ｒ，Ｅ）－３－（２－（トリフルオロメチル）スチリル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１００．００ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２０％ｗ／ｗ、２０．０ｍｇ）を添加した。得られた混合物を、H_2雰囲気（１ａｔｍ）下、室温で一晩水素化した。反応混合物をｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、濾液を濃縮乾固した。生成物（Ｓ）－３－（２－（トリフルオロメチル）フェネチル）ピペリジン（９０ｍｇ、９０．０％）を次の工程に直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０３１５】

工程６：（Ｓ）－（１Ｈ－インドール－６－イル）（３－（２－（トリフルオロメチル）フェネチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（５０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び（Ｓ）－３－（２－（トリフルオロメチル）フェネチル）ピペリジン（７９．８ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＭＦ（２ｍＬ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１２９ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１．１当量）及びＤＩＰＥＡ（５８．５ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で滴下した。得られた混合物を室温で更に３時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３ｘ１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈによって精製した：カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、１６分で２０％～７０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（Ｓ）－（１Ｈ－インドール－６－イル）（３－（２－（トリフルオロメチル）フェネチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（３０．０ｍｇ、２４．１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．２５（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．４５（ｍ，３Ｈ），７．４４－７．３８（ｍ，４Ｈ），７．００－６．９８（ｍ，１Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），４．３０－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．３４－２．６７（ｍ，４Ｈ），１．９２－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．２０（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

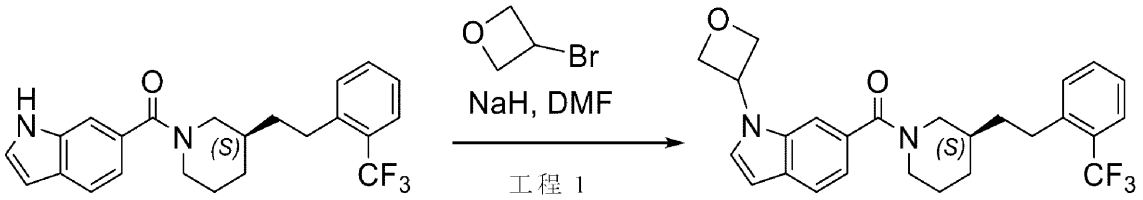
【０３１６】

工程７：１－［（オキセタン－３－イル）メチル］－６－［（３Ｓ）－３－｛２－［２

－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝ピペリジン－１－カルボニル］－１Ｈ－インドール：６－［（３Ｓ）－３－｛２－［２－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝ピペリジン－１－カルボニル］－１Ｈ－インドール（１５．０ｍｇ、３７．５μｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＭＦ（１．００ｍＬ）の混合物に、水素化ナトリウム６０％ｗ／ｗ（１．６５ｍｇ、４１．２μｍｏｌ、１．１当量）を室温で添加し、１５分間撹拌した。混合物に３－（ブロモメチル）オキセタン（５．６６ｍｇ、３７．５μｍｏｌ、１．０当量）を滴下した。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮し、Ｃｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈで精製して、１－［（オキセタン－３－イル）メチル］６－［（３Ｓ）－３－｛２－［２－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝ピペリジン－１－カルボニル］－１Ｈ－インドール（１５ｍｇ、８５．１％）を淡黄色粘着性油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７４－７．３０（ｍ，７Ｈ），７．０１（ｄｄｄ，Ｊ＝９．８，８．０，１．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝３．２　Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｄｄ，Ｊ＝７．８，６．１　Ｈｚ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，２Ｈ），４．４０（ｔｄ，Ｊ＝６．１，１．４　Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．１２－２．６０（ｍ，４Ｈ），１．９６－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．３２（ｍ，５Ｈ），１．３１－１．２１（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４７１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（オキセタン－３－イル）－６－［（３Ｓ）－３－｛２－［２－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝ピペリジン－１－カルボニル］－１Ｈ－インドール（１９）

【化１９９】



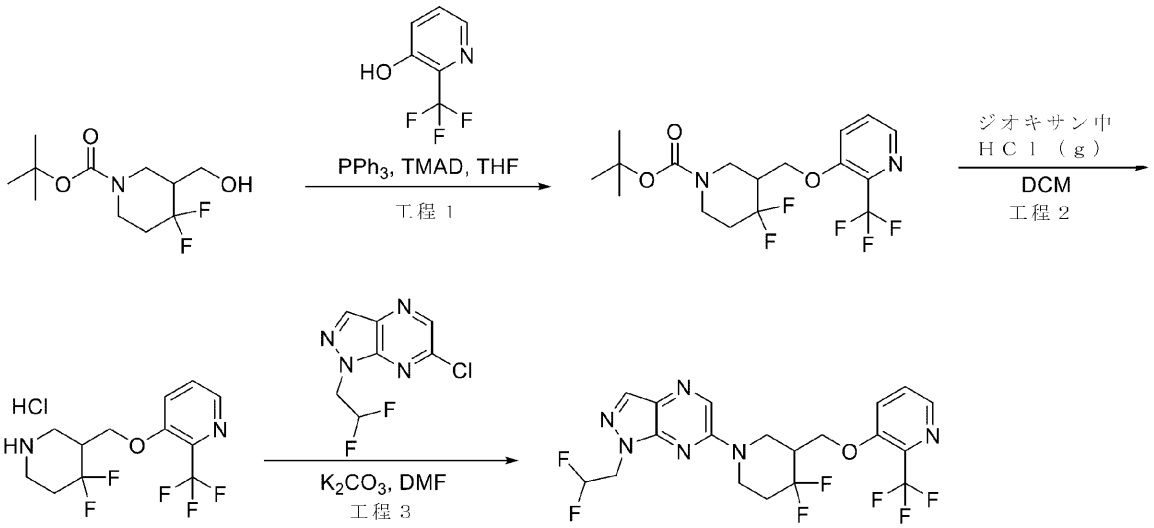
【０３１７】

６－［（３Ｓ）－３－｛２－［２－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝ピペリジン－１－カルボニル］－１Ｈ－インドール（１５．０ｍｇ、３７．５μｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＭＦ（１．００ｍＬ）の混合物に、水素化ナトリウム６０％ｗ／ｗ（１．６５ｍｇ、４１．２μｍｏｌ、１．１当量）を室温で添加し、１５分間撹拌した。混合物に３－ブロモオキセタン（５．１３ｍｇ、３７．５μｍｏｌ、１．０当量）を滴下した。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮し、Ｃｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈで精製して、１－（オキセタン－３－イル）－６－［（３Ｓ）－３－｛２－［２－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝ピペリジン－１－カルボニル］－１Ｈ－インドールを淡黄色粘着性油として得た（８．０ｍｇ、４６．８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８７（ｄ，Ｊ＝３．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．３０（ｍ，６Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．３　Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝３．２　Ｈｚ，１Ｈ），５．８９－５．７６（ｍ，１Ｈ），５．０５（ｔｄ，Ｊ＝７．４，３．３　Ｈｚ，２Ｈ），４．９２（ｑ，Ｊ＝６．１　Ｈｚ，２Ｈ），４．４６－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．１４－２．６１（ｍ，４Ｈ），１．９６－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．２０（ｍ，６Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

３－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピ

ラジン－６－イル］－４，４－ジフルオロピペリジン－３－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（２０）

【化２００】



【０３１８】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロ－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－オール（７７．９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロ－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１２０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下、０℃でＰＰｈ３（２００ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、１．６０当量）及びＴＭＡＤ（１３２ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、１．６当量）を分割して添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。残渣を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（４：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロ－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、５２．８％）が淡黄色油として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３１９】

工程２：３－（（４，４－ジフルオロピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロ－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（４Ｍ、１．２６ｍＬ）中のＨＣｌ（ガス）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮乾固した。粗生成物３－（（４，４－ジフルオロピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８０ｍｇ）を更に精製することなく次の工程に直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

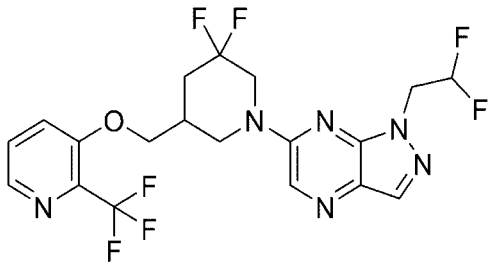
【０３２０】

工程３：３－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－４，４－ジフルオロピペリジン－３－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン：３－（（４，４－ジフルオロピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１８．３ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２．０ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＭ

Ｆ（１ｍＬ）中撹拌溶液にK_2CO_3（１５．２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。得られた混合物を６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。有機層を蒸発させ、コンビフラッシュ（４ｇシリカゲルカラム）で精製し、Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ（１／１）で溶出した。画分を回収し、濃縮することにより、４ｍｇ（１５．２％）の３－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－４，４－ジフルオロピペリジン－３－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジンを白色粉末として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３０（ｄ，Ｊ＝５．１　Ｈｚ，２Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．１７（ｔｔ，Ｊ＝５５．４，４．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｄｔ，Ｊ＝１４．２，４．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．７１－４．６３（ｍ，２Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝９．２，３．６　Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｔ，Ｊ＝９．６　Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．４，１１．７，３．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．３３－３．２５（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．００（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４７９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

３－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－５，５－ジフルオロピペリジン－３－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（２１）

【化２０１】



【０３２１】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－５－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－５－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１２０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－オール（７８ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ａに従い、ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－５－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１３７ｍｇ、５２．８％）を淡黄色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３２２】

工程２：３－［（５，５－ジフルオロピペリジン－３－イル）メトキシ］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－５－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１２０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、３－［（５，５－ジフルオロピペリジン－３－イル）メトキシ］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（９５ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

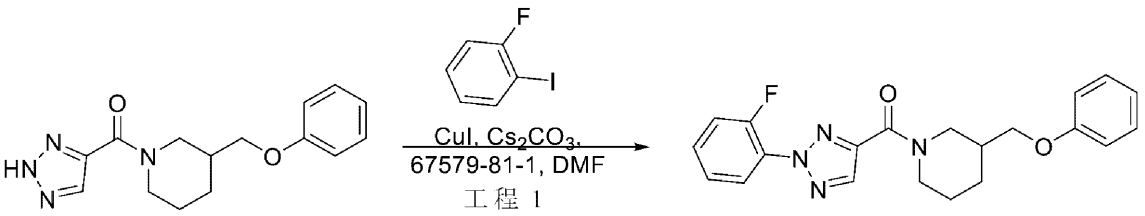
【０３２３】

工程３：３－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－５，５－ジフルオロピペリジン－３－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン：３－［（５，５－ジフルオロピペリジン－３－イル）メトキシ］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１８．３ｍｇ、０．０５

５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２．０ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従い、３－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－５，５－ジフルオロピペリジン－３－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジンを白色粉末として得た（４ｍｇ、１５．２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３２（ｄ，Ｊ＝４．７　Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝１．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｔｔ，Ｊ＝５５．５，４．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔｄ，Ｊ＝１３．４，４．４　Ｈｚ，２Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝１４．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．５０－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｄｄ，Ｊ＝９．１，４．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｄｄｄ，Ｊ＝２５．０，１４．１，３．０　Ｈｚ，１Ｈ），３．４１（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，９．４　Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｓ，１Ｈ），２．３８（ｑ，Ｊ＝１１．２，１０．０　Ｈｚ，１Ｈ），２．２１－２．０８（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４７９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（２－（２－フルオロフェニル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２２）

【化２０２】



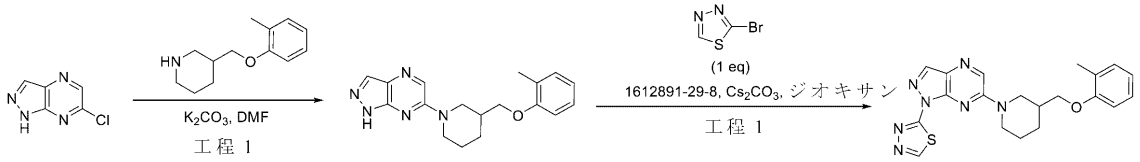
【０３２４】

３－（フェノキシメチル）－１－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボニル）ピペリジン（２００ｍｇ、０．６９８ｍｍｏｌ、１．００当量）及び１－フルオロ－２－ヨード－ベンゼン（３１０ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（３ｍＬ、３８．８ｍｍｏｌ、５５．５当量）の溶液に、ＣｕＩ（１３．３ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ、０．１当量）、Ｎ１－（フラン－２－イルメチル）－Ｎ２－（２－メチルナフタレン－１－イル）オキサルアミド（２１．５ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ、０．１当量）及びCs_2CO_3（６８３ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ、３当量）をN_2雰囲気下で添加した。得られた混合物を９０℃に加熱し、一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×２０ｍＬ）及びブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝１／５で溶出して不純な生成物を得た。不純な生成物を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分で３５％～７５％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（２－（２－フルオロフェニル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（１７．２ｍｇ、６．４７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．５１－８．２５（ｄ，Ｊ＝２０．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．５９（ｔ，Ｊ＝１１．３　Ｈｚ，２Ｈ），７．５１－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．８３（ｍ，２Ｈ），６．８１－６．７９（ｍ，１Ｈ），４．６２－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝１３．２　Ｈｚ，１Ｈ），４．０７－３．７２（ｍ，２Ｈ），３

．２７－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．１２－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．３３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３８１．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

２－（６－（３－（（ｏ－トリロキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）－１，３，４－チアジアゾール（２３）

【化２０３】



【０３２５】

工程１：６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１８０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン（２６３ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、１．１当量）のＤＭＦ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、K_2CO_3（３２１ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ、２当量）を空気雰囲気下室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層を水（２×２０ｍＬ）、ブライン（１×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２０ｍｇ、３１．８％）がオフホワイト色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３２４［Ｍ＋Ｈ］＋．

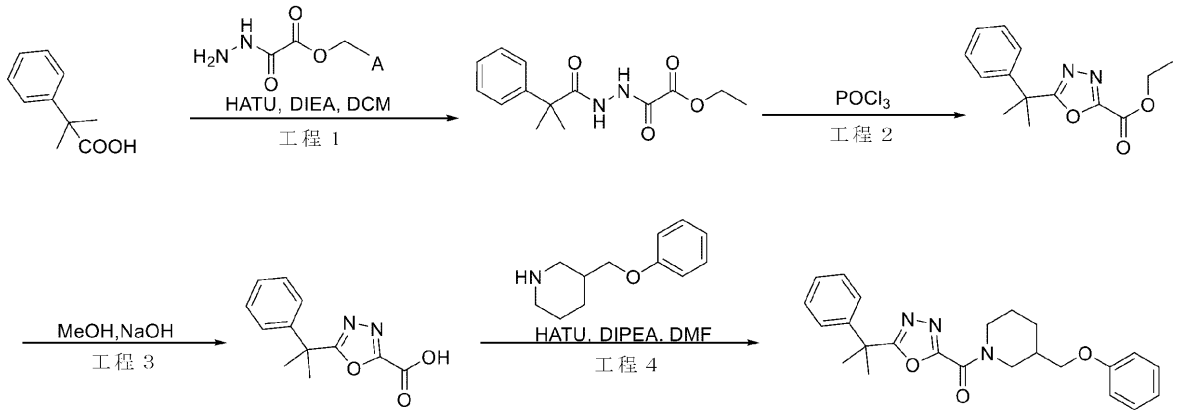
【０３２６】

工程２：２－（６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）－１，３，４－チアジアゾール：６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１００ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－ブロモ－１，３，４－チアジアゾール（５１．０ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（２ｍＬ）中撹拌溶液にCs_2CO_3（２０１ｍｇ、０．６１８ｍｍｏｌ、２当量）、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン（２６．０ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、２－（６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）－１，３，４－チアジアゾール（１２．５ｍｇ、９．４４％）が得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：４０７．９５［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．４８（ｄ，Ｊ＝１．７　Ｈｚ，１Ｈ），８．６３－８．４７（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．０７（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．７６（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．３８（ｍ，２Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝６．２　Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝１１．９　Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｄ，Ｊ＝１８．２　Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝９．１　Ｈｚ，２

Ｈ）．

（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）（５－（２－フェニルプロパン－２－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メタノン（２４）

【化２０４】



【０３２７】

工程１：エチル２－（２－（２－メチル－２－フェニルプロパノイル）ヒドラジニル）－２－オキソアセタート：ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の２－メチル－２－フェニルプロパン酸（１ｇ、６．０９ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＡＴＵ（２．５５ｇ、６．６９ｍｍｏｌ、１．１当量）の撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（１．５７ｇ、１２．１ｍｍｏｌ、２当量）及びエチル２－ヒドラジニル－２－オキソアセタート（０．９７ｇ、７．３０ｍｍｏｌ、１．２当量）を分割して０°Ｃで添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、エチル２－（２－（２－メチル－２－フェニルプロパノイル）ヒドラジニル）－２－オキソアセタート（１．２ｇ、７０．８％）が白色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３２８】

工程２：エチル５－（２－フェニルプロパン－２－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート：エチル２－（２－（２－メチル－２－フェニルプロパノイル）ヒドラジニル）－２－オキソアセタート（１ｇ、３．５９ｍｍｏｌ、１．００当量）のオキシ塩化リン（１０ｍＬ）中溶液を１００°Ｃで２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈した。有機層をNa_2CO_3（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、エチル５－（２－フェニルプロパン－２－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート（６００ｍｇ、６４．１％）が淡黄色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３２９】

工程３：５－（２－フェニルプロパン－２－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボン酸：エチル５－（２－フェニルプロパン－２－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート（２２０ｍｇ、０．８４５ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＮａＯＨ（１３５ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ、４当量）のＭｅＯＨ／H_2O（１ｍＬ／１ｍＬ）溶液を室温で３時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。混合物をＨＣｌ（１ｍｏｌ／Ｌ）でｐＨ５に酸性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これ

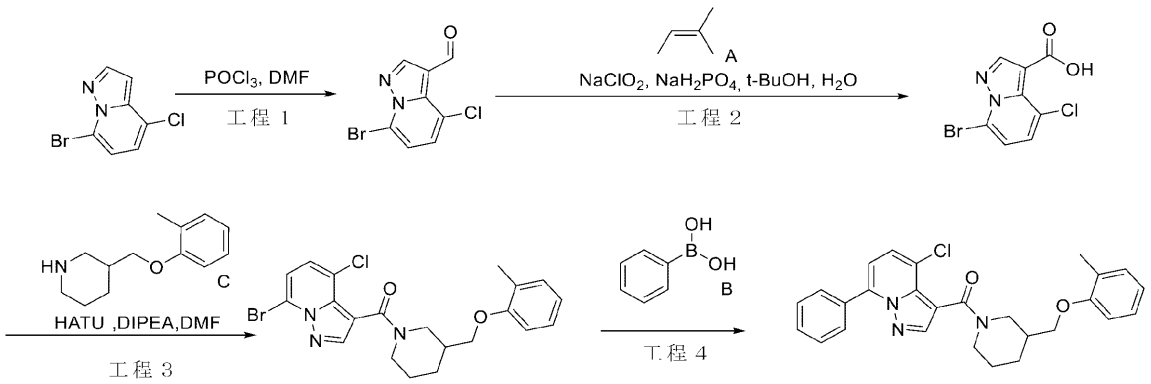
により、５－（２－フェニルプロパン－２－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボン酸（１４０ｍｇ、７１．３％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３３０】

工程４：（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）（５－（２－フェニルプロパン－２－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メタノン：５－（２－フェニルプロパン－２－イル）－１、３，４－オキサジアゾール－２－カルボン酸（６０ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＡＴＵ（１０８ｍｇ、０．２８４ｍｍｏｌ、１．１当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（６６．７ｍｇ、０．５１６ｍｍｏｌ、２当量）及び３－（フェノキシメチル）ピペリジン（５９．３ｍｇ、０．３１０ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で分割して添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）（５－（２－フェニルプロパン－２－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メタノン（３５ｍｇ、３３．１１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．４３－７．２２（ｍ，７Ｈ），７．０１－６．８２（ｍ，３Ｈ），４．４９－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．３８－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．１２－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７０（ｍ，７Ｈ），１．５７－１．３９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（４－クロロ－７－フェニルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２５）

【化２０５】



【０３３１】

工程１：７－ブロモ－４－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルバルデヒド：７－ブロモ－４－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（３００ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、０℃でＰＯＣｌ$_{3}$（５９６ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。混合物を１Ｍ　ＮａＯＨでｐＨ１０に塩基性化した。得られた混合物をＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、７－ブロモ－４－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルバルデヒド（１５０ｍｇ、４４．６％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３３２】

工程２：７－ブロモ－４－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸：７－ブロモ－４－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルバルデヒド（１５０ｍｇ、０．５７８ｍｍｏｌ、１．００当量）のＨ$_{2}$Ｏ（１．００ｍＬ）中撹拌溶液に、Ｎ

ａH_2PO_4（４１６ｍｇ、３．４６ｍｍｏｌ、６．００当量）を空気雰囲気下にて０℃で添加した。５分後、ｔ－ＢｕＯＨ（５．００ｍＬ）、２，３－ジメチルブタ－２－エン（１２２ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、２．５０当量）及び$NaClO_2$（７８．４ｍｇ、０．８６７ｍｍｏｌ、１．５０当量）を添加した。１６時間後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び食塩水で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、７－ブロモ－４－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸（１００ｍｇ、６２．８％）が白色固体として得られ、これを更に精製することなく使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３３３】

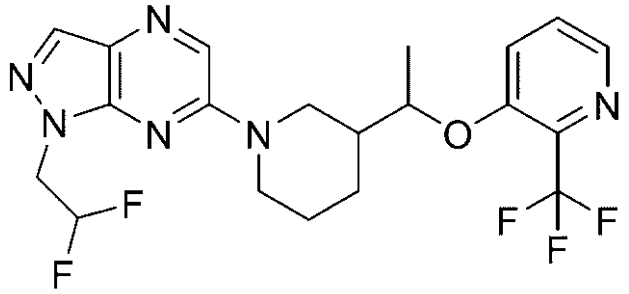
工程３：（７－ブロモ－４－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：７－ブロモ－４－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３６３ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン（１１２ｍｇ、０．５４４ｍｍｏｌ、１．５０当量）を含むＤＭＦ（３．００ｍＬ）の撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（２０７ｍｇ、０．５４４ｍｍｏｌ、１．５０当量）及びＤＩＰＥＡ（１４０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加し、得られた混合物をアルゴン雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、１－｛７－ブロモ－４－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニル｝－３－（２－メチルフェノキシメチル）ピペリジン（１００ｍｇ、５９．５％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４６４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３３４】

工程４：（４－クロロ－７－フェニルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－メタノン：ジオキサン（２．００ｍＬ）及びH_2O（０．５０ｍＬ）中の１－｛７－ブロモ－４－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニル｝－３－（２－メチルフェノキシメチル）ピペリジン（１００ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ、１．００当量）及びフェニルボロン酸（３９．５ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ、１．５０当量）の溶液に、K_2CO_3（５９．７ｍｇ、０．４３０ｍｍｏｌ、２．００当量）及び$Pd(dppf)Cl_2$（１５．８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．１００当量）を添加した。窒素雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍにより逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した。これにより、１－｛４－クロロ－７－フェニルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニル｝－３－（２－メチルフェノキシメチル）ピペリジン（４０ｍｇ、４０．１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　８．２１－８．１３（ｍ，１Ｈ），７．９４－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．４３（ｍ，４Ｈ），７．１１－６．６９（ｍ，５Ｈ），４．４３－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．００－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．５５（ｍ，１Ｈ），２．９７（ｓ，２Ｈ），２．３２－２．２２（ｓ，１Ｈ），２．１０－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．３９（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（１－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２６）

【化２０６】



【０３３５】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（１－｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝エチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－オール（２９７ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル３－（１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（５０１ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順Ａに従い、ｔｅｒｔ－ブチル３－（１－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３０ｍｇ、４．４％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３３６】

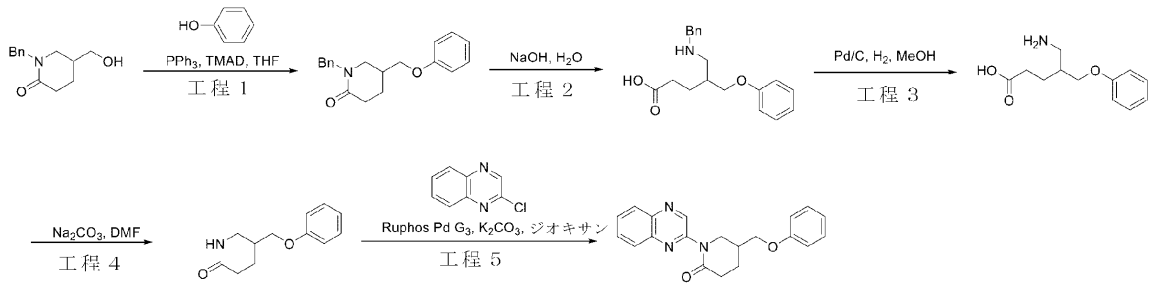
工程２：３－（１－（ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（１－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（５０ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、３－（１－（ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（５０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３３７】

工程３　１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（１－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：３－（１－（ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（５０ｍｇ、０．１６１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３８．７ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ、１．１当量）を使用して一般手順Ｃに従った。粗生成物を以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、３０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４／２２０ｎｍを用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（１－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１３．９ｍｇ、１８．６％）をオフホワイト色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，CD_3OD）：δ　８．３２（ｓ，１Ｈ），８．１９－８．１６（ｍ，２Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，１Ｈ），６．４０－６．０９（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．６９－４．５９（ｍ，３Ｈ），４．５４－４．４８（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．１１－１．８７（ｍ，３Ｈ），１．７３－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３８（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

５－（フェノキシメチル）－１－（キノキサリン－２－イル）ピペリジン－２－オン（２７）

【化２０７】



【０３３８】

工程１：１－ベンジル－５－（フェノキシメチル）ピペリジン－２－オン：１－ベンジル－５－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－２－オン（１９０ｍｇ、０．７８７ｍｍｏｌ、１．００当量）、フェノール（１４８ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、１．５当量）を用いて一般手順Ａに従い、１－ベンジル－５－（フェノキシメチル）ピペリジン－２－オン（１４０ｍｇ、５６．０％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３３９】

工程２：５－（ベンジルアミノ）－４－（フェノキシメチル）ペンタン酸：ＭｅＯＨ（２．００ｍＬ）中のメチル１－ベンジル－５－（フェノキシメチル）ピペリジン－２－オン（２００ｍｇ、０．４９３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、水（１．００ｍＬ）中のＮａＯＨ（７８．９ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ、４．００当量）を添加した。混合物を１００℃で１時間撹拌した。混合物を３Ｍ　ＨＣｌ水溶液で濃縮し、得られた混合物を以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分で５％～９５％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍを用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、５－（ベンジルアミノ）－４－（フェノキシメチル）ペンタン酸（１５０ｍｇ、７７．７％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３４０】

工程３：５－アミノ－４－（フェノキシメチル）ペンタン酸：ＭｅＯＨ（５．００ｍＬ）中の５－（ベンジルアミノ）－４－（フェノキシメチル）ペンタン酸（１００ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液にＰｄ／Ｃ（１６．６ｍｇ）を水と共に添加した。得られた混合物を室温で一晩水素化した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応系をｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物５－アミノ－４－（フェノキシメチル）ペンタン酸（１０３ｍｇ、粗）を次の工程に直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３４１】

工程４：５－（フェノキシメチル）ピペリジン－２－オン：ＤＭＦ（５．００ｍＬ）中の５－アミノ－４－（フェノキシメチル）ペンタン酸（２００ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液に、０℃で飽和Na_2CO_3（１．６ｍＬ）を添加した。混合物を１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、水（２×５０ｍＬ）及びブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；１５分で５％から９５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２２０／２００ｎｍ）を用いた逆相フラッシュによって精製して、５－（フェノキシメチル）ピペリジン－２－オン（６４０ｍｇ、８６．０％）を無色シロップとして得た。ＭＳｍ／ｚ：２０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

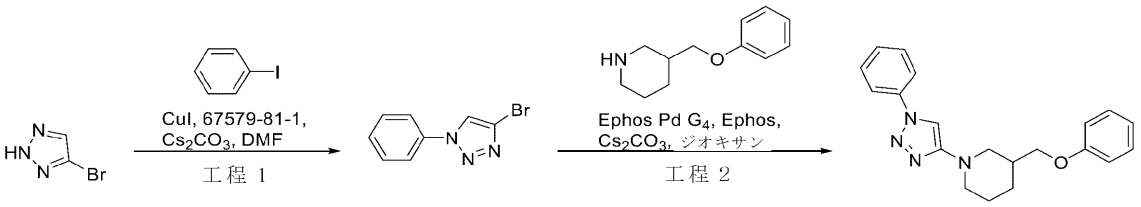
【０３４２】

工程５：５－（フェノキシメチル）－１－（キノキサリン－２－イル）ピペリジン－２－オン：５－（フェノキシメチル）ピペリジン－２－オン（５０．０ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－クロロキノキサリン（４４．０ｍｇ、０．２１５ｍｍｏ

ｌ、１．５０当量）を含むジオキサン（３．００ｍＬ）の溶液に、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（５．９ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ、０．０５当量）及び$Ｋ_{2}ＣＯ_{3}$（５４．９ｍｇ、０．２８６ｍｍｏｌ、２．００当量）を$Ｎ_{2}$雰囲気下で添加した。得られた混合物を６０℃に加熱し、一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×１０ｍＬ）及びブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝１／１０で溶出すると、５－（フェノキシメチル）－１－（キノキサリン－２－イル）ピペリジン－２－オン（１５ｍｇ、８６．０％）が白色固体として得られた。$^{1}Ｈ$　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．１２（ｍ，１Ｈ），８．０４－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．８９－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．０６－６．９８（ｍ，３Ｈ），４．３４－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．１３（ｍ，２Ｈ），４．００－３．９３（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．６１（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８４（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３３４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

３－（フェノキシメチル）－１－（１－フェニル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン（２８）

【化２０８】



【０３４３】

工程１：４－ブロモ－１－フェニル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール：４－ブロモ－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール（４００ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びヨードフェニル（１６５４ｍｇ、８．１１ｍｍｏｌ、３当量）を含むＤＭＦ（５ｍＬ）の溶液に、ＣｕＩ（５１．５ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ、０．１当量）、（１Ｓ，２Ｓ）－１－Ｎ，２－Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（３８．５ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ、０．１０当量）及び$Ｃｓ_{2}ＣＯ_{3}$（２６４２ｍｇ、８．１１ｍｍｏｌ、３当量）を$Ｎ_{2}$雰囲気下で添加した。得られた混合物を１００℃に加熱し、一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（２×３０ｍＬ）及びブライン（１×３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝１／１で溶出すると、４－ブロモ－１－フェニル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール（１００ｍｇ、１６．５％）が得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

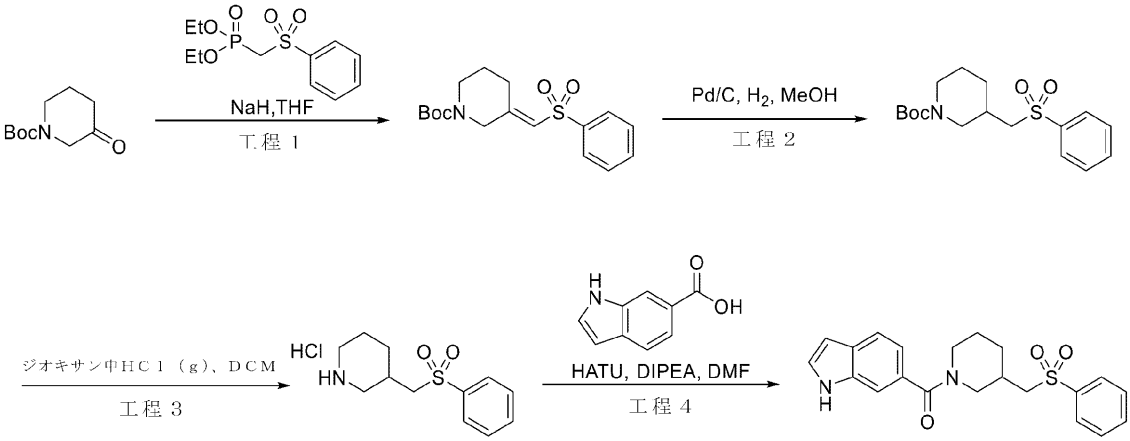
【０３４４】

工程２：３－（フェノキシメチル）－１－（１－フェニル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン：４－ブロモ－１－フェニル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール（６０ｍｇ、０．２６８ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－（フェノキシメチル）ピペリジン塩酸塩（６１．０ｍｇ、０．２６８ｍｍｏｌ、１当量）を含むジオキサン（２ｍＬ）の溶液に、Ｅｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（２４．６ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、０．１当量）、Ｅｐｈｏｓ（１４．３ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、０．１当量）及び$Ｃｓ_{2}ＣＯ_{3}$（２６２ｍｇ、０．８０４ｍｍｏｌ、３当量）を$Ｎ_{2}$雰囲気下で添加した。得られた混合物を９０℃に加熱し、一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×１０ｍＬ）及びブライ

ン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝１／１で溶出して不純な生成物を得た。不純な生成物を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分で３５％～７５％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、３－（フェノキシメチル）－１－（１－フェニル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン（１０ｍｇ、１１．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２０（ｓ，１Ｈ），８．０４－７．７６（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．０９－６．７６（ｍ，３Ｈ），４．１１－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．８４（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，３．８　Ｈｚ，１Ｈ），３．７０－３．５４（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｔｄ，Ｊ＝１１．６，３．１　Ｈｚ，１Ｈ），２．７１－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４０－１．１７（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３３５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｈ－インドール－６－イル）（３－（（フェニルスルホニル）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２９）

【化２０９】



【０３４５】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（（フェニルスルホニル）メチレン）ピペリジン－１－カルボキシラート：ジエチル（（フェニルスルホニル）メチル）ホスホナート（８８０ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ、１．５当量）を含むＴＨＦ（８ｍＬ）の撹拌混合物に、ＮａＨ（６０％ｗ／ｚ油、１２０ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ、１．５０当量）をＮ$_{2}$雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物を室温まで温め、Ｎ$_{2}$雰囲気下で３０分間撹拌した。次いで、反応系を０℃に冷却した。撹拌溶液に、ＴＨＦ（４．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－オキソピペリジン－１－カルボキシラート（３９９ｍｇ、２ｍｍｏｌ、１．００当量）をＮ$_{2}$雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物を室温まで温め、Ｎ$_{2}$雰囲気下、室温で３時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応物を０℃で飽和ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$水溶液でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×２０ｍＬ）及びブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／３）で溶出すると、（Ｅ）－３－（（フェニルスルホニル）メチレン）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、２９．５％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３４６】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（フェニルスルホニル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｅ）－３－［（ベンゼンスルホニル）メチリデン］ピペリジン－１－カルボキシラート（２００ｍｇ、０．５９３ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＭｅＯＨ（１０ｍＬ）の撹拌溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２０ｍｇ、炭素上１０％Ｐｄ、水で湿らせた）を添加した。得られた混合物を水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＭｅＯＨ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル３－［（ベンゼンスルホニル）メチル］ピペリジン－１－カルボキシラート（１６５ｍｇ、８２．０１％）を黄色油として得た。ＭＳ ｍ／ｚ：３４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０３４７】

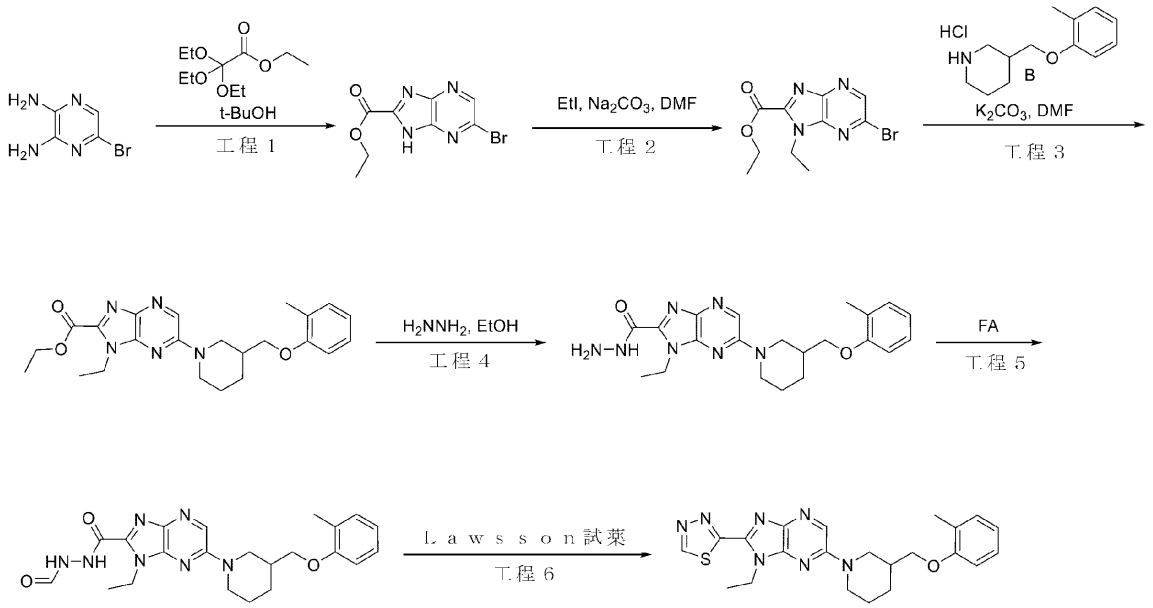
工程３：３－（（フェニルスルホニル）メチル）ピペリジン：ｔｅｒｔ－ブチル３－［（ベンゼンスルホニル）メチル］ピペリジン－１－カルボキシラート（１２０ｍｇ、０．３５４ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＣＭ（３ｍＬ）の撹拌溶液に、ジオキサン（１．５ｍＬ）中のＨＣｌ（ｇ）を０℃で滴下した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒を除去した後、粗生成物３－［（ベンゼンスルホニル）メチル］ピペリジン（１３０ｍｇ）を更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ ｍ／ｚ：２４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０３４８】

工程４：（１Ｈ－インドール－６－イル）（３－（（フェニルスルホニル）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（９１．８ｍｇ、０．５７０ｍｍｏｌ、１．００当量）、３－［（ベンゼンスルホニル）メチル］ピペリジン（１３０ｍｇ、０．５４６ｍｍｏｌ、１．１当量）及びＨＡＴＵ（３２５ｍｇ、０．８５５ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物をＤＭＦ（２．００ｍＬ）に添加し、引き続いてＤＩＰＥＡ（９６．２ｍｇ、０．７４４ｍｍｏｌ、１．５当量）を室温で添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。得られた混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、生成物を得た。生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、（１Ｈ－インドール－６－イル）（３－（（フェニルスルホニル）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（１９ｍｇ、９．９６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．２８（ｓ，１Ｈ），７．９８－７．３３（ｍ，８Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），３．２９（ｓ，２Ｈ），２．９７－２．６８（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｔ，Ｊ＝１２．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），１．４４－１．１７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｍ／ｚ：３９３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

２－（１－エチル－６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（３０）

【化２１０】



【０３４９】

工程１：エチル６－ブロモ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート：５－ブロモピラジン－２，３－ジアミン（１ｇ、５．２９ｍｍｏｌ、１．００当量）及びエチル２，２，２－トリエトキシアセタート（３．５ｇ、１５．８ｍｍｏｌ、３．０当量）の２－メチルプロパン－２－オール（１０ｍＬ）中溶液を１００℃で３日間撹拌した。混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で５％～９５％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、エチル６－ブロモ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート（７００ｍｇ、４８．８％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３５０】

工程２：エチル６－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート：エチル６－ブロモ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート（７００ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ、１当量）及びヨウ化エチル（４８３ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ、１．２当量）を含むＤＭＦ（５ｍＬ）の溶液を室温で一晩撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層を水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、エチル６－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート（４００ｍｇ、５１．８％）が黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３５１】

工程３：エチル１－エチル－６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート：エチル６－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート（４００ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、１当量）、３－（２－メチルフェノキシメチル）ピペリジン（３０２ｍｇ、１．４７１ｍｍｏｌ、１．１当量）及びNa_2CO_3（２８３ｍｇ、２．６７４ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（５ｍＬ）の溶液を１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シ

リカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～９５％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、エチル１－エチル－６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート（２９０ｍｇ、５１．２１％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３５２】

工程４：１－エチル－６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－カルボヒドラジド：エチル１－エチル－６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート（２９０ｍｇ、０．６８５ｍｍｏｌ、１当量）を含むヒドラジン（４ｍＬ）の溶液を８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた粗生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：４１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３５３】

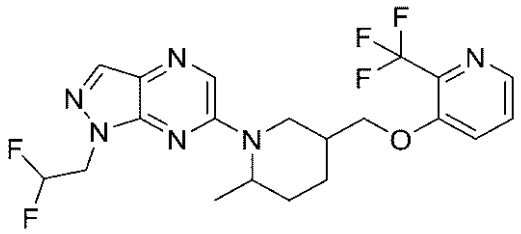
工程５：１－エチル－Ｎ’－ホルミル－６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－カルボヒドラジド：１－エチル－６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－カルボヒドラジド（２９０ｍｇ、０．７０８ｍｍｏｌ、１当量）のＨＣＯＯＨ（５ｍＬ）溶液を８０℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－エチル－Ｎ’－ホルミル－６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－カルボヒドラジド（２００ｍｇ、６４．５％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３５４】

工程６：２－（１－エチル－６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール：１－エチル－Ｎ’－ホルミル－６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－カルボヒドラジド（３０ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ、１．００当量）及びローソン試薬（１６．６ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ、０．６０当量）を含む$PhCH_3$（２ｍＬ）の溶液を、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。その残渣を、ＰＥ／ＥＡ（２：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製することにより、２－（１－エチル－６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾールを黄色固体として得た。残渣を以下の条件：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～９０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍを用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した。これにより、２－（１－エチル－６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（１２．２ｍｇ、４０．０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　９．１８（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，２Ｈ），６．９９－６．７４（ｍ，２Ｈ），４．９０（ｑ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，２Ｈ），４．７２－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝１２．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．８　Ｈｚ，１Ｈ），３．９３－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．１０－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．４６（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４３５．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３１）

【化２１１】



【０３５５】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル５－（ヒドロキシメチル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．４３６ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－オール（６４ｍｇ、０．３９２ｍｍｏｌ、０．９当量）を使用して一般手順Ａに従うと、ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（７０ｍｇ、４２．８％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３５６】

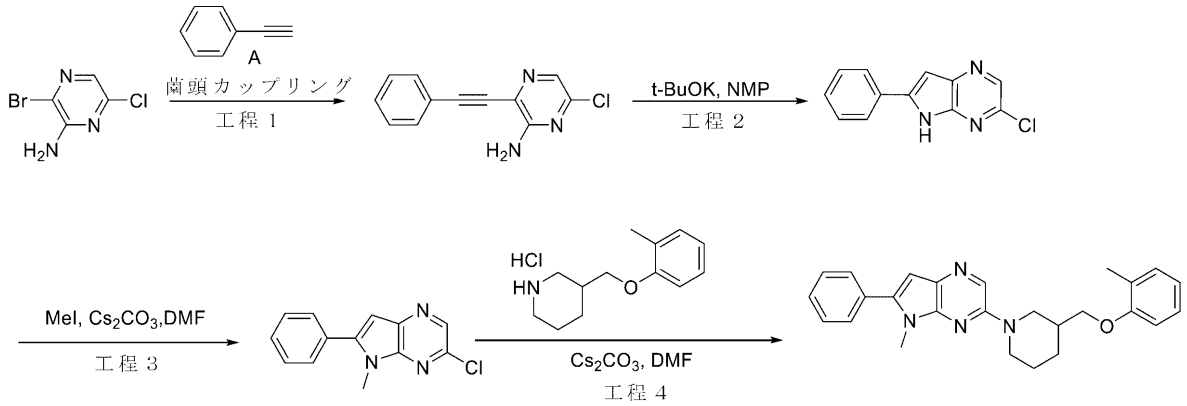
工程２：３－（（６－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（７０ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、３－（（６－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（５０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３５７】

工程３：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：３－（（６－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（５０ｍｇ、０．１６１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３８．７ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。粗生成物を以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、３０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４／２２０ｎｍを用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１７．３ｍｇ、２２．９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，CD_3OD）：δ　８．３２（ｓ，１Ｈ），８．２３－８．１０（ｍ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．６１（ｍ，１Ｈ），６．４０－６．０９（ｍ，１Ｈ），４．９４－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６２（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．３５－１．２９（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

５－メチル－６－フェニル－３－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３２）

【化２１２】



【０３５８】

工程１：６－クロロ－３－（２－フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン：３－ブロモ－６－クロロピラジン－２－アミン（１ｇ、４．７９ｍｍｏｌ、１．００当量）、エチニルベンゼン（０．７４ｇ、７．１９ｍｍｏｌ、１．５０当量）、ＣｕＩ（０．０９ｇ、０．４８０ｍｍｏｌ、０．１当量）及びPPh_3（２．５２ｇ、９．５９ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（１０ｍＬ）の撹拌混合物に、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（０．３４ｇ、０．４８０ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＴＥＡ（１．４６ｇ、１４．３ｍｍｏｌ、３当量）を室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下にて８０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を水（２×４０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、６－クロロ－３－（２－フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン（８７０ｍｇ、７９．０％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０３５９】

工程２：３－クロロ－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：６－クロロ－３－（２－フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン（２００ｍｇ、０．８７１ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔ－ＢｕＯＫ（２００ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ、２．０５当量）のＮＭＰ（３ｍＬ）中溶液を８０℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＯＨ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、３－クロロ－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１７５ｍｇ、８７．５％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０３６０】

工程３：３－クロロ－５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：３－クロロ－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１７０ｍｇ、０．７４０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びCs_2CO_3（７２３ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ、３当量）を含むＤＭＦ（２ｍＬ）の撹拌溶液に、ＭｅＩ（１２６ｍｇ、０．８８８ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、３－クロロ－５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１５０ｍｇ、８３．２％）を黄色固体として得た。ＭＳｍ／ｚ：２４４［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

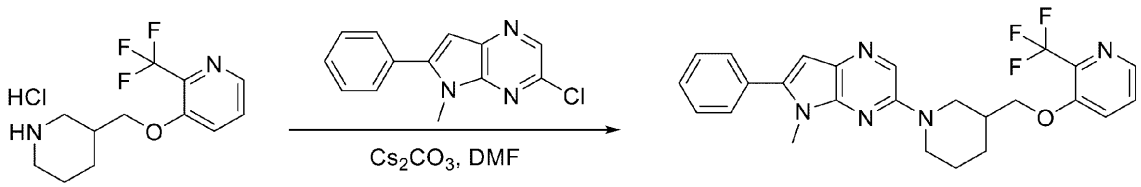
【０３６１】

工程４：５－メチル－６－フェニル－３－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペ

リジン－１－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：ジオキサン（１ｍＬ）中の３－クロロ－５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（５０ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩（５４．７ｍｇ、０．２６７ｍｍｏｌ、１．３当量）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下、室温で１６１２８９１－２９－８（１７．２ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ、０．１当量）及びCs_2CO_3（２００ｍｇ、０．６１５ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×２０ｍＬ）及びブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、５－メチル－６－フェニル－３－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１４ｍｇ、１６．４７％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．１３（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．９４－６．８２（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．７４（ｍ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），４．５１－４．４６（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），３．０５－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．０５－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．２８（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４１３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

５－メチル－６－フェニル－３－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３３）

【化２１３】



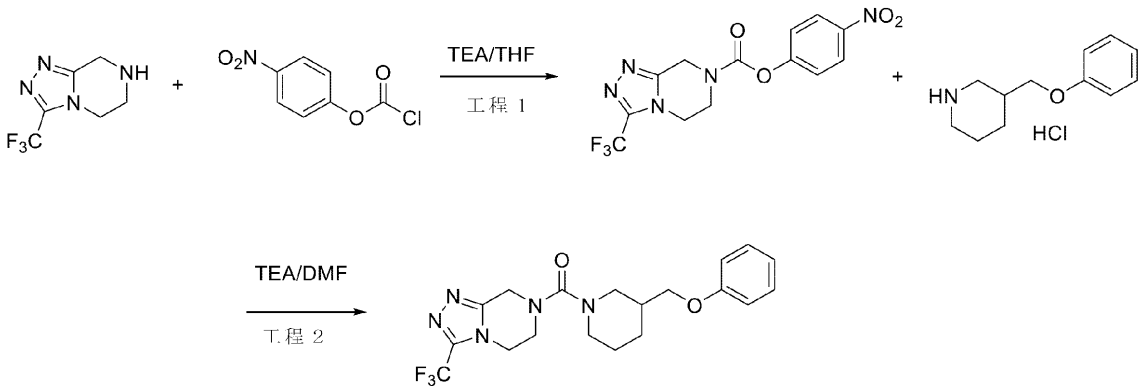
【０３６２】

３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（９４．９ｍｇ、０．３２０ｍｍｏｌ、１．３当量）及び３－クロロ－５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（６０ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ、１．００当量）のジオキサン（２ｍＬ）中撹拌溶液に、N_2雰囲気下室温で１６１２８９１－２９－８（２０．７ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ、０．１当量）及びCs_2CO_3（１６０ｍｇ、０．４９２ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×２０ｍＬ）及びブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、５－メチル－６－フェニル－３－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１７ｍｇ、１４．１９％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．２６（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．２　Ｈｚ，

１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．３９（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．１８（ｍ，２Ｈ），４．１５－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝１１．０　Ｈｚ，１Ｈ），２．９６－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｓ，１Ｈ），１．９６－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３９（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４６８．３［Ｍ＋Ｈ］＋．

３－（フェノキシメチル）－１－［３－（トリフルオロメチル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－７－カルボニル］ピペリジン（３４）

【化２１４】



【０３６３】

工程１：４－ニトロフェニル３－（トリフルオロメチル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－７－カルボキシラート：ＴＨＦ（２．００ｍＬ）中の３－（トリフルオロメチル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン塩酸塩（１００ｍｇ、４３７μｍｏｌ、１．０当量）、４－ニトロフェニルカルボノクロリダート（９７．０ｍｇ、１．１当量、４８１μｍｏｌ）及びＴＥＡ（１２２μＬ、２当量、８７５μｍｏｌ）の混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を濾過した。濾液を濃縮し、Ｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈによって精製して、白色固体（８５ｍｇ、５４％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３５８［Ｍ＋Ｈ］＋

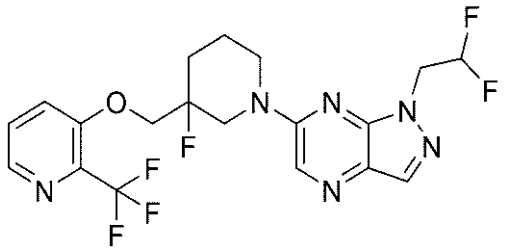
【０３６４】

工程２：３－（フェノキシメチル）－１－［３－（トリフルオロメチル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－７－カルボニル］ピペリジン：４－ニトロフェニル３－（トリフルオロメチル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－７－カルボキシラート（２０．０ｍｇ、５６．０μｍｏｌ）、３－（フェノキシメチル）ピペリジン塩酸塩（１２．７ｍｇ、５６．０μｍｏｌ）及びＴＥＡ（９．３６μＬ、１．２当量、６７．２μｍｏｌ）を含むＤＭＦ（１．００ｍＬ）の混合物を７０℃で一晩加熱した。反応の完了後、ＬＣ－ＭＳによって決定した。混合物に水（２ｍＬ）を添加し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ×２）で抽出した。有機層を濃縮し、Ｃｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈによって精製すると、３－（フェノキシメチル）－１－［３－（トリフルオロメチル）－５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－７－カルボニル］ピペリジンが淡黄色油（２１ｍｇ、９２％）として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．３０－７．２６（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｔｔ，Ｊ＝７．３，１．１　Ｈｚ，１Ｈ），６．８８－６．８４（ｍ，２Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝１．４　Ｈｚ，２Ｈ），４．２８－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｄｄ，Ｊ＝９．４，８．１　Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．５６（ｍ，３Ｈ），２．９５（ｔｄ，Ｊ＝１１．８，

１１．３，３．０　Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｄｑ，Ｊ＝１３．０，４．１　Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，３．７　Ｈｚ，１Ｈ），１．３９（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．１，１１．２，４．０　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

３－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－３－フルオロピペリジン－３－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（３５）

【化２１５】



【０３６５】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロ－３－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロ－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２００ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－オール（１４０ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ａに従い、ｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロ－３－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１９０ｍｇ、５９％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３６６】

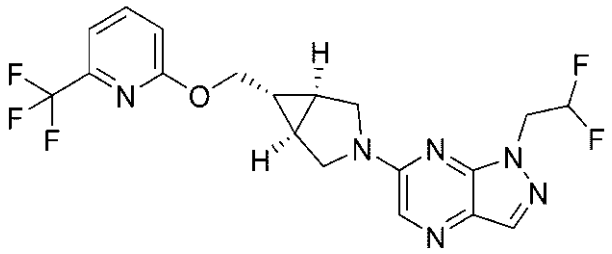
工程２：３－［（３－フルオロピペリジン－３－イル）メトキシ］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロ－３－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１９０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従って、３－［（３－フルオロピペリジン－３－イル）メトキシ］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１５０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３６７】

工程３：３－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－３－フルオロピペリジン－３－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン：３－［（３－フルオロピペリジン－３－イル）メトキシ］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１７．３ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｃに従って、３－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－３－フルオロピペリジン－３－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（１８ｍｇ、７１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３３（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｔｔ，Ｊ＝５５．６，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．７４－４．５８（ｍ，３Ｈ），４．３５－４．１２（ｍ，３Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝２８．９，１４．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．３９－３．２７（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７５（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（３６）

【化２１６】



【０３６８】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロ－３－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（２５０ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－ブロモ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（２６５ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（３６０ｍｇ、８６％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３６９】

工程２：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（３６０ｍｇ、１ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（２５０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３７０】

工程３：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（１６．２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｃに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２３ｍｇ、９５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．０３（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．２２（ｔｔ，Ｊ＝５５．７，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｔｄ，Ｊ＝１３．４，４．５　Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝１０．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｄｔ，Ｊ＝１０．７，２．１　Ｈｚ，２Ｈ），１

．８９（ｄ，Ｊ＝３．３　Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｔｔ，Ｊ＝７．１，３．４　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４１［Ｍ＋Ｈ］＋．

２－（１－エチル－５－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（３７）

【化２１７】

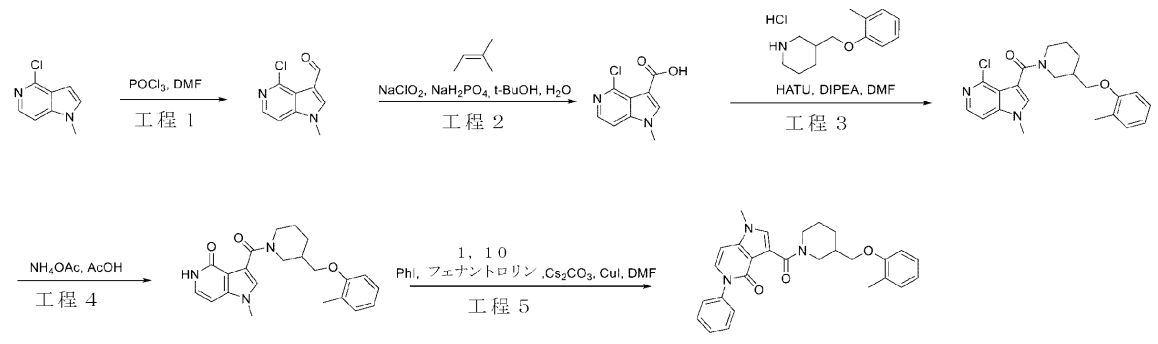


【０３７１】

工程１：２－（１－エチル－５－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール：１－エチル－Ｎ’－ホルミル－５－［３－（２－メチルフェノキシメチル）ピペリジン－１－イル］イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－カルボヒドラジド（３０ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ、１．００当量）及びローソン試薬（１６．６ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ、０．６０当量）のＰｈＣＨ$_3$（２ｍＬ）溶液を１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。その残渣を、ＰＥ／ＥＡ（２：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製することにより、２－（１－エチル－５－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（４．５ｍｇ、１５．１％）を黄色固体として得た。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～９０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、２－（１－エチル－５－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（４．５ｍｇ、１５．１％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．２５（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），７．１９－７．１１（，２Ｈ），６．８９－６．８４（ｍ，１Ｈ），６．８３－６．７８（ｍ，１Ｈ），５．０２（ｑ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，２Ｈ），４．３９－４．２１（ｍ，２Ｈ），４．０１－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．１７（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５１（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４３６．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

１－メチル－５－フェニル－３－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボニル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－オン（３８）

【化２１８】



【０３７２】
工程１：４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－カルバルデヒド：４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン（５００ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＭＦ（５．０ｍＬ）の溶液に、０℃で$POCl_3$（１．３８ｇ、９．００ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。混合物を１Ｍ　ＮａＯＨでｐＨ１０に塩基性化した。得られた混合物をCH_2Cl_2（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－カルバルデヒド（３５０ｍｇ、５９．９％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：１９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０３７３】
工程２：４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－カルボン酸：４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－カルバルデヒド（３００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、１当量）及び２，３－ジメチルブタ－２－エン（３２４ｍｇ、３．８５ｍｍｏｌ、２．５当量）のｔ－ＢｕＯＨ（５ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中撹拌溶液に、$NaClO_2$（２０９ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ、１．５当量）及びNaH_2PO_4（１１０９ｍｇ、９．２４ｍｍｏｌ、６．０当量）を窒素雰囲気下０℃で分割して添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物をＰＨ約３に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×３０ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を真空下で濃縮して、４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－カルボン酸（２５０ｍｇ、７７．０％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０３７４】
工程３：（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－カルボン酸（２３０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン（２６９ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、１．２当量）のＤＭＦ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（６２２ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＤＩＰＥＡ（４２３ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ、３当量）を窒素雰囲気下０℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応物を室温で水で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１ｘ２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（３００ｍｇ、６９．０％）が白色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３９８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０３７５】
工程４：１－メチル－３－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボニル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－オン：（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（１５０ｍｇ、０．３７７ｍｍｏｌ、１当量）のＡｃＯＨ（２．５ｍＬ）中撹拌溶液に、NH_4OAc（２９０ｍｇ、３．７７ｍｍｏｌ、１０当量）を空気雰囲気下、０℃で分割して添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて１００℃で一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、１－メチル－３－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボニル）－１，５－ジヒドロ－

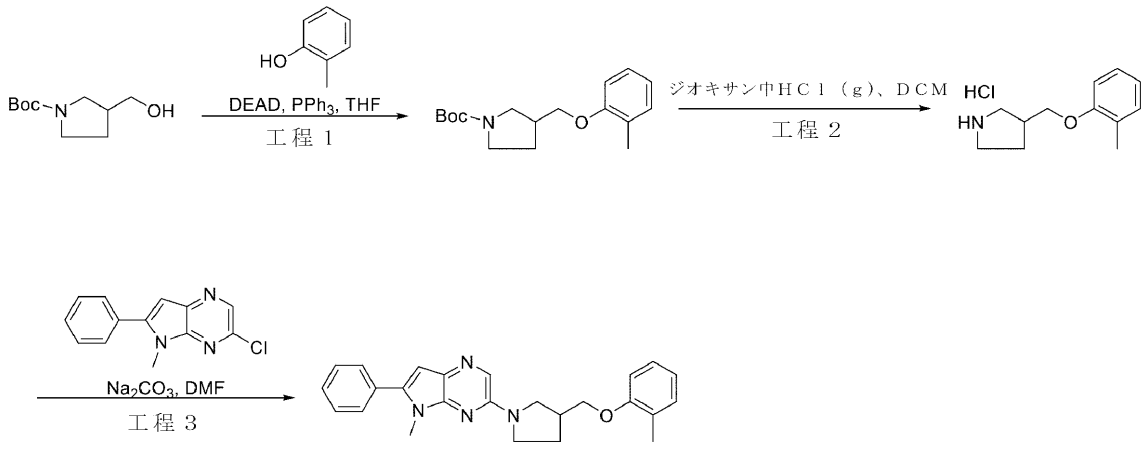
４Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－オン（１００ｍｇ、６９．９１％）が白色固体として得られた。ＭＳｍ／ｚ：３８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３７６】

工程５：１－メチル－５－フェニル－３－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボニル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－オン：１－メチル－３－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボニル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－オン（１００ｍｇ、０．２６４ｍｍｏｌ、１当量）及びヨードベンゼン（１０７．５３ｍｇ、０．５２８ｍｍｏｌ、２当量）のＤＭＦ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、Cs_2CO_3（１７１ｍｇ、０．５２８ｍｍｏｌ、２当量）及びＣｕＩ（５．０２ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ、０．１当量）、１，１０フェナントロリン（９．５０ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ、０．２当量）を空気雰囲気下室温で添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。反応物を室温で水で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×２０ｍＬ）及びブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、２０分で１０％～９０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－メチル－５－フェニル－３－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボニル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－オン（３５ｍｇ、２９．１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．５９－７．２９（ｍ，６Ｈ），７．２８－６．９９（ｍ，３Ｈ），６．９７－６．７３（ｍ，２Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１８．３　Ｈｚ，３Ｈ），３．６１－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．１１－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．１８（ｓ，１Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝２５．５　Ｈｚ，１Ｈ），１．８８－１．１８（ｍ，６Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

５－メチル－６－フェニル－３－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピロリジン－１－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３９）

【化２１９】



【０３７７】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピロリジン－１－カルボキシラート：ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｏ－クレゾール（２００ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシラート（４４７ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ、１．２当量）及びＴＨＦ（４ｍＬ）中のPPh_3（７２８ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ、１．５当量）の撹拌混合物に、ＴＭＡＤ（４７８ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で少しずつ添加した。得られた混合物を５０℃に

加温し、一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／１）で溶出すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピロリジン－１－カルボキシラート（１２０ｍｇ、２２．３％）が黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０３７８】

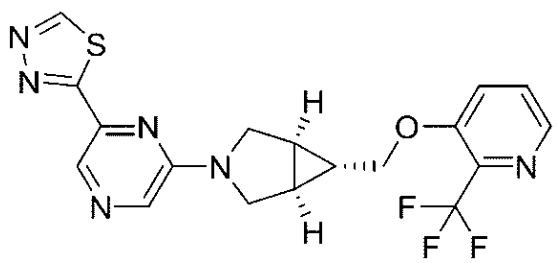
工程２：３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピロリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メチルフェノキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシラート（１２０ｍｇ、０．４１２ｍｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（２．５ｍＬ）の撹拌溶液に、ジオキサン（２．５ｍＬ）中のＨＣｌ（ガス）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒を除去した後、粗生成物３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピロリジン塩酸塩（１００ｍｇ）を更に精製することなく次の工程に直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：１９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０３７９】

工程３：５－メチル－６－フェニル－３－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピロリジン－１－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピロリジン（１００ｍｇ、０．４１０ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（２－メチルフェノキシメチル）ピロリジン（８６．３ｍｇ、０．４５１ｍｍｏｌ、１．１当量）を含むＤＭＦ（１．００ｍＬ）の撹拌溶液に、Na_2CO_3（８７．０ｍｇ、０．８２０ｍｍｏｌ、２当量）を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、生成物を得た。生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、５－メチル－６－フェニル－３－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピロリジン－１－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１３ｍｇ、１０．４０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．８７（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，２Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｔ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝６．５　Ｈｚ，２Ｈ），３．７９（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，７．５　Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｓ，４Ｈ），３．５６（ｑ，Ｊ＝８．２　Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，６．６　Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，１Ｈ），２．１７（ｓ，４Ｈ），１．９８（ｔ，Ｊ＝１２．７，７．２　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３９８．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン－２－イル］－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（４０）

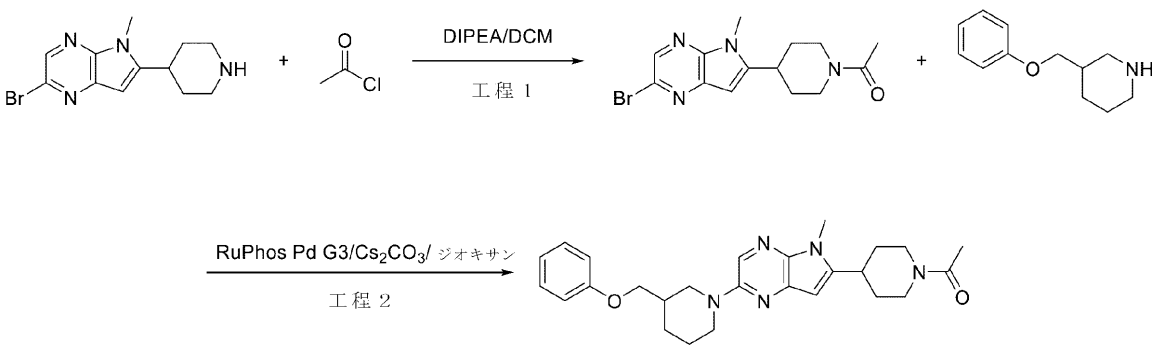
【化２２０】



【０３８０】
（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（１６．２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－クロロ－６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン（１１ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｃに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン－２－イル］－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（１３ｍｇ、５６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．１９（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄｄ，Ｊ＝４．６，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝６．２　Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝１０．４　Ｈｚ，２Ｈ），３．６３（ｄｔ，Ｊ＝１０．６，１．９　Ｈｚ，２Ｈ），１．９７－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．２５（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（４－｛５－メチル－２－［３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル］－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン６－イル｝ピペリジン－１－イル）エタン１－オン（４１）

【化２２１】



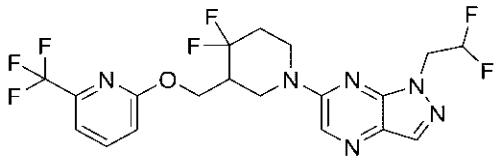
【０３８１】
工程１：１－（４－｛２－ブロモ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル｝ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン：４－｛２－ブロモ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル｝ピペリジン（３００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２６６μＬ、１．５当量、１．５２ｍｍｏｌ）及び塩化アセチル（８７．０μＬ、１．２当量、１．２２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍｌ）と合わせた。反応混合物を一晩撹拌した。粗反応混合物を真空下で濃縮し、クロマトグラフィ（シリカゲル、１２ｇ、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝５０：５０から１００：０）によって精製した。分画を濃縮し、真空下で乾燥させて、１－（４－｛２－ブロモ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル｝ピペリジン－１－イル）エタン－１－オンを白色固体として得た（３１０，９０％）。ＭＳ　ｍ／ｚ：３３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３８２】
工程２：１－（４－｛５－メチル－２－［３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル］－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン６－イル｝ピペリジン－１－イル）エタン１－オン：１－（４－｛２－ブロモ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル｝ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（１４．８ｍｇ、４３．９μｍｏｌ）及び１－（４－｛２－ブロモ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル｝ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（１４．８ｍｇ、４３．９μｍｏｌ）と、ジセリウム（１＋）カルボナート（４２．９ｍｇ、３当量、１３２μｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（３．６７ｍｇ、０．１当量、４．３９μｍｏｌ）とを含む１，４－ジオキサン（５００μＬ）の混合物を、７０℃で一晩加熱した。反応をＬＣＭＳによ

って監視した。混合物を室温に冷却し、Ｃｅｌｉｔｅを通して濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、１２ｇ、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝５０：５０から１００：０）によって精製して、１－（４－｛５－メチル－２－［３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル］－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］－ピラジン－６－イル｝ピペリジン－１－イル）エタン－１－オンを無色の油として得た（５ｍｇ、２５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９５（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．２４（ｍ，２Ｈ），６．９９－６．８９（ｍ，３Ｈ），６．１５（ｓ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝１２．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，３．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝１２．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８８（ｍ，３Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．２０（ｔｄ，Ｊ＝１３．１，２．５　Ｈｚ，２Ｈ），３．１６－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．７５（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，１０．２　Ｈｚ，１Ｈ），２．６７（ｔｄ，Ｊ＝１３．２，３．０　Ｈｚ，１Ｈ），２．０４（ｓ，４Ｈ），２．００－１．８４（ｍ，５Ｈ），１．７６（ｄｔ，Ｊ＝１３．１，３．６　Ｈｚ，１Ｈ），１．６４－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．３９（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．２９（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－４，４－ジフルオロピペリジン－３－イル｝メトキシ）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（４２）

【化２２２】



【０３８３】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロ－３－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロ－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１２０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－ブロモ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（１０８ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロ－３－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１８１ｍｇ、９６％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３８４】

工程２：２－［（４，４－ジフルオロピペリジン－３－イル）メトキシ］－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロ－３－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１８１ｍｇ、１ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、２－［（４，４－ジフルオロピペリジン－３－イル）メトキシ］－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１５０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

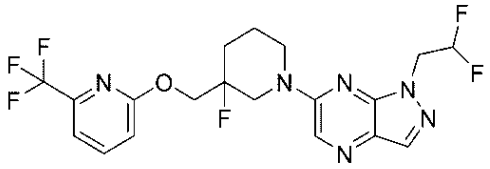
【０３８５】

工程３：２－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－４，４－ジフルオロピペリジン－３－イル｝メトキシ）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン：２－［（４，４－ジフルオロピペリジン－３－イル）メトキシ］－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１８．３ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．１当量）を用

いて一般手順Ｃに従い、２－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－４，４－ジフルオロピペリジン－３－イル｝メトキシ）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（１７ｍｇ、６５％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．２８（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．１９（ｔｔ，Ｊ＝５５．５，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，４．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｔｄ，Ｊ＝１３．３，４．５　Ｈｚ，２Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝１４．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，８．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝１５．３，３．８　Ｈｚ，１Ｈ），３．６４（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．０，１０．４，３．６　Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．９，９．６，１．５　Ｈｚ，１Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．００（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－３－フルオロピペリジン－３－イル｝メトキシ）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（４３）

【化２２３】



【０３８６】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロ－３－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロ－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１１１ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－ブロモ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（１０８ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロ－３－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１７７ｍｇ、９８％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３８７】

工程２：２－［（４，４－ジフルオロピペリジン－３－イル）メトキシ］－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロ－３－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１７７ｍｇ、１ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、２－［（３－フルオロピペリジン－３－イル）メトキシ］－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１６０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

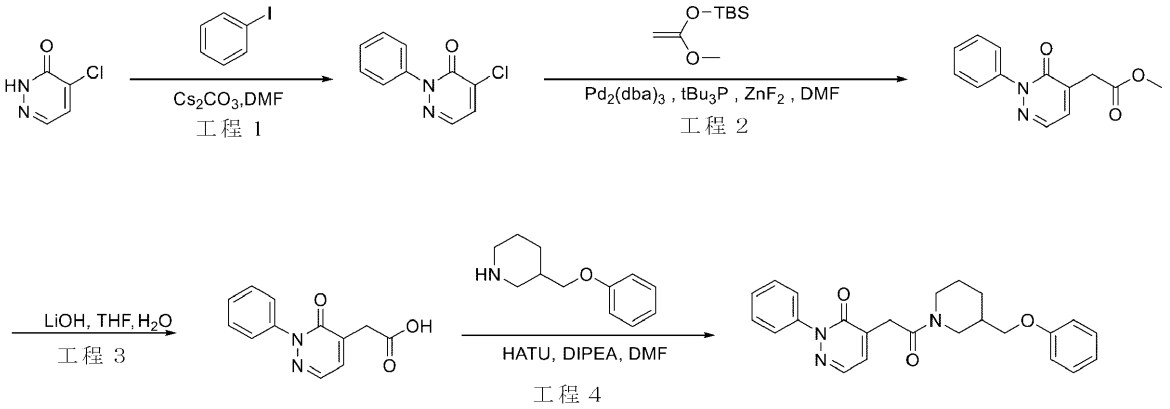
【０３８８】

工程３：２－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－３－フルオロピペリジン－３－イル｝メトキシ）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン：２－［（３－フルオロピペリジン－３－ｙｌ）メトキシ］－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１７．３ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｃに従い、２－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－３－フルオロピペリジン－３－イル｝メトキシ）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（２３ｍｇ、９１％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７

．７７（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｔｔ，Ｊ＝５５．６，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．７０－４．６１（ｍ，２Ｈ），４．５７（ｓ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝３．７　Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｄｄ，Ｊ＝１４．２，８．７　Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄｔ，Ｊ＝１２．９，４．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝２７．１，１４．２　Ｈｚ，１Ｈ），３．４１－３．３３（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．７５（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４６１［Ｍ＋Ｈ］＋．

４－（２－オキソ－２－（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）エチル）－２－フェニルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（４４）

【化２２４】



【０３８９】

工程１：４－クロロ－２－フェニルピリダジン－３（２Ｈ）－オン：４－クロロピリダジン－３（２Ｈ）－オン（１ｇ、７．６６１ｍｍｏｌ、１当量）及びヨードベンゼン（３．１３ｇ、１５．３ｍｍｏｌ、２当量）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、Cs_2CO_3（７．４９ｇ、２２．９ｍｍｏｌ、３当量）及びＣｕＩ（０．１５ｇ、０．７６６ｍｍｏｌ、０．１当量）、１，１０フェナントロリン（０．１４ｇ、０．７６６ｍｍｏｌ、０．１当量）を空気雰囲気下室温で添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。反応物を室温で水でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×６ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍを用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した。これにより、４－クロロ－２－フェニルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（６００ｍｇ、３７．９％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２０７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０３９０】

工程２：メチル２－（３－オキソ－２－フェニル－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）アセタート：４－クロロ－２－フェニルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（５８０ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ、１当量）及びｔｅｒｔ－ブチル［（１－メトキシエテニル）オキシ］ジメチルシラン（６３４ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ、１．２当量）のＤＭＦ（６ｍＬ）中撹拌溶液に、$Pd_2(dba)_3$（２５７ｍｇ、０．２８１ｍｍｏｌ、０．１当量）、フッ化亜鉛（２９０ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ、１当量）及びトリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスファン（１１３ｍｇ、０．５６１ｍｍｏｌ、０．２当量）を空気雰囲気下室温で添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１ｘ１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。その残渣を、ＰＥ／ＥＡ（５：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製

することにより、メチル２－（３－オキソ－２－フェニル－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）アセタート（３５０ｍｇ、５１．０％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３９１】

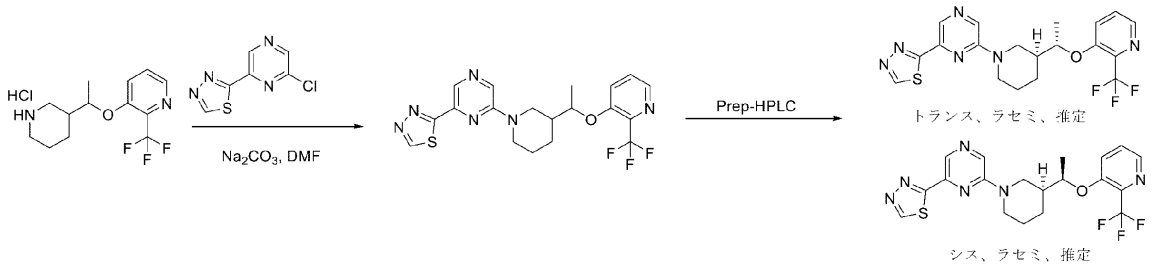
工程３：２－（３－オキソ－２－フェニル－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）酢酸：ＴＨＦ（２ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中のメチル２－（３－オキソ－２－フェニル－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）アセタート（３５０ｍｇ、１．４３３ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ（４１．１ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ、１．２当量）を空気雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた混合物を真空下で濃縮して、２－（３－オキソ－２－フェニル－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）酢酸（２５０ｍｇ、７５．８％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３９２】

工程４：４－（２－オキソ－２－（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）エチル）－２－フェニルピリダジン－３（２Ｈ）－オン：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－（３－オキソ－２－フェニル－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）酢酸（１００ｍｇ、０．４３４ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（フェノキシメチル）ピペリジン（１２４ｍｇ、０．６５１ｍｍｏｌ、１．５当量）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下、０℃でＨＡＴＵ（２４７ｍｇ、０．６５１ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＤＩＰＥＡ（１６８ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、３当量）を滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応物を室温で水でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、４－（２－オキソ－２－（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）エチル）－２－フェニルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（２０ｍｇ、１１．４％）が白色固体として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．０３－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．３９（ｍ，５Ｈ），７．３９－７．２１（ｍ，３Ｈ），６．９９－６．８６（ｍ，３Ｈ），４．４１－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．６９（ｍ，３Ｈ），３．６５（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，２Ｈ），３．２１－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．６２（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝４０．２　Ｈｚ，２Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝１２．８　Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝９．２　Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－（６－（（Ｓ）－３－（（Ｓ）－１－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（４５ａ）及び２－（６－（（Ｓ）－３－（（Ｒ）－１－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（４５ｂ）

【化２２５】



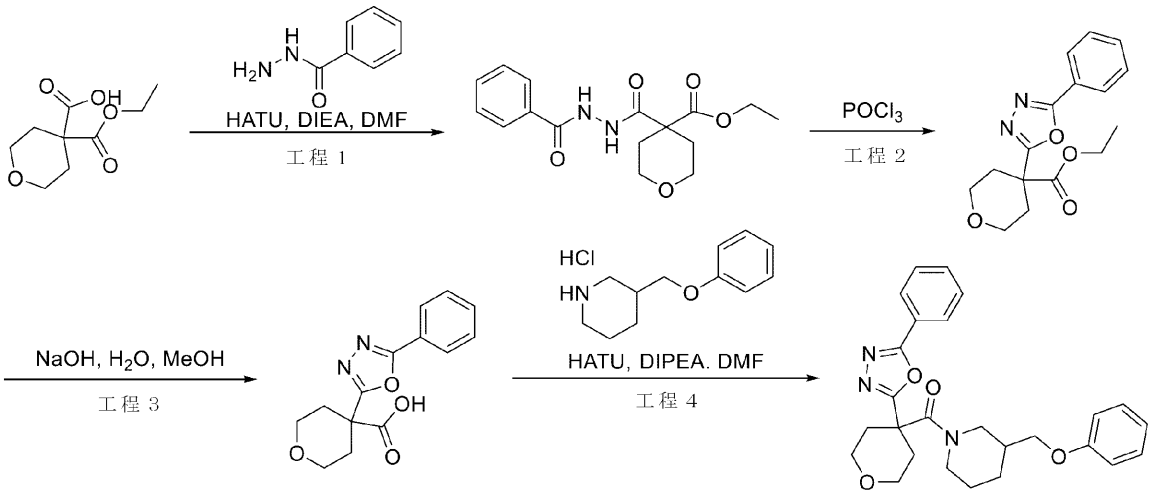
【０３９３】

工程１：２－（６－（３－（１－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジ

アゾール：３－（１－（ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（２０ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－クロロ－６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン（１４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、２－（６－（３－（１－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（３５ｍｇ）を黄色固体として得た。この生成物を以下の条件：カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　ＴｒｉａｒｔＣ１８、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：１２分で４２％Ｂから５５％Ｂ、５５％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：１０．６３／１１．３を用いた分取ＨＰＬＣによって更に精製した。これにより、２－（６－（（Ｓ）－３－（（Ｓ）－１－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１、３，４－チアジアゾール（４５ａ、１９．２ｍｇ、５４．８％）及び２－（６－（（Ｓ）－３－（（Ｒ）－１－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１、３，４－チアジアゾール（４５ｂ，７ｍｇ，２０％）を黄色固体として得た。４５ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）：δ９．５０（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｍ，１Ｈ），７．７６（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｍ，１Ｈ），４．７２（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．３７（ｍ，２Ｈ），３．１４－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．００（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．４５ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ$_{4}$）：δ　９．４８（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｍ，１Ｈ），７．６７（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｍ，１Ｈ），４．６５（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．１９（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．１　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４３７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）（４－（５－フェニル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メタノン（４６）

【化２２６】



【０３９４】
工程１：エチル４－（２－ベンゾイルヒドラジン－１－カルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキシラート：ベンゾヒドラジド（５００ｍｇ、３．６７ｍｍｏｌ、１当量）及び４－（エトキシカルボニル）オキサン－４－カルボン酸（８９１ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ、１．２当量）を含むＤＣＭ（１１ｍＬ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２０９４ｍｇ、５．５１ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＤＩＰＥＡ（７１２ｍｇ、５．５１ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で滴下した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、エチル４－（２－ベンゾイルヒドラジン－１－カルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキシラート（６６０ｍｇ、５６．１０％）が淡黄色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３９５】
工程２：エチル４－（５－フェニル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキシラート：エチル４－（Ｎ’－ベンゾイルヒドラジンカルボニル）オキサン－４－カルボキシラート（６６０ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ、１当量）の$POCl_3$（１０．０８ｍＬ、６５．７ｍｍｏｌ、２５当量）中溶液を１００℃で２時間撹拌した。残渣を０℃の水でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１０ｍＬ）及びブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、エチル４－（５－フェニル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキシラート（２００ｍｇ、３２．１１％）が白色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

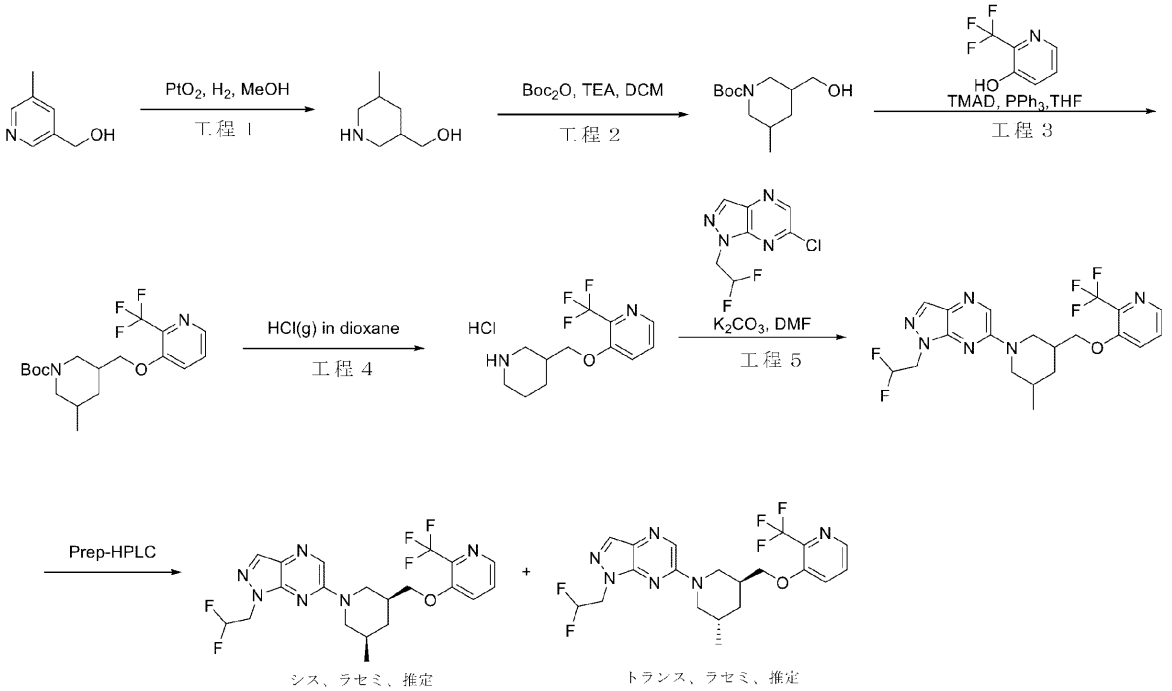
【０３９６】
工程３：４－（５－フェニル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸：エチル４－（５－フェニル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）オキサン－４－カルボキシラート（２００ｍｇ、０．６６２ｍｍｏｌ、１当量）を含むＭｅＯＨ（２ｍＬ）の溶液に、ＮａＯＨ（３９．６９ｍｇ、０．９９３ｍｍｏｌ、１．５当量）を含む水（１．００ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を３ＭのＨＣｌ水溶液で濃縮した。水相をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１５ｍＬ）及びブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、４－（５－フェニル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸（１５０ｍｇ、８２．６７％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０３９７】
工程４：（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）（４－（５－フェニル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メタノン：４－（５－フェニル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ヘキサン－４－カルボン酸（１５０ｍｇ、０．５４７ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（フェノキシメチル）ピペリジン（１２５．５３ｍｇ、０．６５６ｍｍｏｌ、１．２当量）を含むＤＭＦ（３ｍＬ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（３１１．９２ｍｇ、０．８２１ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＤＩＰＥＡ（１０６．０３ｍｇ、０．８２１ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で滴下した。得られた混合物を室温で更に３時間撹拌した。得られた混合物を水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３ｘ１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈによって精製した：カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、１６分で２０％～７０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）（４－（５－フェニル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル

）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メタノン（３０ｍｇ、１１．４９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０２－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．６８－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．２８－７．２１（ｍ，２Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝２２．６，７．６　Ｈｚ，３Ｈ），３．９８－３．４３（ｍ，８Ｈ），２．８１（ｄｄ，Ｊ＝６３．５，１４．６　Ｈｚ，２Ｈ），２．３０－２．１７（ｍ，４Ｈ），１．７０（ｓ，２Ｈ），１．５９（ｓ，１Ｈ），１．２３（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４７ａ）及び１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４７ｂ）

【化２２７】



【０３９８】

工程１：（５－メチルピペリジン－３－イル）メタノールｔｅｒｔ－ブチル：（５－メチルピリジン－３－イル）メタノール（１ｇ、８．１２ｍｍｏｌ、１当量）を含むＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及びＨＣｌ（６Ｍ）（１ｍＬ）の溶液に、圧力タンク内でＰｔＯ$_{2}$（０．３７ｇ、１．６２ｍｍｏｌ、０．２当量）を添加した。混合物を３０ｐｓｉの水素圧下、室温で一晩水素化し、Ｃｅｌｉｔｅパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。これにより、（５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（６００ｍｇ、カード）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：１３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３９９】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート：（５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（０．６０ｇ、４．６４ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（５．０ｍＬ）中撹拌溶液に、Ｂｏｃ$_{2}$Ｏ（１．５２ｇ、６．９６ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＴＥＡ（１．４１ｇ、１３．９ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加し、得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（８：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製

すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（４５０ｍｇ、４２．２％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４００】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（４００ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－オール（４２６ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ、１．５当量）のＴＨＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、PPh_3（７３２ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ、１．６当量）及びＴＭＡＤ（４８０ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ、１．６当量）を添加し、得られた混合物を窒素雰囲気下室温で一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（８：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２００ｍｇ、３０．６％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４０１】

工程４：３－（（５－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２００ｍｇ、０．５３４ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＣＭ（３．０ｍＬ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下、室温でＨＣｌ（ガス）を含む１，４－ジオキサン（３．０ｍＬ）を滴下した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、３－（（５－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（３１０ｍｇ、粗）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

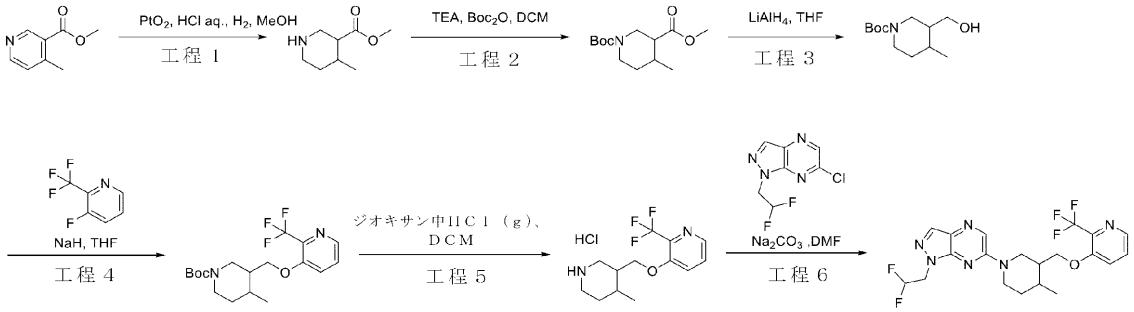
【０４０２】

工程５：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（推定）；１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（推定）：３－（（５－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１２０ｍｇ、０．４３７ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（９５．６ｍｇ、０．４３７ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、Na_2CO_3（１３９ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、３当量）を窒素雰囲気下１００℃で添加した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、１０分で１０％～９０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（７０ｍｇ）を白色固体として得た。この生成物を以下の条件：カラム：ＹＭＣ－ＡｃｔｕｓＴｒｉａｒｔＣ１８、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：８分で５７％Ｂから６５％Ｂ、６５％Ｂ；波長：２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．４３を用いて分取ＨＰＬＣによって更に精製した。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４７ａ、仮定、７．３ｍｇ、３．９％）及び１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン

－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４７ｂ、仮定、４４．１ｍｇ、２２．７％）を白色固体として得た。４７ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４０（ｓ，１Ｈ），８．２６－８．２１（ｍ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５８（ｍ，１Ｈ），６．５５－６．１９（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．５４（ｍ，２Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，２Ｈ），３．９９－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．３５（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝３０．２　Ｈｚ，１Ｈ），１．８４－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．４９（ｍ，１Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝６．７　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．４７ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４７（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．２５（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６７（ｍ，１Ｈ），６．５７－６．２４（ｍ，１Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝１２．６　Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．６１（ｍ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝１２．３　Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．９９（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１２．６　Ｈｚ，１Ｈ），１．７７－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．１３－１．０２（ｍ，１Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝６．５　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４８）

【化２２８】



【０４０３】

工程１：メチル４－メチルピペリジン－３－カルボキシラート：ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のメチル４－メチルニコチナート（１ｇ、６．６１５ｍｍｏｌ、１当量）及びＰｔＯ$_{2}$（３８０ｍｇ、１．６７３ｍｍｏｌ、０．２５当量）の撹拌混合物に、ＨＣｌ（１ｍＬ）を空気雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＭｅＯＨ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物メチル４－メチルピペリジン－３－カルボキシラート（１ｇ、９６．１５％）を黄色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：１５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４０４】

工程２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル４－メチルピペリジン－１，３－ジカルボキシラート：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のメチル４－メチルピペリジン－３－カルボキシラート（１ｇ、６．３６ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌混合物に、空気雰囲気下、０℃でＴＥＡ（２ｇ、１９．８ｍｍｏｌ、３．１１当量）及び０℃でジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（１ｇ、４．５８２ｍｍｏｌ、０．７２当量）を添加した。得られた混合物を空気雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル４－メチルピペリジン－１，３－ジカルボキシラート（１

．２４ｇ、７５．８％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４０５】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート：テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル４－メチルピペリジン－１，３－ジカルボキシラート（１．２ｇ、４．６６３ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌混合物に、空気雰囲気下、０℃でＬｉＡｌＨ$_{4}$（５．６０ｍＬ、１４７．５４７ｍｍｏｌ、３１．６４当量）を滴下した。得られた混合物を空気雰囲気下にて０℃で１時間撹拌した。０℃で水（０．２４ｍＬ）を添加することによって、反応をクエンチした。溶液１０％ＮａＯＨ（０．４８ｍＬ）を混合物に滴下し、最後に水（０．７２ｍＬ）を滴下する。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固して粗生成物を得た。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（０～１００％２０分）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（７９６ｍｇ、７４．４％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４０６】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（７９０ｍｇ、３．４４ｍｍｏｌ、１当量）を含むＤＭＦ（１０ｍＬ）の撹拌混合物に、ＮａＨ（油中６０％、４１３ｍｇ、１０．３ｍｍｏｌ、３当量）を空気雰囲気下、０℃で分割して添加した。混合物を室温で１０分間撹拌した。３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（５６９ｍｇ、３．４４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を空気雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（０～１００％２０分）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１．１２ｇ、８６．８％）が無色油として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４０７】

工程５：３－（（４－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１．１ｇ、２．９３８ｍｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（１０ｍＬ）の撹拌混合物に、ＨＣｌ（ガス）を含む１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）を、空気雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物を空気雰囲気下にて０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮乾固した。これにより、３－（（４－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（９４６ｍｇ、粗）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４０８】

工程６：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の３－（（４－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（１６２．２９ｍｇ、０．５２２ｍｍｏｌ、１．１当量）及びＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１５０．９７ｍｇ、１．４２５ｍｍｏｌ、３当量）の撹拌混合物に、６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１００ｍｇ、０．４７５ｍｍｏｌ、１当量）を室温にて空気雰囲気下で添加した。得られた混合物を空気雰囲気下にて１００℃で１．５時間撹拌した。得られた混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍ

Ｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×３０ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から８０％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（２－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（８０．６ｍｇ、３３．５％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．４３（ｓ，１Ｈ），８．３２－８．２４（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．７，４．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｔｔ，Ｊ＝５４．９，３．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｄ，Ｊ＝１３．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．７５－４．６０（ｍ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝１３．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄｄ，Ｊ＝９．９，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．６，７．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．１２－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８２（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．６４（ｍ，３Ｈ），１．４１－１．２２（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ ｍ／ｚ：４５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

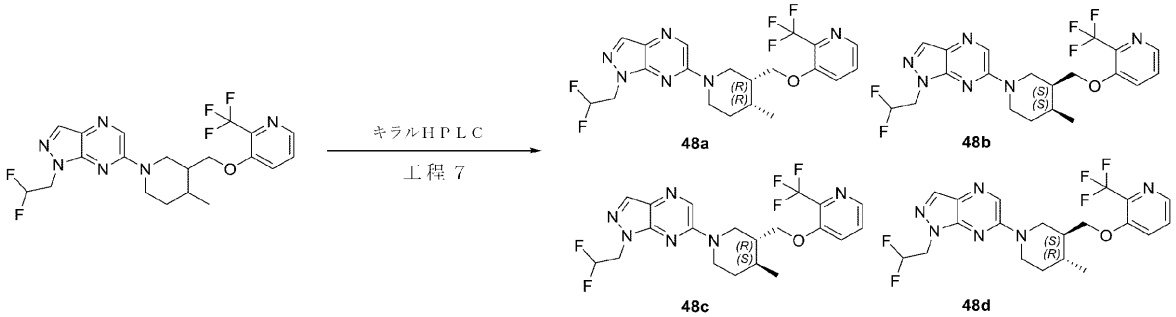
１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４８ａ）；

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４８ｂ）；

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４８ｃ）；

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４８ｄ）；

【化２２９】



【０４０９】

化合物４８を分取によって更に精製した。以下の条件を用いたＨＰＬＣ：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｆ－Ｐｈｅｎｙｌ ＯＢＤカラム、１９＊２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ－－－－－分取；流速：２５ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：１０分で５６％Ｂから７２％Ｂ、７２％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：８．８３／９．８８。得られた２つのラセミ体をキラルによって更に精製した。以下の条件を用いたＨＰＬＣ：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＧ－３、４．６＊５０ｍｍ、３ｕｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（０．１％ＤＥＡ）：ＩＰＡ＝７０：３０；流速：１ｍＬ／ｍｉｎ；グラジエント：０％Ｂ～０％Ｂ；注入量：５ｕｌ ｍＬ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチル－３－（（（２－

（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４８ａ、１７．１ｍｇ、２１．２％）、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４８ｂ、１６．６ｍｇ、２０．６％）、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４８ｃ、２０．２ｍｇ、２５．１％）及び１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｓ）を得た、４Ｒ）－４－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４８ｄ、１８．３ｍｇ、２２．７％）を白色固体として得た。

【０４１０】

４８ａ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．３９（ｄ，Ｊ＝２８．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３１－８．２０（ｍ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝１８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝３１．０，８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝３７．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｔ，Ｊ＝５５．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．８９－４．７９（ｍ，１Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝１５．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝１４．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｓ，１Ｈ），３．０６（ｓ，１Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝１２．０ Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｑ，Ｊ＝１４．５，１４．１ Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝１２．１ Ｈｚ，１Ｈ），１．０９－０．９９（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ ｍ／ｚ：４５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４１１】

４８ｂ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．４３（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝４．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝９．０，４．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．３４（ｄ，Ｊ＝５５．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｄ，Ｊ＝１３．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝１５．２ Ｈｚ，２Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝１３．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝９．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．０６（ｓ，１Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝１２．１ Ｈｚ，１Ｈ），１．８４－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝３５．８ Ｈｚ，１Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ ｍ／ｚ：４５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４１２】

４８ｃ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｔ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝１４．７，４．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．２０（ｄｄ，Ｊ＝９．７，４．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｔ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，６．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，３．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．５９（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，６．５ Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｓ，１Ｈ），２．１４（ｓ，１Ｈ），１．７０（ｓ，１Ｈ），１．５６（ｓ，１Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ ｍ／ｚ：４５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

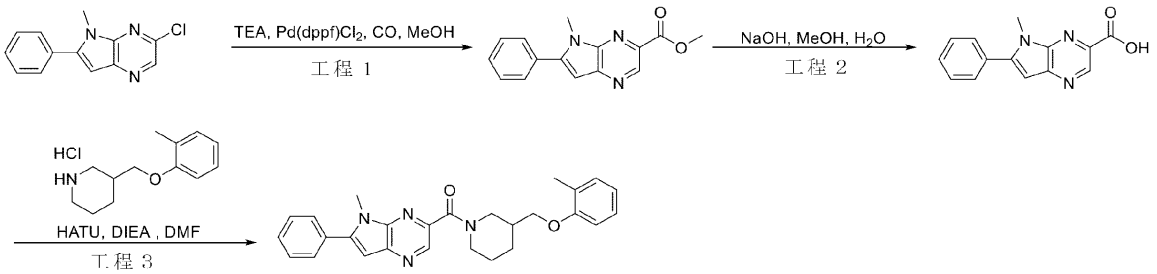
【０４１３】

４８ｄ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．３６（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．４８－６．２３（ｍ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝１４．８，４．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．２０（ｄｄ，Ｊ＝９．７，４．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｔ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，６．３ Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｄｄ

，Ｊ＝１３．４，３．５　Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｔｄ，Ｊ＝８．６，８．１，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｓ，１Ｈ），２．１４（ｄ，Ｊ＝４．８　Ｈｚ，１Ｈ），１．７７－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（４９）

【化２３０】



【０４１４】

工程１：メチル５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボキシラート：ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の３－クロロ－５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３００ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＴＥＡ（３７３ｍｇ、３．６９ｍｍｏｌ、３当量）の撹拌溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（９０．０ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ、０．１当量）を室温で添加した。得られた混合物を５０ａｔｍのＣＯ雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（２×４０ｍＬ）及びブライン（１×４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝１／２で溶出すると、メチル５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボキシラート（３００ｍｇ、９１．１％）が褐色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４１５】

工程２：５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸：５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボキシラート（３００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＮａＯＨ（１７９ｍｇ、４．４８ｍｍｏｌ、４当量）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）／Ｈ$_2$Ｏ（２ｍＬ）中撹拌溶液に室温で。得られた混合物を５０℃で２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。混合物をＨＣｌ（１ｍｏｌ／Ｌ）でｐＨ５に酸性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸（２６０ｍｇ、９５．６％）を褐色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

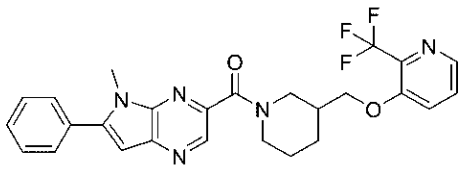
【０４１６】

工程３：（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３９５ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＡＴＵ（１６５ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ、１．１当量）の撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（２０４ｍｇ、１．５８０ｍｍｏｌ、４当量）及び３－（２－メチルフェノキシメチル）ピペリジン塩酸塩（１０５ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ、１．１当量）を０℃で滴下した。得られた混合物を０℃で３時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を以下の条件を

用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（６０ｍｇ、３３．８４％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．６４－８．５６（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．２０－６．９４（ｍ，２Ｈ），６．９２－６．９２（ｍ，１Ｈ），６．９１－６．６９（ｍ，２Ｈ），４．６５－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｓ，１Ｈ），３．７４（ｓ，２Ｈ），３．７０－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．２４－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，１Ｈ），２．１５－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（５０）

【化２３１】

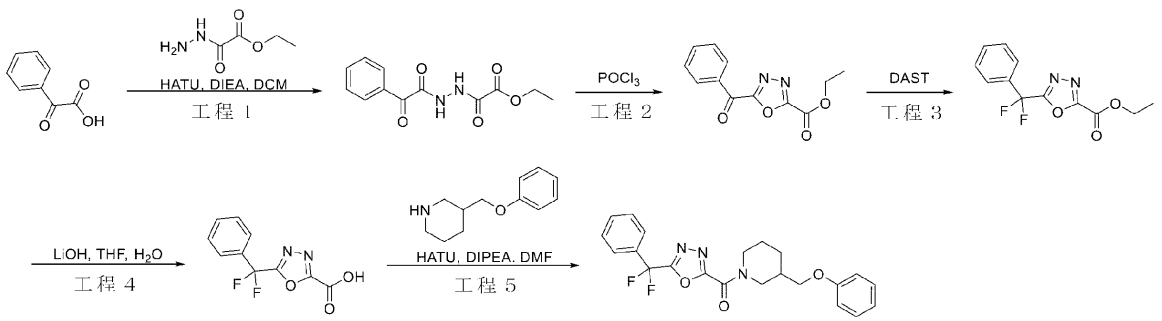


【０４１７】

５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３９５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１４０ｍｇ、０．４７４ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順Ｅに従い、（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（６０ｍｇ、２９．３％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５５－８．５２（ｍ，１Ｈ），８．２９－８．１６（ｍ，１Ｈ），７．９０－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．４７（ｍ，４Ｈ），６．９３－６．８９（ｍ，１Ｈ），４．６６－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．１３－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．５９（ｍ，４Ｈ），３．１９－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．００－１．３５（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４９６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

（５－（ジフルオロ（フェニル）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（５１）

【化２３２】



【０４１８】
工程１：エチル２－オキソ－２－（２－（２－オキソ－２－フェニルアセチル）ヒドラジニル）アセタート：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のベンゾイルギ酸（７００ｍｇ、４．６６ｍｍｏｌ、１当量）、エチル（ヒドラジンカルボニル）ホルメート（６７７ｍｇ、５．１３ｍｍｏｌ、１．１当量）、ＨＡＴＵ（２．６６ｇ、６．９９ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＤＩＰＥＡ（１．２１ｇ、９．３３ｍｍｏｌ、２当量）の混合物を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を水（３×１０ｍＬ）で洗浄した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、エチル２－オキソ－２－（２－（２－オキソ－２－フェニルアセチル）ヒドラジニル）アセタート（７５０ｍｇ、６０．９％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４１９】
工程２．エチル５－ベンゾイル－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート：エチル２－オキソ－２－（２－（２－オキソ－２－フェニルアセチル）ヒドラジニル）アセタート（７５０ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ、１．００当量）のオキシ塩化リン（６ｍＬ）中溶液を１００℃で８時間撹拌した。反応物を、飽和$NaHCO_3$（水溶液）（３０ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、エチル５－ベンゾイル－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート（３００ｍｇ、４２．９％）が黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４２０】
工程３：エチル５－（ジフルオロ（フェニル）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート：エチル５－ベンゾイル－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート（３００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＤＡＳＴ（１．９６ｇ、１２．２ｍｍｏｌ、１０当量）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液を５０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、エチル５－［ジフルオロ（フェニル）メチル］－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート（１５０ｍｇ、４５．９％）が黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

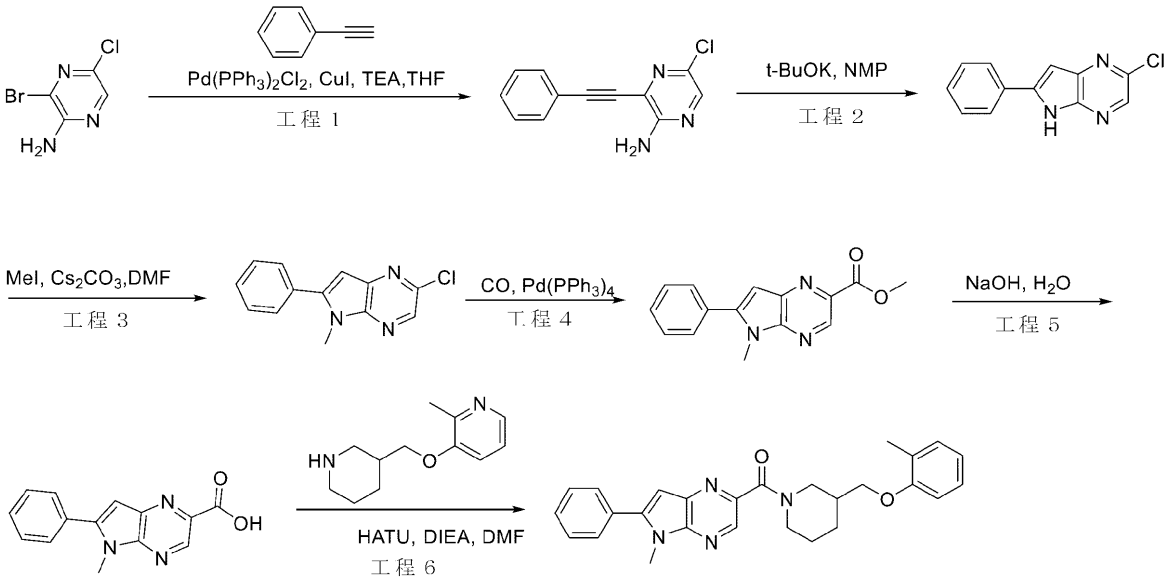
【０４２１】
工程４：５－（ジフルオロ（フェニル）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボン酸：エチル５－（ジフルオロ（フェニル）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート（１５０ｍｇ、０．５６０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＬｉＯＨ（１６．１ｍｇ、０．６７１ｍｍｏｌ、１．２当量）のＴＨＦ（０．５ｍＬ）／ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）／H_2O（０．５ｍＬ）中溶液を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物（１４０ｍｇ）を更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４２２】
工程５：（５－（ジフルオロ（フェニル）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：５－（ジフルオロ（フェニル）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボン酸（５０ｍｇ、０．２０８ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－（フェノキシメチル）ピペリジン（４３．８ｍｇ、０．２２９ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｅに従い、（５－（ジフルオロ（フェニル）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２０ｍｇ、２３．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．７７－７．５７（ｍ，５Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．００－６．８４（ｍ，３Ｈ），４．

５５－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．９９－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．１５－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９８（ｓ，１Ｈ），１．９６－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．３７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４１３．９０［Ｍ＋Ｈ］＋．

（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（５２）

【化２３３】



【０４２３】

工程１：５－クロロ－３－（フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン：３－ブロモ－５－クロロピラジン－２－アミン（６００ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ、１．００当量）及びエチニルベンゼン（３５２ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ、１．２当量）を含むＴＨＦ（６ｍＬ）の溶液に、ＣｕＩ（５４．８ｍｇ、０．２８８ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＴＥＡ（８７３ｍｇ、８．６３ｍｍｏｌ、３当量）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（２０２ｍｇ、０．２８８ｍｍｏｌ、０．１当量）をＮ$_2$雰囲気下で添加した。結果として得られた混合物を８０℃に加熱し、２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×２０ｍＬ）及びブライン（１×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～９０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、５－クロロ－３－（２－フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン（４００ｍｇ、６０．５％）を褐色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４２４】

工程２：２－クロロ－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：ＮＭＰ（５ｍＬ）中の５－クロロ－３－（２－フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン（４００ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（９７７ｍｇ、８．７１ｍｍｏｌ、５当量）をＮ$_2$雰囲気下で添加した。結果として得られた混合物を８０℃に加熱し、２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×２０ｍＬ）及びブライン（１×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～９０％の勾配；検出器、ＵＶ　２

５４ｎｍ。これにより、２－クロロ－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３５０ｍｇ、８７．５％）を褐色黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０４２５】

工程３：２－クロロ－５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：N_2雰囲気下のＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－クロロ－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４００ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＭｅＩ（３７０ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ、１．５当量）及びCs_2CO_3（１１３４ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ、２当量）の溶液に。反応は室温で一晩継続した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～９０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、２－クロロ－５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３００ｍｇ、７０．６％）を黄緑色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０４２６】

工程４：メチル５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート：ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の２－クロロ－５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジンの溶液に、圧力タンク中で$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（６７．０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＴＥＡ（２９０ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を窒素で１時間パージし、次いで、一酸化炭素を用いて５０ａｔｍまで１００℃で一晩加圧した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応混合物を室温に冷却し、濾過して不溶性固体を除去した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～９０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、６－（４－フルオロフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（２２０ｍｇ、８０．７％）を褐色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０４２７】

工程５：５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸：N_2雰囲気下のH_2O（２ｍＬ）中のメチル６－（４－フルオロフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート（１８０ｍｇ、０．６７３ｍｍｏｌ、１当量）及びＮａＯＨ（５３．８ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、２当量）の溶液に。結果として得られた混合物を５０℃に加熱し、２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣をＨＣｌ（０．５ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）でｐＨ３に酸性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～９０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸（１２０ｍｇ、７０．３％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

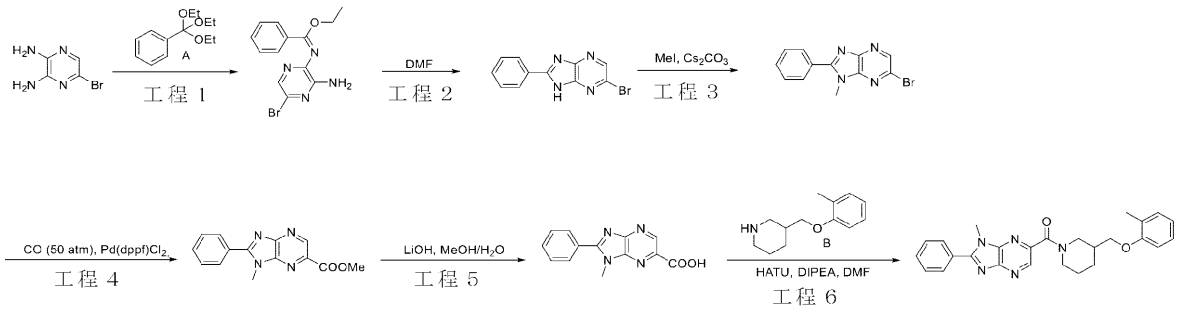
【０４２８】

工程６：（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３９５ｍｍｏｌ、１当量）及び２－メチル－３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）ピリジン（９７．７ｍｇ、０．４７４ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順Ｅに従い、（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）（３－（（

ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（４０ｍｇ、２３．０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５５－８．３８（ｍ，１Ｈ），７．７９－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．２２－６．８８（ｍ，３Ｈ），６．８８－６．７９（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．６９（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．６２（ｍ，６Ｈ），３．２１－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，１Ｈ），２．０７（ｓ，１Ｈ），１．９６－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．３８（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（５３）

【化２３４】



【０４２９】

工程１：エチル（Ｅ）－Ｎ－（３－アミノ－５－ブロモピラジン－２－イル）ベンズイミデート：（トリエトキシメチル）ベンゼン（４０ｍＬ）中の５－ブロモピラジン－２，３－ジアミン（３ｇ、１５．９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を１３０℃で２日間撹拌した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、エチル（Ｅ）－Ｎ－（３－アミノ－５－ブロモピラジン－２－イル）ベンズイミデート（７００ｍｇ、１３．７％）が黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４３０】

工程２：６－ブロモ－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン：エチル（Ｅ）－Ｎ－（３－アミノ－５－ブロモピラジン－２－イル）ベンズイミデート（７００ｍｇ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液を１１０℃で一晩撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、６－ブロモ－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（４００ｍｇ）が得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４３１】

工程３：６－ブロモ－１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン：６－ブロモ－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（４００ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＣＨ$_{3}$Ｉ（２４７ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ、１．２当量）及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（９４７ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（５ｍＬ）の溶液を室温で一晩撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、６－ブロモ－１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（２８０ｍｇ、６６．６％）が黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４３２】

工程４：メチル１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボキシラート：６－ブロモ－１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（２８０ｍｇ、０．９６８ｍｍｏｌ、１．００当量）、Et_3N（２９４ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ、３当量）及び$Pd(dppf)Cl_2$（７０．８ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ、０．１当量）を含むＭｅＯＨ（１０ｍＬ）の溶液を、一酸化炭素雰囲気下にて１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、メチル１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボキシラート（２００ｍｇ、７７．０％）が黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４３３】

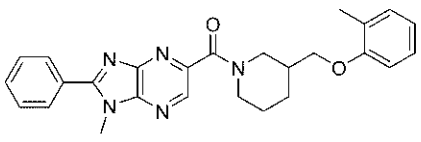
工程５：１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボン酸：メチル１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボキシラート（２００ｍｇ、０．７４６ｍｍｏｌ、１当量）及びＬｉＯＨ（２１．４ｍｇ、０．８９５ｍｍｏｌ、１．２当量）のＴＨＦ（２ｍＬ）／H_2O（２ｍＬ）／ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中溶液を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物／得られた混合物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４３４】

工程６：（１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボン酸（１５０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン（１３３ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｅに従い、（１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（１５ｍｇ、５．７０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．６８（ｄ，Ｊ＝２４．７　Ｈｚ，１Ｈ），８．０５－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．７０－７．６２（ｍ，３Ｈ），７．２１－６．６４（ｍ，４Ｈ），４．６９－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．６４（ｍ，６Ｈ），３．２１－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，１Ｈ），２．１７－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．３５（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

（１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（５４）

【化２３５】



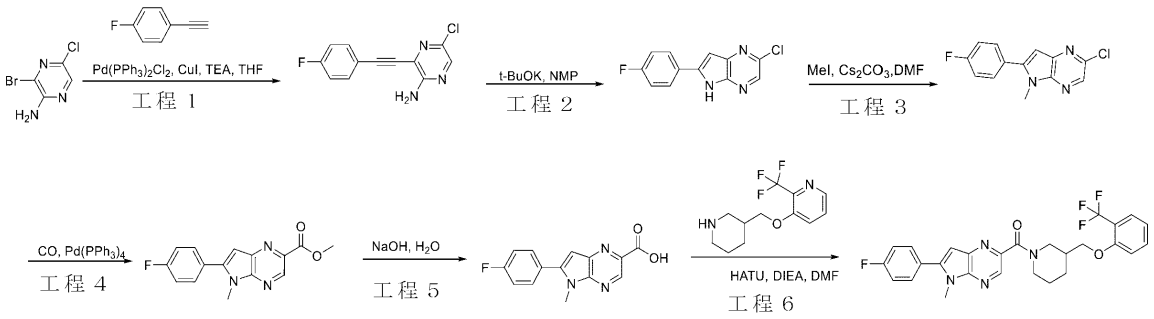
【０４３５】

１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸（５０ｍｇ、０．１９７ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン（４４．４ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｅに従い、（１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（１５ｍｇ、１７．１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．６０（ｄ，Ｊ＝３７．４　Ｈｚ，１Ｈ），８．０７－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７３－７．６２（ｍ，３Ｈ），７．１９－６．６９（ｍ，４Ｈ），４．７０－４．２

４（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．５８（ｍ，６Ｈ），３．２３－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，１Ｈ），２．１５－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．４２（ｓ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４２．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（５５）

【化２３６】



【０４３６】

工程１：５－クロロ－３－（（４－フルオロフェニル）エチニル）ピラジン－２－アミン：３－ブロモ－５－クロロピラジン－２－アミン（６００ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ、１．００当量）及び１－エチニル－４－フルオロベンゼン（４１４ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ、１．２当量）を含むＴＨＦ（６．５ｍＬ）の溶液に、ＣｕＩ（５４．８ｍｇ、０．２８８ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＴＥＡ（８７３ｍｇ、８．６３ｍｍｏｌ、３当量）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（２０２ｍｇ、０．２８８ｍｍｏｌ、０．１当量）をＮ$_2$雰囲気下で添加した。結果として得られた混合物を８０℃に加熱し、２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×２０ｍＬ）及びブライン（１×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、５－クロロ－３－（（４－フルオロフェニル）エチニル）ピラジン－２－アミン（５００ｍｇ、７０．１％）を褐色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４３７】

工程２：２－クロロ－６－（４－フルオロフェニル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：ＮＭＰ（６ｍＬ）中の５－クロロ－３－（（４－フルオロフェニル）エチニル）ピラジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（４５３ｍｇ、４．０３ｍｍｏｌ、２当量）をＮ$_2$雰囲気下で添加した。得られた混合物を８０℃に加熱し、２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×２０ｍＬ）及びブライン（１×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、２－クロロ－６－（４－フルオロフェニル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３５０ｍｇ、７０．０％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４３８】

工程３：２－クロロ－６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：Ｎ$_2$雰囲気下のＤＭＦ（６ｍＬ）中の２－クロロ－６－（４－フルオロフェニル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３５０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ

、１．００当量）及びＭｅＩ（３００ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ、１．５当量）及びCs_2CO_3（１３８１ｍｇ、４．２４ｍｍｏｌ、３当量）の溶液に。反応は室温で一晩継続した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、２－クロロ－６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２５０ｍｇ、７７．２％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４３９】

工程４：メチル６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート：ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の２－クロロ－６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２５０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、圧力タンク中で$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（６７．０ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＴＥＡ（２９０ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を窒素で１時間パージし、次いで、一酸化炭素を用いて５０ａｔｍまで１００℃で一晩加圧した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応混合物を室温に冷却し、濾過して不溶性固体を除去した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチル（２２０ｍｇ、８０．７％）を褐色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４４０】

工程５：６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸：N_2雰囲気下のH_2O（２ｍＬ）中のメチル６－（４－フルオロフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート（２２０ｍｇ、０．７６９ｍｍｏｌ、１当量）及びＮａＯＨ（６１．５ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ、２当量）の溶液に。結果として得られた混合物を５０℃に加熱し、２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣をＨＣｌ（０．５ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）でｐＨ３に酸性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～９０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸（１２０ｍｇ、５１．３％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

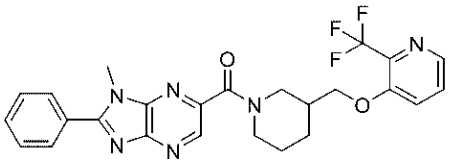
【０４４１】

工程６：（６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：５－メチル－６－フェニルピロロ５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸（６０ｍｇ、０．２２１ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（６９．０ｍｇ、０．２６５ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順Ｅに従い、（６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２０．１ｍｇ、１７．７０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．５４－８．３２（ｍ，１Ｈ），８．３１－８．

１４（ｍ，１Ｈ），７．９０－７．５９（ｍ，４Ｈ），７．５４－７．３９（ｍ，２Ｈ），６．９３－６．５５（ｍ，１Ｈ），４．６５－３．９０（ｍ，３Ｈ），３．８８－３．７４（ｍ，４Ｈ），３．２４－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．０６（ｓ，１Ｈ），１．９６－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．３８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５１４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（５６）

【化２３７】

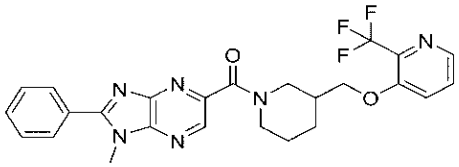


【０４４２】

３－メチル－２－フェニルイミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸（４０ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（４５．０ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｅに従い、（１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノンを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５７（ｄ，Ｊ＝５１．５　Ｈｚ，１Ｈ），８．３０－８．１４（ｍ，１Ｈ），８．０６－７．９４（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．５８（ｍ，５Ｈ），４．６９－４．１２（ｍ，２Ｈ），４．０８－３．８７（ｍ，４Ｈ），３．８８－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．２３－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．２１－１．３６（ｍ，５Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４９７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（５７）

【化２３８】

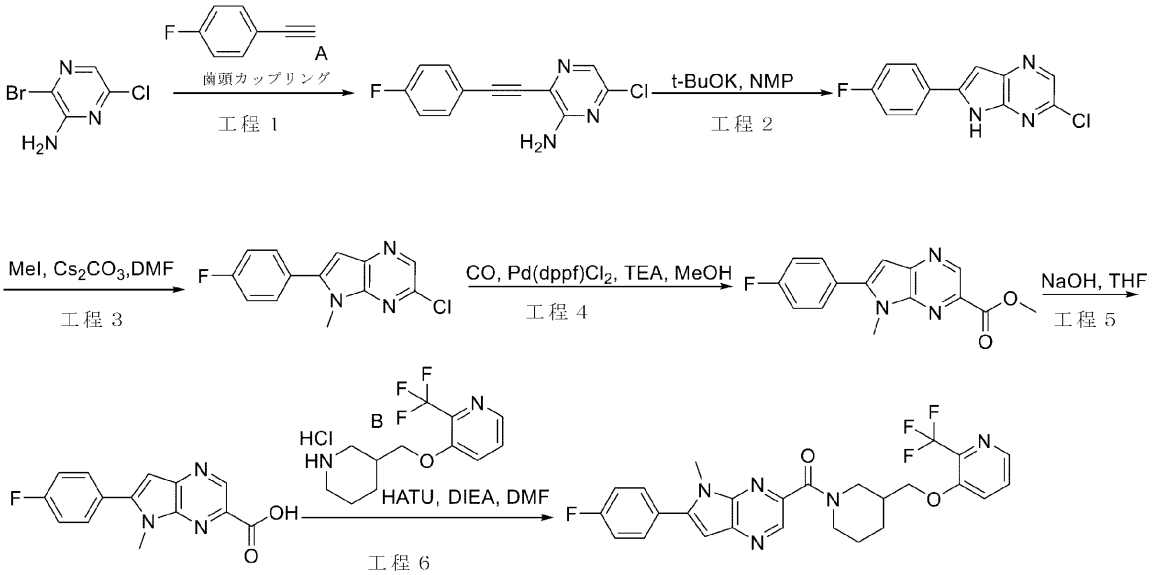


【０４４３】

１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸（５０ｍｇ、０．１９７ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（５６．３ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ、１．１当量）を使用する一般手順Ｅに従って、（１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（１５ｍｇ、１５．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．６７（ｄ，Ｊ＝３１．４　Ｈｚ，１Ｈ），８．３２－８．２２（ｍ，１Ｈ），８．０５－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．５５（ｍ，５Ｈ），４．６０－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，１Ｈ），３．８９－３．７１（ｍ，４Ｈ），３．２０－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．０１（ｍ，１Ｈ），２．００－１．３８（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４９７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（５８）

【化２３９】



【０４４４】

工程１：６－クロロ－３－（（４－フルオロフェニル）エチニル）ピラジン－２－アミン：３－ブロモ－６－クロロピラジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ、１当量）及び１－エチニル－４－フルオロベンゼン（３４５ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ、１．２当量）並びにＣｕＩ（１５．２ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（１６８ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＴＥＡ（７２８ｍｇ、７．１９ｍｍｏｌ、３当量）のＴＨＦ（８ｍＬ）中溶液を８０℃で２時間撹拌した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（３：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、６－クロロ－３－（（４－フルオロフェニル）エチニル）ピラジン－２－アミン（４５０ｍｇ、７５．７％）が黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４４５】

工程２：３－クロロ－６－（４－フルオロフェニル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：６－クロロ－３－（（４－フルオロフェニル）エチニル）ピラジン－２－アミン（２００ｍｇ、０．８０８ｍｍｏｌ、１当量）及びｔ－ＢｕＯＫ（１８１ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ、２当量）のＮＭＰ（２ｍＬ）中溶液を８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、３－クロロ－６－（４－フルオロフェニル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１５０ｍｇ、７５．０％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４４６】

工程３：３－クロロ－６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：３－クロロ－６－（４－フルオロフェニル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２８０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１当量）及びＭｅＩ（１９２ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、１．２当量）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（１１０５ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ、３当量）を含むＤＭＦ（３ｍＬ）の溶液を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×１５ｍＬ）及びブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆

相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、３－クロロ－６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１５０ｍｇ、５０．７％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４４７】

工程４：メチル６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボキシラート：３－クロロ－６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（８０ｍｇ、０．３０６ｍｍｏｌ、１当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２２．３ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＴＥＡ（９２．８ｍｇ、０．９１８ｍｍｏｌ、３当量）を含むＭｅＯＨ（３ｍＬ）の溶液を、ＣＯ雰囲気下にて１００℃及び５０ａｔｍで一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＭｅＯＨ（２×３ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物メチル６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボキシラート（１００ｍｇ、粗）を更に精製することなく次の工程に直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４４８】

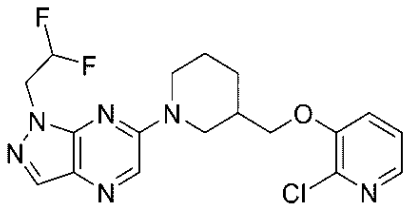
工程５：６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸：メチル６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．３５１ｍｍｏｌ、１当量）及びＮａＯＨ（５６．０ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ、４当量）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）中溶液を５０℃で２時間撹拌した。混合物をＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ３に酸性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１０ｍＬ）及びブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸（１００ｍｇ、粗）を更に精製することなく次の工程に直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４４９】

工程６：（６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１１５．１４ｍｇ、０．４４３ｍｍｏｌ、１．２当量）及び６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３６９ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｅに従い、（６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２９．３ｍｇ、１５．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．７４－８．５８（ｍ，１Ｈ），８．４０－８．２０（ｍ，１Ｈ），７．９４－７．６７（ｍ，４Ｈ），７．５８－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．０１－６．９５（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．１５（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．８９（ｍ，３Ｈ），３．７６（ｓ，２Ｈ），３．２７－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．４７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５１４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－クロロ－３－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］ピペリジン－３－イル｝メトキシ）ピリジン（５９）

【化２４０】



【０４５０】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（２－クロロピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：２－クロロピリジン－３－オール（５００ｍｇ、３．８６ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（９９７ｍｇ、４．６３ｍｍｏｌ、１．２当量）を使用して一般手順Ａに従うと、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（２－クロロピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（８００ｍｇ、６３．４％）が白色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４５１】

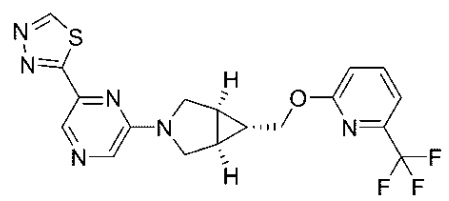
工程２：２－クロロ－３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（２－クロロピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（４００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、２－クロロ－３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）ピリジン塩酸塩（３００ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４５２】

工程３：６－（３－（（（２－クロロピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６０ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－クロロ－３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）ピリジン塩酸塩（８６．６ｍｇ、０．３２９ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順Ｃに従い、６－（３－（（（２－クロロピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３０ｍｇ、２６．５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４５（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．９９－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，１Ｈ），６．６５－６．２３（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６１（ｍ，３Ｈ），４．３７－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．４８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン－２－イル］－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（６０）

【化２４１】

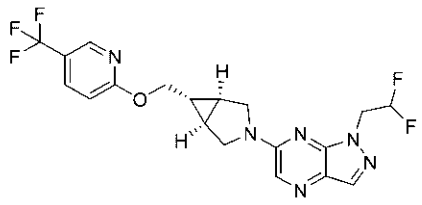


【０４５３】

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（２２．３ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ、１当量）及び２－クロロ－６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン（１５ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｃに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン－２－イル］－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサンを黄色粉末として得た（１１ｍｇ、３５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．１８（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ，ＣＤＣｌ３溶媒ピークと重複），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｄｔ，Ｊ＝１０．４，２．１Ｈｚ，２Ｈ），１．８８（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，２Ｈ），１．２１（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４２１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（６１）

【化２４２】



【０４５４】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－ブロモ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン（１０６ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１４０ｍｇ、８３％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４５５】

工程２：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１４０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、２－［（３－フルオロピペリジン－３－イル）メトキシ］－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１３０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

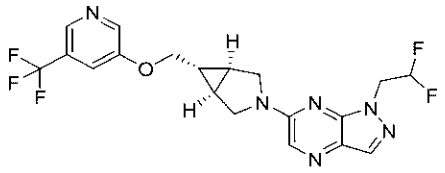
【０４５６】

工程３：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（１６．２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．１当量）を用

いて一般手順Ｃに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（１７ｍｇ、７０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．４６－８．３７（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．６　Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，１Ｈ），６．２２（ｔｔ，Ｊ＝５５．６，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｔｄ，Ｊ＝１３．３，４．５　Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝１０．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｄｔ，Ｊ＝１０．７，２．１　Ｈｚ，２Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝３．５　Ｈｚ，２Ｈ），１．３３－１．２６（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（６２）

【化２４３】



【０４５７】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ、１．００当量）及び５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－オール（７６．５ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ、１．０当量）を無色油としてｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（２４ｍｇ、１４％）に使用して、一般手順Ａに従った。ＭＳ　ｍ／ｚ：３５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４５８】

工程２：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（２４ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（２０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

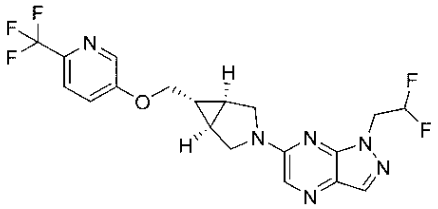
【０４５９】

工程３：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（１６．２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｃに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［５－（トリフルオ

ロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（１３ｍｇ、５４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．５３－８．４７（ｍ，２Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．２３（ｔｔ，Ｊ＝５５．７，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｔｄ，Ｊ＝１３．４，４．６　Ｈｚ，２Ｈ），４．０２（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，８．８　Ｈｚ，４Ｈ），３．６９（ｄｔ，Ｊ＝１０．８，２．１　Ｈｚ，２Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．２７（ｄｄ，Ｊ＝７．２，３．８　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（６３）

【化２４４】



【０４６０】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－オール（７６．５ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１０６ｍｇ、６３％）を無色油として用いて、一般手順Ａに従った。ＭＳ　ｍ／ｚ：３５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４６１】

工程２：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１０６ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（８０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

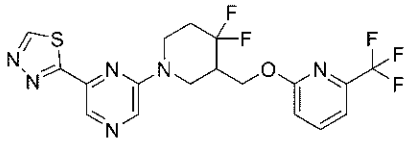
【０４６２】

工程３：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（１６．２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｃに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘ

キサン（１０ｍｇ、４１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３９（ｄ，Ｊ＝２．８　Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝０．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２７（ｍ，１Ｈ），６．２３（ｔｔ，Ｊ＝５５．７，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｔｄ，Ｊ＝１３．３，４．５　Ｈｚ，２Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝１０．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｄｔ，Ｊ＝１０．８，２．０　Ｈｚ，２Ｈ），１．９０（ｓ，２Ｈ），１．２８（ｄｑ，Ｊ＝６．８，３．４　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－［４，４－ジフルオロ－３－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］－６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン（６４）

【化２４５】

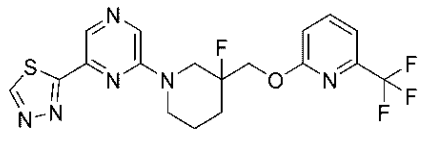


【０４６３】

２－［（４，４－ジフルオロピペリジン－３－イル）メトキシ］－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（２０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、１当量）及び２－クロロ－６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン（１２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｃに従い、２－［４，４－ジフルオロ－３－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］－６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジンを淡黄色油として得た（９ｍｇ、３３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．１９（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，４．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，８．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄｔ，Ｊ＝１３．８，３．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．９，１０．３，３．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．９，９．６，１．６　Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｄｄｑ，Ｊ＝１８．７，９．３，４．７　Ｈｚ，１Ｈ），２．２７（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．０，９．６，７．１　Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－２．０１（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－［３－フルオロ－３－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］－６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン（６５）

【化２４６】



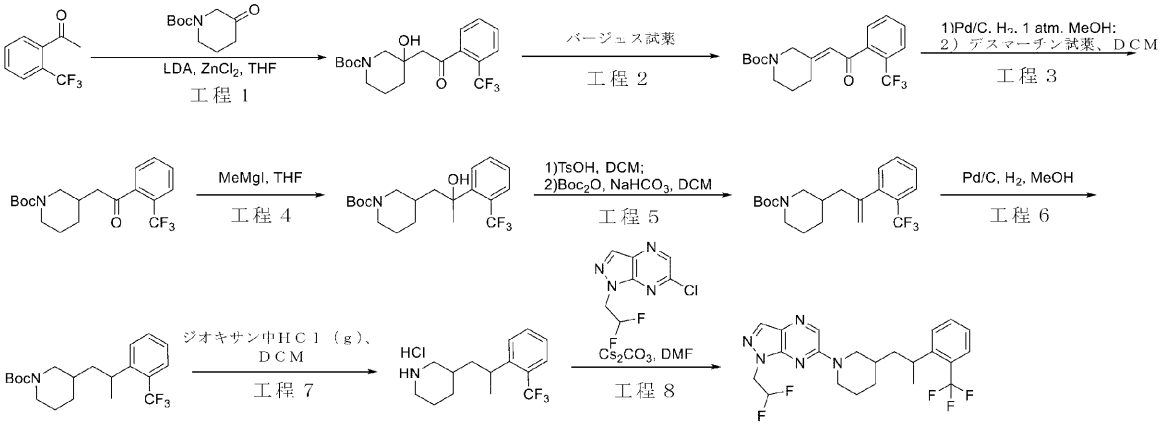
【０４６４】

２－［（３－フルオロピペリジン－３－イル）メトキシ］－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、１当量）及び２－クロロ－６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン（１２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｃに従い、２－［３－フルオロ－３－（｛［６－（トリフルオロメチル

）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］－６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジンを淡黄色油として得た（９ｍｇ、３３％）。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ９．１９（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝３．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝１４．１，８．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．５８（ｄｄ，Ｊ＝２６．８，１４．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．３８－３．２９（ｍ，１Ｈ），２．１６（ｔ，Ｊ＝１１．５ Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．８１（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，４．５ Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ ｍ／ｚ：４４１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）プロピル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６６）

【化２４７】



【０４６５】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－ヒドロキシ－３－（２－オキソ－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：１－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）エタン－１－オン（４．００ｇ、２１．３ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＬＤＡ（４．５６ｇ、４２．５ｍｍｏｌ、２．００当量）を－７８℃で添加した。再懸濁混合物をこの温度で０．５時間撹拌した後、ｔｅｒｔ－ブチル３－オキソピペリジン－１－カルボキシラート（４．２４ｇ、２１．３ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＺｎＣｌ（ＴＨＦ中０．７Ｍ、３０．４ｍＬ、１．００当量）をアルゴン雰囲気下、－７８℃で滴下した。更に０．５時間反応させた後、室温で反応物を飽和NH_4Cl（水溶液）でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×４０ｍＬ）及びブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／２）で溶出すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－ヒドロキシ－３－（２－オキソ－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２．００ｇ、２４．３％）が白色固体として得られた。ＭＳ ｍ／ｚ：３８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４６６】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（２－オキソ－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）エチリデン）ピペリジン－１－カルボキシラート：ＤＣＭ（４．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－ヒドロキシ－３－（２－オキソ－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２．００ｇ、５．１６ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＢｕｒｇｅｓｓ試薬（６．１５ｇ、２５．８ｍｍｏｌ、５．００当量）の混合物を、空気雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下

で濃縮した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×４０ｍＬ）及びブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／１）で溶出すると、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（２－オキソ－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）エチリデン）ピペリジン－１－カルボキシラートが得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４６７】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－オキソ－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（２－オキソ－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）エチリデン）ピペリジン－１－カルボキシラート（１．２ｇ、３．２５ｍｍｏｌ、１当量）を含むＭｅＯＨ（２０ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１２０ｍｇ、炭素上１０％Ｐｄ、水で湿らせた）を添加した。得られた混合物を室温で一晩水素化した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応系をｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、デス・マーチン試薬（２．７６ｇ、６．５０ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。再懸濁混合物を室温で２時間反応させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／１）で溶出すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－オキソ－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（５５０ｍｇ）が得られ、これを次の工程に直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：３７２［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４６８】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ヒドロキシ－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）プロピル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－オキソ－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（５５０ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＴＨＦ（５．００ｍＬ）の撹拌溶液に、空気雰囲気下、０℃でCH_3MgI（９８５ｍｇ、５．９２ｍｍｏｌ、４．００当量）を滴下した。反応物を０℃の水でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／１）で溶出すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ヒドロキシ－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）プロピル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２８０ｍｇ、４８．８％）が白色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３８８［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４６９】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）アリル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ヒドロキシ－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）プロピル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２８０ｍｇ、０．７２３ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＴｓＯＨ（６２２ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ、５．００当量）を含むトルエン（３．００ｍＬ）の混合物を、空気雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。上記混合物に、$NaHCO_3$（３６４ｍｇ、４．３４ｍｍｏｌ、６．００当量）及びBoc_2O（２３７ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１．５０当量）を室温で添加した。得られた混合物を室温で更に２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／１）で溶出すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）アリル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２２０ｍｇ、８２．４％）が白色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４７０】

工程６：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）プロピ

ル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）アリル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２２０ｍｇ、０．５９６ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＭｅＯＨ（４．００ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（６．３４ｍｇ、炭素上１０％Ｐｄ、水で湿らせた）を添加した。得られた混合物を室温で一晩水素化した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応系をｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）プロピル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２００ｍｇ）を次の工程のために直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：３７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０４７１】

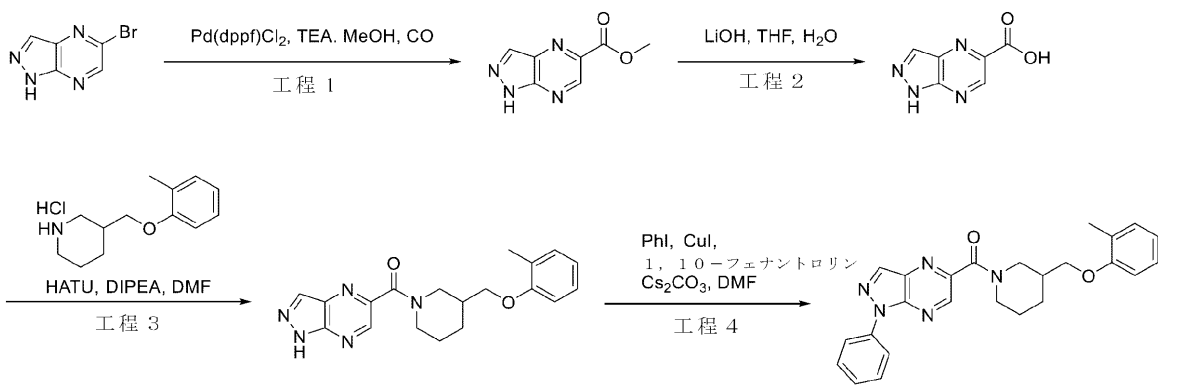
工程７：３－（２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）プロピル）ピペリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）プロピル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２００ｍｇ）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物３－（２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）プロピル）ピペリジン塩酸塩（２００ｍｇ）を更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０４７２】

工程８：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）プロピル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：３－（２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）プロピル）ピペリジン塩酸塩（１００ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（７１．０ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従った。残渣を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で０％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）プロピル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２５．０ｍｇ、１７．０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３５（ｄ，Ｊ＝３．９　Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝１．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．６２（ｍ，３Ｈ），７．３９（ｔ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，１Ｈ），６．５６－６．２８（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．６０（ｍ，２Ｈ），４．４７－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｓ，１Ｈ），３．１３－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．６２（ｍ，１Ｈ），１．８１（ｓ，１Ｈ），１．７２－１．５４（ｍ，３Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝１４．１　Ｈｚ，２Ｈ），１．２９－１．１５（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（６７）

【化２４８】



【０４７３】

工程１：メチル１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－カルボキシラート：ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３００ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、１．００当量）、Et_3N（４５９ｍｇ、４．５４ｍｍｏｌ、３当量）及び$Pd(dppf)Cl_2$（１１０ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ、０．１当量）の溶液を一酸化炭素雰囲気下にて１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、メチル１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－カルボキシラート（２５０ｍｇ、９３．０％）が黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：１７９［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４７４】

工程２：１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸：メチル１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－カルボキシラート（２５０ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（３ｍＬ）及びH_2O（３ｍＬ）中撹拌溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ２Ｏ（５８．８ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、２当量）を０℃で添加した。得られた混合物を０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＨＣｌ（３Ｍ）でｐＨ約３に酸性化した。水相をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１５ｍＬ）及びブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、得られた混合物を減圧下で濃縮し、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸（２５０ｍｇ、粗）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：１６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４７５】

工程３：（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸（１００ｍｇ、０．６０６ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩（１４６ｍｇ、０．６０６ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＭＦ（３．００ｍＬ）の撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（３８０ｍｇ、０．６０６ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＤＩＰＥＡ（２３４ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、１０分で１０％～９５％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（１００ｍｇ、４７．０％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

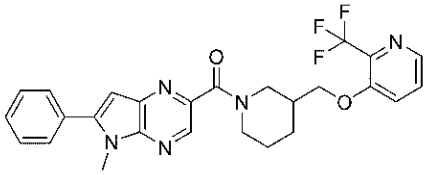
【０４７６】

工程４：（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（１００ｍｇ、０．２８４ｍｍｏｌ、１当量）及びヨードベンゼン（１１６ｍｇ、０．５７０ｍｍｏｌ、２．０当量）を含むＤＭＦ（２ｍＬ）の溶液に、ＣｕＩ（５．４ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ、０．１当量）、１，１０フェナントロリン（５．２ｍｇ、０．０２８、０．１当量）及びCs_2CO_3（３２３ｍｇ、０．８５２ｍｍｏｌ、３当量）をN_2雰囲気下で添加した。得られた混合物を１００℃に加熱し、一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×１５ｍＬ）及びブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝１／２で溶出して不純な生成物を得た。これを以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。これにより、（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３

，４－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（１１．２ｍｇ、９．２０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．９１－８．７０（ｍ，１Ｈ），８．５９－８．３３（ｍ，１Ｈ），８．２９－８．１９（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．１８－６．６４（ｍ，４Ｈ），４．７７－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．０８－３．７１（ｍ，３Ｈ），３．４７－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．６７（ｍ，３Ｈ），１．６６－１．４９（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４２８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（６８）

【化２４９】

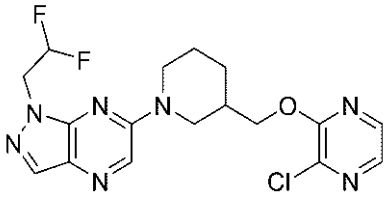


【０４７７】

５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、０．５９２ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（１５４．ｍｇ、０．５９２ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｅに従った。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２０．１ｍｇ、６．８５％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．５３－８．３３（ｍ，１Ｈ），８．３１－８．１６（ｍ，１Ｈ），７．８８－７．６９（ｍ，３Ｈ），７．６８－７．５０（ｍ，４Ｈ），６．９３－６．５７（ｍ，１Ｈ），４．６７－３．９４（ｍ，３Ｈ），３．９７－３．７５（ｍ，４Ｈ），３．２４－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．２０－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．３７（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４９６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

６－（３－（（（３－クロロピラジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６９）

【化２５０】



【０４７８】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－クロロピラジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：３－クロロピラジン－２－オール（５００ｍｇ、３．８３ｍｍｏｌ、１当量）及びｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（８２４ｍｇ、３．８３ｍｍｏｌ、１当量を使用して一般手順Ａ

に従うと、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－クロロピラジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３５０ｍｇ、２７．８７％）が白色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３２８［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４７９】

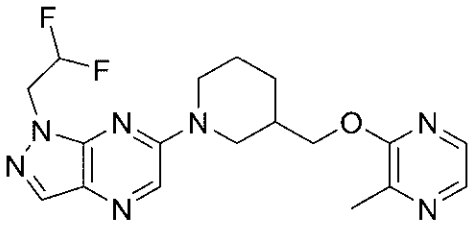
工程２：２－クロロ－３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）ピラジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－クロロピラジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３５０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物２－クロロ－３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）ピラジン塩酸塩（２２０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２２８［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４８０】

工程３：６－（３－（（（３－クロロピラジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６０ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－クロロ－３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）ピラジン塩酸塩（８６．６ｍｇ、０．３２９ｍｍｏｌ、１．２当量）を使用して一般手順Ｃに従った。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、６－（３－（（（２－クロロピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３０ｍｇ、２６．５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４５（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝２．７　Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝２．７　Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｔｔ，Ｊ＝５５．０，３．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．５３（ｍ，３Ｈ），４．４５－４．２６（ｍ，３Ｈ），３．３０－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．４０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４１０．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（（（３－メチルピラジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（７０）

【化２５１】



【０４８１】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－メチルピラジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１ｇ、４．６４ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－メチルピラジン－２－オール（０．６１ｇ、５．５７ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順Ａに従い、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－メチルピラジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（７００ｍｇ、４９．０％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３０８［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４８２】

工程２：２－メチル－３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）ピラジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－メチルピラジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（７００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従

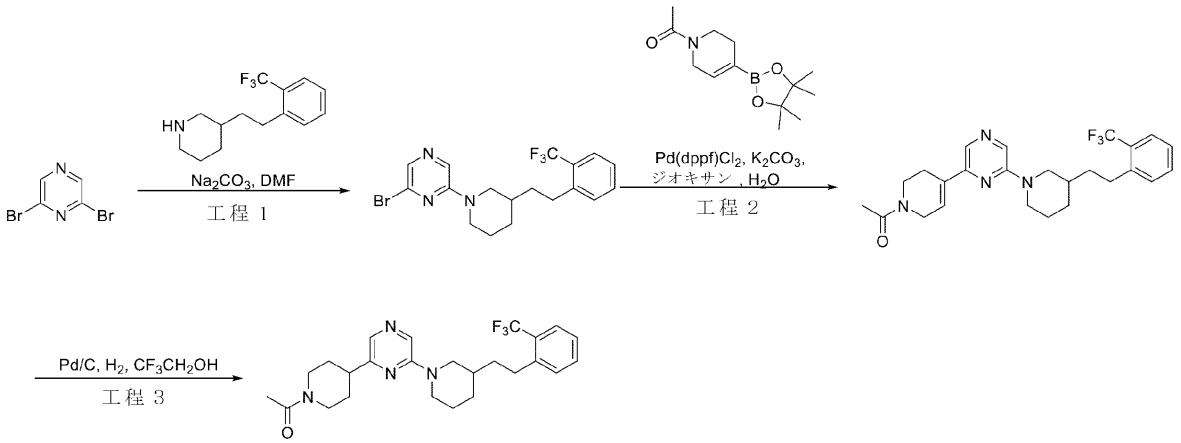
い、粗生成物２－メチル－３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）ピラジン塩酸塩（５５０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０４８３】

工程３：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（（（３－メチルピラジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：２－メチル－３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）ピラジン塩酸塩（１００ｍｇ、０．４１０ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１０７ｍｇ、０．４９２ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順Ｃに従った。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％NH_3．H_2O）、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（（（３－メチルピラジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（９６．３ｍｇ、５９．９７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４６（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝２．９　Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝２．９　Ｈｚ，１Ｈ），６．６０－６．４０（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．５７（ｍ，３Ｈ），４．３９－４．２８（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９６－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．４１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

１－（４－（６－（３－（２－（トリフルオロメチル）フェネチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（７０）

【化２５２】



【０４８４】

工程１．２－ブロモ－６－（３－（２－（トリフルオロメチル）フェネチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン：２，６－ジブロモピラジン（２２０ｍｇ、０．９２５ｍｍｏｌ、１当量）、３－（２－（トリフルオロメチル）フェネチル）ピペリジン（２６２ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１．１当量）及びNa_2CO_3（１９６ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（２ｍＬ）の溶液を１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（３：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、２－ブロモ－６－（３－（２－（トリフルオロメチル）フェネチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン（１５０ｍｇ、３９．２％）がオフホワイト色固体として得られた。ＭＳｍ／ｚ：４１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０４８５】

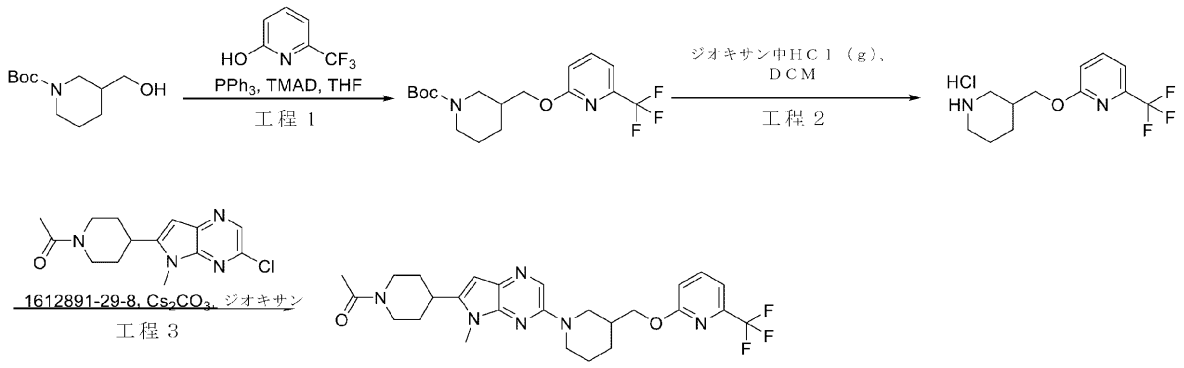
工程２：１－（４－（６－（３－（２－（トリフルオロメチル）フェネチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オン：２－ブロモ－６－（３－（２－（トリフルオロメチル）フェネチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン（１５０ｍｇ、０．３６２ｍｍｏｌ、１当量）、１－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オン（１３６ｍｇ、０．５４３ｍｍｏｌ、１．５当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２６．５ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ、０．１当量）及びK_2CO_3（１００ｍｇ、０．７２４ｍｍｏｌ、２当量）を含むジオキサン（４ｍＬ）／H_2O（０．８ｍＬ）の溶液を、アルゴン雰囲気下にて８０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（５：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製することにより、１－（４－（６－（３－（２－（トリフルオロメチル）フェネチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オン（１２０ｍｇ、７２．３％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４８６】

工程３：１－（４－（６－（３－（２－（トリフルオロメチル）フェネチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン：CF_3CH_2OH（５ｍＬ）中の１－（４－（６－（３－（２－（トリフルオロメチル）フェネチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オン（６０ｍｇ、０．１３１ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＰｄ／Ｃ（１．３９ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、０．１当量）の溶液を水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。沈殿した固体を濾過によって回収し、ＭｅＯＨ（４×２０ｍＬ）で洗浄した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（４－（６－（３－（２－（トリフルオロメチル）フェネチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（２０ｍｇ、３２．９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．１０（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝１２．８　Ｈｚ，２Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝１３．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，１Ｈ），３．９３－３．８３（ｄ，Ｊ＝１３．５　Ｈｚ，１Ｈ），３．１５－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．９９－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｓ，４Ｈ），１．９２－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，３Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．３６（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４６３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

１－（４－（５－メチル－３－（３－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（７２）

【化２５３】



【０４８７】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１ｇ、４．６４ｍｍｏｌ、１．００当量）、６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－オール（０．９１ｇ、５．５７ｍｍｏｌ、１．２当量）及びPPh_3（１．９５ｇ、７．４３ｍｍｏｌ、１．６当量）を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）の撹拌混合物に、ＴＭＡＤ（１．２８ｇ、７．４３ｍｍｏｌ、１．６当量）を０℃で分割して添加した。得られた混合物を室温に加温し、室温で一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／４）で溶出すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（７００ｍｇ、４１．８％）が白色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４８８】

工程２：２－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（７００ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ、１当量）及び４Ｎ　ＨＣｌ（ガス）１，４－ジオキサン溶液（５ｍＬ）を含むＤＣＭ（５ｍＬ）の溶液を室温で２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を真空下で濃縮して、２－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（５５０ｍｇ、粗）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

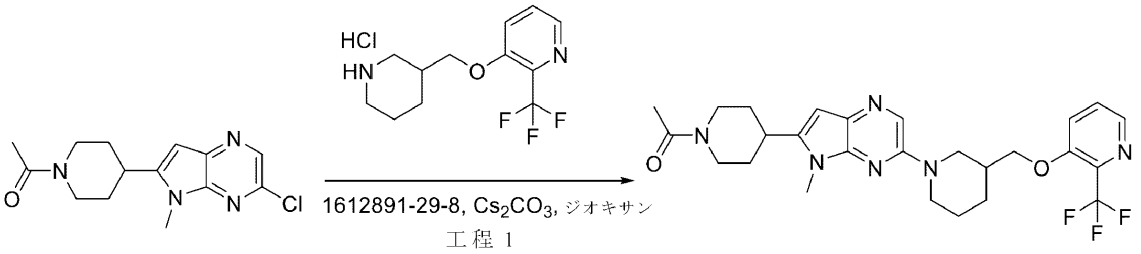
【０４８９】

工程３：１－（４－（５－メチル－３－（３－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン：ジオキサン（１ｍＬ）中の２－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（６０．８ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ、１．２当量）及び１－（４－（３－クロロ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（５０ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液にCs_2CO_3（８３．４ｍｇ、０．２５７ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１４．３ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。得られた混合物を９０℃で１６時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％$NH_3.H_2O$）、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（４－（５－メチル－３－（３－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－５Ｈ－ピロロ［

２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（１９．８ｍｇ、２１．６８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．１４－８．０７（ｍ，１Ｈ），８．０４－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．１９（ｄ，Ｊ＝３．３　Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝１３．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．１３（ｍ，４Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝１３．５　Ｈｚ，１Ｈ），３．７２－３．５９（ｍ，３Ｈ），３．２０（ｔ，Ｊ＝１３．０　Ｈｚ，１Ｈ），３．１２－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｔ，Ｊ＝１２．９　Ｈｚ，１Ｈ），２．１７－２．０１（ｍ，４Ｈ），２．００－１．８７（ｍ，３Ｈ），１．８３－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．３３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（４－（５－メチル－３－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（７３）

【化２５４】

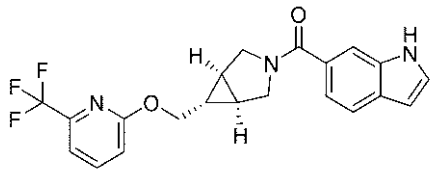


【０４９０】

１－（４－（３－クロロ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（５０ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（６０．８ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ、１．２当量）のジオキサン（１ｍＬ）中撹拌溶液に、Cs_2CO_3（１１１ｍｇ、０．３４２ｍｍｏｌ、２当量）及び１６１２８９１－２９－８（１４．３ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、０．１当量）を２５℃で分割して添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×２０ｍＬ）及びブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。純粋な画分を蒸発乾固すると、１－（４－（５－メチル－３－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（２０．６ｍｇ、２３．１％）が淡黄色固体として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　８．２６（ｄ，Ｊ＝４．３　Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６５（ｍ，２Ｈ），６．１９（ｓ，１Ｈ），４．５０（ｔ，Ｊ＝１２．６　Ｈｚ，２Ｈ），４．２５－４．１４（ｍ，２Ｈ），４．０８（ｔ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝１３．４　Ｈｚ，１Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），３．２５－３．１４（ｍ，１Ｈ），３．１１－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．８４－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．００－１．８３（ｍ，３Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．３４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５１７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

６－［（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル］－１Ｈ－インドール（７４）

【化２５５】

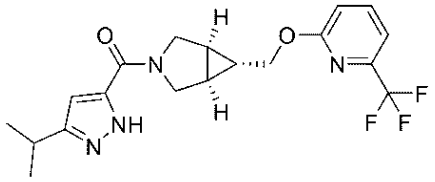


【０４９１】

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（３６．６ｍｇ、１２４μｍｏｌ）及び１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（２０ｍｇ、１２４μｍｏｌ）を用いて一般手順Ｅに従い、６－［（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル］－１Ｈ－インドールを白色の泡沫として得た（３４ｍｇ、６８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３６（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝２．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．３　Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄｄ，Ｊ＝３．４，１．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１２．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ），３．５４（ｄ，Ｊ＝１２．３　Ｈｚ，１Ｈ），１．６５（ｄ，Ｊ＝３４．１　Ｈｚ，２Ｈ），１．１４（ｔｔ，Ｊ＝７．１，３．３　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［３－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニル］－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（７５）

【化２５６】



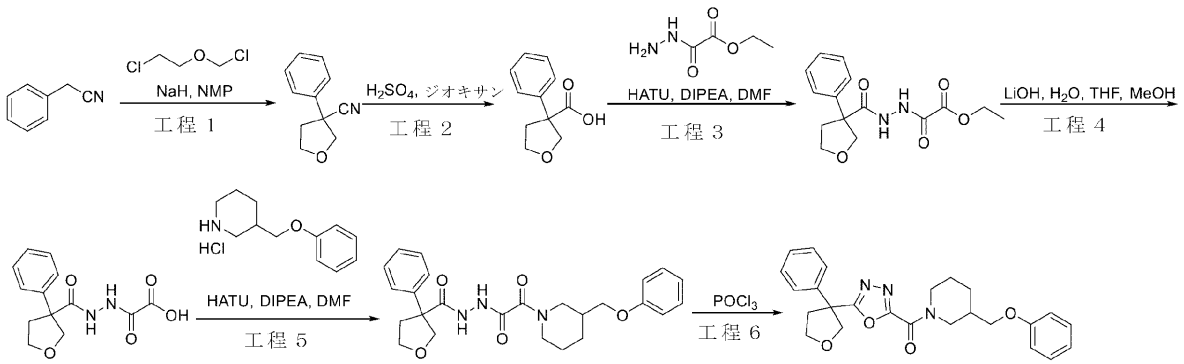
【０４９２】

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（３６．６ｍｇ、１２４μｍｏｌ）及び３－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（１９．１ｍｇ、１２４μｍｏｌ）を用いて一般手順Ｅに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［３－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニル］－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２２ｍｇ、４５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１０．２４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７０（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ，ＣＤＣｌ３溶媒ピークと重複），７．０１－６．７６（ｍ，１Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｈ，Ｊ＝１０．９，９．０Ｈｚ，２Ｈ），４．２１－４．０７（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｐ，Ｊ＝６．８Ｈ

ｚ，１Ｈ），１．７６（ｄｄｄ，Ｊ＝４４．０，７．７，３．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２４（ｓ，６Ｈ），１．１１（ｄｄ，Ｊ＝７．３，３．７Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３９５．４［Ｍ＋Ｈ］＋．

３－（フェノキシメチル）－１－［５－（３－フェニルオキソラン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボニル］ピペリジン（７６）

【化２５７】



【０４９３】

工程１：３－フェニルテトラヒドロフラン－３－カルボニトリル：ＮａＨ（２．０５ｇ、５１．２ｍｍｏｌ、３．００当量）のＮＭＰ（２０ｍＬ）中撹拌混合物に、２－フェニルアセトニトリル（２．００ｇ、１７．１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び１－クロロ－２－（クロロメトキシ）エタン（２．２０ｇ、１７．１ｍｍｏｌ、１．００当量）のＥｔ$_2$Ｏ（５ｍＬ）中溶液を－２０℃で滴下した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を０℃で、飽和ＮH_4Ｃｌ（水溶液）でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２ｘ２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎa_2ＳO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件を用いて逆フラッシュによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカ；移動相、水中ＭｅＣＮ、２０分で５％～９５％の勾配；検出器、ＵＶ２００ｎｍ。これにより、３－フェニルテトラヒドロフラン－３－カルボニトリル（１．２５ｇ、４２．３％）を淡褐色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：１７４［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４９４】

工程２：３－フェニルテトラヒドロフラン－３－カルボン酸：３－フェニルテトラヒドロフラン－３－カルボニトリル（１．１５ｇ、６．６４ｍｍｏｌ、１．００当量）のジオキサン（４．６０ｍＬ）中撹拌溶液に、Ｈ$_2$ＳO_4（６．９ｍＬ、６２．１ｍｍｏｌ、９．３６当量）を０℃で滴下した。得られた混合物を１１０℃で一晩撹拌した。混合物を室温に冷却させ、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。有機層を３×２０ｍＬのＮａＯＨ（２Ｎ）で洗浄した。水層を濃ＨＣｌでｐＨ５に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２ｘ２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎa_2ＳO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、３－フェニルテトラヒドロフラン－３－カルボン酸（６２０ｍｇ、４８．６％）を淡褐色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：１９３［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４９５】

工程３：エチル２－オキソ－２－（２－（３－フェニルテトラヒドロフラン－３－カルボニル）ヒドラジニル）アセタート：３－フェニルテトラヒドロフラン－３－カルボン酸（６２０ｍｇ、３．２３ｍｍｏｌ、１．００当量）及びエチル２－ヒドラジニル－２－オキソアセタート（１６．５０ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ、１．２０当量）を含むＤＭＦ（５ｍＬ）の撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（１．３５ｇ、３．５５ｍｍｏｌ、１．１０当量）及びＤＩＰＥＡ（１．２５ｇ、９．６８ｍｍｏｌ、３．００当量）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を水（２０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×

３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件で逆フラッシュによって精製した：カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２００ｎｍ。これにより、エチル２－オキソ－２－（２－（３－フェニルテトラヒドロフラン－３－カルボニル）ヒドラジニル）アセタート（６４０ｍｇ、６４．８％）を淡黄色半固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４９６】

工程４：２－オキソ－２－（２－（３－フェニルテトラヒドロフラン－３－カルボニル）ヒドラジニル）酢酸：エチル２－オキソ－２－（２－（３－フェニルテトラヒドロフラン－３－カルボニル）ヒドラジニル）アセタート（３５０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ（３ｍＬ）／ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中撹拌溶液に、$LiOH.H_2O$（５７．５ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１．２０当量）のH_2O（３ｍＬ）中溶液を０℃で添加した。得られた混合物を室温で６時間撹拌した。混合物をＨＣｌ（水溶液）（２Ｎ）でｐＨ５に酸性化した。残渣を以下の条件で逆フラッシュによって精製した：カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で０％～３０％の勾配；検出器、ＵＶ２００ｎｍ。これにより、２－オキソ－２－（２－（３－フェニルテトラヒドロフラン－３－カルボニル）ヒドラジニル）酢酸（１９０ｍｇ、５９．８％）をオフホワイト色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７９［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０４９７】

工程５：Ｎ’－（２－オキソ－２－（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）アセチル）－３－フェニルテトラヒドロフラン－３－カルボヒドラジド：２－オキソ－２－（２－（３－フェニルテトラヒドロフラン－３－カルボニル）ヒドラジニル）酢酸（１７０ｍｇ、０．６１１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－（フェノキシメチル）ピペリジン（１５３ｍｇ、０．６７２ｍｍｏｌ、１．１０当量）を含むＤＭＦ（４ｍＬ）の撹拌混合物に、０℃でＨＡＴＵ（２５６ｍｇ、０．６７２ｍｍｏｌ、１．１０当量）及びＤＩＰＥＡ（２３７ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を水（１５ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２ｘ１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件で逆フラッシュによって精製した：カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で５％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、Ｎ’－（２－オキソ－２－（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）アセチル）－３－フェニルテトラヒドロフラン－３－カルボヒドラジド（１５０ｍｇ、５４．４％）をオフホワイト色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

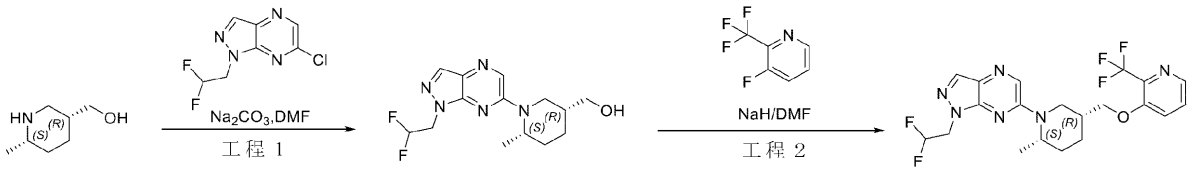
【０４９８】

工程６：（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）（５－（３－フェニルテトラヒドロフラン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メタノン：Ｎ’－（２－オキソ－２－（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）アセチル）－３－フェニルテトラヒドロフラン－３－カルボヒドラジド（１１０ｍｇ、０．２４４ｍｍｏｌ、１．００当量）を含む$POCl_3$（３ｍＬ）の溶液を、窒素雰囲気下にて１００℃で６時間撹拌した。反応物を０℃で、飽和$NaHCO_3$（水溶液）でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＰｒｅｐ－ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ１：２）によって精製して粗生成物を得た。粗生成物を以下の条件で逆フラッシュによって精製した：カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で５％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２２０ｎｍ。これにより、（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）（５－（３－フェニルテトラヒドロフラン－３－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メタノン（１５．５ｍｇ、１４．６％）をオフホワイト色固体として得た。^1H　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　７．４２－７．２９（ｍ，６Ｈ），７．２８－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．０６－６．７８

（ｍ，３Ｈ），４．９１－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．０６（ｍ，３Ｈ），３．９８－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１３－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．５０（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ，ｍ／ｚ：４３４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｓ、５Ｒ）－２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（７７）

【化２５８】



【０４９９】

工程１：（（３Ｒ，６Ｓ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール：（（３Ｒ，６Ｓ）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（１５０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２５３ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液にNa_2CO_3（３０７ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、（（３Ｒ，６Ｓ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（２２０ｍｇ、６０．８％）を黄色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

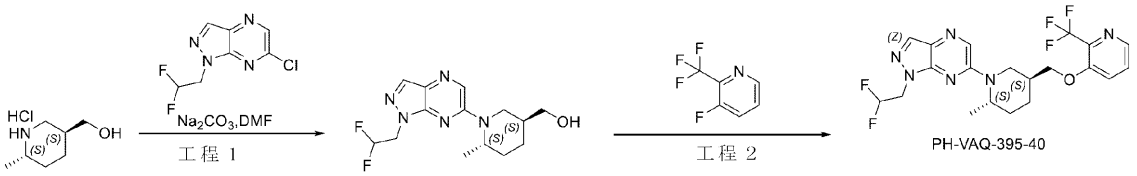
【０５００】

工程２：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｓ、５Ｒ）－２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：（（３Ｒ，６Ｓ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（２００ｍｇ、０．６４２ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（２１２ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、２当量）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、ＮａＨ（１８．５ｍｇ、０．７７０ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で分割して添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。反応物を、飽和NH_4Cl（水溶液）（５ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、３－１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｓ、５Ｒ）－２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１００ｍｇ、３４．１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４３（ｓ，１Ｈ），８．２９－８．２８（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．７４－７．７０（ｍ，１Ｈ

），６．６１－６．２３（ｍ，１Ｈ），４．８７（ｓ，１Ｈ），４．８２－４．６０（ｍ，３Ｈ），４．３２－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．１９（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｓ，１Ｈ），１．９０－１．５９（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．２２（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

３－｛［（３Ｓ，６Ｓ）－１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－メチルピペリジン－３－イル］メトキシ｝－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（７８）

【化２５９】



【０５０１】

工程１：（（３Ｓ，６Ｓ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール：（（３Ｓ，６Ｓ）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール塩酸塩（２００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、１当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２６４ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（３ｍＬ）中撹拌溶液にNa_2CO_3（３１２ｍｇ、３．０２ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、（（３Ｓ，６Ｓ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（１２０ｍｇ、３１．９３％）を黄色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

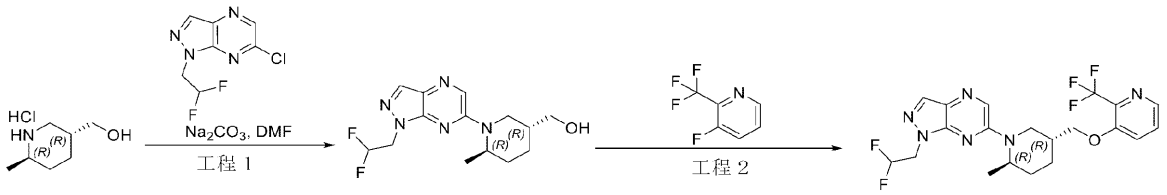
【０５０２】

工程２：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｓ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：（（３Ｓ，６Ｓ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（１２０ｍｇ、０．３８５ｍｍｏｌ、１当量）及び３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（６９．９９ｍｇ、０．４２４ｍｍｏｌ、１．１当量）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、ＮａＨ（１３．９ｍｇ、０．５７８ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で分割して添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。反応物を、飽和NH_4Cl（水溶液）（５ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｓ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（７３．４ｍｇ、４１．０％）をオフホワイト色半固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．２９（ｄ，Ｊ＝１．２　Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝４．４　Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝１．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５７（ｍ，１Ｈ），６．４７－６．１４（ｍ，１Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．

４５（ｍ，３Ｈ），４．２５－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ＝４．４　Ｈｚ，１Ｈ），２．３７（ｓ，１Ｈ），２．０６－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝１０．８　Ｈｚ，２Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝６．５　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｒ）－２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（７９）

【化２６０】



【０５０３】

工程１：（（３Ｒ，６Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール：（（３Ｒ，６Ｒ）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール塩酸塩（１５０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２５３ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液にNa_2CO_3（３０７ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、（（３Ｒ，６Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（９０ｍｇ、３１．９％）を黄色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１２［Ｍ＋Ｈ］＋．

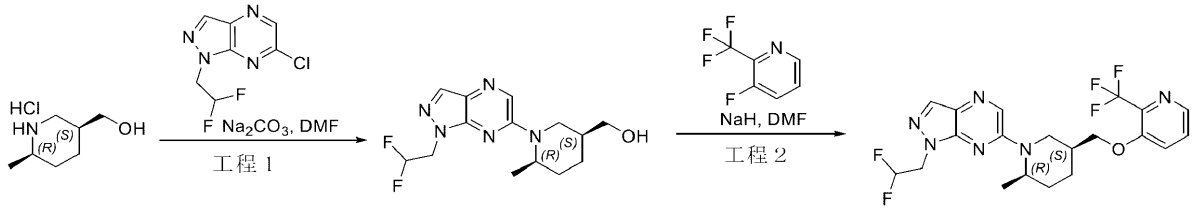
【０５０４】

工程２：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｒ）－２－メチル－５－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：（（３Ｒ，６Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（８０ｍｇ、０．２５７ｍｍｏｌ、１当量）及び３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（４６．６ｍｇ、０．２８３ｍｍｏｌ、１．１当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）中撹拌溶液に、ＮａＨ（１５．４ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応物を、飽和NH_4Cl（水溶液）（５ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１ｘ１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｒ）－２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６３ｍｇ、５３．４％）を白色固体として得た。^1H　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．２４－８．１５（ｍ，２Ｈ）７．９４（ｓ，１Ｈ），７．６７－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．５０（ｍ，１Ｈ），６．３５－５．９３（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．６３（ｍ，２Ｈ），４．５７－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．４０（ｍ，１Ｈ

），２．５４－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．２３－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．３５（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（８０）

【化２６１】



【０５０５】

工程１：（（３Ｓ，６Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール：（（３Ｓ，６Ｒ）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール塩酸塩（１５０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、１当量）、Na_2CO_3（２４６ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ、２当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２７９ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、１．１当量）を含むＤＭＦ（３ｍＬ）の溶液を９０℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（（３Ｓ，６Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（１５０ｍｇ、４１．５％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１２［Ｍ＋Ｈ］＋．

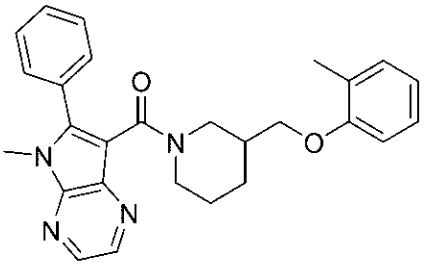
【０５０６】

工程２：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：（（３Ｓ，６Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（１００ｍｇ、０．３２１ｍｍｏｌ、１当量）及び３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（６３．６ｍｇ、０．３８５ｍｍｏｌ、１．２当量）を含むＤＭＦ（３ｍＬ）の溶液に、ＮａＨ（９．２ｍｇ、０．３８５ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で分割して添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を、飽和NH_4Cl（水溶液）（５ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６０ｍｇ、４０．５％）を白色固体として得た。^1H　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４２（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．１　Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｔｔ，Ｊ＝５５．０，４．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．９３－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．５８（ｍ，３Ｈ），４．２９（ｄｄ，Ｊ＝９．５，４．６　Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．０８（ｍ，１Ｈ

），２．９０（ｔ，Ｊ＝１２．６　Ｈｚ，１Ｈ），２．１３－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５６．９［Ｍ＋Ｈ］＋．

（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（８１）

【化２６２】

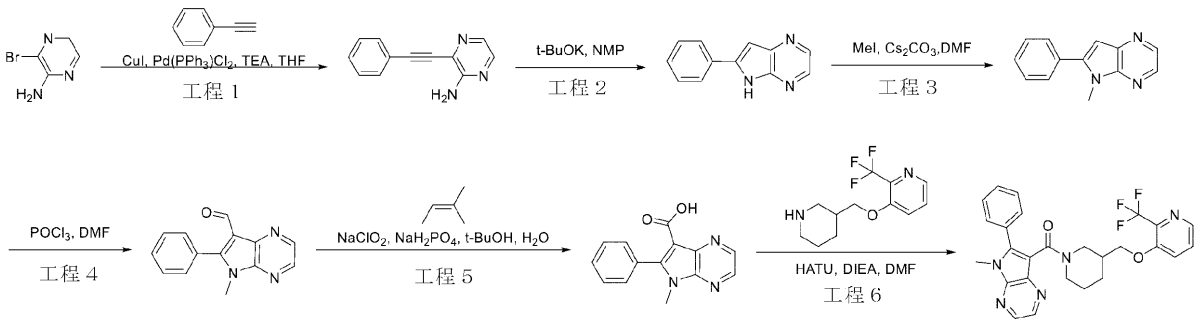


【０５０７】

３－（２－メチルフェノキシメチル）ピペリジン（３４．１ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順Ｅに従い、（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（５８．３ｍｇ、９５．０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．６４－８．２４（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．４５（ｍ，５Ｈ），７．１９－６．９３（ｍ，２Ｈ），６．９２－６．６８（ｍ，２Ｈ），４．３９（ｄｄ，Ｊ＝３０．５，１２．６　Ｈｚ，１Ｈ），３．９３－３．７１（ｍ，５Ｈ），３．５１（ｔ，Ｊ＝９．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．００－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｓ，１Ｈ），１．９３－１．５６（ｍ，３Ｈ），１．５２－１．２１（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４１．３［Ｍ＋Ｈ］＋．

（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（８２）

【化２６３】



【０５０８】

工程１：３－（フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン：３－ブロモピラジン－２－アミン（１．００ｇ、５．７５ｍｍｏｌ、１．００当量）及びエチニルベンゼン（０．７００ｇ、６．９０ｍｍｏｌ、１．２０当量）並びにＣｕＩ（０．１１０ｇ、０．５７５ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＴＥＡ（１．７４ｇ、１７．３ｍｍｏｌ、３．００当量）を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（０．４００ｇ、０．５７５ｍｍｏｌ、０．１当量）をＮ$_{2}$雰囲気下で添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、３－（フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン（４８０ｍｇ、９６．９％）を白色固体として得た。生成物をＴＬＣによって確認した。ＭＳ　ｍ／ｚ：１

９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５０９】

工程２：６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：３－（フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン（２００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．００当量）の（２ｍＬ）中撹拌溶液にｔ－ＢｕＯＫ（２３０ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、２．００当量）を添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下にて８０℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ（０．１％ＦＡ）、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４／２２０ｎｍ。これにより、６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１９０ｍｇ、９５．０％）を黄色の油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：１９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５１０】

工程３：５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（９５０ｍｇ、４．８７ｍｍｏｌ、１．００当量）及びCH_3I（１．３９ｇ、７．３０ｍｍｏｌ、１．５０当量）の撹拌溶液にCs_2CO_3（２．３８ｇ、７．３０ｍｍｏｌ、１．５０当量）を添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（６：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４９０ｍｇ、４８．１％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５１１】

工程４：５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド：$POCl_3$（９８９ｍｇ、６．４５ｍｍｏｌ、３．００当量）を含むＤＭＦ（７ｍＬ）の撹拌溶液に、５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４５０ｍｇ、２．１５１ｍｍｏｌ、１．００当量）を添加した。得られた混合物を０℃で３時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）で約ｐＨ８に中和した水（２０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（２００ｍｇ、３９．２％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５１２】

工程５：５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸：５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（２００ｍｇ、０．８４３ｍｍｏｌ、１．００当量）のH_2O（１．００ｍＬ）中撹拌混合物に、NaH_2PO_4（６０６ｍｇ、５．０６ｍｍｏｌ、６当量）を空気雰囲気下、０℃で添加した。５分後、ｔ－ＢｕＯＨ（５．００ｍＬ）、２－メチル－２－ブテン（１４７．８０ｍｇ、２．１０７ｍｍｏｌ、２．５当量）及び$NaClO_2$（７３．９０ｍｇ、１．２６４ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。１６時間後、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×１５ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（８０ｍｇ、３７．４７％）を白色固体として得、これを更に精製することなく使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

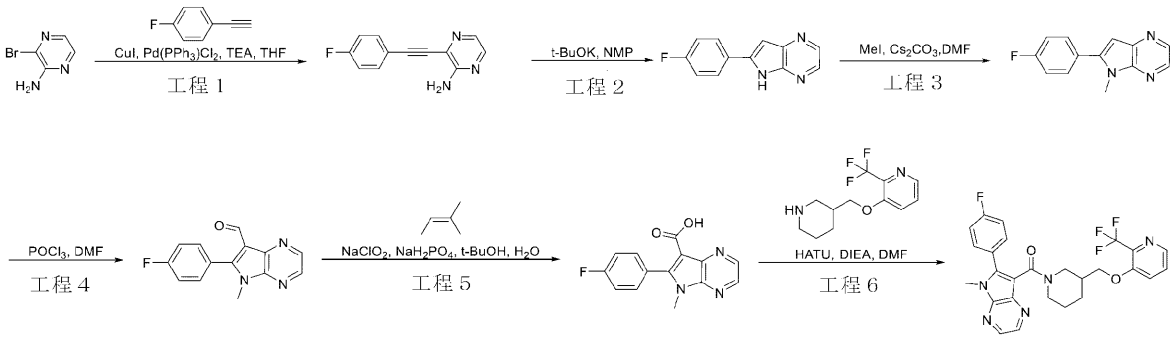
【０５１３】

工程６：（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（５０．０ｍｇ、０．１９７ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＡＴＵ（９０．１ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ、１．２０当量）のＤＭＦ（１．５ｍＬ）中撹拌溶液に、３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（５６．５ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ、１．１０当量）及びＤＩＥＡ（７６．６ｍｇ、０．

５９１ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（４３ｍｇ４３．０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．５４－８．１０（ｍ，３Ｈ），７．７８－７．４９（ｍ，７Ｈ），４．４５－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．１４－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，５Ｈ），３．００－２．７１（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．５３（ｍ，３Ｈ），１．４６－１．１９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４９６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

（６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（８３）

【化２６４】



【０５１４】

工程１：３－（（４－フルオロフェニル）エチニル）ピラジン－２－アミン：１－エチニル－４－フルオロベンゼン（８２９ｍｇ、６．９０ｍｍｏｌ、１．２０当量）及び３－ブロモピラジン－２－アミン（１．００ｇ、５．７５ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＣｕＩ（１１０ｍｇ、０．５７５ｍｍｏｌ、０．１００当量）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（４０４ｍｇ、０．５７５ｍｍｏｌ、０．１００当量）及びＴＥＡ（１．７５ｇ、１７．３ｍｍｏｌ、３．００当量）をN_2雰囲気下で添加した。最終反応混合物に８０℃で２時間マイクロ波を照射した。混合物を室温まで冷却した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、３－［２－（４－フルオロフェニル）エチニル］ピラジン－２－アミン（９８０ｍｇ、７８．０％）を赤色油として得た。生成物をＴＬＣによって確認した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５１５】

工程２：６－（４－フルオロフェニル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：３－（（４－フルオロフェニル）エチニル）ピラジン－２－アミン（９００ｍｇ、４．２２ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔ－ＢｕＯＫ（９４８ｍｇ、８．４４ｍｍｏｌ、２．００当量）の撹拌溶液に。得られた混合物をN_2雰囲気下にて８０℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ（０．１％ＦＡ）、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ。これにより、６－（４－フルオロフェニル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（８５０ｍｇ、９４．５％）を赤色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５１６】

工程３：６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の６－（４－フルオロフェニル）－５Ｈ－ピロロ［２，３

－ｂ］ピラジン（８５０ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ、１．００当量）及びCH_3I（８４９ｍｇ、５．９８ｍｍｏｌ、１．５０当量）の撹拌溶液／混合物にCs_2CO_3（１．９５ｇ、５．９８ｍｍｏｌ、１．５０当量）を添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（６：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、６－（４－フルオロフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４５０ｍｇ、４９．７％）を赤色油として得た。生成物をＴＬＣによって確認した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０５１７】

工程４：６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド：ＰＯＣｌ３（９１１ｍｇ、５．９４０ｍｍｏｌ、３．００当量）のＤＭＦ（７ｍＬ）中撹拌溶液に６－（４－フルオロフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４５０ｍｇ、２．１５１ｍｍｏｌ、１．００当量）を添加した。得られた混合物を０℃で３時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）で約ｐＨ８に中和した水（２０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（２００ｍｇ、３９．６％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０５１８】

工程５：６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸：６－（４－フルオロフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（８０．０ｍｇ、０．３１３ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むH_2O（１．００ｍＬ）の撹拌混合物に、NaH_2PO_4（２２６ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ、６．００当量）を空気雰囲気下にて０℃で添加した。５分後、ｔ－ＢｕＯＨ（５．００ｍＬ）、２－メチル－２－ブテン（５５．０ｍｇ、０．７８２ｍｍｏｌ、２．５０当量）及び$NaClO_2$（４２．５ｍｇ、０．４７０ｍｍｏｌ、１．５０当量）を添加した。１６時間後、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×１５ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、６－（４－フルオロフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（４０ｍｇ、４７．０５％）を白色固体として得た。生成物をＴＬＣによって確認した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７２［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

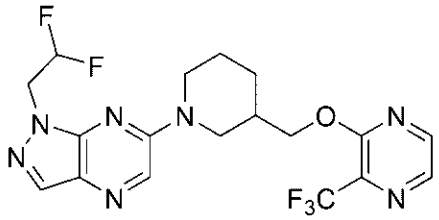
【０５１９】

工程６：（６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（３１．７ｍｇ、０．１２２ｍｍｏｌ、１．１０当量）及びＨＡＴＵ（５０．５ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ、１．２０当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）中撹拌溶液／混合物に、６－（４－フルオロフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（３０．０ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＤＩＥＡ（４２．９ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、（６－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２７ｍｇ４７．５％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．５４－８．１３（ｍ，３Ｈ），７．９０－７．４７（ｍ，４Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，２Ｈ），４．４５－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．００（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，４Ｈ），３．５

３（ｄ，１Ｈ），３．００－２．７５（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．０７（ｍ，５Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５１４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（（（３－（ジフルオロメチル）ピラジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（８４）

【化２６５】



【０５２０】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１２０ｍｇ、０．５５７ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（トリフルオロメチル）ピラジン－２（１Ｈ）－オン（９１．５ｍｇ、０．５５７ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順に従い、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１２０ｍｇ、５９．５８％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５２１】

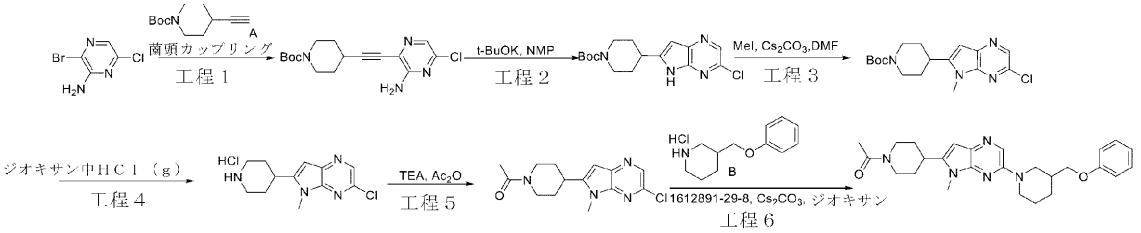
工程２：２－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－３－（トリフルオロメチル）ピラジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１２０ｍｇ、０．３３２ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物２－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－３－（トリフルオロメチル）ピラジン塩酸塩（１１０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５２２】

工程３：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（（（３－（ジフルオロメチル）ピラジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：Ａ２－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－３－（トリフルオロメチル）ピラジン塩酸塩（５０ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ、１当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４６．０ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ、１．１当量）を使用して、一般手順Ｃに従った。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（（（（３－（ジフルオロメチル）ピラジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４０ｍｇ、４７．１４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５８（ｄ，Ｊ＝２．６　Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝２．６　Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），６．４０（ｔｔ，Ｊ＝５５．０，４．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．７１－４．５９（ｍ，３Ｈ），４．４９（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，５．２　Ｈｚ，１Ｈ），４．４１－４．３１（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，１０．２　Ｈｚ，１Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．４０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（４－（５－メチル－３－（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－

オン（８５）
【化２６６】



【０５２３】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－アミノ－５－クロロピラジン－２－イル）エチニル）ピペリジン－１－カルボキシラート：３－ブロモ－６－クロロピラジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ、１当量）及びｔｅｒｔ－ブチル４－エチニルピペリジン－１－カルボキシラート（６０２ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ、１．２当量）並びにＣｕＩ（４５．７ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（１６８ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＴＥＡ（７２８ｍｇ、７．１９ｍｍｏｌ、３当量）を含むＴＨＦ（８ｍＬ）の溶液を８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－アミノ－５－クロロピラジン－２－イル）エチニル）ピペリジン－１－カルボキシラート（７００ｍｇ、８６．６％）が黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５２４】
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－クロロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－アミノ－５－クロロピラジン－２－イル）エチニル）ピペリジン－１－カルボキシラート（７００ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔ－ＢｕＯＫ（４８７ｍｇ、４．３４ｍｍｏｌ、２．０当量）を含むＮＭＰ（７．０ｍＬ）の溶液を８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層を水（３×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－クロロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（６００ｍｇ、８２．１％）が黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５２５】
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－クロロ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－クロロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（６００ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ、１．００当量）並びにヨウ化メチル（３０３ｍｇ、２．１３７ｍｍｏｌ、１．２当量）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（１．７４ｇ、５．３４ｍｍｏｌ、３．０当量）を含むＤＭＦ（６ｍＬ）の溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：３５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５２６】
工程４：３－クロロ－５－メチル－６－（ピペリジン－４－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－クロロ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（６００ｍｇ）を含むＤＣＭ（５ｍＬ）の溶液。上記混合物に、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中のＨＣｌ（ガス）を０℃で０．５分間にわたって滴下した。得られた混合物を室温で更に２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を更に精製することなく次

の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０５２７】

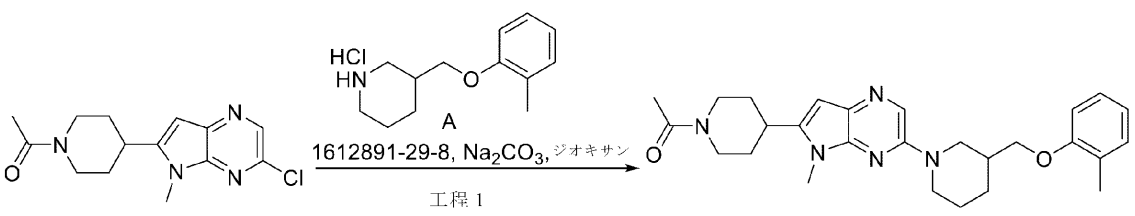
工程５：１－（４－（３－クロロ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン：３－クロロ－５－メチル－６－（ピペリジン－４－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン塩酸塩（４５０ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＣＭ（５．０ｍＬ）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（６００ｍｇ、５．９３ｍｍｏｌ、３．０当量）を０℃で滴下した。上記混合物に、無水酢酸（２４２ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で０．５分間にわたって滴下した。得られた混合物を室温で更に２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０５２８】

工程６：１－（４－（５－メチル－３－（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン：１－（４－（３－クロロ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（６０ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－（フェノキシメチル）ピペリジン塩酸塩（５１．３ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ、１．１当量）及びCs_2CO_3（１３３ｍｇ、０．４１０ｍｍｏｌ、２当量）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン（１７．２４ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ、０．１当量）を含むジオキサン（１．５ｍＬ）の溶液を、窒素雰囲気下にて９０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～６０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（４－（５－メチル－３－（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（５４．２ｍｇ、５８．９％）をオフホワイト色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．０９（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．０２－６．８９（ｍ，３Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝１２．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝１３．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１３．２　Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．８５（ｄ，Ｊ＝６．３　Ｈｚ，３Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝１２．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．１２－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｔ，Ｊ＝１３．０　Ｈｚ，１Ｈ），２．１５－１．９０（ｍ，７Ｈ），１．８３－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．３０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

１－（４－（５－メチル－３－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（８６）

【化２６７】



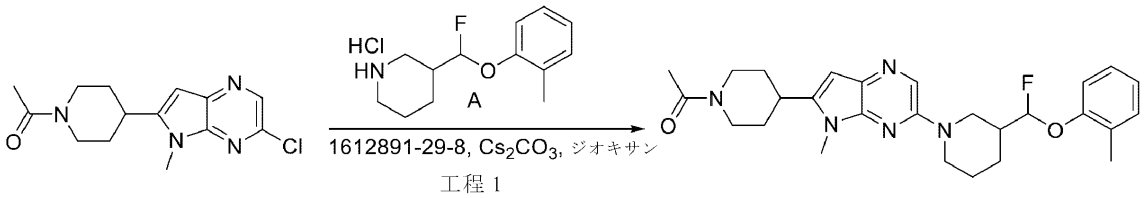
【０５２９】

ジオキサン（１．００ｍＬ）中の３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン塩酸

塩（５９．５ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ、１．２０当量）及び１－（４－（３－クロロ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（６０．０ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液に、Na_2CO_3（５４．３ｍｇ、０．５１２ｍｍｏｌ、２．５０当量）及び１６１２８９１－２９－８（３４．５ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ、０．２００当量）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて９０℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で０％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。これにより、１－（４－（５－メチル－３－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（６０．０ｍｇ、６３．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．０９（ｓ，１Ｈ），７．１７－７．１２（ｍ，２Ｈ），６．９５－６．９２（ｍ，１Ｈ），６．８９－６．７７（ｍ，１Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），４．５５－４．４６（ｍ，２Ｈ），４．２２－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．８５（ｍ，３Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．２５－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．１０－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，４Ｈ），１．９４（ｓ，３Ｈ），１．８０－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．３４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｍ／ｚ：４６２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

１－（４－（３－（３－（フルオロ（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（８７）

【化２６８】



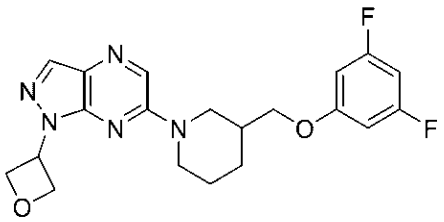
【０５３０】

ジオキサン（３．００ｍＬ）中の１－（４－（３－クロロ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（１２０ｍｇ、０．４１０ｍｍｏｌ、１．００当量）及び（３－（フルオロ（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩（１１７ｍｇ、０．４５１ｍｍｏｌ、１．１００当量）の撹拌溶液にCs_2CO_3（２６７ｍｇ、０．８２０ｍｍｏｌ、２．００当量）及び１６１２８９１－２９－８（３４．５ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ、０．１００当量）を添加した。得られた混合物を９０℃で２時間撹拌した。反応混合物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、２０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、１－（４－（３－（３－（フルオロ（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（４０．０ｍｇ、１９．８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．１１（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．２０（ｄ，Ｊ＝０．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝１２．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．３９（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｓ，１Ｈ），４．１４（ｓ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１２．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝１３．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．５６－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１２．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝１１．７ Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（

ｓ，１Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．８９（ｍ，５Ｈ），１．７２（ｓ，１Ｈ），１．６４－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．３４（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４８０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

６－（３－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（８８）

【化２６９】

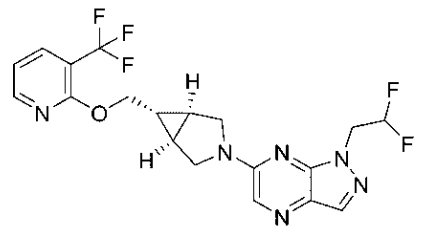


【０５３１】

３－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩（１０２ｍｇ、０．３６２ｍｍｏｌ、１．２当量）及び６－クロロ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６０．０ｍｇ、０．３０２ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従った。反応混合物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分で１０％～６０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、６－（３－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３４．０ｍｇ、２７．６％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５１（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），６．８７－６．８１（ｍ，３Ｈ），５．９４－５．８９（ｍ，１Ｈ），５．１５－４．９９（ｍ，４Ｈ），４．５７－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．０７－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．１３（ｍ，２Ｈ），２．１５－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．８５－１．５４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（８９）

【化２７０】



【０５３２】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１００ｍｇ、４６９μｍｏｌ）及び２－ブロモ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン（１０６ｍｇ、４６９μｍｏｌ）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１３６ｍｇ、８１％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５３３】

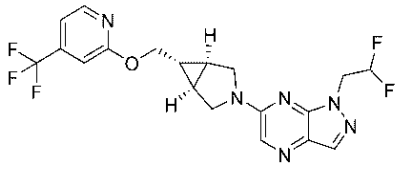
工程２：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１５０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｂに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（１１０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５３４】

工程３：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（９９ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（８４ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｃに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（８６ｍｇ、５０％）をオフホワイト色ワックスとして得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．２９（ｄｄｄ，Ｊ＝５．０，１．９，０．８　Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄｄｄ，Ｊ＝７．６，１．９，０．９　Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｄｄ，Ｊ＝７．５，５．０，０．８　Ｈｚ，１Ｈ），６．２２（ｔｔ，Ｊ＝５５．７，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｔｄ，Ｊ＝１３．３，４．５　Ｈｚ，２Ｈ），４．４２（ｄ，Ｊ＝６．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝１０．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｄｔ，Ｊ＝１０．７，２．１　Ｈｚ，２Ｈ），１．９２－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．１８（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（９０）

【化２７１】



【０５３５】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１００ｍｇ、４６９μｍｏｌ）及び２－ブロモ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（１０６ｍｇ、４６９μｍｏｌ）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１５５ｍｇ、９２％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５３６】

工程２：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩：ｔｅｒｔ

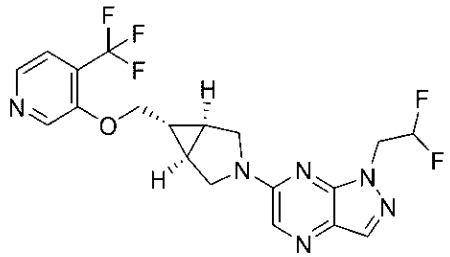
－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１５５ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｂに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（１２０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５３７】

工程３：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（２０．２ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１５ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｃに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（１０ｍｇ、３３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．２８（ｄ，Ｊ＝５．３　Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．１０－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝１．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．２２（ｔｔ，Ｊ＝５５．７，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｔｄ，Ｊ＝１３．３，４．５　Ｈｚ，２Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝１０．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｄｔ，Ｊ＝１０．７，２．０　Ｈｚ，２Ｈ），１．９２－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．２６（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（９１）

【化２７２】



【０５３８】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１００ｍｇ、４６９μｍｏｌ）及び４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－オール（７７ｍｇ、４６９μｍｏｌ）を用いて一般手順Ａに従い、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（５３ｍｇ、３２％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５３９】

工程２：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩：ｔｅｒｔ

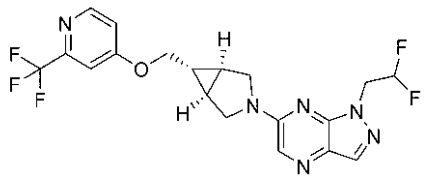
－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（５３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｂに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（４０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５４０】

工程３：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（２０．２ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１５ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｃに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２２ｍｇ、７３％）を淡黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．４６（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝４．８　Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝４．９　Ｈｚ，１Ｈ），６．２３（ｔｔ，Ｊ＝５５．７，４．５　Ｈｚ，２Ｈ），４．６６（ｔｄ，Ｊ＝１３．３，４．５　Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝６．３　Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝１０．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｄｔ，Ｊ＝１０．７，２．１　Ｈｚ，２Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝３．６　Ｈｚ，２Ｈ），１．２８（ｄｄ，Ｊ＝６．４，３．４　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（９２）

【化２７３】



【０５４１】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１００ｍｇ、４６９μｍｏｌ）及び２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－オール（７７ｍｇ、４６９μｍｏｌ）を用いて一般手順Ａに従い、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（５６ｍｇ、３３％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５４２】

工程２：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラ

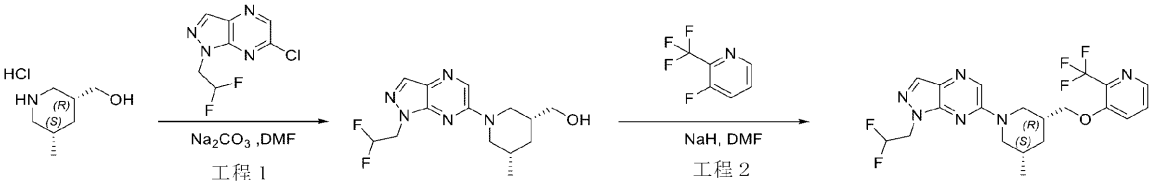
ート（５６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｂに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（４２ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５４３】

工程３：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（２０．２ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１５ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｃに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（１７ｍｇ、７３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．５５（ｄ，Ｊ＝５．７　Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝５．７，２．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．２３（ｔｔ，Ｊ＝５５．７，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｔｄ，Ｊ＝１３．３，４．５　Ｈｚ，２Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝１０．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｄｔ，Ｊ＝１０．８，１．９　Ｈｚ，２Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝３．３　Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｓ、５Ｒ）－３－メチル－５－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（９３）

【化２７４】



【０５４４】

工程１：（（３Ｒ，５Ｓ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール：［（３Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－３－イル］メタノール塩酸塩（１００ｍｇ、０．６０４ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１３２ｍｇ、０．６０４ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）中撹拌溶液にＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１６０ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、［（３Ｒ，５Ｓ）－１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－５－メチルピペリジン－３－イル］メタノールを黄色固体として得た（１６０ｍｇ、８５．１３％）。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

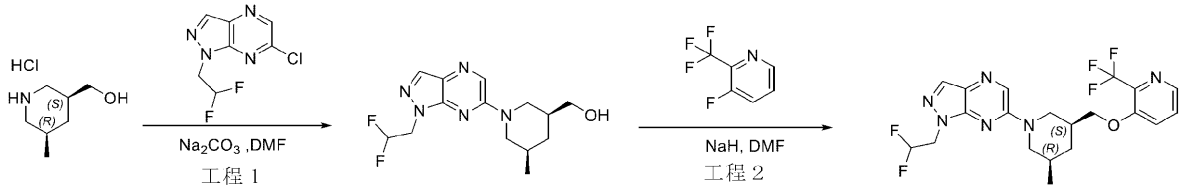
【０５４５】

工程２：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｓ、５Ｒ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：［（３Ｒ，５Ｓ）－１－［１－

（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－５－メチルピペリジン－３－イル］メタノール（１００ｍｇ、０．３２１ｍｍｏｌ、１当量）及び３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（７９．５４ｍｇ、０．４８２ｍｍｏｌ、１．５当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）中撹拌溶液に、ＮａＨ（１９．３ｍｇ、０．８０２ｍｍｏｌ、２．５当量）を分割して０℃で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。０℃で水（２ｍＬ）を添加することによって、反応をクエンチした。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、３－｛［（３Ｒ，５Ｓ）－１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－５－メチルピペリジン－３－イル］メトキシ｝－２－（トリフルオロメチル）ピリジンを白色固体として得た（７０ｍｇ、４７．７５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４７（ｓ，１Ｈ），８．２９－８．２７（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６９（ｍ，１Ｈ），６．６６－６．２０（ｍ，１Ｈ），４．９７－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．６２（ｍ，２Ｈ），４．５５－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．０７－４．０１（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．１２（ｓ，１Ｈ），１．９３－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．７２（ｓ，１Ｈ），１．１４－１．０６（ｍ，１Ｈ），１．００－０．９７（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（９４）

【化２７５】



【０５４６】

工程１：（（３Ｓ，５Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール：［（３Ｓ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－イル］メタノール塩酸塩（１５０ｍｇ、０．９０５ｍｍｏｌ、１当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２１７．７２ｍｇ、０．９９６ｍｍｏｌ、１．１当量）のＤＭＦ（２．００ｍＬ）中撹拌溶液に$Ｎａ_{2}ＣＯ_{3}$（２３９．９２ｍｇ、２．２６３ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、［（３Ｓ，５Ｒ）－１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－５－メチルピペリジン－３－イル］メタノールを白色固体として得た（２００ｍｇ、７０．９５％）。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

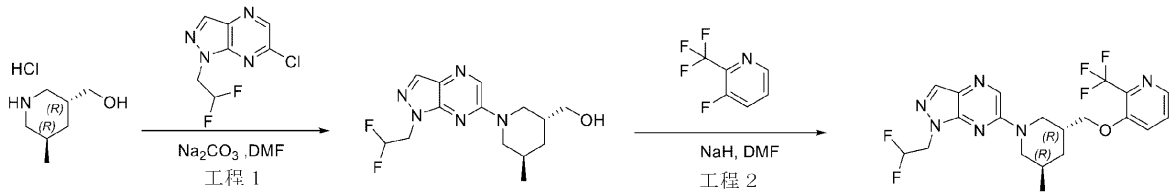
【０５４７】

工程２：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：［（３Ｓ，５Ｒ）－１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－５－メチルピペリジン－３－イル］メタノール（１００ｍｇ、０．３２１ｍｍｏｌ、１当量）及び

３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（５８．３３ｍｇ、０．３５３ｍｍｏｌ、１．１当量）のＤＭＦ（１．５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＮａＨ（１１．５６ｍｇ、０．４８２ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で分割して添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。反応物を、飽和ＮＨ４Ｃｌ（水溶液）（５ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、３－｛［（３Ｓ，５Ｒ）－１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－５－メチルピペリジン－３－イル］メトキシ｝－２－（トリフルオロメチル）ピリジンを白色固体として得た（１１０ｍｇ、７４．６６％）。Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．４７（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．６８（ｍ，１Ｈ），６．５７－６．２４（ｍ，１Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝１３．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．６２（ｍ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝１２．７　Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｔ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，１Ｈ），２．７２－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．１２（ｄ，Ｊ＝４．２　Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１２．８　Ｈｚ，１Ｈ），１．７２（ｓ，１Ｈ），１．１０－０．９４（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｒ，５Ｒ）－３－メチル－５－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（９５）

【化２７６】



【０５４８】

工程１：（（３Ｒ，５Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール：［（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－イル］メタノール塩酸塩（１００ｍｇ、０．６０４ｍｍｏｌ、１当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１３１．９５ｍｇ、０．６０４ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）中撹拌溶液にNa_2CO_3（１５９．９５ｍｇ、１．５１０ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、［（３Ｒ，５Ｒ）－１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－５－メチルピペリジン－３－イル］メタノールを黄色固体として得た（１６０ｍｇ、８５．１３％）。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

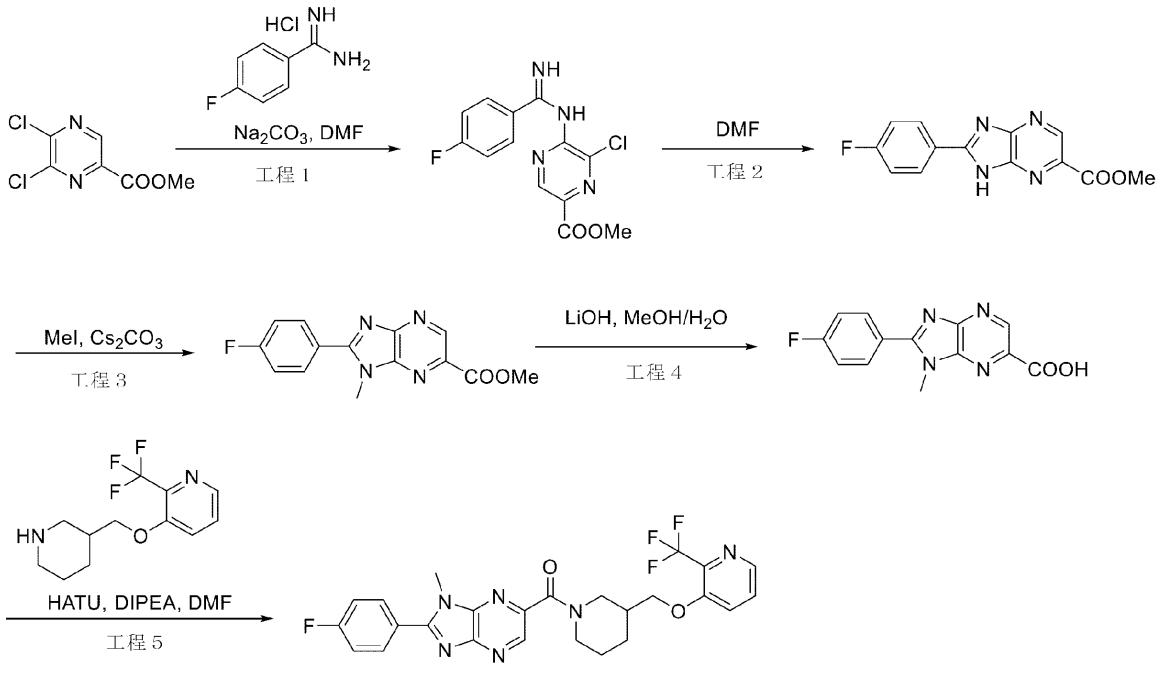
【０５４９】

工程２：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｒ，５Ｒ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：［（３Ｒ，５Ｒ）－１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－５－メチルピペリジン－３－イル］メタノール（１５０ｍｇ、０．４８２ｍｍｏｌ、１当量）及びＮａＨ（１７．３４ｍｇ、０．７２３ｍｍｏｌ、１．５当量）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌

溶液に、３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（８７．４９ｍｇ、０．５３０ｍｍｏｌ、１．１当量）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を以下の条件：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、２０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍを用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、３－｛［（３Ｒ，５Ｒ）－１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－５－メチルピペリジン－３－イル］メトキシ｝－２－（トリフルオロメチル）ピリジンを白色固体として得た（１７０ｍｇ、７５．８４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．４０（ｓ，１Ｈ），８．２５－８．２２（ｍ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．７６－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．６０（ｍ，１Ｈ），６．５２－６．２１（ｔ，Ｊ＝４．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．６４－４．５４（ｍ，２Ｈ），４．１６－４．１０（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，２Ｈ），３．９９－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．８０（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，６．０　Ｈｚ，１Ｈ），３．４２－３．３５（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５１（ｍ，１Ｈ），０．９７－０．９２（ｄ，Ｊ＝６．６　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳｍ／ｚ：４５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（９６）

【化２７７】



【０５５０】

工程１：メチル６－クロロ－５－（４－フルオロベンズイミドアミド）ピラジン－２－カルボキシラート：メチル５，６－ジクロロピラジン－２－カルボキシラート（４００ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ、１当量）、４－フルオロベンゼンカルボキシイミドアミド（２９３ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ、１．１当量）及びNa_2CO_3（４０９ｍｇ、３．８６ｍｍｏｌ、２当量）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液を１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（３×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、メチル６－クロロ－５－（４－フルオロベンズイミドアミド）ピラジン－２－カルボキシラートが黄色固

体（５００ｍｇ、８３．８％）として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５５１】

工程２：メチル２－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボキシラート：メチル６－クロロ－５－（４－フルオロベンズイミダミド）ピラジン－２－カルボキシラート（５００ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ、１当量）を含むＤＭＦ（５ｍＬ）の溶液を１２０℃で一晩撹拌した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、メチル２－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボキシラートを黄色固体として得た（１５０ｍｇ、３４．０％）。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５５２】

工程３：メチル２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボキシラート：メチル２－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボキシラート（１５０ｍｇ、０．５５１ｍｍｏｌ、１当量）、ＭｅＩ（１１７ｍｇ、０．８２７ｍｍｏｌ、１．５当量）及びCs_2CO_3（３５９ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（５ｍＬ）の溶液を室温で一晩撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、メチル２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボキシラートを黄色固体として得た（８０ｍｇ、５０．７％）。ＭＳ　ｍ／ｚ：２８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５５３】

工程４：２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボン酸：ＭｅＯＨ（１ｍＬ）／H_2O（１ｍＬ）中のメチル２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボキシラート（８０ｍｇ、０．２７９ｍｍｏｌ、１当量）及びＬｉＯＨ（８．０３ｍｇ、０．３３５ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

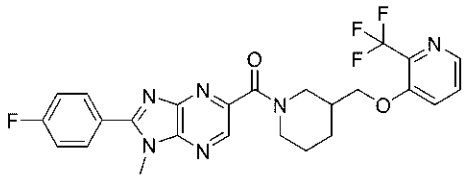
【０５５４】

工程５：（２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボン酸（５０ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＩＰＥＡ（４７．５ｍｇ、０．３６８ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（１．５ｍＬ）の溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製すると、（２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノンが白色固体（１１ｍｇ、１１．１９％）として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．６７（ｄ，Ｊ＝４１．９　Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄｄ，Ｊ＝４７．１，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），８．１３－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．９０－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．４７（ｍ，２Ｈ），４．４７（ｄｄ，Ｊ＝１１０．５，１２．７　Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．７０（ｍ，５Ｈ），３．１９－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．４０（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５１４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジ

ン－５－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（９７）

【化２７８】

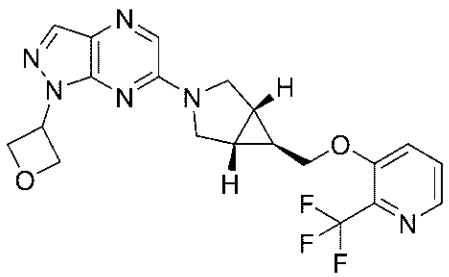


【０５５５】

２－（４－フルオロフェニル）－１－メチルイミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸（５０ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（５２．６ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｅに従い、（２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノンを白色固体として得た（３０ｍｇ、３１．７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．５６（ｄ，Ｊ＝６８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄｄ，Ｊ＝４６．９，４．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１２－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．８９－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．４６（ｍ，２Ｈ），４．６７－４．１２（ｍ，２Ｈ），４．０８－３．８５（ｍ，４Ｈ），３．８３－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．２０－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．１９－１．４０（ｍ，５Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５１４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（オキセタン－３－イル）－６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（９８）

【化２７９】



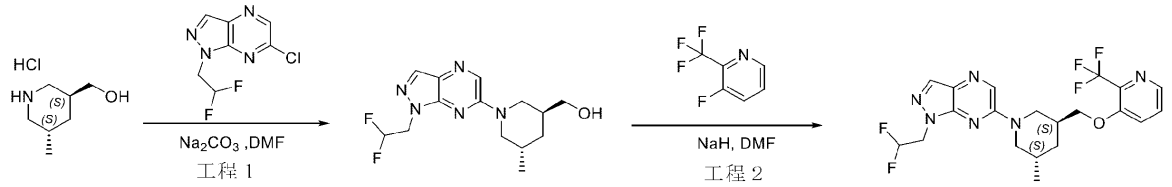
【０５５６】

（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（６７．４ｍｇ、０．２６１ｍｍｏｌ、１．１０当量）及び６－クロロ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（５０ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で０％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。これにより、１－（オキセタン－３－イル）－６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジンを黄色固体として得た（５９．０ｍｇ、５４．０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３３－８．３２（ｍ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．７２（ｍ，１Ｈ），６．０１－５．９０（ｍ，１Ｈ），５．１２（ｔ，Ｊ＝６．

４　Ｈｚ，２Ｈ），５．０４－５．０１（ｍ，２Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝１１．０　Ｈｚ，２Ｈ），３．７１－３．６３（ｍ，２Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝３．３　Ｈｚ，２Ｈ），１．２３－１．１９（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４３３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１００）

【化２８０】



【０５５７】

工程１：（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の［（３Ｓ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－３－イル］メタノール（１００ｍｇ、０．７７４ｍｍｏｌ、１．００当量）、Na_2CO_3（１６４．０６ｍｇ、１．５４８ｍｍｏｌ、２当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１６９．１８ｍｇ、０．７７４ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製することにより、（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メタノールをオフホワイト色ワックスとして得た（１５０ｍｇ、６２．２５％）。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

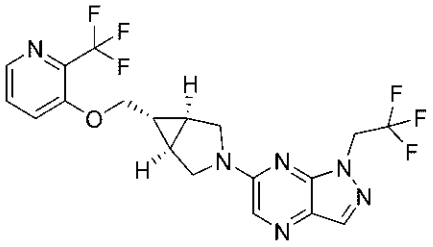
【０５５８】

工程２：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（１５０ｍｇ、０．４８２ｍｍｏｌ、１当量）及びＮａＨ（１３．８７ｍｇ、０．５７８ｍｍｏｌ、１．２当量）のＤＭＦ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、アルゴン雰囲気下０℃で３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（８７．５ｍｇ、０．５３０ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層を水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物（１５０ｍｇ）を分取ＨＰＬＣによって精製すると、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジンが白色固体（１０３ｍｇ、４６．３７％）として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４１（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄｄ，Ｊ＝４．６，１．１　Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．４０－６．３５（ｍ，１Ｈ），４．６９－４．５４（ｍ，２Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，２Ｈ），４．００－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３６（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．

７７（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５２（ｍ，１Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝６．７　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（１０１）

【化２８１】



【０５５９】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（２５０ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）及び２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－オール（１９１ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ａに従い、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラートを無色油として得た（３９０ｍｇ、９３％）。ＭＳ　ｍ／ｚ：３５９［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５６０】

工程２：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（３９０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｂに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（３００ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５９［Ｍ＋Ｈ］＋．

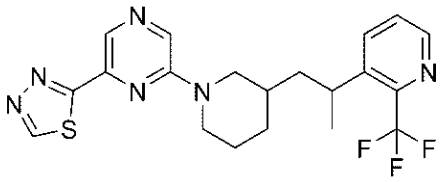
【０５６１】

工程３：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２，２トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（１６．２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１３ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｃに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（２，２，２トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（１４ｍｇ、５６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．２５（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．１　Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．８２－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｑ，Ｊ＝９．１　Ｈｚ，２Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝６．９　Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝１１．０　Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝１０．

９　Ｈｚ，２Ｈ），１．８９（ｓ，２Ｈ），１．１９－１．１５（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５９．４［Ｍ＋Ｈ］＋．

２－（６－（３－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（１０２）

【化２８２】

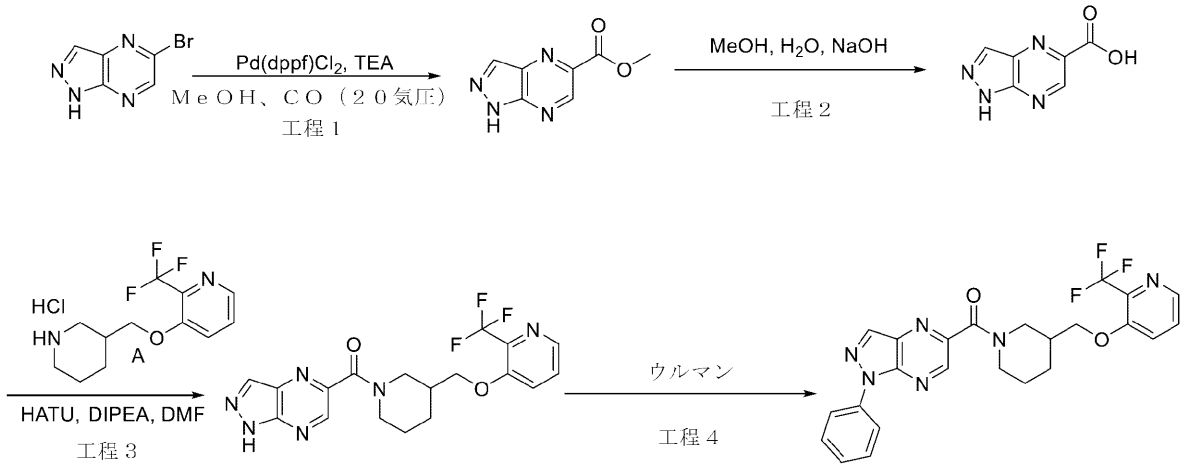


【０５６２】

３－［１－（ピペリジン－３－イル）プロパン－２－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（７０ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ、１当量）及び２－クロロ－６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン（４９．５ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｃに従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／１）で溶出して粗生成物を得た。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で４０％から９５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、２－（６－（３－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（２４．８ｍｇ、２５．１８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．７４（ｄｄ，Ｊ＝５．５，０．７　Ｈｚ，１Ｈ），８．６５－８．５１（ｍ，２Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝３．９　Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｔ，Ｊ＝８．８，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．１０－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．７８（ｍ，０．５Ｈ），２．７１－２．６１（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．５４（ｍ，３Ｈ），１．５４－１．４１（ｍ，２Ｈ），１．３１－１．１３（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４３５．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（１０３）

【化２８３】



【０５６３】

工程１：メチル１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－カルボキシラート：ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の５－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３００ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ、１当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１１０ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＴＥＡ（４５７ｍｇ、４．５２ｍｍｏｌ、３当量）の溶液を、２０気圧のＣＯ雰囲気下、１００℃で４時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、メチル１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－カルボキシラート（１８０ｍｇ、６７．０％）が黄色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：１７９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５６４】

工程２：１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸：メチル１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－カルボキシラート（１５０ｍｇ、０．８４２ｍｍｏｌ、１当量）及びＮａＯＨ（１３４ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ、４当量）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中溶液を室温で２時間撹拌した。混合物をＨＣｌ（水溶液）でｐＨ２に酸性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸（１００ｍｇ、７２．３％）を白色固体として得た。粗生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：１６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

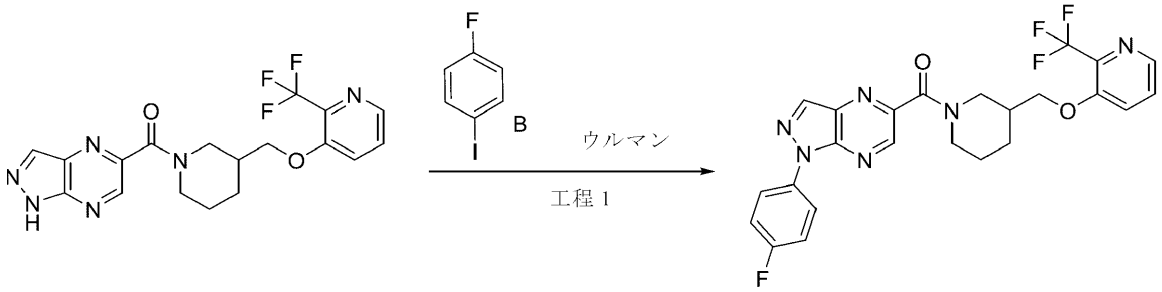
【０５６５】

工程３：（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸（１００ｍｇ、０．６０９ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液を、ＨＡＴＵ（２７８．０１ｍｇ、０．７３１ｍｍｏｌ、１．２当量）及びＤＩＥＡ（２３６ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、３当量）で窒素雰囲気下０℃で１０分間処理し、引き続いて３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１９８ｍｇ、０．６７０ｍｍｏｌ、１．１当量）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で更に２時間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；水中移動相ＭｅＣＮ、１５分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（７０ｍｇ、２８．２％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

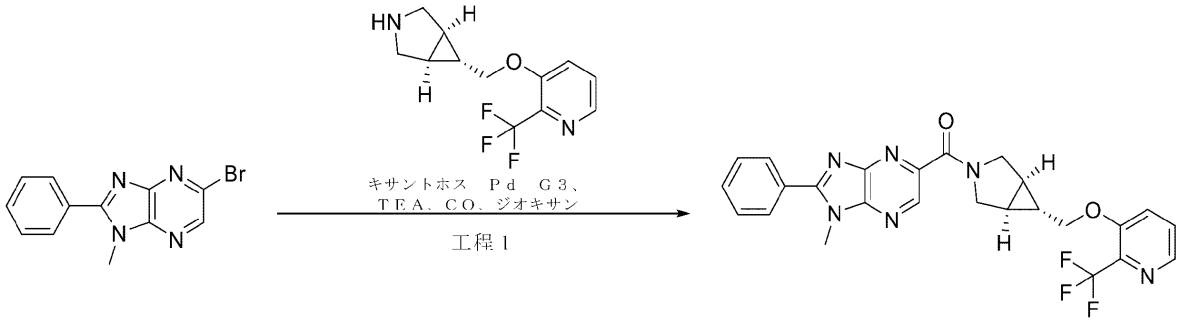
【０５６６】

工程４：（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（５０ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ、１当量）及びヨードフェニル（５０．２ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ、２当量）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液にCs_2CO_3（８０．１ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ、２当量）及びＣｕＩ（２．３４ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。得られた混合物を１１０℃で２時間撹拌した。反応混合物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分で１０％～６０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（８ｍｇ、１３．２％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０１－８．６２（ｍ，２Ｈ），８．３６－８．１２（ｍ，３Ｈ），７．９２－７．６０（ｍ，４Ｈ），７．５１－７．４０（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．７８（ｍ，２Ｈ）

，１．６６－１．４３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
（１－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（１０４）
【化２８４】



【０５６７】
（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（５０．０ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ、１．００当量）及び１－フルオロ－４－ヨードベンゼン（５４．６ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ、２．００当量）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液にCs_2CO_3（７９．９ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ、２．００当量）及びＣｕＩ（２．３５ｍｇ、０．０１２０ｍｍｏｌ、０．１００当量）を添加した。得られた混合物を１１０℃で２時間撹拌した。反応混合物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、（１－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（５．６ｍｇ、９．０９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０４－８．７１（ｍ，２Ｈ），８．３９－８．１９（ｍ，３Ｈ），７．９６－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｔｄ，Ｊ＝８．９，２．１　Ｈｚ，２Ｈ），４．４２－４．０６（ｍ，２Ｈ），４．０６－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．０７－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．４０－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．７７－１．４７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５０１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
（１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン（１０５）
【化２８５】

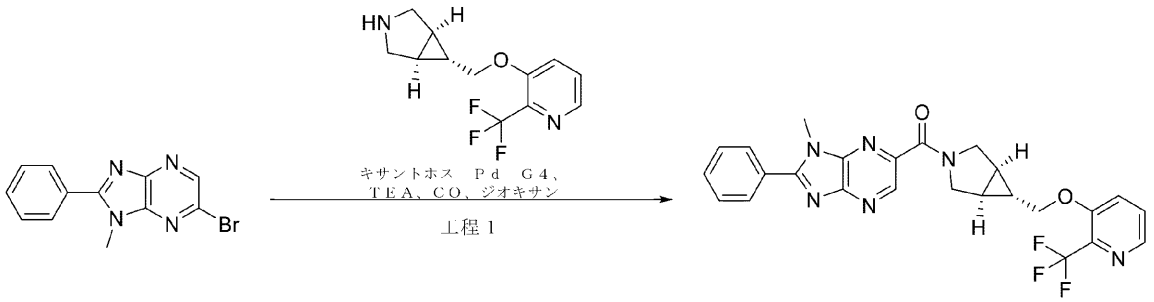


【０５６８】
６－ブロモ－１－メチル－２－フェニルイミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（５０ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ、１当量）ＴＥＡ（３５．０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、２当量）、キ

サントホスＰｄ　Ｇ３（１６．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．１当量）及び（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（４４．６ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（１ｍＬ）中溶液を、ＣＯ雰囲気下にて５０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥＡで溶出して不純な生成物を得た。これを以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン（６０ｍｇ、７０．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．７８（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），８．０７－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６３（ｍ，４Ｈ），４．２５－４．１０（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．９３（ｍ，６Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．７　Ｈｚ，１Ｈ），１．８４－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．１９－１．０９（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン（１０６）

【化２８６】



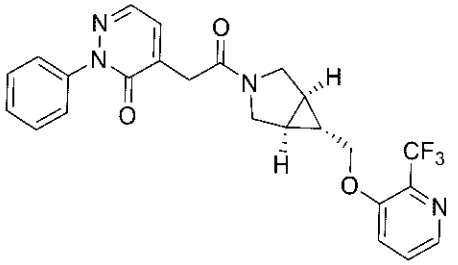
【０５６９】

６－ブロモ－１－メチル－２－フェニルイミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（５０ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ、１当量）、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（４４．７ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（３５ｍｇ、０．３４６ｍｍｏｌ、２当量）及びキサントホスＰｄ　Ｇ４（１６．６ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、０．１当量）のジオキサン（３ｍＬ）中溶液を５０℃で一晩、ＣＯ雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥＡで溶出して不純な生成物を得た。これを以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン（３５ｍｇ、３９．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．８６（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），８．０９－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６２（ｍ，４Ｈ），４．２７－４．０９（ｍ，２Ｈ），４．０８－３．８９（ｍ，６Ｈ），３

．６１（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，３．６　Ｈｚ，１Ｈ），１．８５－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．２０－１．１０（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４９５［Ｍ＋Ｈ］＋．

４－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）エチル）－２－フェニルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（１０７）

【化２８７】

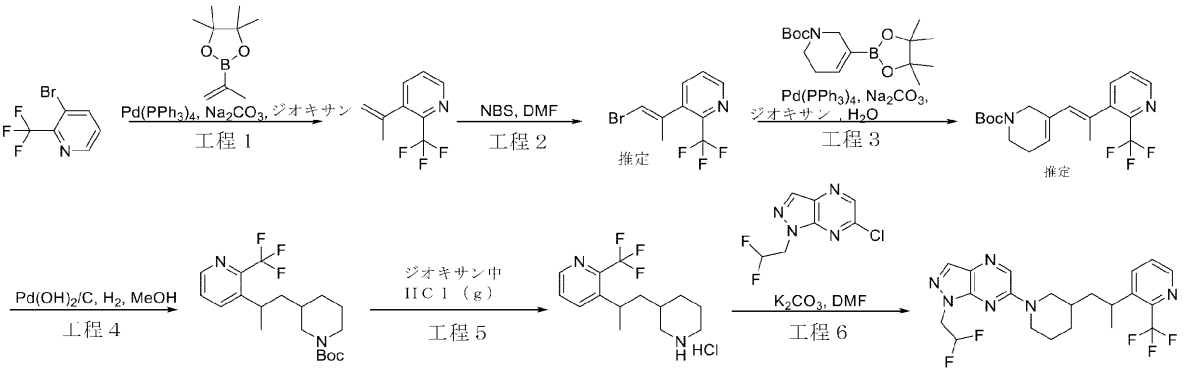


【０５７０】

２－（３－オキソ－２－フェニル－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）酢酸（１０５ｍｇ、０．４５６ｍｍｏｌ、１．００当量）及び（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（１４７．８ｍｇ、０．５０２ｍｍｏｌ、１．１０当量）を用いて一般手順Ｅに従った。得られた混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、４－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）エチル）－２－フェニルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（４７．０ｍｇ、２１．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．３２（ｄ，Ｊ＝４．４　Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝４．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．５６（ｍ，５Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝４．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．８３－３．５９（ｍ，５Ｈ），３．５３（ｓ，０．５Ｈ），３．４０（ｓ，０．５Ｈ），１．８６－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．１６－１．１２（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４７１．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１０８）

【化２８８】



【０５７１】
工程１：３－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン：３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（９００ｍｇ、３．９８ｍｍｏｌ、１当量）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．３３ｇ、７．９６ｍｍｏｌ、２当量）を含むジオキサン（１０ｍＬ）／H_2O（２ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４５ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ、０．０５当量）及びK_2CO_3（１６５０ｍｇ、１２．０ｍｍｏｌ、３当量）をN_2雰囲気下で添加した。結果として得られた混合物を８０℃に加熱し、２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（２×４０ｍＬ）及びブライン（１×４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝１／１０で溶出して、３－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（７００ｍｇ、９３．９％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：１８８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０５７２】
工程２：３－（１－ブロモプロパ－１－エン－２－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（推定）：３－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（２００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１当量）及びＮＢＳ（２２８ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、１．２当量）のＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、室温でＡＩＢＮ（１７．５ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１ｘ１５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、３－（１－ブロモプロパ－１－エン－２－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（仮定、１００ｍｇ、３５．２％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０５７３】
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル５－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）プロパ－１－エン－１－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート（推定）：ジオキサン（１０ｍＬ）／H_2O（２ｍＬ）中の３－（１－ブロモプロパ－１－エン－２－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（３８０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ、１当量）及びｔｅｒｔ－ブチル５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート（７０１ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ、１．６当量）の溶液に、Ｐｄ（PPh_3）$_4$（８２．５ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ、０．０５当量）及びNa_2CO_3（４５４ｍｇ、４．２８ｍｍｏｌ、３当量）をN_2雰囲気下で添加した。得られた混合物を６０℃に加熱し、一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（２×４０ｍＬ）及びブライン（１×４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝１／２で溶出すると、ｔｅｒｔ－ブチル５－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）プロパ－１－エン－１－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート（仮定、１８０ｍｇ、３４．２％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１３［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^+$．
【０５７４】
工程４：ｔｅｒｔ－ブチル３－｛２－［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］プロピル｝ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル５－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）プロパ－１－エン－１－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート（２００ｍｇ、０．５４３ｍｍｏｌ、

１当量）を含むＭｅＯＨ（３ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（９９．１１ｍｇ）を水と共に添加した。得られた混合物を室温で一晩水素化した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応系をｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物ｔｅｒｔ－ブチル３－｛２－［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］プロピル｝ピペリジン－１－カルボキシラート（１８０ｍｇ）を次の工程に直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：３７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５７５】

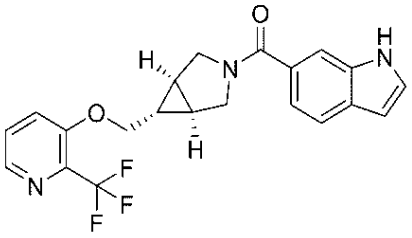
工程５：３－［１－（ピペリジン－３－イル）プロパン－２－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－｛２－［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］プロピル｝ピペリジン－１－カルボキシラート（１８０ｍｇ、０．４８３ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物３－［１－（ピペリジン－３－イル）プロパン－２－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１６０ｍｇ）を更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５７６】

工程６：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：３－［１－（ピペリジン－３－ｙｌ）プロパン－２－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（７０ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ、１当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４９．５６ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ、１当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／１）で溶出して粗生成物を得た。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で４０％から９５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２４ｍｇ、２３．３０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．５６（ｄ，Ｊ＝４．４　Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝３．７　Ｈｚ，１Ｈ），８．２３－８．０８（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３，４．６，２．２　Ｈｚ，１Ｈ），６．６２－６．２１（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．５６（ｍ，２Ｈ），４．５６－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．２１－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８４（ｍ，０．５Ｈ），２．６７－２．５８（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．１７（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

６－［（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル］－１Ｈ－インドール（１０９）

【化２８９】

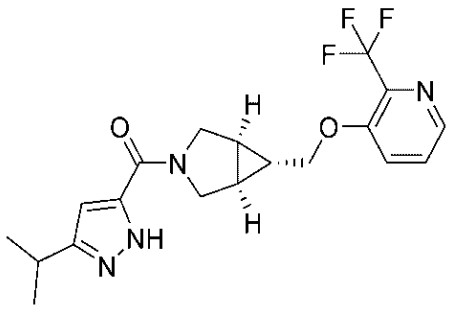


【０５７７】

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（３７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及び１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（２０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｅに従い、６－［（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル］－１Ｈ－インドール（４１ｍｇ、８２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２８（ｔ，Ｊ＝２．３　Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝１．５，０．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｔｄ，Ｊ＝２．０，０．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，２Ｈ），４．０３（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．８　Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，１Ｈ），３．５１－３．３８（ｍ，２Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝１０．７　Ｈｚ，２Ｈ），１．０２（ｔｔ，Ｊ＝６．８，３．３　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３－［３－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニル］－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（１１０）

【化２９０】

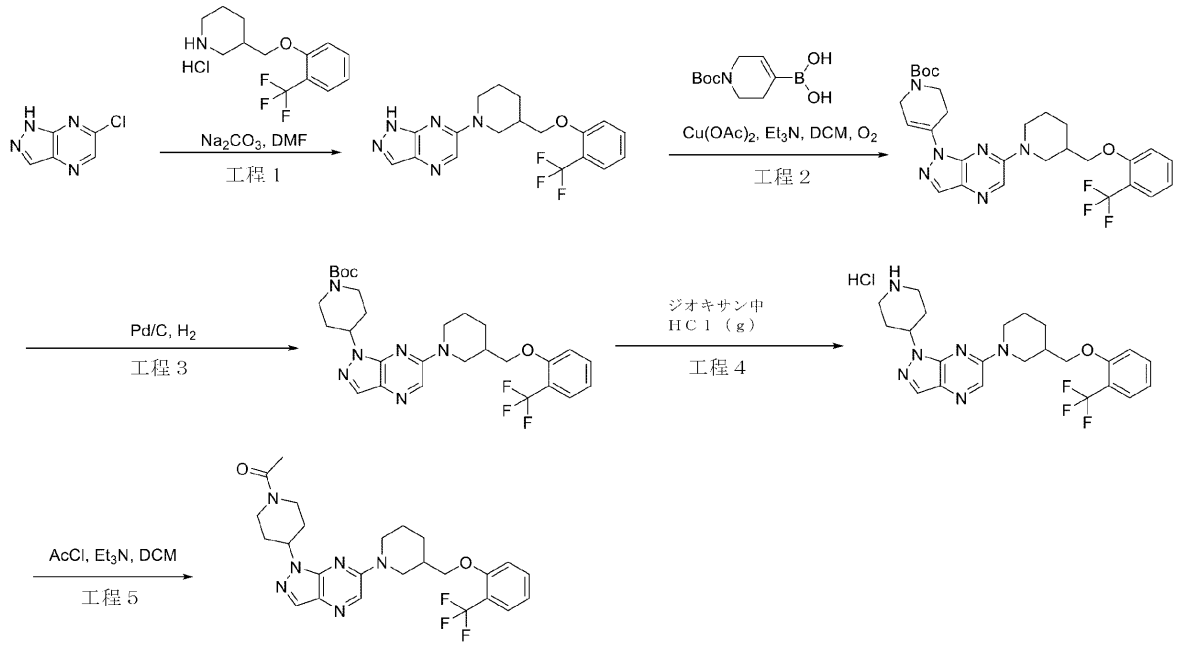


【０５７８】

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（３７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及び３－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（１９ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｅに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３－［３－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニル］－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（３２ｍｇ、６５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．９２（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｓ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１１．７　Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝１２．１　Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，４．４　Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｐ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，１Ｈ），１．８０－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．９　Ｈｚ，６Ｈ），０．９７（ｄｔ，Ｊ＝６．９，３．４　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３９５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（１１１）

【化２９１】



【０５７９】

工程１：６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（５００ｍｇ、３．２３ｍｍｏｌ、１当量）、３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン（１ｇ、３．８８ｍｍｏｌ、１．２当量）及びNa_2CO_3（１．０３ｇ、９．７５ｍｍｏｌ、３当量）を含むＤＭＦ（４ｍＬ）の溶液を１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（５００ｍｇ、４１．０％）が白色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３７８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５８０】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート：６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（５００ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、１当量）、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３、６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イルボロン酸（４５１ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ、１．５当量）、$Cu(OAc)_2$（４８１ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ、２当量）及びEt_3N（４０２ｍｇ、３．９７ｍｍｏｌ、３当量）を含むＤＣＭ（１０ｍＬ）の溶液を、O_2雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート（１５０ｍｇ、２０．２％）が白色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：５５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５８１】

工程３．ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（３－（（２－（

トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）－３、６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート（１５０ｍｇ、０．２６９ｍｍｏｌ、１当量）及びＰｄ／Ｃ（２．８６ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、０．１当量）を含むCH_3CH_2OH（３ｍＬ）の溶液を、水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＭｅＯＨ（４×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物（８０ｍｇ）を更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：５６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０５８２】

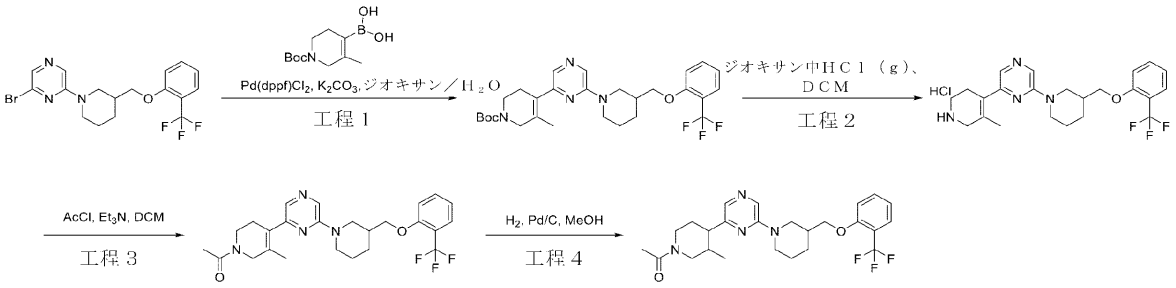
工程４．１－（ピペリジン－４－イル）－６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（８０ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ、１当量）を含むＨＣｌ（ガス）の１，４－ジオキサン（２ｍＬ）／ＤＣＭ（２ｍＬ）溶液を、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物（５０ｍｇ）を更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：４６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０５８３】

工程５．１－（４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン：１－（ピペリジン－４－イル）－６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３０ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ、１当量）、ＡｃＣｌ（７．６７ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ、１．５当量）及びEt_3N（１９．８ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ、３当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥＡで溶出して不純な化合物を得た。これを以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（１５ｍｇ、１９．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．３９（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，１Ｈ），４．８６－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．４３（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．０９（ｍ，１Ｈ），４．０１（ｔ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ），３．２９－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．００（ｍ，５Ｈ），１．９６－１．７６（ｍ，５Ｈ），１．６５－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．３９（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５０３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

１－（３－メチル－４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（１１２）

【化２９２】



【０５８４】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート：ジオキサン（３ｍＬ）／Ｈ$_2$Ｏ（０．６ｍＬ）中の２－ブロモ－６－｛３－［２－（トリフルオロメチル）フェノキシメチル］ピペリジン－１－イル｝ピラジン（１３０ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２２．９ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、０．１当量）、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－メチル－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イルボロン酸（８２．８ｍｇ、０．３４３ｍｍｏｌ、１．１当量）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（８６．３３ｍｇ、０．６２４ｍｍｏｌ、２当量）の溶液を８０℃で一晩、アルゴン雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート（１３０ｍｇ、７８．１％）が得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：５３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５８５】

工程２：（５－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート（１３０ｍｇ、０．２４４ｍｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（３ｍＬ）／ＨＣｌ（ガス）の１，４－ジオキサン（３ｍＬ）溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物（８０ｍｇ）を更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：４３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５８６】

工程３：１－（５－メチル－４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オン：２－（５－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン（８０ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ、１当量）、ＡｃＣｌ（２９．０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ、２当量）及びＥｔ$_3$Ｎ（５６．２ｍｇ、０．５５５ｍｍｏｌ、３当量）を含むＤＣＭ（３ｍＬ）の溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、１－（５－メチル－４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オン（７５ｍｇ、８５．４％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

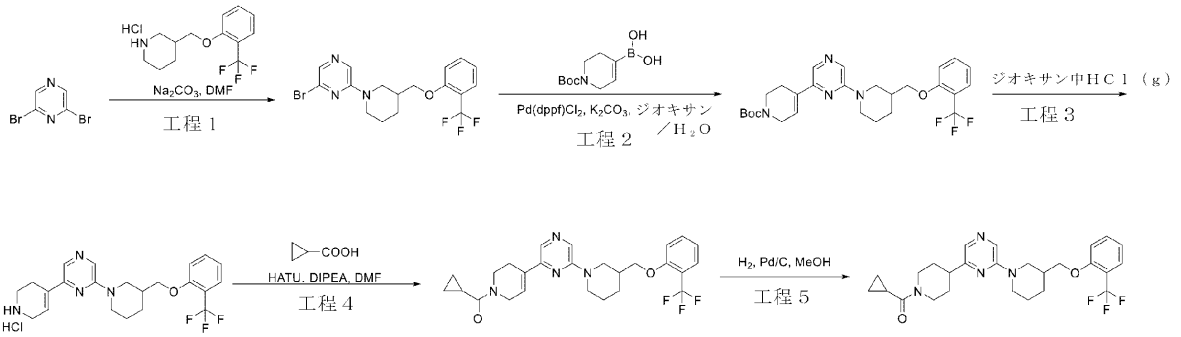
【０５８７】

工程４：１－（３－メチル－４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノ

キシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン：CF_3CH_2OH（４ｍＬ）中の１－（５－メチル－４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オン（６０ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ、１当量）及びＰｄ／Ｃ（２．６９ｍｇ、炭素上１０％Ｐｄ、水で湿らせた）の溶液を、水素雰囲気下、室温で２日間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＭｅＯＨ（３×２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、１－（３－メチル－４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オンが得られた。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（３－メチル－４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（１５ｍｇ、２４．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．１０（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝２．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｔ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．２１（ｍ，３Ｈ），４．１５－４．０６（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．１４－２．８８（ｍ，４Ｈ），２．２８－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９４（ｍ，５Ｈ），１．９２－１．７２（ｍ，３Ｈ），１．７０－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．３６（ｍ，２Ｈ），０．６１－０．４７（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４７７．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

シクロプロピル（４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）メタノン（１１３）

【化２９３】



【０５８８】

工程１：２－ブロモ－６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン：２，６－ジブロモピラジン（３００ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、１当量）、３－［２－（トリフルオロメチル）フェノキシメチル］ピペリジン（３５９ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１．１当量）及びNa_2CO_3（２６７ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（４ｍＬ）の溶液を１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、２－ブロモ－６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン（３００ｍｇ、５７．１％）が得られた。ＭＳｍ／ｚ：４１６［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５８９】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート：２－ブロモ－６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン（１３０ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ、１当量）、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イルボロン酸（７８．０ｍｇ、０．３４３ｍｍｏｌ、１．１当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２２．８ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、０．１当量）及びK_2CO_3（８６．３ｍｇ、０．６２４ｍｍｏｌ、２当量）を含むジオキサン（５ｍＬ）／H_2O（１ｍＬ）の溶液を、アルゴン雰囲気下にて８０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート（１５０ｍｇ、９２．６％）が得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：５１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５９０】

工程３：２－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート（１５０ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ、１当量）を含む１，４－ジオキサン（３ｍＬ）／ＤＣＭ（３ｍＬ）のＨＣｌ（ガス）溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物（１００ｍｇ）を更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：４１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５９１】

工程４：１－（３－メチル－４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン塩酸塩（１００ｍｇ、０．２３９ｍｍｏｌ、１当量）、シクロプロパンカルボン酸（２４．７ｍｇ、０．２８７ｍｍｏｌ、１．２当量）、ＨＡＴＵ（１３６ｍｇ、０．３５８ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＤＩＰＥＡ（９２．６ｍｇ、０．７１７ｍｍｏｌ、３当量）の溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層を水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、１－（３－メチル－４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（８０ｍｇ、６８．１％）が得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：４８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

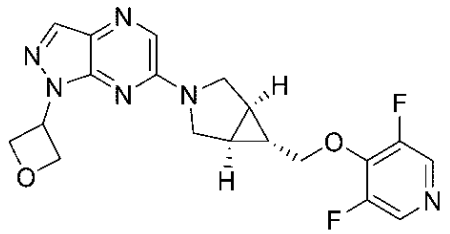
【０５９２】

工程５．シクロプロピル（４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）メタノン：１－（３－メチル－４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（６０ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ、１当量）及びＰｄ／Ｃ（１．３１ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、０．１当量）のCF_3CH_2OH（４ｍＬ）溶液を水素雰囲気下、室温で１日間撹拌した。得られた混合物をＭｅＯＨで洗浄し、濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、シクロプロピル（４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル

）メタノン（３０ｍｇ、４８．８０％）をオフホワイト色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１０（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．２１（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１５（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．７，５．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄｄ，Ｊ＝９．６，７．８　Ｈｚ，１Ｈ），３．２２－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．００－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｓ，１Ｈ），１．５５－１．３３（ｍ，３Ｈ），０．８１－０．６４（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４９８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（３，５－ジフルオロピリジン－４－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１１４）

【化２９４】



【０５９３】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（３，５－ジフルオロピリジン－４－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ－［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ－［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（２２０ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１当量）及びＮａＨ（７４．２６ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ、３当量）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（３，５－ジフルオロピリジン－４－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（２２０ｍｇ、６５．３％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５９４】

工程２：（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（３，５－ジフルオロピリジン－４－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］－ヘキサン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（３，５－ジフルオロピリジン－４－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（２２０ｍｇ、０．６７４ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（３，５－ジフルオロピリジン－４－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（１２０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

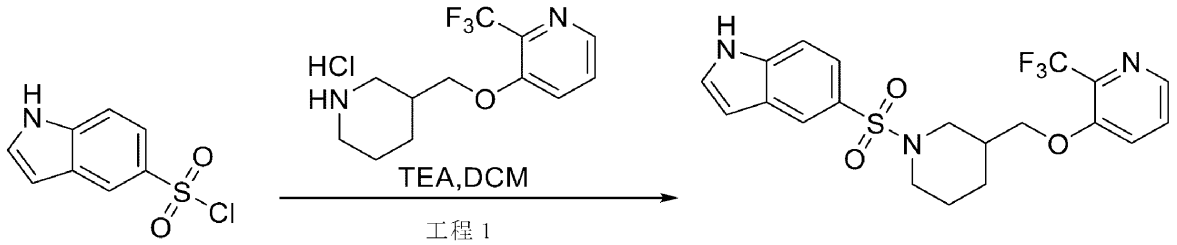
【０５９５】

工程３：６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（３，５－ジフルオロピリジン－４－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（３，５－ジフルオロピリジン－４－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ－［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（１２０ｍｇ、０．５３０ｍｍｏｌ、１当量）及び６－クロロ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２３ｍｇ、０．５８３ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｃに従い、６－（

（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（３，５－ジフルオロピリジン－４－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４４ｍｇ、２０．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．５１－８．３６（ｍ，２Ｈ），８．２５－８．１２（ｍ，１Ｈ），８．０９－７．９７（ｍ，１Ｈ），５．９６－５．７３（ｍ，１Ｈ），５．０９－５．０２（ｍ，２Ｈ），５．００－４．９１（ｍ，２Ｈ），４．３５（ｄ，２Ｈ），３．９２－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５１（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．２０－１．０５（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０１．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

５－（（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）スルホニル）－１Ｈ－インドール（１１５）

【化２９５】

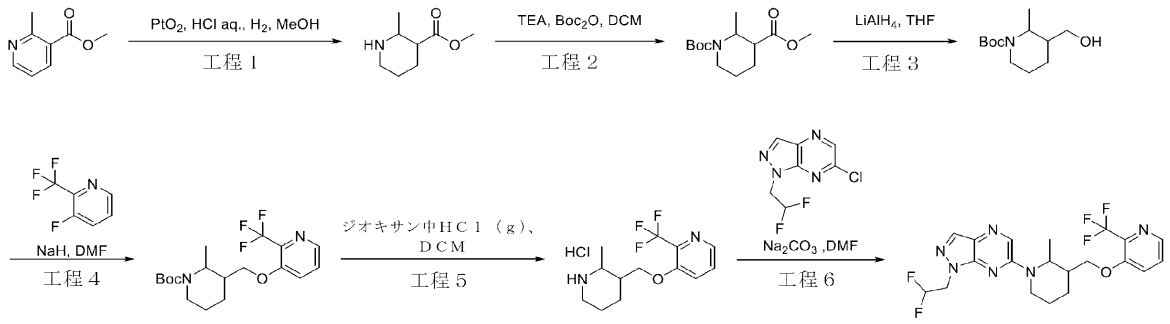


【０５９６】

３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（６９．７ｍｇ、０．２６６ｍｍｏｌ、１．２０当量）及び１Ｈ－インドール－５－スルホニルクロリド（５０．０ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（１．００ｍＬ）中撹拌溶液に、ＴＥＡ（６７．２ｍｇ、０．６６６ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加した。得られた混合物を０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で０％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。これにより、５－（（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）スルホニル）－１Ｈ－インドール（４０．０ｍｇ、４１．１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　１１．６３（ｓ，１Ｈ），８．２６－８．２５（ｍ，１Ｈ），７．９７－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６９－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３９（ｍ，１Ｈ），６．６５－６．６３（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．０７（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．５０（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．０７－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．１２－０．９５（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（２－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１１６）

【化２９６】



【０５９７】

工程１：メチル２－メチルピペリジン－３－カルボキシラート：ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のメチル２－メチルニコチナート（１ｇ、６．６１５ｍｍｏｌ、１当量）及びPtO_2（３８０ｍｇ、１．６７３ｍｍｏｌ、０．２５当量）の撹拌混合物に、ＨＣｌ（１ｍＬ）を空気雰囲気下、室温で滴下した。得られた混合物を水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＭｅＯＨ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物メチル２－メチルピペリジン－３－カルボキシラート（１．００ｇ、９６．１％）を黄色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：１５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０５９８】

工程２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル２－メチルピペリジン－１，３－ジカルボキシラート：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のメチル２－メチルピペリジン－３－カルボキシラート（１ｇ、６．３６ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌混合物に、空気雰囲気下、０℃でＴＥＡ（２ｇ、１９．７６５ｍｍｏｌ、３．１１当量）及び０℃でジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（１ｇ、４．５８ｍｍｏｌ、０．７２当量）を添加した。得られた混合物を空気雰囲気下にて０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（０～１００％２０分）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル２－メチルピペリジン－１，３－ジカルボキシラート（１．２４ｇ、７５．７％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０５９９】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート：テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル２－メチルピペリジン－１，３－ジカルボキシラート（１．２ｇ、４．６６ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌混合物に、空気雰囲気下、０℃で$LiAlH_4$（５．６０ｍＬ、１４７ｍｍｏｌ、３１．６当量）を滴下した。得られた混合物を空気雰囲気下にて０℃で１時間撹拌した。０℃で水（０．２４ｍＬ）、１０％ＮａＯＨ（０．４８ｍＬ）及び水（０．７２ｍＬ）を順次添加することによって、反応をクエンチした。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固して粗生成物を得た。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（０～１００％２０分）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（７９６ｍｇ、７４．４％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０６００】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（７９０ｍｇ、３．４４５ｍｍｏｌ、１当量）及び３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（５６８．７３ｍｇ、３．４４５ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）

オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１．１２ｇ、８６．８３％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６０１】

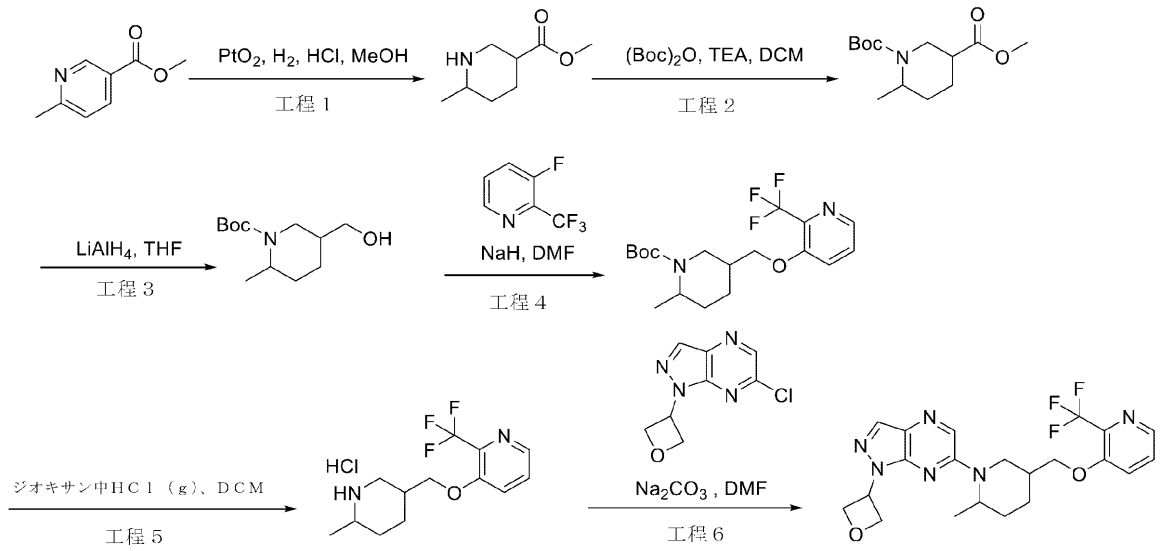
工程５：３－（（２－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン：ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１．１ｇ、２．９３８ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物３－（（２－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（９４６ｍｇ、粗）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６０２】

工程６：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（２－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：３－（（２－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（１６２．２９ｍｇ、０．５２２ｍｍｏｌ、１．１当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１００ｍｇ、０．４７５ｍｍｏｌ、１当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から８０％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（２－メチル－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（８０．６ｍｇ、３３．５％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４０（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，Ｊ＝４．６，１．１　Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｓ，Ｊ＝８．６，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｔ，Ｊ＝５５．０，４．０　Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｓ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝１４．７，４．０，２．２　Ｈｚ，２Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝１３．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｓ，Ｊ＝９．８，５．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｔ，Ｊ＝９．６　Ｈｚ，１Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝１２．１　Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｓ，１Ｈ），１．８９－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝１１．７，１１．２，８．１　Ｈｚ，２Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

６－（２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１１７）

【化２９７】



【０６０３】

工程１：メチル６－メチルピペリジン－３－カルボキシラート：ＭｅＯＨ（５．００ｍＬ）中のメチル６－メチルニコチナート（１．００ｇ、６．６１ｍｍｏｌ、１．００当量）及びPtO_2（３８０ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ、０．２５０当量）の撹拌混合物に、濃ＨＣｌ（１．００ｍＬ）を大気雰囲気下、室温で滴下した。得られた混合物を水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＭｅＯＨ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物メチル６－メチルピペリジン－３－カルボキシラート（１．００ｇ）を更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：１５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６０４】

工程２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル６－メチルピペリジン－１，３－ジカルボキシラート：ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中のメチル６－メチルピペリジン－３－カルボキシラート（１．００ｇ、６．３６ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌混合物に、空気雰囲気下、０℃でＴＥＡ（２．００ｇ、１９．７ｍｍｏｌ、３．１１当量）及び０℃でジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（１．００ｇ、４．５８ｍｍｏｌ、０．７２０当量）を添加した。得られた混合物を空気雰囲気下にて０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（０～１００％２０分）で溶出すると、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル６－メチルピペリジン－１，３－ジカルボキシラート（１．２４ｇ、７５．７％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６０５】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル５－（ヒドロキシメチル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート：テトラヒドロフラン（１５．０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル６－メチルピペリジン－１，３－ジカルボキシラート（１．２０ｇ、４．６６ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌混合物に、空気雰囲気下、０℃で$LiAlH_4$（５．６０ｍＬ、１４７ｍｍｏｌ、３１．６４当量）を滴下した。得られた混合物を空気雰囲気下にて０℃で１時間撹拌した。水（２４０μＬ）、１０％ＮａＯＨ（４８０μＬ）及び水（７２０μＬ）を混合物に順次添加することによって、反応をクエンチした。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＴＨＦ（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固して粗生成物を得た。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル５－（ヒドロキシメチル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（７９６ｍｇ、７４．４％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

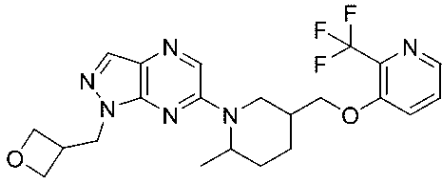
【０６０６】
工程４：ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル５－（ヒドロキシメチル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（７９０ｍｇ、３．４４ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（５６８ｍｇ、３．４４ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１．１２ｇ、８６．８％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６０７】
工程５：３－（（６－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１．１０ｇ、２．９３ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物３－［（６－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（９４６ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６０８】
工程６：６－（２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：３－［（６－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１６２．２ｍｇ、０．５２２ｍｍｏｌ、１．１０当量）及び６－クロロ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１００ｍｇ、０．４７５ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から８０％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、３－（｛６－メチル－１－［１－（オキセタン－３－イル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］ピペリジン－３－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（５０．５ｍｇ、２３．５％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４０（ｓ，１Ｈ），８．３１－８．２８（ｍ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．７１（ｍ，１Ｈ），５．９３－５．８２（ｍ，１Ｈ），５．０６－５．０２（ｍ，２Ｈ），４．９６－４．９２（ｍ，２Ｈ），４．８６（ｓ，１Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝１３．３　Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．１３（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｔ，Ｊ＝１２．６　Ｈｚ，１Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝１２．９　Ｈｚ，１Ｈ），１．８３－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

６－（２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（オキセタン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１１８）

【化２９８】

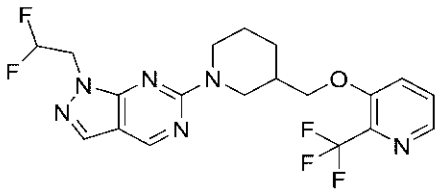


【０６０９】
３－（（６－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１５２ｍｇ、０．４９０ｍｍｏｌ、１．１０当量）及び６－クロロ－１

－（オキセタン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１００ｍｇ、０．４４５ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３０％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、３－（｛６－メチル－１－［１－（オキセタン－３－イルメチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］ピペリジン－３－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（１０２ｍｇ、４７．５％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３８（ｓ，１Ｈ），８．２９－８．２７（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．７０（ｍ，１Ｈ），４．８６（ｓ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝１３．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．６６－４．６２（ｍ，２Ｈ），４．５５－４．４５（ｍ，４Ｈ），４．３０－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．９１（ｔ，Ｊ＝１２．７　Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．６１（ｍ，４Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．７　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４６３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１９）

【化２９９】



【０６１０】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１０００ｍｇ、４．６５ｍｍｏｌ、１当量）及び３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（９２０ｍｇ、５．５８ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１２００ｍｇ、７１．６％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６１１】

工程２：３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１２００ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８００ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

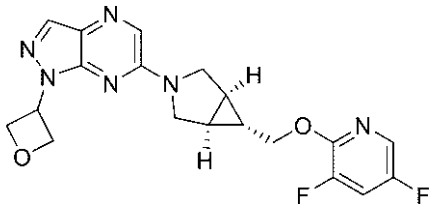
【０６１２】

工程３：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン：３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８０．０ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（５８．８ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カ

ラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で０％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（５０ｍｇ、４１．８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．８８（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄｄ，Ｊ＝４．６，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６４（ｍ，１Ｈ），６．３９（ｔｔ，Ｊ＝５５．１，４．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．９２（ｄ，Ｊ＝１３．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．５６（ｍ，３Ｈ），４．１９（ｄｄ，Ｊ＝９．８，４．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，１Ｈ），３．１１－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝１１．９　Ｈｚ，１Ｈ），２．１２－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．３６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２０）

【化３００】



【０６１３】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１２０ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ、１当量）及び２，３，５－トリフルオロピリジン（８９．９ｍｇ、０．６７６ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１３０ｍｇ、７４．９％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６１４】

工程２：（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１３０ｍｇ、０．３９８ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（３，４－ジフルオロピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（５０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

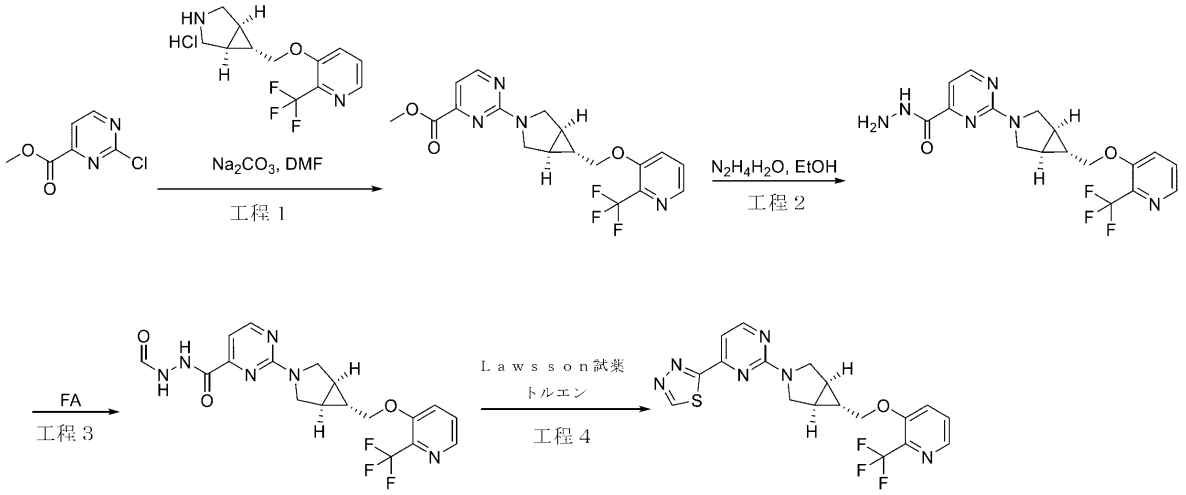
【０６１５】

工程３：６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（５０ｍｇ、０．２２１ｍｍｏｌ、１当量）及び６－クロロ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（

４６．５ｍｇ、０．２２１ｍｍｏｌ、１当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４２．６ｍｇ、４８．１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．１８（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．０４（ｍ，１Ｈ），７．８２－７．６８（ｍ，２Ｈ），５．９５－５．８０（ｍ，１Ｈ），５．１１－５．０３（ｍ，２Ｈ），５．０１－４．９１（ｍ，２Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，２Ｈ），４．０２－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．４９（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．１１（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０１．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－（４－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピリミジン－２－イル）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（１２１）

【化３０１】



【０６１６】

工程１：メチル２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）ピリミジン－４－カルボキシラート：メチル２－クロロピリミジン－４－カルボキシラート（８０．０ｍｇ、０．４６４ｍｍｏｌ、１．００当量）及び（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（１４４ｍｇ、０．４８７ｍｍｏｌ、１．０５当量）を用いて一般手順Ｃに従い、メチル２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）ピリミジン－４－カルボキシラート（１５０ｍｇ、８２．１％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６１７】

工程２：２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）ピリミジン－４－カルボヒドラジド：ＥｔＯＨ（３ｍＬ）中のメチル２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）ピリミジン－４－カルボキシラート（１５０ｍｇ、０．３８０ｍｍｏｌ、１．００当量）及び$NH_2NH_2H_2O$（

３８．１ｍｇ、０．７６０ｍｍｏｌ、２．００当量）の混合物を８０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）ピリミジン－４－カルボヒドラジド（１５０ｍｇ）を淡黄色の粗固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６１８】

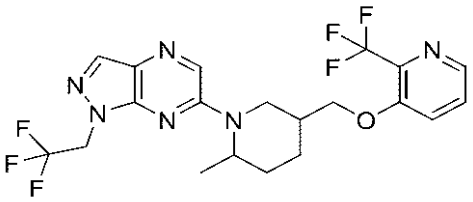
工程３：Ｎ’－ホルミル－２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）ピリミジン－４－カルボヒドラジド：２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）ピリミジン－４－カルボヒドラジド（１５０ｍｇ、０．３８０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＨＣＯＯＨ（３ｍＬ）中溶液を８０℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いて逆フラッシュによって精製した：カラム、Ｃ１８ｇｅｌ；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、１６分で２０％～７０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、Ｎ’－ホルミル－２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）ピリミジン－４－カルボヒドラジド（１６０ｍｇ、９９．６％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６１９】

工程４：２－（２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）ピリミジン－４－イル）－１，３，４－チアジアゾール：Ｎ’－ホルミル－２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）ピリミジン－４－カルボヒドラジド（１５０ｍｇ、０．３５５ｍｍｏｌ、１．００当量）及びローソン試薬（１４３ｍｇ、０．３５５ｍｍｏｌ、１．００当量）のトルエン（３ｍＬ）中混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応物を室温で、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件を用い、キラル－分取ＨＰＬＣによって精製した（２＃ＳＨＩＭＡＤＺＵ（ＨＰＬＣ－０１））：カラム、Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ３０＊１５０ｍｍ　５ｕｍ；移動相、水（０．１％ＦＡ）及びＡＣＮ（９分で５４％までの４０％ＡＣＮ）；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、２－（２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）ピリミジン－４－イル）－１，３，４－チアジアゾール（８４．９ｍｇ、５６．８％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　９．７６（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝４．８　Ｈｚ，１Ｈ），８．３０－８．２１（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝４．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），３．９２－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５１（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．２０－１．１０（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４２１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

６－（２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（２，２，２トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２２）

【化３０２】

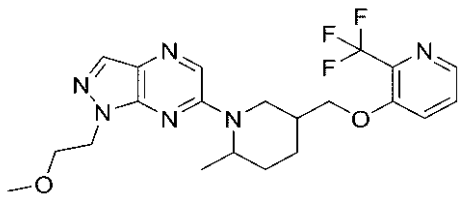


【０６２０】

３－（（６－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１４４．４ｍｇ、０．４６５ｍｍｏｌ、１．１０当量）及び６－クロロ－１－（２，２，２トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１００ｍｇ、０．４２３ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３０％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、６－（２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（２，２，２トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（８３．０ｍｇ、４０．１％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５２（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７７（ｍ，１Ｈ），５．２５－５．１０（ｍ，２Ｈ），４．９０（ｄ，Ｊ＝１５．０　Ｈｚ，２Ｈ），４．４０－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｔ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝１２．６　Ｈｚ，－１Ｈ），２．１４（ｄ，Ｊ＝５．４　Ｈｚ，－１Ｈ），１．９２－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．７　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２－メトキシエチル）－６－（２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２３）

【化３０３】



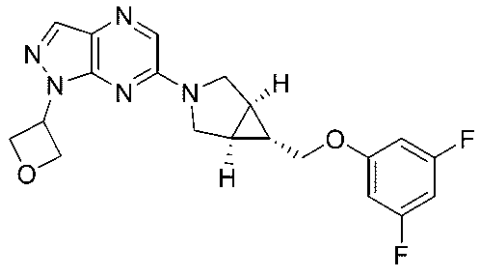
【０６２１】

３－（（６－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１６０ｍｇ、０．５１７ｍｍｏｌ、１．１０当量）及び１－（２－メトキシエチル）－６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１００ｍｇ、０．４７０ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３０％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、１－（２－メトキシエチル）－６－（２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（９５．２ｍｇ、４４．８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３７（ｓ，１Ｈ），８．２９－８．２７（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．７０（

ｍ，１Ｈ），４．８６（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝１２．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．４２－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．１２（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｔ，Ｊ＝５．５　Ｈｚ，２Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｔ，Ｊ＝１２．６　Ｈｚ，１Ｈ），２．１４－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．６２（ｍ，４Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－シクロブチル－６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２４）

【化３０４】

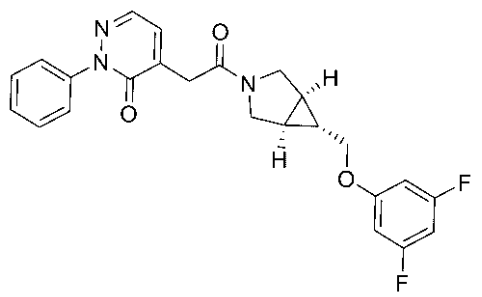


【０６２２】

（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（５０．０ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（５１．４ｍｇ、０．２４４ｍｍｏｌ、１．１０当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で５％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。これにより、１－シクロブチル－６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３６．０ｍｇ、４０．３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１８（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），６．８４－６．６８（ｍ，３Ｈ），５．９５－５．８０（ｍ，１Ｈ），５．０６（ｔ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），５．０２－４．９１（ｍ，２Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝１１．０　Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝１１．５　Ｈｚ，２Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝３．３　Ｈｚ，２Ｈ），１．１９－１．０８（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４００．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

４－（２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－２－オキソエチル）－２－フェニルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（１２５）

【化３０５】

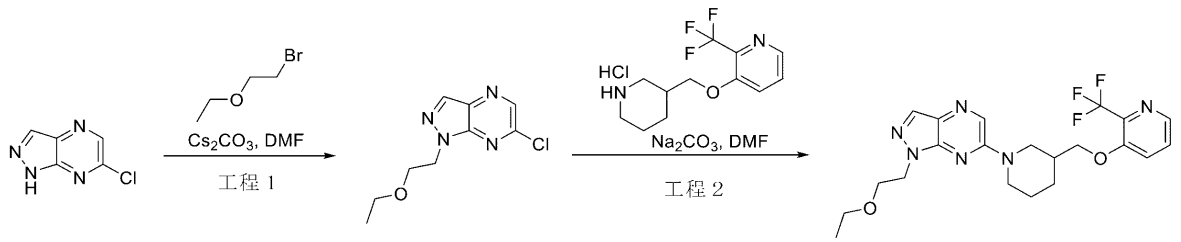


【０６２３】

２－（３－オキソ－２－フェニル－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）酢酸（４０ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ、１．００当量）及び（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（５０．０ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ、１．１０当量）を用いて一般手順Ｅに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、４－（２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－２－オキソエチル）－２－フェニルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（２８．０ｍｇ、３４．２％）を橙色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０１（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４７（ｍ，４Ｈ），７．４４－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝４．１　Ｈｚ，１Ｈ），６．７９－６．６７（ｍ，３Ｈ），４．００－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｓ，１Ｈ），３．４９（ｄ，Ｊ＝１５．８　Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｓ，１Ｈ），１．７６－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．０８－１．０２（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４３８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２－エトキシエチル）－６－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２６）

【化３０６】



【０６２４】

工程１：６－クロロ－１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：ＤＭＦ（６ｍＬ）中の６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（６００ｍｇ、３．８７ｍｍｏｌ、１．００当量）及び１－ブロモ－２－エトキシエタン（７０６ｍｇ、４．６４ｍｍｏｌ、１．２０当量）の撹拌溶液にCs_2CO_3（２２３４ｍｇ、５．８８ｍｍｏｌ、２．００当量）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（２×３０ｍＬ）及びブライン（１×３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝１／２で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、６－クロロ－１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４５０ｍｇ、５１．２％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

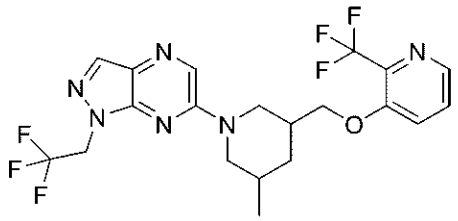
【０６２５】

工程２：３－（フェノキシメチル）－１－（１－フェニル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン：３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８０．０ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６１．３ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で０％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。これにより、１－（２－エトキシエチル）－６

－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４５ｍｇ、４．４２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３８（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．２３（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６４（ｍ，１Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝１３．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．３１（ｍ，３Ｈ），４．２６－４．１５（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｔ，Ｊ＝５．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．４０（ｑ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝１１．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，１０．２　Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｓ，１Ｈ），１．９６－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．３６（ｍ，２Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

６－（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（２，２，２トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１２７）

【化３０７】

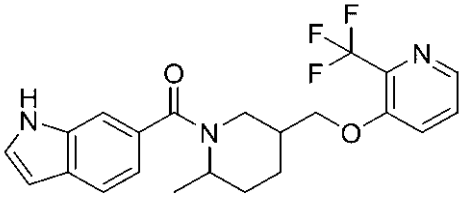


【０６２６】

６－クロロ－１－（２，２，２トリフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（５０ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ、１当量）及び３－［（５－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（６３．８ｍｇ、０．２３２ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、３－（｛５－メチル－１－［１－（２，２，２トリフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］ピペリジン－３－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（６４．５ｍｇ、６４．３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５１－８．４３（ｍ，１Ｈ），８．２９－８．２２（ｍ，１Ｈ），８．１９－８．１２（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．７１－７．６１（ｍ，１Ｈ），５．２１－４．９２（ｍ，２Ｈ），４．３０－３．８８（ｍ，４Ｈ），３．８２－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１９－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．００－０．９３（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４７５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｈ－インドール－６－イル）（２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（１２８）

【化３０８】

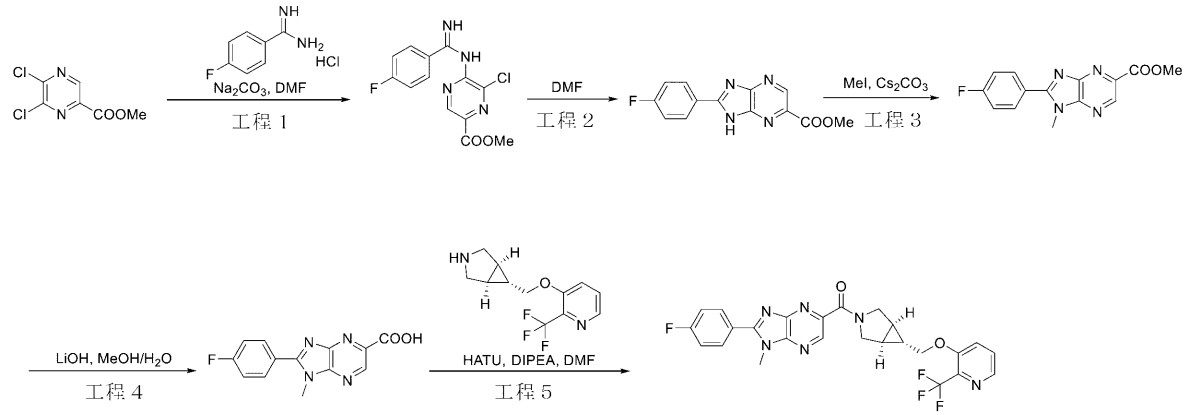


【０６２７】

ＤＭＦ（２ｍＬ）中１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（６０．０ｍｇ、０．３７２ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－（（６－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１２７ｍｇ、０．４０９ｍｍｏｌ、１．１０当量）を使用して一般手順Ｅに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、（１Ｈ－インドール－６－イル）（２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（９３．８ｍｇ、５９．８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２３（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３８（ｍ，２Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），６．４８－６．４６（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｓ，４Ｈ），２．９０（ｓ，１Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝２９．７　Ｈｚ，１Ｈ），１．８０－１．４９（ｍ，４Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．９　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４１８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン（２２３）

【化３０９】



【０６２８】

工程１：メチル６－クロロ－５－（４－フルオロベンズイミドアミド）ピラジン－２－カルボキシラート：ＤＭＦ（５ｍＬ）中のメチル５，６－ジクロロピラジン－２－カルボキシラート（１ｇ、４．８３ｍｍｏｌ、１当量）及びＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．５４ｇ、１４．５ｍｍｏｌ、３当量）の溶液を１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、メチル６－クロロ－５－（４－フルオロベンゼンイミダミド）ピラジン－２－カルボキシラート（１．１ｇ、７３．８％）が得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６２９】

工程２：メチル２－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボキシラート：メチル６－クロロ－５－（４－フルオロベンズイミダミド）ピラジン－２－カルボキシラート（１．１ｇ、３．５６ｍｍｏｌ、１当量）を含むＤＭＦ（１０ｍＬ）の溶液を１３０℃で一晩撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、メチ

ル２－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボキシラート（２００ｍｇ、２０．６％）が得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６３０】

工程３：メチル２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボキシラート：メチル２－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボキシラート（２００ｍｇ、０．７３５ｍｍｏｌ、１当量）、ＭｅＩ（１１４ｍｇ、０．８０８ｍｍｏｌ、１．１当量）及びCs_2CO_3（４７８ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（２ｍＬ）の溶液を室温で一晩撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、メチル２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボキシラート（１００ｍｇ、４７．５％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６３１】

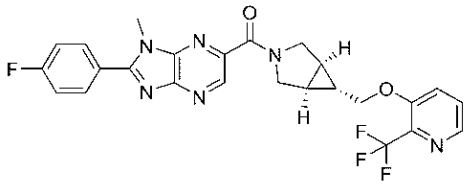
工程４：２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸：メチルメチル２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．３４９ｍｍｏｌ、１当量）及びＬｉＯＨ（９．２０ｍｇ、０．３８４ｍｍｏｌ、１．１当量）のＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）／ＴＨＦ（０．５ｍＬ）／H_2O（０．５ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物（９０ｍｇ）を更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＥＳ，ｍ／ｚ：２７３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６３２】

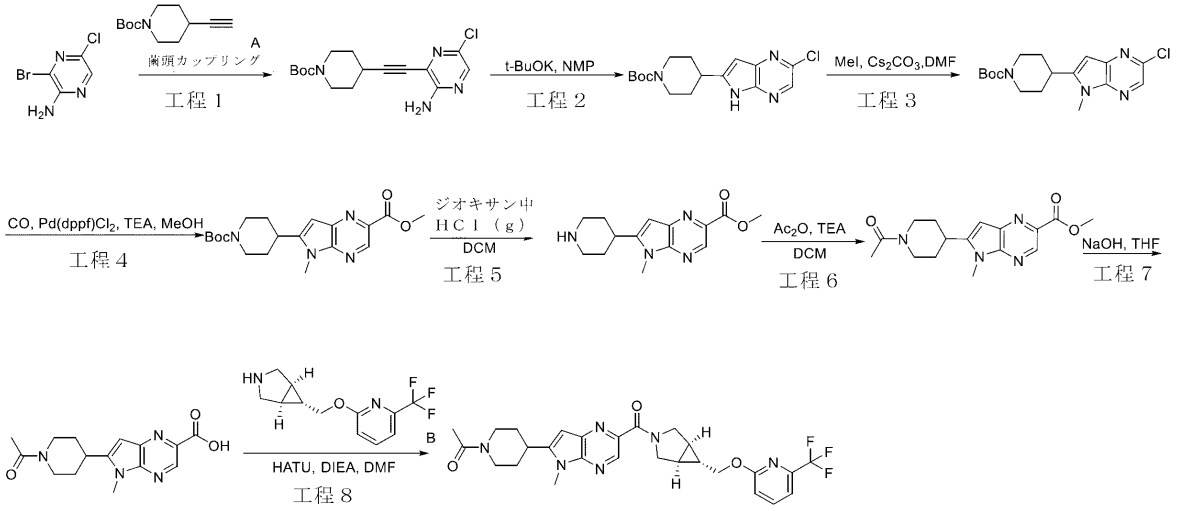
工程５（２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン：２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸（３０ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ、１当量）、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（３１．３ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ、１．１当量）、ＨＡＴＵ（６２．８ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＤＩＰＥＡ（７１．２ｍｇ、０．５５０ｍｍｏｌ、５当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）中溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン（８ｍｇ、１４．０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．８５（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ，１Ｈ），８．１５－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，６．６　Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，７．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．８８（ｍ，６Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，３．９　Ｈｚ，１Ｈ），１．７９（ｑ，Ｊ＝３．８　Ｈｚ，２Ｈ），１．１４（ｔｔ，Ｊ＝６．８，３．４　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５３１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（（２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イ

ル）メタノン（２２４）
【化３１０】



【０６３３】
２－（４－フルオロフェニル）－３－メチルイミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸（３０ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ、１当量）及び（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（３１．３ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｅに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（（２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン（２０ｍｇ、３４．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．７８（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ，１Ｈ），８．１４－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４７（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝１４．４　Ｈｚ，６Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．９　Ｈｚ，１Ｈ），１．８３－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．１３（ｔｔ，Ｊ＝６．８，３．３　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５１３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
１－（４－（５－メチル－２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（２２５）
【化３１１】



【０６３４】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－アミノ－６－クロロピラジン－２－イル）エチニル）ピペリジン－１－カルボキシラート：３－ブロモ－５－クロロピラジン－２－アミン（２ｇ、９．６０ｍｍｏｌ、１当量）及びｔｅｒｔ－ブチル４－エチニルピペリジン－

１－カルボキシラート（２．４１ｇ、１１．５ｍｍｏｌ、１．２当量）を含むＴＨＦ（３０ｍＬ）の撹拌溶液に、ＣｕＩ（０．１８ｇ、０．９６０ｍｍｏｌ、０．１当量）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（０．６７ｇ、０．９６０ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＴＥＡ（２．９１ｇ、２８．８ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳで監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を濃縮し、以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４／２２０ｎｍを用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－アミノ－６－クロロピラジン－２－イル）エチニル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２．００ｇ、６２．５％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６３５】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－クロロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－アミノ－６－クロロピラジン－２－イル）エチニル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１ｇ、３．００ｍｍｏｌ、１当量）及びｔ－ＢｕＯＫ（０．６７ｇ、５．９４ｍｍｏｌ、２当量）を含むＮＭＰ（１０ｍＬ）の撹拌溶液に。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４／２２０ｎｍを用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－クロロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（６００ｍｇ、６０．０％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６３６】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－クロロ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－クロロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１ｇ、２．９７ｍｍｏｌ、１当量）及びCs_2CO_3（２．９０ｇ、８．９１ｍｍｏｌ、３．０当量）及びＭｅＩ（０．５１ｇ、３．５６ｍｍｏｌ、１．２当量）を含むＤＭＦ（１５ｍＬ）の撹拌溶液に。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４／２２０ｎｍを用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－クロロ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（５００ｍｇ、４８．０％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６３７】

工程４：メチル６－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－クロロ－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（５００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、１当量）及び$Pd(dppf)Cl_2$（１０４ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＴＥＡ（４３２ｍｇ、４．２７ｍｍｏｌ、３．０当量）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中撹拌溶液に。得られた混合物をＣＯ雰囲気（５０ａｔｍ）にて１００℃で１６時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４／２２０ｎｍを用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、６－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチルを白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６３８】

工程５：メチル５－メチル－６－（ピペリジン－４－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート塩酸塩：メチル６－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート（２００ｍｇ、０．５３４ｍｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（５ｍＬ）及びＨＣｌ（ガス）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中撹拌溶液に。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、メチル５－メチル－６－（ピペリジン－４－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート塩酸塩（２００ｍｇ、粗）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６３９】

工程６：メチル６－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート：ＤＣＭ（４ｍＬ）中のメチル５－メチル－６－（ピペリジン－４－イル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート塩酸塩（３００ｍｇ、１．０９４ｍｍｏｌ、１当量）及びＴＥＡ（３３２ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ、３．０当量）及びAc_2O（１３４ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、１．２当量）の撹拌溶液に。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳで監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を濃縮し、以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４／２２０ｎｍを用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、６－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸メチルを白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６４０】

工程７：６－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸：ＭｅＯＨ（１ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中のメチル６－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシラート（１１８ｍｇ、０．３７３ｍｍｏｌ、１当量）及びＮａＯＨ（６０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ、４当量）の撹拌溶液に。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳで監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、２０分で５％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４／２２０ｎｍを用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、６－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

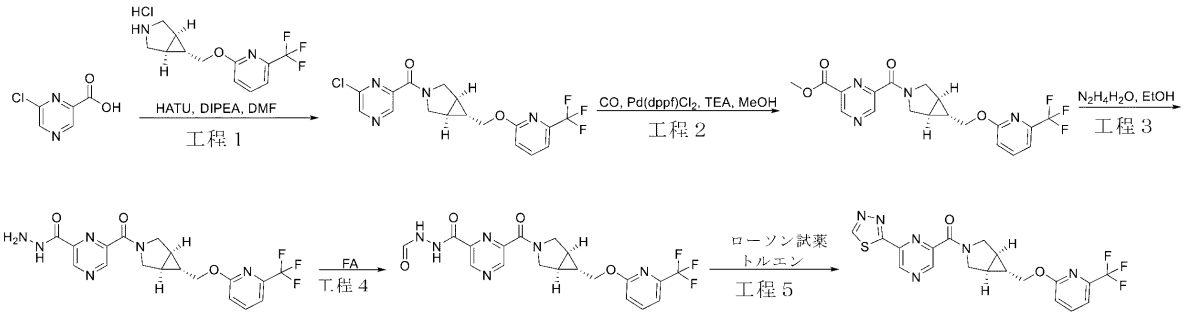
【０６４１】

工程８：１－（４－（５－メチル－２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン：６－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－５－メチル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸（５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１当量）及び（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（４７ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、１．１当量）ＨＡＴＵ（６９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、１．１当量）及びＤＩＰＥＡ（６４ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ、３．０当量）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中撹拌溶液に。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４／２２０ｎｍを用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、１－（４－（５－メチル－２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１

．０］ヘキサン－３－カルボニル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（１３．６ｍｇ、１５．０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．６０（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝１２．７　Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，２Ｈ），４．１０－３．９８（ｍ，３Ｈ），３．９２（ｓ，４Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝１２．４　Ｈｚ，１Ｈ），３．３４－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０３（ｍ，５Ｈ），１．８４（ｓ，２Ｈ），１．７８－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．２３－１．０９（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５４３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン－２－カルボニル］－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２２６）

【化３１２】



【０６４２】

工程１：（６－クロロピラジン－２－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の６－クロロピラジン－２－カルボン酸（１２０ｍｇ、０．７５７ｍｍｏｌ、１．００当量）及び（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２２３ｍｇ、０．７５７ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌混合物に、０℃でＤＩＰＥＡ（３９１ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ、４．００当量）及びＨＡＴＵ（３１７ｍｇ、０．８３３ｍｍｏｌ、１．１０当量）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、（６－クロロピラジン－２－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン（２７０ｍｇ、８９．５％）が淡黄色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６４３】

工程２：メチル６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）ピラジン－２－カルボキシラート：（６－クロロピラジン－２－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン（２７０ｍｇ、０．６７７ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（４９．５４ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びＴＥＡ（２０６ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ、３．００当量）を０℃で添加した。得られた混合物

を一酸化炭素雰囲気（３０ａｔｍ）下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を水（３０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、メチル６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）ピラジン－２－カルボキシラート（２２０ｍｇ、７６．９％）が淡黄色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：４２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６４４】

工程３：６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）ピラジン－２－カルボヒドラジド：ＥｔＯＨ（３ｍＬ）中の６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）ピラジン－２－カルボキシラート（１４０ｍｇ、０．３３１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び$NH_2NH_2H_2O$（４７．４ｍｇ、０．９４８ｍｍｏｌ、２．００当量）の混合物を８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）ピラジン－２－カルボヒドラジド（１６０ｍｇ）を淡黄色の粗固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６４５】

工程４：Ｎ’－ホルミル－６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）ピラジン－２－カルボヒドラジド：６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）ピラジン－２－カルボヒドラジド（１６０ｍｇ、０．３７９ｍｍｏｌ、１．００当量）のＨＣＯＯＨ（３ｍＬ）中溶液を８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を以下の条件で逆フラッシュによって精製した：カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、１６分で２０％～６０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、Ｎ’－ホルミル－６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）ピラジン－２－カルボヒドラジド（３０ｍｇ、１７．６％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

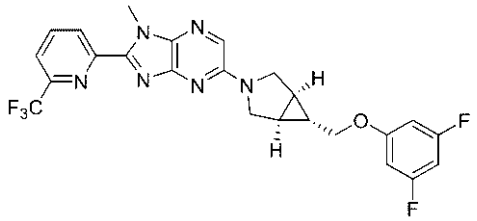
【０６４６】

工程５：（６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン－２－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン：Ｎ’－ホルミル－６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）ピラジン－２－カルボヒドラジド（３０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ、１．００当量）のトルエン（２ｍＬ）中撹拌溶液に、ローソン試薬（２１．６ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ、０．８００当量）を添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応物を０℃で、飽和$NaHCO_3$（水溶液）でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件で逆フラッシュによって精製した：カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、１６分で３０％～６０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン－２－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３

－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン（１０．３ｍｇ、３４．４％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，CD_3OD）：δ　９．６２（ｓ，１Ｈ），９．５８（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｔ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．１８－３．９８（ｍ，３Ｈ），３．７０（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．０　Ｈｚ，１Ｈ），１．９１－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．１６（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

５－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－１－メチル－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（２２７）

【化３１３】

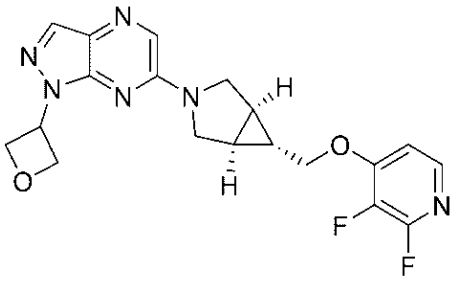


【０６４７】

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（３，５－ジフルオロフェノキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（３７．７４ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ、１当量）及び５－ブロモ－１－メチル－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（６０ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を最初にシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１：１）で溶出して生成物を得た。生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（３，５－ジフルオロフェノキシメチル）－３－｛３－メチル－２－［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル｝－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２８．７ｍｇ、３３．７５％）を黄緑色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．６２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），８．００（ｓ，Ｊ＝３．９　Ｈｚ，１Ｈ），６．８１－６．７０（ｍ，３Ｈ），４．２１（ｓ，３Ｈ），３．９９（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝１０．５　Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｄ，Ｊ＝１０．１　Ｈｚ，２Ｈ），１．８８（ｓ，２Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝３．５　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５０３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（３，４－ジフルオロピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２７８）

【化３１４】



【０６４８】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２，３－ジフルオロピリジン－４－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１２０ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ、１当量）及び２，３，４－トリフルオロピリジン（８９．９ｍｇ、０．６７６ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２，３－ジフルオロピリジン－４－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１４８ｍｇ、８０．６％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３２７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６４９】

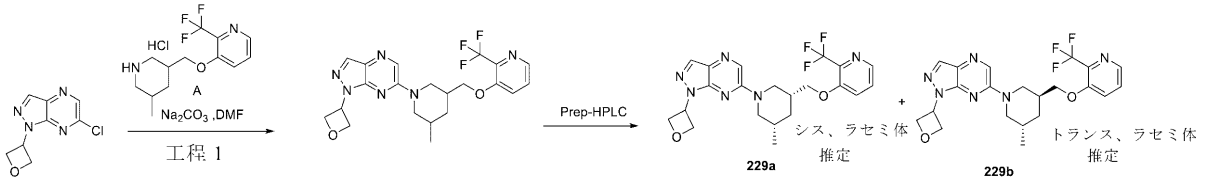
工程２：（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２，３－ジフルオロピリジン－４－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２，３－ジフルオロピリジン－４－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１４８ｍｇ、０．４５４ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２，３－ジフルオロピリジン－４－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（６０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２２７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６５０】

工程３：６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２，３－ジフルオロピリジン－４－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２，３－ジフルオロピリジン－４－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ－［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（６０ｍｇ、０．２６５ｍｍｏｌ、１当量）及び６－クロロ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（５５．９ｍｇ、０．２６５ｍｍｏｌ、１当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２，３－ジフルオロピリジン－４－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４８．８ｍｇ、４６．０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．１８（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．９６－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ＝５．７　Ｈｚ，１Ｈ），５．９１－５．８２（ｍ，１Ｈ），５．０９－５．０２（ｍ，２Ｈ），５．０１－４．９１（ｍ，２Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，２Ｈ），３．９６－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５２（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．１４（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

６－（（３Ｓ、５Ｒ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン

－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（オキセタン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２２９ａ）及び
６－（（３Ｓ、５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（オキセタン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２２９ｂ）
【化３１５】

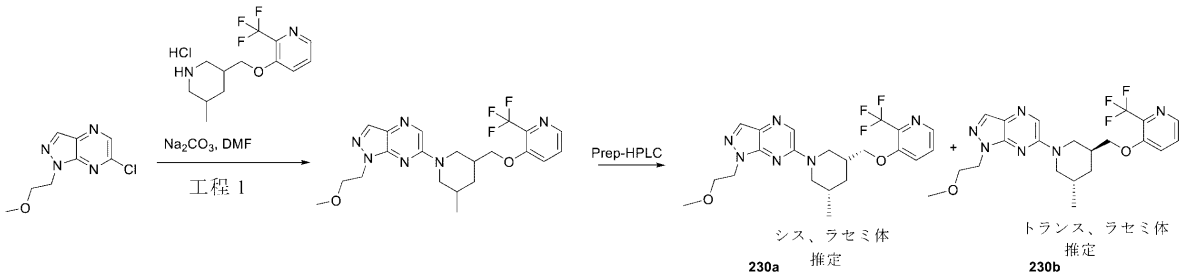


【０６５１】
３－（（５－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８１．１ｍｇ、０．２６１ｍｍｏｌ、１．１当量）及び６－クロロ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（５０ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ、１．００当量）及びNa_2CO_3（７５．５ｍｇ、０．７１１ｍｍｏｌ、３．０当量）を用いて一般手順Ｃに従い、６－（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６７ｍｇ）を白色固体として得た。この生成物を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｆ－Ｐｈｅｎｙｌ　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１９＊１００ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：７分で４５％Ｂから７１％Ｂ、７１％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．３５を用いて分取ＨＰＬＣによって更に精製した。これにより、６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（オキセタン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２２９ａ、推定構造、３６．４ｍｇ、５４．３％）及び６－（（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（オキセタン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２２９ｂ、推定構造、１３．６ｍｇ、２０．３％）を白色固体として得た。
【０６５２】
２２９ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．３７（ｓ，１Ｈ），８．２６－８．２０（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，１Ｈ），５．８６－５．７４（ｍ，１Ｈ），５．０４－４．９５（ｍ，２Ｈ），４．９５－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．８８－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．０９（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２５（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｓ，１Ｈ），２．０２－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．４９（ｍ，１Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ＝６．７　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０６５３】
２２９ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４４（ｓ，１Ｈ），８．３２－８．２６（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．６８（ｍ，１Ｈ），５．９４－５．８２（ｍ，１Ｈ），５．０８－４．９９（ｍ，２Ｈ），４．９９－４．８９（ｍ，２Ｈ），４．８９－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．４７（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．０２（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１２．８　Ｈｚ，

１Ｈ），１．７５－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．１５－１．０２（ｍ，１Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝６．５　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４９．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

１－（２－メトキシエチル）－６－（（３Ｓ、５Ｒ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２３０ａ）及び１－（２－メトキシエチル）－６－（（３Ｓ、５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２３０ｂ）

【化３１６】



【０６５４】

６－クロロ－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（５０ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－［（５－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（７０．９５ｍｇ、０．２５９ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｃに従い、１－（２－メトキシエチル）－６－（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（８０ｍｇ）を黄色固体として得た。この生成物を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｆ－ＰｈｅｎｙｌＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１９＊１００ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：７分で４５％Ｂから７３％Ｂ、７３％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．３７を用いて分取ＨＰＬＣによって更に精製した。これにより、１－（２－メトキシエチル）－６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２３０ａ、３９．７ｍｇ、４９．６％）及び１－（２－メトキシエチル）－６－（（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２３０ｂ、２１．５ｍｇ、２６．８％）を黄色固体として得た。

【０６５５】

２３０ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．１６－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，３．８　Ｈｚ，１Ｈ），３．８９－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｔ，Ｊ＝５．５　Ｈｚ，２Ｈ），３．２８（ｓ，１Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．４８（ｍ，１Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝６．７　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５１．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

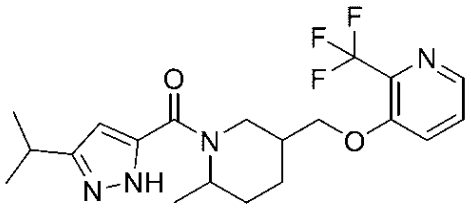
【０６５６】

２３０ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４１（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．２５（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．７４－７．６８（ｍ，１Ｈ），４．８６（ｄ，Ｊ＝１３．４　Ｈｚ，１Ｈ）

，４．５１（ｄ，Ｊ＝１２．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．４２－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｄｄ，Ｊ＝９．７，７．９　Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ＝５．５　Ｈｚ，２Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），２．７４－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝１２．７　Ｈｚ，１Ｈ），１．７８－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．１３－１．０２（ｍ，１Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝６．６　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（３－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）（２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２３１）

【化３１７】

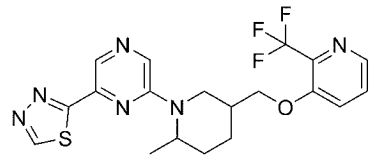


【０６５７】

３－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（５０ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（（６－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１１１ｍｇ、０．３５６ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｅに従い、（３－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）（２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（５６ｍｇ、４１．９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．０８－１２．６５（ｍ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．６６（ｍ，２Ｈ），６．３３－６．１３（ｍ，１Ｈ），５．０１－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．６６－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．２９－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．１８－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．５７（ｍ，４Ｈ），１．２９－１．１４（ｍ，９Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４１１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－［２－メチル－５－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］－６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン（２３２）

【化３１８】



【０６５８】

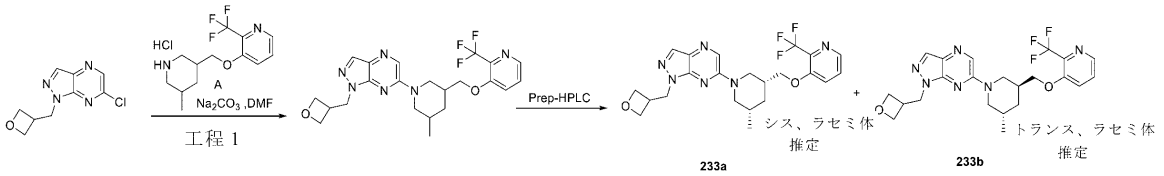
２－（６－クロロピラジン－２－イル）－１、３，４－チアジアゾール（５０ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（（６－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８６ｍｇ、０．２７７ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｃに従い、２－（６－（２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（３７．１ｍｇ、３２．７％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．７５（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝４．４　Ｈｚ，１

Ｈ），７．８７－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．７０（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４５（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１４（ｍ，１Ｈ），２．９７－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．６２（ｍ，４Ｈ），１．２２－１．１８（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

６－（（３Ｓ、５Ｒ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（オキセタン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２３３ａ）及び

６－（（３Ｓ、５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（オキセタン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２３３ｂ）

【化３１９】



【０６５９】

６－クロロ－１－（オキセタン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（５０ｍｇ、０．２２３ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（（５－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩を用いて一般手順Ｃに従い、６－（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（オキセタン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジンを白色固体として得た。この生成物を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｆ－ＰｈｅｎｙｌＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１９＊１００ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：７分で４５％Ｂから７１％Ｂ、７１％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．３５を用いて分取ＨＰＬＣによって更に精製した。これにより、６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（オキセタン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２３３ａ、推定構造、４１．０ｍｇ、３９．３％）及び６－（（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－（オキセタン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２３３ｂ、推定構造、１８．０ｍｇ、１７．４％）を白色固体として得た。

【０６６０】

２３３ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．３６（ｓ，１Ｈ），８．２９－８．２５（ｍ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．７４－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．６０（ｍ，１Ｈ），４．８８－４．８１（ｍ，２Ｈ），４．７２－４．６５（ｍ，２Ｈ），４．６１－４．５５（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．０９（ｍ，４Ｈ），４．００－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．４４（ｓ，１Ｈ），２．５６（ｓ，１Ｈ），２．１９－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．１８－１．０９（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４６３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

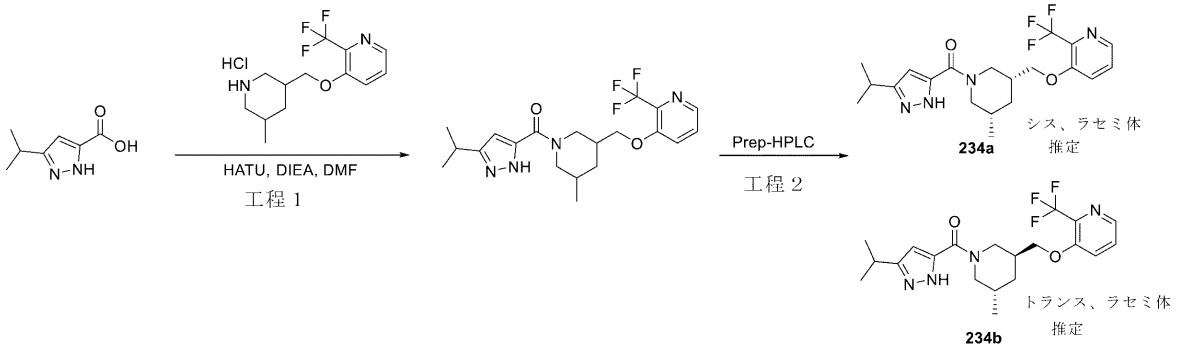
【０６６１】

２３３ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．３２（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄｄ，Ｊ＝４．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．７６－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０４－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．７５（ｍ，２Ｈ），４．６７－４．５９（ｍ，

４Ｈ），４．５８－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝９．４，４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．４９（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．１１（ｍ，１Ｈ），１．０８－１．０３（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４６３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（３－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２３４ａ）及び（３－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）（（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２３４ｂ）

【化３２０】



【０６６２】

３－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（５０ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（（５－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１１１ｍｇ、０．３５６ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｅに従い、（３－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（１００ｍｇ）を淡黄色固体として得た。この生成物を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｆ－Ｐｈｅｎｙｌ　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１９＊１００ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：８分で３５％Ｂから５６％Ｂ、５６％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：７．２２を用いて分取ＨＰＬＣによって更に精製した。これにより、（３－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２３４ａ、５８．４ｍｇ、４３．３％）及び（３－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）（（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２３４ｂ、３２．９ｍｇ、２４．３％）を淡黄色固体として得た。

【０６６３】

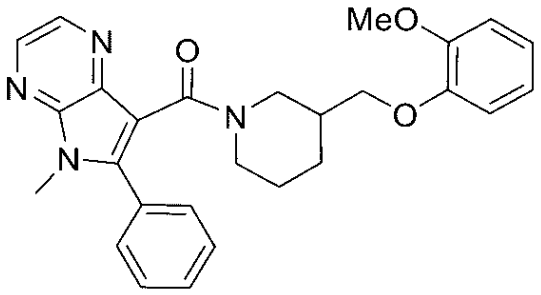
２３４ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．２４－８．１１（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．５５（ｍ，２Ｈ），６．４０－６．０３（ｍ，１Ｈ），４．２４－３．９３（ｍ，４Ｈ），３．８４－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．１８－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．１６（ｄｄ，Ｊ＝２１．２，７．０　Ｈｚ，４Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６　Ｈｚ，２Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４１１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６６４】

２３４ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　８．２６－８．１３（ｍ，１Ｈ），７．７９－７．５２（ｍ，２Ｈ），６．４２－６．１９（ｍ，１Ｈ），４．６９－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．１７－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．１３－３．００（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．２６－０．８８（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４１１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（３－（（２－メトキシフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）メタノン（２３５）

【化３２１】



【０６６５】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（２－メトキシフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２００ｍｇ、０．９２９ｍｍｏｌ、１当量）及び２－メトキシフェノール（１７３ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、１．５当量）を使用して一般手順Ａに従うと、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メトキシフェノキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１８０ｍｇ、５０．０％）が黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０６６６】

工程２：３－（（２－メトキシフェノキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（２－メトキシフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１８０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１２０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

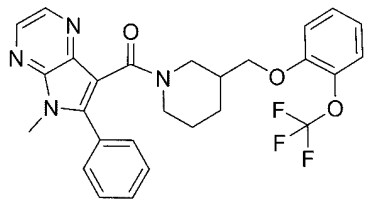
【０６６７】

工程３：（３－（（２－メトキシフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）メタノン：５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（３０ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（（２－メトキシフェノキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩（２６．２ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ、１当量）を用いて、一般手順Ｅに従った。得られた混合物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、３－（２－メトキシフェノキシメチル）－１－｛５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニル｝ピペリジン（２４ｍｇ、４３．５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５４－８．２１（ｍ，２Ｈ），７．６８－７．４２（ｍ，５Ｈ），７．０１－６．６８（ｍ，４Ｈ），４．５１－４．１９（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．５９（ｍ，６Ｈ），３．００－２．７５（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．０２（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０５．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３

－（（２－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２３６）

【化３２２】



【０６６８】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（２－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２００ｍｇ、０．９２９ｍｍｏｌ、１当量）及び２－（トリフルオロメトキシ）フェノール（１７３ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、１．５当量）を使用して一般手順Ａに従うと、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メトキシフェノキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１８０ｍｇ、５０％）が黄色固体として得られたＭＳ ｍ／ｚ：３２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６６９】

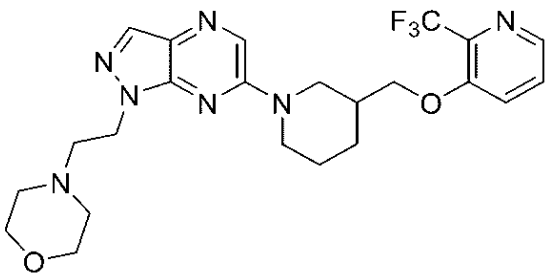
工程２：３－（（２－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（２－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１８０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物３－（（２－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩（１２０ｍｇ）を得た。ＭＳ ｍ／ｚ：２７６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６７０】

工程３：（５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（２－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（３０ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（（２－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩（３２．６ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ、１当量）を用いて、一般手順Ｅに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ ２５４ｎｍ。これにより、１－｛５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニル｝－３－２－（トリフルオロメトキシ）フェノキシメチル］ピペリジン（２９．１ｍｇ、４７．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．５５－８．２４（ｍ，２Ｈ），７．６７－７．４２（ｍ，５Ｈ），７．４０－６．９０（ｍ，４Ｈ），４．５３－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．６８（ｍ，４Ｈ），３．６８－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．７２（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．１９（ｍ，２Ｈ），０．９９（ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ ｍ／ｚ：５１１．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

４－（２－（６－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）エチル）モルホリン（２３７）

【化３２３】

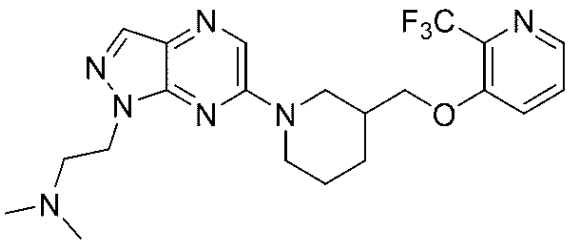


【０６７１】

４－（２－（６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）エチル）モルホリン（６０ｍｇ、０．２２４ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（６４．１ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；１０分で１０％から９０％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。これにより、４－（２－（６－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）エチル）モルホリン（３０ｍｇ、２７．１％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３１（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．６２（ｍ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝１３．２，３．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｔ，３Ｈ），４．２１－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｔ，Ｊ＝９．７，８．０　Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ），３．４４－３．３４（ｍ，４Ｈ），３．１４－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．９９－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝６．３　Ｈｚ，２Ｈ），２．４０－２．２９（ｍ，４Ｈ），２．１３－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４９２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（６－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）エタン－１－アミン（２３８）

【化３２４】



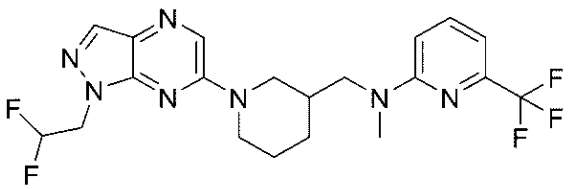
【０６７２】

３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（６０ｍｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）及び２－（６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタン－１－アミン（６２．４３ｍｇ、０．２７７ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１：１）で溶出すると、生成物が得られた。生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。純粋な

画分を真空下で濃縮して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（６－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）エタン－１－アミン（３６ｍｇ、３２．８３％）を黄緑色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３７（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６７（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．５７（ｍ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１９．０　Ｈｚ，３Ｈ），４．２０（ｓ，１Ｈ），４．０９（ｔ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｓ，１Ｈ），３．０３（ｄ，Ｊ＝１１．７　Ｈｚ，１Ｈ），２．７２－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．１１（ｓ，７Ｈ），１．９１（ｓ，１Ｈ），１．８１（ｓ，１Ｈ），１．５８（ｓ，１Ｈ），１．４８（ｓ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５０．２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

Ｎ－（（１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－３－イル）メチル）－Ｎ－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（２３９）

【化３２５】



【０６７３】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（メチル（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（メチルアミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（４４８ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ、１．１当量）及び２－フルオロ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（６００ｍｇ、２．６２８ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（メチル（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２５０ｍｇ、２５．２２％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３７４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６７４】

工程２：Ｎ－メチル－Ｎ－（ピペリジン－３－イルメチル）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（メチル（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２５０ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物Ｎ－メチル－Ｎ－（ピペリジン－３－イルメチル）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン塩酸塩（２００ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

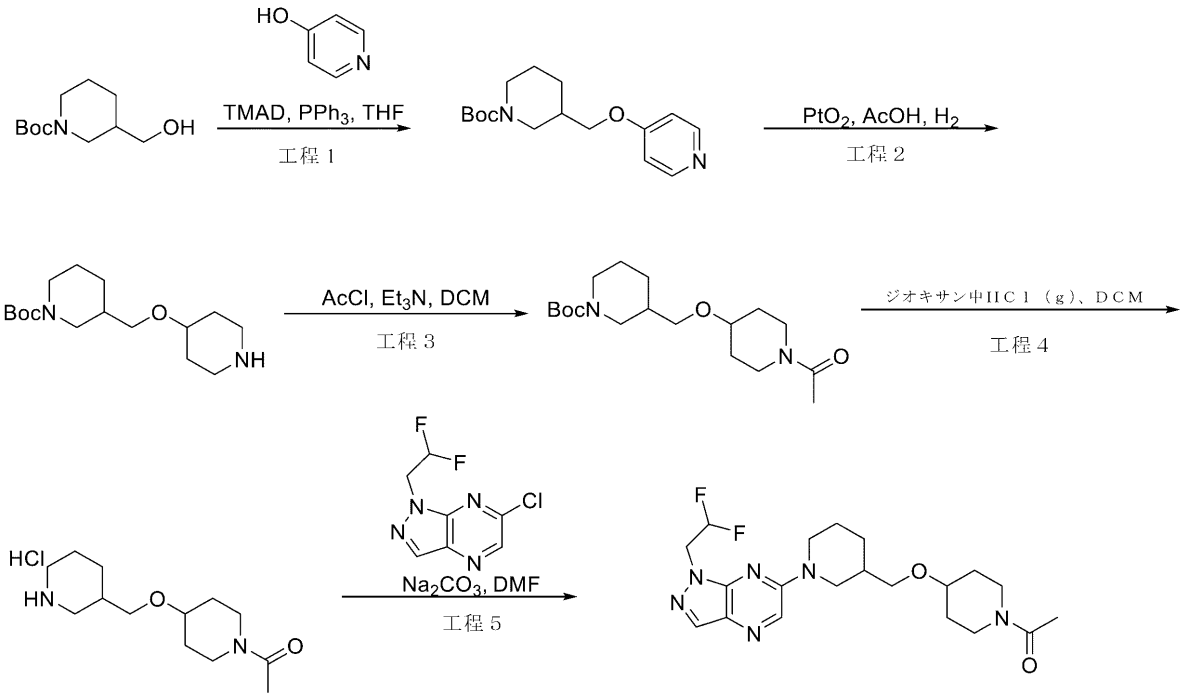
【０６７５】

工程３：Ｎ－（（１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－３－イル）メチル）－Ｎ－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン：６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６０ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ、１当量）及びＮ－メチル－Ｎ－（ピペリジン－３－イルメチル）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン塩酸塩（９０．０ｍｇ、０．３２９ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で０％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。これにより、Ｎ－（（１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－３－イル）メチル）－Ｎ－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（４１．５ｍｇ、３３．１６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭ

Ｒ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．４０（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，２Ｈ），６．５５－６．２２（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．５３（ｍ，２Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１３．３ Ｈｚ，２Ｈ），３．６９－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．０８（ｓ，３Ｈ），２．９８－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１０．５ Ｈｚ，２Ｈ），１．５４－１．３０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｍ／ｚ：４５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

１－（４－（（１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－３－イル）メトキシ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（２４０）

【化３２６】



【０６７６】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（ピリジン－４－イルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２００ｍｇ、０．９２９ｍｍｏｌ、１当量）、ピリジン－４－オール（９７．２ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１．１当量）、ＴＭＡＤ（２５６ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、１．６当量）及びＰＰｈ$_3$（３９０ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、１．６当量）を含むＴＨＦ（３ｍＬ）の溶液を、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（ピリジン－４－イルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１５０ｍｇ、５５．２％）が得られた。ＭＳ ｍ／ｚ：２９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６７７】

工程２．ｔｅｒｔ－ブチル３－（（ピペリジン－４－イルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（ピリジン－４－イルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１５０ｍｇ、０．５１３ｍｍｏｌ、１当量）及びPtO_2（２３．３ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ、０．２当量）を含むＡｃＯＨ（２ｍＬ）の溶液を、水素雰囲気下、４０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物（６５ｍｇ）を更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ ｍ／ｚ：

２９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６７８】

工程３．ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（１－アセチルピペリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（ピペリジン－４－イルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（６５ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ、１当量）、ＡｃＣｌ（２５．５ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ、１．５当量）及びEt_3N（６５．７ｍｇ、０．６４８ｍｍｏｌ、３当量）の溶液を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（（１－アセチルピペリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３７ｍｇ、３３．６％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６７９】

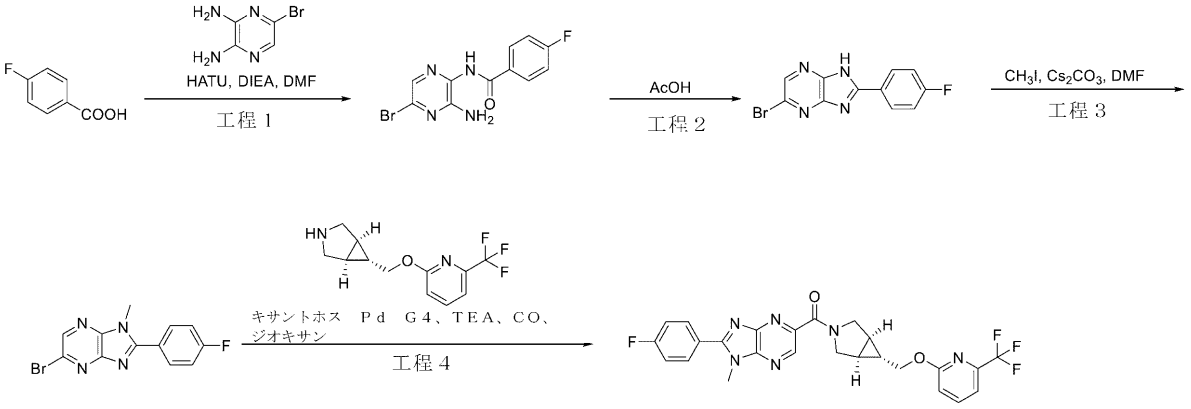
工程４．１－（４－（ピペリジン－３－イルメトキシ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（１－アセチルピペリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３７ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物１－（４－（ピペリジン－３－イルメトキシ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン塩酸塩（３０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６８０】

工程５．１－（４－（（１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－３－イル）メトキシ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン：１－（４－（ピペリジン－３－イルメトキシ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン塩酸塩（３０ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ、１当量）及びNa_2CO_3（２６．５ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（１ｍＬ）を用いて、一般手順Ｃに従い、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（４－（（１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－３－イル）メトキシ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（２２ｍｇ、４１．４％）をオフホワイト色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４２（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），６．４３（ｔｔ，Ｊ＝５５．０，３．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｔｄ，Ｊ＝１４．９，３．９　Ｈｚ，２Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝１３．２　Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１３．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．４０－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．１１（ｍ，３Ｈ），３．０３－２．９５（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝１．８　Ｈｚ，３Ｈ），１．８９－１．６４（ｍ，５Ｈ），１．５９－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．２７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４２２．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン（２４１）

【化３２７】



【０６８１】

工程１：Ｎ－（３－アミノ－５－ブロモピラジン－２－イル）－４－フルオロベンズアミド：４－フルオロ安息香酸（１ｇ、７．１４ｍｍｏｌ、１当量）、５－ブロモピラジン－２，３－ジアミン（２．１６ｇ、１１．４ｍｍｏｌ、１．６当量）、ＨＡＴＵ（５．４３ｇ、１４．３ｍｍｏｌ、２当量）及びＤＩＰＥＡ（２．７７ｇ、２１．４ｍｍｏｌ、３当量）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液を７０℃で一晩撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、Ｎ－（３－アミノ－５－ブロモピラジン－２－イル）－４－フルオロベンズアミド（８００ｍｇ、３６．０％）が得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０６８２】

工程２：５－ブロモ－２－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン：Ｎ－（３－アミノ－５－ブロモピラジン－２－イル）－４－フルオロベンズアミド（８００ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ、１当量）のＡｃＯＨ（１０ｍＬ）中溶液を１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた混合物をCH_2Cl_2（５０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層を$NaHCO_3$水溶液（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、５－ブロモ－２－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（６００ｍｇ、７９．６％）が得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０６８３】

工程３：５－ブロモ－２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン：５－ブロモ－２－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（６００ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ、１当量）、ＭｅＩ（３１９ｍｇ、２．２５２ｍｍｏｌ、１．１当量）及びCs_2CO_3（１．３ｇ、４．０９ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（４ｍＬ）の溶液を室温で一晩撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、５－ブロモ－２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（３００ｍｇ、４７．７％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

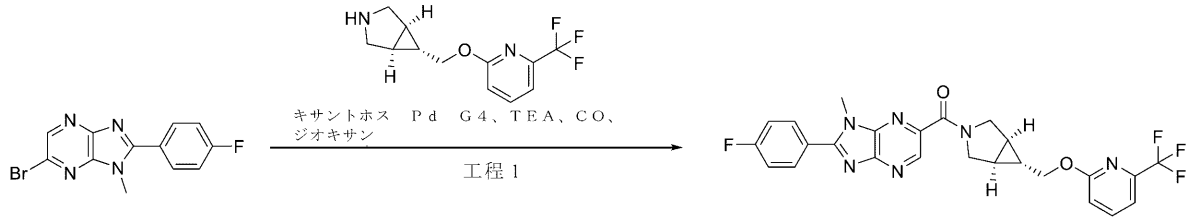
【０６８４】

工程４．（２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン：５－ブロモ－２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－

イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（６０ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ、１当量）、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（５５．５ｍｇ、０．２１５ｍｍｏｌ、１．１当量）、Et_3N（５９．３ｍｇ、０．５８５ｍｍｏｌ、３当量）及びキサントホスＰｄＧ４（１８．８０ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、０．１当量）のジオキサン（２ｍＬ）中溶液を、一酸化炭素雰囲気下にて５０℃で一晩撹拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して不純な生成物を得た。これを以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン（４０ｍｇ、３９．２％）を白色固体として得た。ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．７６（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．９６（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝７．３，２．５　Ｈｚ，２Ｈ），４．０４－３．９４（ｍ，５Ｈ），３．８８（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，３．０　Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．５６（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．１１（ｄｔ，Ｊ＝７．１，３．３　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５１２．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

（２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン（２４２）

【化３２８】



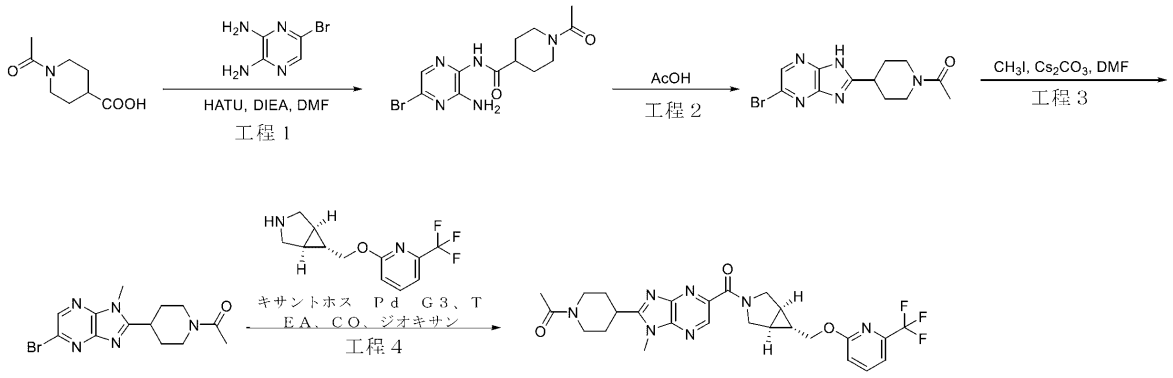
【０６８５】

６－ブロモ－２－（４－フルオロフェニル）－１－メチルイミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（３０ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ、１当量）、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２７．８ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ、１．１当量）、Et_3N（２９．７ｍｇ、０．２９４ｍｍｏｌ、３当量）及びキサントホスＰｄ４Ｇ（９．４０ｍｇ、０．０１０ｍｍｏｌ、０．１当量）のジオキサン（１ｍＬ）中溶液を、一酸化炭素雰囲気下、４０℃で一晩撹拌した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、（２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノンが得られた。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（２－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン（６ｍｇ、１１．４％）を白色固体として得た。^1H　ＮＭＲ（３０

０　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．８５（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．９６（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．３　Ｈｚ，２Ｈ），４．０５－３．９２（ｍ，６Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．３　Ｈｚ，１Ｈ），１．８７－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．１７－１．０７（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５１２．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

１－（４－（１－メチル－５－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（２４３）

【化３２９】



【０６８６】

工程１：１－アセチル－Ｎ－（３－アミノ－５－ブロモピラジン－２－イル）ピペリジン－４－カルボキサミド：１－アセチルピペリジン－４－カルボン酸（１．５ｇ、８．７６ｍｍｏｌ、１当量）、５－ブロモピラジン－２，３－ジアミン（２．６５ｇ、１４．０ｍｍｏｌ、１．６当量）、ＨＡＴＵ（６．６６ｇ、１７．５ｍｍｏｌ、２当量）及びＤＩＰＥＡ（３．４０ｇ、２６．３ｍｍｏｌ、３当量）を含むＤＭＦ（１０ｍＬ）の溶液を７０℃で一晩撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－アセチル－Ｎ－（３－アミノ－５－ブロモピラジン－２－イル）ピペリジン－４－カルボキサミド（１ｇ、３３．３％）が得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３４２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６８７】

工程２．１－（４－（５－ブロモ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン：１－アセチル－Ｎ－（３－アミノ－５－ブロモピラジン－２－イル）ピペリジン－４－カルボキサミド（１ｇ、２．９２ｍｍｏｌ、１当量）のＡｃＯＨ（１０ｍＬ）溶液を１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（４－（５－ブロモ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（６００ｍｇ、６３．３％）が得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６８８】

工程３．１－（４－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン：１－（４－（５－ブロモ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（６００ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ、１当量）、ＭｅＩ（２８９ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ、１．１当量）及びCs_2CO_3（１２０６ｍｇ、３．７０ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（５ｍＬ）の溶液を室温で一晩撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッ

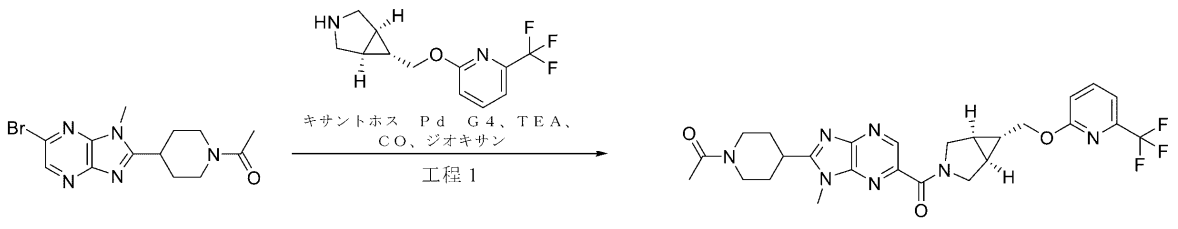
シュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（４－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（３５０ｍｇ、５５．９１％）が得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６８９】

工程４．１－（４－（１－メチル－５－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン：１－（４－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（５０ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ、１当量）、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（３８．２ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ、１当量）、Et_3N（４４．９ｍｇ、０．４４４ｍｍｏｌ、３当量）及びキサントホスＰｄ　Ｇ３（１４．２ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、０．１当量）を含むジオキサン（３ｍＬ）の溶液を、一酸化炭素雰囲気下、５０℃で一晩撹拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して不純な生成物を得た。これを以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（４－（１－メチル－５－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（３０ｍｇ、３６．８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．６６（ｄｄ，Ｊ＝２．５，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．９８－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．１１（ｍ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝１３．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．２８－４．１４（ｍ，２Ｈ），４．０２－３．９２（ｍ，３Ｈ），３．９１－３．７７（ｍ，４Ｈ），３．５９－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．２１（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９５（ｍ，５Ｈ），１．８９－１．７５（ｍ，３Ｈ），１．７１－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．１４－１．０５（ｍ　１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５４４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（４－（１－メチル－６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（２４４）

【化３３０】



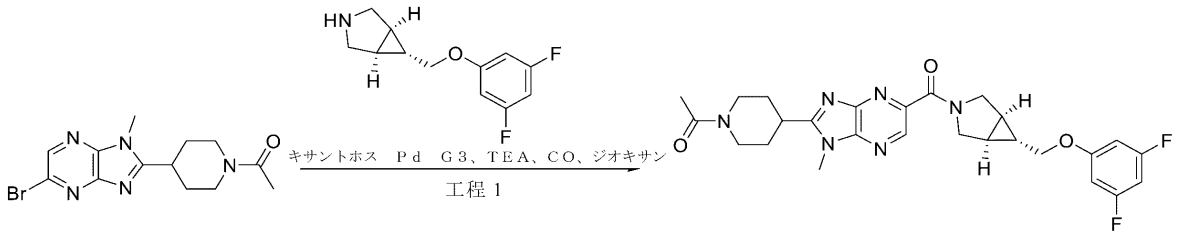
【０６９０】

１－（４－｛６－ブロモ－１－メチルイミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル｝ピペリジン－１－イル）エタノン（５０ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ、１当量）、Et_3N（４４．９ｍｇ、０．４４４ｍｍｏｌ、３当量）、キサントホスＰｄ　Ｇ４（１４．２ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、０．１当量）及び（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．

０］ヘキサン（３８．２ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（３ｍＬ）中溶液を、一酸化炭素雰囲気下にて５０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して不純な生成物を得た。これを以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（４－（１－メチル－６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（３０ｍｇ、３７．３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．７４（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｔ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝７．８，３．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．５２－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１３（ｍ，２Ｈ），４．０８－３．９０（ｍ，４Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．６１－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２１（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．７５（ｍ，３Ｈ），１．６９－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．１４－１．０４（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（４－（５－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（２４５）

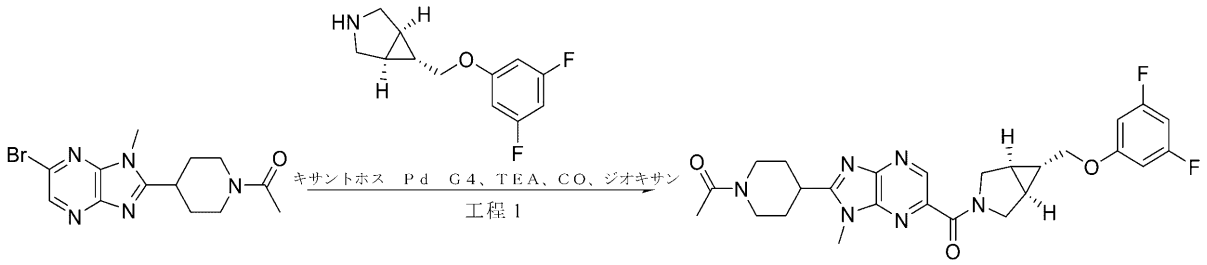
【化３３１】



【０６９１】

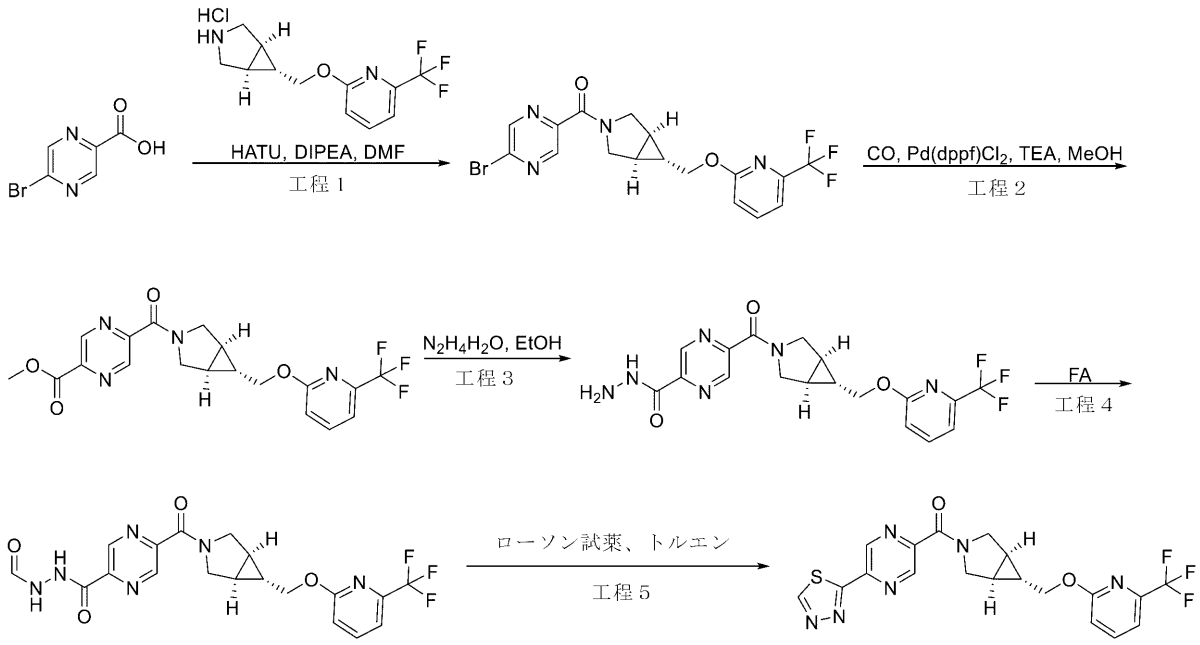
１－（４－｛５－ブロモ－１－メチルイミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル｝ピペリジン－１－イル）エタノン（５０ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ、１当量）、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（３，５－ジフルオロフェノキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（３３．３ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ、１当量）、Ｅｔ$_{3}$Ｎ（４４．９ｍｇ、０．４４４ｍｍｏｌ、３当量）及びキサントホスＰｄ　Ｇ３（１４．２ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、０．１当量）のジオキサン（３ｍＬ）中溶液を、一酸化炭素雰囲気下にて５０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して不純な生成物を得た。これを以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（４－（５－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（４０ｍｇ、５３．０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．６８（ｓ，１Ｈ），６．７８－６．６９（ｍ，３Ｈ），４．４９－４．４３（ｍ，１Ｈ），４．００－３．８２（ｍ，１０Ｈ），３．６０－３．４４（ｍ，３Ｈ），３．４３－３．３１（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．８４（ｍ，５Ｈ），１．８３－１．６０（ｍ

，４Ｈ），１．１１－１．０４（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５１０．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
　１－（４－（６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（２４６）
【化３３２】



【０６９２】
　１－（４－｛６－ブロモ－１－メチルイミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル｝ピペリジン－１－イル）エタノン（５０ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ、１当量）、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（３，５－ジフルオロフェノキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（３３．３ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ、１当量）、Et_3N（４４．９ｍｇ、０．４４４ｍｍｏｌ、３当量）及びキサントホスＰｄＧ４（１４．２ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、０．１当量）のジオキサン（３ｍＬ）中溶液を、一酸化炭素雰囲気下にて５０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して不純な生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製して、１－（４－（５－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（３０ｍｇ、３９．０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．７６（ｓ，１Ｈ），６．７８－６．６８（ｍ，３Ｈ），４．４９－４．４６（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．８８（ｍ，９Ｈ），３．６０－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３３－３．２４（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９６（ｍ，５Ｈ），１．８７－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６３（ｍ，３Ｈ），１．１０－１．０３（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５１０．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
　（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［５－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン－２－カルボニル］－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２４７）

【化３３３】



【０６９３】

工程１：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－（５－ブロモピラジン－２－カルボニル）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン：５－ブロモピラジン－２－カルボン酸（１２０ｍｇ、０．５９１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（１７４ｍｇ、０．５９１ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｅに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－（５－ブロモピラジン－２－カルボニル）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（１６０ｍｇ、６１．０％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６９４】

工程２：メチル５－［（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ－［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル］ピラジン－２－カルボキシラート：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－（５－ブロモピラジン－２－カルボニル）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（１６０ｍｇ、０．３６１ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（８ｍＬ）中撹拌溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２６．４ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ、０．１０当量）及びＴＥＡ（１０９．５９ｍｇ、１．０８３ｍｍｏｌ、３．００当量）を０℃で添加した。得られた混合物を一酸化炭素雰囲気（３０ａｔｍ）下、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を水（２０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２ｘ２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、メチル５－［（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル］ピラジン－２－カルボキシラート（１４０ｍｇ、９１．８％）が淡黄色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：４２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６９５】

工程３：５－［（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］－ヘキサン－３－カ

ルボニル］ピラジン－２－カルボヒドラジド：ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中のメチル５－［（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル］ピラジン－２－カルボキシラート（１４０ｍｇ、０．３３１ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液に、$NH_2NH_2H_2O$（３３．１９ｍｇ、０．６６２ｍｍｏｌ、２．００当量）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、５－［（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル］ピラジン－２－カルボヒドラジド（１２０ｍｇ、粗）を淡黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６９６】

工程４：Ｎ’－ホルミル－５－［（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル］ピラジン－２－カルボヒドラジド：５－［（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル］－ピラジン－２－カルボヒドラジド（１２０ｍｇ、０．２８４ｍｍｏｌ、１．００当量）を室温でＨＣＯＯＨ（２ｍＬ）に溶解した。得られた溶液を８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を以下の条件で逆フラッシュによって精製した：カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、１６分で２０％～６０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、Ｎ’－ホルミル－５－［（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル］ピラジン－２－カルボヒドラジド（１００ｍｇ、７８．１％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

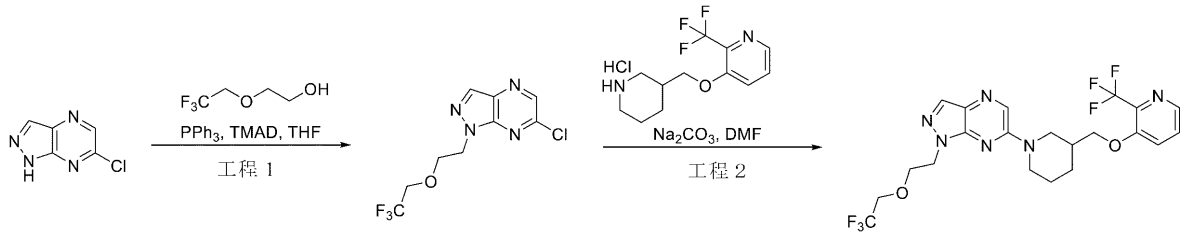
【０６９７】

工程５：（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［５－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン－２－カルボニル］－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）－ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン：Ｎ’－ホルミル－５－［（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル］ピラジン－２－カルボヒドラジド（３０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ、１．００当量）のトルエン（２ｍＬ）中撹拌溶液に、室温でローソン試薬（２１．５５ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ、０．８０当量）を添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応物を０℃で、飽和$NaHCO_3$（水溶液）でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件で逆フラッシュによって精製した：カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、１６分で３０％～６０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［５－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン－２－カルボニル］－６－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（１７ｍｇ、５６．９１％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，CD_3OD）：δ　９．６１（ｓ，１Ｈ），９．５２（ｄ，Ｊ＝１．６　Ｈｚ，１Ｈ），９．０４（ｄ，Ｊ＝１．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｔ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．２６（ｍ，２Ｈ），４．１４－３．９７（ｍ，３Ｈ），３．６８（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，３．６　Ｈｚ，１Ｈ），１．８８－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．２３－１．１５（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

１－（２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）エチル）－６－（３－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）

－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２４８）

【化３３４】



【０６９８】

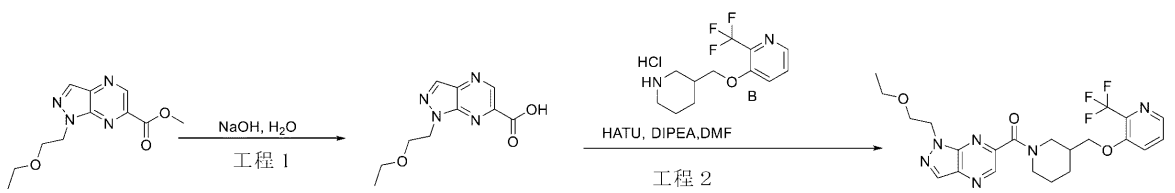
工程１：６－クロロ－１－（２－（２，２，２トリフルオロエトキシ）エチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２００ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、１当量）及び２－（２，２，２トリフルオロエトキシ）エタン－１－オール（２７９ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ、１．５当量）を使用して一般手順Ａに従い、６－クロロ－１－（２－（２，２，２トリフルオロエトキシ）エチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（８０ｍｇ、２２．１％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２８１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６９９】

工程２：３－（フェノキシメチル）－１－（１－フェニル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン：３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８０．０ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２－（２，２，２トリフルオロエトキシ）エチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジネ（７５．６ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で０％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。これにより、１－（２－（２，２，２トリフルオロエトキシ）エチル）－６－（３－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４５ｍｇ、３３．０％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３９（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．１　Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．６６（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．３３（ｍ，３Ｈ），４．２５－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．１５－３．９３（ｍ，５Ｈ），３．１９－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，１０．３　Ｈｚ，１Ｈ），２．１５－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，３．７　Ｈｚ，１Ｈ），１．８６－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．３２（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５０５．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

（１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２４９）

【化３３５】



【０７００】

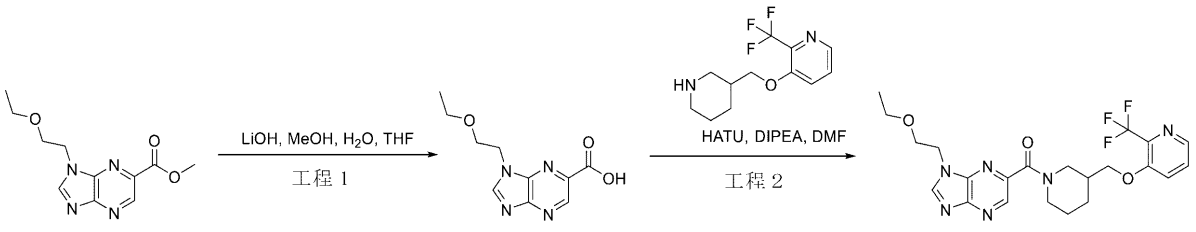
工程１：１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－カルボン酸：メチル１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－カルボキシラート（５０ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ、１当量）及びＮａＯＨ（３２．０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ、４当量）のH_2O（１ｍＬ、５５．５ｍｍｏｌ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）中撹拌溶液に。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。得られた混合物を以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４／２２０ｎｍを用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－カルボン酸（３０ｍｇ、６３．５％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７０１】

工程２：（１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－カルボン酸（３０ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（４１．４ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｅに従った。粗生成物を以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４／２２０ｎｍを用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、淡黄色半固体として３－（｛１－［１－（２－エトキシエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－カルボニル］ピペリジン－３－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（５５．３ｍｇ、８９．５％）が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．８４－８．６９（ｍ，１Ｈ），８．５９－８．５４（ｍ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝３０．０，４．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．８７－７．５９（ｍ，２Ｈ），４．６７－４．５９（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．６３（ｍ，４Ｈ），３．２７（ｄ，Ｊ＝０．９　Ｈｚ，２Ｈ），３．１７－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．２９－１．７９（ｍ，３Ｈ），１．６９－１．４０（ｍ，２Ｈ），０．９６－０．８２（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４７９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

３－（｛１－［３－（２－エトキシエチル）イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボニル］ピペリジン－３－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（２５０）

【化３３６】



【０７０２】

工程１：１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボン酸：メチル１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボキシラート（５０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１当量）を含むＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）、ＴＨＦ（０．５ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（１６．８ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、２当量）を０℃で添加した。得られた混合物を０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＨＣｌ（３Ｍ）でｐＨ約３に酸性化した。水相をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１５ｍＬ）及びブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、得られた混合物を減圧下で濃縮し、１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラ

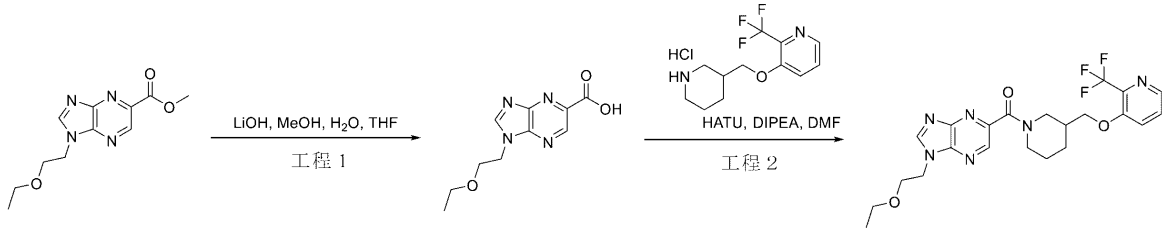
ジン－６－カルボン酸（５０ｍｇ、粗）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７０３】

工程２：（１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボン酸（５０ｍｇ、０．２１２ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（６６．２ｍｇ、０．２５４ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順Ｅに従った。粗生成物を以下の条件：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍを用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、（１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２３．８ｍｇ、２３．５％）を淡黄色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．８１（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｍ，１Ｈ），８．１７（ｍ，１Ｈ），７．７９－７．５３（ｍ，２Ｈ），４．７０－４．４３（ｍ，３Ｈ），４．２２－３．７５（ｍ，５Ｈ），３．４４（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．４８（ｍ，４Ｈ），１．１２－１．００（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４７９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

（１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２５１）

【化３３７】



【０７０４】

工程１：１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸：メチル１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸（５０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）、ＴＨＦ（０．５ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（０．５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_{2}$Ｏ（１６．８ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、２当量）を０℃で添加した。得られた混合物を０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＨＣｌ（３Ｍ）でｐＨ約３に酸性化した。水相をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１５ｍＬ）及びブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。濾過後、得られた混合物を減圧下で濃縮し、１－（２－エトキシエチル）－１－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－６－カルボン酸（２５ｍｇ、粗）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３７［Ｍ＋Ｈ］＋．

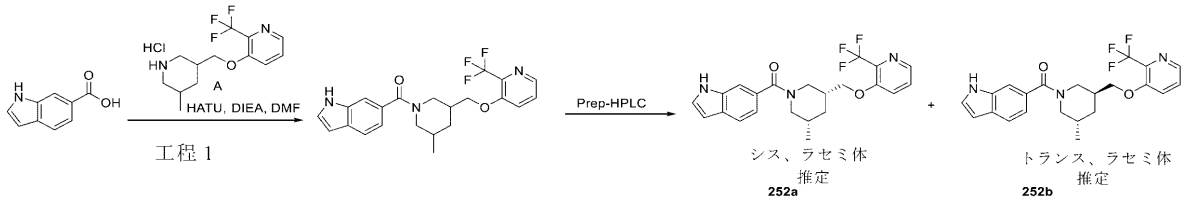
【０７０５】

工程２：（１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－カルボン酸（５０ｍｇ、０．２１２ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（６６．２ｍｇ、０．２５４ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順Ｅに従った。粗生成物を以下

の条件：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍを用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、（１－（２－エトキシエチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２０．７ｍｇ、２０．４％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．８４－８．７２（ｍ，１Ｈ），８．７０－８．５３（ｍ，１Ｈ），８．２６－８．１０（ｍ，１Ｈ），７．８０－７．５４（ｍ，２Ｈ），４．７２－４．５５（ｍ，３Ｈ），４．４２－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．９６－３．８４（ｍ，３Ｈ），３．５７－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．２０－１．０８（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４７９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｈ－インドール－６－イル）（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２５２ａ）及び（１Ｈ－インドール－６－イル）（（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２５２ｂ）

【化３３８】



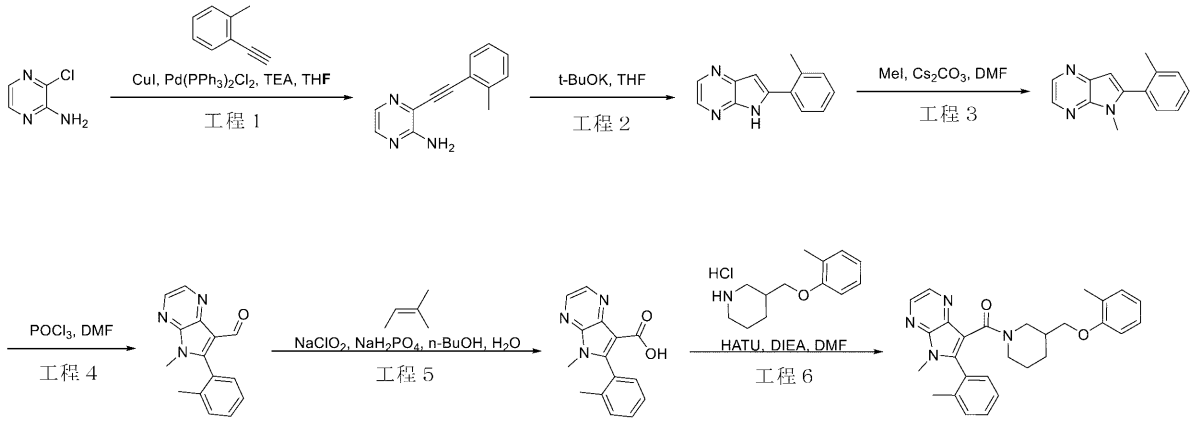
【０７０６】

工程１：（１Ｈ－インドール－６－イル）（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（８０ｍｇ、０．４９６ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（（５－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１６９．６８ｍｇ、０．５４６ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて、一般手順Ｅに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（１Ｈ－インドール－６－イル）（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（８０ｍｇ）を白色固体として得た。この生成物を以下の条件：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｆ－Ｐｈｅｎｙｌ　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ１９＊１５０ｍｍ　５μｍ，ｎ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：１０分で４０％Ｂから５５％Ｂ、５５％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：８．１３を用いて分取ＨＰＬＣによって更に精製した。これにより、（１Ｈ－インドール－６－イル）（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２５２ａ、推定構造、３９．０ｍｇ、１９．６％）及び（１Ｈ－インドール－６－イル）（（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２５２ｂ、推定構造、１３．６ｍｇ、１８．６％）を白色固体として得た。２５２ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１７（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．３０（ｍ，３Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．１３（ｓ，１Ｈ），２．２４（ｓ，１Ｈ），１．９０（ｓ，１Ｈ），１．８１－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．４６（ｍ，１Ｈ），０．８８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ

ｍ／ｚ：４１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．２５２ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．３２（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．９５－７．７０（ｄ，Ｊ＝２２．５　Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝３．３　Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝２．６　Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），２．１５（ｓ，１Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝１２．７　Ｈｚ，１Ｈ），１．７５（ｓ，１Ｈ），１．２５－０．７２（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－［５－メチル－６－（２－メチルフェニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニル］－３－（２－メチルフェノキシメチル）ピペリジン（２５３）

【化３３９】



【０７０７】

工程１：３－［２－（２－メチルフェニル）エチニル］ピラジン－２－アミン：３－クロロピラジン－２－アミン（１ｇ、７．７２ｍｍｏｌ、１当量）及び１－エチニル－２－メチルベンゼン（１．０８ｇ、９．２６ｍｍｏｌ、１．２当量）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＣｕＩ（０．１５ｇ、０．７７２ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＰｄ（ＰＰｈ３）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（０．５４ｇ、０．７７２ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＴＥＡ（３．２２ｍＬ、２３．１５７ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて８０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた混合物を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、３－［２－（２－メチルフェニル）エチニル］ピラジン－２－アミン（１．１２ｇ、６９．３％）が褐色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７０８】

工程２：６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：３－（２－フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン（１ｇ、５．１２２ｍｍｏｌ、１当量）及びｔ－ＢｕＯＫ（０．８６ｇ、７．６８３ｍｍｏｌ、１．５当量）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液を８０℃で３時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層を水（３×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４００ｍｇ、４０．０％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７０９】

工程３：５－メチル－６－（２－メチルフェニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン）：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の６－（２－メチルフェニル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２００ｍｇ、０．９５６ｍｍｏｌ、１当量）及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（９３４ｍｇ、２．８６８ｍｍｏｌ、３当量）の撹拌溶液に、室温でＭｅＩ（２０３ｍｇ、１．４３４ｍｍｏｌ、１．５当量）を滴下した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈

した。有機層を水（３×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、５－メチル－６－（２－メチルフェニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７１０】

工程４：５－メチル－６－（２－メチルフェニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド：５－メチル－６－（２－メチルフェニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２００ｍｇ、０．８９６ｍｍｏｌ、１当量）及び$POCl_3$（１ｍＬ）を含むＤＭＦ（２ｍＬ）の溶液を５０℃で１２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、５－メチル－６－（２－メチルフェニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（１６０ｍｇ、７１．０８％）を褐色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７１１】

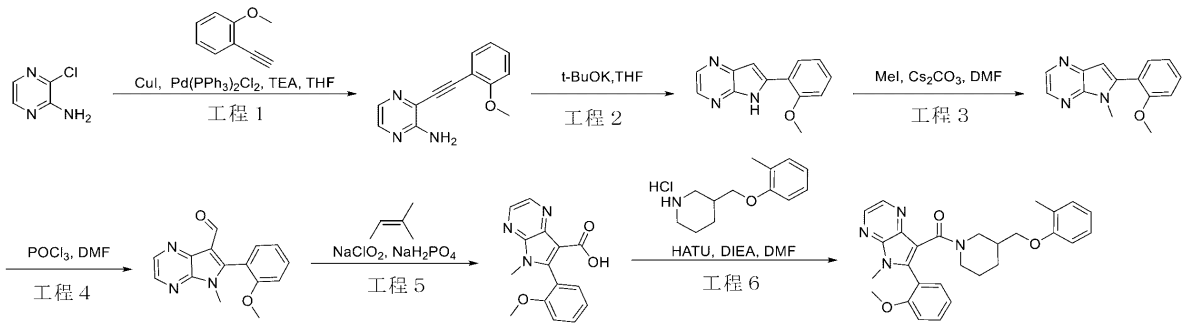
工程５：５－メチル－６－（２－メチルフェニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸：５－メチル－６－（２－メチルフェニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（２００ｍｇ、０．７９６ｍｍｏｌ、１当量）及び２－メチル－２－ブテン（１４０ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、２．５当量）のｎ－ＢｕＯＨ（２ｍＬ）／H_2O（０．４ｍＬ）中撹拌溶液に、NaH_2PO_4（５７３ｍｇ、４．７７ｍｍｏｌ、６当量）及び$NaClO_2$（１０７．９７ｍｇ、１．１９４ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。得られた混合物を５０℃で２時間撹拌した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、５－メチル－６－（２－メチルフェニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（１５０ｍｇ、７０．５％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７１２】

工程６：１－［５－メチル－６－（２－メチルフェニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニル］－３－（２－メチルフェノキシメチル）ピペリジン：５－メチル－６－（２－メチルフェニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３７４ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＡＴＵ（１５６．４８ｍｇ、０．４１１ｍｍｏｌ、１．１当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（１４５．０６ｍｇ、１．１２２ｍｍｏｌ、３当量）及び３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩（９９．３ｍｇ、０．４１１ｍｍｏｌ、１．１０当量）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、２０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、１－［５－メチル－６－（２－メチルフェニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニル］－３－（２－メチルフェノキシメチル）ピペリジン（３３ｍｇ、１９．４％）を淡黄色固体として得た。Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４５（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．４７－６．９３（ｍ，６Ｈ），６．８２－６．７９（ｍ，２Ｈ），４．３５－４．２２（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．８５（ｍ　２Ｈ），３．５０（ｓ，４Ｈ），２．９７－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．０７（ｍ，４Ｈ），１．８９－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６９（ｓ，１Ｈ），１．３８－１．２３（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

１－［６－（２－メトキシフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニル］－３－（２－メチルフェノキシメチル）ピペリジン（２５４）

【化３４０】



【０７１３】

工程１：３－［２－（２－メトキシフェニル）エチニル］ピラジン－２－アミン：３－クロロピラジン－２－アミン（１ｇ、７．７Ｃｍｍｏｌ、１当量）及び１－エチニル－２－メトキシベンゼン（１．２２ｇ、９．２６ｍｍｏｌ、１．２当量）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＣｕＩ（０．１５ｇ、０．７７ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．５６ｇ、０．７７２ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＴＥＡ（２．３４ｇ、２３．１ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて８０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、３－［２－（２－メトキシフェニル）エチニル］ピラジン－２－アミン（７００ｍｇ、４０．２６％）が褐色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７１４】

工程２：６－（２－メトキシフェニル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：３－［２－（２－メトキシフェニル）エチニル］ピラジン－２－アミン（１．５ｇ、６．６６ｍｍｏｌ、１当量）及びｔ－ＢｕＯＫ（１．１２ｇ、９．９９ｍｍｏｌ、１．５当量）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中溶液を８０℃で１３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、６－（２－メトキシフェニル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（６００ｍｇ、４０．０％）が黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７１５】

工程３：６－（２－メトキシフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の６－（２－メトキシフェニル）－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３００ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、１当量）及びCs_2CO_3（１３０２ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ、３当量）の撹拌溶液に、室温でＭｅＩ（２８４ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（４０×ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、６－（２－メトキシフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３００ｍｇ、９４．１４％）を褐色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７１６】

工程４：６－（２－メトキシフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の６－（２－メトキシフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３００ｍｇ、１．２５４ｍｍｏｌ、１当量）及び$POCl_3$（１．５ｍＬ）の溶液を５０℃で１２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物をＰＨ約８に塩基性化し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、６－（２－メトキシフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（２６０ｍｇ

、７７．５８％）を褐色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７１７】

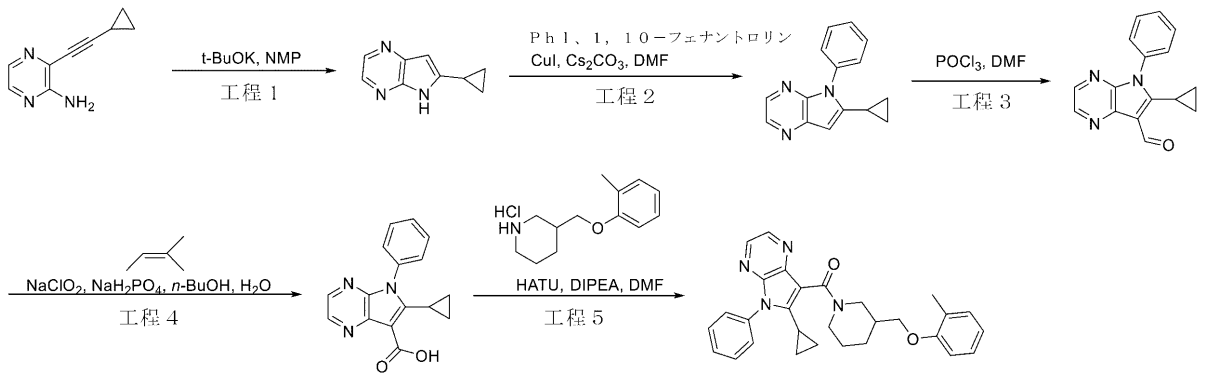
工程５：６－（２－メトキシフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸：６－（２－メトキシフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（２６０ｍｇ、０．９７３ｍｍｏｌ、１当量）及び２－メチル－２－ブテン（１７０．５６ｍｇ、２．４３３ｍｍｏｌ、２．５当量）のｎ－ＢｕＯＨ（３ｍＬ）／$Ｈ_2Ｏ$（０．５ｍＬ）中撹拌溶液に、$ＮａＨ_2ＰＯ_4$（７００．２３ｍｇ、５．８３８ｍｍｏｌ、６当量）及び$ＮａＣｌＯ_2$（１３１．９６ｍｇ、１．４６０ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。得られた混合物を５０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、６－（２－メトキシフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（２４０ｍｇ、８７．１％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０７１８】

工程６：１－［６－（２－メトキシフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニル］－３－（２－メチルフェノキシメチル）ピペリジン：６－（２－メトキシフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３５３ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＡＴＵ（１４７．６４ｍｇ、０．３８８ｍｍｏｌ、１．１当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（１３６．８７ｍｇ、１．０５９ｍｍｏｌ、３当量）及び３－（２－メチルフェノキシメチル）ピペリジン塩酸塩（１０２．４１ｍｇ、０．４２４ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－［６－（２－メトキシフェニル）－５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニル］－３－（２－メチルフェノキシメチル）ピペリジン（３６ｍｇ、２１．７％）を淡黄色固体として得た。$^{1}Ｈ$　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　８．５３－８．２０（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．１９－７．０１（ｍ，２Ｈ），７．０１－６．６６（ｍ，３Ｈ），４．３３（ｓ，１Ｈ），３．８０－３．７１（ｍ，５Ｈ），３．５９（ｓ，４Ｈ），２．９８－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｓ，１Ｈ），１．７８（ｓ，３Ｈ），１．４５－１．２４（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４７１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（６－シクロプロピル－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２５５）

【化３４１】



【０７１９】

工程１：６－シクロプロピル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：３－（シクロプ

ロピルエチニル）ピラジン－２－アミン（１．００ｇ、６．２８ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔ－ＢｕＯＫ（１．０６ｇ、９．４２ｍｍｏｌ、１．５０当量）のＮＭＰ（１０．０ｍＬ）中溶液を８０℃で１０時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（３×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／２）で溶出すると、６－シクロプロピル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（７００ｍｇ、７０．０％）が黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：１６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７２０】

工程２：６－シクロプロピル－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：６－シクロプロピル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３００ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ、１．００当量）及びヨードベンゼン（７６９ｍｇ、３．７７ｍｍｏｌ、２．００当量）を含むＤＭＦ（３．００ｍＬ）の撹拌溶液に、ＣｕＩ（３５．９ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ、０．１００当量）並びに１，１０フェナントロリン（６７．９ｍｇ、０．３７７ｍｍｏｌ、０．２００当量）及びCs_2CO_3（１８４２ｍｇ、５．６６ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて１２０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／１）で溶出すると、６－シクロプロピル－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３２０ｍｇ、７２．２％）が黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７２１】

工程３：６－シクロプロピル－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド：６－シクロプロピル－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３２０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、１．００当量）及び$POCl_3$（６２６ｍｇ、４．０７ｍｍｏｌ、３．００当量）を含むＤＭＦ（４．００ｍＬ）の溶液を、空気雰囲気下にて０℃で一晩撹拌した。反応物を室温で水でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／１）で溶出すると、６－シクロプロピル－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（２００ｍｇ、６０．０％）が白色固体として得られた。ＭＳｍ／ｚ：２６４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７２２】

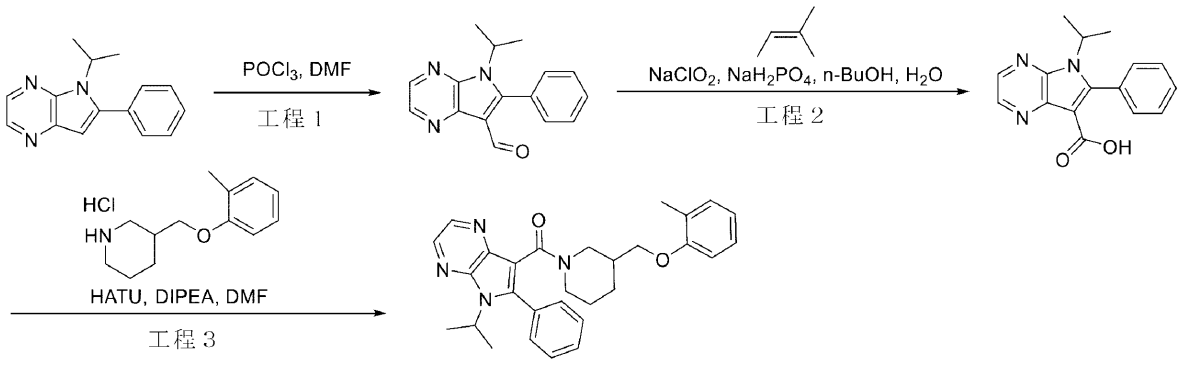
工程４：６－シクロプロピル－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸：６－シクロプロピル－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（２００ｍｇ、０．７６０ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－メチルブタ－２－エン（１３３ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ、２．５０当量）のｎ－ＢｕＯＨ（２．００ｍＬ）／H_2O（０．５００ｍＬ）中撹拌溶液に、NaH_2PO_4（５４７ｍｇ、４．５６ｍｍｏｌ、６．００当量）及び$NaClO_2$（１０３ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、１．５０当量）を添加した。得られた混合物を５０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈した。有機層を水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、６－シクロプロピル－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（１８０ｍｇ、８４．８％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７２３】

工程５：（６－シクロプロピル－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル－イル）ピペリジン－１－イル）メタノン：６－シクロプロピル－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３５８ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＡＴＵ（１５０ｍｇ、０．３９４ｍｍｏｌ、１．１０当量）のＤＭＦ（１．００ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（１３９ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、３．００当量）及び３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩（１０４ｍｇ、０．４３０ｍｍｏｌ、１．２０当量）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈した。有機層を水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（６－シクロプロピル－５－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（５０．０ｍｇ、２９．９％）を淡黄色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．３９（ｄｄ，Ｊ＝２８．３，２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，２．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５０（ｍ，５Ｈ），７．１７－６．７３（ｍ，４Ｈ），４．５４（ｄｄ，Ｊ＝５０．０，１２．７　Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．１２－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，１Ｈ），２．１２－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．７９（ｍ，３Ｈ），１．６３－１．３８（ｍ，４Ｈ），０．８１（ｄ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

（５－イソプロピル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２５６）

【化３４２】



【０７２４】

工程１：５－イソプロピル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド：５－イソプロピル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１００ｍｇ、０．４２１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び$POCl_3$（０．５００ｍＬ、１０．７ｍｍｏｌ、２５．５当量）を含むＤＭＦ（１．００ｍＬ）の溶液を５０℃で１２時間撹拌した。反応物を室温で水でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／１）で溶出すると、５－イソプロピル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（９０．０ｍｇ、８０．５％）が黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７２５】

工程２：５－イソプロピル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸：５－イソプロピル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

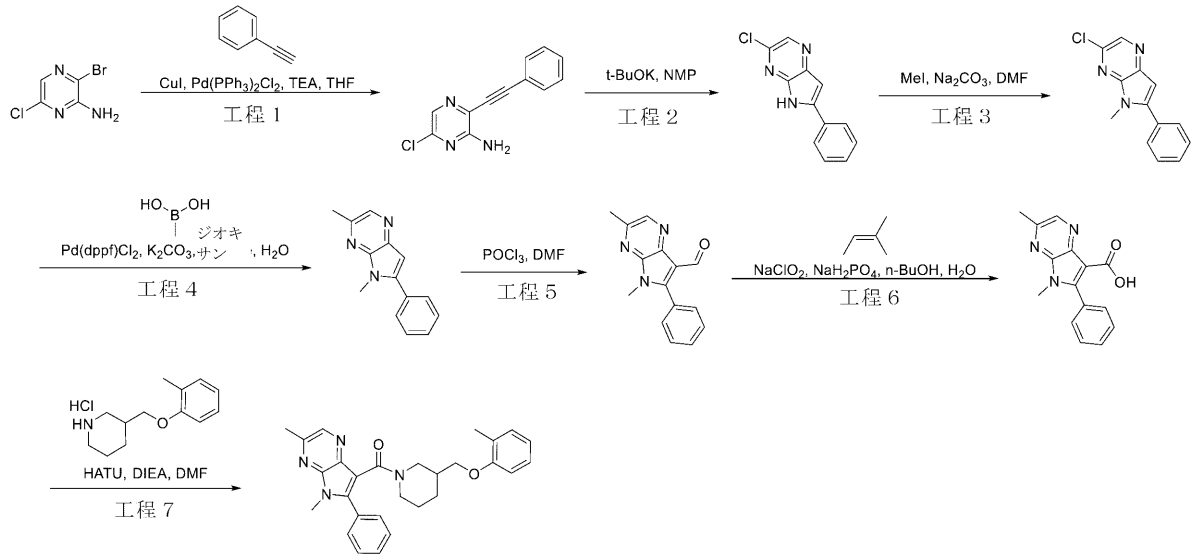
－７－カルバルデヒド（９０．００ｍｇ、０．３３９ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－メチルブタ－２－エン（５９．５ｍｇ、０．８４８ｍｍｏｌ、２．５００当量）のｎ－ＢｕＯＨ（１．００ｍＬ）／H_2O（０．２００ｍＬ）中撹拌溶液に、NaH_2PO_4（２４４ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ、６．００当量）及び$NaClO_2$（４６．０ｍｇ、０．５０９ｍｍｏｌ、１．５０当量）を添加した。得られた混合物を５０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、５－イソプロピル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（９０．０ｍｇ、９４．３％）を黄色固体として得た。ＭＳ ｍ／ｚ：２８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７２６】

工程３：（５－イソプロピル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：５－イソプロピル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（９０．０ｍｇ、０．３２０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＡＴＵ（１３４ｍｇ、０．３５２ｍｍｏｌ、１．１００当量）のＤＭＦ（１．００ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（１２４ｍｇ、０．９６０ｍｍｏｌ、３．００当量）及び３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩（９２．８ｍｇ、０．３８４ｍｍｏｌ、１．２０当量）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈した。有機層を水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（５－イソプロピル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（４０．０ｍｇ、２６．７％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４９－８．３９（ｍ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝１１．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝４８．９　Ｈｚ，５Ｈ），７．１８－６．９３（ｍ，２Ｈ），６．９２－６．７９（ｍ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｔ，Ｊ＝６．７　Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｔ，Ｊ＝１５．８　Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｔ，Ｊ＝９．５　Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．５７（ｍ，９Ｈ），１．４３（ｓ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

（３，５－ジメチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２５７）

【化３４３】



【０７２７】

工程１：６－クロロ－３－（フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン：３－ブロモ－６－クロロピラジン－２－アミン（１０００ｍｇ、４．８３ｍｍｏｌ、１当量）及びフェニルアセチレン（９８５ｍｇ、９．６６ｍｍｏｌ、２当量）、ＣｕＩ（９２．２ｍｇ、０．４８３ｍｍｏｌ、０．１当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（３５３ｍｇ、０．４８３ｍｍｏｌ、０．１当量）、ＴＥＡ（１．４６ｇ、２０．９ｍｍｏｌ、３当量）を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）の混合物を、不活性雰囲気下にて８０℃で２時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１／１）で溶出した。これにより、５－メチル－３－（２－フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン（１．００ｇ、９０．４％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７２８】

工程２：３－クロロ－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：ＮＭＰ（１０ｍＬ）中の５－メチル－３－（２－フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン（１．００ｇ、３．９４ｍｍｏｌ、１当量）及びｔ－ＢｕＯＫ（５３１ｍｇ、４．７３ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を、不活性雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。混合物を室温まで冷却した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、以下の条件を用い、逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で５％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、２－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（７００ｍｇ、７０．０％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７２９】

工程３：３－クロロ－５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：２－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（７００ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ、１当量）、ＭｅＩ（４３４ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ、１当量）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（２．００ｇ、６．１２ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（７ｍＬ）の混合物を、空気雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、以下の条件を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で５％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、３－クロロ－５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（６００ｍｇ、８０．６％）を白色固体として得た。ＭＳｍ／ｚ：２４４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７３０】
工程４：３，５－ジメチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：ジオキサン（６ｍＬ）中の３－クロロ－５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（６００ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ、１当量）及びメチルボロン酸（５９２ｍｇ、９．８８ｍｍｏｌ、４当量）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８９．５ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ、０．０５当量）及びNa_2CO_3（７８２ｍｇ、７．３８ｍｍｏｌ、３当量）をN_2雰囲気下で添加した。得られた混合物を８０℃に加熱し、一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（２×４０ｍＬ）及びブライン（１×４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝１／１で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、３，５－ジメチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４２０ｍｇ、７６．５％）を無色オイルとして得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７３１】
工程５：３，５－ジメチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド：$POCl_3$（４１１ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ、１．５当量）のＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、３，５－ジメチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４００ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で分割して添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて０℃で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）で約ｐＨ８に中和した水（２０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、３，５－ジメチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（２５０ｍｇ、５５．６％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

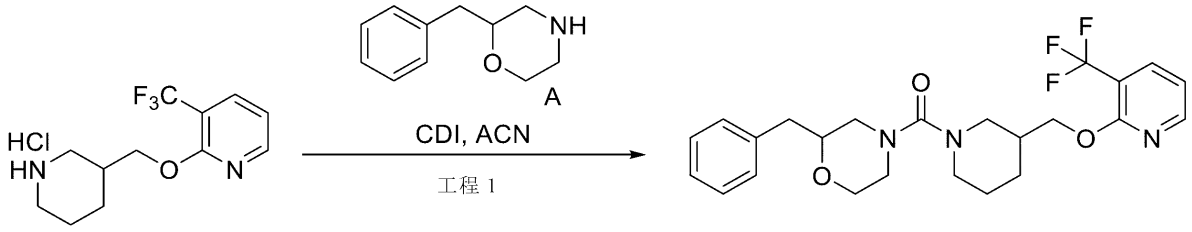
【０７３２】
工程６：３，５－ジメチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸：H_2O（１．００ｍＬ）中の３，５－ジメチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（２５０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液に、NaH_2PO_4（７２０ｍｇ、６．００ｍｍｏｌ、６．００当量）を空気雰囲気下、０℃で添加した。５分後、ｔ－ＢｕＯＨ（５．００ｍＬ）、２，３－ジメチルブター２－エン（２０８ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ、２．５０当量）及び$NaClO_2$（１６７ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ、１．５０当量）を添加した。１６時間後、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×１５ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、３，５－ジメチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（１５０ｍｇ、５６．０％）が白色固体として得られ、これを更に精製することなく使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７３３】
工程７：（３，５－ジメチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩（５６．７ｍｇ、０．４４９ｍｍｏｌ、１．２当量）及びＨＡＴＵ（８５ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ、１．２当量）の撹拌混合物に、ＤＩＥＡ（７２．５ｍｇ、６．０６ｍｍｏｌ、３当量）及び３，５－ジメチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（５０ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ、１．００当量）を０℃の不活性雰囲気下で分割して添加した。得られた混合物を、不活性雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を、以下の条件を用い、逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ、２０分で５％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、（３，５－ジメチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－

ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（３０ｍｇ、３５．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３４（ｄ，Ｊ＝４７．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．３６（ｍ，５Ｈ），７．２２－６．６７（ｍ，４Ｈ），４．５１－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．６１（ｍ，５Ｈ），３．６１－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．００－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．１７（ｓ，１Ｈ），１．９９－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．４７（ｓ，２Ｈ），１．４３－１．２０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５５．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（２－ベンジルモルホリノ）（３－（（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２５８）

【化３４４】

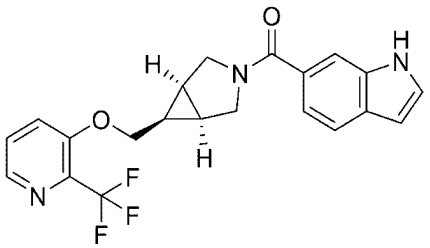


【０７３４】

２－ベンジルモルホリン（５０．０ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－３－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（７３．４ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＡＣＮ（１．５０ｍＬ）の撹拌混合物に、ＣＤＩ（４５．７ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ、１．００当量）を空気雰囲気下、室温で分割して添加した。得られた混合物を空気雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（２０分で０％から１００％の勾配）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、２－ベンジル－４－［３－（｛［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボニル］モルホリン（粗）が得られた。粗生成物を、以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｆ－Ｐｈｅｎｙｌ　ＯＢＤ　ｃｏｌｕｍｎ，１９＊２５０ｍｍ，５μｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：９分で４７％Ｂから６３％Ｂ、６３％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：８．４７；実行回数：０）を用いてＰｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製して、（２－ベンジルモルホリノ）（３－（（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（１０．９ｍｇ、７．８％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．２７－８．２６（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．１７（ｍ，３Ｈ），３．９３－３．７９（ｍ，３Ｈ），３．７３－３．５３（ｍ，４Ｈ），３．５１－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．６４（ｍ，４Ｈ），２．０２－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．２５（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４６４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

６－［（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル］－１Ｈ－インドール（２５９）

【化３４５】

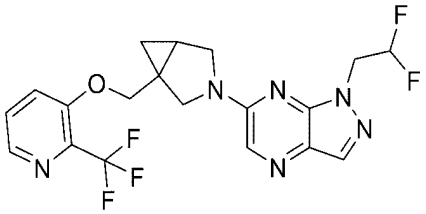


【０７３５】

１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（１６．４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及び（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｅに従い、６－［（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル］－１Ｈ－インドール（１５ｍｇ、３７％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１９（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝２．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，２Ｈ），６．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄｄｄ，Ｊ＝３．０，１．９，０．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｔ，Ｊ＝９．６　Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝９．４　Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｄ，Ｊ＝１２．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｄ，Ｊ＝１２．５　Ｈｚ，１Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝１１．１　Ｈｚ，１Ｈ），１．９４－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｐ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－１－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２６０）

【化３４６】



【０７３６】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル１－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル１－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－オール（３８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ａに従い、ｔｅｒｔ－ブチル１－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１１０ｍｇ、１３０％、粗）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７３７】

工程２：１－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル１－（｛［２－

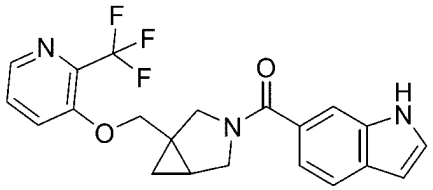
（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１１０ｍｇ、１ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物１－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（１００ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７３８】

工程３：３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－１－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン：２１－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２２．３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従い、３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－１－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（１１ｍｇ、２５％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２８（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｔ，Ｊ＝３．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔｄ，Ｊ＝１５．０，３．９　Ｈｚ，２Ｈ），４．４７－４．３８（ｍ，２Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝１０．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝１０．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝１４．８，９．１　Ｈｚ，２Ｈ），１．８５（ｄｔ，Ｊ＝８．５，４．３　Ｈｚ，１Ｈ），１．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．２，４．９　Ｈｚ，１Ｈ），０．６５（ｔ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

６－［１－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル］－１Ｈ－インドール（２６１）

【化３４７】



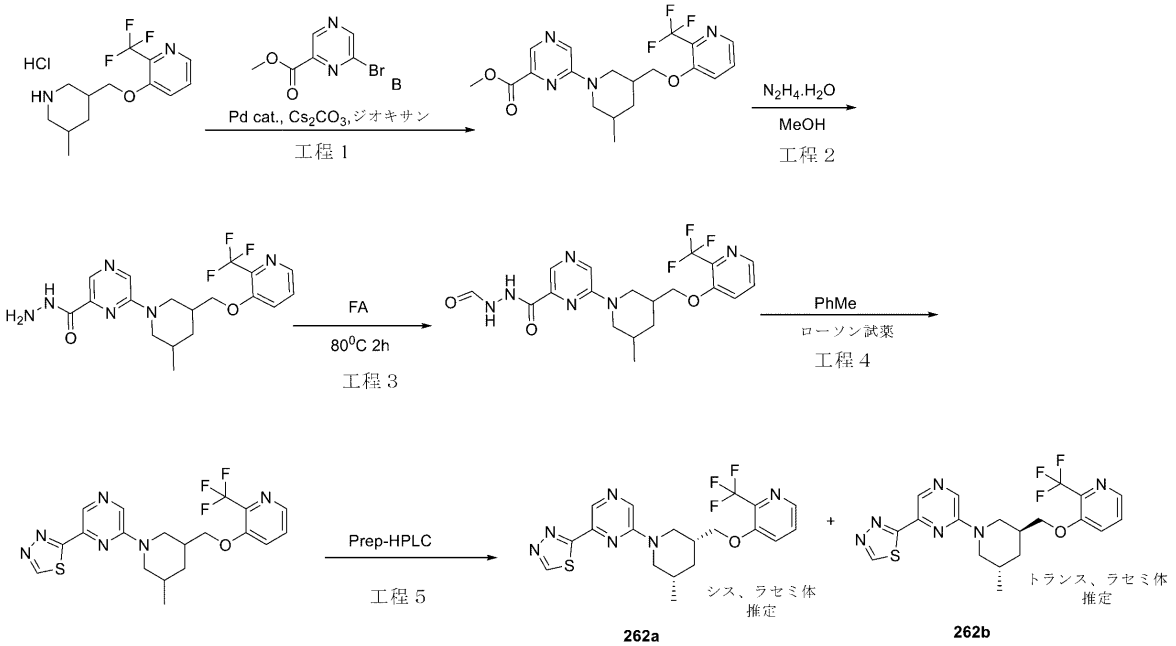
【０７３９】

１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（１６．４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及び１－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｅに従い、６－［１－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボニル］－１Ｈ－インドール（９ｍｇ、２２％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２８（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝１５．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｔ，Ｊ＝２７．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝２．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｄｄｄ，Ｊ＝３．０，１．９，０．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．１２（ｄｄ，Ｊ＝６２．７，１１．５　Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．４０（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｄ，Ｊ＝１９．７　Ｈｚ，１Ｈ），０．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．１，５．０　Ｈｚ，１Ｈ），０．５０（ｔ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０２．２［

Ｍ＋Ｈ］＋．

２－（６－（（３Ｓ、５Ｒ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（２６２ａ）及び２－（６－（（３Ｓ、５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（２６２ｂ）

【化３４８】



【０７４０】

工程１：メチル６－（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキシラート：メチル６－ブロモピラジン－２－カルボキシラート（１３２ｍｇ、０．６１１ｍｍｏｌ、１．０当量）並びに１６１２８９１－２９－８（５１．４ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ、０．１当量）及びCs_2CO_3（５９７ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、３当量）を含むジオキサン（２ｍＬ）の溶液に、３－（（５－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１９０ｍｇ、０．６１１ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。得られた混合物を１００Ｃで２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、メチル６－（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキシラート（６０ｍｇ、２３．９％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４１１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７４１】

工程２：６－（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボヒドラジド：メチル６－（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキシラート（６０ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）中撹拌溶液に、ヒドラジン水和物（９８％、１ｍＬ）を０℃で滴下した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分で５％～１００％の

勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、６－（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボヒドラジド（４０ｍｇ、６６．７％）を黄色半固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７４２】

工程３：Ｎ’－ホルミル－６－（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボヒドラジド：６－（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボヒドラジド（４０ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ、１当量）のギ酸（１ｍＬ）中撹拌溶液に。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、Ｎ’－ホルミル－６－（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボヒドラジド（２８ｍｇ、６３．２％）を黄色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

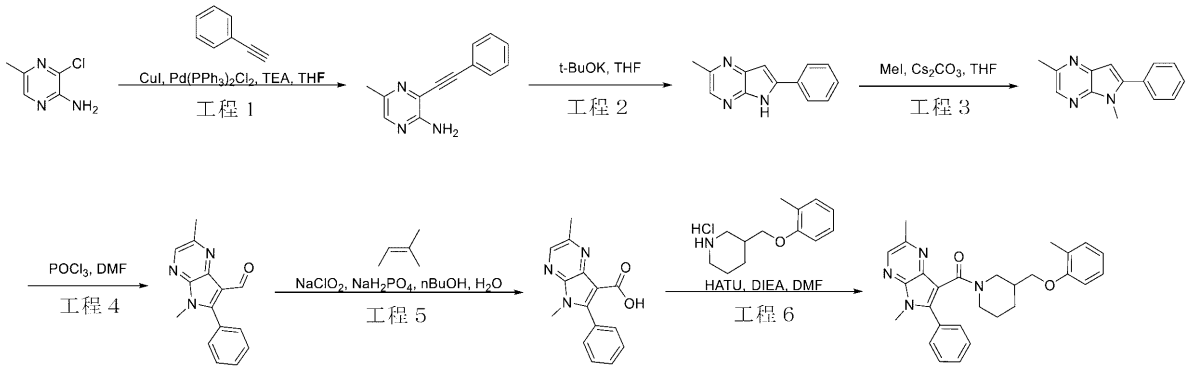
【０７４３】

工程４：２－（６－（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール：Ｎ’－ホルミル－５－［３－メチル－５－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボヒドラジド（２８ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ、１当量）のメチルベンゼン（１ｍＬ）中撹拌溶液に、ローソン試薬（１５．５ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ、０．６当量）を添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、２－（６－（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（１６ｍｇ）を黄色固体として得た。この生成物を以下の条件：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｆ－Ｐｈｅｎｙｌ　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ１９＊１５０ｍｍ　５μｍ，ｎ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：７分で４５％Ｂから５７％Ｂ、５７％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：７．５８を用いて分取ＨＰＬＣによって更に精製した。これにより、２－（６－（（３Ｓ、５Ｒ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１、３，４－チアジアゾール（２６２ａ、推定構造、７．７ｍｇ、２１．１％）及び２－（６－（（３Ｓ、５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１、３，４－チアジアゾール（２６２ｂ、推定構造、７．１ｍｇ、１３．８％）を白色固体として得た。２６２ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　９．４３（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．５１（ｍ，１Ｈ），４．１４－３．９６（ｍ，４Ｈ），２．７６－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｄ，Ｊ＝３．９　Ｈｚ，１Ｈ），１．９１－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｓ，１Ｈ），１．１９（ｓ，１Ｈ），０．９８－０．９４（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４３７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．２６２ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　９．３９（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．６　Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－４．０５（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．６０（ｍ，１

Ｈ），３．１６－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．３３（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５１（ｍ，１Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ）：４３７．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

（２，５－ジメチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２６３）

【化３４９】



【０７４４】

工程１：５－メチル－３－（フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン：３－クロロ－５－メチルピラジン－２－アミン（１０００ｍｇ、６．９６ｍｍｏｌ、１当量）及びフェニルアセチレン（１．４２ｇ、１４．０ｍｍｏｌ、２当量）、ＣｕＩ（１３２ｍｇ、０．６９７ｍｍｏｌ、０．１当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（４８９ｍｇ、０．６９７ｍｍｏｌ、０．１当量）、ＴＥＡ（２１２ｇ、２０．９ｍｍｏｌ、３当量）を含むＴＨＦ（８ｍＬ）の混合物を、不活性雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１／１）で溶出した。これにより、５－メチル－３－（２－フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン（１．１２ｇ、７６．８％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２１０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７４５】

工程２：２－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：ＴＨＦ（５ｍＬ）中の５－メチル－３－（２－フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン（１．１２ｇ、５．３５ｍｍｏｌ、１当量）及びｔ－ＢｕＯＫ（０．７２０ｇ、６．４２ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を、不活性雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。混合物を室温まで冷却した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、以下の条件を用い、逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で５％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、２－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（７８０ｍｇ、６９．６％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２１０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７４６】

工程３：２，５－ジメチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：２－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（７８０ｍｇ、３．７２ｍｍｏｌ、１当量）、ＭｅＩ（５２．９ｍｇ、０．３７３ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（２．４３ｇ、７．４５ｍｍｏｌ、２当量）を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）の混合物を、空気雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、以下の条件を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で５％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、２，５－ジメチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４７０ｍｇ、５６．４％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２２４［Ｍ＋Ｈ］＋．

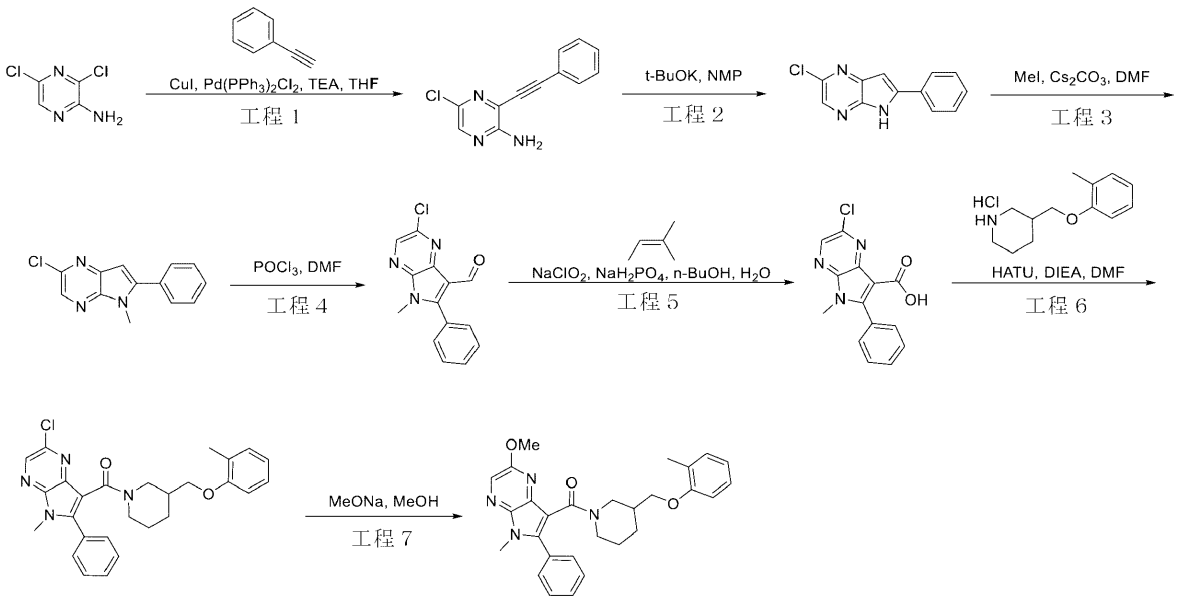
【０７４７】
工程４：２，５－ジメチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド：$POCl_3$（２０６ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、１．５当量）を含むＤＭＦ（３ｍＬ）の撹拌溶液に、２，５－ジメチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２００ｍｇ、０．８９６ｍｍｏｌ、１当量）を分割して０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて０℃で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）で約ｐＨ８に中和した水（２０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、２，５－ジメチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（１８０ｍｇ、７６．０％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７４８】
工程５：２，５－ジメチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸：２，５－ジメチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（１８０ｍｇ、０．７１７ｍｍｏｌ、１．００当量）のH_2O（１．００ｍＬ）中撹拌溶液に、NaH_2PO_4（５１６ｍｇ、４．３０ｍｍｏｌ、６．００当量）を空気雰囲気下、０℃で添加した。５分後、ｔ－ＢｕＯＨ（５．００ｍＬ）、２，３－ジメチルブタ－２－エン（１５０ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ、２．５０当量）及び$NaClO_2$（９７．２ｍｇ、０．８６７ｍｍｏｌ、１．５０当量）を添加した。１６時間後、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×１５ｍＬ）及び食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、７－ブロモ－４－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸（１１５ｍｇ、６０．０％）が白色固体として得られ、これを更に精製することなく使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７４９】
工程６：（２，５－ジメチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩（９２．１ｍｇ、０．４４９ｍｍｏｌ、１．２当量）及びＨＡＴＵ（１７０ｍｇ、０．４４９ｍｍｏｌ、１．２当量）の撹拌混合物に、ＤＩＥＡ（１４５ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、３当量）及び２，５－ジメチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３７４ｍｍｏｌ、１．００当量）を０℃の不活性雰囲気下で分割して添加した。得られた混合物を、不活性雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を、以下の条件を用い、逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中ＡＣＮ、２０分で５％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（２，５－ジメチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（１１２ｍｇ、６３．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４１－８．１１（ｍ，１Ｈ），７．７１－７．３６（ｍ，５Ｈ），７．１８－６．８１（ｍ，３Ｈ），６．８１－６．６７（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．２７（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．６６（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．４５（ｍ，１Ｈ），２．９７－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．５９（ｓ，１Ｈ），２．５４（ｓ，２Ｈ），２．１８（ｓ，１Ｈ），１．９１－１．５４（ｍ，３Ｈ），１．５１（ｓ，２Ｈ），１．４１－１．２２（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５５．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

（２－メトキシ－５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２６４）

【化３５０】



【０７５０】

工程１：５－クロロ－３－（フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン：３，５－ジクロロピラジン－２－アミン（１．００ｇ、６．１０ｍｍｏｌ、１当量）及びフェニルアセチレン（１．２５ｇ、１２．２ｍｍｏｌ、２当量）、ＣｕＩ（１１７ｍｇ、０．６１０ｍｍｏｌ、０．１当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（４２８ｍｇ、０．６１０ｍｍｏｌ、０．１当量）、ＴＥＡ（１．８５ｇ、１８．３ｍｍｏｌ、３当量）を含むＴＨＦ（１５ｍＬ）の混合物を、空気雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。混合物を室温まで冷却した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、以下の条件を用い、逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で５％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、５－クロロ－３－（２－フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン（８００ｍｇ、５７．１％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３０［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^+$．

【０７５１】

工程２：２－クロロ－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：５－クロロ－３－（２－フェニルエチニル）ピラジン－２－アミン（８００ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ、１当量）及びｔ－ＢｕＯＫ（７８２ｍｇ、６．９７ｍｍｏｌ、２当量）を含むＮＭＰ（５ｍＬ）の混合物を、空気雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。混合物を室温まで冷却した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で５％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、２－クロロ－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（５６０ｍｇ、７０．０％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７５２】

工程３：２－クロロ－５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン：２－クロロ－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（５６０ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ、１当量）及びＭｅＩ（３４．６ｍｇ、０．２４４ｍｍｏｌ、０．１当量）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１．５９ｍｇ、４．８８ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（４ｍＬ）の混合物を、空気雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相

、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、２－クロロ－５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４５０ｍｇ、７５．７％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０７５３】

工程４：２－クロロ－５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド：$POCl_3$（２０６ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、１．５当量）のＤＭＦ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、２，５－ジメチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２１８ｍｇ、０．８９６ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で分割して添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて０℃で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）で約ｐＨ８に中和した水（２０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、２，５－ジメチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（１９５ｍｇ、７６．０％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０７５４】

工程５：２－クロロ－５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸：２，５－ジメチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルバルデヒド（１９５ｍｇ、０．７１７ｍｍｏｌ、１．００当量）のH_2O（１．００ｍＬ）中撹拌溶液に、NaH_2PO_4（５１６ｍｇ、４．３０ｍｍｏｌ、６．００当量）を空気雰囲気下、０℃で添加した。５分後、ｔ－ＢｕＯＨ（５．００ｍＬ）、２，３－ジメチルブタ－２－エン（１５０ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ、２．５０当量）及び$NaClO_2$（９７．２ｍｇ、０．８６７ｍｍｏｌ、１．５０当量）を添加した。１６時間後、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×１５ｍＬ）及び食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、７－ブロモ－４－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸（１９０ｍｇ、９２．０％）が白色固体として得られ、これを更に精製することなく使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２８８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０７５５】

工程６：（２－クロロ－５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：２－クロロ－５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（１９０ｍｇ、０．６６０ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩（１７５ｍｇ、０．７２６ｍｍｏｌ、１．１当量）、ＨＡＴＵ（３０１ｍｇ、０．７９２ｍｍｏｌ、１．２０当量）、ＤＩＥＡ（２５６ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ、３当量）を含むＤＭＦ（２ｍＬ）の混合物を、空気雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、以下の条件を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水（０．１％ＦＡ）中のＭｅＣＮ、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－｛２－クロロ－５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニル｝－３－（２－メチルフェノキシメチル）ピペリジン（１３０ｍｇ、４１．４％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

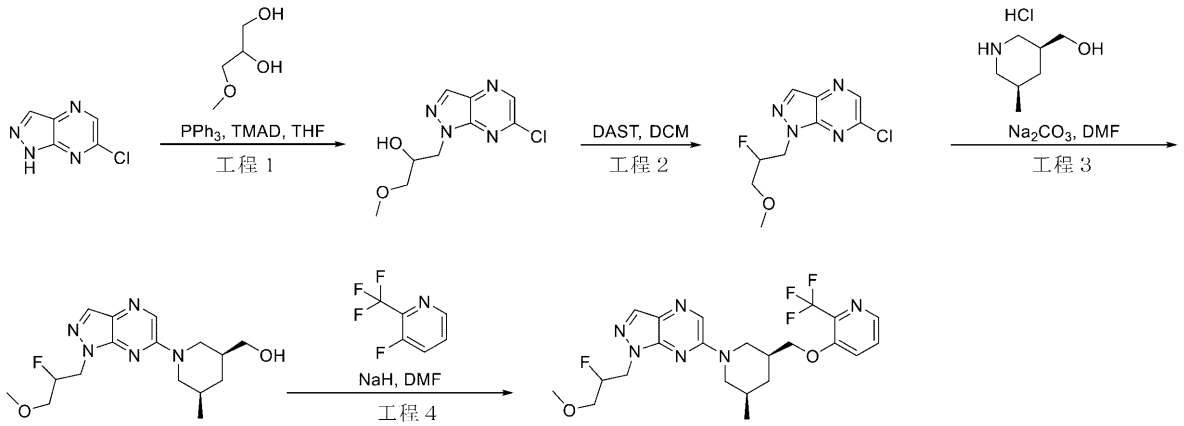
【０７５６】

工程７：（２－メトキシ－５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：１－｛２－クロロ－５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニル｝－３－（２－メチルフェノキシメチル）ピペリジン（５５．０ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ、１当量）のCH_3OH（２．７５ｍＬ、６８．１ｍｍｏｌ、５８７当量

）中撹拌混合物にナトリウムメトキシド（１．１０ｍＬ、２０．４ｍｍｏｌ、１７６当量）を０℃で分割して添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて０℃で３時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で５％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－｛２－メトキシ－５－メチル－６－フェニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニル｝－３－（２－メチルフェノキシメチル）ピペリジン（４３．２ｍｇ、７４．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０７－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．４３（ｍ，５Ｈ），７．１７－６．７１（ｍ，４Ｈ），４．３８－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８０（ｍ，５Ｈ），３．７５－３．６９（ｍ，３Ｈ），３．５９－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．１０－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．２１－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｓ，２Ｈ），１．４４－１．２０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５５．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２－フルオロ－３－メトキシプロピル）－６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２６５）

【化３５１】



【０７５７】

工程１：１－（６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）－３－メトキシプロパン－２－オール：ＴＨＦ（３ｍＬ）中の６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２００ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、１当量）、３－メトキシプロパン－１，２－ジオール（２７４ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ、２当量）、ＰＰｈ$_{3}$（４０７ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ、１．２当量）の撹拌混合物に、ＴＭＡＤ（２６７ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で少しずつ添加した。得られた混合物を５０℃に加温し、一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／１）で溶出すると、１－（６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）－３－メトキシプロパン－２－オール（７０ｍｇ、２２．３％）が黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７５８】

工程２：６－クロロ－１－（２－フルオロ－３－メトキシプロピル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：１－｛６－クロロピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル｝－３－メトキシプロパン－２－オール（５０ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＤＡＳＴ（１６６ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ、５当量）を０℃で滴下した。混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒を真空中で除去した。残渣をＰｒｅ

ｐ－ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝２／３）によって精製して、６－クロロ－１－（２－フルオロ－３－メトキシプロピル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３５ｍｇ、６９．４％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７５９】

工程３：（（３Ｓ，５Ｒ）－１－（１－（２－フルオロ－３－メトキシプロピル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール：１－（６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－１－イル）－３－メトキシプロパン－２－オール（３５ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）中撹拌溶液に、（（３Ｓ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール塩酸塩（２３．７０ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ、１当量）及びNa_2CO_3（４５．５ｍｇ、０．４２９ｍｍｏｌ、３当量）を室温で順次添加した。混合物を５０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１×２０ｍＬ）及びブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥＡ／ＰＥ（１／１）で溶出することにより、（（３Ｓ，５Ｒ）－１－（１－（２－フルオロ－３－メトキシプロピル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（２０ｍｇ、４１．４３％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

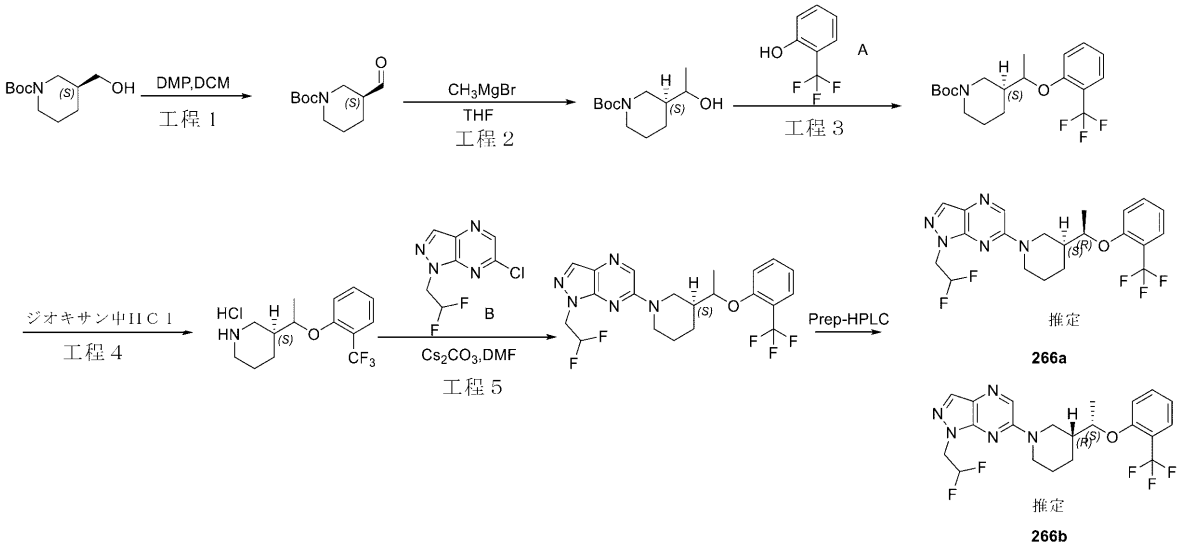
【０７６０】

工程４：１－（２－フルオロ－３－メトキシプロピル）－６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：（（３Ｓ，５Ｒ）－１－（１－（２－フルオロ－３－メトキシプロピル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（２０ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＭＦ（１ｍＬ）の溶液に、ＮａＨ（２．８５ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ、２当量）を不活性雰囲気下にて０℃で分割して添加した。混合物をこの温度で３０分間反応させた。次いで、混合物に、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（１９．５ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ、２当量）をワンポットで添加した。反応物を室温まで温め、１６時間反応させた。反応物を０℃で１０ｍＬの水によってクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を除去した後、残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、２０分で３５％～８０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（２－フルオロ－３－メトキシプロピル）－６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１５ｍｇ、５２．４５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４３（ｄ，Ｊ＝１．０　Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｍ．５．２２－４．９６，１Ｈ），４．８６（４．９３－４．７９，１Ｈ），４．６７－４．３２（ｍ，３Ｈ），４．２７－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），２．８０－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．０８（ｑ，Ｊ＝１２．２　Ｈｚ，１Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝６．５　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（Ｓ）－３－（（Ｒ）－１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２６６ａ）及び１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１

－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２６６ｂ）

【化３５２】



【０７６１】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－ホルミルピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチルｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２ｇ、９．２９ｍｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（２０ｍＬ）の撹拌溶液に、ＤＭＰ（４．７３ｇ、１１．１ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、（３Ｓ）－３－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３ｇ、６５．６％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２１４［Ｍ＋Ｈ］＋

【０７６２】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－（１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－ホルミルピペリジン－１－カルボキシラート（１．３ｇ、６．０９ｍｍｏｌ、１当量）を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）の撹拌溶液に、CH_3MgBr（２．４４ｍＬ、７．３１ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で滴下した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応物を、飽和NH_4Cl（水溶液）（１０ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１ｘ２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、（３Ｒ）－３－（１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７００ｍｇ、５０．０％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３０［Ｍ＋Ｈ］＋

【０７６３】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－（１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－（１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（７００ｍｇ、３．０５ｍｍｏｌ、１当量）、２－（トリフルオロメチル）フェノール（５４４ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ、１．１当量）及びPPh_3（１２００ｍｇ、４．５７ｍｍｏｌ、１．５当量）を含むＴＨＦ（６ｍＬ）の撹拌混合物に、ＴＭＡＤ（７８８ｍｇ、４．５７ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で少しずつ添加した。得られた混合物を室温に加温し、室温で一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を減圧下で濃縮

した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／２）で溶出すると、（３Ｓ）－３－（１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３３０ｍｇ、２８．９％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３７４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７６４】

工程４：（３Ｓ）－３－（１－（２－（（ジフルオロ－ｌ３－メチル）－ｌ２－フルオロニル）フェノキシ）エチル）ピペリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－（１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３３０ｍｇ、０．８８４ｍｍｏｌ、１当量）を、ジオキサン（３ｍＬ）中のＤＣＭ（３ｍＬ）／ＨＣｌ（ガス）に溶解した。混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒を除去した後、粗生成物（３Ｓ）－３－（１－（２－（（ジフルオロ－ｌ３－メチル）－ｌ２－フルオロアニル）フェノキシ）エチル）ピペリジン塩酸塩（２００ｍｇ）を更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７６５】

工程５：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｓ）－３－（１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：（３Ｓ）－３－（１－（２－（（ジフルオロ－ｌ３－メチル）－ｌ２－フルオロニル）フェノキシ）エチル）ピペリジン塩酸塩（２００ｍｇ、０．６４４ｍｍｏｌ、１当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１５４ｍｇ、０．７０８ｍｍｏｌ、１．１当量）及びCs_2CO_3（６２９ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ、３当量）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液を１００℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｓ）－３－（１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（７０ｍｇ）を白色固体として得た。この生成物を以下の条件：カラム：Ｌｕｘ　５ｕｍ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、２．１２＊２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＤＥＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：２０分で６０％Ｂから６０％Ｂ；波長：１９８／２５２ｎｍ；ＲＴ１（分）：１８；ＲＴ２（分）：１９；試料溶媒：ＭｅＯＨ－ＨＰＬＣ；注入量：０．２ｍＬを用いたキラルＨＰＬＣによって更に精製した。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（Ｓ）－３－（（Ｒ）－１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２６６ａ、１５ｍｇ、２１．４％）を無色油として、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２６６ｂ、１０ｍｇ、１４．２％）を淡黄色固体として得た。

【０７６６】

２６６ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，１Ｈ），６．５４－６．２２（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．５４（ｍ，４Ｈ），４．４１（ｄ，Ｊ＝１３．５　Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｔ，Ｊ＝１１．４　Ｈｚ，１Ｈ），３．０１－２．９２（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．５９－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．０　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

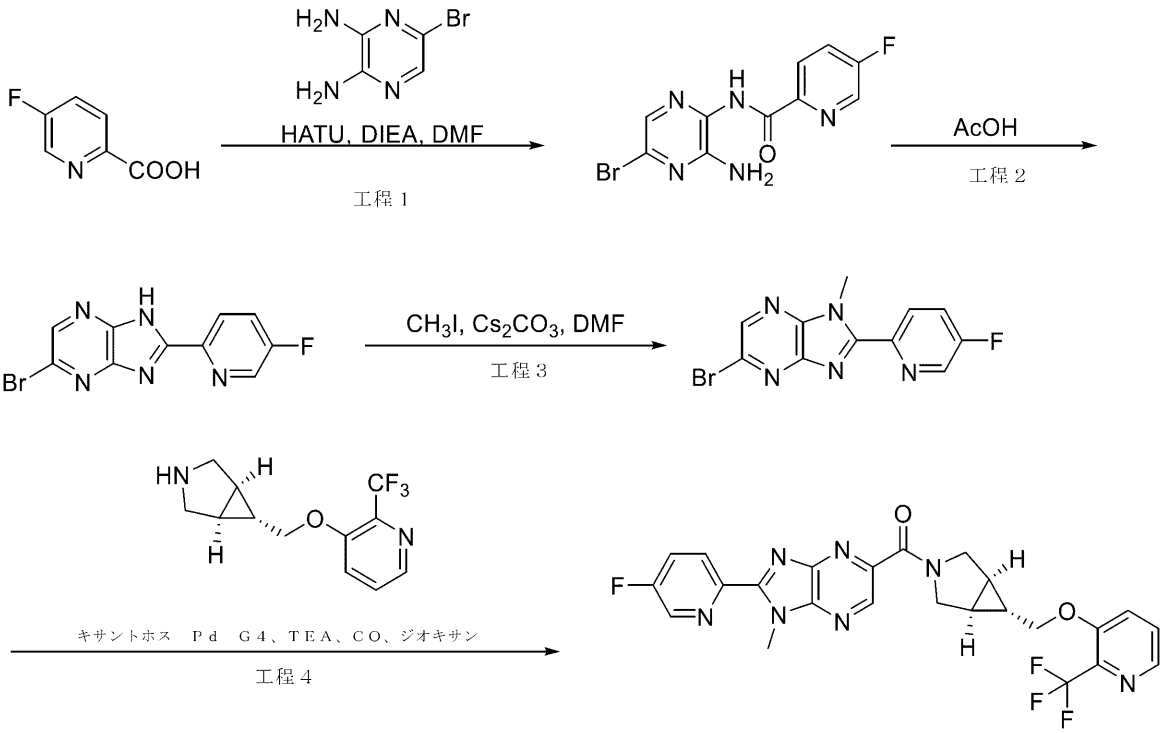
【０７６７】

２６６ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．３８（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，１Ｈ），６．５５－６．２２（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．５４（ｍ，４Ｈ），４．４１（ｄ，Ｊ＝１３．４　Ｈｚ，１Ｈ），

３．１３－２．９２（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．１　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５６．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン（２６７）

【化３５３】



【０７６８】

工程１：Ｎ－（３－アミノ－５－ブロモピラジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド：５－フルオロピリジン－２－カルボン酸（１．５ｇ、１０．６ｍｍｏｌ、１当量）、５－ブロモピラジン－２，３－ジアミン（３．２１ｇ、１７．０ｍｍｏｌ、１．６当量）、ＨＡＴＵ（６．０６ｇ、１５．９ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＤＩＰＥＡ（２．７５ｇ、２１．３ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（１０ｍＬ）の溶液を７０℃で２日間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、Ｎ－（３－アミノ－５－ブロモピラジン－２－イル）－５－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（１．２ｇ、３６．２％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７６９】

工程２：５－ブロモ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン：Ｎ－（３－アミノ－５－ブロモピラジン－２－イル）－５－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（１．２ｇ、３．８４ｍｍｏｌ、１当量）のＡｃＯＨ（１０ｍＬ）溶液を１００℃で３日間撹拌した。反応物を０℃で、Na_2CO_3（水溶液）でクエンチした。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、５－ブロモ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（３００ｍｇ、２６．５％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２９４［

Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７７０】

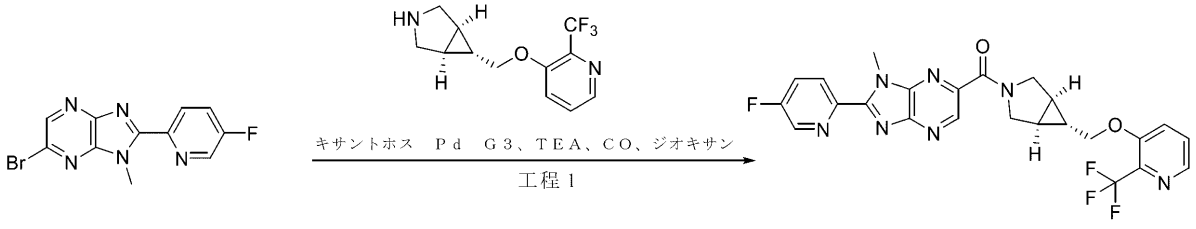
工程３．５－ブロモ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン：５－ブロモ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（３００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１当量）、CH_3I（１５９ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、１．１当量）及びCs_2CO_3（６６５ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（５ｍＬ）の溶液を室温で一晩撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。ＭＳ　ｍ／ｚ：３０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７７１】

工程４．（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン：５－ブロモ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（４０ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ、１当量）、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（３３．５ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ、１当量）、キサントホスＰｄ　Ｇ４（１２．５ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＴＥＡ（２６．３ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ、２当量）のジオキサン（２ｍＬ）溶液を、一酸化炭素雰囲気下、５０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して不純な生成物を得た。これを以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン（８ｍｇ１２．０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．８７（ｄ，Ｊ＝２．９　Ｈｚ，１Ｈ），８．８２（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄｄ，Ｊ＝８．９，４．６　Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝４．４　Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｔｄ，Ｊ＝８．７，２．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，３Ｈ），４．２３－４．１１（ｍ，２Ｈ），４．０２－３．９１（ｍ，３Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，４．０　Ｈｚ，１Ｈ），１．８７－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．１８－１．０８（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５１３．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン（２６８）

【化３５４】



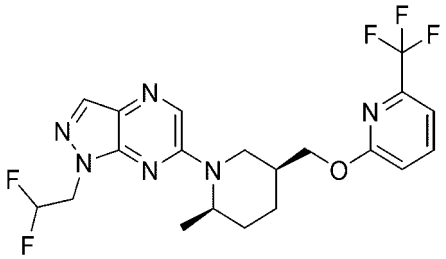
【０７７２】

２－｛６－ブロモ－１－メチルイミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル｝－５－フ

ルオロピリジン（４０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（２６．４ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、２当量）、キサントホスＰｄＧ３（１２．５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、０．１当量）及び（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（３３．６ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（３ｍＬ）中溶液を、一酸化炭素雰囲気下にて５０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して不純な生成物を得た。これを以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－５－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メタノン（８ｍｇ、１１．６０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．９５－８．８４（ｍ，２Ｈ），８．５５（ｄｄ，Ｊ＝８．９，４．６　Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝４．４　Ｈｚ，１Ｈ），８．１１－８．０１（ｍ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｓ，３Ｈ），４．２２－４．１２（ｍ，２Ｈ），４．０６－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝１１．６　Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．５７（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．１７－１．１４（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５１４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２６９）

【化３５５】



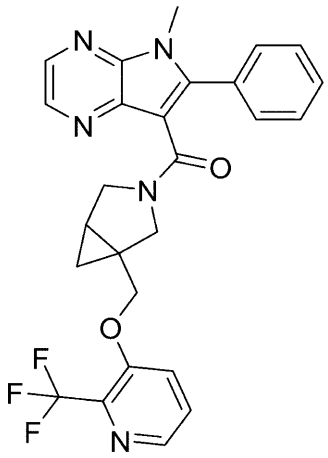
【０７７３】

（（３Ｓ，６Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（３０．０ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－フルオロ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（２３．９ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ、１．５０当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２４．０ｍｇ、５４．６％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４５（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），８．０２－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．５７－６．２８（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．５０（ｍ，３Ｈ），４．４０－４．２２（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．

２２－１．２０（ｄ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

３－｛５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニル｝－１－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２７０）

【化３５６】

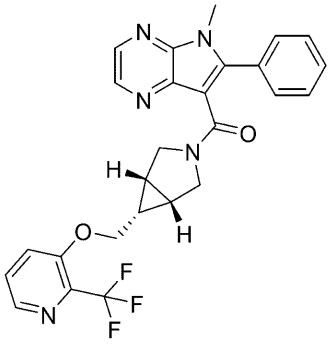


【０７７４】

５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（２０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及び１－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２０．４ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｅに従い、３－｛５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニル｝－１－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２２ｍｇ、５６％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．５１（ｄ，Ｊ＝２．６　Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｔ，Ｊ＝２．５　Ｈｚ，１Ｈ），８．２８－８．２５（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．４９（ｍ，４Ｈ），７．４７－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｓ，１Ｈ），４．０４（ｔ，Ｊ＝９．５　Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｄ，Ｊ＝９．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．５７－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，４．０　Ｈｚ，１Ｈ），１．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．３，４．２　Ｈｚ，１Ｈ），０．８４（ｔ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，１Ｈ），０．４２（ｔ，Ｊ＝４．９　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４９４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３－｛５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニル｝－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２７１）

【化３５７】

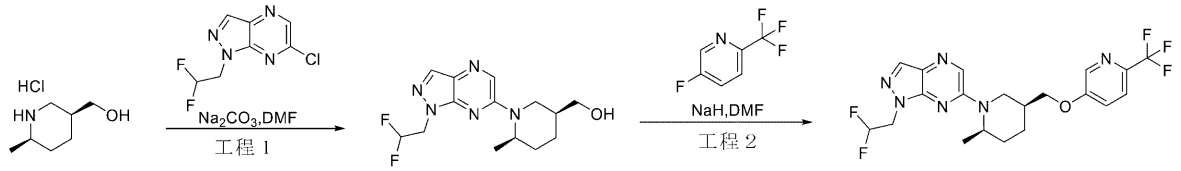


【０７７５】

５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボン酸（２０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及び（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｅに従い、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３－｛５－メチル－６－フェニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニル｝－６－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（１０ｍｇ、２０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３３－８．２７（ｍ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝２．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１．８　Ｈｚ，３Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，７．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，８．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．６７（ｄ，Ｊ＝１２．８　Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．４７（ｄ，Ｊ＝１１．１　Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｄｄ，Ｊ＝７．８，５．０　Ｈｚ，１Ｈ），１．８３（ｔｄ，Ｊ＝７．７，５．１　Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｐ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４９４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２７２）

【化３５８】



【０７７６】

工程１：（（３Ｓ，６Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール：（（３Ｓ，６Ｒ）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール塩酸塩（２５０ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３３０ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で０％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。これにより、（（３Ｓ，６Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール

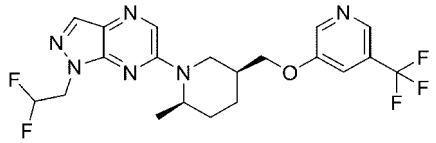
（４００ｍｇ、８５．１％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７７７】

工程２：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：（（３Ｓ，６Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（３０．０ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１．００当量）及び５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（２３．９ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ、１．５０当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２０．０ｍｇ、４５．５％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．５３－８．５２（ｍ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８９－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６６（ｍ，１Ｈ），６．６５－６．２３（ｍ，１Ｈ），４．９１（ｓ，１Ｈ），４．７４－４．５８（ｍ，３Ｈ），４．２０－４．１０（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｓ，１Ｈ），１．８２－１．７５（ｍ，３Ｈ），１．６７－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．２２（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２７５）

【化３５９】

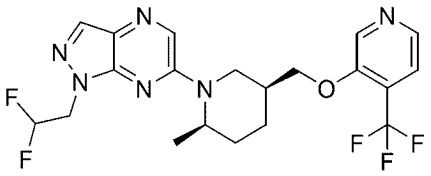


【０７７８】

（（３Ｓ，６Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（３０．０ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン（２３．９ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ、１．５０当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２０．０ｍｇ、４５．５％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．６８－８．６７（ｍ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），６．６４－６．２５（ｍ，１Ｈ），４．９１（ｓ，１Ｈ），４．７５－４．５２（ｍ，３Ｈ），４．２７－４．１０（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｓ，１Ｈ），１．８９－１．５５（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．２１（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２７４）

【化３６０】

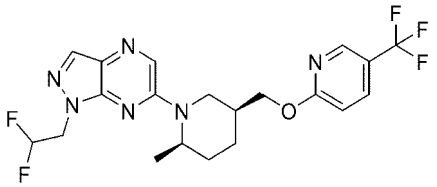


【０７７９】

（（３Ｓ，６Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（３０ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）及び３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（２３．８ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ、１．５当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３０ｍｇ、６８．２１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７４（ｓ，１Ｈ），８．５１－８．３７（ｍ，２Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．６７（ｍ，１Ｈ），６．６１－６．２２（ｍ，１Ｈ），４．８８－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．５７（ｍ，３Ｈ），４．４３－４．３９（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．２０（ｍ，１Ｈ），２．９８－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｓ，２Ｈ），１．９１－１．５７（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．２２（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２７５）

【化３６１】



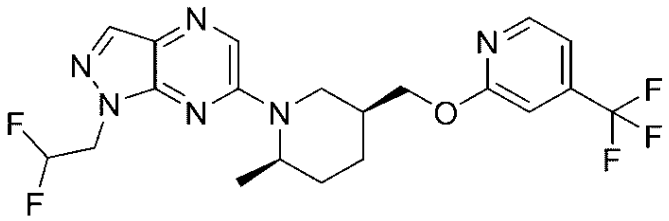
【０７８０】

（（３Ｓ，６Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（３０ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）及び２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン（２３．８ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ、１．５当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２０ｍｇ、４５．４８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．６１（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．１２－８．０８（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０９（ｍ，１Ｈ），６．６３－６．２３（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｓ，１Ｈ），４．７９－４．４７（ｍ，３Ｈ），４．３８－４．３６（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｓ，１Ｈ），１．９２－１．５１（ｍ，４Ｈ），１．２３－１．１５（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．１［Ｍ＋Ｈ］

$^{+}$.

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２７６）

【化３６２】

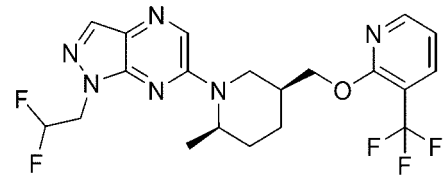


【０７８１】

（（３Ｓ，６Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール及び２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（２３．８ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ、１．５当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２０ｍｇ、４５．５％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４６－８．４４（ｍ，２Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．２８（ｍ，１Ｈ），６．５７－６．２８（ｍ，１Ｈ），４．９２－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．６２（ｍ，２Ｈ），４．６１－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．２９（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．０８－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．６８－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１５（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２７７）

【化３６３】



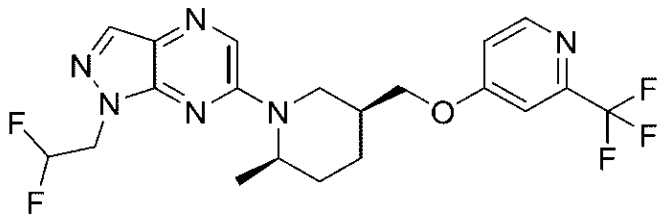
【０７８２】

（（３Ｓ，６Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（３０ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）及び２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン（２３．８ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ、１．５当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２０ｍｇ、４５

．４８％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．５５－８．３３（ｍ，２Ｈ），８．２４－８．００（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．５５－６．２５（ｍ，１Ｈ），４．８５（ｓ，１Ｈ），４．７９－４．５６（ｍ，３Ｈ），４．５２－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．２９（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．４９（ｍ，４Ｈ），１．２３－１．２１（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２７８）

【化３６４】

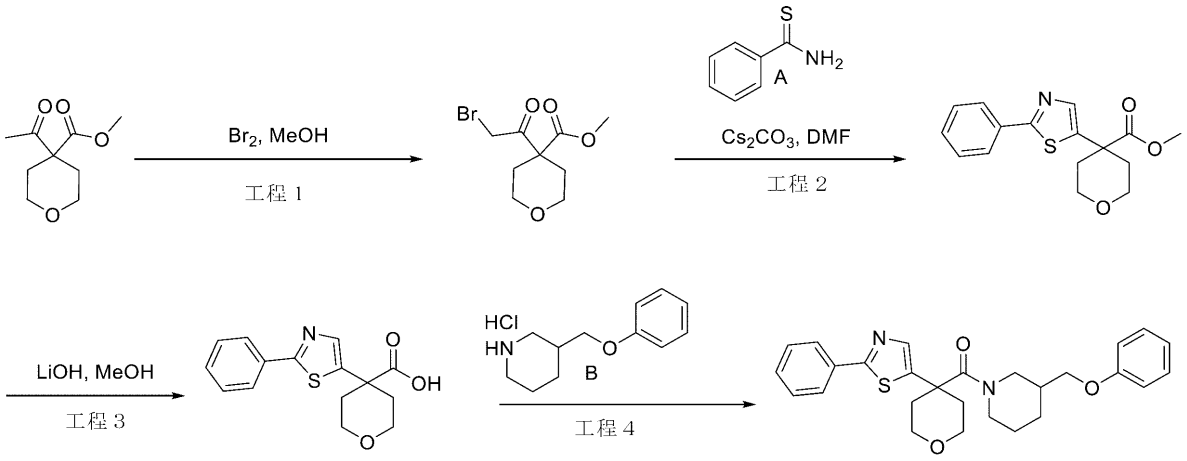


【０７８３】

（（３Ｓ，６Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（３０ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）及び４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（２３．８ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ、１．５当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２０ｍｇ、４５．４８％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．６０－８．５９（ｍ，１Ｈ），８．４９－８．４６（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３３（ｍ，１Ｈ），６．６３－６．２６（ｍ，１Ｈ），４．９１（ｓ，１Ｈ），４．７２－４．６４（ｍ，２Ｈ），４．６０－４．５７（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１２（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｓ，１Ｈ），２．０７（ｓ，１Ｈ），１．８１－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．６５－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．２１（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）（４－（２－フェニルチアゾール－５－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メタノン（２７９）

【化３６５】



【０７８４】

工程１：メチル４－（２－ブロモアセチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキシラート：メチル４－アセチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキシラート（５００ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ、１当量）及びBr_2（６４３ｍｇ、４．０２ｍｍｏｌ、１．５当量）を含む０℃のＭｅＯＨ（５ｍＬ）の溶液。得られた混合物を５０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を以下の条件を用いてフラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＰＥ中ＥＡ、１５分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、メチル４－（２－ブロモアセチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキシラート（４００ｍｇ、５６．２％）を黄色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０７８５】

工程２：メチル４－（２－フェニルチアゾール－５－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキシラート：メチル４－（２－ブロモアセチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキシラート（２００ｍｇ、０．７５４ｍｍｏｌ、１当量）並びにチオベンズアミド（１５５ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１．５当量）及びCs_2CO_3（７３７ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ、３当量）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液を１００℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、メチル４－（２－フェニルチアゾール－５－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキシラート（８０ｍｇ、３４．９％）を黄色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０７８６】

工程３：４－（２－フェニルチアゾール－５－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸：メチル４－（２－フェニルチアゾール－５－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキシラート（８０ｍｇ、０．２６４ｍｍｏｌ、１当量）及びＮａＯＨ（４２．１ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、４当量）を含むＭｅＯＨ（１ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）の溶液を、５０℃で２時間撹拌した。混合物を１ＭのＨＣｌ（水溶液）でｐＨ５に酸性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１ｘ３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、４－（２－フェニルチアゾール－５－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸（５０ｍｇ、６５．５％）を黄色の油として得た。粗生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

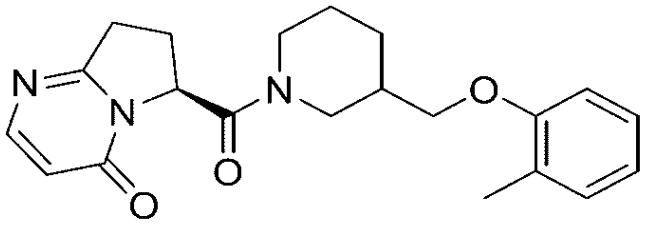
【０７８７】

工程４：（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）（４－（２－フェニルチ

アゾール－５－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メタノン：ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（２－フェニルチアゾール－５－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸（５０ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（フェノキシメチル）ピペリジン塩酸塩（３９．３５ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ、１当量）及びＨＡＴＵ（６５．７１ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＩＥＡ（６７．００ｍｇ、０．５１９ｍｍｏｌ、３当量）の溶液を室温で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（３－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル）（４－（２－フェニルチアゾール－５－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メタノン（２８ｍｇ、３４．９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９６－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．２２（ｓ，２Ｈ），６．９９－６．６７（ｍ，３Ｈ），４．５４－３．４２（ｍ，８Ｈ），３．０３－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．００（ｍ，４Ｈ），１．８０－１．０７（ｍ，５Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４６３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（６Ｓ）－６－（３－（（ｏ－トリロキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボニル）－７，８－ジヒドロピロロ［１，２－ａ］ピリミジン－４（６Ｈ）－オン（２８０）

【化３６６】

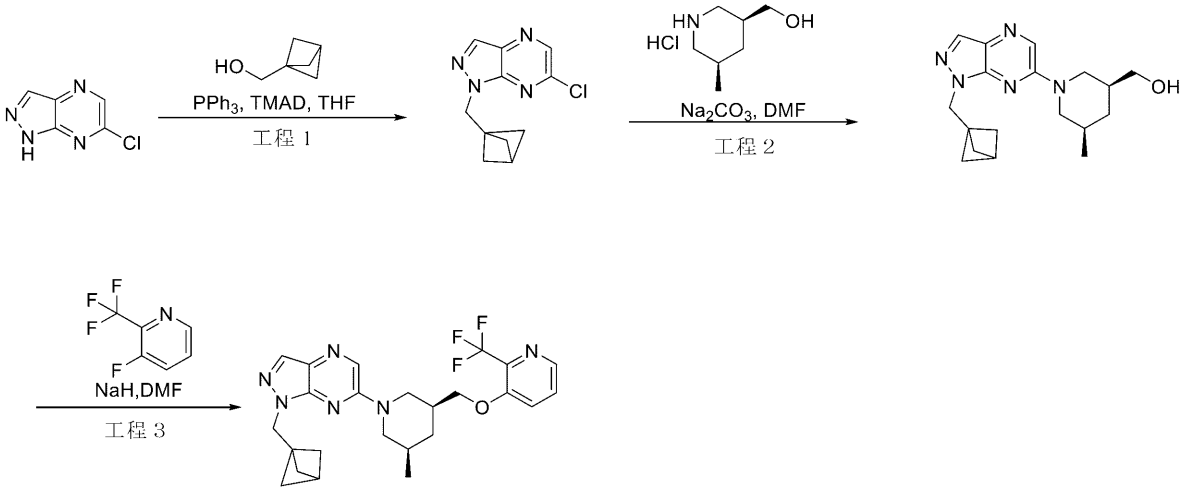


【０７８８】

（Ｓ）－４－オキソ－４，６，７，８－テトラヒドロピロロ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸（６０ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ、１．０当量）及び３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩（８０ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｅに従った。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１：１）で溶出すると、生成物が得られた。生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、（６Ｓ）－６－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボニル）－７，８－ジヒドロピロロ［１，２－ａ］ピリミジン－４（６Ｈ）－オン（４３ｍｇ、３４．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８５（ｄ，Ｊ＝９．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｄ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，１Ｈ），５．７９－５．４３（ｍ，２Ｈ），４．４９－３．７３（ｍ，Ｊ＝８．２，１．４　Ｈｚ，４Ｈ），３．２１－３．１３（ｍ，１Ｈ），３．１１－２．９３（ｍ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，２Ｈ），２．７９－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１３（ｍ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，３Ｈ），２．０８－１．９７（ｍ，Ｊ＝１１．９　Ｈｚ，１Ｈ），１．９６－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．３２（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３６８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルメチル）－６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２８１）

【化３６７】



【０７８９】

工程１：１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルメチル）－６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１３０ｍｇ、０．８４１ｍｍｏｌ、１当量）、ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルメタノール（９０．８ｍｇ、０．９２５ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ａに従った。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／４）で溶出すると、１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルメチル）－６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１００ｍｇ、５０．７％）が白色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７９０】

工程２：（（３Ｓ，５Ｒ）－１－（１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール：１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルメチル）－６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６０ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ、１当量）及び（（３Ｓ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール塩酸塩（４２．３ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（（３Ｓ，５Ｒ）－１－（１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（６０ｍｇ、７１．６％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３２８［Ｍ＋Ｈ］＋．

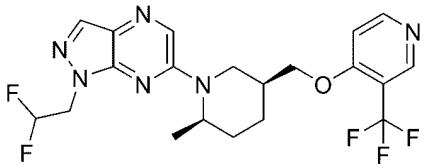
【０７９１】

工程３：１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルメチル）－６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：（（３Ｓ，５Ｒ）－１－（１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（６０ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ、１当量）及び３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（４５．３ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ、１．５当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルメチル）－６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピ

ラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３３．４ｍｇ、３８．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４１（ｓ，１Ｈ），８．３１－８．２５（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６８（ｍ，１Ｈ），４．９１（ｄ，Ｊ＝１２．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．４５（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．２０（ｍ，３Ｈ），４．０６－３．９８（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，１Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｄ，Ｊ＝１２．７　Ｈｚ，１Ｈ），１．７７－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６２（ｓ，６Ｈ），１．１２－１．０３（ｍ，１Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝６．５　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４７３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２８２）

【化３６８】

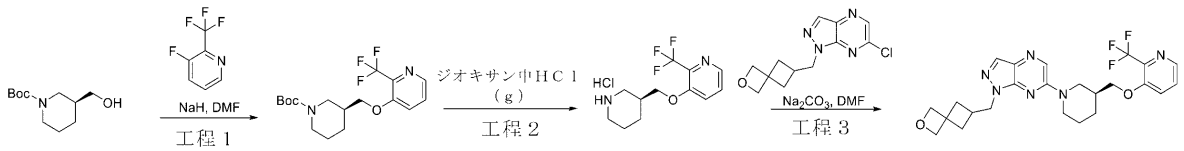


【０７９２】

（（３Ｓ，６Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－６－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（３０ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）及び４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン（２３．８ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ、１．５当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－メチル－５－（（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１３ｍｇ、２９．５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．７３－８．７２（ｍ，２Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．３９－７．３８（ｍ，１Ｈ），６．５５－６．２６（ｍ，１Ｈ），４．８５（ｓ，１Ｈ），４．７９－４．５８（ｍ，３Ｈ），４．３６－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１６（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８６（ｍ　１Ｈ），２．０９－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．６２（ｍ，３Ｈ），１．２３－１．２１（ｍ，３Ｈ）．

（Ｓ）－１－（（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）メチル）－６－（３－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２８３）

【化３６９】



【０７９３】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ

）－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１．００ｇ、４．６４ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（０．７７０ｇ、４．６４ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２０分で０％から１００％の勾配）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、（Ｓ）－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．６３ｇ、９７．７％）が黄色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３６１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７９４】

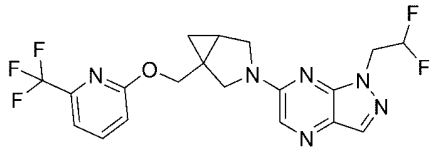
工程２：（Ｓ）－３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（７２３ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物（Ｓ）－３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（７５２．６ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７９５】

工程３：（Ｓ）－１－（（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）メチル）－６－（３－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：（Ｓ）－３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１３４ｍｇ、０．４５４ｍｍｏｌ、１．１０当量）及び１－（（（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）メチル）－６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１０９ｍｇ、０．４１３ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を以下の条件：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ３０＊１５０ｍｍ５μｍ，ｎ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：１５分で４０％Ｂから８５％Ｂ、８５％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．４８を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、（Ｓ）－１－（（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）メチル）－６－（３－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４６．５ｍｇ、２２．９％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３８（ｓ，１Ｈ），８．２８－８．２７（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．６８（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｓ，２Ｈ），４．３９（ｓ，３Ｈ），４．２４－４．２１（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，２Ｈ），４．０９－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．１１（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．３９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４８９．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－１－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２８４）

【化３７０】



【０７９６】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル１－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート：２－ブロモ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（５３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル１－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル１－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（６０ｍｇ、７１％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７９７】

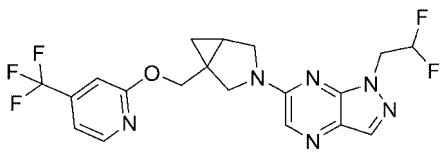
工程２：１－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル１－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（６０ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物１－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（５０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７９８】

工程３：３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－１－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン：１－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（３２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。粗生成物を以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、３０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４／２２０ｎｍを用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－１－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（３２ｍｇ、６８％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄｄｄ，Ｊ＝８．５，７．５，０．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｔｔ，Ｊ＝５４．９，３．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．５８（ｍ，３Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝１１．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝１０．８　Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝１０．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｄｄ，Ｊ＝３２．３，９．３　Ｈｚ，２Ｈ），１．９５－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，４．８　Ｈｚ，１Ｈ），０．６１（ｔ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－１－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２８５）

【化３７１】



【０７９９】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル１－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル

］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート：２－ブロモ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（５３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチル１－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル１－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（５５ｍｇ、６５％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８００】

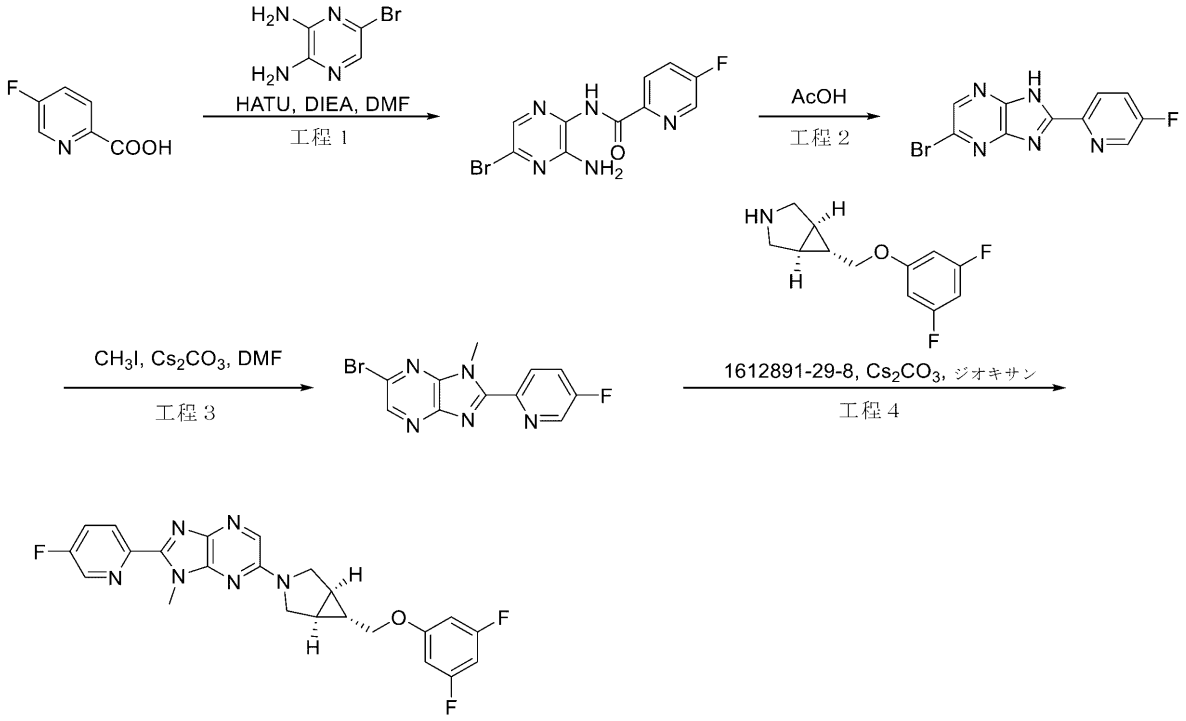
工程２：１－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル１－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（５５ｍｇ、０．１５３ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物１－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（５０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８０１】

工程３：３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－１－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン：１　１－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（３５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、３０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４／２２０ｎｍを用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、３－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－１－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２０ｍｇ、３９％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４４（ｄ，Ｊ＝５．３　Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），６．４４（ｔｔ，Ｊ＝５４．９，３．９　Ｈｚ，２Ｈ），４．６８（ｔｄ，Ｊ＝１５．０，３．８　Ｈｚ，２Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝１１．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝１１．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｄ，Ｊ＝１０．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｄ，Ｊ＝１０．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｄｄ，Ｊ＝２３．８，１０．６　Ｈｚ，２Ｈ），１．９１－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．０８（ｄｄ，Ｊ＝８．２，４．８　Ｈｚ，１Ｈ），０．６２（ｔ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（２８６）

【化３７２】



【０８０２】

工程１：Ｎ－（３－アミノ－５－ブロモピラジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド：５－フルオロピコリン酸（１ｇ、７．０９ｍｍｏｌ、１当量）、５－ブロモピラジン－２，３－ジアミン（１．３４ｇ、７．０９ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（４．０４ｇ、１０．６ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＤＩＰＥＡ（２．７５ｇ、２１．３ｍｍｏｌ、３当量）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液を７０℃で一晩撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層を水（３×４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（２０：１）で溶出すると、Ｎ－（３－アミノ－５－ブロモピラジン－２－イル）－５－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（８００ｍｇ、３６．２％）が得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８０３】

工程２：５－ブロモ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン：Ｎ－（３－アミノ－５－ブロモピラジン－２－イル）－５－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（８００ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ、１当量）のCH_3COOH（５ｍＬ）中溶液を１００℃で２日間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をCH_2Cl_2（３０ｍＬ）に溶解した。得られた混合物を２×１０ｍＬの飽和$NaHCO_3$（水溶液）で洗浄した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％NH_3．H_2O）、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、５－ブロモ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（１００ｍｇ、１３．３％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２９４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８０４】

工程３：５－ブロモ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン：５－ブロモ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１当量）、ＭｅＩ（７２．４ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、１．５当量）及びCs_2CO_3（３３２ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、３当量）を含むＤＭＦ（１．５ｍＬ）の溶液を室温で一晩撹拌した。得られた

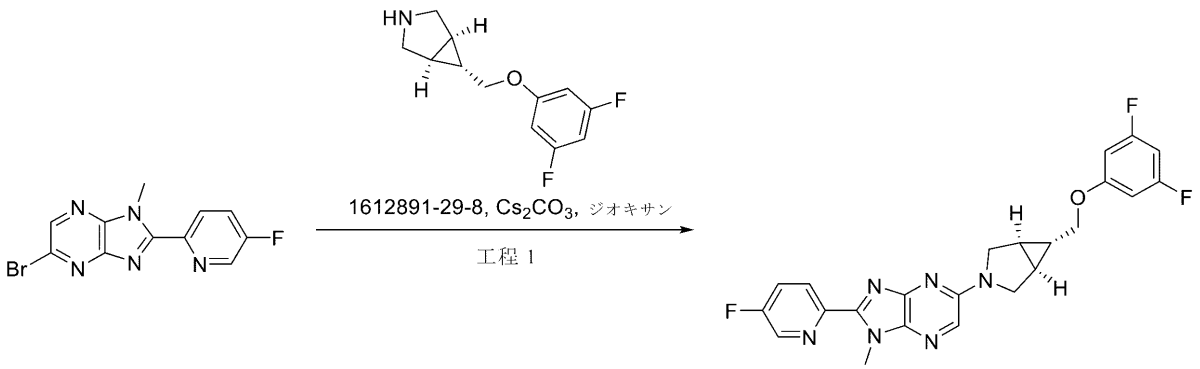
混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、５－ブロモ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（５０ｍｇ、４７．７％）が得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０８０５】

工程４．６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン：５－ブロモ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１当量）、（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１．１当量）、Cs_2CO_3（６３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、２当量）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン（８．１９ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、０．１当量）のジオキサン（２ｍＬ）溶液を８０℃で一晩撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（６ｍｇ、１２％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．５１（ｔ，Ｊ＝４．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｔｄ，Ｊ＝８．５，２．８　Ｈｚ，１Ｈ），６．４７－６．３６（ｍ，３Ｈ），４．２０（ｓ，３Ｈ），３．９４（ｄｄ，Ｊ＝２９．１，８．６　Ｈｚ，４Ｈ），３．６７－３．５６（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．２３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

５－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（２８７）

【化３７３】



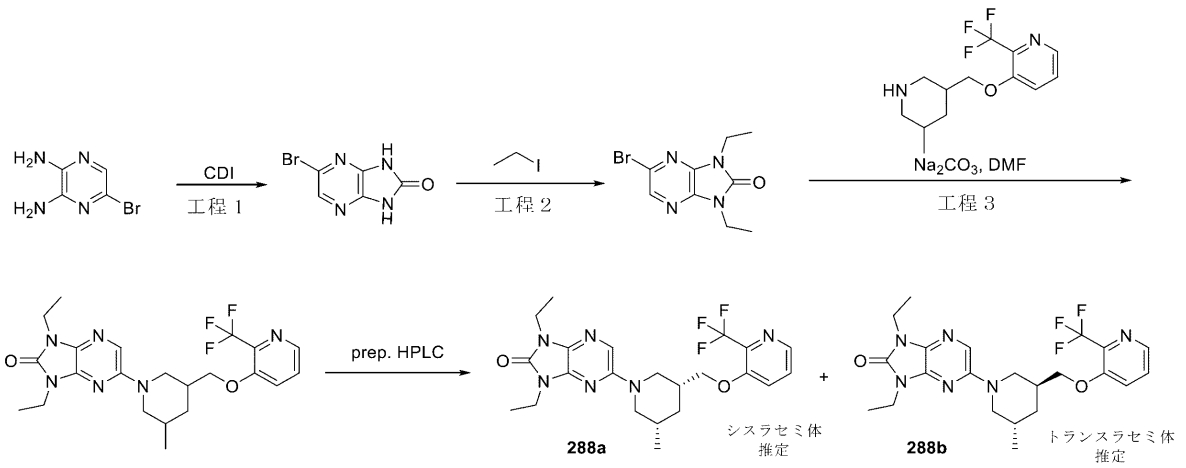
【０８０６】

５－ブロモ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１当量）、（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（２７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．１当量）、Cs_2CO_3（９５．１７ｍｇ、０．２９１ｍｍｏｌ、３当量）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（８．１９ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、０．１当量）のジオキサン（２ｍＬ）中溶液をアルゴン雰囲気下、８０℃で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×１０ｍＬ）及びブライン（１×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝３／２で溶出して不純な生成物を得た。これを以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、５－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（４．６ｍｇ、９．４０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．６０－８．５２（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５０（ｍ，１Ｈ），６．４６－６．３７（ｍ，３Ｈ），４．２９（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｄｄ，Ｊ＝２８．０，８．５　Ｈｚ，４Ｈ），３．６６－３．５７（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．２０（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５３．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１，３－ジエチル－５－（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－オン（２８８ａ）；１，３－ジエチル－５－（（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－オン（２８８ｂ）

【化３７４】



【０８０７】

工程１：５－ブロモ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－オン：ＡＣＮ（４．００ｍＬ）中の５－ブロモピラジン－２，３－ジアミン（１ｇ、５．２９ｍｍｏｌ、１当量）及びＣＤＩ（０．９４ｇ、５．８２ｍｍｏｌ、１．１当量）の撹拌溶液にNa_2CO_3（１．６８ｇ、１５．９ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。得られた混合物を８０℃で一晩撹拌した。残渣を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で０％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。これにより、５－ブロモ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－オン（３００ｍｇ、２６．４％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８０８】

工程２：５－ブロモ－１，３－ジエチル－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－オン：ＤＭＦ（２．００ｍＬ）中の５－ブロモ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－オン（３００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、１当量）及びヨードエタン（６５３ｍｇ、４．１９ｍｍｏｌ、３当量）の撹拌溶液にCs_2CO_3（９０９ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。残渣を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精

製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で０％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。これにより、５－ブロモ－１，３－ジエチル－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－オン（１８０ｍｇ、４７．６％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８０９】

工程３：１，３－ジエチル－５－（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－オン：ＤＭＦ（２．０ｍＬ）中の５－ブロモ－１，３－ジエチル－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－オン（１８０ｍｇ、０．６６４ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（（（５－メチルピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（２００ｍｇ、０．７３０ｍｍｏｌ、１．１当量）及びNa_2CO_3（２１１ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ、３当量）の溶液を１００℃で２時間撹拌した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、２０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１，３－ジエチル－５－（３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－オンを白色固体として得た。この生成物を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｆ－Ｐｈｅｎｙｌ　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１９＊１００ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：７分で４５％Ｂから７１％Ｂ、７１％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．３５を用いて分取ＨＰＬＣによって更に精製した。これにより、１，３－ジエチル－５－（（３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－５－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－オン（２８８ａ、１１ｍｇ、１０．５％）及び１，３－ジエチル－５－（（３Ｓ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン－２－オン（２８８ｂ、４９ｍｇ、４６．７％）を白色固体として得た。

【０８１０】

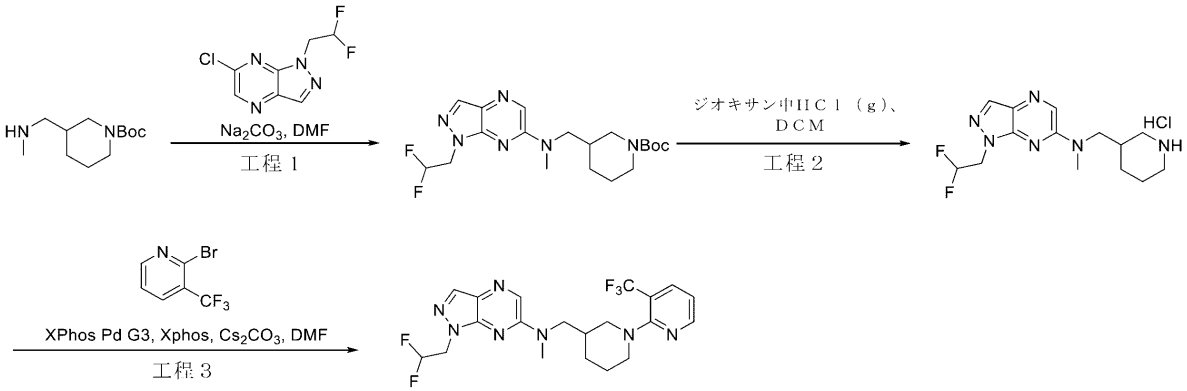
２８８ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．２４（ｄ，Ｊ＝４．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），４．３５－４．０４（ｍ，４Ｈ），３．９２－３．７６（ｍ，４Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝１２．３　Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．４９（ｍ，３Ｈ），１．３１－１．２１（ｍ，６Ｈ），１．０５－０．９４（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８１１】

２８８ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　８．３２－８．１４（ｍ，１Ｈ），７．９１－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），４．２０－３．９９（ｍ，３Ｈ），３．９５－３．７５（ｍ，５Ｈ），３．１１－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．９９－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．１４（ｍ，６Ｈ），０．９９－０．８９（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（（１－（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－３－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－アミン（２８９）

【化３７５】



【０８１２】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（メチルアミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（８３．６ｍｇ、０．３６６ｍｍｏｌ、１当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（８０ｍｇ、０．３６６ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチルｔｅｒｔ－ブチル３－（（（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、５９．９％）が白色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：４１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８１３】

工程２：１－（２，２－ジフルオロエチル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（ピペリジン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－アミン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチルｔｅｒｔ－ブチル３－（（（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．２４４ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物１－（２，２－ジフルオロエチル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（ピペリジン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－アミン塩酸塩を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

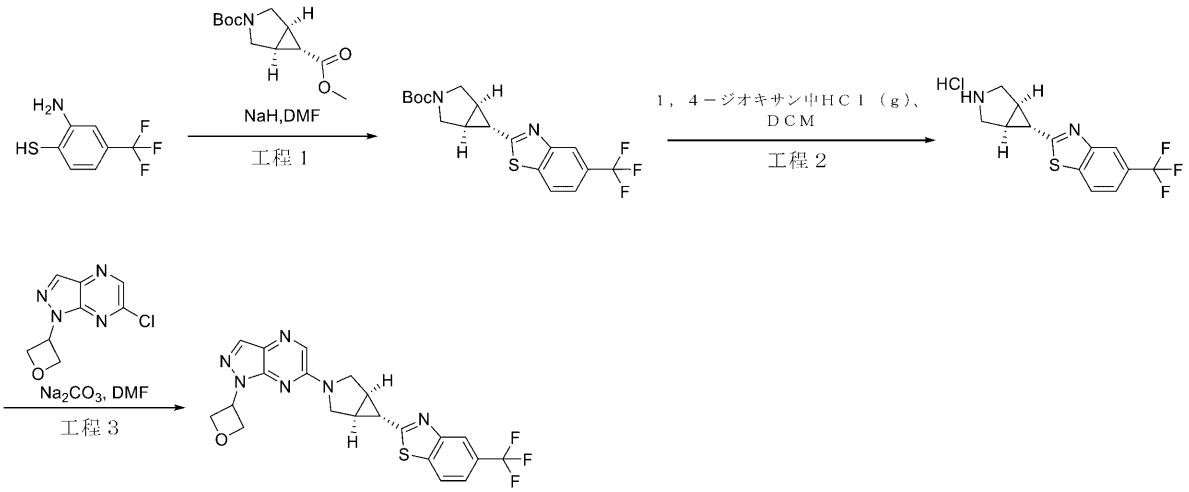
【０８１４】

工程３：１－（２，２－ジフルオロエチル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（（１－（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－３－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－アミン：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－ブロモ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン（８７．４ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ、１．２当量）及びCs_2CO_3（３１５ｍｇ、０．９６６ｍｍｏｌ、３当量）の撹拌混合物に、１－（２，２－ジフルオロエチル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（ピペリジン－３－イルメチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－アミン（１００ｍｇ、０．３２２ｍｍｏｌ、１当量）並びにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（２７．３ｍｇ、０．０３２０ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＸ－Ｐｈｏｓ（１５．４ｍｇ、０．０３２０ｍｍｏｌ、０．１当量）を室温で分割して添加した。得られた混合物を１００℃で３時間撹拌した。混合物を室温まで冷却した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×１０ｍＬ）及びブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝３／２で溶出して不純な生成物を得た。これを以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、２０分で５％～１００％の

勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（｛１－［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－３－イル｝メチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－アミン（２７ｍｇ、１７．３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５５－８．３９（ｍ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），８．０２－７．９４（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．５７－６．２０（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．５７（ｍ，２Ｈ），３．７４－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．１４（ｍ，３Ｈ），２．９３－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｓ，１Ｈ），１．８５－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．１７（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０５．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－（１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール（２９０）

【化３７６】



【０８１５】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（５－（トリフルオロメチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボン酸（３００ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、１当量）及びＮａＨ（６３．４ｍｇ、２．６４０ｍｍｏｌ、２当量）の撹拌混合物に、２－アミノ－４－（トリフルオロメチル）ベンゼンチオール（３０６ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させ、シリコゲルカラムで精製し、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（１／１）の勾配で溶出した。画分を回収し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル１－オキソ－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－８－カルボキシラート（２２０ｍｇ、４６％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８１６】

工程２：２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－［５－（トリフルオロメチル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（１２０ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物２－（（

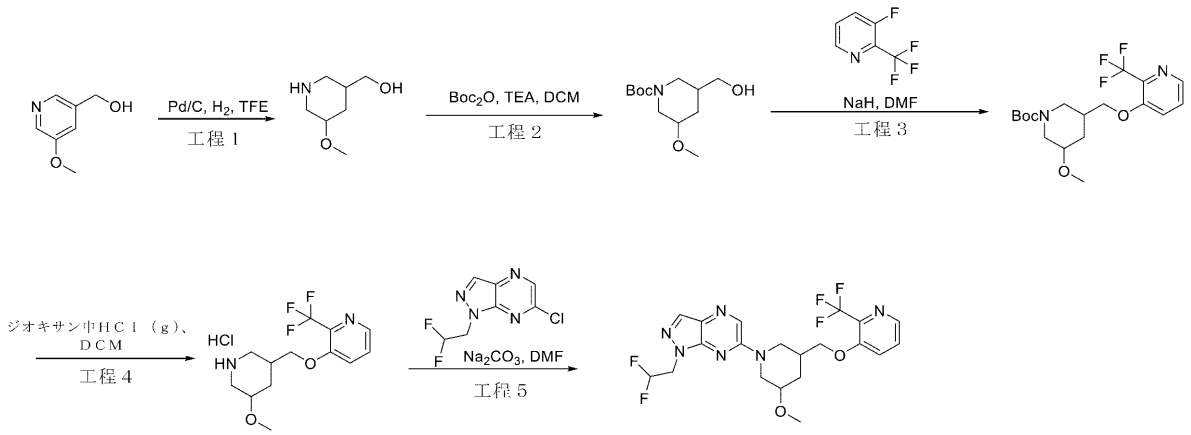
１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール塩酸塩（１００ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２８５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８１７】

工程３：２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－（１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール：２－［（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル］－５－（トリフルオロメチル）－１、３－ベンゾチアゾール塩酸塩（１００ｍｇ、０．３５２ｍｍｏｌ、１当量）及び６－クロロ－１－（オキセタン－３－イル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（８１．５ｍｇ、０．３８７ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１：１）で溶出すると、生成物が得られた。生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、２－［（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－［１－（オキセタン－３－イル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル］－５－（トリフルオロメチル）－１，３－ベンゾチアゾール（８ｍｇ、４．８９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３０（ｄ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝５．０　Ｈｚ，２Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｐ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｔ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），４．９８（ｔ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝１１．４　Ｈｚ，２Ｈ），３．７６－３．７０（ｍ，２Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４６０．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－メトキシ－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２９１）

【化３７７】



【０８１８】

工程１：（５－メトキシピペリジン－３－イル）メタノール：（５－メトキシピリジン－３－イル）メタノール（５００ｍｇ、３．５９ｍｍｏｌ、１当量）及びＰｄ／Ｃ（１５０ｍｇ）を含むＴＦＥ（５ｍＬ）の混合物を、水素６０ａｔｍ下、５０℃で一晩撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗混合物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。これにより、（５－メトキシピペリジン－３－イル）メタノール（４００ｍｇ、６５．

９％）を無色の油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：１４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８１９】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－５－メトキシピペリジン－１－カルボキシラート：ＤＣＭ（２ｍＬ）中の（５－メトキシピペリジン－３－イル）メタノール（２００ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１当量）及びBoc_2O（３９０ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、１．３当量）の撹拌混合物に、ＴＥＡ（４１８ｍｇ、４．１３ｍｍｏｌ、３当量）を窒素雰囲気下、０℃で分割して添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－５－メトキシピペリジン－１－カルボキシラート（２３０ｍｇ、６４．６％）が白色油として得られた。ＭＳｍ／ｚ：２４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８２０】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル３－メトキシ－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（１７４ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１．３当量）及びｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－５－メトキシピペリジン－１－カルボキシラート（２００ｍｇ、０．８１５ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル３－メトキシ－５－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２２０ｍｇ、６７．０％）を無色の油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０８２１】

工程４：３－（（５－メトキシピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：３－メトキシ－５－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１５０ｍｇ、０．３８４ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物３－（（５－メトキシピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１００ｍｇ、８５．１％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

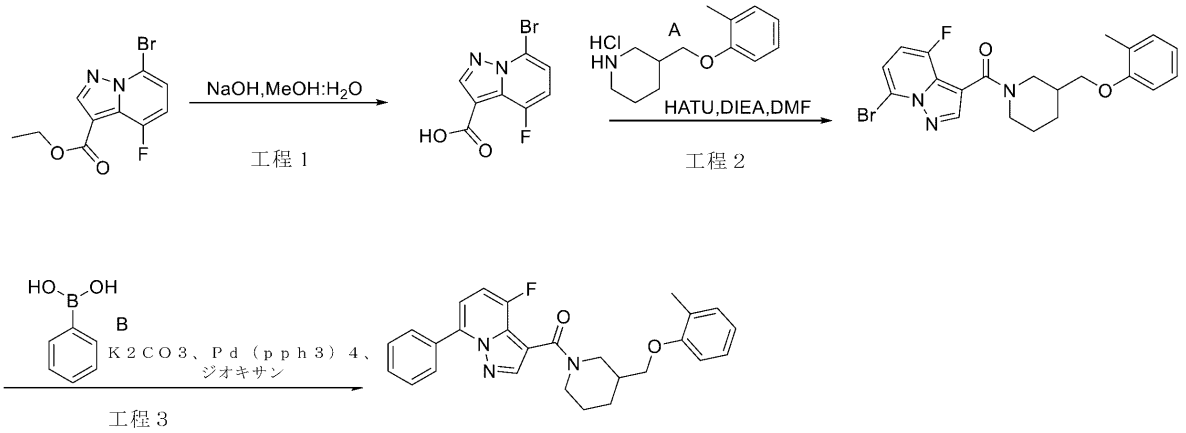
【０８２２】

工程５：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－メトキシ－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：３－［（５－メトキシピペリジン－３－イル）メトキシ］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（４０ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ、１．０当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３０．１ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で０％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－メトキシ－５－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２０ｍｇ、３０．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４８（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄｄ，Ｊ＝４．６，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．９１－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．６３（ｍ，１Ｈ），６．４０（ｔ，Ｊ＝５４．９，３．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．８７－４．４５（ｍ，４Ｈ），４．３４－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．１４－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｓ，４Ｈ），３．０６－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３３（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４７３．

１［Ｍ＋Ｈ］＋

（４－フルオロ－７－フェニルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２９２）

【化３７８】



【０８２３】

工程１：７－ブロモ－４－フルオロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸：エチル７－ブロモ－４－フルオロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボキシラート（１７０ｍｇ、０．５９２ｍｍｏｌ、１当量）及びH_2O（２ｍＬ）を含むＭｅＯＨ（２ｍＬ）の撹拌溶液に、ＮａＯＨ（９４．７ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ、４当量）を０℃で添加した。混合物を室温で２時間反応させた。混合物をＨＣｌ（水溶液）でｐＨ２に酸性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物７－ブロモ－４－フルオロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸（１００ｍｇ、６５．２％）を更に精製することなく次の工程に直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５９［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８２４】

工程２：（７－ブロモ－４－フルオロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：７－ブロモ－４－フルオロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（２－メチルフェノキシメチル）ピペリジン塩酸塩（９３．３３ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ、１当量）並びにＨＡＴＵ（１４６．７９ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＩＥＡ（１４９．６９ｍｇ、１．１５８ｍｍｏｌ、３当量）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で１０％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（７－ブロモ－４－フルオロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（４０ｍｇ、２３．２％）を黄色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４４６［Ｍ＋Ｈ］＋．

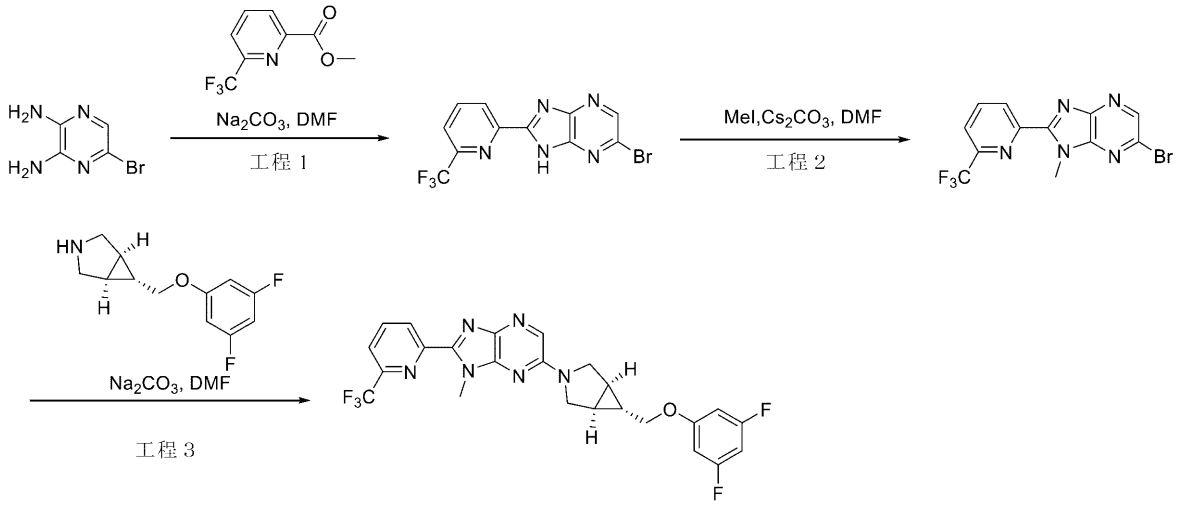
【０８２５】

工程３：（４－フルオロ－７－フェニルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：（７－ブロモ－４－フルオロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（１０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ、１当量）及びフェニルボロン酸（５．４６ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ、２当量）並びにK_2CO_3（９．２９ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ、３当量）及び$Pd(PPh_3)_4$（２．５９ｍ

ｇ、０．００２ｍｍｏｌ、０．１当量）を含むジオキサン（１ｍＬ）の溶液を、窒素雰囲気下にて１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、１０分で１０％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（４－フルオロ－７－フェニルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（４．２ｍｇ、４１．０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．０４（ｓ，１Ｈ），７．９１－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５０（ｍ，３Ｈ），７．３５－６．９２（ｍ，３Ｈ），６．９０－６．６８（ｍ，３Ｈ），４．２２－３．８１（ｍ，３Ｈ），３．７８－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．４１（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｓ，１Ｈ），２．１３（ｓ，１Ｈ），１．９８（ｓ，１Ｈ），１．８７（ｓ，１Ｈ），１．７０（ｓ，１Ｈ），１．６４－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

６－（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－１－メチル－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（２９３）

【化３７９】



【０８２６】

工程１：６－ブロモ－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の５－ブロモピラジン－２，３－ジアミン（１０１ｍｇ、０．５３６ｍｍｏｌ、１．１当量）及びＮａＨ（２３．４ｍｇ、０．９７４ｍｍｏｌ、２当量）の撹拌混合物に、メチル６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．４８７ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。得られた混合物を５０℃で３時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させ、シリコゲルカラムで精製し、ヘキサン／ＥｔＯＡｃの勾配で溶出した。画分を回収し、濃縮し、６－ブロモ－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（８０ｍｇ、４７．７％）を無色油として得た。ＭＳｍ／ｚ：３４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８２７】

工程２：６－ブロモ－１－メチル－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン：６－ブロモ－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（８０ｍｇ、０．２３２ｍｍｏｌ、１当量）及びＭｅＩ（３９．６ｍｇ、０．２７８ｍｍｏｌ、１．２

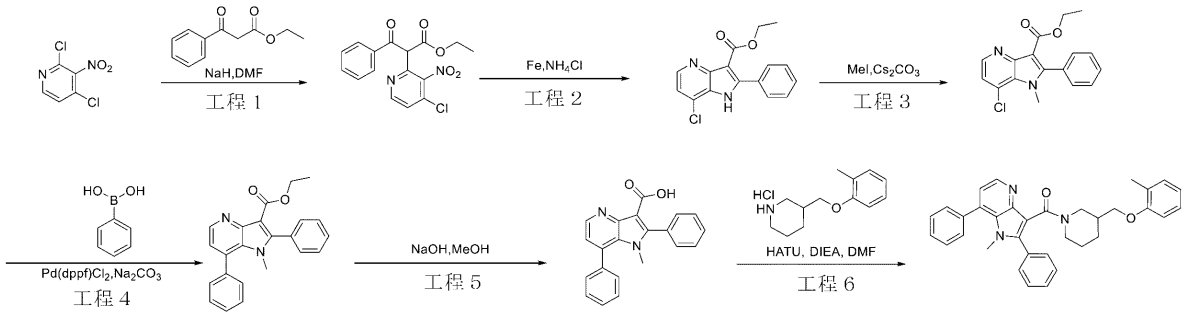
当量）及びCs_2CO_3（１５１ｍｇ、０．４６４ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（２ｍＬ）の溶液を０℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、６－ブロモ－１－メチル－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（６０ｍｇ、７２．０％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８２８】

工程３：６－（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－１－メチル－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン：ＤＭＦ（２．００ｍＬ）中の（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（３，５－ジフルオロフェノキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン（４１．５ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ、１．１当量）及び６－ブロモ－１－メチル－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（６０ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液に、Na_2CO_3（３５．５ｍｇ、０．３３６ｍｍｏｌ、２当量）を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、生成物を得た。生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、６－（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（３，５－ジフルオロフェノキシ）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－１－メチル－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピラジン（１２ｍｇ、１３．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．５７（ｄ，Ｊ＝８．２　Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｔ，Ｊ＝３．９　Ｈｚ，２Ｈ），６．８１－６．７０（ｍ，３Ｈ），４．１４（ｓ，３Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝１０．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ＝１０．３　Ｈｚ，２Ｈ），１．８７（ｓ，２Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝３．４　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５０２．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

（１－メチル－２，７－ジフェニル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２９４）

【化３８０】



【０８２９】

工程１：エチル２－（４－クロロ－３－ニトロピリジン－２－イル）－３－オキソ－３－フェニルプロパノアート：（２－クロロ－３－ニトロピリジン－４－イル）クロラニウム（２００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１当量）及びＮａＨ（７４．２ｍｇ、３．０９ｍｍ

ｏｌ、３当量）を含むＤＭＦ（４ｍＬ）の撹拌混合物に、空気雰囲気下、室温でエチルベンゾイルアセタート（２３８ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応物を０℃の水でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で０％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、エチル２－（４－クロロ－３－ニトロピリジン－２－イル）－３－オキソ－３－フェニルプロパノアート（８０ｍｇ、４４．２％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８３０】

工程２：エチル７－クロロ－２－フェニル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキシラート：エチル２－（４－クロロ－３－ニトロピリジン－２－イル）－３－オキソ－３－フェニルプロパノエート（１００ｍｇ、０．２８７ｍｍｏｌ、１当量）及びＦｅ（９６．１ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ、６当量）のＥｔＯＨ（１ｍＬ）／H_2O（１ｍＬ）中撹拌溶液にNH_4Cl（９２．０ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ、６当量）を添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を濾過した。濾過ケークをＭｅＯＨ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、エチル７－クロロ－２－フェニル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキシラート（５０ｍｇ、５７．９％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８３１】

工程３：エチル７－クロロ－１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキシラート：エチル７－クロロ－２－フェニル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキシラート（５０ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ、１当量）及びＭｅＩ（３５．４ｍｇ、０．２４９ｍｍｏｌ、１．５当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）中撹拌溶液にCs_2CO_3（１６２ｍｇ、０．４９８ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、エチル７－クロロ－１－メチル－２－フェニルピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキシラート（５０ｍｇ、９５．５％）を淡黄色固体として得た。ＭＳｍ／ｚ：３１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８３２】

工程４：エチル１－メチル－２，７－ジフェニル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキシラート：エチル７－クロロ－１－メチル－２－フェニル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキシラート（４５ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ、１当量）及びフェニルボロン酸（２６．２ｍｇ、０．２１４ｍｍｏｌ、１．５当量）を含むジオキサン（０．５ｍＬ）／H_2O（０．１ｍＬ）の撹拌溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８．４３ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、０．１当量）及びNa_2CO_3（４５．５ｍｇ、０．４２９ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、エチル１－メチル－２，７－ジフェニル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキシラート（５０ｍｇ、９８．１％）が淡黄色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３５７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８３３】

工程５：１－メチル－２，７－ジフェニル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３

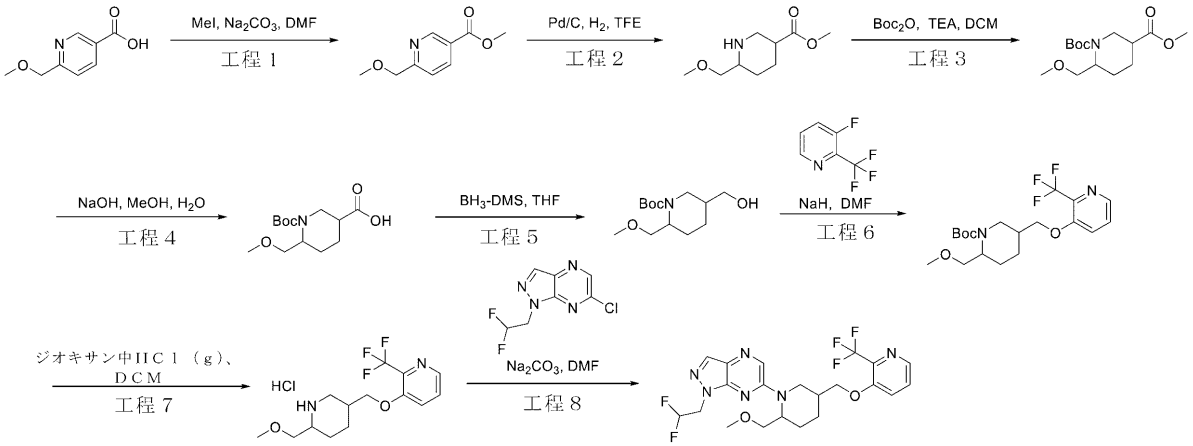
－カルボン酸：エチル１－メチル－２，７－ジフェニル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキシラート（５０ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ、１当量）及びＮａＯＨ（２２．４ｍｇ、０．５６０ｍｍｏｌ、４当量）のＨ$_2$Ｏ（０．５ｍＬ）／ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）中溶液を５０℃で２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－メチル－２，７－ジフェニル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（４０ｍｇ、８６．８％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８３４】

工程６：（１－メチル－２，７－ジフェニル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン：１－メチル－２，７－ジフェニル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（２５ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨＡＴＵ（３１．８ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ、１．１当量）を含むＤＭＦ（０．５ｍＬ）の撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（２９．５ｍｇ、０．２２８ｍｍｏｌ、３当量）及び３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン塩酸塩（２２．１ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で滴下した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。残渣を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、２０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（１－メチル－２，７－ジフェニル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（５ｍｇ、１２．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．２８－８．２６（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．５８－７．４７（ｍ，９Ｈ），７．１４－７．０９（ｍ，２Ｈ），６．８６－６．７８（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．１６－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．３９－１．１７（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５１６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（２－（メトキシメチル）－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２９５）

【化３８１】



【０８３５】

工程１：メチル６－（メトキシメチル）ニコチナート：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の６－（メトキシメチル）ニコチン酸（５００ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ、１当量）及びＮａ$_2$ＣＯ$_3$（９５１ｍｇ、８．９７ｍｍｏｌ、３当量）の撹拌混合物に、ＭｅＩ（４７８ｍｇ、１１．９ｍｍｏｌ、４当量）を窒素雰囲気下にて０℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰

囲気下、室温で一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で０％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、メチルメチル６－（メトキシメチル）ニコチナート（３６０ｍｇ、５９．７％）を白色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：１８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０８３６】

工程２：メチル６－（メトキシメチル）ピペリジン－３－カルボキシラート：ＴＦＥ（１０ｍＬ）中のメチル６－（メトキシメチル）ニコチナート（４３０ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌混合物に、Ｐｄ／Ｃ（１２０ｍｇ）を水と共に窒温で水素雰囲気下にて分割して添加した。得られた混合物を水素（５０ａｔｍ）下、６０℃で２日間撹拌した。混合物を室温まで冷却した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＤＣＭ（３×５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗混合物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：１８８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０８３７】

工程３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル６－（メトキシメチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシラート：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のメチル６－（メトキシメチル）ピペリジン－３－カルボキシラート（４００ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ、１当量）及びBoc_2O（６９９．３７ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ、１．５当量）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下、０℃でＴＥＡ（４３２ｍｇ、４．２７ｍｍｏｌ、２当量）を分割して添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、１－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル６－（メトキシメチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシラート（４２０ｍｇ、６６．３％）が白色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２８８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０８３８】

工程４：１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－６－（メトキシメチル）ピペリジン－３－カルボン酸：ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル６－（メトキシメチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシラート（５００ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下、０℃でＮａＯＨ（２７８ｍｇ、６．９６ｍｍｏｌ、４当量）を分割して添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を濃ＨＣｌでｐＨ６に酸性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水（２×１５ｍＬ）及びブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０８３９】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチル５－（ヒドロキシメチル）－２－（メトキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－６－（メトキシメチル）ピペリジン－３－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３６６ｍｍｏｌ、１当量）を含むＴＨＦ（１．５ｍＬ）の撹拌混合物に、BH_3－Me_2S（８３．３ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、３当量）を窒素雰囲気下、０℃で分割して添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて０℃で２時間撹拌した。反応物を０℃の水でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水（２×１５ｍＬ）及びブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル５－（ヒドロキシメチル）－２－（メトキシ

メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（８０ｍｇ、７５．８％）を白色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８４０】

工程６：ｔｅｒｔ－ブチル２－（メトキシメチル）－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（６６．８ｍｇ、０．４０５ｍｍｏｌ、１．５当量）及びｔｅｒｔ－ブチル５－（ヒドロキシメチル）－２－（メトキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（７０ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル２－（メトキシメチル）－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（８０ｍｇ、７３．２％）を白色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８４１】

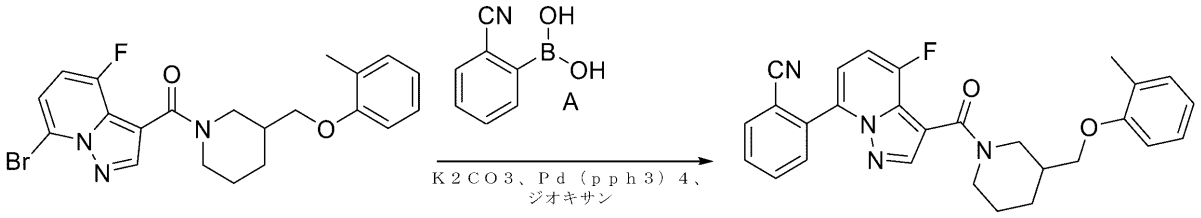
工程７：３－（（６－（メトキシメチル）ピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル２－（メトキシメチル）－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（８０ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物３－（（６－（メトキシメチル）ピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（４５ｍｇ）を更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：３０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８４２】

工程８：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（２－（メトキシメチル）－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：３－（（６－（メトキシメチル）ピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（２０ｍｇ、０．０６６０ｍｍｏｌ、１当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１５．８ｍｇ、０．０７３０ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で０％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（２－（メトキシメチル）－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１０ｍｇ、３０．９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４３（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６７（ｍ，１Ｈ），６．６６（ｓ，０Ｈ），６．６３－６．１８（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｓ，２Ｈ），４．７３－４．６０（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．５４（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，６．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．２５（ｓ，３Ｈ），３．１８（ｓ，１Ｈ），２．９６－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｓ，１Ｈ），１．８８（ｓ，１Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．５６（ｓ，２Ｈ），１．３７（ｓ，４Ｈ），１．２３（ｓ，０Ｈ），０．９６（ｓ，０Ｈ），０．７４（ｄ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－（４－フルオロ－３－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ベンゾニトリル（２９６）

【化３８２】

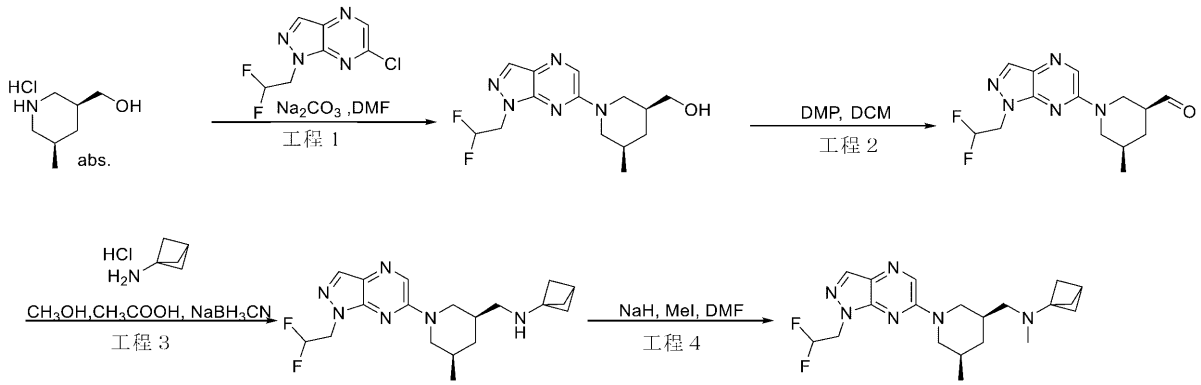


【０８４３】

（７－ブロモ－４－フルオロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メタノン（１０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ、１当量）及び（２－シアノフェニル）ボロン酸（６．５８ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ、２当量）並びにK_2CO_3（９．２９ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ、３当量）及び$Pd(PPh_3)_4$（２．５９ｍｇ、０．００２ｍｍｏｌ、０．１当量）のジオキサン（１ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下にて１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で１０％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、２－（４－フルオロ－３－（３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）ベンゾニトリル（５．５ｍｇ、５１．０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．１８（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｔ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．１０－７．０５（ｍ，１Ｈ），７．００－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．８０－６．７０（ｍ，２Ｈ），４．７０－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．００－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．２０－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．４１（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４６９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

シクロプロピル（４－（６－（３－（（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）メタノン（２９７）

【化３８３】



【０８４４】

工程１．（（３Ｓ，５Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール：（（３Ｓ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール塩酸塩（３００ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ、１当量）、６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ

－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４３５ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ、１．１当量）及びNa_2CO_3（３８４ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（５ｍＬ）の溶液を１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。その残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製することにより、（（３Ｓ，５Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（３００ｍｇ、５３．２％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０８４５】

工程２（３Ｓ、５Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－カルバルデヒド：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（（３Ｓ，５Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メタノール（３００ｍｇ、０．９６４ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＭＰ（６１３ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液を０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、（３Ｓ，５Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－カルバルデヒド（２００ｍｇ、６７．１％）が白色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０８４６】

工程３Ｎ－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン：（３Ｓ，５Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－カルバルデヒド（１５０ｍｇ、０．４８５ｍｍｏｌ、１当量）及びビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン塩酸塩（１１６ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ、２当量）のCH_3OH（３ｍＬ）／CH_3COOH（０．６ｍＬ）中溶液を０℃で２時間撹拌し、引き続いて$NaBH_3CN$（９１．４ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、３当量）を５０℃で添加した。反応物を、飽和$NaHCO_3$（水溶液）（３ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、Ｎ－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン（４０ｍｇ、２１．９％）が得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

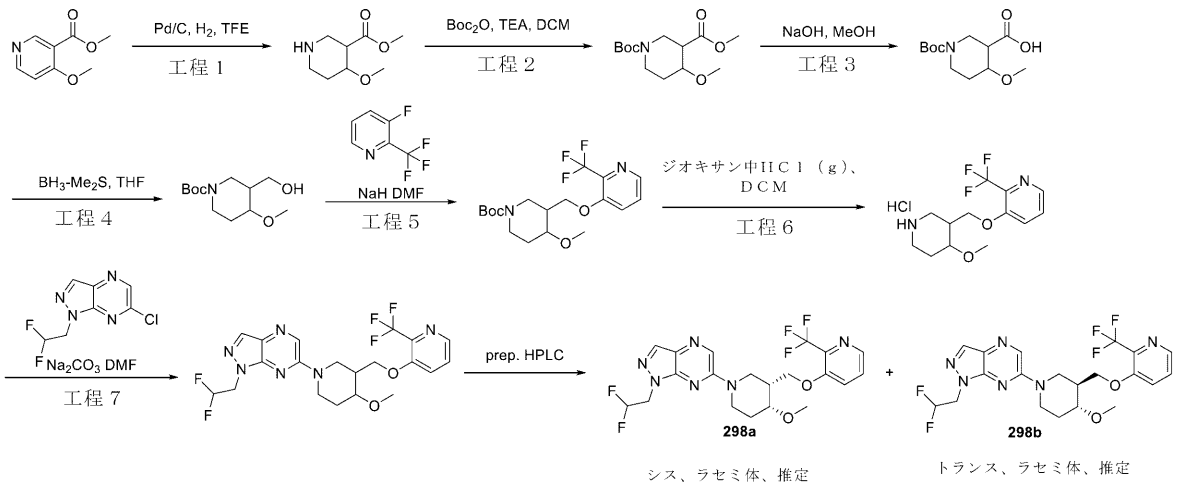
【０８４７】

工程４．Ｎ－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メチル）－Ｎ－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン：Ｎ－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）メチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン（４０ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ、１当量）及びNaH（７．６５ｍｇ、０．３１８ｍｍｏｌ、３当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）中撹拌溶液に、CH_3I（１６．６ｍｇ、０．１１７ｍｍｏｌ、１．１当量）を０℃で２時間滴下した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、Ｎ－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）－５－メチルピペリジン－３－イル）

メチル）－Ｎ－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン（２０ｍｇ、４７．８％）をオフホワイト色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），６．２６（ｔｔ，Ｊ＝５５．４，４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８１－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６２（ｍ，２Ｈ），４．６１－４．５４（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｓ，１Ｈ），２．４１－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．２０（ｍ，４Ｈ），１．９５－１．６６（ｍ，９Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝６．６　Ｈｚ，３Ｈ），０．８９（ｑ，Ｊ＝１２．０　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３９１．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシ－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２９８ａ）；１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｓ、４Ｒ）－４－メトキシ－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２９８ｂ）

【化３８４】



シス、ラセミ体、推定　　トランス、ラセミ体、推定

【０８４８】

工程１：メチル４－メトキシピペリジン－３－カルボキシラート：ＴＦＥ（１０ｍＬ）中のメチル４－メトキシニコチナート（３００ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌混合物に、Ｐｄ／Ｃ（６０ｍｇ）を室温で分割して添加した。得られた混合物をＨ$_{2}$（５０ａｔｍ）下、６０℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＤＣＭ（３×５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、メチル４－メトキシピペリジン－３－カルボキシラート（２００ｍｇ、８２．０％）が無色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：１７４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８４９】

工程２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル４－メトキシピペリジン－１，３－ジカルボキシラート：ＤＣＭ（２ｍＬ）中のメチル４－メトキシピペリジン－３－カルボキシラート（２００ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１当量）及びＢｏｃ$_{2}$Ｏ（３７８ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ、１．５０当量）の撹拌混合物に、ＴＥＡ（１７５ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ、１．５０当量）を窒素雰囲気下にて０℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、１－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル４－メトキシピペリジン－１，３－ジカルボキシラート（１９０ｍｇ、６０．２％）が白色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２７４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８５０】
工程３：１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－メトキシピペリジン－３－カルボン酸：１－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル４－メトキシピペリジン－１，３－ジカルボキシラート（１５０ｍｇ、０．５４９ｍｍｏｌ、１当量）及びＮａＯＨ（４３．９ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、２当量）を含むＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）の混合物を、窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。混合物をＨＣｌ（水溶液）でｐＨ６に酸性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水（２×１５ｍＬ）及びブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で５％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－メトキシピペリジン－３－カルボン酸（１２０ｍｇ、７５．８％）を白色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８５１】
工程４：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシピペリジン－１－カルボキシラート：ＴＨＦ（１．５ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－メトキシピペリジン－３－カルボン酸（１１０ｍｇ、０．４２４ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌混合物に、BH_3－Me_2S（１６１ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ、５当量）を窒素雰囲気下にて０℃で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応物を０℃の水でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水（２×１５ｍＬ）及びブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシピペリジン－１－カルボキシラート（９０ｍｇ、８６．４％）が白色油として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８５２】
工程５：ｔｅｒｔ－ブチル４－メトキシ－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシピペリジン－１－カルボキシラート（８０ｍｇ、０．３２６ｍｍｏｌ、１当量）及び３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（６９．９ｍｇ、０．４２４ｍｍｏｌ、１．３当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル４－メトキシ－３－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（４５ｍｇ、３５．３％）を白色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８５３】
工程６：３－（（４－メトキシピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－メトキシ－３－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（７０ｍｇ、０．１７９ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物３－（（４－メトキシピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（５０ｍｇ、８６．４６％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８５４】
工程７：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－メトキシ－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：３－（（４－メトキシピペリジン－３－イル）

メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（４０ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ、１当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３６．１ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、２０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－メトキシ－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４５ｍｇ）を白色固体として得た。この生成物を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｆ－Ｐｈｅｎｙｌ　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１９＊１００ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：７分で４５％Ｂから７１％Ｂ、７１％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．３５を用いて分取ＨＰＬＣによって更に精製した。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシ－３－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２９８ａ、１５ｍｇ、２３．０％）及び１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２９８ｂ、１１ｍｇ、１６．８％）を白色固体として得た。

【０８５５】

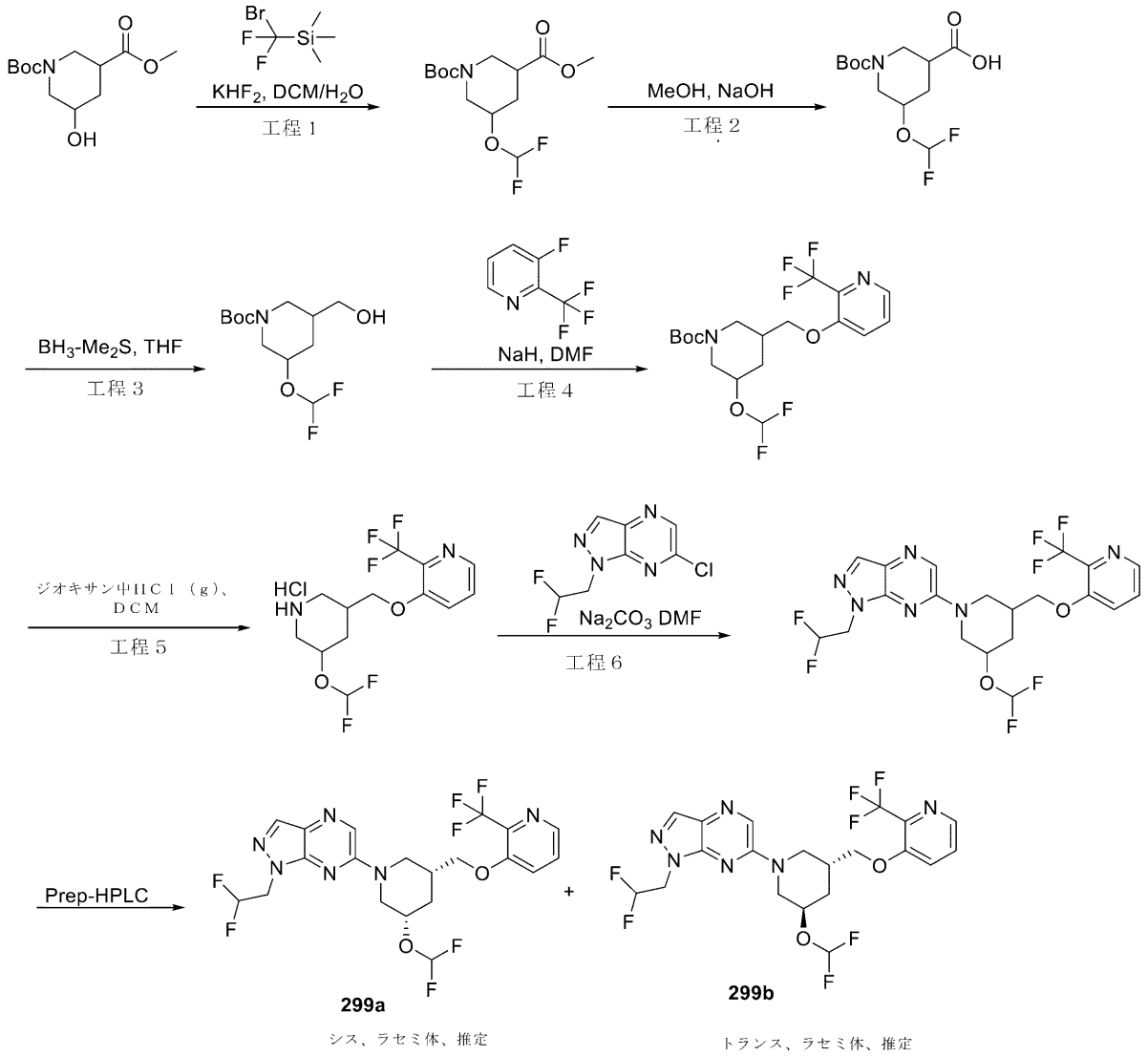
２９８ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４６（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６６（ｍ，１Ｈ），６．６４－６．２１（ｍ，１Ｈ），４．７１（ｓ，１Ｈ），４．６９－４．６０（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｄ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｓ，１Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝１２．１　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４７３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８５６】

２９８ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４３（ｓ，１Ｈ），８．２８－８．２２（ｍ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６２（ｍ，１Ｈ），６．６３－６．１２（ｍ，１Ｈ），４．６９－４．５６（ｍ，２Ｈ），４．３６－４．２３（ｍ，２Ｈ），４．１８－４．０８（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．３７（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６４（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４７３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｓ、５Ｒ）－３－（ジフルオロメトキシ）－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２９９ａ）；１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（（３Ｒ，５Ｒ）－３－（ジフルオロメトキシ）－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２９９ｂ）

【化３８５】



【０８５７】

工程１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル５－（ジフルオロメトキシ）ピペリジン－１，３－ジカルボキシラート：ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル５－ヒドロキシピペリジン－１，３－ジカルボキシラート（２５ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１．００当量）及び（ブロモジフルオロメチル）トリメチルシラン（３９．１ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ、２当量）の撹拌混合物に、KHF_2（１５．０ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ、２当量）及びH_2O（０．５ｍＬ）を窒素雰囲気下、０℃で分割して添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて６０℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル５－（ジフルオロメトキシ）ピペリジン－１，３－ジカルボキシラート（２００ｍｇ、７５．８％）を白色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８５８】

工程２：１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピペリジン－３－カルボン酸：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル５－（ジフルオロメトキシ）ピペリジン－１，３－ジカルボキシラート（２０．０ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ、１当

量）及びＮａＯＨ（１０．３ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ、４当量）を含むＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）の混合物を、窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応物をＨＣｌ（３Ｍ）によって０℃でＰＨ約３に酸性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１０ｍＬ）及びブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピペリジン－３－カルボン酸（１８０ｍｇ、７５．８％）を白色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８５９】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ジフルオロメトキシ）－５－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピペリジン－３－カルボン酸（２０．０ｍｇ、０．０６０８ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌混合物に、BH_3－Me_2S（２０．５ｍｇ、０．２７２ｍｍｏｌ、４当量）を窒素雰囲気下、０℃で分割して添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて０℃で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応物を０℃の水でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１０ｍＬ）及びブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル３－（ジフルオロメトキシ）－５－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１１０ｍｇ、７５．８％）を白色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８６０】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ジフルオロメトキシ）－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ジフルオロメトキシ）－５－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．３５５ｍｍｏｌ、１当量）及び３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（７６．３ｍｇ、０．４６１ｍｍｏｌ、１．３当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル３－（ジフルオロメトキシ）－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１１０ｍｇ、７２．５％）を白色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８６１】

工程５：３－（（５－（ジフルオロメトキシ）ピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ジフルオロメトキシ）－５－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物３－（（５－（ジフルオロメトキシ）ピペリジン－３－イル）メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（９０ｍｇ）を得て、更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：３２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８６２】

工程６：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（ジフルオロメトキシ）－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：３－｛［５－（ジフルオロメト

キシ）ピペリジン－３－イル］メトキシ｝－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（９０ｍｇ、０．３０６ｍｍｏｌ、１当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（７３．７ｍｇ、０．３３７ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で０％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（ジフルオロメトキシ）－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４０ｍｇ）を白色固体として得た。この生成物を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｆ－Ｐｈｅｎｙｌ　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１９＊１００ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／ｍｉｎ；勾配：７分で４５％Ｂから７１％Ｂ、７１％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．３５を用いた分取ＨＰＬＣによって更に精製した。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３Ｓ，５Ｒ）－３－（ジフルオロメトキシ）－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２９９ａ、１２．８ｍｇ、８．２％）及び１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３Ｓ，５Ｓ）－３－（ジフルオロメトキシ）－５－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２９９ｂ、１０．４ｍｇ、６．６％）を白色固体として得た。

【０８６３】

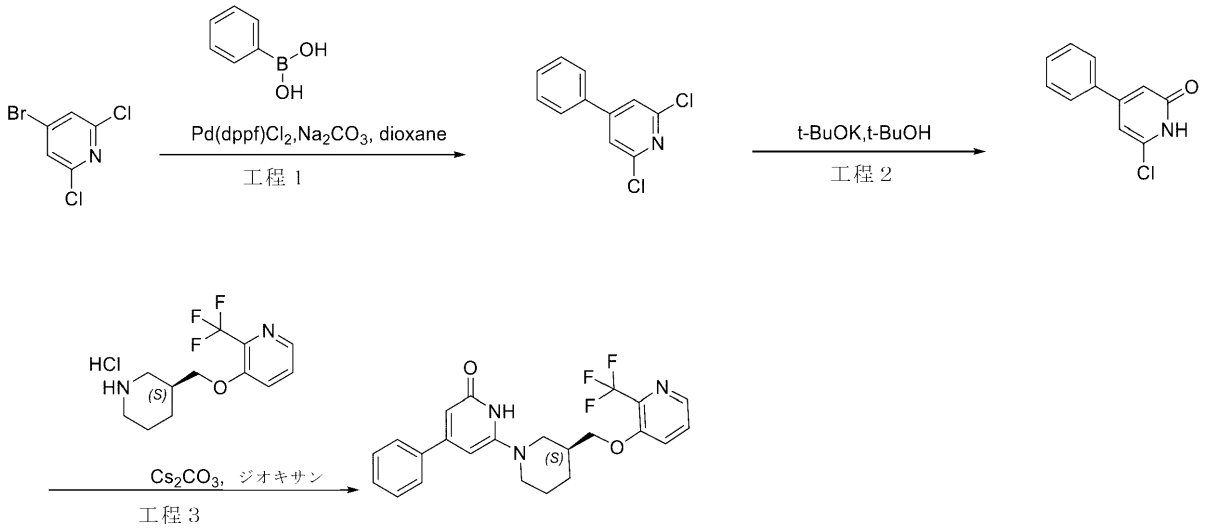
２９９ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４２（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．２５（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．７４－７．６６（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．７２（ｍ，１Ｈ），６．５９－６．２３（ｍ，１Ｈ），４．８０（ｄ，Ｊ＝１３．３　Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．５５（ｍ，４Ｈ），４．２８－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．４３（ｄ，Ｊ＝１３．２　Ｈｚ，１Ｈ），３．０７－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｓ，１Ｈ），１．８４－１．７３（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５０９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８６４】

２９９ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４８（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．８３－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６７（ｍ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），６．６５－６．２５（ｍ，１Ｈ），４．７４－４．６２（ｍ，４Ｈ），４．３５－４．２３（ｍ，２Ｈ），４．１７－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５５（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：５０９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（Ｓ）－４－フェニル－６－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン（３００）

【化３８６】



【０８６５】

工程１：２，６－ジクロロ－４－フェニルピリジン：４－ブロモ－２，６－ジクロロピリジン（５００ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ、１当量）及びフェニルボロン酸（３２２ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ、１．２当量）を含むジオキサン（５ｍＬ）／Ｈ$_2$Ｏ（１ｍＬ）の撹拌溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１６１ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＮａ$_2$ＣＯ$_3$（７００ｍｇ、６．６１ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて１００℃で一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、２，６－ジクロロ－４－フェニルピリジン（４００ｍｇ、８１．０％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８６６】

工程２：６－クロロ－４－フェニルピリジン－２（１Ｈ）－オン：２，６－ジクロロ－４－フェニルピリジン（２００ｍｇ、０．８９３ｍｍｏｌ、１当量）及びｔ－ＢｕＯＫ（３００ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ、３当量）のｔ－ＢｕＯＨ（２ｍＬ）中溶液を１００℃で一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ）、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、６－クロロ－４－フェニルピリジン－２（１Ｈ）－オン（１８０ｍｇ、９８．１％）を白色固体として得た。ＭＳｍ／ｚ：２０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

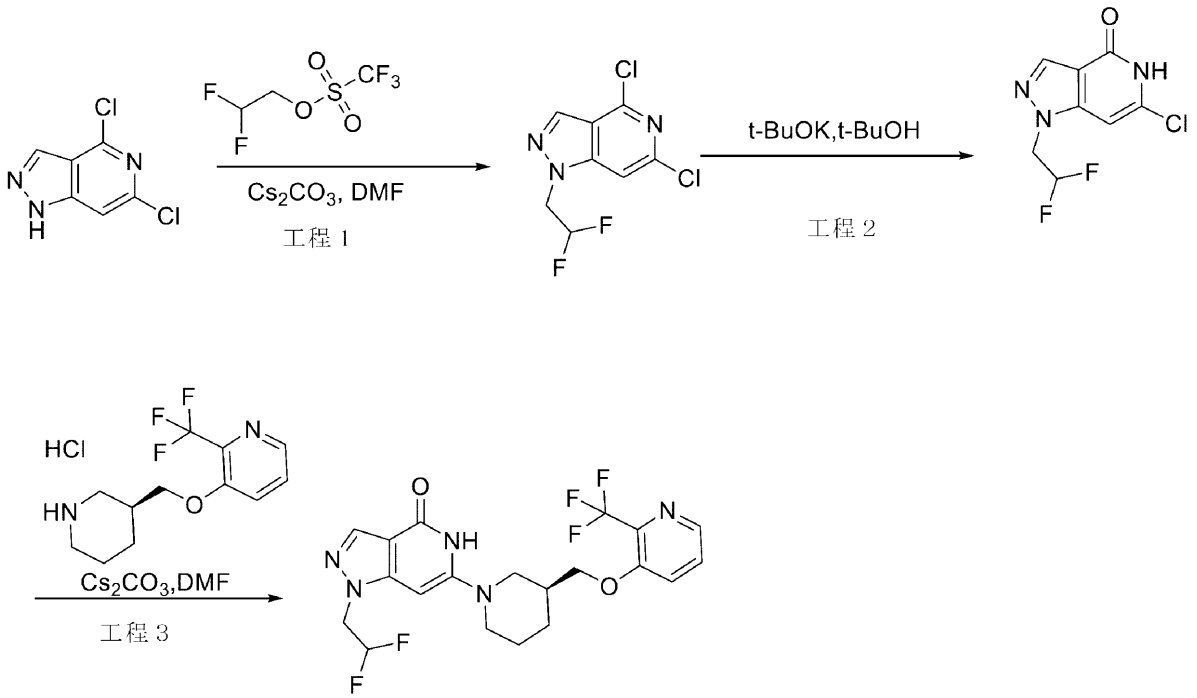
【０８６７】

工程３：（Ｓ）－４－フェニル－６－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン：ジオキサン（１．５ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１７３ｍｇ、０．５８３ｍｍｏｌ、１．２当量）及び６－クロロ－４－フェニルピリジン－２（１Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．４８６ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液にＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（４７５ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、３当量）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（４０．９ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて９０℃で一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：

カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、３０分で０％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（Ｓ）－４－フェニル－６－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン（４４ｍｇ、２１．０７％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．３２（ｓ，１Ｈ），８．２７－８．２５（ｍ，１Ｈ），７．８２－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．７１－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．３８（ｍ，２Ｈ），６．２６（ｓ，１Ｈ），６．０６－６．０６（ｍ，１Ｈ），４．４３－３．９４（ｍ，４Ｈ），３．０４－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．０８－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．３４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（Ｓ）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－オン（３０６）

【化３８７】



【０８６８】

工程１：４，６－ジクロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン：４，６－ジクロロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（３００ｍｇ、１．５９６ｍｍｏｌ、１当量）及びCs_2CO_3（１０４０ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＦ（５ｍＬ）の撹拌溶液に、２，２－ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート（５１２ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で滴下した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、３０分で０％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、４，６－ジクロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（３００ｍｇ、７４．６％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８６９】

工程２：６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－オン：４，６－ジクロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（２００ｍｇ、１．０６４ｍｍｏ

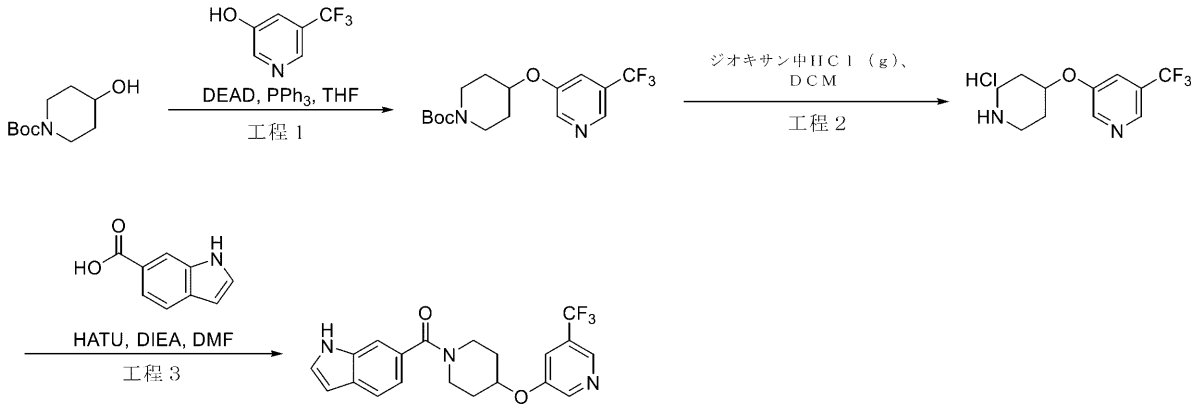
ｌ、１当量）及びｔ－ＢｕＯＫ（３５８ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ、３当量）のｔ－ＢｕＯＨ（２ｍＬ）中溶液を１００℃で一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％NH_3．H_2O）、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－オン（１５０ｍｇ、８３．２％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８７０】

工程３：（Ｓ）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－オン：ジオキサン（２ｍＬ）中の６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－オン（４０ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ、１当量）及び（Ｓ）－３－（ピペリジン－３－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（５５．９ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ、１．１当量）の撹拌混合物に、Cs_2CO_3（１６７ｍｇ、０．５１３ｍｍｏｌ、３当量）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン（１４．４ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、０．１当量）を空気雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて１００℃で一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣をＰｒｅｐ－ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ１２：１）によって精製して、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－［（３Ｓ）－３－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－イル］－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－オン（２５．９ｍｇ、１８．６％）を淡黄色油として得た。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、３０分で０％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（Ｓ）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（３－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－オン（２５．９ｍｇ、１８．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．７８（ｓ，１Ｈ），８．２７－８．２６（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．８３－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．６９（ｍ，１Ｈ），６．５５－６．１７（ｍ，１Ｈ），５．８５（ｓ，１Ｈ），４．７１－４．５５（ｍ，２Ｈ），４．２３－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．６３（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．１４（ｓ，１Ｈ），１．８８－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．７４（ｍ，１Ｈ），１６４－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４２－１．３６（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（３０７）

【化３８８】



【０８７１】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（２００ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、１当量）、５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－オール（１６４ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ、２当量）及びＰＰｈ$_3$（３９０ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ、１．５当量）を含むＴＨＦ（３ｍＬ）の撹拌混合物に、ＴＭＡＤ（２６０ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で分割して添加した。得られた混合物を５０℃に加温し、一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／１）で溶出すると、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、２２．３％）が黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ）：３４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８７２】

工程２：３－（ピペリジン－４－イルオキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．４８５ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物３－（ピペリジン－４－イルオキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（９０ｍｇ）を更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

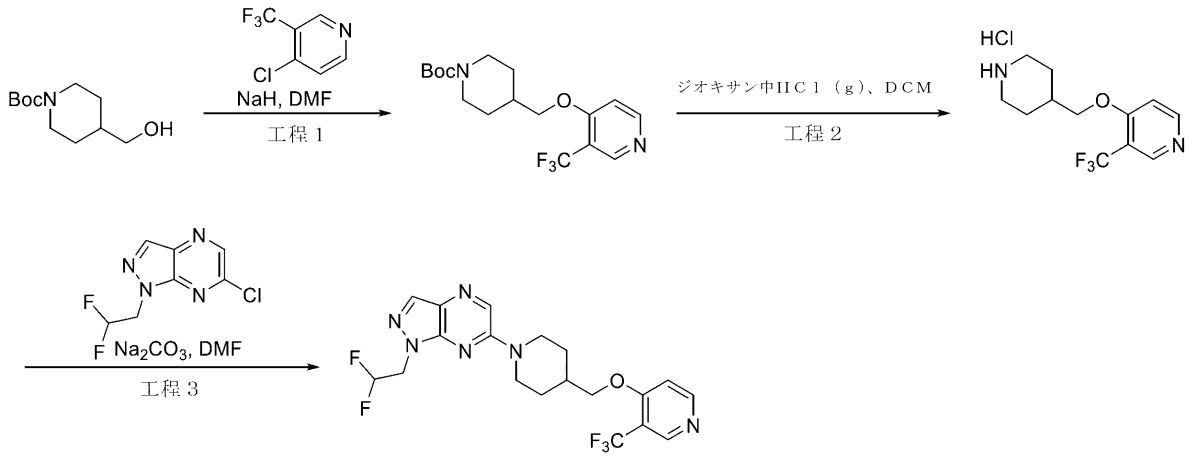
【０８７３】

工程３（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン：ＤＭＦ（２．００ｍＬ）中３－（ピペリジン－４－イルオキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（４０ｍｇ、０．３６３ｍｍｏｌ、１．００当量）及び１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（８０．０ｍｇ、０．５４４ｍｍｏｌ、１．５０当量）を用いて一般手順Ｅに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（５０．９ｍｇ、５９．５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．２８（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝２．７　Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｔ，Ｊ＝２．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．４　Ｈｚ，２Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｔ，Ｊ＝２．５　Ｈｚ，１Ｈ），５．００－４．８９（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．６７（ｓ，２Ｈ），１．２２（ｄｄ，Ｊ＝１６．

９，４．９　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３９０［Ｍ＋Ｈ］＋．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３０８）

【化３８９】



【０８７４】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．４６５ｍｍｏｌ、１当量）及び４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン（９２ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％NH_3．H_2O）、２０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１５０ｍｇ、８９．６％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３６１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８７５】

工程２：４－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－３－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１５０ｍｇ、０．４１６ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物４－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１００ｍｇ、粗）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６１［Ｍ＋Ｈ］＋．

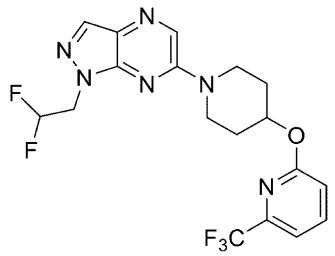
【０８７６】

工程３：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：４－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８９．５ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ、１．１当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６０ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％NH_3．H_2O）、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（５８．０ｍｇ、５１．６％）を白色固体として得た。^1H　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．７２－８．６６（ｍ，２Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ）

，７．３４（ｄ，Ｊ＝５．９　Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｔｔ，Ｊ＝５４．９，３．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｔｄ，Ｊ＝１５．０，３．８　Ｈｚ，２Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝１３．２　Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝６．２　Ｈｚ，２Ｈ），３．１３－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４３３．０５［Ｍ＋Ｈ］＋．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３０９）

【化３９０】

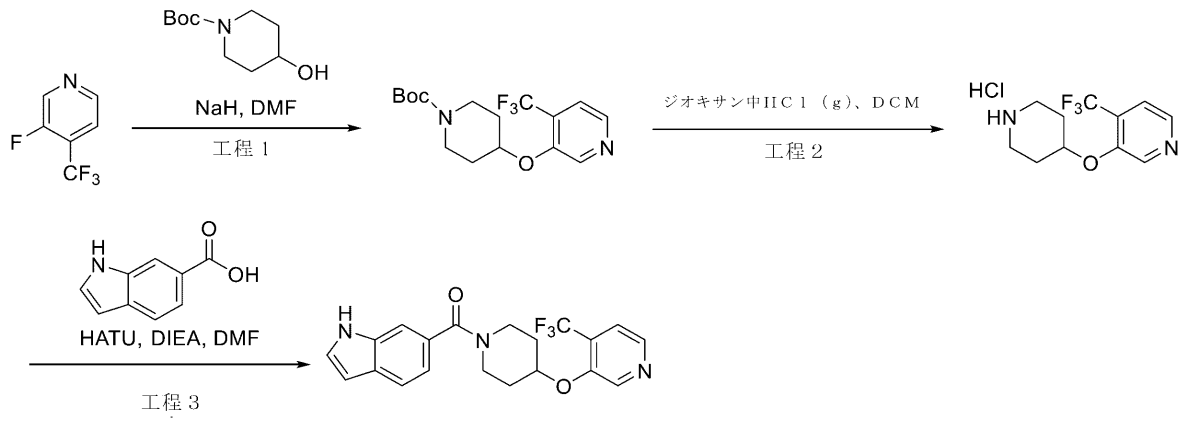


【０８７７】

２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８０ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（７０．８ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で５％から９５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６０ｍｇ、４３．１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．５１（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｔ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．４５（ｔｔ，Ｊ＝５４．９，３．８　Ｈｚ，１Ｈ），５．３５－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．７１（ｔｄ，Ｊ＝１５．０，３．８　Ｈｚ，２Ｈ），４．２２－４．１１（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．６０（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４２９．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（３１０）

【化３９１】



【０８７８】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．４９７ｍｍｏｌ、１．００当量）及びエチル３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（９０．２ｍｇ、０．５４７ｍｍｏｌ、１．１０当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（８５．０ｍｇ、４９．４％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８７９】

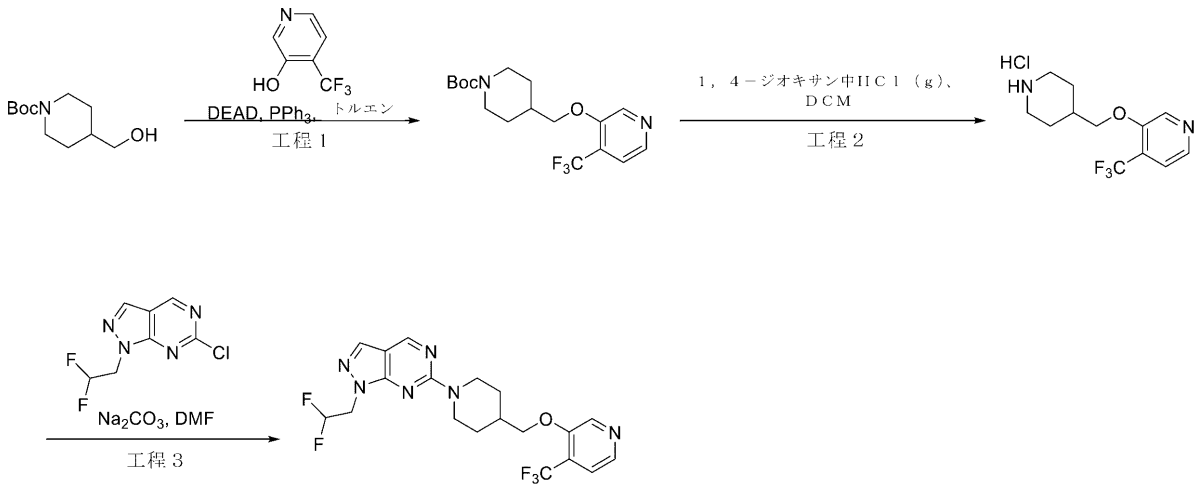
工程２：３－（ピペリジン－４－イルオキシ）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（８５．０ｍｇ、０．２４５ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物５－（ピペリジン－４－イルオキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（５０．０ｍｇ）を更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８８０】

工程３：（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン：５－（ピペリジン－４－イルオキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（５０．０ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ、１．００当量）及び１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（３９．３ｍｇ、０．２４４ｍｍｏｌ、１．２０当量）を用いて一般手順Ｅに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（３９．８ｍｇ、５０．０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２８（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），８．４３－８．３７（ｍ，１Ｈ），７．６５（ｍ，Ｊ＝５．１，２．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｍ，Ｊ＝７．２，４．５　Ｈｚ，２Ｈ），７．０６（ｍ，Ｊ＝８．２，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｍ，Ｊ＝２．９，１．９，０．９　Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｍ，Ｊ＝７．１，３．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），３．３７－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．３３（ｓ，１Ｈ），２．０３（ｓ，２Ｈ），１．７３（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３１１）

【化３９２】



【０８８１】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２３８ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１．５当量）、PPh_3（３０９ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、１．６当量）、ＤＥＡＤ（２０５ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、１．６当量）及び４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－オール（１２０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ、１当量）を含むトルエン（３ｍＬ）の溶液を、空気雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。反応をＬＣＭＳによって監視した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、３０分で０％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２４７ｍｇ、９３．２％）を黄色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８８２】

工程２：３－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２４７ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物３－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１００ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

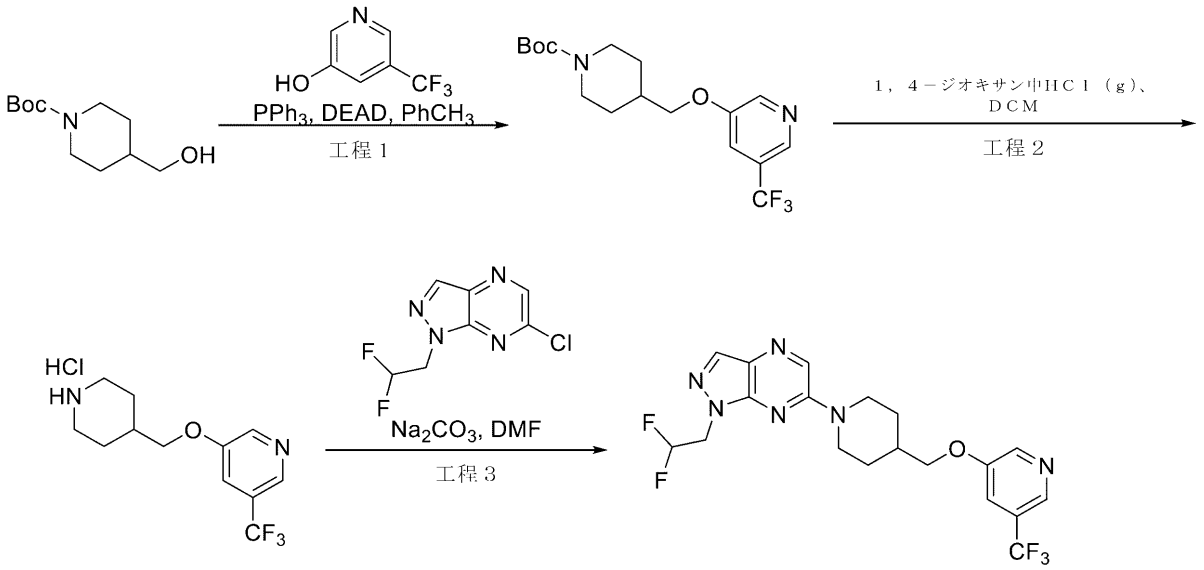
【０８８３】

工程３：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン：６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１０１ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ、１．２当量）及び３－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１００ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３９ｍｇ、２２．８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．６９（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝４．８　Ｈｚ，１Ｈ），８．１

３（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝４．９　Ｈｚ，１Ｈ），６．６０－６．２６（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．６５（ｍ，２Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝１３．３　Ｈｚ，２Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝６．２　Ｈｚ，２Ｈ），３．１４－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ，１Ｈ），１．８９（ｄ，Ｊ＝１３．０　Ｈｚ，２Ｈ），１．４８－１．３２（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４３．０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３１２）

【化３９３】



【０８８４】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：トルエン（１ｍＬ）中の３－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１９８ｍｇ、０．９２０ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌混合物に、空気雰囲気下、０℃で５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－オール（１５０ｍｇ、０．９２０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びPPh_3（３６２ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＤＥＡＤ（２４０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１．５当量）を分割して添加した。得られた混合物を空気雰囲気下にて１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２０分で０％から１００％の勾配）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２５６ｍｇ、７７．２％）が淡黄色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：３６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８８５】

工程２：３－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチルｔｅｒｔ－ブチル４－（（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物３－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１２３ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

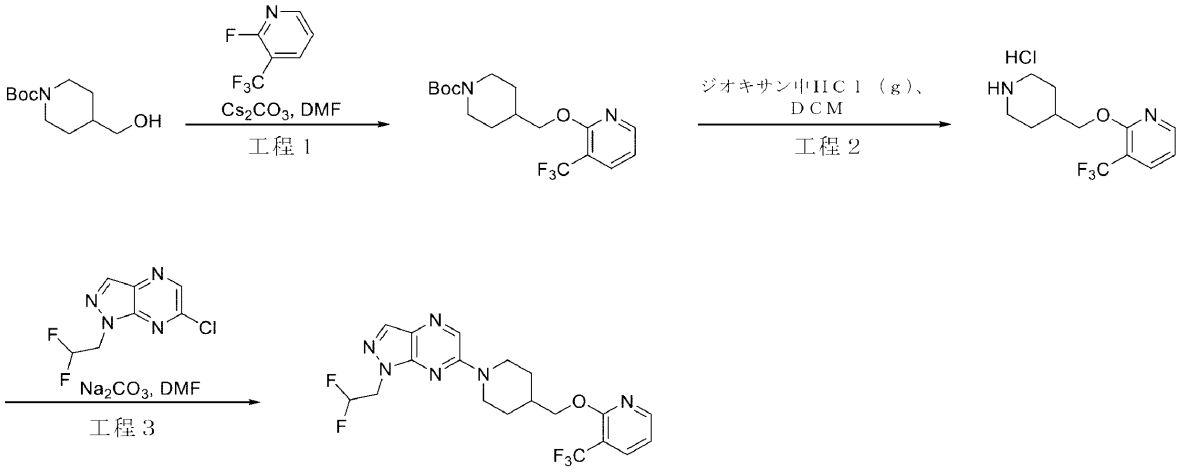
【０８８６】

工程３：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：３－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－５－（トリフルオ

ロメチル）ピリジン塩酸塩（１２３ｍｇ、０．４１６ｍｍｏｌ、１．３当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（７０ｍｇ、０．３２０ｍｍｏｌ、１当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、CH_3CN／H_2O（１５分で６０％～９０％の勾配）で溶出すると、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１１２ｍｇ、７８．９％）が白色固体として得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．６１（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｔ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．５０（ｍ，４Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．０８（ｔ，Ｊ＝１２．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｓ，１Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１２．７ Ｈｚ，２Ｈ），１．４７－１．３０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｍ／ｚ：４４３．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３１３）

【化３９４】



【０８８７】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．４６４ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＮａＨ（５５．７ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、３．００当量、６０％）を含むＤＭＦ（１．５ｍＬ）の撹拌混合物に、２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン（８４．４ｍｇ、０．５１０ｍｍｏｌ、１．１０当量）をN^2雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応物を０℃の水でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１０ｍＬ）及びブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で５％～１００％の勾配、検出器、ＵＶ ２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（８５ｍｇ、５０．８％）を白色固体として得た。ＭＳ ｍ／ｚ：３６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８８８】

工程２：２－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－３－（トリフルオロメチル）ピリジ

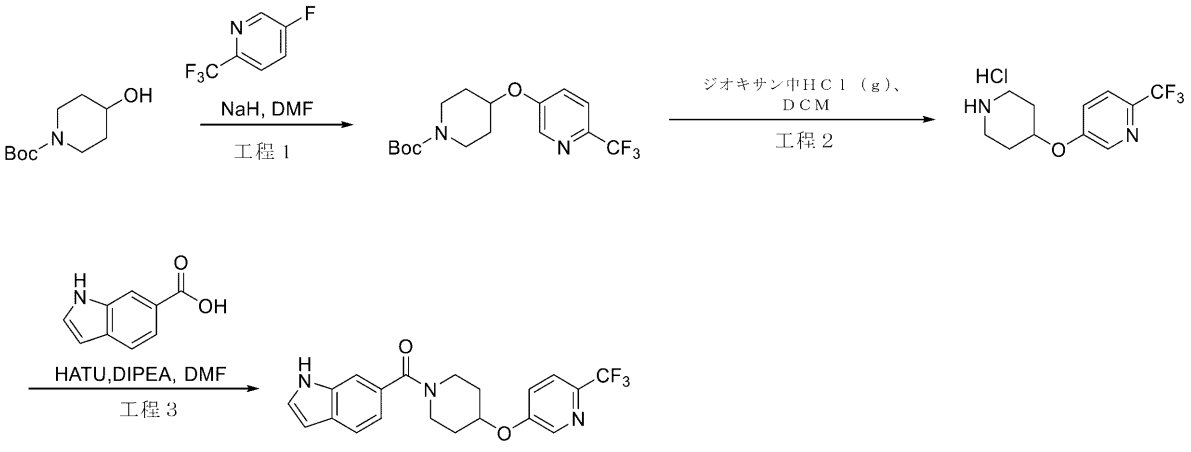
ン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（８５ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物２－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８０ｍｇ）を更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８８９】

工程３：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：ＤＭＦ（１．００ｍＬ）中の２－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８１．５ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６０．０ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液にNa_2CO_3（８７．３ｍｇ、０．８２２ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加した。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で０％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６０ｍｇ、５０．１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．５１－８．４１（ｍ，２Ｈ），８．１８－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．５８－６．２９（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．５２（ｍ，４Ｈ），４．３１－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．２３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（３１４）

【化３９５】



【０８９０】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．４９７ｍｍｏｌ、１．００当量）及びエチル５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（９０．２ｍｇ、０．５４７ｍｍｏｌ、１．１０当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、エチルｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジ

ン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（８５．０ｍｇ、４９．４％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８９１】

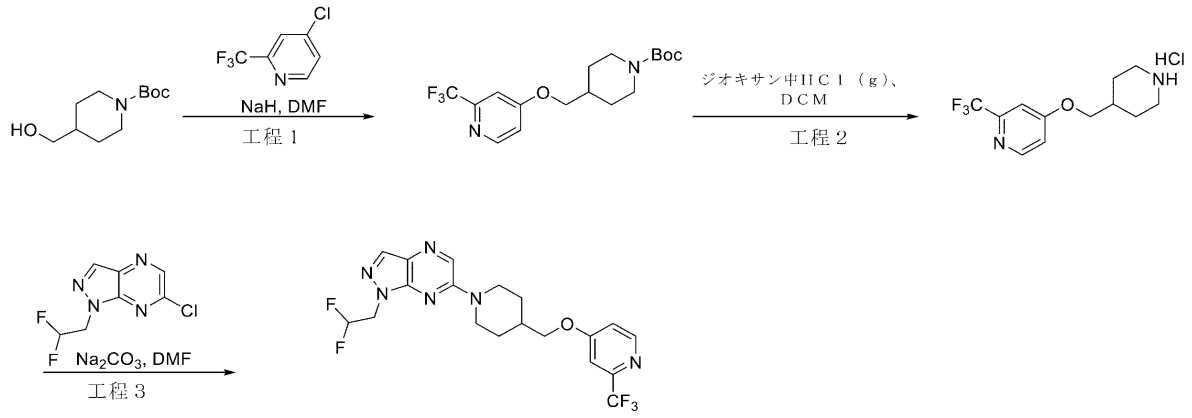
工程２：５－（ピペリジン－４－イルオキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（８５．０ｍｇ、０．２４５ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物５－（ピペリジン－４－イルオキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（５０．０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８９２】

工程３：（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン：ＤＭＦ（３．００ｍＬ）中５－（ピペリジン－４－イルオキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（５０．０ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ、１．００当量）及び１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（３９．３ｍｇ、０．２４４ｍｍｏｌ、１．２０当量）を用いて一般手順Ｅに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（３９．８ｍｇ、５０．０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２７（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝２．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．５１－６．４５（ｍ，１Ｈ），４．９１（ｔ，Ｊ＝３．９　Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｓ，２Ｈ），２．０３（ｓ，２Ｈ），１．６９（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３９０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３１５）

【化３９６】



【０８９３】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２００ｍｇ、０．９２９ｍｍｏｌ、１当量）及び４－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（１８４ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いた一般手順Ｄに従う。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＮＨ$_{3}$．Ｈ$_{2}$Ｏ）、２０分で１０％～１００％の勾配；検出器、Ｕ

Ｖ　２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２２０ｍｇ、６５．７％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８９４】

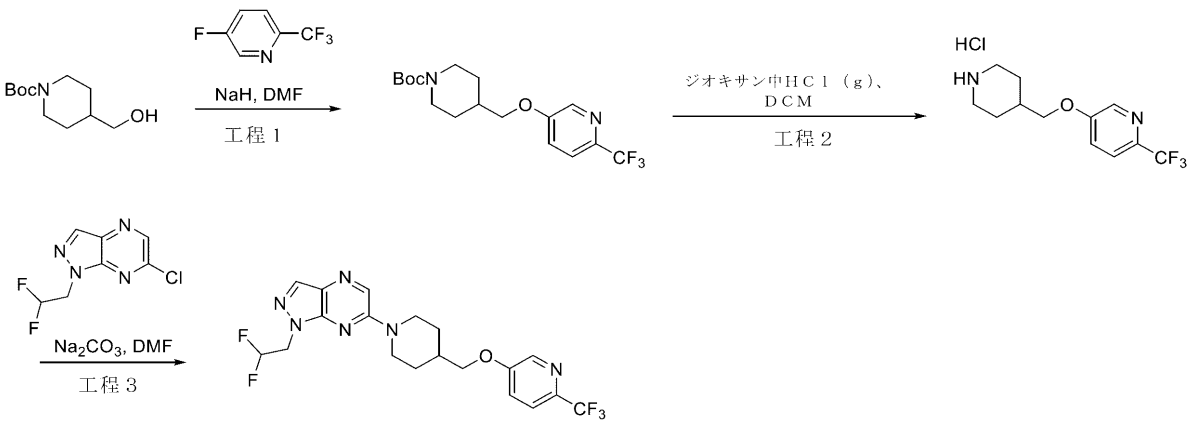
工程２：４－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２２０ｍｇ、０．６１０ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般生成物Ｂに従うと、粗生成物４－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１７０ｍｇ）が白色固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８９５】

工程３：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：４－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８１．４ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ、１当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６０ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％NH_3．H_2O）、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６３．２ｍｇ、５１．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５６（ｄ，Ｊ＝５．７　Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．２５（ｍ，１Ｈ），６．６４－６．２６（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．６５（ｍ，２Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝１３．４　Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），３．０７（ｔ，Ｊ＝１２．４　Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｓ，１Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１３．０　Ｈｚ，２Ｈ），１．４７－１．２７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４３３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３１６）

【化３９７】



【０８９６】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．４６４ｍｍｏｌ、１．００当量）及びエチル５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（８４．４

ｍｇ、０．５１０ｍｍｏｌ、１．１０当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、エチルｔｅｒｔ－ブチル４－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（８５ｍｇ、５０．８％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３６１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８９７】

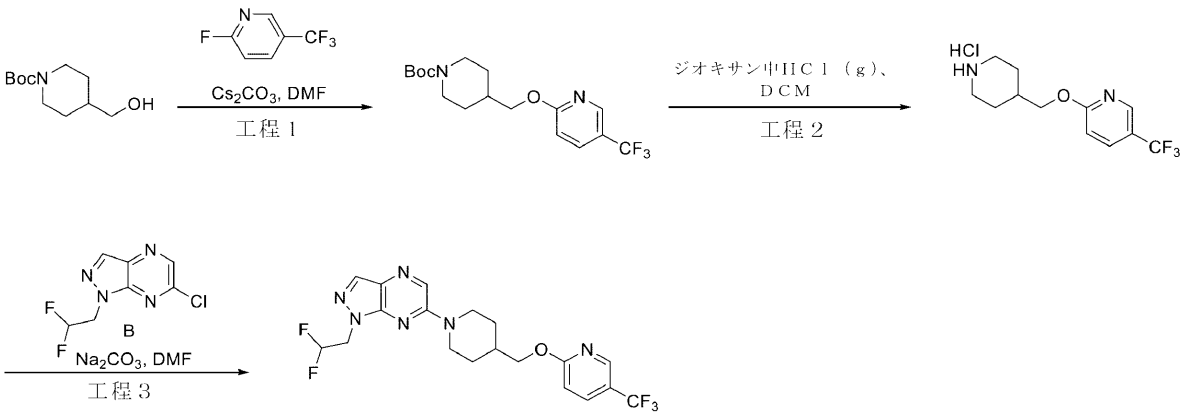
工程２：５－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（８５ｍｇ、０．４８５ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物５－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（５０．０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８９８】

工程３：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：５－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（５０．０ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４６．２ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ、１．１０当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で５％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４９．０ｍｇ、５７．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５０－８．４３（ｍ，２Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．９　Ｈｚ，１Ｈ），６．６１－６．２６（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．５７（ｍ，４Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），３．０７（ｔ，Ｊ＝１２．４　Ｈｚ，２Ｈ），２．２４－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．３１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４３．３９［Ｍ＋Ｈ］＋．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３１７）

【化３９８】



【０８９９】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３００ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、１．００当量）並びに２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン（２７６ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ、１．２０当量）及びCs_2CO_3（１．３１ｇ、４．１７ｍｍｏｌ、３．００当量）を含むＤＭＦ（４．００ｍＬ）の溶液を１００℃で２時間撹拌した。残渣を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で０％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（４５４ｍｇ、９０．４％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０９００】

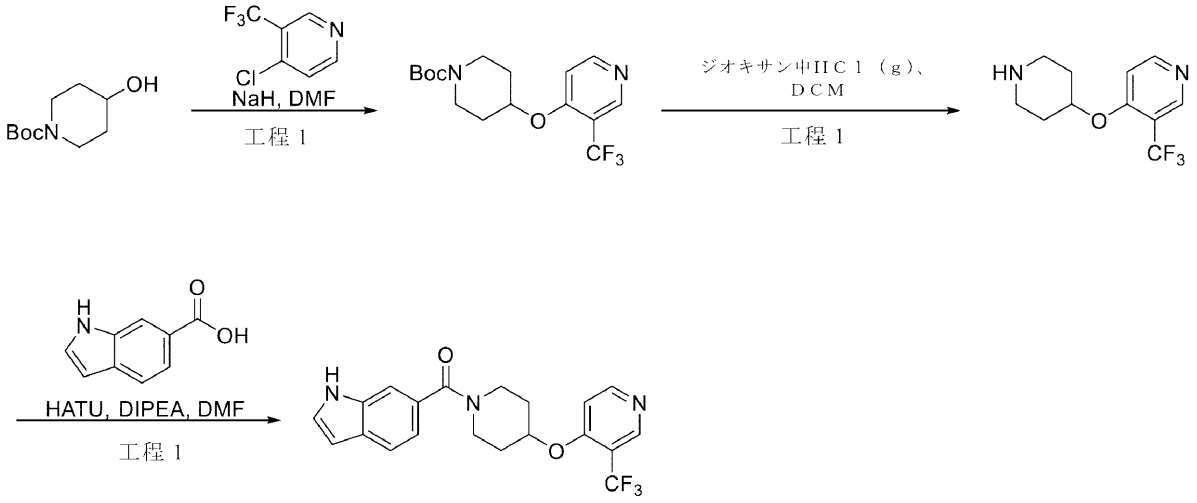
工程２：２－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（４５０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物２－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（３００ｍｇ）を更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０９０１】

工程３：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：２－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８１．５ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６０．０ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で０％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（８３．４ｍｇ、６８．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．５８（ｓ，１Ｈ），８．５０－８．４５（ｍ，１Ｈ），８．１５－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，１Ｈ），６．６０－６．２７（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．５６（ｍ，４Ｈ），４．３２－４．２１（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｓ，１Ｈ），１．９３－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．２９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（３１８）

【化３９９】



【０９０２】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．４９７ｍｍｏｌ、１当量）及び４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン（９０．２０ｍｇ、０．４９７ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（６０ｍｇ、３４．８％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３４７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９０３】

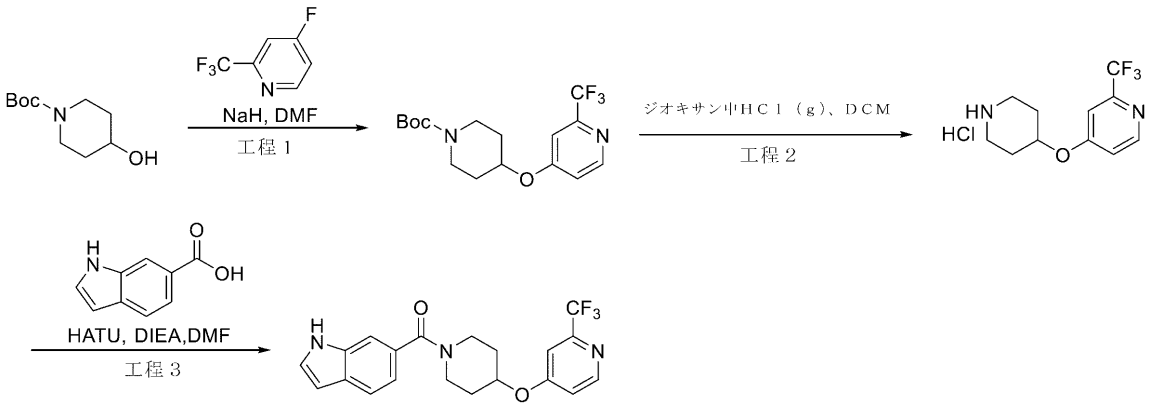
工程２：４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（６０ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（４０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９０４】

工程３：（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン：４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（４０ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ、１当量）及び１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（２８．８ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、１０分で１０％～９５％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（１３．４ｍｇ、２０．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２６（ｓ，１Ｈ），８．８９－８．５９（ｍ，２Ｈ），７．５８（ｄ，１Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．１３－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．５６－６．３３（ｍ，１Ｈ），５．２６－４．９０（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．３７（ｍ，４Ｈ），２．００（ｓ，２Ｈ），１．７３（ｓ，２Ｈ），１．２８－１．１６（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３９０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４

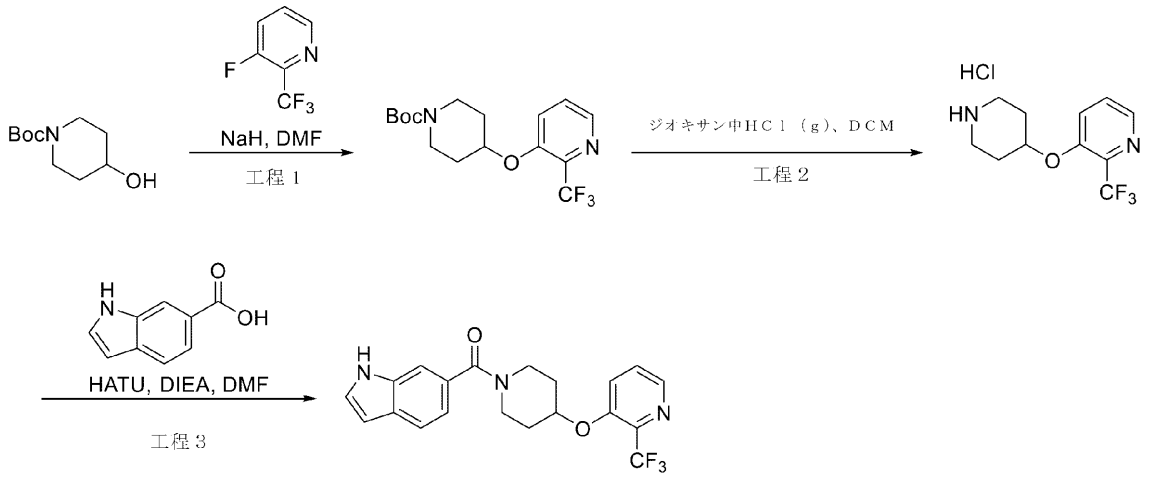
－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（３１９）
【化４００】



【０９０５】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．４９７ｍｍｏｌ、１当量）及び４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（９０．２ｍｇ、０．５４７ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％NH_3．H_2O）、２０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、５８．１％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０９０６】
工程２：４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８０ｍｇ、粗）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０９０７】
工程３：（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン：１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（３１．３ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ、１．１当量）及び４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（５０ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｅに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％NH_3．H_2O）、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（３０．４ｍｇ、４３．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．２７（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝５．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．１２－６．９９（ｍ，１Ｈ），６．５３－６．４３（ｍ，１Ｈ），５．０６－４．９３（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，２Ｈ），３．４２（ｓ，２Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝２１．８　Ｈｚ，２Ｈ），１．６７（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（３２０）

【化４０１】



【０９０８】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ、１当量）及び３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（１０７ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ、１．３当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で５％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、５７．６％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９０９】

工程２：３－（ピペリジン－４－イルオキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝ピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物３－（ピペリジン－４－イルオキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（１００ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

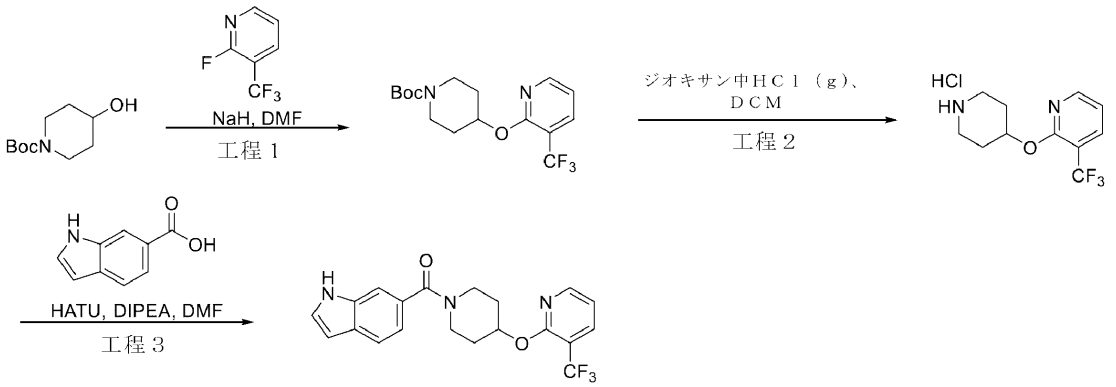
【０９１０】

工程３：（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン：１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（７８．５ｍｇ、０．４８７ｍｍｏｌ、１．２当量）及び３－（ピペリジン－４－イルオキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（１００ｍｇ、０．４０６ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｅに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、２０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（８０．９ｍｇ、５０．９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２８（ｓ，１Ｈ），８．２９－８．２３（ｍ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．０３（ｍ，１Ｈ

），６．５１－６．４５（ｍ，１Ｈ），５．０３－４．９３（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｓ，２Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝１５．５　Ｈｚ，２Ｈ），１．９９（ｓ，２Ｈ），１．８４－１．４１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３９０．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（３２１）

【化４０２】



【０９１１】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．４９７ｍｍｏｌ、１当量）及び２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン（８２ｍｇ、０．４９７ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（１２０ｍｇ、６９．７％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３４７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９１２】

工程２：２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（１２０ｍｇ、０．６７４ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４７［Ｍ＋Ｈ］＋．

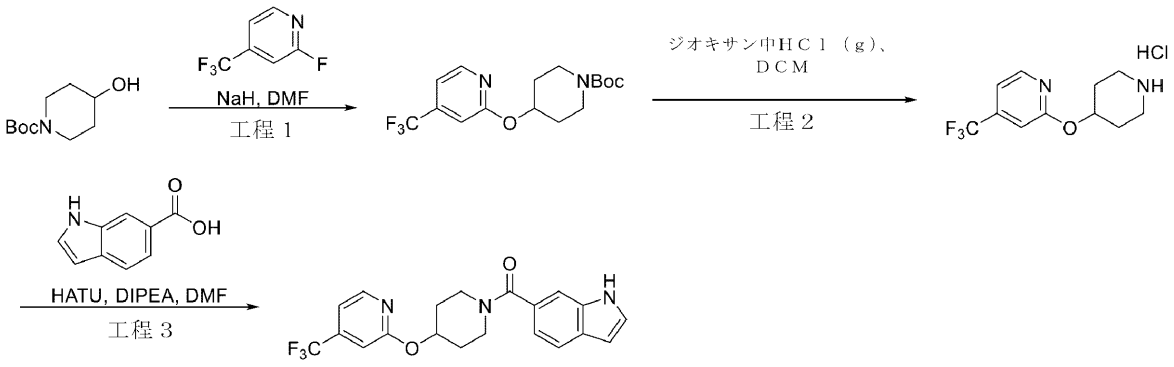
【０９１３】

工程３：（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン：２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（８０ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ、１当量）及び１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（７８．５ｍｇ、０．４８８ｍｍｏｌ、１．５当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（２０ｍｇ、５０．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２７（ｓ，１Ｈ），８．４５－８．４３（ｍ，１Ｈ），８．１３－８．１０（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．１９－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．０７－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．４８－６．４７（ｍ，１Ｈ），５．５１－５．４８（ｍ，

１Ｈ），３．６９（ｓ，４Ｈ），２．０８－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３９０．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（３２２）

【化４０３】



【０９１４】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．４９７ｍｍｏｌ、１当量）及び２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（８２ｍｇ、０．４９７ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（１２０ｍｇ、６９．７３％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３４７［Ｍ＋Ｈ］＋．

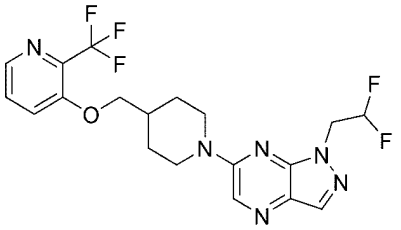
【０９１５】

工程２：２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（１２０ｍｇ、０．６７４ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９１６】

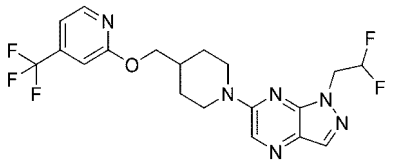
工程３：（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン：２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（８０ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ、１当量）及び１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（７８．５ｍｇ、０．４８８ｍｍｏｌ、１．５当量）を用いて一般手順Ｅに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、３０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（２０ｍｇ、５０．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１１．２８（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝５．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．４，１．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．５１－６．４５（ｍ，１Ｈ），５．４４－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．２０－３．６０（ｍ，２Ｈ）３．４６－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．０４（ｓ，２Ｈ），１．６９（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ

ｍ／ｚ：３９０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
３－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］ピペリジン－４－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（３２３）
【化４０４】



【０９１７】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１当量）及び３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（３８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル４－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（５５ｍｇ、６６％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０９１８】
工程２：３－［（ピペリジン－４－イル）メトキシ］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（５５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物３－［（ピペリジン－４－イル）メトキシ］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（４０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０９１９】
工程３：３－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］ピペリジン－４－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン：３－［（ピペリジン－４－ｙｌ）メトキシ］２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（２７ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｃに従い、３－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］ピペリジン－４－イル｝メトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（３３ｍｇ、８２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．４８（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄｄ，Ｊ＝４．６，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｔｔ，Ｊ＝５４．９，３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｔｄ，Ｊ＝１５．０，３．８Ｈｚ，２Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，３．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｔｄ，Ｊ＝１２．９，２．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２３－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｑｄ，Ｊ＝１２．５，４．１Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
２－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］ピペリジン－４－イル｝メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（３２４）

【化４０５】



【０９２０】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１当量）及び２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（３８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル４－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（４７ｍｇ、５６％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９２１】

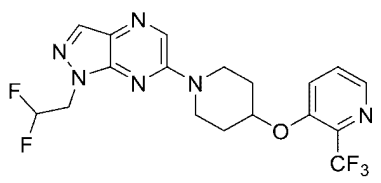
工程２：２－［（ピペリジン－４－イル）メトキシ］－４－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（４７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物２－［（ピペリジン－４－イル）メトキシ］－４－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（４０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９２２】

工程３：２－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］ピペリジン－４－イル｝メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン：２－［（ピペリジン－４－ｙｌ）メトキシ］－４－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（２７ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｃに従い、２－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］ピペリジン－４－イル｝メトキシ）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（２０ｍｇ、４９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５０（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝５．３　Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．５９－６．３３（ｍ，１Ｈ），４．７１（ｔｄ，Ｊ＝１５．０，３．８　Ｈｚ，２Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝１３．２　Ｈｚ，２Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝６．５　Ｈｚ，２Ｈ），３．０７（ｔｄ，Ｊ＝１２．９，２．６　Ｈｚ，２Ｈ），２．２３－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３２（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３２５）

【化４０６】

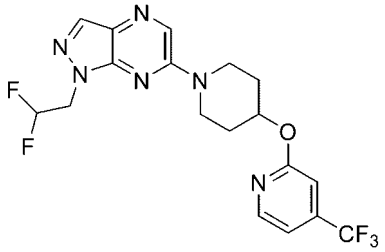


【０９２３】

３－（ピペリジン－４－イルオキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（７０ｍｇ、０．２８４ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６１．９ｍｇ、０．２８４ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で５％から９５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（６０ｍｇ、４９．３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５１（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄｄ，Ｊ＝４．６，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｔｔ，Ｊ＝５４．９，３．８　Ｈｚ，１Ｈ），５．０４－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｔｄ，Ｊ＝１５．０，３．８　Ｈｚ，２Ｈ），４．０１－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３２６）

【化４０７】

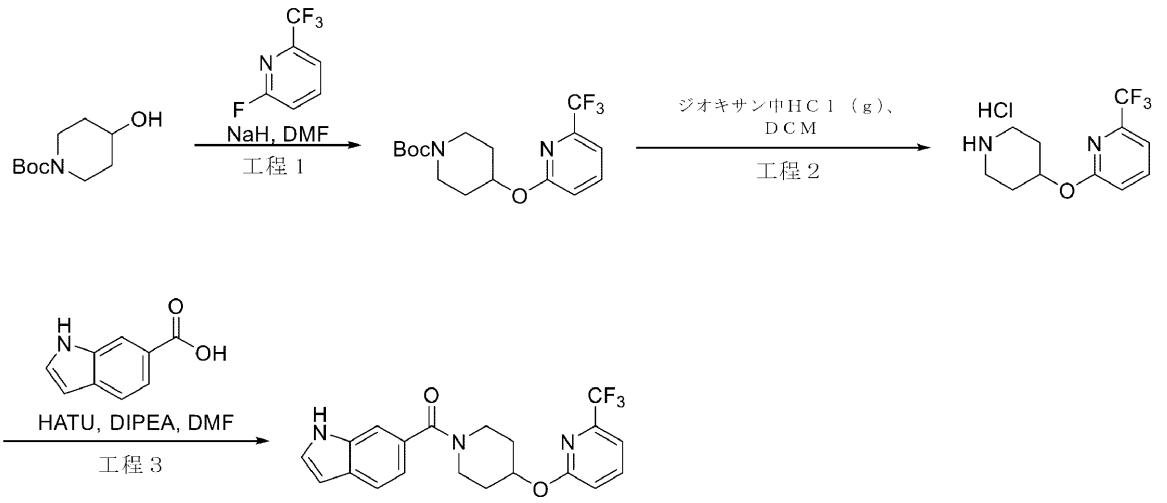


【０９２４】

２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（９１．７ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（７０．８ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で５％から９５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。これにより、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（４０ｍｇ、２８．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝５．４，０．８　Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．４５（ｔｔ，Ｊ＝５４．９，３．８　Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｔｔ，Ｊ＝８．１，３．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｔｄ，Ｊ＝１５．０，３．８　Ｈｚ，２Ｈ），４．２５－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．５７（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（３２７）

【化４０８】



【０９２５】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、０．４９７ｍｍｏｌ、１当量）及び２－フルオロ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（８２ｍｇ、０．４９７ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（１２０ｍｇ、６９．７３％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９２６】

工程２：２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（２２０ｍｇ、０．６７４ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

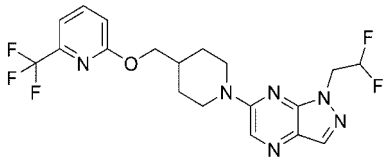
【０９２７】

工程３：（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン：２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（８０ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ、１当量）及び１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（７８．５ｍｇ、０．４８８ｍｍｏｌ、１．５当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、１０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（７８ｍｇ、６１．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．３９－１１．１５（ｍ，１Ｈ），７．９７（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．１７－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．５４－６．３９（ｍ，１Ｈ），５．４３－５．１４（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．３９（ｍ，２Ｈ），２．１４－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．６１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピ

ラジン－６－イル］ピペリジン－４－イル｝メトキシ）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（３２８）

【化４０９】



【０９２８】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１当量）及び２－ブロモ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（５３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル４－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（５４ｍｇ、６５％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９２９】

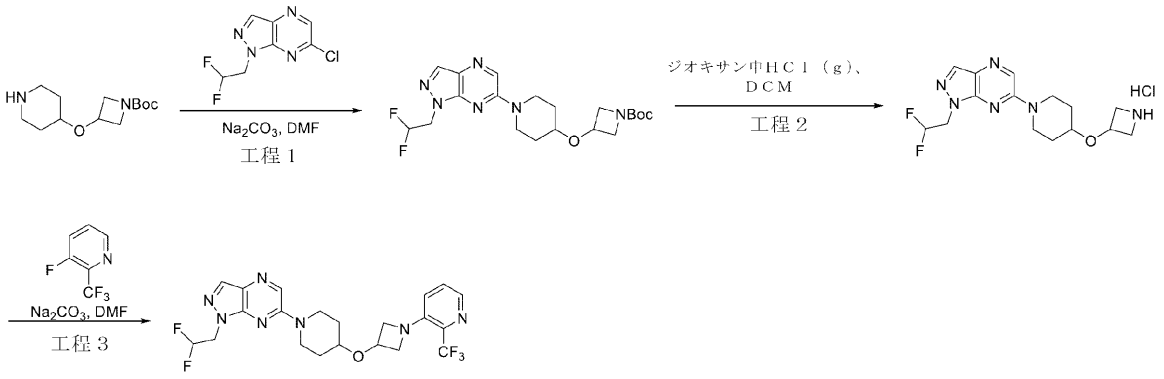
工程２：２－［（ピペリジン－４－イル）メトキシ］－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（５４ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物２－［（ピペリジン－４－イル）メトキシ］－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（４０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９３０】

工程３：２－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］ピペリジン－４－イル｝メトキシ）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン：２－［（ピペリジン－４－ｙｌ）メトキシ］－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（２７ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１当量）及び６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｃに従い、２－（｛１－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル］ピペリジン－４－イル｝メトキシ）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（２８ｍｇ、７０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４７（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄｄｄ，Ｊ＝８．４，７．４，０．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｔｔ，Ｊ＝５４．９，３．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｔｄ，Ｊ＝１５．０，３．８　Ｈｚ，２Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝１３．１　Ｈｚ，２Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｔｄ，Ｊ＝１３．０，２．６　Ｈｚ，２Ｈ），２．１９－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，４．１　Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（１－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（３２９）

【化４１０】



【０９３１】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）アゼチジン－１－カルボキシラート：６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（１００ｍｇ、０．４５７ｍｍｏｌ、１当量）及びｔｅｒｔ－ブチル３－（ピペリジン－４－イルオキシ）アゼチジン－１－カルボキシラート（１２９．００ｍｇ、０．５０３ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｃに従い、ｔｅｒｔ－ブチル１－オキソ－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－８－カルボキシラート（２２０ｍｇ、４６％）を無色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９３２】

工程２：６－（４－（アゼチジン－３－イルオキシ）ピペリジン－１－イル）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（１－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン－６－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）アゼチジン－１－カルボキシラート（６０ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物３－（（ｏ－トリルオキシ）メチル）ピロリジン（１００ｍｇ）を更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：３３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

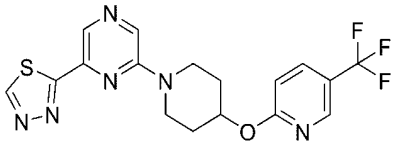
【０９３３】

工程３：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（１－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン：６－（４－（アゼチジン－３－イルオキシ）ピペリジン－１－イル）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン塩酸塩（５０ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ、１当量）及び３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（２６．８ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１：１）で溶出すると、生成物が得られた。生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（４－（（１－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピラジン（２０．２ｍｇ、２８．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４８（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝４．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝５．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｔ，Ｊ＝５５．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｔ，Ｊ＝１５．１　Ｈｚ，２Ｈ），４．６０（ｓ，１Ｈ），４．３３－４．２０（ｍ，４Ｈ），３．７９（ｄ，Ｊ＝４５．８　Ｈｚ，４Ｈ），１．９５（ｓ，

２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝１１．３　Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４８４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

２－（６－（４－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（３３０）

【化４１１】

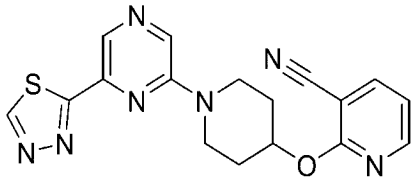


【０９３４】

２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８１．８ｍｇ、０．３３２ｍｍｏｌ、１．１０当量）及び２－（６－クロロピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（６０ｍｇ、０．３０２ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で０％から１００％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。これにより、２－（６－（４－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール（８４ｍｇ、６８．１％）を黄緑色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．７２（ｓ，１Ｈ），８．６５－８．５７（ｍ，３Ｈ），８．１０－８．０６（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，１Ｈ），５．４４－５．３７（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．５１（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

２－（（１－（６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチノニトリル（３３１）

【化４１２】

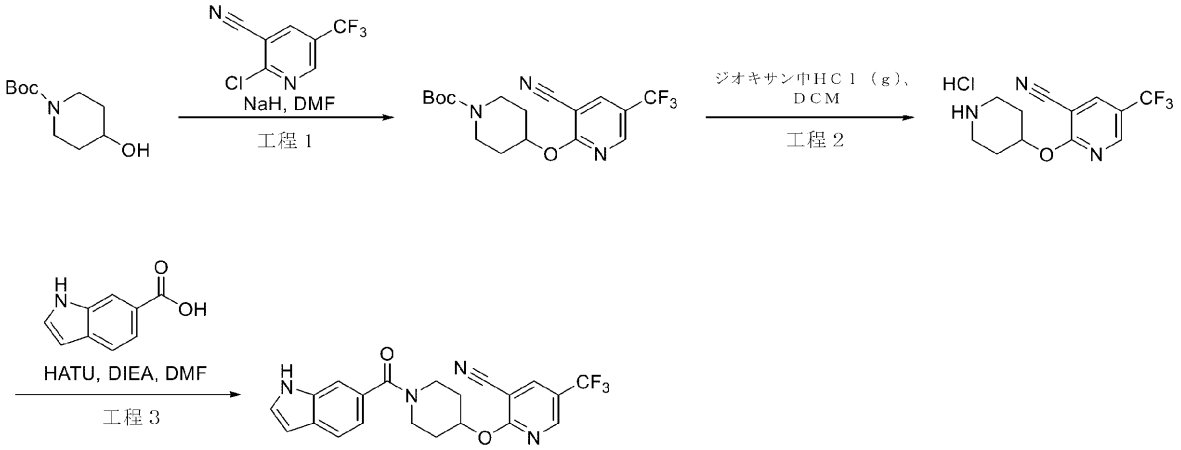


【０９３５】

２－（６－クロロピラジン－２－イル）－１、３，４－チアジアゾール（１００ｍｇ、０．５０３ｍｍｏｌ、１当量）及び２－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニコチノニトリル塩酸塩（１１２ｍｇ、０．５５３ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて、一般手順Ｃに従った。粗生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ　２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、２－（（１－（６－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピラジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチノニトリル（５０ｍｇ、２７．１８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．７２（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄｄ，Ｊ＝５．０，２．０　Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｄｄ，Ｊ＝７．６，２．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝７．６，５．０　Ｈｚ，１Ｈ），５．５０－５．４３（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，８．１，３．５　Ｈｚ，２Ｈ），２．１２（ｄｄ，Ｊ＝１９．７，１０．１　Ｈｚ，２Ｈ），１．８３（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，４．１　Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３６６．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

２－（（１－（１Ｈ－インドール－６－カルボニル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（トリフルオロメチル）ニコチノニトリル（３３２）

【化４１３】



【０９３６】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－シアノ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（２００ｍｇ、０．９９４ｍｍｏｌ、１当量）及び２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ニコチノニトリル（２４６ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて、一般手順Ｄに従った。粗生成物を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－シアノ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（１２０ｍｇ、３２．５％）が無色油として得られた。ＭＳ ｍ／ｚ：３７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

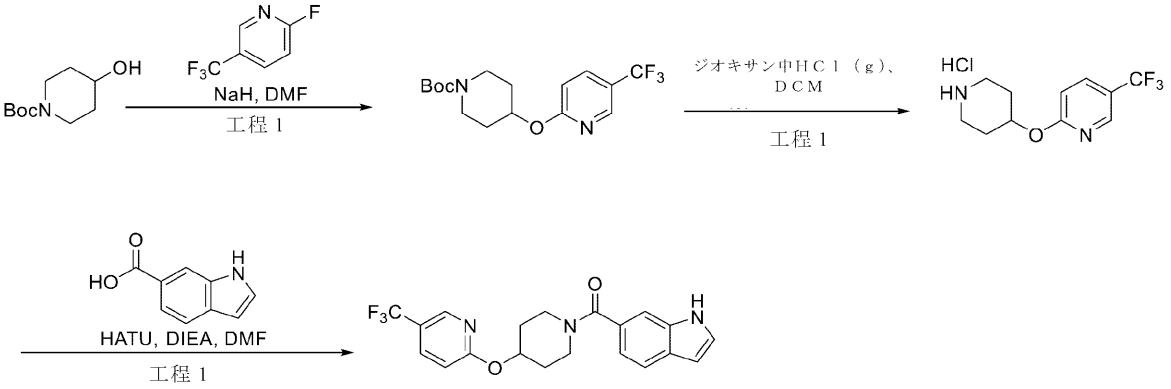
【０９３７】

工程２：２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－５－（トリフルオロメチル）ニコチノニトリル塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－シアノ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（１２０ｍｇ、０．３２３ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順に従い、粗生成物２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－５－（トリフルオロメチル）ニコチノニトリル塩酸塩（１００ｍｇ）を得た。ＭＳ ｍ／ｚ：２７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９３８】

工程３：２－（（１－（１Ｈ－インドール－６－カルボニル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（トリフルオロメチル）ニコチノニトリル：２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－５－（トリフルオロメチル）ニコチノニトリル塩酸塩（１００ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ、１当量）及び１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（５２．４ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｅに従った。粗生成物を以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＭｅＣＮ水溶液（０．１％ＦＡ）、２０分で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ ２５４ｎｍを用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、２－（（１－（１Ｈ－インドール－６－カルボニル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（トリフルオロメチル）ニコチノニトリル（９０ｍｇ、６６．８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２８（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．８７（ｄｄ，Ｊ＝１８．８，２．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．５５－６．４５（ｍ，１Ｈ），５．５６－５．４８（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．４７（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．７４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｍ／ｚ：４

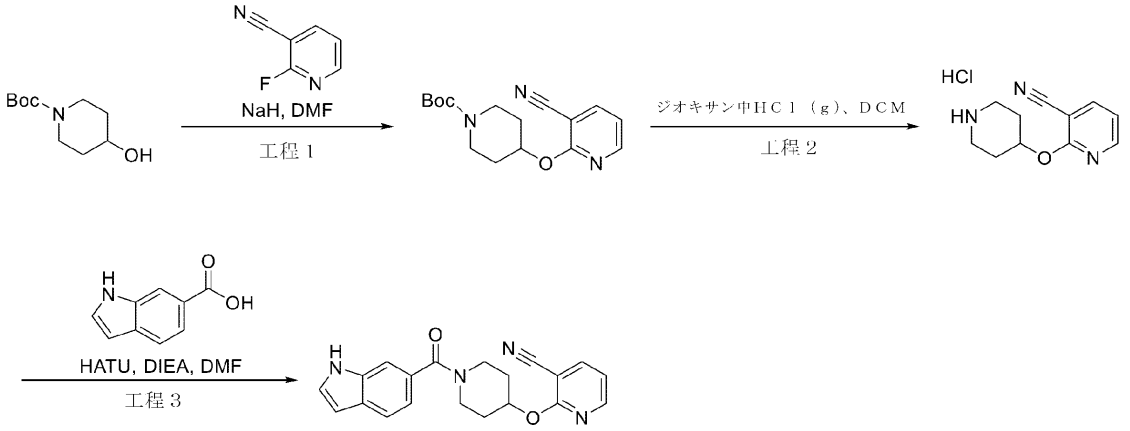
１５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．
（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（３３３）
【化４１４】



【０９３９】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（５００ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ、１当量）及び２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン（４９２ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ、１．２当量）を用いて一般手順Ｄに従った。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、２０分で０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（７１０ｍｇ、７８．４％）を白色油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：３４７［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０９４０】
工程２：２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（７００ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（４００ｍｇ、８０．３８％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２４７［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０９４１】
工程３：（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン：１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（５０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１当量）及び２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（８４ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１．１当量）を用いて一般手順Ｅに従った。粗生成物を、以下の条件に従って逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分で１０％～１００％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（１Ｈ－インドール－６－イル）（４－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メタノン（７４．４ｍｇ、６１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２８（ｓ，１Ｈ），８．６３－８．５７（ｍ，１Ｈ），８．０８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．１０－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．５０－６．４７（ｍ，１Ｈ），５．４５－５．３２（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．３７（ｍ，２Ｈ）２．０５（ｓ，２Ｈ），１．７１（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３９０．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

２－（（１－（１Ｈ－インドール－６－カルボニル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチノニトリル（３３４）

【化４１５】



【０９４２】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－シアノピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート：ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（９８９ｍｇ、４．９１ｍｍｏｌ、１．２当量）及びメチル２－フルオロピリジン－３－カルボニトリル（５００ｍｇ、４．０９ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｄに従い、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－シアノピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（２４０ｍｇ、１９．３％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９４３】

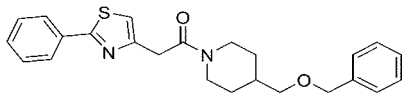
工程２：２－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニコチノニトリル塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－シアノピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（２４０ｍｇ、０．７９１ｍｍｏｌ、１当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物２－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニコチノニトリル塩酸塩（１００ｍｇ）を得て、これを更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ：２０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９４４】

工程３：２－（（１－（１Ｈ－インドール－６－カルボニル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチノニトリル：１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（１００ｍｇ、０．６２１ｍｍｏｌ、１当量）及び２－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニコチノニトリル塩酸塩（１５１ｍｇ、０．７４５ｍｍｏｌ、１．２当量）を使用して、一般手順Ｅに従った。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１：１）で溶出すると、生成物が得られた。生成物を、以下の条件を用いて逆相Ｃｏｍｂｉ－フラッシュクロマトグラフィによって更に精製した（カラム、Ｃ１８ゲル；移動相、Ｂ相：ＭｅＣＮ、Ａ相：水；２０分で３５％から７５％のＢ勾配；検出器：ＵＶ２５４／２２０ｎｍ）。純粋な画分を真空下で濃縮して、２－（（１－（１Ｈ－インドール－６－カルボニル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチノニトリル（４０ｍｇ、１８．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２８（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．０，２．０　Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝７．６，５．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄｄｄ，Ｊ＝３．０，１．９，０．９　Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｄｔ，Ｊ＝７．９，４．０　Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｓ，２Ｈ），３．４８（ｔ，Ｊ＝１０．２　Ｈｚ，２Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝１０．５　Ｈｚ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３４７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－｛４－［（ベンジルオキシ）メチル］ピペリジン－１－イル｝－２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）エタン－１－オン（３３５）

【化４１６】

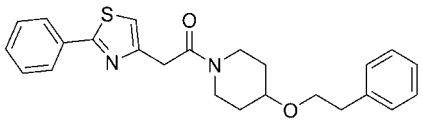


【０９４５】

４－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）ピペリジン（２３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－酢酸（２５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｅに従い、１－｛４－［（ベンジルオキシ）メチル］ピペリジン－１－イル｝－２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）エタン－１－オン（３８ｍｇ、８２％）を淡黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．９５－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．３５－７．２７（ｍ，５Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），４．７２－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．４８（ｓ，２Ｈ），４．１８（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，２．２　Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｑｄ，Ｊ＝９．０，６．３　Ｈｚ，２Ｈ），３．１１－３．００（ｍ，１Ｈ），２．６１（ｔｄ，Ｊ＝１２．９，２．９　Ｈｚ，１Ｈ），１．８７（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．８，７．４，４．６　Ｈｚ，１Ｈ），１．８０（ｔｄｄ，Ｊ＝１３．９，４．４，２．３　Ｈｚ，２Ｈ），１．２４－１．０５（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）－１－［４－（２－フェニルエトキシ）ピペリジン－１－イル］エタン－１－オン（３３６）

【化４１７】

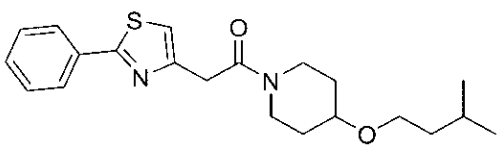


【０９４６】

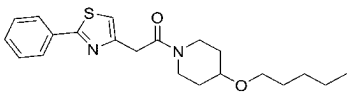
４－（２－フェニルエトキシ）ピペリジン（２３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）酢酸（２５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｅに従い、２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）－１－［４－（２－フェニルエトキシ）ピペリジン－１－イル］エタン－１－オン（３７ｍｇ、８０％）を淡黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．９４－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．３０－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．１７（ｍ，３Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄｄ，Ｊ＝１．６，０．９　Ｈｚ，２Ｈ），３．８５－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｔｄｄ，Ｊ＝９．２，７．２，２．１　Ｈｚ，２Ｈ），３．５１（ｔｔ，Ｊ＝７．２，３．４　Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．２，７．９，３．７　Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｔ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｄｄｑ，Ｊ＝２０．５，１２．６，４．４，４．０　Ｈｚ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４０７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－［４－（３－メチルブトキシ）ピペリジン－１－イル］－２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）エタン－１－オン（３３７）

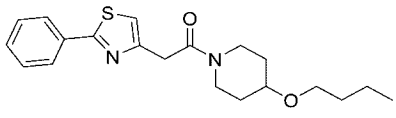
【化４１８】



【０９４７】
４－（３－メチルブトキシ）ピペリジン（２０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）酢酸（２５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｅに従い、１－［４－（３－メチルブトキシ）ピペリジン－１－イル］－２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）エタン－１－オン（３４ｍｇ、８０％）をオフホワイト色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．９４－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｔｄ，Ｊ＝４．６，４．２，２．６　Ｈｚ，３Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．９５－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．４２（ｍ，４Ｈ），３．４２－３．３４（ｍ，１Ｈ），１．８０（ｄｔ，Ｊ＝９．７，４．７　Ｈｚ，２Ｈ），１．７４－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｄｔ，Ｊ＝８．５，４．３　Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｑ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，２Ｈ），０．９０（ｓ，３Ｈ），０．８８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３７３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
１－［４－（ペンチルオキシ）ピペリジン－１－イル］－２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－ｙｌ）エタン－１－オン（３３８）
【化４１９】



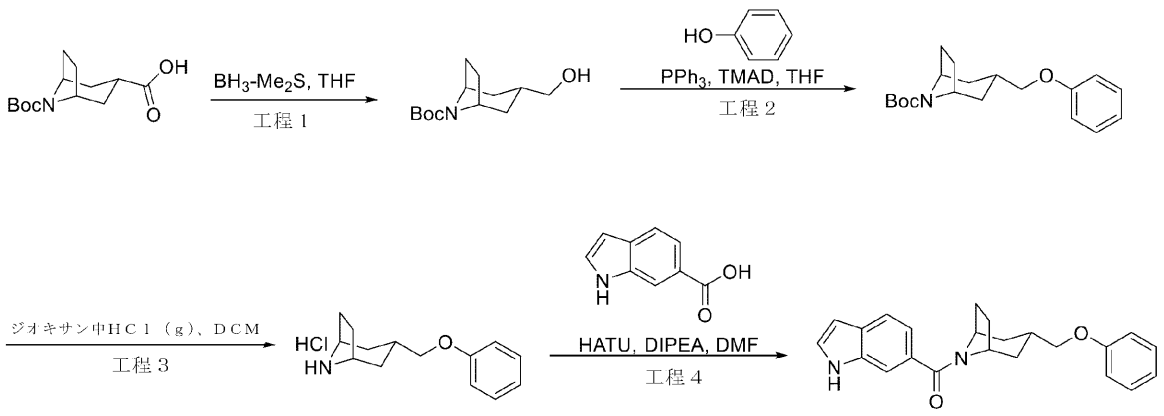
【０９４８】
４－（ペンチルオキシ）ピペリジン塩酸塩（２４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）酢酸（２５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｅに従うと、１－［４－（ペンチルオキシ）ピペリジン－１－イル］－２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－ｙｌ）エタン－１－オン（３４ｍｇ、８０％）が淡黄色固体として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．９５－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．９６－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．３１（ｍ，５Ｈ），１．８７－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５１（ｍ，４Ｈ），１．３４－１．２５（ｍ，４Ｈ），０．９４－０．８６（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３７３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
１－（４－ブトキシピペリジン－１－イル）－２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）エタン－１－オン（３３９）
【化４２０】



【０９４９】
４－ブトキシピペリジン（１８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）酢酸（２５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を用いて一般手順Ｅに従い、１－（４－ブトキシピペリジン－１－イル）－２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）エタン－１－オン（２８ｍｇ、６９％）をオフホワイト色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．９５－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｄｔ，Ｊ＝５．０，３．１　Ｈｚ，３Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．９５－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．３５（ｍ，５Ｈ），１．８７－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｑｄ，Ｊ＝８．２，７．６，５．０　Ｈｚ，４Ｈ），１．４２－１．３１（ｍ，２Ｈ），０．９１（ｔ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３５９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
（１Ｈ－インドール－６－イル）（３－（フェノキシメチル）－８－アザビシクロ［３

．２．１］オクタン－８－イル）メタノン（３４０）

【化４２１】



【０９５０】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート：８－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボン酸（２００ｍｇ、０．７８３ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、BH_3－Me_2S（１１９ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ、２当量）をN_2雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物を室温に加温し、N_2雰囲気下で一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応物を０℃の水でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１ｘ５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、２０分で５％～６０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート（１７０ｍｇ、８９．９％）を無色の油として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：１８６［Ｍ＋Ｈ－ｔＢｕ］$^+$．

【０９５１】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（フェノキシメチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート：ＴＨＦ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート（１７０ｍｇ、０．７０４ｍｍｏｌ、１．００当量）、フェノール（１３３ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、２当量）及びPPh_3（２７７ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１．５当量）の撹拌混合物に、ＴＭＡＤ（１８２ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で少しずつ添加した。得られた混合物を室温に加温し、室温で一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／５）で溶出すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－（フェノキシメチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート（１８０ｍｇ、８０．５％）が無色半固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：２６２［Ｍ＋Ｈ－ｔＢｕ］$^+$．

【０９５２】

工程３：３－（フェノキシメチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン塩酸塩：ｔｅｒｔ－ブチル３－（フェノキシメチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート（１８０ｍｇ、０．５６７ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｂに従い、粗生成物３－（フェノキシメチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン塩酸塩（１４０ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

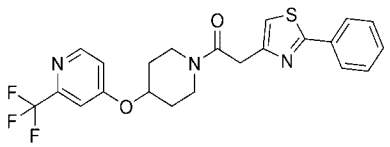
【０９５３】

工程４：（１Ｈ－インドール－６－イル）（３－（フェノキシメチル）－８－アザビシ

クロ［３．２．１］オクタン－８－イル）メタノン：１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（４４．５ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ、１当量）及び３－（フェノキシメチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン塩酸塩（７０ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ、１．００当量）を用いて一般手順Ｅに従った。粗生成物をＰｒｅｐ－ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝１／１）によって精製して、粗生成物を得た。粗生成物を以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分で３５％～７０％の勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これにより、（１Ｈ－インドール－６－イル）（３－（フェノキシメチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）メタノン（３０ｍｇ、３０．１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．２６（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４６（ｔ，１Ｈ），７．３３－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄｄ，１Ｈ），７．００－６．８３（ｍ，３Ｈ），６．４７（ｔ，１Ｈ），４．６８（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｓ，１Ｈ），３．８２（ｄ，２Ｈ），２．４５－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．５６（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ ｍ／ｚ：３６１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）－１－（４－｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル］オキシ｝ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（３９９）

【化４２２】

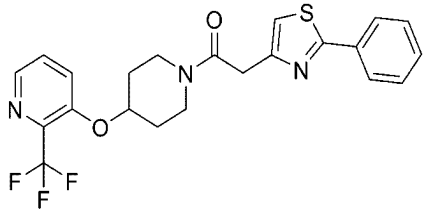


【０９５４】

４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（３２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）酢酸（２５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｅに従い、２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）－１－（４－｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル］オキシ｝ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（２８ｍｇ、６９％）を淡黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ８．５２（ｄ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．９２－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄｄ，Ｊ＝５．７，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｔｔ，Ｊ＝６．６，３．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．９１－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．６９（ｍ，３Ｈ），１．９８－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．７７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｍ／ｚ：４４８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）－１－（４－｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（４００）

【化４２３】

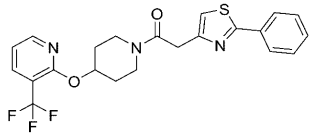


【０９５５】

３－（ピペリジン－４－イルオキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（３２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）酢酸（２５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｅに従い、２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）－１－（４－｛［２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］オキシ｝ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（４６ｍｇ、９０％）を淡黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．２５（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．９２－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．３７（ｍ，４Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｔｔ，Ｊ＝５．２，３．２　Ｈｚ，１Ｈ），４．０８－３．８４（ｍ，４Ｈ），３．７６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，１０．０，３．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，９．９，３．８　Ｈｚ，１Ｈ），１．９５－１．８０（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）－１－（４－｛［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（４０１）

【化４２４】

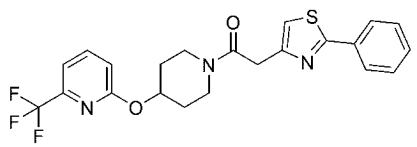


【０９５６】

２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（３２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）酢酸（２５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｅに従い、２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）－１－（４－｛［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（１２ｍｇ、２４％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．２６（ｄｄｄ，Ｊ＝５．０，１．９，０．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．９４－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．８４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．６，２．０，０．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝０．９　Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．５，５．０，０．８　Ｈｚ，１Ｈ），５．５０－５．４４（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．９０（ｍ，３Ｈ），３．７８（ｄｔｔ，Ｊ＝２２．７，１３．５，４．４　Ｈｚ，２Ｈ），３．５５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，８．１，５．２　Ｈｚ，１Ｈ），１．８９（ｄｑ，Ｊ＝１４．１，４．３　Ｈｚ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）－１－（４－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（４０２）

【化４２５】



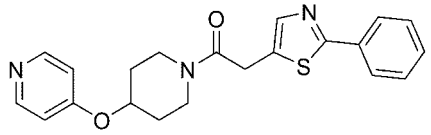
【０９５７】

２－（ピペリジン－４－イルオキシ）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（３２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）酢酸（２５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｅに

従い、２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）－１－（４－｛［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］オキシ｝ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（３６ｍｇ、７１％）を淡黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．２６（ｄｄｄ，Ｊ＝５．０，１．９，０．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．９４－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．８４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．６，２．０，０．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝０．９　Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．５，５．０，０．８　Ｈｚ，１Ｈ），５．５０－５．４４（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．９０（ｍ，３Ｈ），３．７８（ｄｔｔ，Ｊ＝２２．７，１３．５，４．４　Ｈｚ，２Ｈ），３．５５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，８．１，５．２　Ｈｚ，１Ｈ），１．８９（ｄｑ，Ｊ＝１４．１，４．３　Ｈｚ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：４４８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）－１－［４－（ピリジン－４－イルオキシ）ピペリジン－１－イル］エタン－１－オン（４０３）

【化４２６】

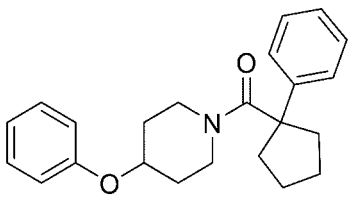


【０９５８】

４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ピリジン（２０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）酢酸（２５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｅに従い、２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）－１－［４－（ピリジン－４－イルオキシ）ピペリジン－１－イル］エタン－１－オン（２９ｍｇ、６７％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．４４－８．３９（ｍ，２Ｈ），７．９５－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），６．８３－６．７６（ｍ，２Ｈ），４．６５（ｔｔ，Ｊ＝６．６，３．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．７，８．５，３．６　Ｈｚ，１Ｈ），３．８０－３．７２（ｍ，３Ｈ），１．９８－１．７８（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３８０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

４－フェノキシ－１－（１－フェニルシクロペンタンカルボニル）ピペリジン（４０４）

【化４２７】



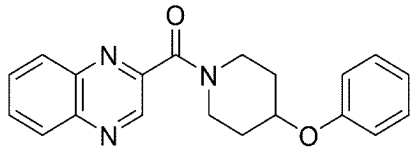
【０９５９】

４－フェノキシピペリジン（２０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び１－フェニルシクロペンタン－１－カルボン酸（２２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｅに従い、４－フェノキシ－１－（１－フェニルシクロペンタンカルボニル）ピペリジン（９ｍｇ、２３％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．３１（ｔ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．１７（ｍ，５Ｈ），６．９１（ｔ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，２Ｈ），４．３６（ｄｑ，Ｊ＝６．７，３．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｓ，１　Ｈ）

，３．６６（ｓ，１Ｈ），３．３０（ｓ，１Ｈ），３．０２（ｓ，１Ｈ），２．４３（ｓ，２Ｈ），２．０４－１．８５（ｍ，４Ｈ），１．７５（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），１．２６（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３５０．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

２－（４－フェノキシピペリジン－１－カルボニル）キノキサリン（４０５）

【化４２８】

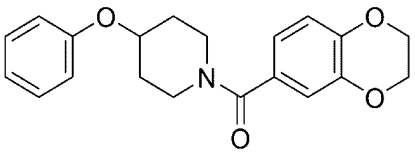


【０９６０】

４－フェノキシピペリジン（２０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及びキノキサリン－２－カルボン酸（２０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を使用して一般手順Ｅに従うと、２－（４－フェノキシピペリジン－１－カルボニル）キノキサリン（２８ｍｇ、７３％）が淡黄色油として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．１８（ｄ，Ｊ＝１．４　Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄｔ，Ｊ＝７．４，１．７　Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄｔ，Ｊ＝７．８，１．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄｄｄ，Ｊ＝６．７，４．５，１．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｔｔ，Ｊ＝７．２，１．５　Ｈｚ，２Ｈ），７．０２－６．９２（ｍ，３Ｈ），４．６８（ｄｔ，Ｊ＝６．３，３．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｄｔ，Ｊ＝１３．７，５．３　Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．８，６．２，４．２　Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－１．９９（ｍ，３Ｈ），１．９９－１．８８（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３３４．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

１－（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－カルボニル）－４－フェノキシピペリジン（４０６）

【化４２９】

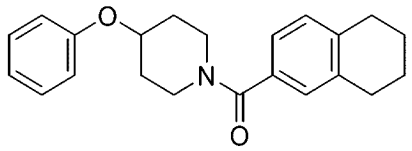


【０９６１】

４－フェノキシピペリジン（２０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－カルボン酸（２０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｅに従い、１－（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－カルボニル）－４－フェノキシピペリジン（３８ｍｇ、９３％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．３２－７．２７（ｍ，２Ｈ），６．９９－６．９４（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，３Ｈ），６．８９－６．８５（ｍ，１Ｈ），４．５８（ｄｔ，Ｊ＝６．６，３．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｓ，４Ｈ），３．７６－３．４５（ｍ，４Ｈ），１．８８（ｓ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３４０．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

４－フェノキシ－１－（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－カルボニル）ピペリジン（４０７）

【化４３０】

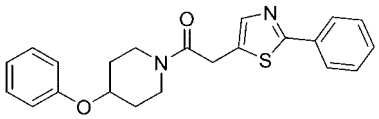


【０９６２】

４－フェノキシピペリジン（２０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－カルボン酸（２０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｅに従い、４－フェノキシ－１－（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－カルボニル）ピペリジン（３２ｍｇ、８５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．３１－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝１．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｔｔ，Ｊ＝７．３，１．１　Ｈｚ，１Ｈ），６．９４－６．９０（ｍ，２Ｈ），４．５７（ｔｔ，Ｊ＝６．８，３．５　Ｈｚ，１Ｈ），３．９２－３．４１（ｍ，４Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝６．７，４．１，２．１　Ｈｚ，４Ｈ），２．０９－１．８３（ｍ，４Ｈ），１．８０（ｄｑ，Ｊ＝６．６，３．０　Ｈｚ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３３６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（４－フェノキシピペリジン－１－イル）－２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）エタン－１－オン（４０８）

【化４３１】

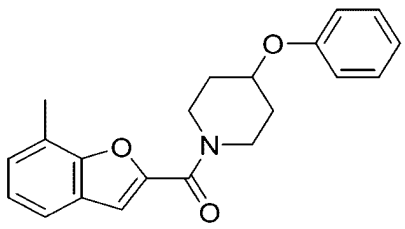


【０９６３】

４－フェノキシピペリジン（２０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）酢酸（２５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｅに従い、１－（４－フェノキシピペリジン－１－イル）－２－（２－フェニル－１，３－チアゾール－４－イル）エタン－１－オン（３２ｍｇ、８５％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．９６－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｔｔ，Ｊ＝７．３，１．１　Ｈｚ，１Ｈ），６．９２－６．８８（ｍ，２Ｈ），４．５４（ｔｔ，Ｊ＝６．５，３．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．４，３．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．６４（ｍ，３Ｈ），１．８６（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３７８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

１－（７－メチル－１－ベンゾフラン－２－カルボニル）－４－フェノキシピペリジン（４０９）

【化４３２】

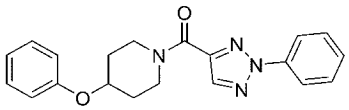


【０９６４】

４－フェノキシピペリジン（２０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び７－メチル－１－ベンゾフラン－２－カルボン酸（２０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｅに従い、１－（７－メチル－１－ベンゾフラン－２－カルボニル）－４－フェノキシピペリジン（３３ｍｇ、９７％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．４５（ｔ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝０．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝４．７　Ｈｚ，２Ｈ），６．９８－６．８９（ｍ，３Ｈ），４．６２（ｔｔ，Ｊ＝６．４，３．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－３．７８（ｍ，４Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．０７－１．８８（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３７８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

４－フェノキシ－１－（２－フェニル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボニル）ピペリジン（４１０）

【化４３３】

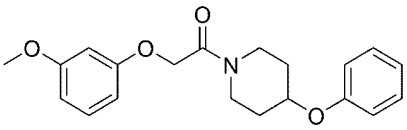


【０９６５】

４－フェノキシピペリジン（２０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－フェニル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボン酸（２１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｅに従い、４－フェノキシ－１－（２－フェニル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボニル）ピペリジン（３５ｍｇ、９９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．２１（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．５４－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．０１－６．９２（ｍ，３Ｈ），４．６６（ｔｔ，Ｊ＝６．５，３．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．６，８．６，３．６　Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．７，６．６，４．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．８６（ｍ，２Ｈ），２．０６（ｄｄｑ，Ｊ＝１２．６，６．９，３．４　Ｈｚ，２Ｈ），１．９７（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，６．２　Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３４９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－（３－メトキシフェノキシ）－１－（４－フェノキシピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（４１１）

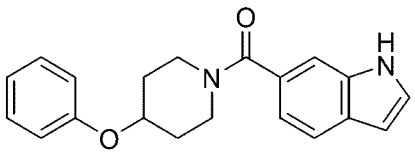
【化４３４】



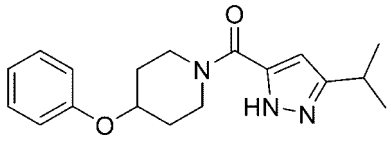
【０９６６】

４－フェノキシピペリジン（２０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－（３－メトキシフェノキシ）酢酸（２１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｅに従い、２－（３－メトキシフェノキシ）－１－（４－フェノキシピペリジン－１－イル）エタン－１－オン（３１ｍｇ、９９％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．２９（ｔｄ，Ｊ＝７．４，１．２　Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｔｔ，Ｊ＝７．４，１．０　Ｈｚ，１Ｈ），６．９３－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．５８－６．５０（ｍ，３Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝２．０　Ｈｚ，２Ｈ），４．５６（ｔｔ，Ｊ＝６．４，３．４　Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．７８－３．６８（ｍ，３Ｈ），３．５５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，６．４，４．１　Ｈｚ，１Ｈ），１．８８（ｄｔｔ，Ｊ＝２４．８，１３．８，４．６　Ｈｚ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

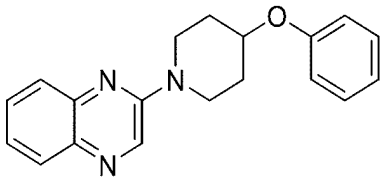
６－（４－フェノキシピペリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－インドール（４１２）
【化４３５】



【０９６７】
４－フェノキシピペリジン（２０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（１８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｅに従い、６－（４－フェノキシピペリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－インドール（２８ｍｇ、９７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．５６（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｔｄ，Ｊ＝７．４，１．０　Ｈｚ，１Ｈ），６．９５－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝３．１，２．０，０．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｔｔ，Ｊ＝６．８，３．５　Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－３．３１（ｍ，４Ｈ），２．１６－１．６８（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３２１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
４－フェノキシ－１－［３－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニル］ピペリジン（４１３）
【化４３６】



【０９６８】
４－フェノキシピペリジン（２０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び３－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（１７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｅに従い、４－フェノキシ－１－［３－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニル］ピペリジン（２８ｍｇ、９７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ－$_{3}$）δ　７．３１－７．２７（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｔｔ，Ｊ＝８．１，０．９　Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄｔ，Ｊ＝７．８，１．１　Ｈｚ，２Ｈ），６．４１－６．３３（ｍ，１Ｈ），４．６０（ｔｔ，Ｊ＝６．６，３．４　Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－３．７６（ｍ，４Ｈ），３．０２（ｐｄ，Ｊ＝７．０，０．７　Ｈｚ，１Ｈ），２．８１（ｓ，１Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝４６．５　Ｈｚ，４Ｈ），１．３０（ｓ，３Ｈ），１．２９（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３１４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
２－（４－フェノキシピペリジン－１－イル）キノキサリン（４１４）
【化４３７】

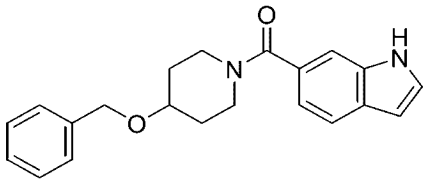


【０９６９】
４－フェノキシピペリジン（３５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－クロロ

キノキサリン（３３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｃに従い、２－（４－フェノキシピペリジン－１－イル）キノキサリン（４６ｍｇ、７６％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．８７（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝９．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄｄｄ，Ｊ＝８．２，６．２，２．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｔｔ，Ｊ＝７．８，３．７　Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１２（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．９，８．９，３．４　Ｈｚ，２Ｈ），２．１３－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．６２（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３０６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

６－［４－（ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボニル］－１Ｈ－インドール（４１５）

【化４３８】

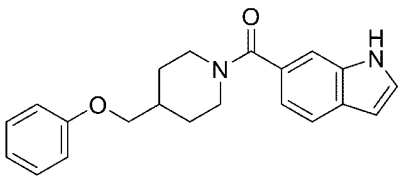


【０９７０】

４－（ベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩（２５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（１８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｅに従い、６－［４－（ベンジルオキシ）ピペリジン－１－カルボニル］－１Ｈ－インドール（３５ｍｇ、９６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．５２（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝１．５，０．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．２３－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．５２－６．４１（ｍ，１Ｈ），４．４９（ｓ，２Ｈ），４．１８－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｔｔ，Ｊ＝７．６，３．６　Ｈｚ，１Ｈ），３．３８－３．２２（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．５６（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３３５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

６－［４－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－カルボニル］－１Ｈ－インドール（４１６）

【化４３９】



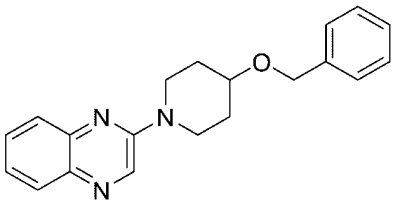
【０９７１】

４－（フェノキシメチル）ピペリジン塩酸塩（２５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（１８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｅに従い、６－［４－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－カルボニル］－１Ｈ－インドール（２４ｍｇ、６５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．４７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｑ，Ｊ＝１．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｔｔ，Ｊ

＝７．３，１．１　Ｈｚ，１Ｈ），６．９１－６．８５（ｍ，２Ｈ），６．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝３．１，２．０，１．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝６５．４　Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｓ，２Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝６８．６　Ｈｚ，２Ｈ），２．１６－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｓ，２Ｈ），１．４０（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３３５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－［４－（ベンジルオキシ）ピペリジン－１－イル］キノキサリン（４１７）

【化４４０】

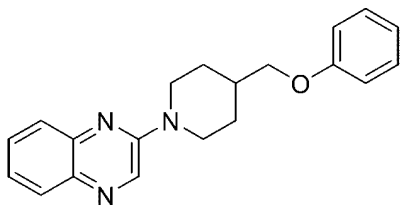


【０９７２】

４－（ベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩（２８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－クロロキノキサリン（２０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｃに従い、２－［４－（ベンジルオキシ）ピペリジン－１－イル］キノキサリン（３０ｍｇ、７７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．４９（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄｄｄ，Ｊ＝８．４，６．９，１．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，３Ｈ），７．１８（ｄｄｄ，Ｊ＝７．８，４．５，２．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），４．０６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，６．８，３．９　Ｈｚ，２Ｈ），３．６２（ｔｔ，Ｊ＝７．７，３．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．４６－３．３５（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．６５（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

２－［４－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル］キノキサリン（４１８）

【化４４１】



【０９７３】

４－（フェノキシメチル）ピペリジン塩酸塩（２８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－クロロキノキサリン（２０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１．０当量）を用いて一般手順Ｃに従って、２－［４－（フェノキシメチル）ピペリジン－１－イル］キノキサリン（２７ｍｇ、７０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．６１（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｄｔ，Ｊ＝８．２，６．８，１．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄｔ，Ｊ＝８．２，６．９，１．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｔｔ，Ｊ＝７．４，０．９　Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｔｄ，Ｊ＝７．３，１．１　Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄｑ，Ｊ＝７．１，１．１　Ｈｚ，２Ｈ），４．６５（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，２．８　Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），３．０７（ｔｄ，Ｊ＝１２．９，２．７　Ｈｚ，２Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｑｄ，Ｊ＝１２．５，

４．３　Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｍ／ｚ：３２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９７４】

生物学的アッセイのデータ及び手順

例示的な化合物を、ＨＥＬＡ細胞における生細胞ＰＦＢアッセイでＧＣａｓｅの活性化について評価した（本質的には、Ｙｓｓｅｌｓｔｅｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，「ＬＲＲＫ２ ｋｉｎａｓｅ ａｃｔｉｖｉｔｙ ｒｅｇｕｌａｔｅｓ ｌｙｓｏｓｏｍａｌ ｇｌｕｃｏｃｅｒｅｂｒｏｓｉｄａｓｅ ｉｎ ｎｅｕｒｏｎｓ ｄｅｒｉｖｅｄ ｆｒｏｍ Ｐａｒｋｉｎｓｏｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ ｐａｔｉｅｎｔｓ」 Ｎａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ（２０１９）１０：５５７０に記載されているように）。表３の結果は、本開示の化合物がＧＣａｓｅの強力な活性化剤であることを実証している。EC_{50}範囲：Ａ：＜１０μＭ；Ｂ：＞１０～５０μＭ；Ｃ：＞５０～１００μＭ；Ｄ：＞１００μＭ。

【表４】

表３．例示化合物のインビトロ酵素EC_{50}値

化合物	ＧＣａｓｅ　ＥＣ$_{50}$（μＭ）
１	Ａ
３	Ｂ
４	Ａ
５ｂ	Ｂ
５ｃ	Ａ
６	Ａ
７	Ｂ
８	Ｂ
９	Ｂ
１０	Ｂ
１１	Ｂ
１２	Ｂ
１３	Ａ
１４	Ｂ
１５	Ｂ
１６	Ｂ
１７	Ｂ
１８	Ｂ
１９	Ｂ
２０	Ａ
２１	Ｂ
２２	Ｂ
２３	Ｂ
２４	Ｂ
２５	Ｂ
２６	Ａ
３０	Ｄ
３１	Ａ
３３	Ｂ
３５	Ｂ
３６	Ｂ
３８	Ｂ
３９	Ｂ
４０	Ｂ
４１	Ｄ
４２	Ｂ
４３	Ｂ
４４	Ｄ
４５ａ	Ａ
４５ｂ	Ａ
４６	Ｂ
４７ａ	Ａ

4 7 b	A
4 8	A
4 8 a	D
4 8 b	D
4 8 c	B
4 8 d	B
4 9	B
5 0	B
5 1	D
5 2	B
5 5	A
5 8	B
5 9	A
6 0	A
6 1	B
6 2	B
6 3	B
6 4	B
6 5	A
6 6	B
6 7	B
6 8	B
6 9	D
7 1	A
7 2	B
7 3	A
7 4	B
7 5	B
7 6	B
7 7	A
7 8	D
7 9	A
8 0	A
8 1	B
8 4	B
8 6	B
8 8	B
8 9	B
9 0	B
9 1	B
9 2	B
9 3	A
9 4	A
9 5	A
9 6	B
9 7	D

98	D
99	B
100	B
101	B
103	B
105	D
108	C
109	B
110	C
111	A
112	A
113	A
115	B
116	A
117	A
118	A
119	B
120	C
121	B
122	A
123	A
124	B
126	A
127	A
128	B
129	B
132	A
133	D
135	B
137	D
140	B
141	B
142	A
147	B
150	B
151	B
152	B
153	B
155	B
156	B
161	B
163	B
170	B
176	B
177	B
178	A

181	B
182	B
187	B
188	D
194	B
197	B
198	B
199	B
204	B
207	A
209	B
213	B
217	B
218	B
219	B
220	C
222	D
223	D
224	B
225	D
226	B
227	A
228	B
229a	A
229b	A
230a	B
230b	A
231	A
232	A
233b	A
234b	B
235	B
236	B
239	B
247	D
248	A
252b	A
255	B
257	C
258	C
260	B
261	D
262b	A
263	B
264	B
266a	B

266b	B
269	D
272	B
273	B
274	A
275	D
276	C
277	B
278	B
279	A
280	D
281	A
282	A
283	A
284	B
285	B
286	D
288a	A
288b	B
289	A
290	B
291	A
292	B
295	A
296	A
297	B
298a	C
299a	B
299b	A
300	B
306	D
307	B
308	A
309	B
310	B
311	A
312	A
313	B
314	C
315	A
316	A
317	B
318	B
319	B
320	B
321	B

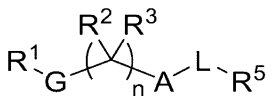
3 2 2	C
3 2 3	A
3 2 4	B
3 2 6	B
3 2 7	B
3 2 8	B
3 2 9	A
3 3 2	B
3 3 3	B
3 3 5	B
3 3 6	B
3 4 0	B
3 5 0	C
3 5 1	B
3 5 9	B
3 6 0	B
3 6 9	B
3 7 0	A
3 7 5	B
3 7 9	D
3 8 1	B
3 8 3	B
3 8 6	B
3 8 7	B
3 9 1	B
3 9 3	B
3 9 9	B
4 0 0	B
4 0 1	B
4 0 2	B
4 0 4	B
4 0 7	B
4 0 8	B
4 0 9	B
4 1 0	B
4 1 4	B
4 1 5	C
4 1 6	B
4 1 7	B
4 1 8	B
4 1 9	D
4 2 0	B
4 2 1	B
4 2 2	B
4 2 3	C
4 2 4	A

425	D
426	B
427	B
428	B
429	D
430	C
431	C
432	C
433	B
434	D
435	D
436	D
437	B
438	B
439	C
440	D
441	D
442	D
443	C
444	D
445	D
446	B
447	D
448	B
449	D
450	B
451	D
452	D
453	D
454	D
455	B
456	A
457	D
458	D
459	B
460	C
461	B
462	D
463	C
464	B
465	C
466	D
467	D
468	C
469	D
470	D

４７１	C
４７２	C
４７３	D
４７４	D
４７５	B
４７６	C
４７７	A
４７８	C
４７９	B
４８０	D
４８１	B
４８２	D
４８３	C
４８４	D
４８５	B
４８６	B

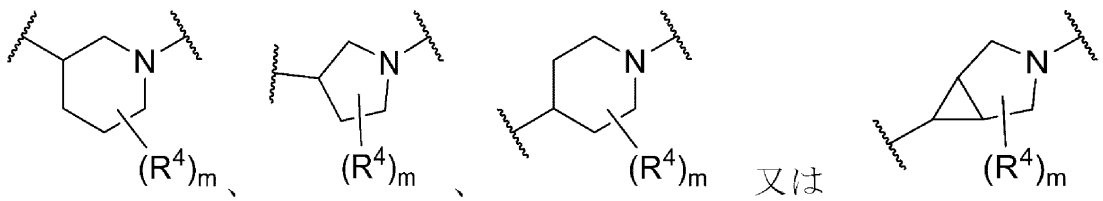
【０９７５】
同等物及び範囲
特許請求の範囲において、「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、及び「前記（ｔｈｅ）」等の冠詞は、反対のことが示されていない限り、又は文脈から明らかでない限り、１つ又は複数を意味し得る。群の１つ以上のメンバーの間に「又は」を含む特許請求の範囲又は記載は、反対に示されない限り、又は文脈から明らかでない限り、１つ、２つ以上、又は全ての群メンバーが所与の生成物又はプロセスに存在するか、所与の生成物又はプロセスに使用されるか、又は所与の生成物又はプロセスに関連する場合に満たされると見なされる。本発明は、群の正確に１つのメンバーが所与の生成物又はプロセス中に存在するか、所与の生成物又はプロセス中で使用されるか、そうでなければ所与の生成物又はプロセスに関連する実施形態を含む。本発明は、２つ以上又は全ての群メンバーが所与の生成物又はプロセス中に存在するか、所与の生成物又はプロセス中で使用されるか、又は所与の生成物又はプロセスに関連する実施形態を含む。
【０９７６】
更に、本発明は、列挙された特許請求の範囲の１つ又は複数からの１つ又は複数の限定、要素、節、及び記述用語が別の特許請求の範囲に導入される全ての変形、組み合わせ、及び置換を包含する。例えば、別の請求項に従属する任意の請求項は、同じ基本請求項に従属する任意の他の請求項に見られる１つ又は複数の制限を含むように修正することができる。要素が例えばマーカッシュグループ形式でリストとして提示される場合、要素の各サブグループも開示され、任意の要素（複数可）をグループから除去することができる。一般に、本発明又は本発明の態様が特定の要素及び／又は特徴を含むと言及される場合、本発明又は本発明の態様の特定の実施形態は、そのような要素及び／又は特徴からなるか、又は本質的になることを理解されたい。簡単にするために、これらの実施形態は、本明細書では具体的に示されていない。「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」及び「含有する（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」という用語は、オープンであることを意図しており、追加の要素又は工程の包含を可能にすることにも留意されたい。範囲が与えられる場合、端点が含まれる。更に、別段の指示がない限り、又は文脈及び当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表される値は、文脈が明らかにそうでないことを指示しない限り、本発明の異なる実施形態では記載された範囲内の任意の特定の値又は部分範囲を、範囲の下限の単位の１０分の１まで想定することができる。

【０９７７】
本出願は、様々な発行された特許、公開された特許出願、雑誌記事、及び他の刊行物を指し、それらの全てが参照により本明細書に組み込まれる。組み込まれた参考文献のいずれかと本明細書との間に矛盾がある場合、本明細書が優先するものとする。更に、先行技術に含まれる本発明の任意の特定の実施形態は、特許請求の範囲のいずれか１つ又は複数から明示的に除外することができる。そのような実施形態は当業者に知られていると考えられるので、除外が本明細書に明示的に記載されていなくても、それらは除外され得る。本発明の任意の特定の実施形態は、先行技術の存在に関連するか否かにかかわらず、任意の理由で任意の請求項から除外することができる。
【０９７８】
当業者は、本明細書に記載の特定の実施形態に対する多くの等価物を認識するか、又は日常的な実験のみを使用して確認することができるであろう。本明細書に記載された本実施形態の範囲は、上記の説明に限定されるものではなく、添付の特許請求の範囲に記載されたものである。当業者は、以下の特許請求の範囲に定義される本発明の趣旨又は範囲から逸脱することなく、この説明に対する様々な変更及び修正を行うことができることを理解するであろう。
【０９７９】
完全を期すために、本開示の様々な態様は、以下の番号付けされた条項に記載されている。
【０９８０】
条項１．式（Ｉ）の化合物：
【化４４２】



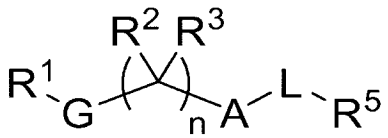
（Ｉ）、

又はその薬学的に許容される塩であって、
R^1は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、又は置換若しくは非置換アリールであり、
Ｇは、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^3－であり、
R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであり、
ｎは１又は０であり、
Ａは
【化４４３】



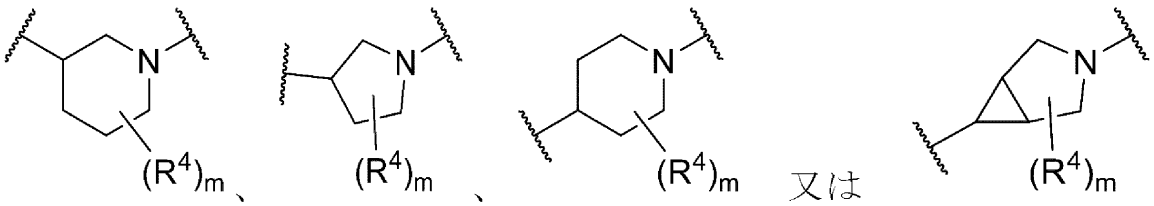
であり、
各R^4は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキルであるか、又は同じ炭素上のR^4の２つの例は、炭素と共にカルボニルを形成し、
ｍは、０、１、２、３又は４であり、
Ｌは、結合又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、及び
R^5は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置

換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換カルボシクリル、又は置換若しくは非置換アリールオキシアルキルである、
式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【０９８１】
条項２．式（Ｉ）の化合物：
【化４４４】



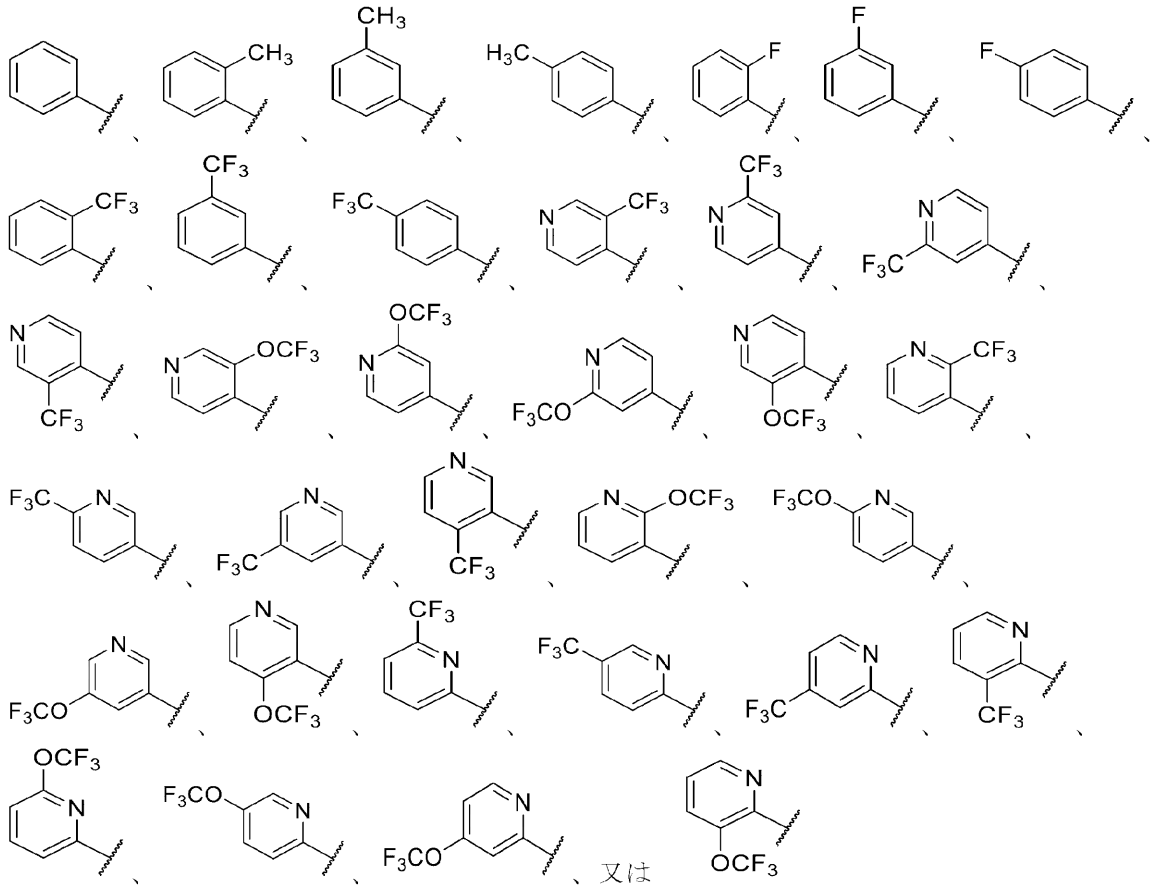
（Ｉ）、

又は薬学的に許容される塩であって、
Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ピリジニル、又は置換若しくは非置換フェニルであり、
Ｇは、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^{3}－であり、
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであり、
ｎは１又は０であり、
Ａは、
【化４４５】



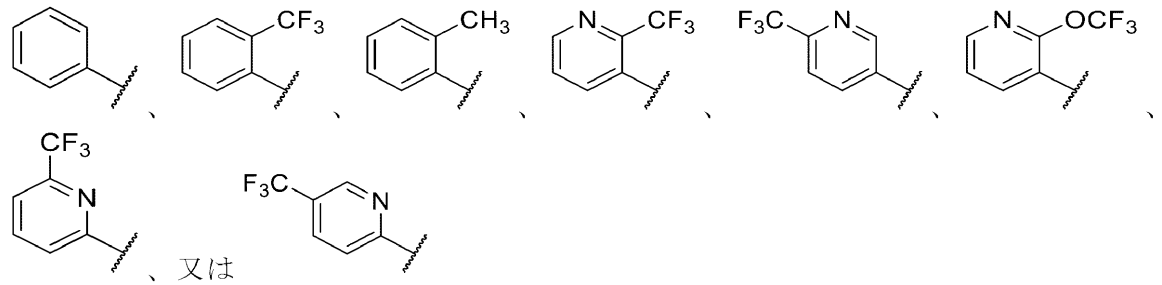
であり、
各Ｒ^{4}は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキルであるか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの例は、炭素と共にカルボニルを形成し、
ｍは、０、１、２、３又は４であり、
Ｌは、結合又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、
Ｒ^{5}は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換クロメノニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換ピラゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、置換若しくは非置換ピラジニル、置換若しくは非置換テトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換アリールオキシアルキルである、
式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【０９８２】
条項３．Ｒ^{1}が、置換ピリジニル、又は置換若しくは非置換フェニルである、
条項１又は２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【０９８３】
条項４．Ｒ^{1}は、ハロアルキル若しくはハロアルコキシで置換されたピリジニル、非置換フェニル、又はハロアルキル若しくはアルキルで置換されたフェニルである、
条項１～３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。
【０９８４】

条項５．Ｒ^{1}は、ハロアルキル又はハロアルコキシで置換されたピリジニルである、
条項１～４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。
【０９８５】
条項６．Ｒ^{1}は、ハロアルキルで置換されたピリジニルである、
条項１～５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。
【０９８６】
条項７．Ｒ^{1}は、非置換フェニルである、
条項１～４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。
【０９８７】
条項８．Ｒ^{1}は、ハロアルキル又はアルキルで置換されたフェニルである、
条項１～４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。
【０９８８】
条項９．Ｒ^{1}は、ハロアルキルで置換されたフェニルである、
条項１～４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。
【０９８９】
条項１０．Ｒ^{1}は、
【化４４６】

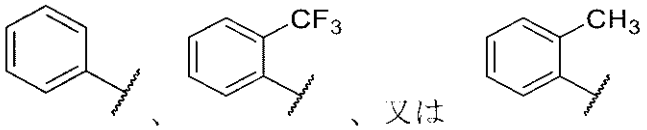


である、
条項１～４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【０９９０】
条項１１．Ｒ^{1}は、

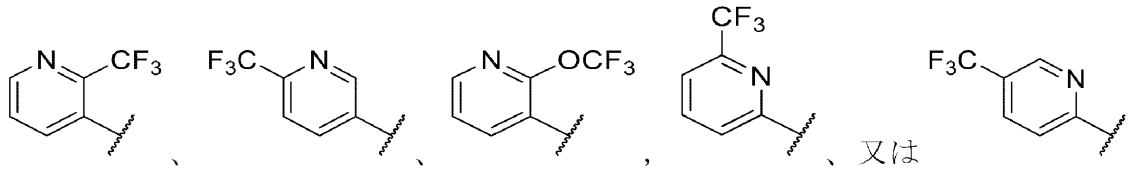
【化４４７】



である、
条項１～４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。
【０９９１】
条項１２．Ｒ^{1}は、
【化４４８】

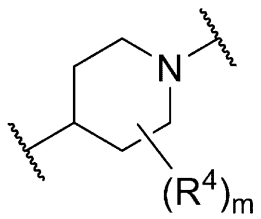


である、
条項１～４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【０９９２】
条項１３．Ｒ^{1}は、
【化４４９】

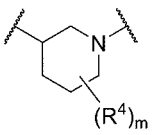


である、
条項１～４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【０９９３】
条項１４．Ｇは－Ｏ－である、
条項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【０９９４】
条項１５．Ｇは、－ＣＲ^{2}Ｒ^{3}－である、
条項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【０９９５】
条項１６．Ｇは、－ＣＨ$_{2}$－又は－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－である、
条項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【０９９６】
条項１７．Ｇは、－ＣＨ$_{2}$－である、
条項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【０９９７】

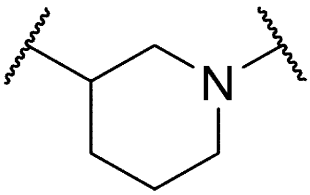
条項１８．Ｇは、－ＣＨ（ＣＨ３）－である、
条項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【０９９８】
条項１９．ｎは１である、
条項１～１８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【０９９９】
条項２０．ｎは０である、
条項１～１８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【１０００】
条項２１．ｎが０である場合、Ａは
【化４５０】



である、
条項１～１８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。
【１００１】
条項２２．Ａは
【化４５１】

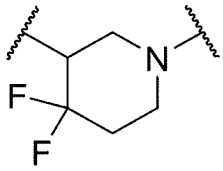


である、
条項１～２０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【１００２】
条項２３．Ａは
【化４５２】

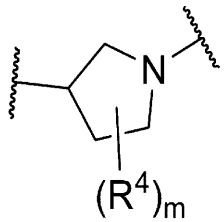


である、
条項１～２０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【１００３】
条項２４．Ａは

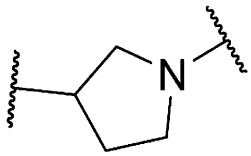
【化４５３】



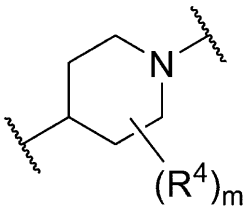
である、
条項１～２０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【１００４】
条項２５．Ａは
【化４５４】



である、
条項１～２０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。
【１００５】
条項２６．Ａは
【化４５５】

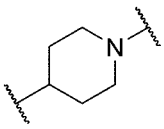


である、
条項１～２０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【１００６】
条項２７．Ａは
【化４５６】

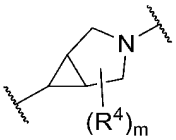


である、
条項１～２０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【１００７】
条項２８．Ａは

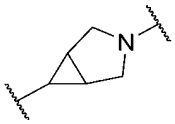
【化４５７】



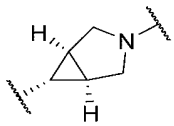
である、
条項１～２０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【１００８】
条項２９．Ａは
【化４５８】



である、
条項１～２０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。
【１００９】
条項３０．Ａは
【化４５９】



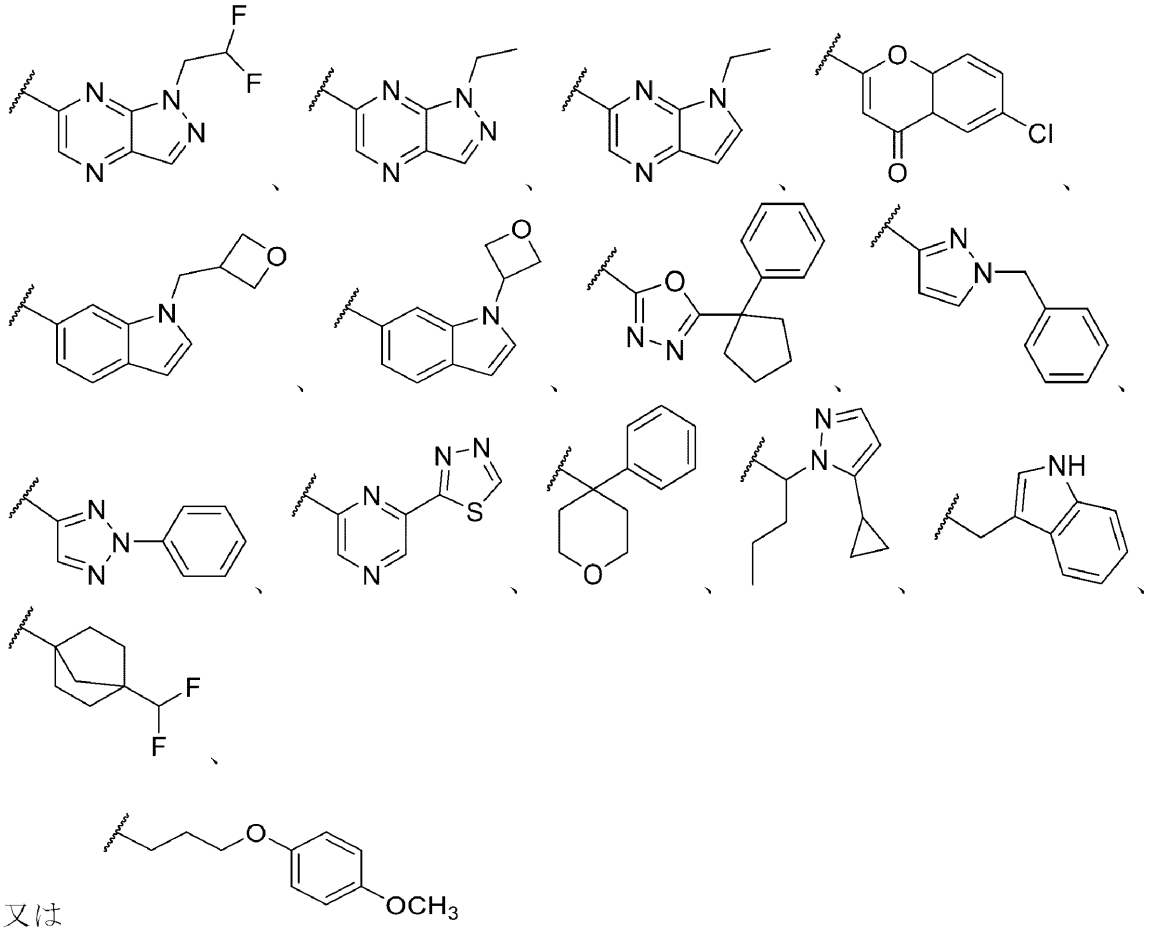
である、
条項１～２０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【１０１０】
条項３１．Ａは
【化４６０】



である、
条項１～２０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。
【１０１１】
条項３２．Ｒ^{4}はハロゲンであるか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの場合は、その炭素と共にカルボニルを形成する、
条項１～３１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。
【１０１２】
条項３３．Ｒ^{4}はフルオロであるか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの場合は、その炭素と共にカルボニルを形成する、条項１～３１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。
【１０１３】
条項３４．Ｒ^{4}はフルオロである、
条項１～３１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。

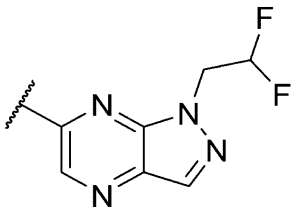
【１０１４】
条項３５．ｍは０である、
条項１～３４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【１０１５】
条項３６．ｍは２である、
条項１～３４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【１０１６】
条項３７．Ｌは結合である、
条項１～３６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【１０１７】
条項３８．Ｌは－Ｃ（＝Ｏ）－である、
条項１～３６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【１０１８】
条項３９．R^5は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換ピロロピラジニル、置換若しくは非置換クロメノニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換ピラゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、置換若しくは非置換ピラジニル、置換若しくは非置換テトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換ピラゾリルメチル、置換若しくは非置換インドリルメチル、置換若しくは非置換シクロヘキシル、又は置換若しくは非置換フェニルオキシアルキルである、
条項１～３８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。
【１０１９】
条項４０．R^5は、置換ピラゾロピラジニル、置換ピロロピラジニル、置換クロメノニル、置換インドリル、置換オキサジアゾリル、置換ピラゾリル、置換トリアゾリル、置換ピラジニル、置換テトラヒドロピラニル、置換ピラゾリルメチル、非置換インドリルメチル、置換シクロヘキシル又は置換フェニルオキシプロピルである、
条項１～３９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。
【１０２０】
条項４１．R^5は、置換ピラゾロピラジニル、置換ピロロピラジニル、置換クロメノニル、置換インドリル、置換オキサジアゾリル、置換ピラゾリル、置換トリアゾリル、置換ピラジニル、置換テトラヒドロピラニル、置換ピラゾリルメチル、非置換インドリルメチル、置換シクロヘキシル又は置換フェニルオキシプロピルであり、各置換R^5は、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、ハロゲン、アリールアルキル、アルコキシ、アルキル、ヘテロシクリルアルキル又はヘテロシクリルで置換されている、
条項１～４０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。
【１０２１】
条項４２．R^5は、

【化４６１】



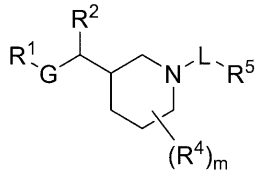
又は

である、
条項１～４１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。
【１０２２】
条項４３．R^5は、
【化４６２】



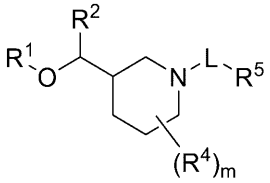
である、
条項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【１０２３】
条項４４．R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、又は置換若しくは非置換アルキルである、
条項１～４３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【１０２４】
条項４５．R^3は、水素である、
条項１～４４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【１０２５】

条項４６．Ｒ^{3}は、置換若しくは非置換アルキルである、
条項１～４５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。
【１０２６】
条項４７．Ｒ^{3}は、非置換アルキルである、
条項１～４６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。
【１０２７】
条項４８．化合物が、式（Ｉ－ａ）：
【化４６３】



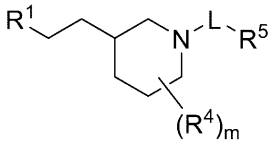
（Ｉ－ａ）

又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。
【１０２８】
条項４９．化合物が、式（Ｉ－ｂ）：
【化４６４】



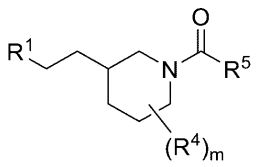
（Ｉ－ｂ）

又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。
【１０２９】
条項５０．化合物が、式（Ｉ－ｃ）：
【化４６５】



（Ｉ－ｃ）

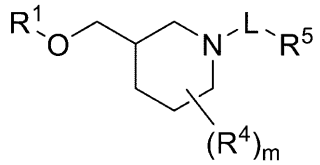
又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。
【１０３０】
条項５１．化合物が、式（Ｉ－ｄ）：
【化４６６】



（Ｉ－ｄ）

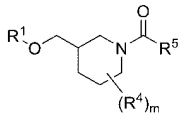
又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。
【１０３１】

条項５２．化合物が、式（Ｉ－ｅ）：
【化４６７】



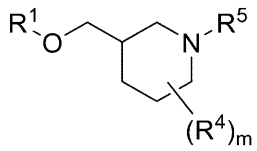
（Ｉ－ｅ）

又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。
【１０３２】
条項５３．化合物が、式（Ｉ－ｆ）：
【化４６８】



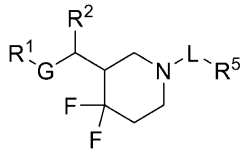
（Ｉ－ｆ）

又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。
【１０３３】
条項５４．化合物が、式（Ｉ－ｇ）：
【化４６９】



（Ｉ－ｇ）

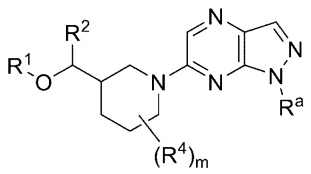
又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。
【１０３４】
条項５５．化合物が、式（Ｉ－ｈ）：
【化４７０】



（Ｉ－ｈ）

又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。
【１０３５】
条項５６．化合物が、式（Ｉ－ｉ）：

【化４７１】



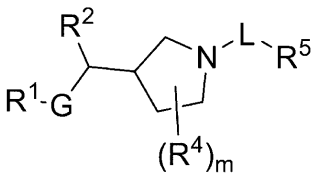
（Ｉ－ｉ）、

又はその薬学的に許容される塩であり、
Ｒ２は、水素又はアルキルであり、
Ｒａは、アルキル又はハロアルキルである、
条項１に記載の化合物。

【１０３６】

条項５７．化合物が、式（ＩＩ－ａ）：

【化４７２】



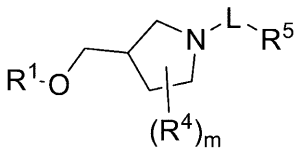
（ＩＩ－ａ）

又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。

【１０３７】

条項５８．化合物が、式（ＩＩ－ｂ）：

【化４７３】



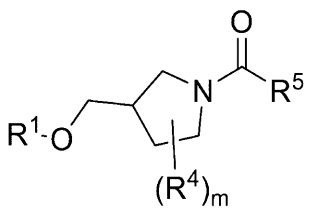
（ＩＩ－ｂ）

又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。

【１０３８】

条項５９．化合物が、式（ＩＩ－ｃ）：

【化４７４】



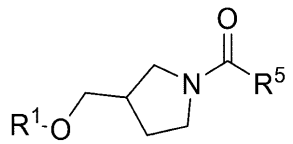
（ＩＩ－ｃ）

又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。

【１０３９】

条項６０．化合物が、式（ＩＩ－ｄ）：

【化４７５】



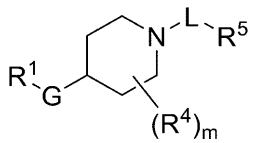
（ＩＩ－ｄ）

又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。

【１０４０】

条項６１．化合物が、式（ＩＩＩ－ａ）：

【化４７６】



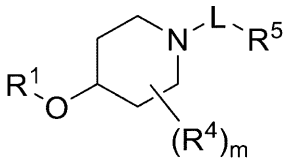
（ＩＩＩ－ａ）

又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。

【１０４１】

条項６２．化合物が、式（ＩＩＩ－ｂ）：

【化４７７】



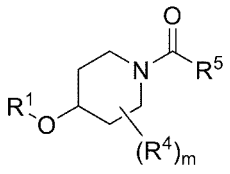
（ＩＩＩ－ｂ）

又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。

【１０４２】

条項６３．化合物が、式（ＩＩＩ－ｃ）：

【化４７８】



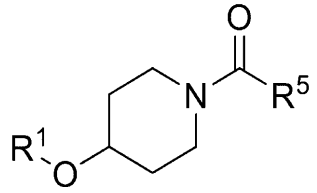
（ＩＩＩ－ｃ）

又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。

【１０４３】

条項６４．化合物が、式（ＩＩＩ－ｄ）：

【化４７９】



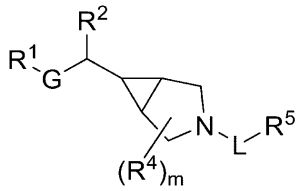
（ＩＩＩ－ｄ）

又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。

【１０４４】

条項６５．化合物が、式（ＩＶ－ａ）：

【化４８０】



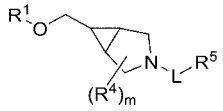
（ＩＶ－ａ）

又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。

【１０４５】

条項６６．化合物が、式（ＩＶ－ｂ）：

【化４８１】



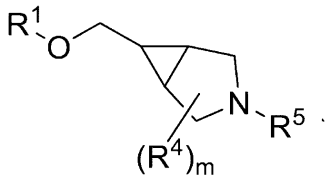
（ＩＶ－ｂ）

又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。

【１０４６】

条項６７．化合物が、式（ＩＶ－ｃ）：

【化４８２】



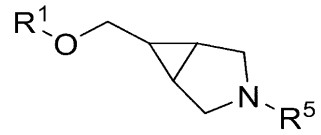
（ＩＶ－ｃ）

又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。

【１０４７】

条項６８．化合物が、式（ＩＶ－ｄ）：

【化４８３】



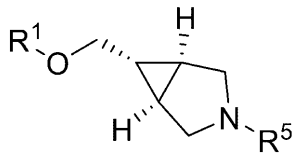
（ＩＶ－ｄ）

又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。

【１０４８】

条項６９．化合物が、式（ＩＶ－ｅ）：

【化４８４】



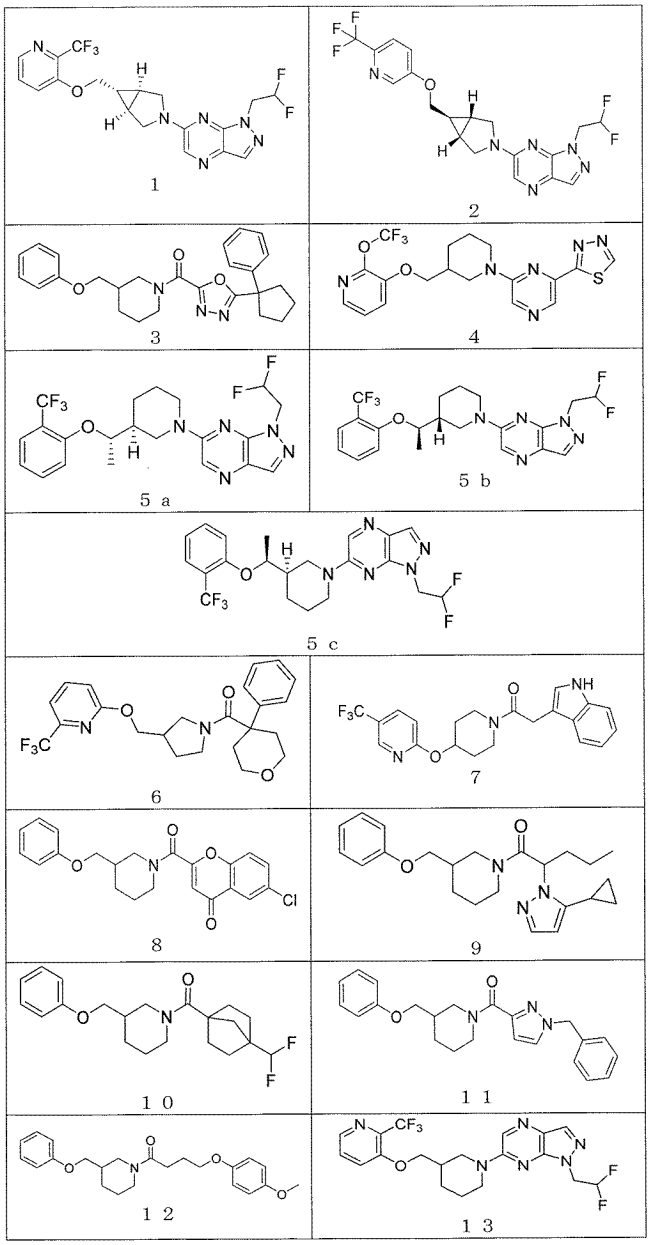
（ＩＶ－ｅ）

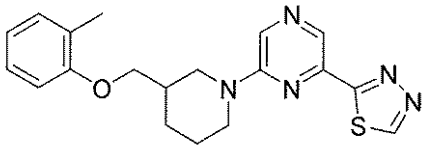
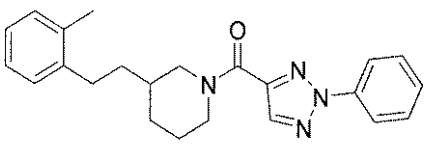
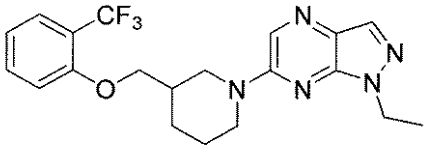
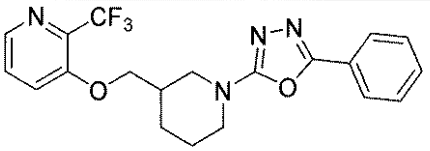
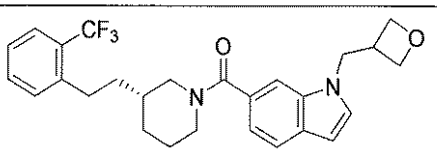
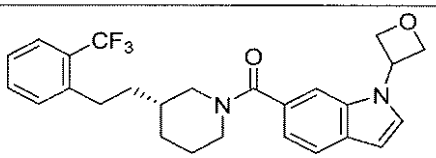
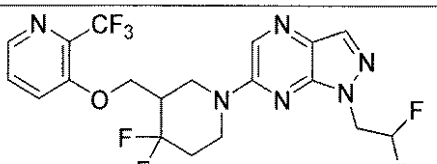
又はその薬学的に許容される塩である、条項１に記載の化合物。

【１０４９】

条項７０．化合物が、以下

【表５】



 14	 15
 16	 17
 18	 19
 20	

又はその薬学的に許容される塩である、
請求項１に記載の化合物。

【１０５０】

条項７１．条項１～７０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と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物。

【１０５１】

条項７２．条項１～７０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、又は条項７１に記載の医薬組成物と、化合物又は医薬組成物をそれを必要とする対象に投与するための説明書と、を含むキット。

【１０５２】

条項７３．疾患又は障害を治療することを必要とする対象において、疾患又は障害を治療する方法であって、有効量の条項１～７０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、又は条項７１に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【１０５３】

条項７４．疾患又は障害がグルコセレブロシダーゼ活性に関連する、条項７３に記載の方法。

【１０５４】

条項７５．疾患又は障害が神経疾患又は障害である、条項７３又は７４に記載の方法。

【１０５５】

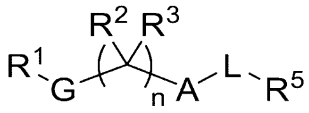
条項７６．神経疾患又は障害がパーキンソン病又はゴーシェ病である、条項７５に記載の方法。

【１０５６】

条項７７．グルコセレブロシダーゼを活性化する方法であって、グルコセレブロシダーゼを有効量の条項１～７０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、又は条項７１に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

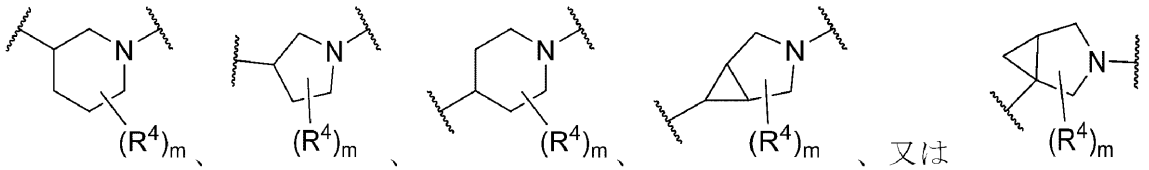
【１０５７】

条項７８．接触させることがインビトロである、条項７７に記載の方法。
【１０５８】
条項７９．接触させることがインビボである、条項７７に記載の方法。
【１０５９】
本開示の更なる様々な態様は、以下の番号が付けられた実施形態に記載されている。
【１０６０】
実施形態１．式（Ｉ）の化合物：
【化４８５】



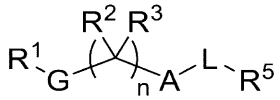
（Ｉ），

又はその薬学的に許容される塩であって、
Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換カルボシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、ペンチル、ブチル、メチル、
－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、又は水素あるいはｎが０であり、Ｇが結合である場合、場合によりＡとスピロ環系を形成するヘテロシクリルであり、
Ｇは、結合、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＮＲ^{2}－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^{3}－であり、
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであるか、又はその同じ炭素上のＲ^{2}及びＲ^{3}は、炭素と共にカルボニルを形成し、
ｎは１又は０であり、
Ａは
【化４８６】



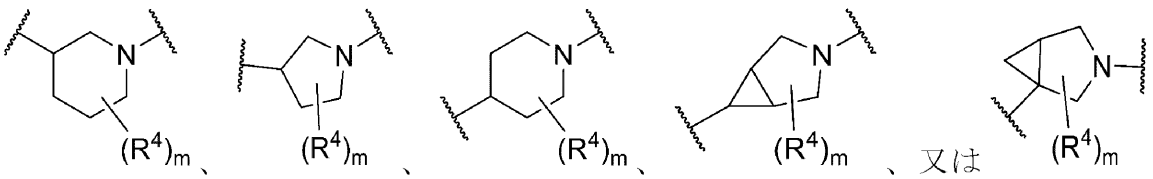
であり、
各Ｒ^{4}は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アルコキシ、ヒドロキシであるか、又はＲ^{4}の２つの例が結合して架橋環を形成するか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの場合は、その炭素と共にカルボニルを形成し、
ｍは、０、１、２、３又は４であり、
Ｌは、結合、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＦ$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（Ｐｈ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ｉＰｒ）－，
－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（Ｅｔ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（Ｍｅ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＯＭｅ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－，
－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、又は－ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－であり、

Ｒ^{5}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換カルボシクリル、置換若しくは非置換アリール、メチル、エチル、ブチル、ペンチル、ｔ－ブチル、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＳＣＦ$_{3}$、又は－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$である、
式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【１０６１】
実施形態２．式（Ｉ）の化合物：
【化４８７】



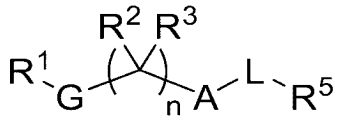
（Ｉ）、

又はその薬学的に許容される塩であって、
Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換カルボシクリル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリル、ペンチル、ブチル、又は
－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$であり、
Ｇは、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＮＲ^{2}－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^{3}－であり、；
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであり、
ｎは１又は０であり、
Ａは
【化４８８】



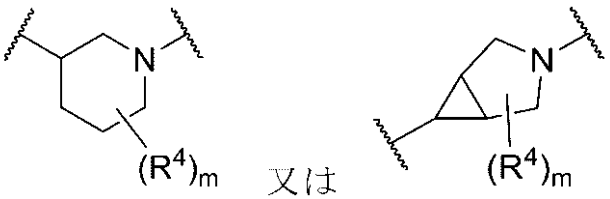
であり、
各Ｒ^{4}は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アルコキシであるか、又はＲ^{4}の２つの例が結合して架橋環を形成するか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの例は、炭素と共にカルボニルを形成し、
ｍは、０、１、２、３又は４であり、
Ｌは、結合、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$－、又は－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｏ－であり、
Ｒ^{5}は、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換カルボシクリル、又は置換若しくは非置換アリールオキシアルキルである、
式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【１０６２】
実施形態３．式（Ｉ）の化合物：

【化４８９】



（Ｉ）、

又はその薬学的に許容される塩であって、
Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ピリジニル、又は置換若しくは非置換フェニルであり、
Ｇは、－Ｏ－又は－ＣＲ^{2}Ｒ^{3}－であり、
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又は置換若しくは非置換アルキルであり、
ｎは１又は０であり、
Ａは、
【化４９０】



であり、
各Ｒ^{4}は、独立して、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキルであるか、又は同じ炭素上のＲ^{4}の２つの例は、炭素と共にカルボニルを形成し、
ｍは、０、１、２、３又は４であり、
Ｌは、結合又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、
Ｒ^{5}は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、又は置換若しくは非置換ピラジニルである、
式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０６３】
実施形態４．Ｒ^{1}は、置換若しくは非置換ピラジニル、置換若しくは非置換ピリジニル、又は置換若しくは非置換フェニルである、実施形態１～３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。

【１０６４】
実施形態５．Ｒ^{1}が、置換ピリジニル、又は置換若しくは非置換フェニルである、実施形態１～３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。

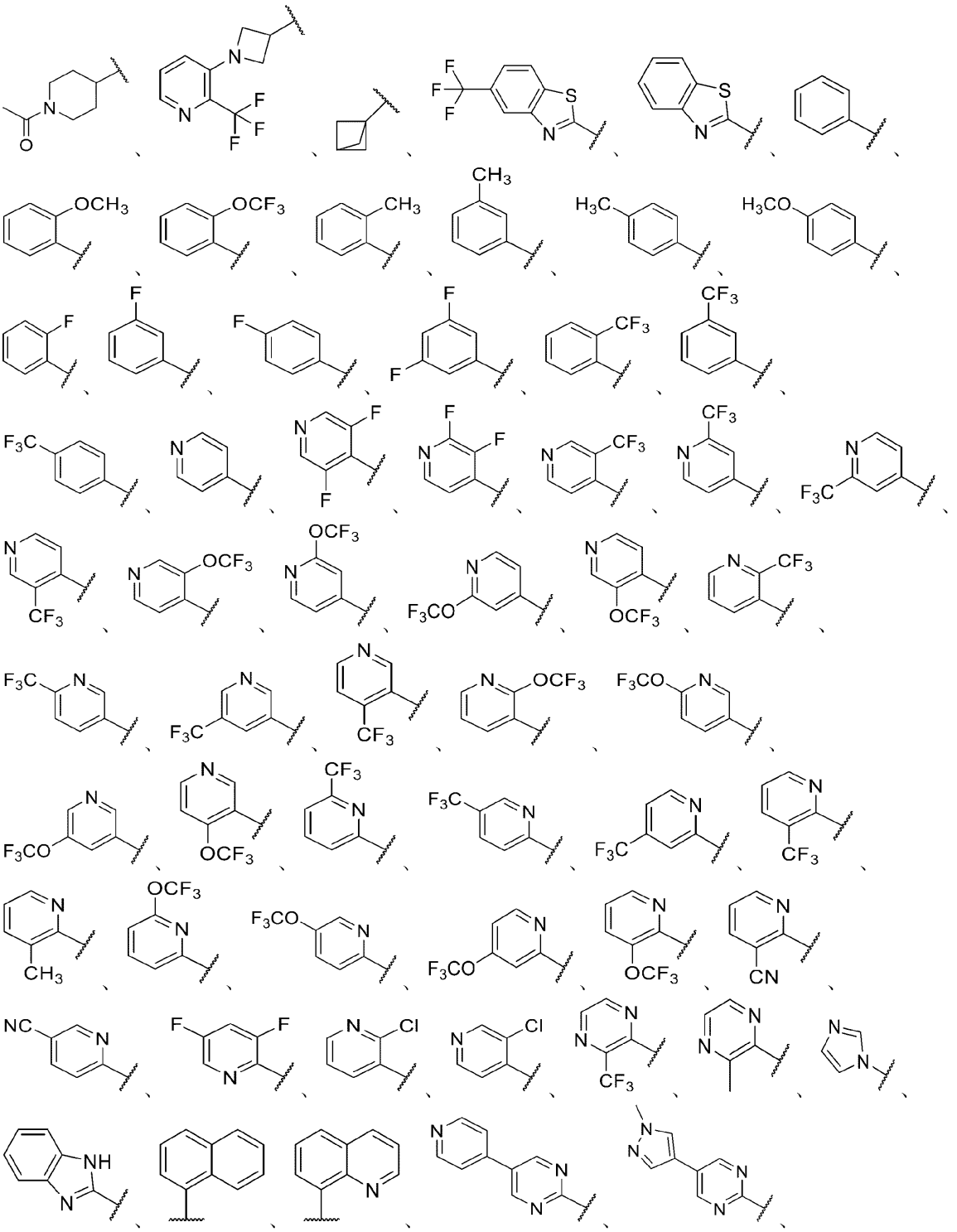
【１０６５】
実施形態６．Ｒ^{1}は、ハロアルキル若しくはハロアルコキシで置換されたピリジニル、非置換フェニル、又はハロゲン、ハロアルキル若しくはアルキルで置換されたフェニルである、実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

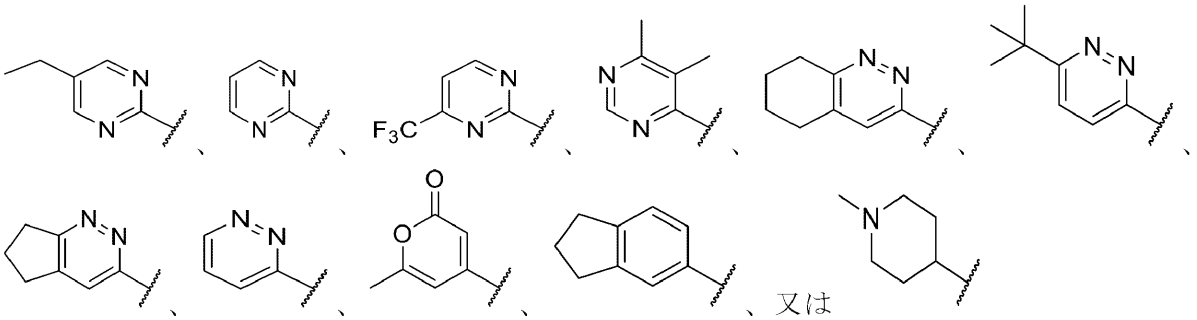
【１０６６】
実施形態７．Ｒ^{1}は、ハロアルキル又はハロアルコキシで置換されたピリジニルである、実施形態１～４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０６７】
実施形態８．Ｒ^{1}は、ハロアルキルで置換されたピリジニルである、実施形態１～７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。

【１０６８】
実施形態９．Ｒ^{1}は、非置換フェニルである、実施形態１～６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。
【１０６９】
実施形態１０．Ｒ^{1}は、ハロゲン、ハロアルキル又はアルキルで置換されたフェニルである、実施形態１～６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。
【１０７０】
実施形態１１．Ｒ^{1}は、ハロアルキルで置換されたフェニルである、実施形態１～６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。
【１０７１】
実施形態１２．Ｒ^{1}は、水素、メチル、ブチル、ペンチル、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、

【化４９１】



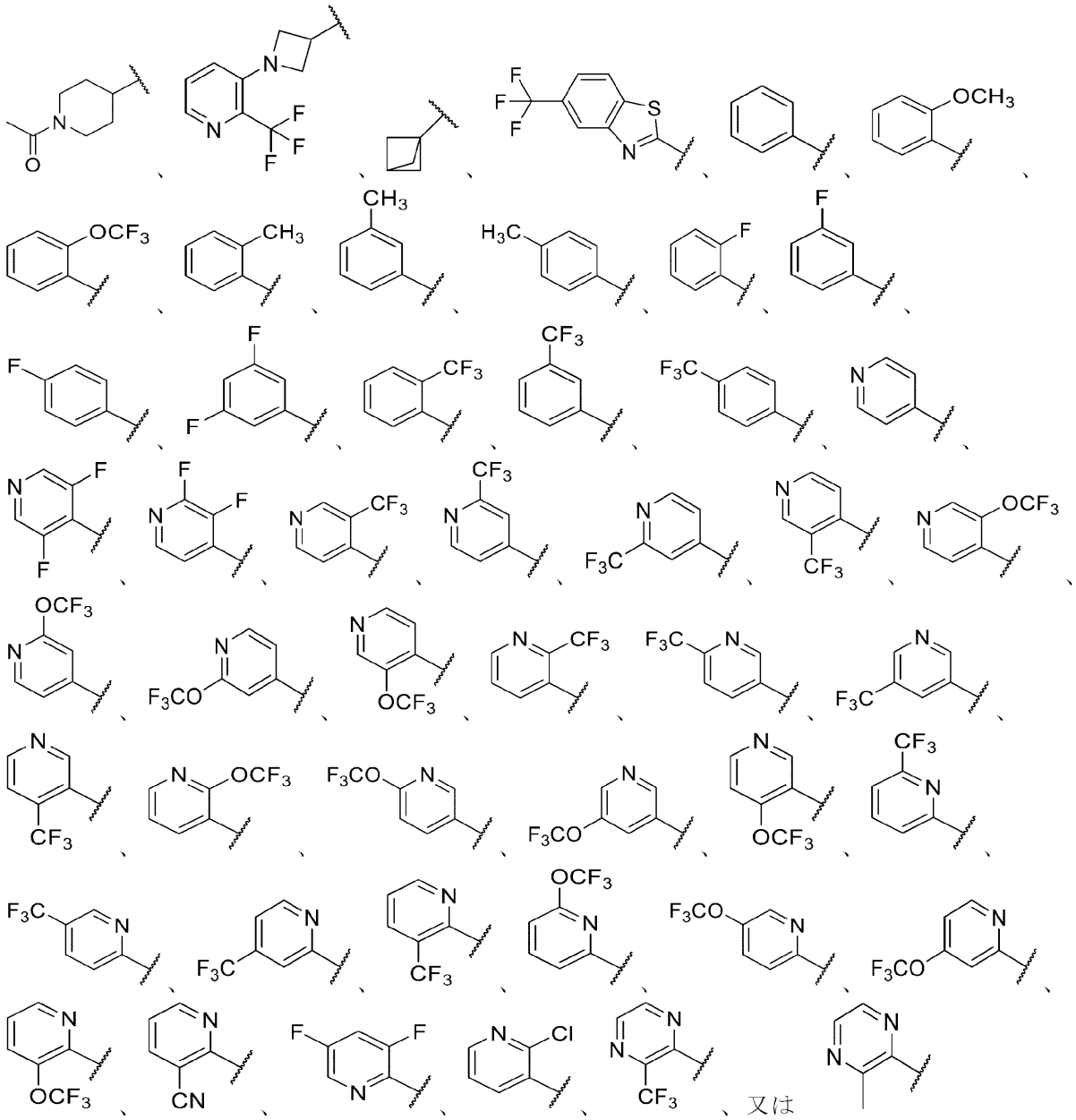


である、実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０７２】

実施形態１３．R^1は、ブチル、ペンチル、－$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、

【化４９２】

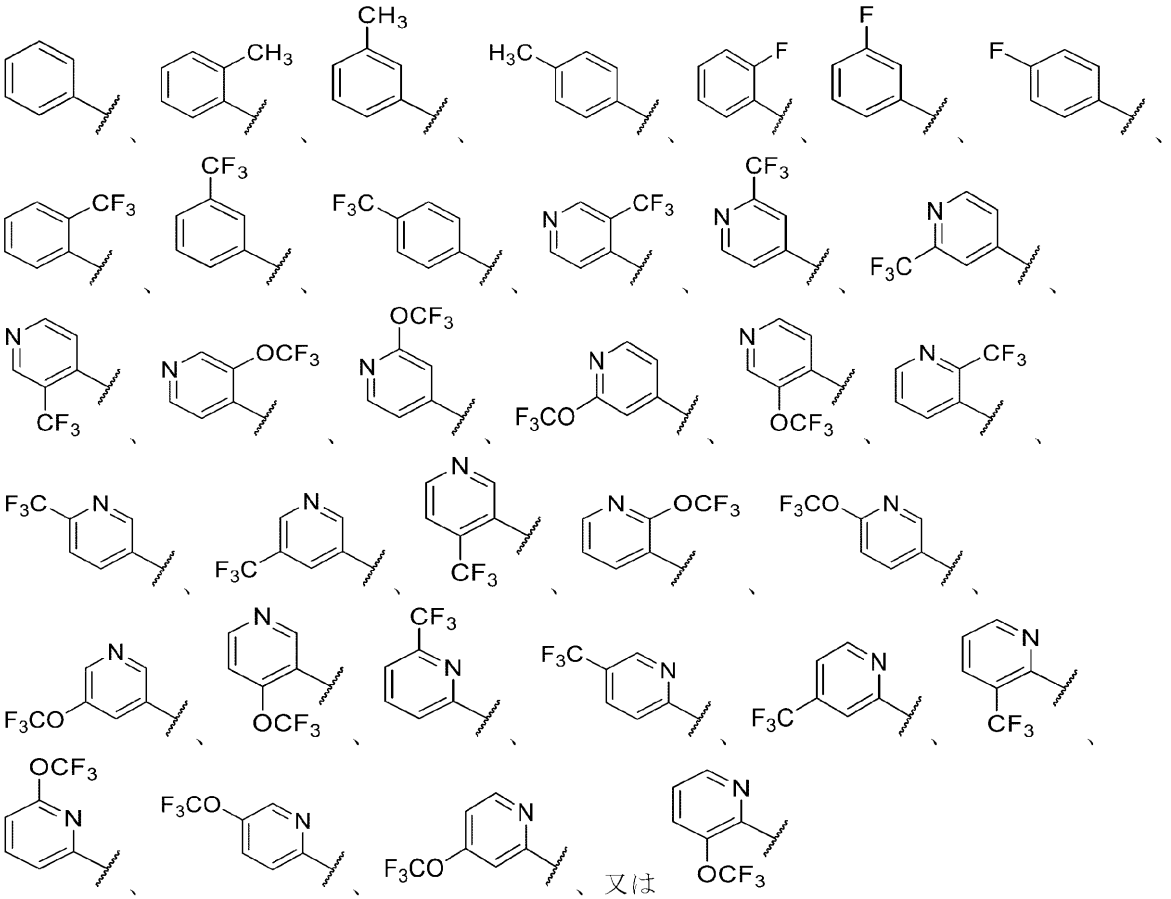


である、実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０７３】

実施形態１４．Ｒ^{1}が、

【化４９３】

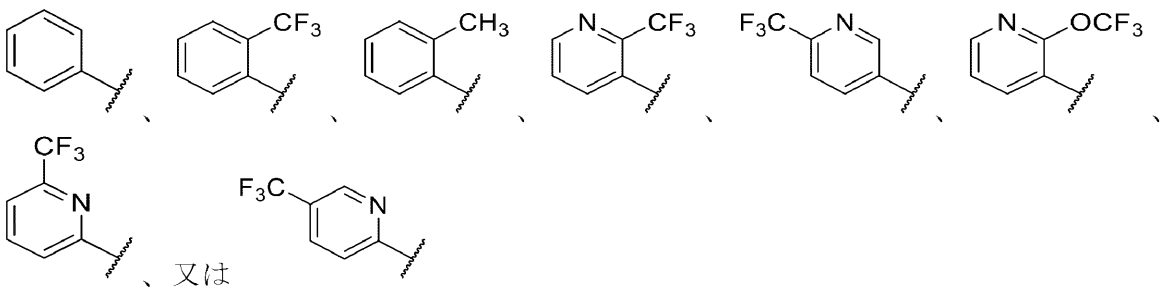


である、実施形態１～６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０７４】

実施形態１５．Ｒ^{1}が、

【化４９４】

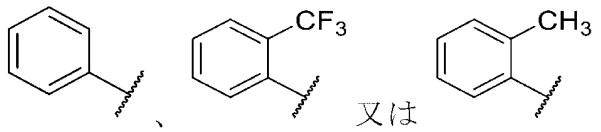


である、実施形態１～６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０７５】

実施形態１６．Ｒ^{1}が

【化４９５】

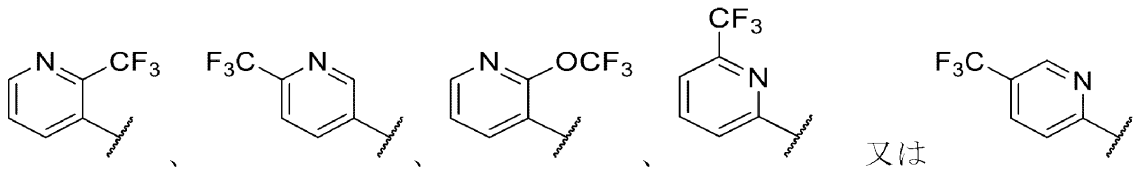


である、実施形態１～６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０７６】

実施形態１７．Ｒ^{1}が

【化４９６】



である、実施形態１～６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。

【１０７７】

実施形態１８．Ｇが－Ｏ－である、実施形態１～１７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。

【１０７８】

実施形態１９．Ｇが－ＣＲ^{2}Ｒ^{3}－である、実施形態１～１７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。

【１０７９】

実施形態２０．Ｇが－ＣＨ$_{2}$－又は－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－である、実施形態１～１７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。

【１０８０】

実施形態２１．Ｇが－ＣＨ$_{2}$－である、実施形態１～１７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。

【１０８１】

実施形態２２．Ｇが－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－である、実施形態１～１７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。

【１０８２】

実施形態２３．ｎが１である、実施形態１～２２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。

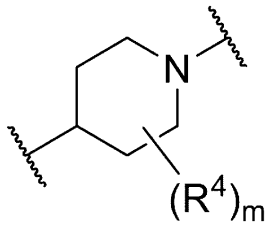
【１０８３】

実施形態２４．ｎが０である、実施形態１～２２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。

【１０８４】

実施形態２５．ｎが０である場合、Ａは

【化４９７】

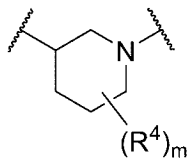


である、実施形態１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０８５】

実施形態２６．Ａが

【化４９８】

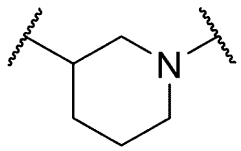


である、実施形態１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０８６】

実施形態２７．Ａが

【化４９９】

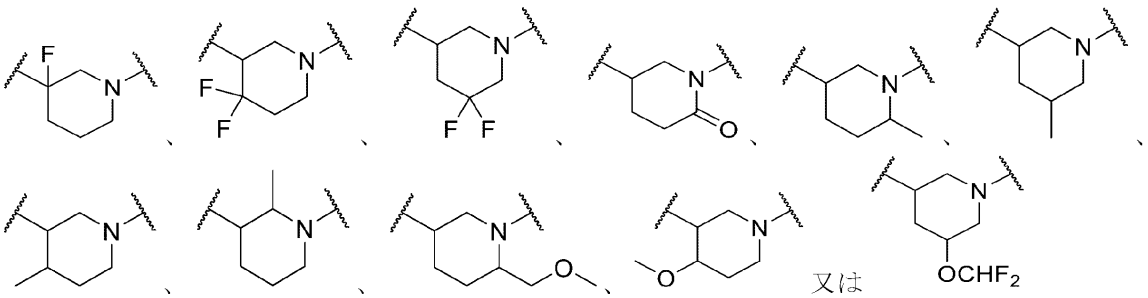


である、実施形態１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０８７】

実施形態２８．Ａが

【化５００】

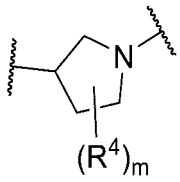


である、実施形態１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０８８】

実施形態２９．Ａが

【化５０１】

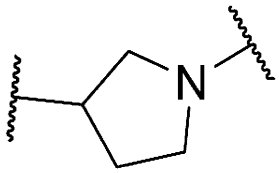


である、実施形態１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０８９】

実施形態３０．Ａが

【化５０２】

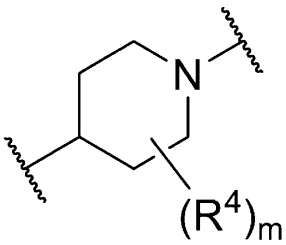


である、実施形態１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０９０】

実施形態３１．Ａが

【化５０３】

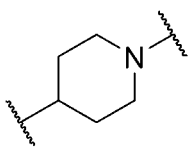


である、実施形態１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０９１】

実施形態３２．Ａが

【化５０４】

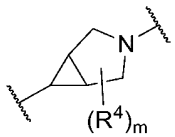


である、実施形態１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０９２】

実施形態３３．Ａが

【化５０５】

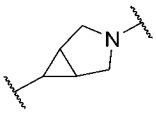


である、実施形態１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０９３】

実施形態３４．Ａが

【化５０６】

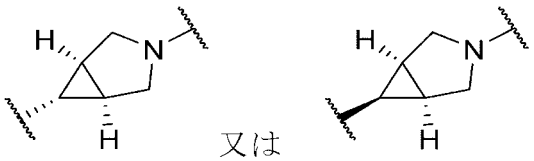


である、実施形態１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０９４】

実施形態３５．Ａが

【化５０７】

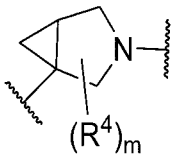


である、実施形態１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０９５】

実施形態３６．Ａが

【化５０８】

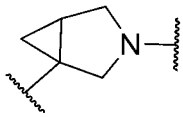


である、実施形態１～２４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１０９６】

実施形態３７．Ａが

【化５０９】



である、実施形態１～２４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。
【１０９７】
実施形態３８．各R^4は独立して、ハロゲンであるか、又は同じ炭素上のR^4の２つの場合は、その炭素と共にカルボニルを形成する、実施形態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。
【１０９８】
実施形態３９．各R^4が独立して、R^4がフルオロであるか、又は同じ炭素上のR^4の２つの場合は、その炭素と共にカルボニルを形成する、実施形態１～３８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。
【１０９９】
実施形態４０．R^4がフルオロである、実施形態１～３９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。
【１１００】
実施形態４１．各R^4は、独立して、フルオロ、メチル、CH_3OCH_2-、メトキシ、ジフルオロメトキシ、又は同じ炭素上のR^4の２つの場合は、その炭素と共にカルボニルを形成する、実施形態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。
【１１０１】
実施形態４２．ｍが０である、実施形態１～４１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。
【１１０２】
実施形態４３．ｍが２である、実施形態１～４１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。
【１１０３】
実施形態４４．Ｌが結合である、実施形態１～４３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。
【１１０４】
実施形態４５．Ｌが－Ｃ（＝Ｏ）－である、実施形態１～４３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。
【１１０５】
実施形態４６．Ｌが－Ｃ（＝Ｏ）CH_2－である、実施形態１～４３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。
【１１０６】
実施形態４７．Ｌが－Ｃ（＝Ｏ）CH_2O－である、実施形態１～４３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。
【１１０７】
実施形態４８．R^5は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換ピロロピラジニル、置換若しくは非置換イミダゾピラジニル、置換若しくは非置換ピラゾロピリジニル、置換若しくは非置換ピロロピリジニル、置換若しくは非置換イミダゾピリジニル、置換若しくは非置換トリアゾロピリジニル、置換若しくは非置換ピラゾロピリミジニル、置換若しくは非置換ピロロピリミジニル、置換若しくは非置換クロメノニル、置換若しくは非置換イソクロマニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換キノキサリニル、置換若しくは非置換ベンゾフラニル、置換若しくは非置換ベンゾチオフェニル、置換若しくは非置換ベンゾイミダゾリル、置換若しくは非置換ベンゾオキサゾリル、置換若しくは非置換５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジニル、置換若しくは非置換ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－オニル、置換若しくは非置換７，８－ジヒドロピロロ［１，２－ａ］ピリミジン－４（６Ｈ）－オニル、置換若しくは非置換１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－オニル、置換若しくは非置換２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシニル、置換若しくは非置換テトラヒドロナフタレニル、置換若しくは非置換イソキノリノニ

ル、置換若しくは非置換キノリニル、置換若しくは非置換ナフチリジニル、置換若しくは非置換ナフチル、置換若しくは非置換ピリダジノニル、置換若しくは非置換ピリジノニル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換チアジアゾリル、置換若しくは非置換チアゾリル、置換若しくは非置換ピラゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、置換若しくは非置換イミダゾリル、置換若しくは非置換ピロリル、置換若しくは非置換チオフェニル、置換若しくは非置換フラニル、置換若しくは非置換イソチアゾリル、置換若しくは非置換イソキサゾリル、置換若しくは非置換イソオキサゾロニル、置換若しくは非置換３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］チアジン－８－イル、置換若しくは非置換ピロジニノニル、置換若しくは非置換ピロリジニル、置換若しくは非置換１，４－ジアゼパニル、置換若しくは非置換ジオキソラノニル、置換若しくは非置換ピリジニル、置換若しくは非置換ピラジニル、置換若しくは非置換ピリダジニル、置換若しくは非置換ピリミジニル、置換若しくは非置換フェニル、置換若しくは非置換テトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換テトラヒドロフラニル、置換若しくは非置換モルホリニル、置換若しくは非置換シクロオクチル、置換若しくは非置換シクロヘキシル、置換若しくは非置換シクロペンチル、置換若しくは非置換シクロブチル、置換若しくは非置換シクロプロピル、置換若しくは非置換ビシクロ［３．３．１］ノナニル、置換若しくは非置換ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、置換若しくは非置換７－オキサスピロ［３．５］ノン－１－エン－２－イル、置換若しくは非置換ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｃ］フラン－５－イル、置換若しくは非置換アダマンチル、置換若しくは非置換スピロ［２．５］オクタン－４－イル、メチル、エチル、ブチル、ペンチル、ｔ－ブチル、－$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、－SCF_3、又は－$OCH_2CH(CH_3)_2$である、実施形態１～４７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。

【１１０８】

実施形態４９．R^5は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換ピロロピラジニル、置換若しくは非置換イミダゾピラジニル、置換若しくは非置換ピラゾロピリジニル、置換若しくは非置換ピロロピリジニル、置換若しくは非置換ピラゾロピリミジニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換キノキサリニル、置換若しくは非置換ベンゾフラニル、置換若しくは非置換５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジニル、置換若しくは非置換ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－オニル、置換若しくは非置換７，８－ジヒドロピロロ［１，２－ａ］ピリミジン－４（６Ｈ）－オニル、置換若しくは非置換１，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－オニル、置換若しくは非置換２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシニル、置換若しくは非置換テトラヒドロナフタレニル、置換若しくは非置換ピリダジノニル、置換若しくは非置換ピリジノニル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換チアジアゾリル、置換若しくは非置換チアゾリル、置換若しくは非置換ピラゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、置換若しくは非置換ピラジニル、置換若しくは非置換ピリミジニル、置換若しくは非置換フェニル、置換若しくは非置換テトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換モルホリニル、又は置換若しくは非置換シクロペンチルである、実施形態１～４７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。

【１１０９】

実施形態５０．R^5は、置換若しくは非置換ピラゾロピラジニル、置換若しくは非置換ピロロピラジニル、置換若しくは非置換インドリル、置換若しくは非置換オキサジアゾリル、置換若しくは非置換ピラゾリル、置換若しくは非置換トリアゾリル、置換若しくは非置換ピラジニル、置換若しくは非置換テトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換ピラゾリルメチル、置換若しくは非置換インドリルメチル、置換若しくは非置換シクロヘキシル、又は置換若しくは非置換フェニルオキシアルキルである、実施形態１～４９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。

【１１１０】

実施形態５１．R^5は、置換ピラゾロピラジニル、置換ピロロピラジニル、置換インド

リル、置換オキサジアゾリル、置換ピラゾリル、置換トリアゾリル、置換ピラジニル、置換テトラヒドロピラニル、置換ピラゾリルメチル、非置換インドリルメチル、置換シクロヘキシル又は置換フェニルオキシプロピルである、実施形態１～５０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。

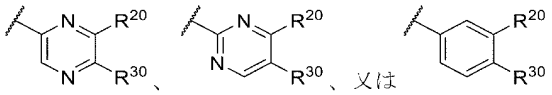
【１１１１】

実施形態５２．R^5は、置換ピラゾロピラジニル、置換ピロロピラジニル、置換インドリル、置換オキサジアゾリル、置換ピラゾリル、置換トリアゾリル、置換ピラジニル、置換テトラヒドロピラニル、置換ピラゾリルメチル、非置換インドリルメチル、置換シクロヘキシル又は置換フェニルオキシプロピルであり、各置換R^5は、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、ハロゲン、アリールアルキル、アルコキシ、アルキル、ヘテロシクリルアルキル又はヘテロシクリルで置換されている、実施形態１～５１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。

【１１１２】

実施形態５３．R^5は、

【化５１０】



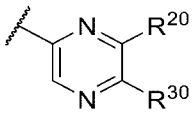
であり、

R^{20}及びR^{30}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換カルボシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又はR^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換カルボシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成する、実施形態１～４７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。

【１１１３】

実施形態５４．Ａが

【化５１１】



である、実施形態５３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１１１４】

実施形態５５．R^{20}及びR^{30}は、それぞれ独立して、水素又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、又はR^{20}及びR^{30}は、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換アリール又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成する、実施形態５３又は５４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。

【１１１５】

実施形態５６．R^{20}がヘテロアリールである、実施形態５３～５５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。

【１１１６】

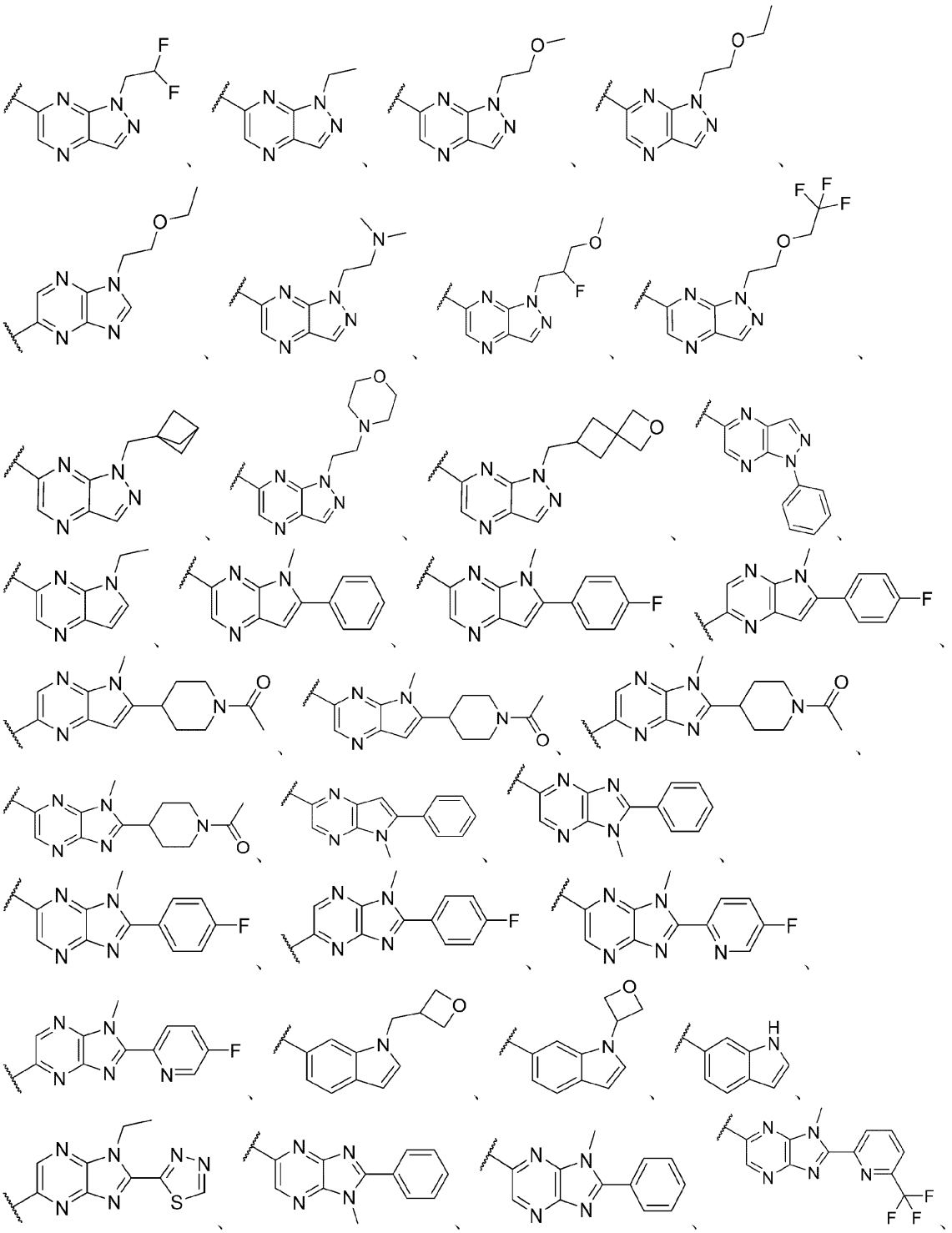
実施形態５７．R^{20}がチアジアゾリルである、実施形態５３～５６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

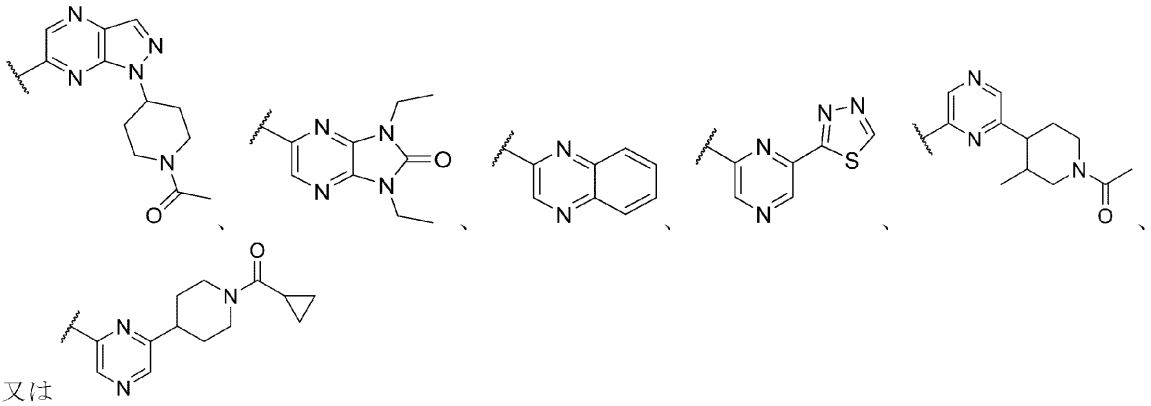
【１１１７】

実施形態５８．R^{30}が水素である、実施形態５３～５７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。
【１１１８】
実施形態５９．R^{20}及びR^{30}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換アリール又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成する、実施形態５３～５５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。
【１１１９】
実施形態６０．R^{20}及びR^{30}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成する、実施形態５３～５５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。
【１１２０】
実施形態６１．R^{20}及びR^{30}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換イミダゾリル、置換若しくは非置換ピロリル又は置換若しくは非置換ピラゾリルを形成する、実施形態５３～５５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。
【１１２１】
実施形態６２．R^{20}及びR^{30}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換ピラゾリルを形成する、実施形態５３～５５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。
【１１２２】
実施形態６３．R^{5}が

【化５１２】



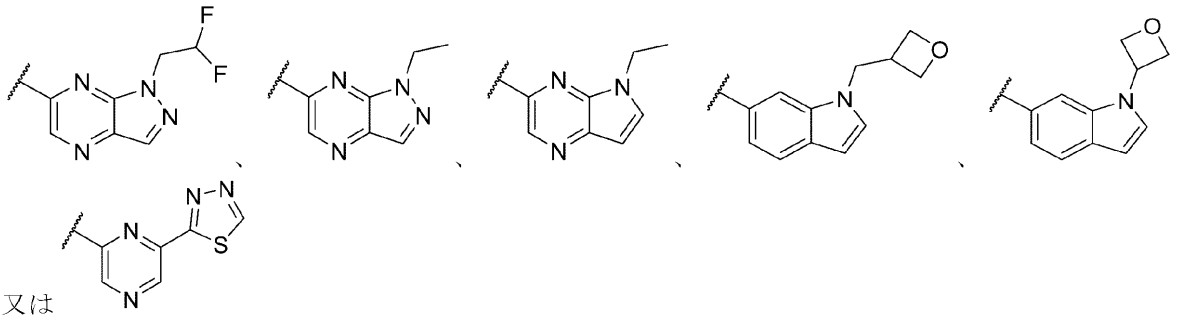


である、実施形態１～５３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１１２３】

実施形態６４．R^5が

【化５１３】

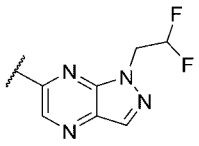


である、実施形態１～５３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１１２４】

実施形態６５．R^5が

【化５１４】



である、実施形態１～５３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。

【１１２５】

実施形態６６．R^2及びR^3が、それぞれ独立して、水素、又は置換若しくは非置換アルキルである、実施形態１～６５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。

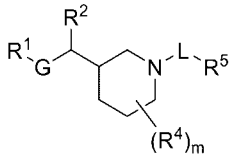
【１１２６】

実施形態６７．R^3が水素である、実施形態１～６６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。

【１１２７】

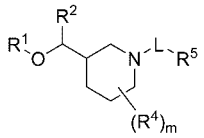
実施形態６８．R^3が置換若しくは非置換アルキルである、実施形態１～６６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【１１２８】
実施形態６９．Ｒ^{3}が非置換アルキルである、実施形態１～６８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。
【１１２９】
実施形態７０．化合物が、式（Ｉ－ａ）：
【化５１５】



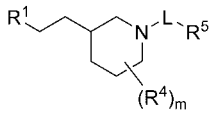
（Ｉ－ａ）

（Ｉ－ａ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【１１３０】
実施形態７１．化合物が、式（Ｉ－ｂ）：
【化５１６】



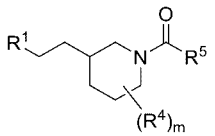
（Ｉ－ｂ）

（Ｉ－ｂ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【１１３１】
実施形態７２．化合物が、式（Ｉ－ｃ）：
【化５１７】



（Ｉ－ｃ）

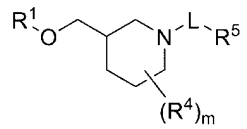
（Ｉ－ｃ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【１１３２】
実施形態７３．化合物が、式（Ｉ－ｄ）：
【化５１８】



（Ｉ－ｄ）

（Ｉ－ｄ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【１１３３】
実施形態７４．化合物が、式（Ｉ－ｅ）：

【化５１９】



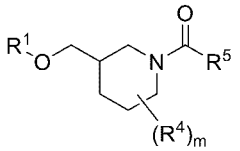
（Ｉ－ｃ）

（Ｉ－ｅ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【１１３４】

実施形態７５．化合物が、式（Ｉ－ｆ）：

【化５２０】



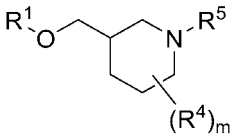
（Ｉ－ｆ）

（Ｉ－ｆ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【１１３５】

実施形態７６．化合物が、式（Ｉ－ｇ）：

【化５２１】



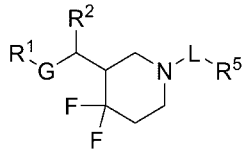
（Ｉ－ｇ）

（Ｉ－ｇ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【１１３６】

実施形態７７．化合物が、式（Ｉ－ｈ）：

【化５２２】



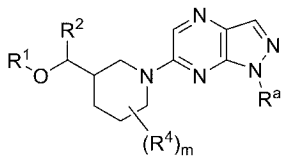
（Ｉ－ｈ）

（Ｉ－ｈ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【１１３７】

実施形態７８．化合物が、式（Ｉ－ｉ）：

【化５２３】



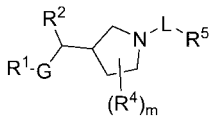
（Ｉ－ｉ）

又はその薬学的に許容される塩であり、Ｒ^{2}は、水素又はアルキルであり、Ｒ^{a}は、置換若しくは非置換アルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリルである、実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【１１３８】

実施形態７９．化合物が、式（ＩＩ－ａ）：

【化５２４】



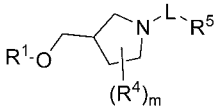
（ＩＩ－ａ）

（ＩＩ－ａ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１又は２に記載の化合物。

【１１３９】

実施形態８０．化合物が、式（ＩＩ－ｂ）：

【化５２５】



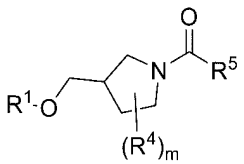
（ＩＩ－ｂ）

（ＩＩ－ｂ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１又は２に記載の化合物。

【１１４０】

実施形態８１．化合物が、式（ＩＩ－ｃ）：

【化５２６】



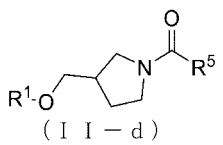
（ＩＩ－ｃ）

（ＩＩ－ｃ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１又は２に記載の化合物。

【１１４１】

実施形態８２．化合物が、式（ＩＩ－ｄ）：

【化５２７】



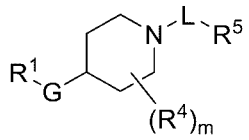
（ＩＩ－ｄ）

（ＩＩ－ｄ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１又は２に記載の化合物。

【１１４２】

実施形態８３．化合物が、式（ＩＩＩ－ａ）：

【化５２８】



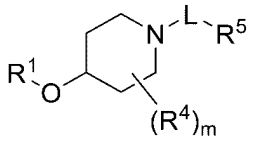
（ＩＩＩ－ａ）

（ＩＩＩ－ａ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１又は２に記載の化合物。

【１１４３】

実施形態８４．化合物が、式（ＩＩＩ－ｂ）：

【化５２９】



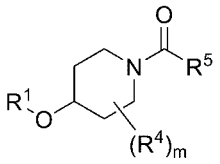
（ＩＩＩ－ｂ）

（ＩＩＩ－ｂ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１又は２に記載の化合物。

【１１４４】

実施形態８５．化合物が、式（ＩＩＩ－ｃ）：

【化５３０】



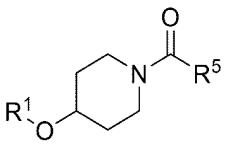
（ＩＩＩ－ｃ）

（ＩＩＩ－ｃ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１又は２に記載の化合物。

【１１４５】

実施形態８６．化合物が、式（ＩＩＩ－ｄ）：

【化５３１】

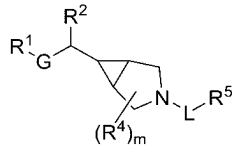


（ＩＩＩ－ｄ）

（ＩＩＩ－ｄ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１又は２に記載の化合物。

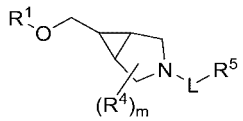
【１１４６】

実施形態８７．化合物が、式（ＩＶ－ａ）：
【化５３２】



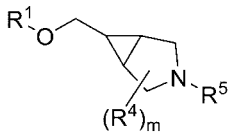
（ＩＶ－ａ）

（ＩＶ－ａ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【１１４７】
実施形態８８．化合物が、式（ＩＶ－ｂ）：
【化５３３】



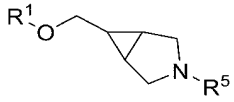
（ＩＶ－ｂ）

（ＩＶ－ｂ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【１１４８】
実施形態８９．化合物が、式（ＩＶ－ｃ）：
【化５３４】



（ＩＶ－ｃ）

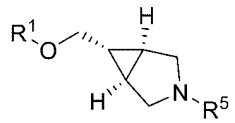
（ＩＶ－ｃ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【１１４９】
実施形態９０．化合物が、式（ＩＶ－ｄ）：
【化５３５】



（ＩＶ－ｄ）

（ＩＶ－ｄ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【１１５０】
実施形態９１．化合物が、式（ＩＶ－ｅ）：

【化５３６】



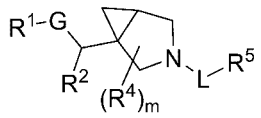
（ＩＶ－ｅ）

（ＩＶ－ｅ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【１１５１】

実施形態９２．化合物が、式（Ｖ－ａ）：

【化５３７】



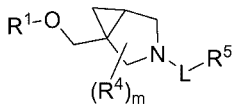
（Ｖ－ａ）

（Ｖ－ａ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１又は２に記載の化合物。

【１１５２】

実施形態９３．化合物が、式（Ｖ－ｂ）：

【化５３８】



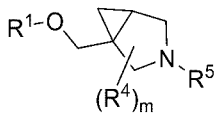
（Ｖ－ｂ）

（Ｖ－ｂ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１又は２に記載の化合物。

【１１５３】

実施形態９４．化合物が、式（Ｖ－ｃ）：

【化５３９】



（Ｖ－ｃ）

（Ｖ－ｃ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１又は２に記載の化合物。

【１１５４】

実施形態９５．化合物が、式（Ｖ－ｄ）：

【化５４０】



（Ｖ－ｄ）

（Ｖ－ｄ）又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１又は２に記載の化合物。

【１１５５】

実施形態９６．表１の化合物又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【１１５６】

実施形態９７．表２の化合物又はその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３の

いずれか一項に記載の化合物。
【１１５７】
実施形態９８．表２の化合物の１つ又は複数あるいはその薬学的に許容される塩ではない、実施形態１～９５のいずれか一項に記載の化合物。
【１１５８】
実施形態９９．実施形態１～９８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と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物。
【１１５９】
実施形態１００．実施形態１～９８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、又は実施形態９９に記載の医薬組成物と、化合物又は医薬組成物をそれを必要とする対象に投与するための説明書と、を含むキット。
【１１６０】
実施形態１０１．疾患又は障害を治療することを必要とする対象において、疾患又は障害を治療する方法であって、有効量の実施形態１～９８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、又は実施形態９９に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。
【１１６１】
実施形態１０２．疾患又は障害がグルコセレブロシダーゼ活性に関連する、実施形態１０１に記載の方法。
【１１６２】
実施形態１０３．疾患又は障害が神経疾患又は障害である、実施形態１０１又は１０２に記載の方法。
【１１６３】
実施形態１０４．神経疾患又は障害がパーキンソン病又はゴーシェ病である、実施形態１０３に記載の方法。
【１１６４】
実施形態１０５．グルコセレブロシダーゼを活性化する方法であって、グルコセレブロシダーゼを有効量の実施形態１～９８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、又は実施形態９９に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。
【１１６５】
実施形態１０６．接触させることがインビトロである、実施形態１０５に記載の方法。
【１１６６】
実施形態１０７．接触させることがインビボである、実施形態１０５に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/026715

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61P 25/16; C07D 487/04 (2022.01)
CPC - A61P 25/16; C07D 487/04 (2022.08)

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)
see Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
see Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
see Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2020/0071334 A1 (NORTHWESTERN UNIVERSITY) 05 March 2020 (05.03.2020) entire document	1, 4, 12, 13, 70
A	US 2020/0030331 A1 (LYSOSOMAL THERAPEUTICS INC) 30 January 2020 (30.01.2020) entire document	1, 4, 12, 13, 70
A	US 2006/0008862 A1 (MAHURAN et al) 12 January 2006 (12.01.2006) entire document	1, 4, 12, 13, 70
A	PUBCHEM, Substance Record for SID 406011073. Available Date: 27 June 2020 [retrieved on 03 August 2022]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/406011073>. entire document	1, 4, 12, 13, 70

☐ 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
03 August 2022	AUG 24 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/026715

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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.: 7-11, 14-69, 98-107
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1, 4, 12, 13, 70

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/026715

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-6, 12, 13, and 70-97 are drawn to compounds of Formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to a compound of shown Formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: R1 is substituted heteroaryl, wherein R1 is substituted pyrazinyl, wherein R1 is represented as the 19th structure from the bottom of the list shown in claim 12; G is a bond; R2 and R3 are each independently hydrogen; n is 1; A is the first shown structure; R4 is absent; m is 0; L is a bond; and R5 is substituted heteroaryl, wherein R5 is substituted pyrazolopyrazinyl, wherein R5 is represented as the first structure shown in claim 63. It is believed that claims 1, 4, 12, 13 and 70 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a compound of shown Formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: R1 is unsubstituted aryl, wherein R1 is phenyl; G is a bond; R2 and R3 are each independently hydrogen; n is 1; A is the first shown structure; R4 is absent; m is 0; L is a bond; and R5 is substituted heteroaryl, wherein R5 is substituted pyrazolopyrazinyl, wherein R5 is represented as the first structure shown in claim 63. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables R1, G, R2, R3, n, A, L and R5 and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a compound having the core structure of Formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by US 2020/0071334 A1 to Northwestern University.

US 2020/0071334 A1 to Northwestern University teaches a compound having the core structure of Formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Para. [0172], Table 1, Compound No. 1, see shown structure).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

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 25/16 (2006.01)	A61P	25/16	
C07D 413/06 (2006.01)	C07D	413/06	CSP
A61K 31/497 (2006.01)	A61K	31/497	
C07D 417/14 (2006.01)	C07D	417/14	
A61K 31/454 (2006.01)	A61K	31/454	
C07D 401/06 (2006.01)	C07D	401/06	
C07D 413/14 (2006.01)	C07D	413/14	
A61K 31/4545 (2006.01)	A61K	31/4545	
C07D 405/14 (2006.01)	C07D	405/14	
C07D 405/06 (2006.01)	C07D	405/06	
C07D 471/04 (2006.01)	C07D	471/04	106A
A61K 31/498 (2006.01)	A61K	31/498	
C07D 401/04 (2006.01)	C07D	401/04	
C07D 401/14 (2006.01)	C07D	401/14	
A61K 31/4439 (2006.01)	A61K	31/4439	
A61K 31/445 (2006.01)	A61K	31/445	
A61K 31/506 (2006.01)	C07D	471/04	104Z
C07D 403/06 (2006.01)	C07D	487/04	140
A61K 31/501 (2006.01)	C07D	487/04	144
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K	31/506	
C07D 471/08 (2006.01)	C07D	403/06	
C07D 211/46 (2006.01)	A61K	31/501	
A61K 31/453 (2006.01)	A61K	31/5377	
A61K 31/4525 (2006.01)	C07D	471/08	
	C07D	211/46	
	A61K	31/453	
	A61K	31/4525	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

1．TWEEN

2．BRIJ

3．PLURONIC

弁理士　高橋 香元

(72)発明者　ハント，ケビン

アメリカ合衆国，イリノイ州 60607，シカゴ，スイート 600，1375 ダブリュー フルトン ストリート

(72)発明者　ジェン，ジェンビン

アメリカ合衆国，イリノイ州 60022，グレンコー，580 グリーン ベイ ロード

(72)発明者　シェン，シダ

アメリカ合衆国，イリノイ州 60607，シカゴ，スイート 600，1375 ダブリュー フルトン ストリート

Fターム（参考）　4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF01 FF02 GG01 GG04 HH04

4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02 BB03 BB04 BB08 CC10 CC12 CC22 CC34 CC42 CC58 CC62 CC67 CC72 CC76 CC78 CC79 CC82 DD04 DD06 DD08 DD10 DD12 DD29 DD34 DD58 DD62 EE01

4C065 AA03 AA05 AA09 BB04 BB05 CC01 DD01 DD02 EE02 HH02

Fターム（参考）
4C086 HH04 HH09 JJ02 JJ04 KK08 KK09 LL01 PP03 PP13
AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC36 BC52 BC60 BC71 BC82
BC85 CB05 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZC19 ZC54