(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-527570
(P2024-527570A)
(43)公表日　令和6年7月25日(2024.7.25)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	１０８	４Ｃ０７６
A61K 31/4545(2006.01)		A61K	31/4545		４Ｃ０８６
C07D 519/00 (2006.01)		C07D	519/00	３１１	
A61K 31/519(2006.01)		A61K	31/519		
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	１１１	

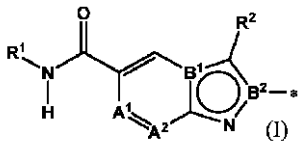
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全492頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-500319(P2024-500319)
(86)(22)出願日　令和4年7月7日(2022.7.7)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月4日(2024.3.4)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/073522
(87)国際公開番号　WO2023/283610
(87)国際公開日　令和5年1月12日(2023.1.12)
(31)優先権主張番号　63/219,160
(32)優先日　令和3年7月7日(2021.7.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/354,017
(32)優先日　令和4年6月21日(2022.6.21)
(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
最終頁に続く

(71)出願人　514198367
バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド
Ｂｉｏｇｅｎ ＭＡ Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート２２５番
(71)出願人　520370278
シーフォー セラピューティクス， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４７２，ウォータータウン，アーセナル・ウェイ ４９０，スウィート ナンバー １２０
(74)代理人　100118902
最終頁に続く

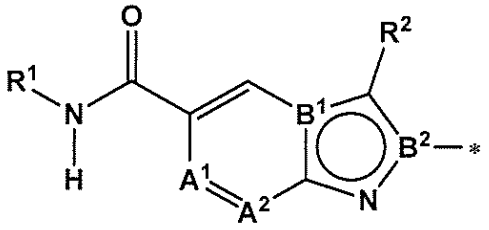
(54)【発明の名称】　ＩＲＡＫ４タンパク質の分解をターゲティングするための化合物

(57)【要約】
本開示は、式（Ａ）：ＩＲＡＫ－Ｌ－ＤＳＭ（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、ＤＳＭは、リンカーＬに共有結合している分解シグナル伝達部位であり、Ｌは、ＩＲＡＫをＤＳＭに共有結合させるリンカーであり、ＩＲＡＫは、リンカーＬに共有結合している、式（Ｉ）によって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、ここで、すべての可変要素は、本願で定義されているとおりである。本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩は、ユビキチン－プロテアソーム経路（ＵＰＰ）を介したＩＲＡＫ４タンパク質の選択的ユビキチン化を活性化することが可能であり、ＩＲＡＫ４タンパク質の分解を引き起こす。本開示は、本明細書に記載される少なくとも１つの化合物によるＩＲＡＫ４活性の調節及び／またはＩＲＡＫ４の分解に応答する障害を処置する方法も提供する。
【化１】



(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ａ）：
ＩＲＡＫ－Ｌ－ＤＳＭ（Ａ）
の化合物、またはその薬学的に許容される塩
［式中、ＤＳＭは、リンカーＬに共有結合している分解シグナル伝達部位であり、
Ｌは、ＩＲＡＫをＤＳＭに共有結合させるリンカーであり、
ＩＲＡＫは、リンカーＬに共有結合している、式（Ｉ）；
【化１】



(I)

によって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、
式中、
A^1は、Ｎ、ＣＨ及びＣR^3から選択され、A^2は、Ｎ、ＣＨ及びＣR^4から選択されるが、ただし、A^1またはA^2の一方のみがＮであり得ることを条件とし、
B^1及びB^2の一方はＮであり、他方はＣであり、
R^1は、
ｉ．１～３個のR^5で場合により置換されているフェニル、
ｉｉ．窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する５員または６員のヘテロアリールであって、１～３個のR^5で場合により置換されている前記ヘテロアリール、
ｉｉｉ．酸素及び窒素から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する５員または６員の部分的または完全に飽和した複素環であって、１～３個のR^5で場合により置換されていてもよい前記複素環、
ｉｖ．１～３個のR^5で場合により置換されていてもよい部分的または完全に飽和したC_{3-6}シクロアルキル、
ｖ．窒素及び酸素から独立的に選択される１、２または３個のヘテロ原子を有する７～１０員の縮合したヘテロ二環式環系であって、１～３個のR^5で場合により置換されている前記ヘテロ二環式環系、ならびに
ｖｉ．７～１０員の縮合した炭素二環式環系であって、１～３個のR^5で場合により置換されている前記炭素二環式環系
から選択され、
R^2は、水素、C_{1-4}アルキル、またはハロゲンであり、
R^3及びR^4は各々、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、ニトリル、及び－ＯR^6から独立的に選択され、前記C_{1-4}アルキルは、C_{1-4}アルコキシまたは少なくとも１つのハロゲンで場合により置換されており、
R^5は、各存在について、ＣＮ、ヒドロキシル、C_{1-4}アルキル、オキソ、ハロゲン、－Ｎ$R^8$$R^9$、$C_{1-4}$アルコキシ、－Ｏ－$C_{1-4}$アルキル、$C_{3-6}$シクロアルキル、－$C_{1-4}$アルキル－$C_{3-6}$シクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ$R^{10}$$R^{11}$、$C_{4-7}$複素環、ならびに窒素、酸素及び硫黄から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する５員または６員のヘテロアリールから独立的に選択される（前記C_{1-4}アルキルは、ＣＮ、ハロ、C_{1-4}アルコキシ、及びヒドロキシルから独立的に選択される１つ以上の置換基で場合により置換されており、前記C_{3-6}シクロアルキル及び前記ヘテロアリール

は、C_{1-4}アルキル、ヒドロキシル及びハロゲンからなる群から独立的に選択される１～２個の置換基で場合により置換されている）か、または２つのR^5基が、介在原子と一緒に、フェニル、C_{4-6}炭素環、C_{4-6}複素環、もしくは窒素及び酸素から選択される１個のヘテロ原子を場合により有する７員架橋環系から選択される環を形成してもよく（前記フェニル、前記C_{4-6}炭素環、及び前記C_{4-6}複素環は各々、１～２個のC_{1-4}アルキル、ハロゲン、またはC_{1-4}ハロアルキルで場合により置換されている）、

R^6は、水素、C_{1-5}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、窒素及び酸素から選択される１個または２個のヘテロ原子を含有する４～７員の部分的または完全に飽和した複素環、５～１０員のスピロ炭素環式環、ならびに窒素及び酸素から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～１０員の複素環であり、R^6によって表される前記C_{1-5}アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-5}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、C_{3-6}シクロアルキル、フェニル、窒素及び酸素から選択される１個または２個のヘテロ原子を含有する４～７員の部分的または完全に飽和した複素環、ならびに窒素及び酸素から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する完全に飽和した５～８員の架橋複素環式環系から独立的に選択される１～３個の置換基R^{6a}で場合により置換されており、R^6によって表される前記C_{3-6}シクロアルキルは、ハロゲン、C_{1-4}アルキ、C_{1-4}ハロアルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立的に選択される１～３個の置換基R^{6b}で場合により置換されており、R^6によって表される前記４～７員の部分的または完全に飽和した複素環、前記５～１０員のスピロ炭素環式環、及び５～１０員のスピロ複素二環式環系は、C_{1-4}アルキル及びオキソから独立的に選択される１～３個の置換基R^{6c}で場合により置換されており、R^{6a}によって表される前記C_{3-6}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員の部分的または完全に飽和した複素環は、１～３個のR^7で場合により置換されており、

各R^7は、オキソ、ハロゲン、C_{1-4}ハロアルキル、及びC_{1-4}アルキルから独立的に選択され、

R^8及びR^9は各々、水素、－Ｃ（Ｏ）C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルキルから独立的に選択されるか、またはR^8及びR^9が組み合わさって、窒素もしくは酸素から選択される１個の追加のヘテロ原子を場合により含有する４～６員の飽和環を形成してもよく、前記追加の窒素は、C_{1-4}アルキルで場合により置換されていてもよく、

R^{10}及びR^{11}は各々、水素及びC_{1-4}アルキルから独立的に選択され、

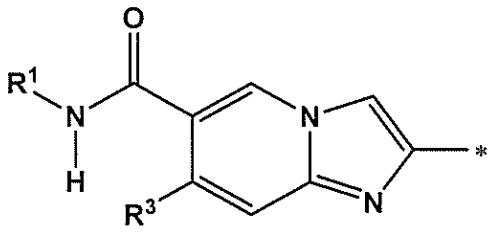
【化２】

は、前記リンカーＬへの結合を表す］。

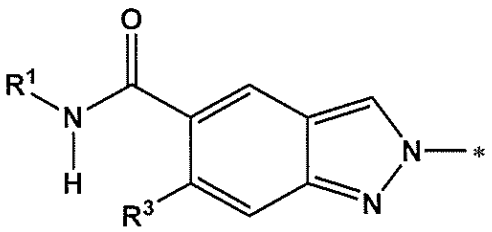
【請求項２】

ＩＲＡＫは、式（ＩＡ）、（ＩＢ）、または（ＩＣ）：

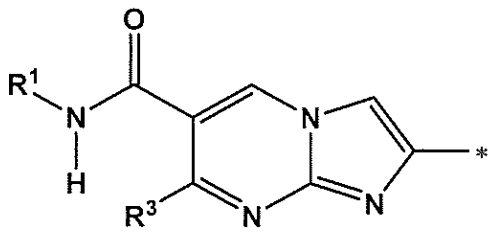
【化３】



（ＩＡ）



（ＩＢ）



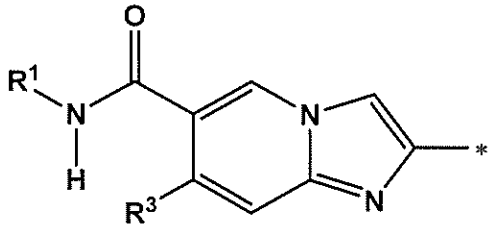
（ＩＣ）

によって表されるＩＲＡＫ４結合部位である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

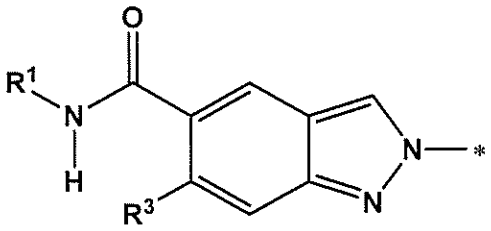
【請求項３】

ＩＲＡＫは、式（ＩＡ）または（ＩＢ）：

【化４】



（ＩＡ）



（ＩＢ）

によって表されるＩＲＡＫ４結合部位である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４】

Ｒ^{1}は、１～３個のＲ^{5}で場合により置換されているフェニル、１～２個の窒素原子を有する５員または６員のヘテロアリールであって、１～３個のＲ^{5}で場合により置換されている前記ヘテロアリール、酸素及び窒素から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する５員または６員の部分的または完全に飽和した複素環であって、１～３個のＲ^{5}で場合により置換されていてもよい前記複素環、ならびに１、２または３個の窒素原子を有する９～１０員の二環式ヘテロアリールであって、１～３個のＲ^{5}で場合により置換されている前記環系から選択される、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５】

Ｒ^{1}は、１～２個のＲ^{5}で場合により置換されているフェニル、１～２個のＲ^{5}で場合により置換されているピラゾール、１～２個のＲ^{5}で場合により置換されているピリジン、１～２個のＲ^{5}で場合により置換されているピリドン、１～２個のＲ^{5}で場合により置換されているピリミジン、及び１～２個のＲ^{5}で場合により置換されているピラゾロ［１

，５－ａ］ピリミジンから選択される、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

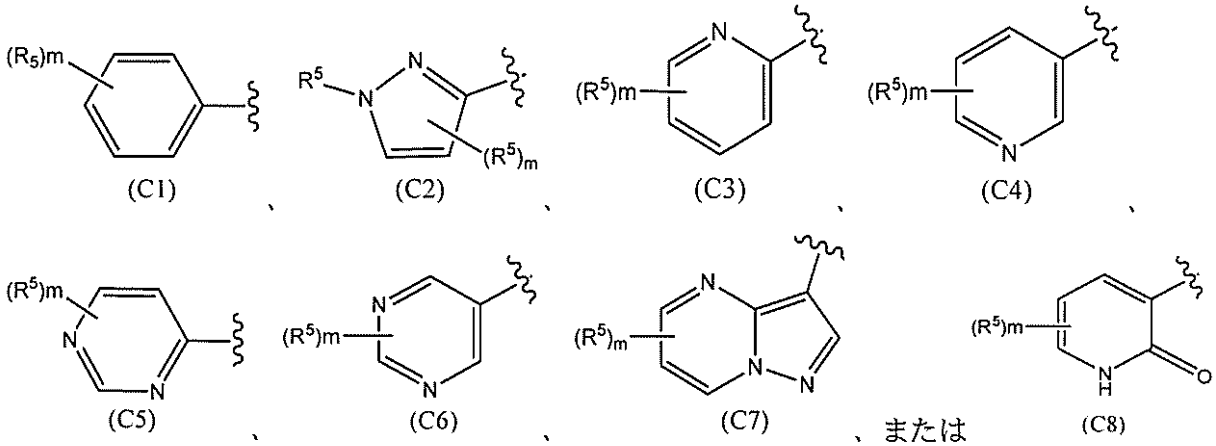
【請求項６】

R^1は、１～２個のR^5で場合により置換されているフェニル、１～２個のR^5で場合により置換されているピラゾール、１～２個のR^5で場合により置換されているピリジン、１～２個のR^5で場合により置換されているピリミジン、及び１～２個のR^5で場合により置換されているピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジンから選択される、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項７】

R^1は、次式：

【化５】

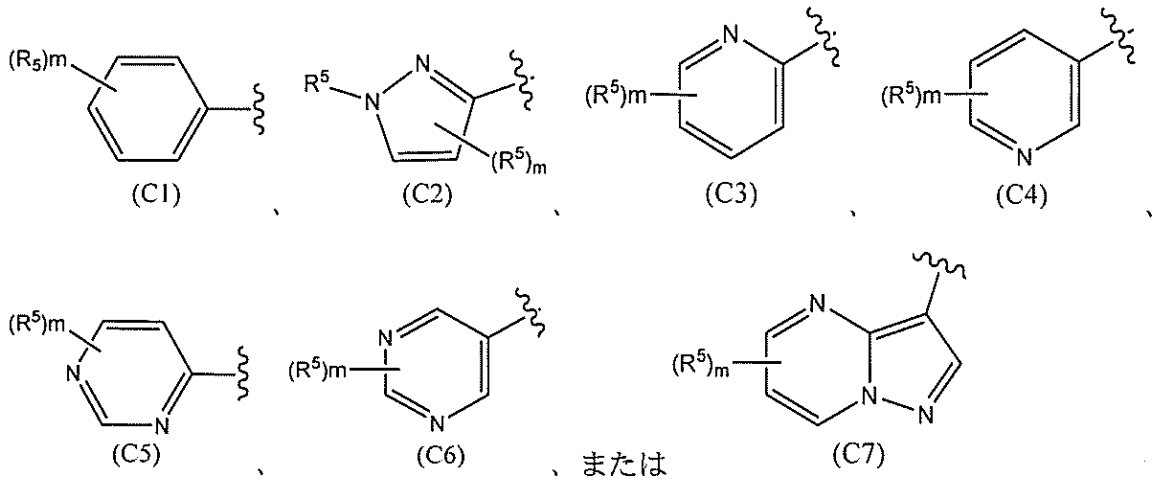


のうちの１つによって表され、式中、ｍは、０、１、または２である、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項８】

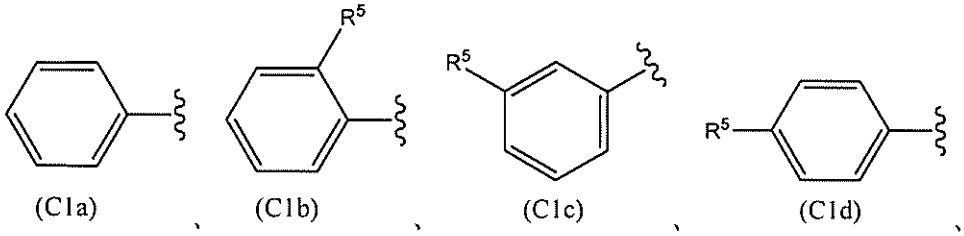
R^1は、次式：

【化６】



のうちの１つによって表され、式中、ｍは、０、１、または２である、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

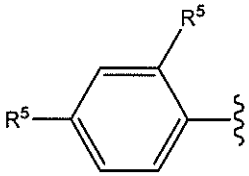
【請求項９】
Ｒ^{1}は、次式：
【化７】

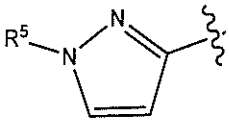

(C1a)、

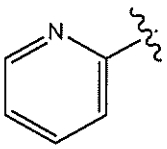
(C1b)、

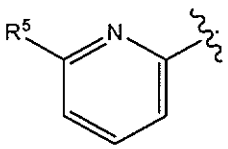
(C1c)、

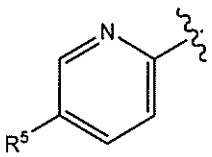
(C1d)、

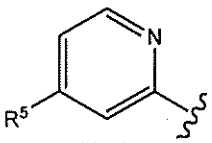

(C1e)、

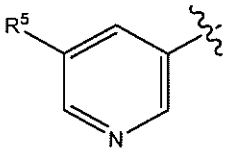

(C2)、

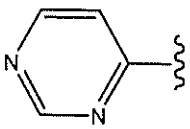

(C3a)、

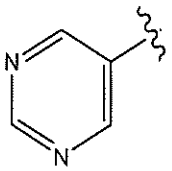

(C3b)、

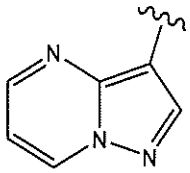

(C3c)、

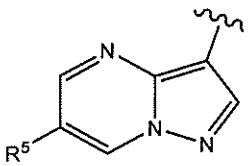

(C3d)、

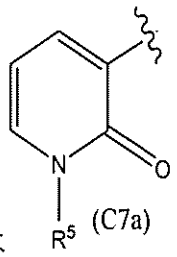

(C4a)、


(C5a)、


(C6a)、

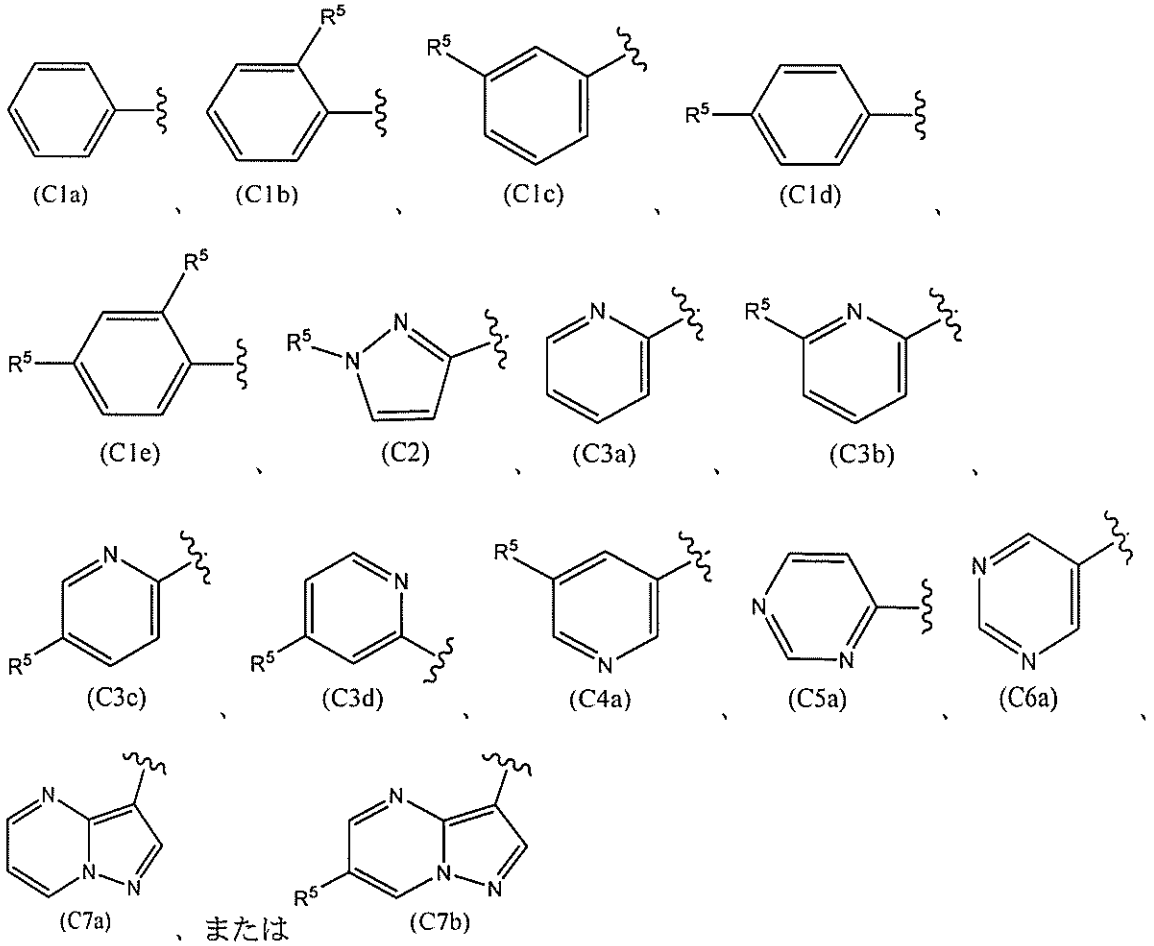

(C7a)、


(C7b)、または


(C7a)

のうちの１つによって表される、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０】
Ｒ^{1}は、次式：

【化８】

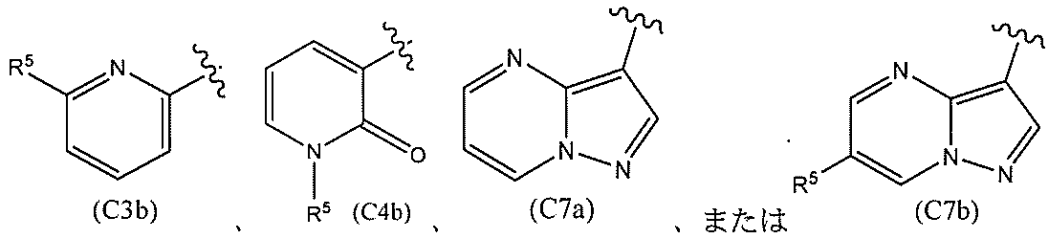


のうちの１つによって表される、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１１】

Ｒ１は、次式：

【化９】

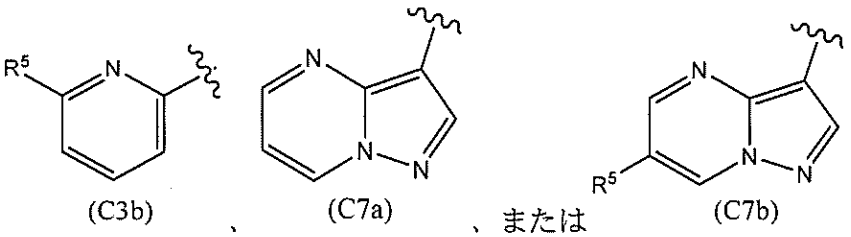


のうちの１つによって表される、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１２】

Ｒ１は、次式：

【化１０】



(C3b) 、 (C7a) 、または (C7b)

のうちの１つによって表される、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

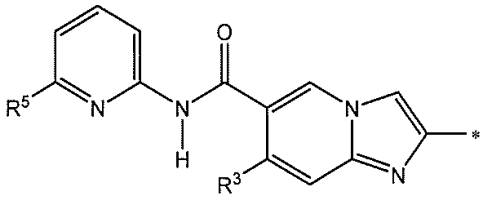
【請求項１３】

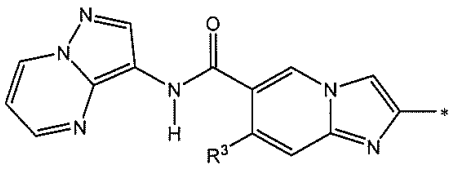
R^2は、水素である、請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

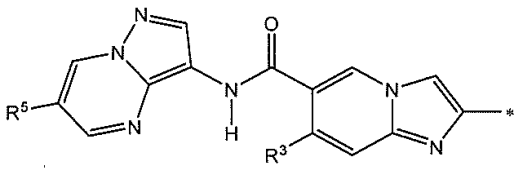
【請求項１４】

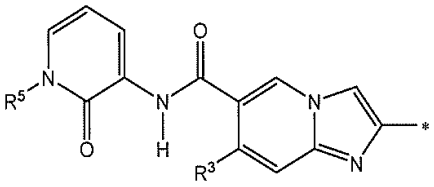
ＩＲＡＫは、次式：

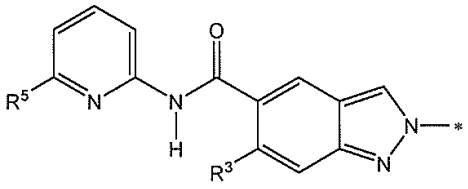
【化１１】

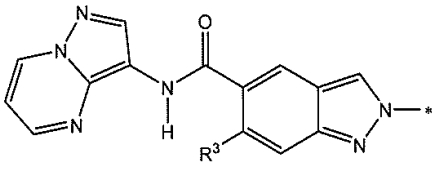

（ＩＡ－１）、

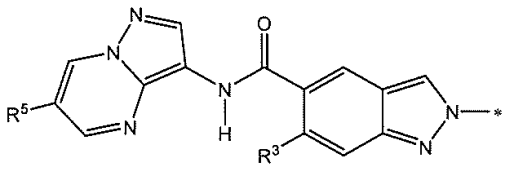

（ＩＡ－２）、

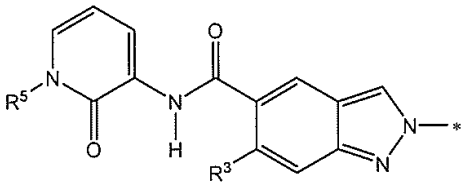

（ＩＡ－３）、

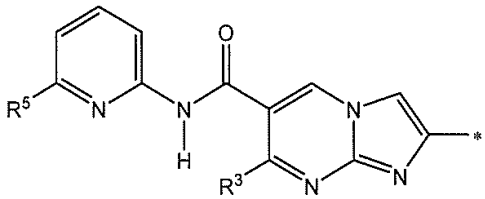

（ＩＡ－４）、

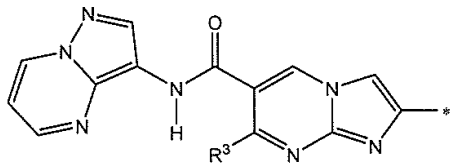

（ＩＢ－１）、

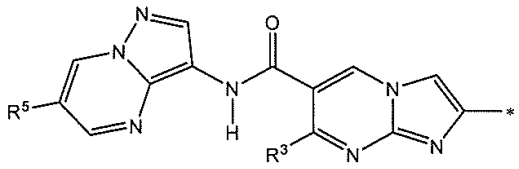

（ＩＢ－２）、

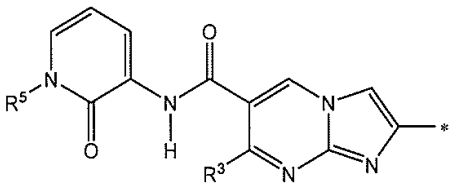

（ＩＢ－３）、


（ＩＢ－４）、


（ＩＣ－１）、


（ＩＣ－２）、


（ＩＣ－３）、

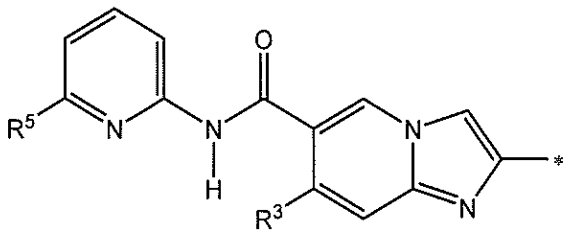

または（ＩＣ－４）

のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

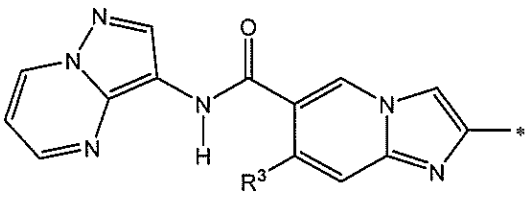
【請求項１５】

ＩＲＡＫは、次式：

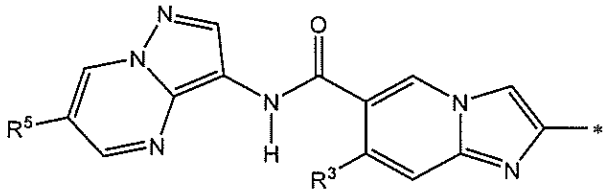
【化１２】



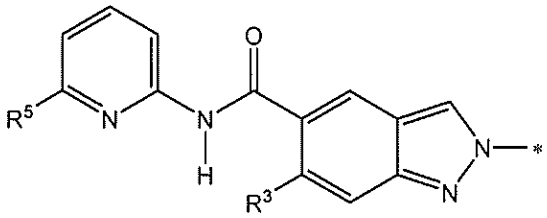
（ＩＡ－１）、



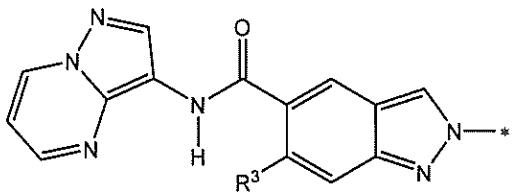
（ＩＡ－２）、



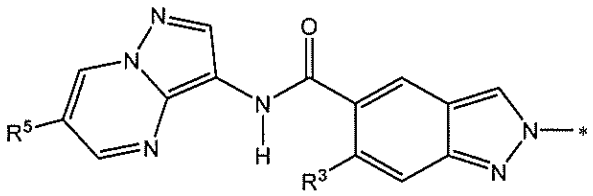
（ＩＡ－３）、



（ＩＢ－１）、



（ＩＢ－２）、または



（ＩＢ－３）

のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１６】

R^3は、C_{1-4}アルキルまたは－OR^6であり、前記C_{1-4}アルキルは、少なくとも１つのハロゲンで場合により置換されており、

R^6は、C_{1-5}アルキルである、請求項１～１５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１７】

R^3は、－CF_3または－Ｏ－ＣＨ（CH_3）$_2$である、請求項１～１５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１８】

R^3は、－Ｏ－ＣＨ（CH_3）$_2$である、請求項１～１５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１９】

R^5は、各存在について、C_{1-4}アルキル、ハロゲン、C_{1-4}ハロアルキル、及びC_{3-4}シクロアルキルから独立的に選択され、前記C_{3-4}シクロアルキルは、１個のハロで場合により置換されている、請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

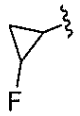
【請求項２０】

Ｒ^{5}は、各存在について、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロゲン、及びＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立的に選択される、請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２１】

Ｒ^{5}は、各存在について、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、Ｆ、シクロプロピル、及び

【化１３】



から独立的に選択される、請求項１９もしくは２０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

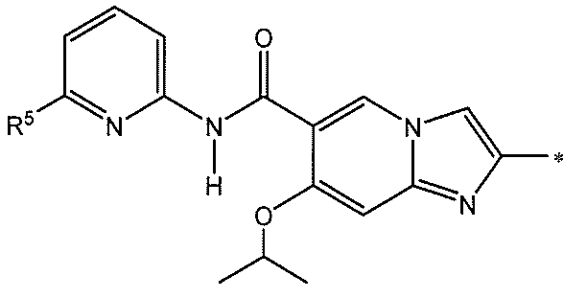
【請求項２２】

Ｒ^{5}は、各存在について、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、及びＦから独立的に選択される、請求項１９もしくは２０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

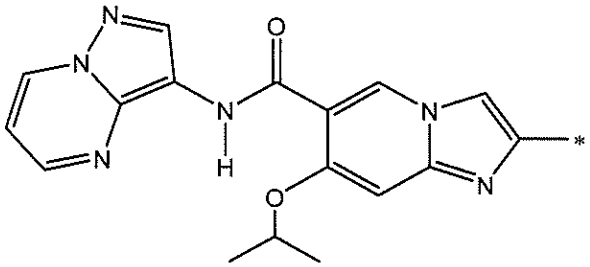
【請求項２３】

ＩＲＡＫは、次式：

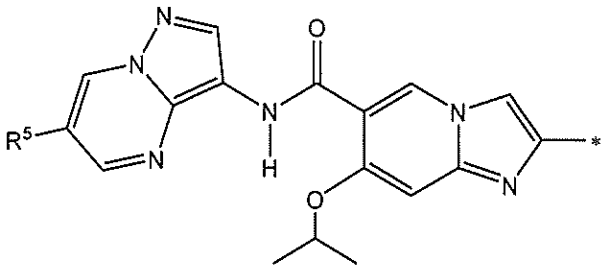
【化１４－１】



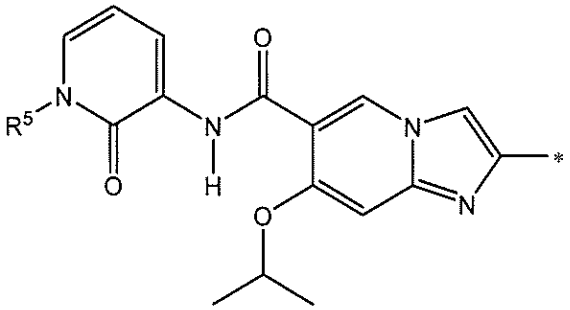
（ＩＡ－１ａ）、



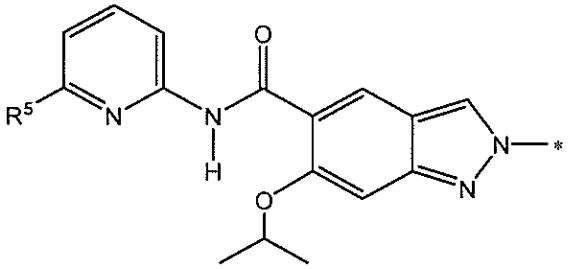
（ＩＡ－２ａ）、



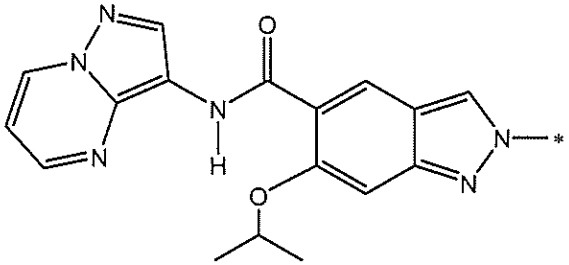
（ＩＡ－３ａ）、



（ＩＡ－４ａ）、

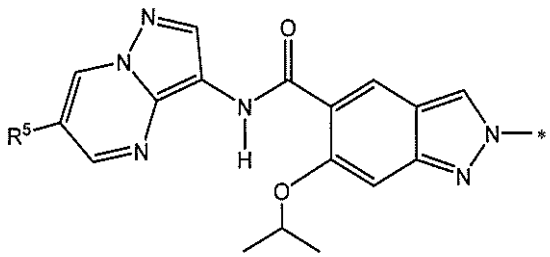


（ＩＢ－１ａ）、

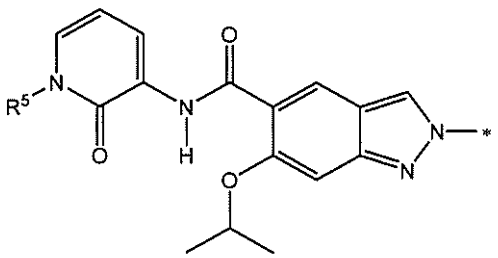


（ＩＢ－２ａ）、

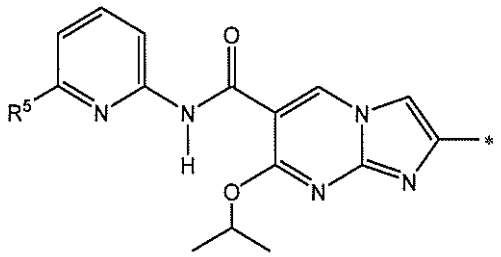
【化１４－２】



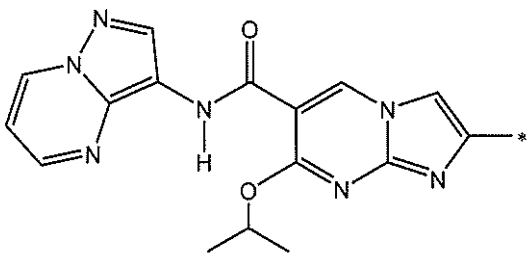
（ＩＢ－３ａ）、



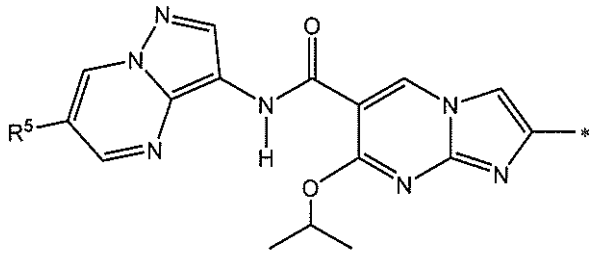
（ＩＢ－４ａ）、



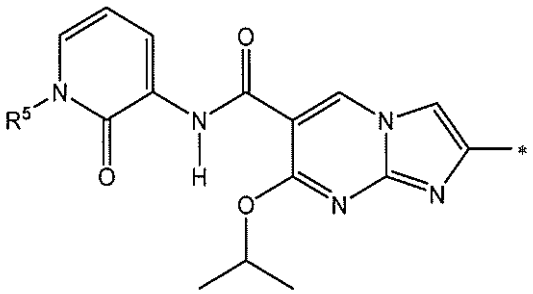
（ＩＣ－１ａ）、



（ＩＣ－２ａ）、



（ＩＣ－３ａ）、



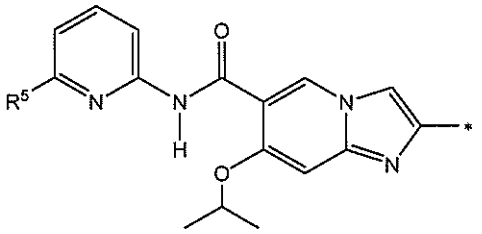
（ＩＣ－４ａ）

のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ結合部位であり、式中、Ｒ^{5}は、Ｃ$_{1-3}$アルキルＣ$_{1-3}$ハロアルキル、またはＣ$_{3-4}$シクロアルキルであり、前記Ｃ$_{3-4}$シクロアルキルは、１個のハロで場合により置換されている、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

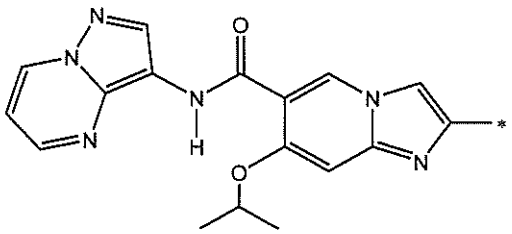
【請求項２４】

ＩＲＡＫは、次式：

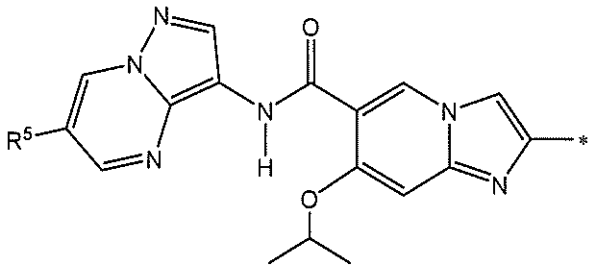
【化１５】



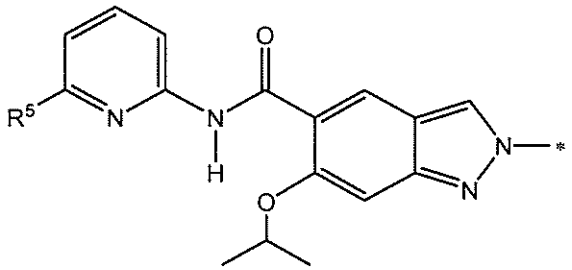
（ＩＡ－１ａ）、



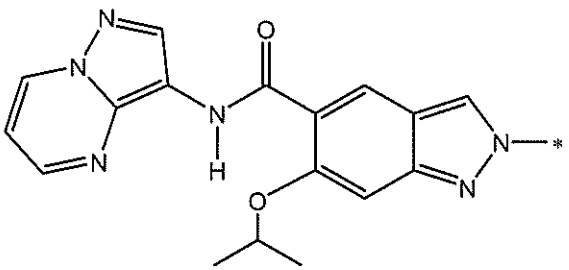
（ＩＡ－２ａ）、



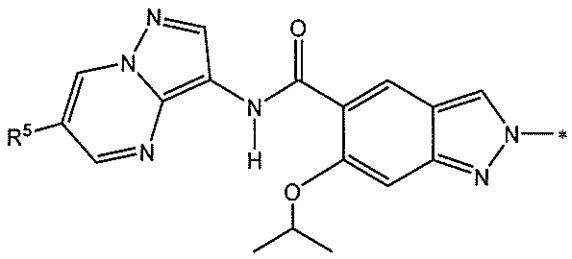
（ＩＡ－３ａ）、



（ＩＢ－１ａ）、



（ＩＢ－２ａ）、



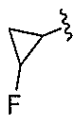
（ＩＢ－３ａ）

のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ結合部位であり、式中、Ｒ^{5}は、Ｃ$_{1-3}$アルキルまたはＣ$_{1-3}$ハロアルキルである、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２５】

Ｒ^{5}は、ＣＨ$_{3}$、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＦ$_{3}$、シクロプロピル、または

【化１６】

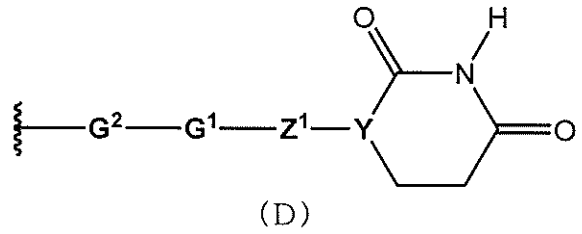


である、請求項２３もしくは２４に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２６】

Ｒ^{5}は、ＣＨ$_{3}$、ＣＨＦ$_{2}$、またはＣＦ$_{3}$である、請求項２３もしくは２４に記載の化

合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２７】
ＤＳＭは、式（Ｄ）：
【化１７】



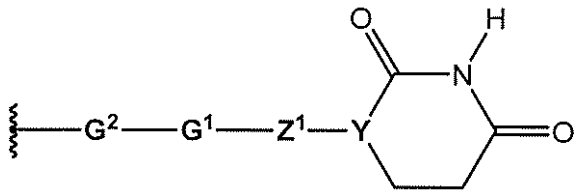
（Ｄ）

の分解シグナル伝達部位であり、式中、
【化１８】



は、前記リンカーＬへの結合を表し、
Ｙは、ＣＲ^{Ｄ１}またはＮであり、
Ｚ^{1}は、結合、－ＮＲ^{Ｄ２}－、－Ｏ－、及び－ＣＨ$_{2}$－から選択され、
Ｇ^{1}は、６～１０員のアリール、５～１０員のヘテロアリール、及び部分的に飽和した４～１１員の複素環から選択され、Ｇ^{1}によって表される前記６～１０員のアリール、前記５～１０員のヘテロアリール、及び前記部分的に飽和した４～１１員の複素環は各々、１つ以上のＲ^{Ｄ３}で場合により置換されており、
Ｇ^{2}は、Ｈｅｔ$_{1}$、＊－ＮＲ^{Ｄ４}－Ｃ$_{4-6}$シクロアルキル－＊＊、＊－ＮＲ^{Ｄ４}－Ｈｅｔ$_{1}$－＊＊、＊－ＮＲ^{Ｄ４}－Ｈｅｔ$_{1}$－Ｃ$_{1-4}$アルキル－＊＊、＊－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｃ（Ｒ^{Ｄ１}）＝Ｈｅｔ$_{1}$－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｈｅｔ$_{1}$－＊＊、＊－Ｈｅｔ$_{1}$－Ｃ$_{1-6}$アルキル－＊＊、＊－Ｈｅｔ$_{1}$－Ｏ－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｈｅｔ$_{1}$－Ｃ（Ｏ）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－Ｈｅｔ$_{1}$－Ｃ（Ｏ）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル－ＮＨＣ（Ｏ）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＮＲ^{Ｄ４}－＊＊、＊－ＮＲ^{Ｄ４}－シクロアルキル－＊＊、＊－Ｏ－Ｈｅｔ$_{1}$－＊＊、または＊－ＮＲ^{Ｄ４}－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｈｅｔ$_{1}$－＊＊から選択され、＊－は、前記リンカーＬへの結合を表し、＊＊－は、Ｇ^{1}への結合を表し、
Ｈｅｔ$_{1}$は、４～７員の単環式複素環または７～１１員の二環式複素環であり、これらの各々は、１つ以上のＲ^{Ｄ５}で場合により置換されており、
Ｒ^{Ｄ１}は、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはハロゲンから選択され、
Ｒ^{Ｄ２}は、ＨまたはＣ$_{1-3}$アルキルであり、
Ｒ^{Ｄ３}は、各存在について、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立的に選択され、
Ｒ^{Ｄ４}は、ＨまたはＣ$_{1-3}$アルキルであり、
Ｒ^{Ｄ５}は、各存在について、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシから独立的に選択される、請求項１～２６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２８】
ＤＳＭは、式（Ｄ）：

【化１９】



（D）

の分解シグナル伝達部位であり、式中、

【化２０】



は、前記リンカーＬへの結合を表し、

Ｙは、ＣＲ^{D1}またはＮであり、

Ｚ^{1}は、結合、－ＮＲ^{D2}－、－Ｏ－、及び－ＣＨ$_{2}$－から選択され、

Ｇ^{1}は、６～１０員のアリール、５～１０員のヘテロアリール、及び部分的に飽和した４～１１員の複素環から選択され、Ｇ^{1}によって表される前記６～１０員のアリール、前記５～１０員のヘテロアリール、及び前記部分的に飽和した４～１１員の複素環は各々、１つ以上のＲ^{D3}で場合により置換されており、

Ｇ^{2}は、Ｈｅｔ$_{1}$、＊－ＮＲ^{D4}－Ｈｅｔ$_{1}$－＊＊、＊－ＮＲ^{D4}－Ｈｅｔ$_{1}$－Ｃ$_{1-4}$アルキル－＊＊、＊－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｃ（Ｒ^{D1}）＝Ｈｅｔ$_{1}$－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｈｅｔ$_{1}$－＊＊、＊－Ｈｅｔ$_{1}$－Ｃ$_{1-6}$アルキル－＊＊、＊－Ｈｅｔ$_{1}$－Ｏ－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｈｅｔ$_{1}$－Ｃ（Ｏ）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－Ｈｅｔ$_{1}$－Ｃ（Ｏ）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル－ＮＨＣ（Ｏ）－＊＊から選択され、＊－は、前記リンカーＬへの結合を表し、＊＊－は、Ｇ^{1}への結合を表し、

Ｈｅｔ$_{1}$は、４～７員の単環式複素環または７～１１員の二環式複素環であり、これらの各々は、１つ以上のＲ^{D5}で場合により置換されており、

Ｒ^{D1}は、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはハロゲンから選択され、

Ｒ^{D2}は、ＨまたはＣ$_{1-3}$アルキルであり、

Ｒ^{D3}は、各存在について、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立的に選択され、

Ｒ^{D4}は、ＨまたはＣ$_{1-3}$アルキルであり、

Ｒ^{D5}は、各存在について、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシから独立的に選択される、請求項１～２６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２９】

Ｈｅｔ$_{1}$は、１個もしくは２個の窒素原子を含有する４～７員の単環式飽和複素環、または１個もしくは２個の窒素原子を含有する７～８員の飽和スピロ二環式複素環であり、これらの各々は、１個または２個のＲ^{D5}で場合により置換されている、請求項２７もしくは２８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３０】

Ｈｅｔ$_{1}$は、ピペリジン、ピペラジン、１，４－ジアゼパン、モルホリン、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン、２，５－ジアザスピロ［３．４］オクタン、２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン、または２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタンであり、これら

の各々は、１個または２個のＲ^{D5}で場合により置換されている、請求項２７もしくは２８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

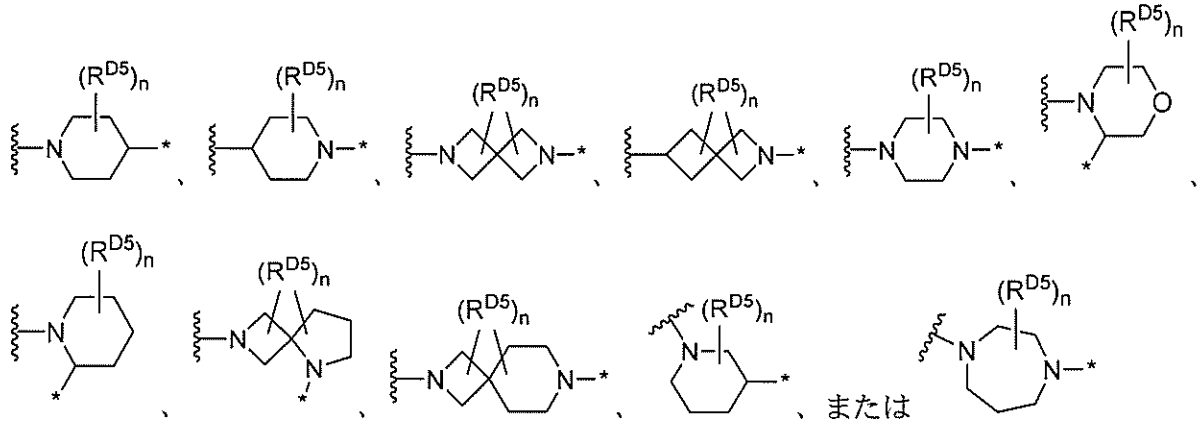
【請求項３１】

Ｈｅｔ$_1$は、ピペリジン、ピペラジン、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン、または２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタンであり、これらの各々は、１個または２個のＲ^{D5}で場合により置換されている、請求項２７もしくは２８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３２】

Ｈｅｔ$_1$は、次式：

【化２１】



のうちのいずれか１つによって表され、式中、ｎは、０、１、または２であり、

【化２２】

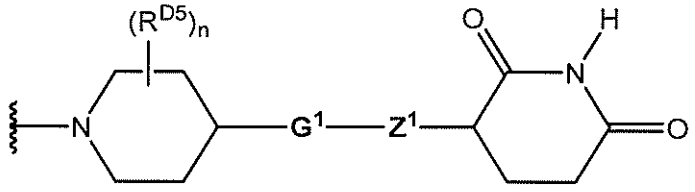


は、前記リンカーＬへの直接的または間接的な結合を表し、－＊は、Ｇ^{1}への直接的または間接的な結合を表す、請求項３０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

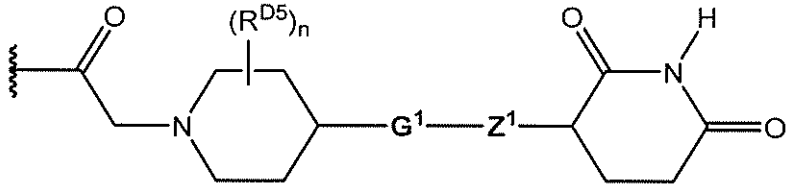
【請求項３３】

ＤＳＭは、式（Ｄ－Ｉ）、（Ｄ－ＩＩ）、（Ｄ－ＩＩＩ）（Ｄ－ＩＶ）または（Ｄ－Ｖ）：

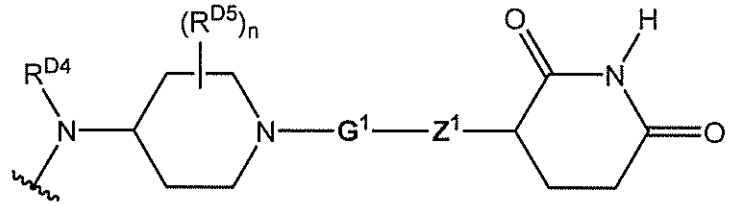
【化２３】



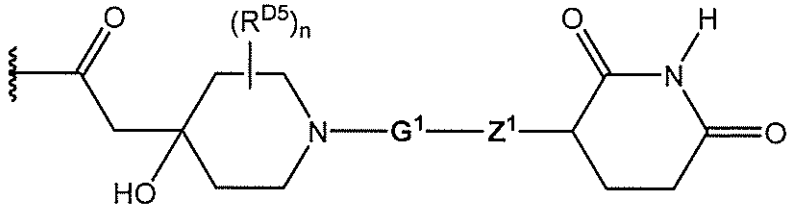
（Ｄ－Ｉ）、



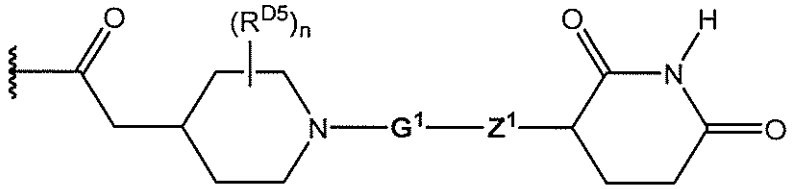
（Ｄ－ＩＩ）、



（Ｄ－ＩＩＩ）、



（Ｄ－ＩＶ）、または



（Ｄ－Ｖ）

の分解シグナル伝達部位であり、式中、

【化２４】



は、前記リンカーＬへの結合を表し、

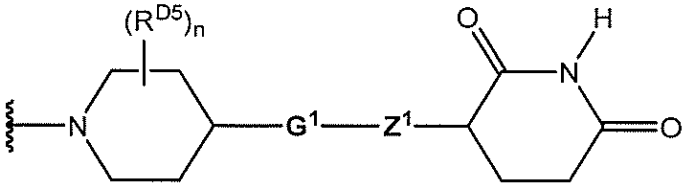
Z^1は、結合、－NR^{D2}－、及び－Ｏ－から選択され、

G^1は、６～１０員のアリール、５～１０員のヘテロアリール、及び部分的に飽和した４～１１員の複素環から選択され、G^1によって表される前記６～１０員のアリール、前記５～１０員のヘテロアリール、及び前記部分的に飽和した４～１１員の複素環は各々、１つ以上のR^{D3}で場合により置換されており、

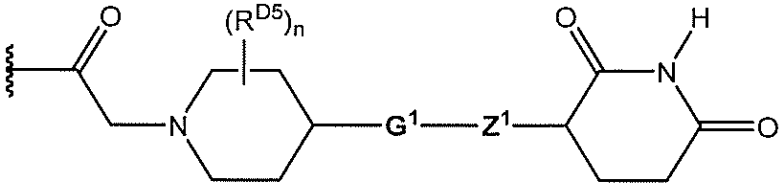
R^{D2}は、C_{1-3}アルキルであり、

R^{D3}は、各存在について、Ｈ、ハロゲン、及びC_{1-4}アルキルから独立的に選択され、

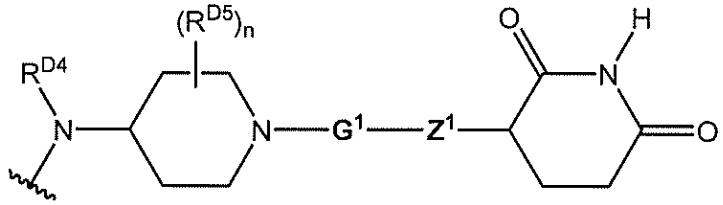
R^{D4}は、ＨまたはC_{1-3}アルキルであり、
R^{D5}は、ハロゲンであり、
ｎは、０、１、または２である、請求項１～３２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３４】
ＤＳＭは、式（Ｄ－Ｉ）、（Ｄ－ＩＩ）、（Ｄ－ＩＩＩ）（Ｄ－ＩＶ）または（Ｄ－Ｖ）：
【化２５】



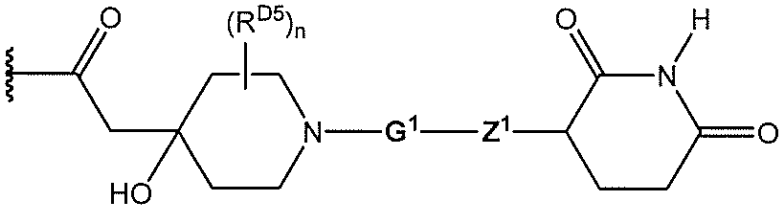
（Ｄ－Ｉ）、



（Ｄ－ＩＩ）、



（Ｄ－ＩＩＩ）、または



（Ｄ－ＩＶ）

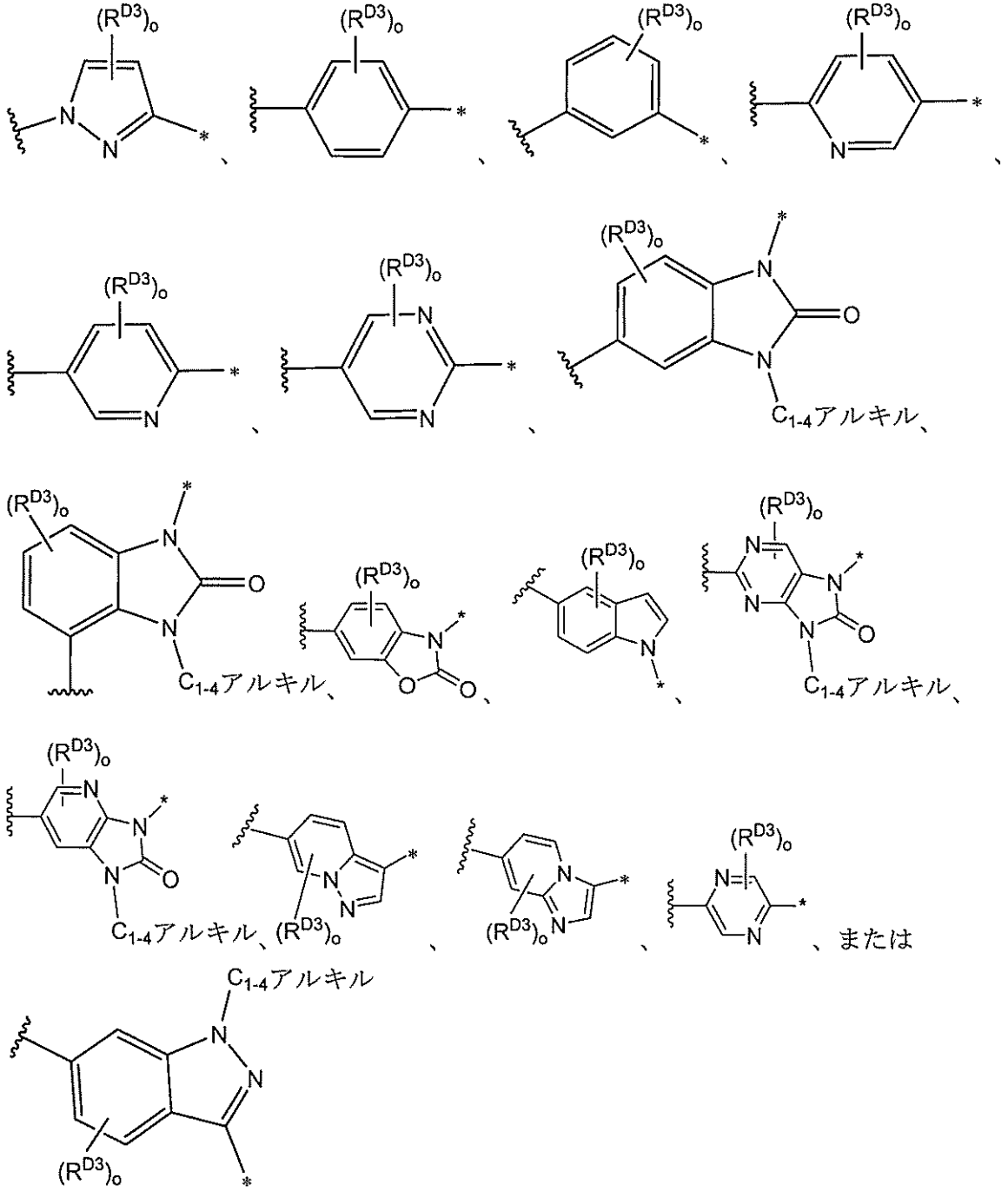
の分解シグナル伝達部位であり、式中、
【化２６】



は、前記リンカーＬへの結合を表し、
Z^1は、結合、－NR^{D2}－、及び－Ｏ－から選択され、
G^1は、６～１０員のアリール、５～１０員のヘテロアリール、及び部分的に飽和した４～１１員の複素環から選択され、G^1によって表される前記６～１０員のアリール、前記５～１０員のヘテロアリール、及び前記部分的に飽和した４～１１員の複素環は各々、１つ以上のR^{D3}で場合により置換されており、
R^{D2}は、C_{1-3}アルキルであり、

R^{D3}は、各存在について、H、ハロゲン、及びC_{1-4}アルキルから独立的に選択され、
R^{D4}は、C_{1-3}アルキルであり、
R^{D5}は、ハロゲンであり、
nは、０、１、または２である、請求項１～３２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３５】
G^1は、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オン、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン、７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン、１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン、ピラジニル、インダゾリル、及びインドリルから選択され、これらの各々は、１個または２個のR^{D3}で場合により置換されている、請求項２７～３４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３６】
G^1は、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル及びピリミジニル、１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オン、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、インダゾリル、ならびにインドリルから選択され、これらの各々は、１個または２個のR^{D3}で場合により置換されている、請求項２７～３４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３７】
G^1は、次式：

【化２７】



のうちのいずれか１つによって表され、式中、ｏは、０、１、または２であり、

【化２８】



は、Ｇ２への結合を表し、－＊は、Ｚ１への結合を表す、請求項２７～３４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３８】

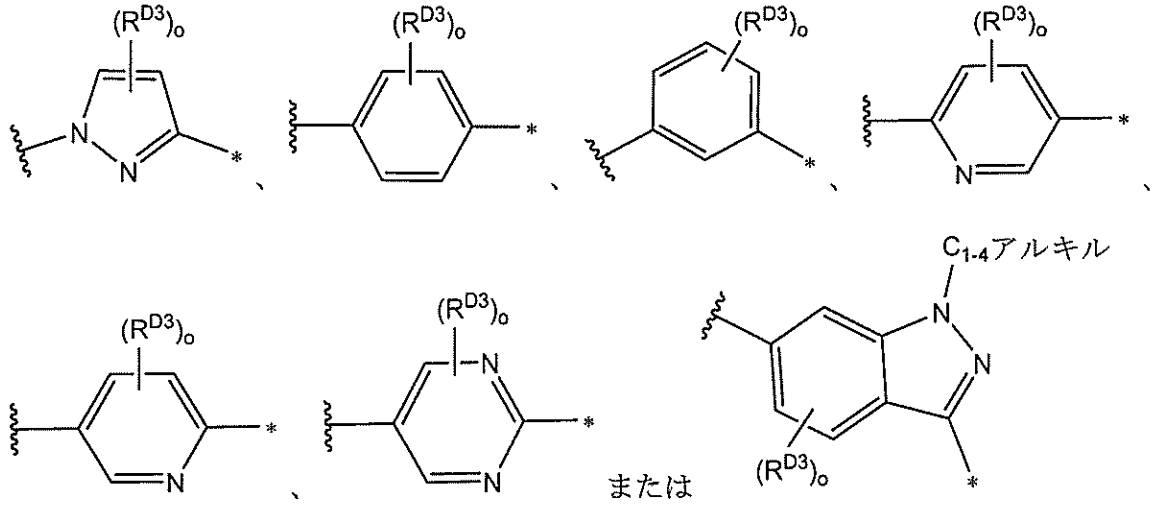
Ｇ１は、６～１０員のアリールまたは５～１０員のヘテロアリールであり、Ｇ１によっ

て表される前記６～１０員のアリール及び前記５～１０員のヘテロアリールは各々、１個または２個のＲ^{D3}で場合により置換されている、請求項２７～３４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３９】

Ｇ^{1}は、次式：

【化２９】



のうちのいずれか１つによって表され、式中、ｏは、０、１、または２であり、

【化３０】



は、Ｇ^{2}への結合を表し、－＊は、Ｚ^{1}への結合を表す、請求項２７～３４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４０】

Ｒ^{D1}は、Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、またはＦである、請求項１～３９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４１】

Ｒ^{D2}は、Ｈである、請求項１～４０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４２】

Ｒ^{D3}は、各存在について、Ｈ、Ｃｌ、Ｆ、及び－ＣＨ$_{3}$から独立的に選択される、請求項１～４１のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４３】

Ｒ^{D4}は、－ＣＨ$_{3}$である、請求項１～４２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

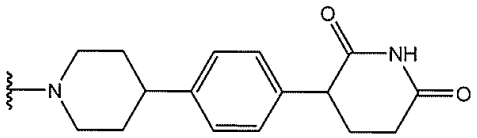
【請求項４４】

Ｒ^{D5}は、各存在について、独立的に、ＦまたはＯＨである、請求項１～４３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

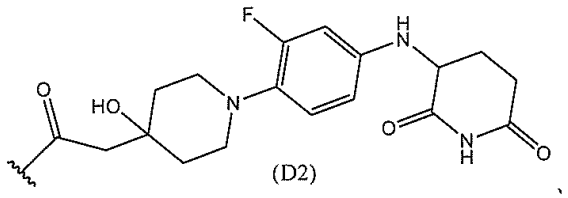
【請求項４５】

ＤＳＭは、Ｌに結合した、

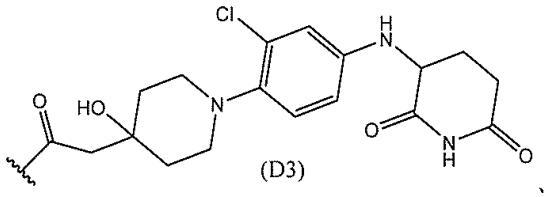
【化３１－１】



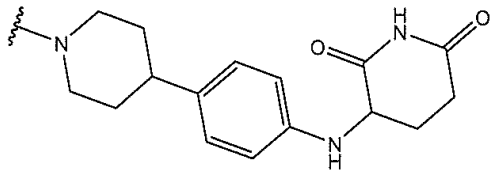
(D1)、



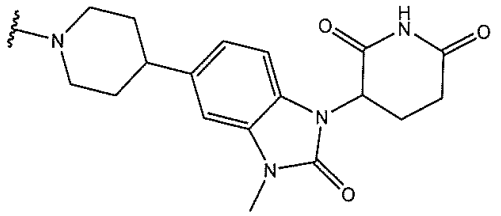
(D2)、



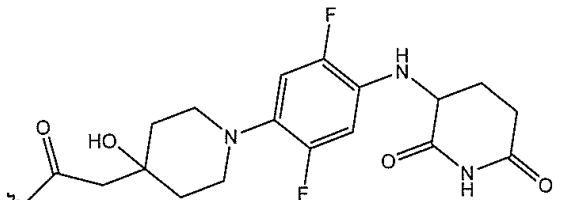
(D3)、



(D4)、

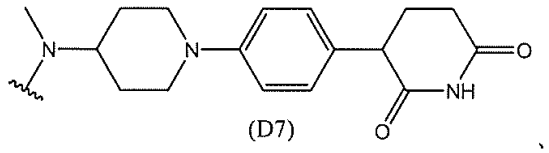


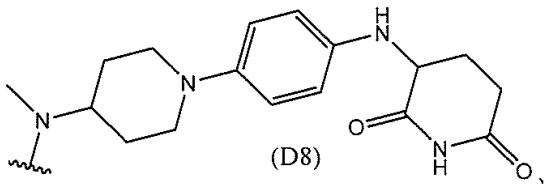
(D5)、

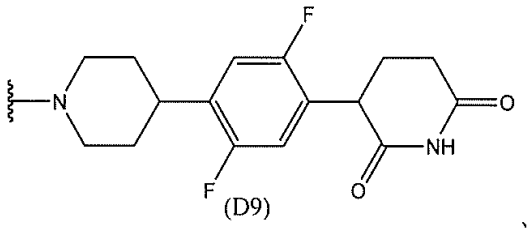


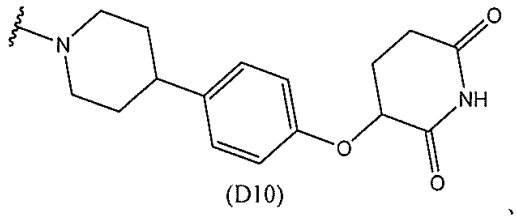
(D6)、

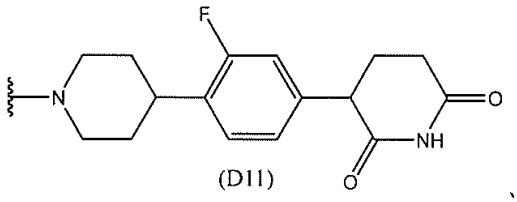
【化３１－２】

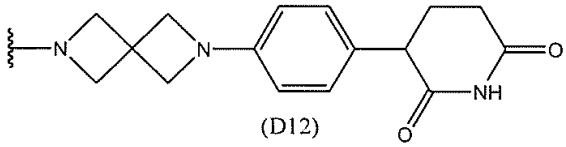

(D7)、

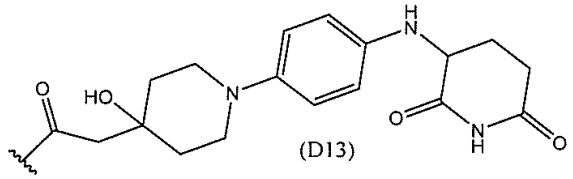

(D8)、


(D9)、

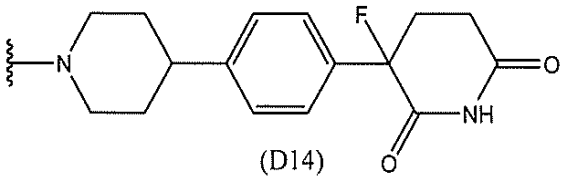

(D10)、


(D11)、

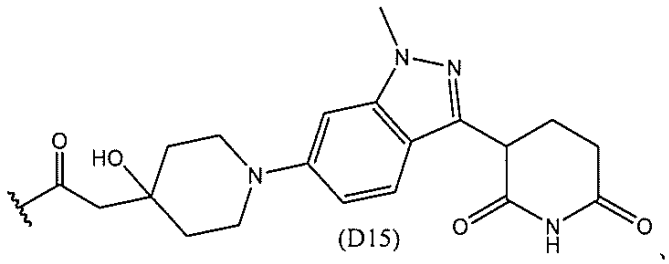

(D12)、


(D13)、

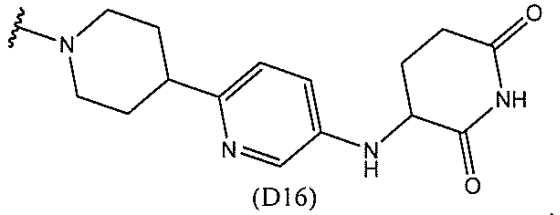
【化３１－３】



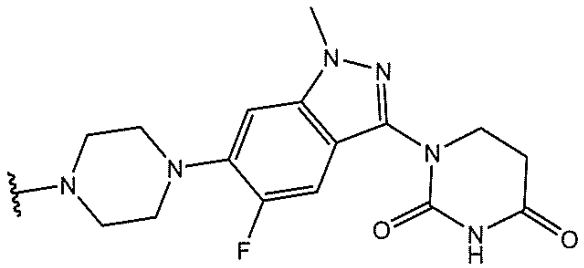
(D14)、



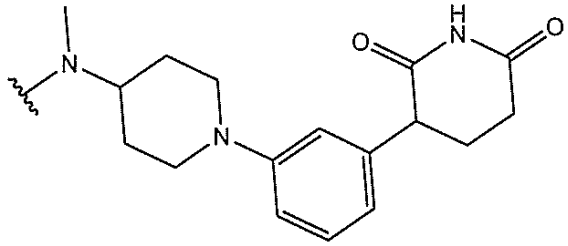
(D15)、



(D16)、

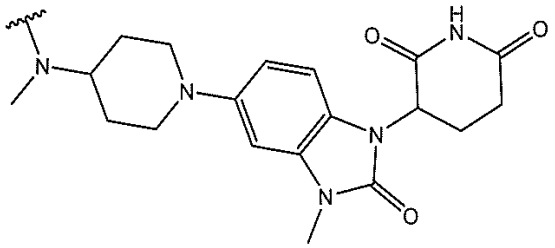


(D17)、

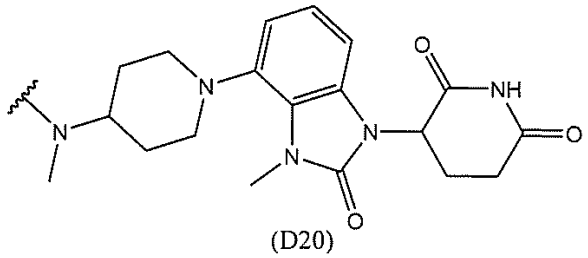


(D18)、

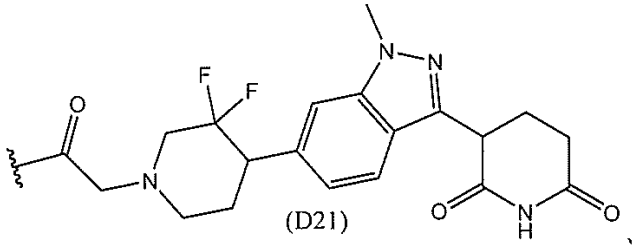
【化３１－４】



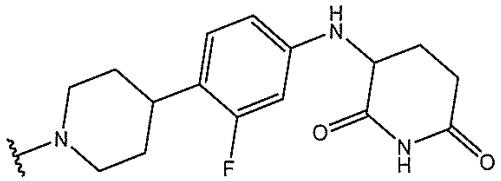
(D19)



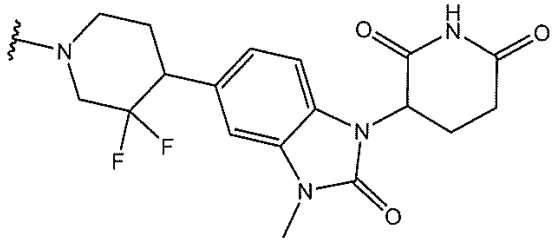
(D20)



(D21)

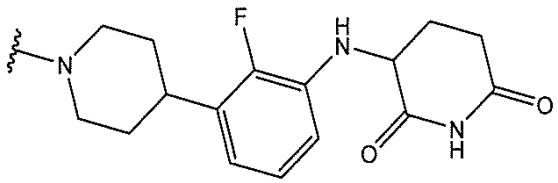


(D22)

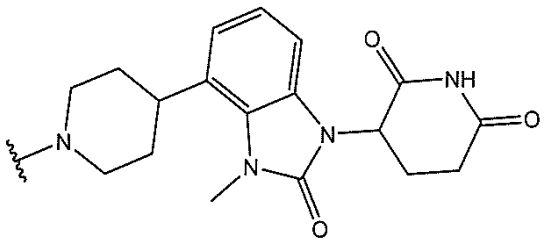


(D23)

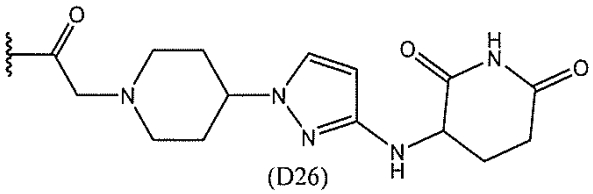
【化３１－５】



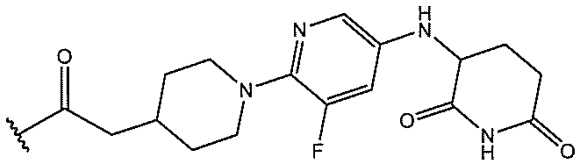
(D24)、



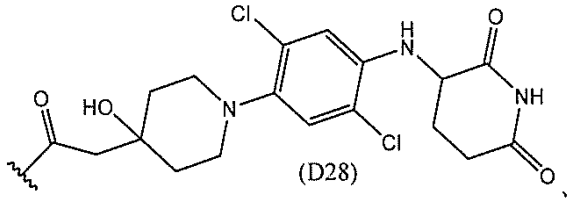
(D25)、



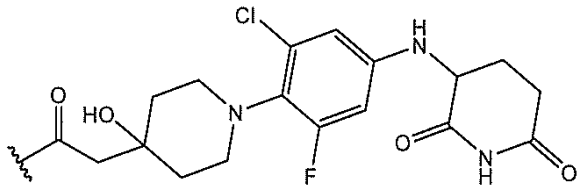
(D26)、



(D27)、

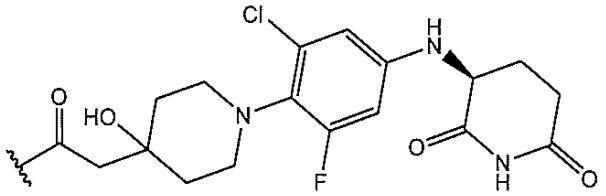


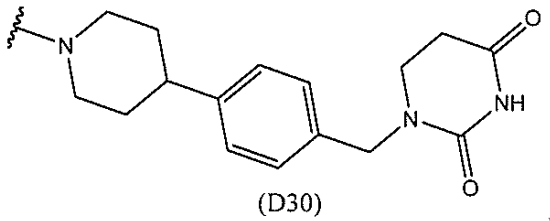
(D28)、

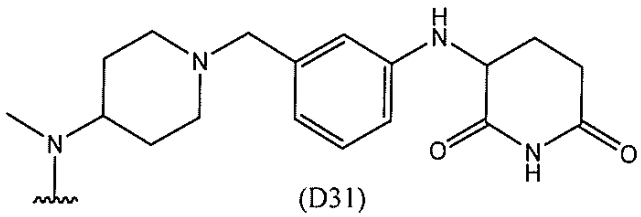


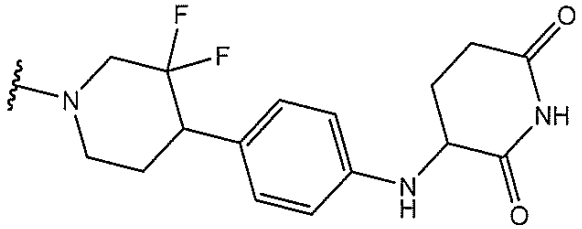
(D29)、

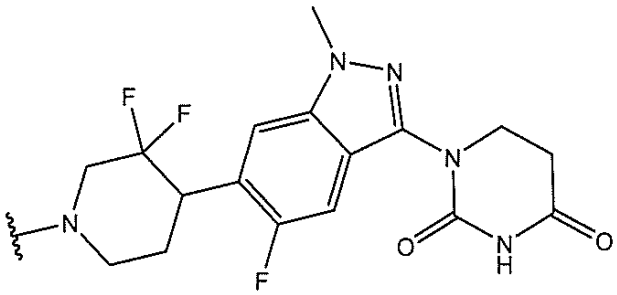
【化３１－６】


(D29a)

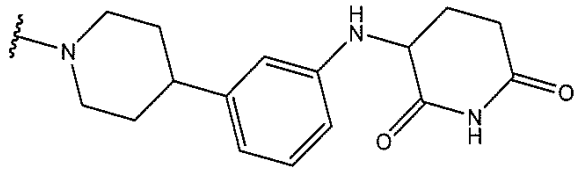

(D30)


(D31)

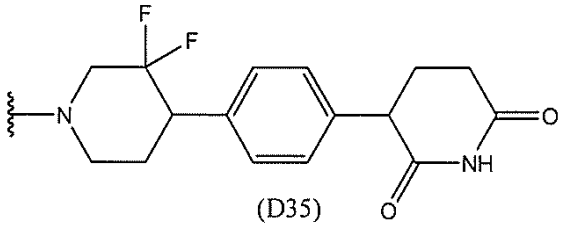

(D32)


(D33)

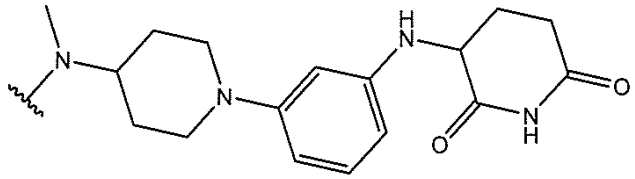
【化３１－７】



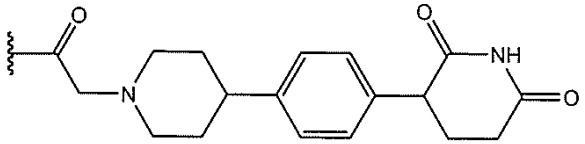
(D34)、



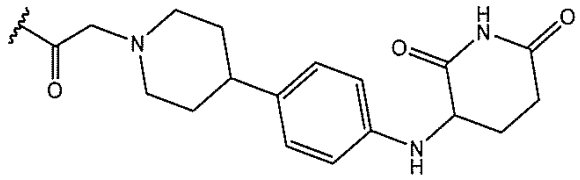
(D35)、



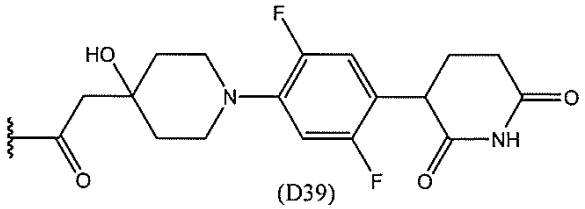
(D36)、



(D37)、

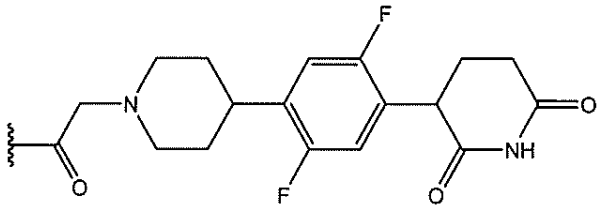


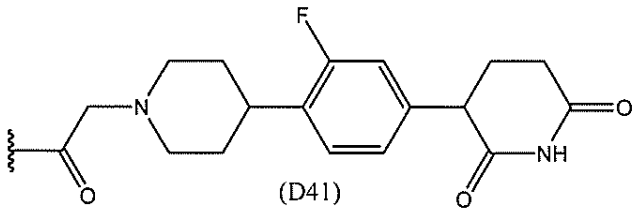
(D38)、

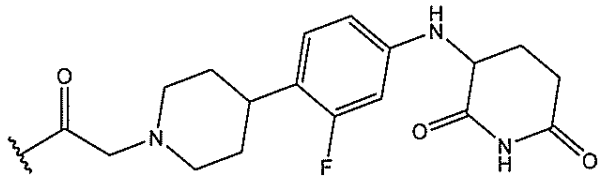


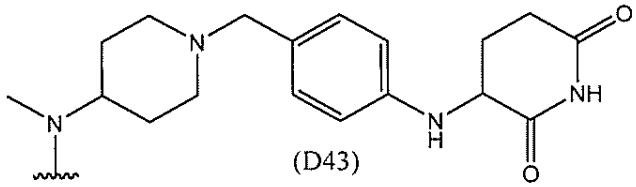
(D39)、

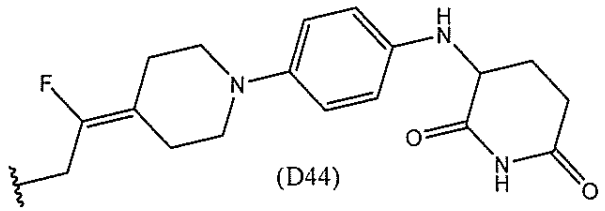
【化３１－８】

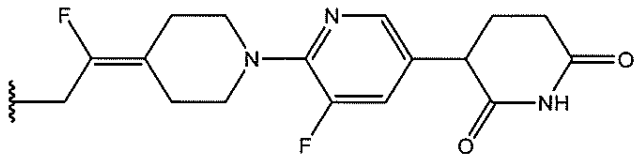

(D40)、


(D41)、

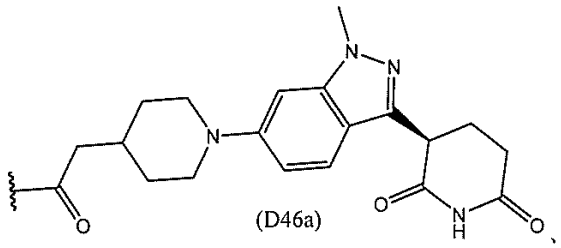

(D42)、


(D43)、

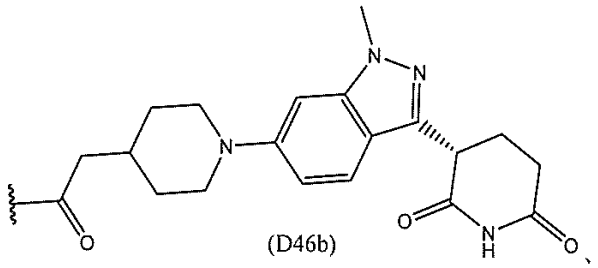

(D44)、


(D45)、

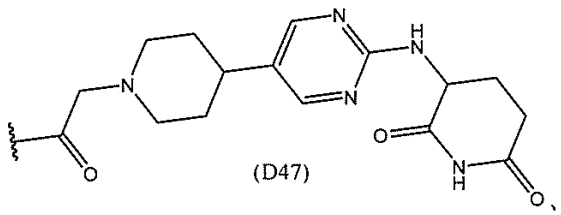
【化３１－９】



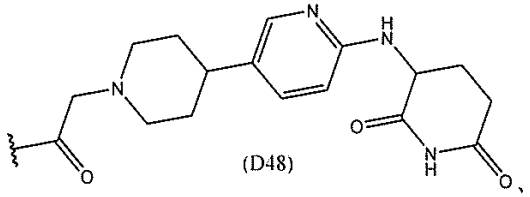
(D46a)



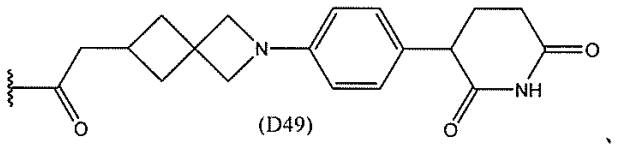
(D46b)



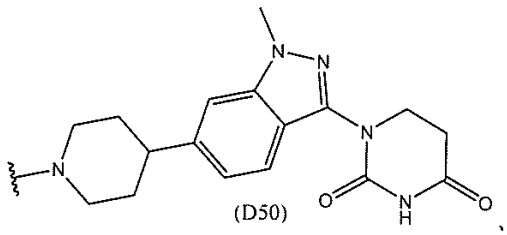
(D47)



(D48)

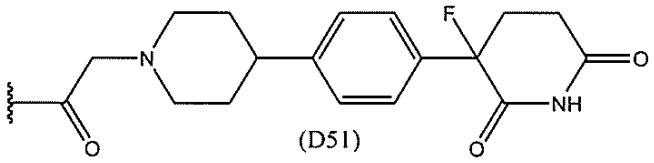


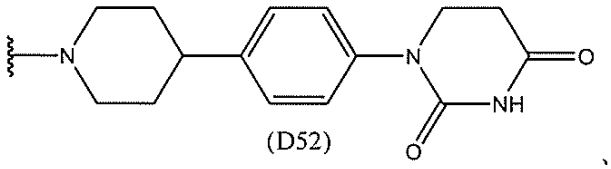
(D49)

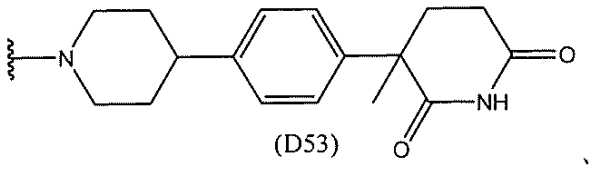


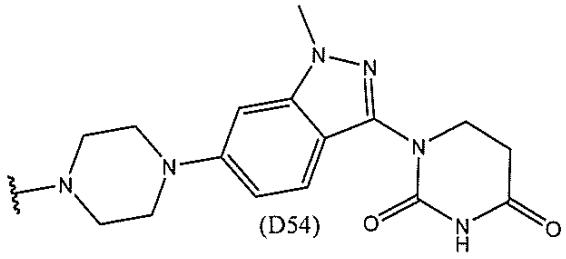
(D50)

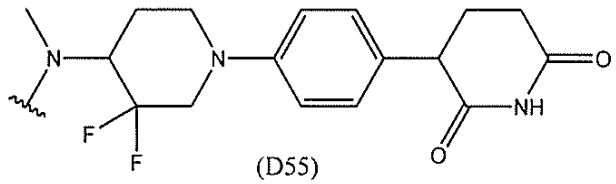
【化３１－１０】

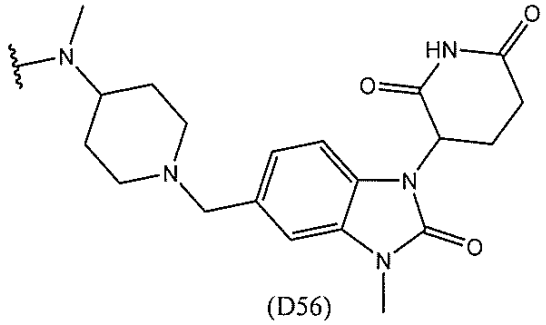

(D51)


(D52)

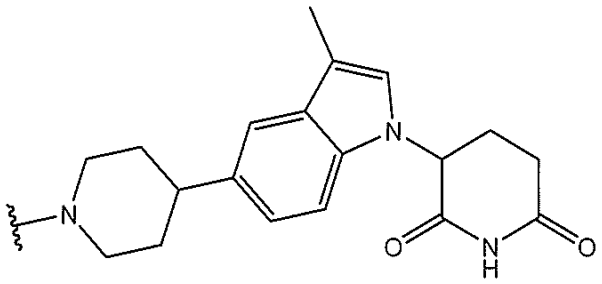

(D53)


(D54)

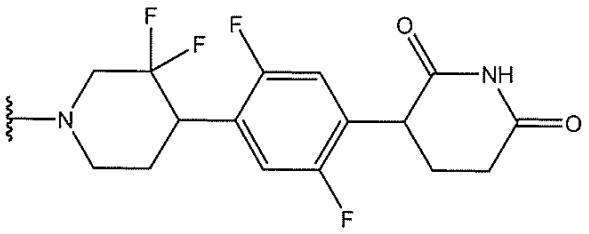

(D55)


(D56)

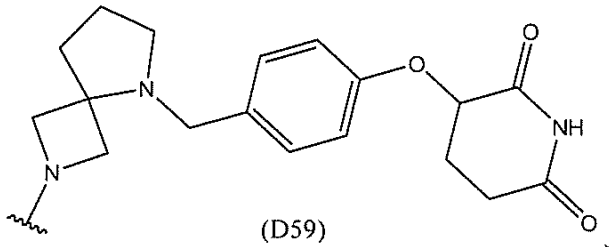
【化３１－１１】



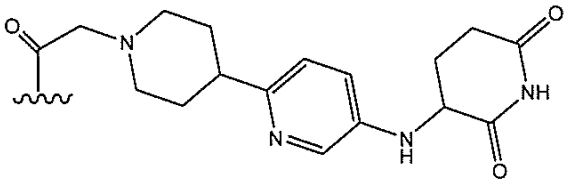
(D57)、



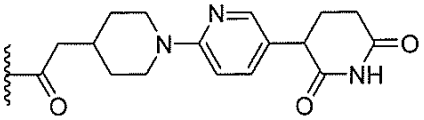
(D58)、



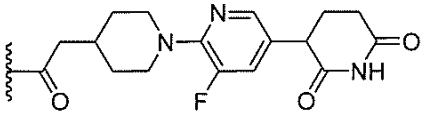
(D59)、



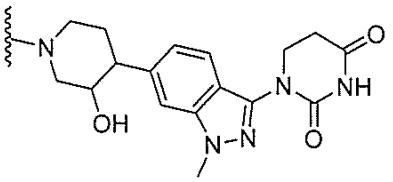
(D60)、



(D61)、

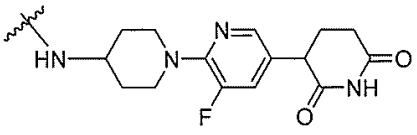


(D62)、

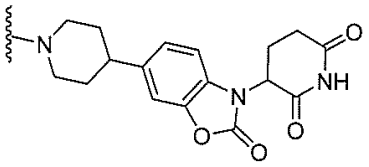


(D63)、

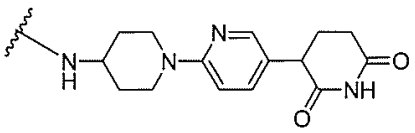
【化３１－１２】



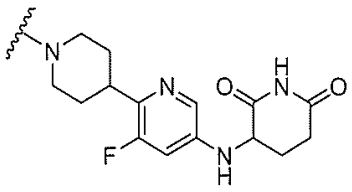
(D64)



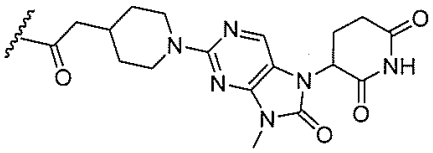
(D65)



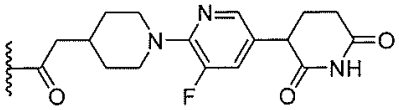
(D66)



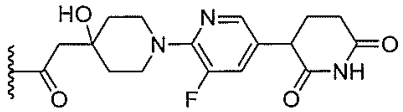
(D67)



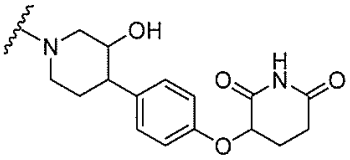
(D68)



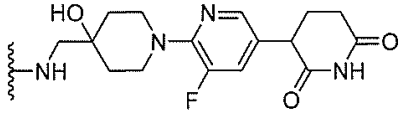
(D69)



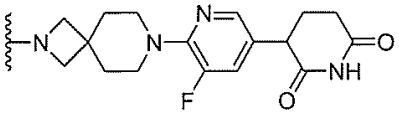
(D70)



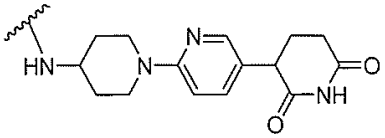
(D71)



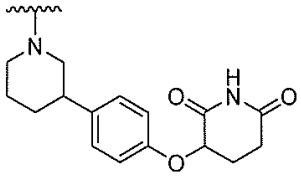
(D72)



(D73)

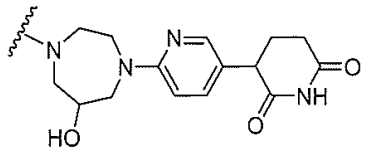


(D74)

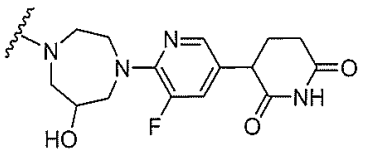


(D75)

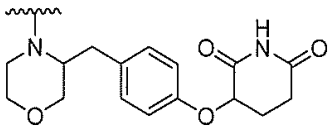
【化３１－１３】



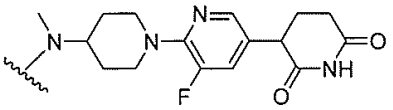
(D76)、



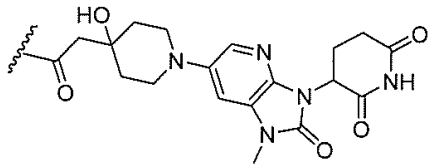
(D77)、



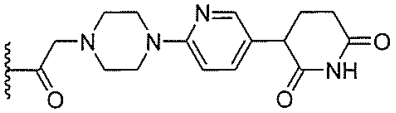
(D78)、



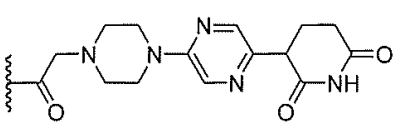
(D79)、



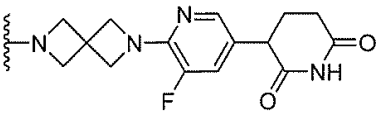
(D80)、



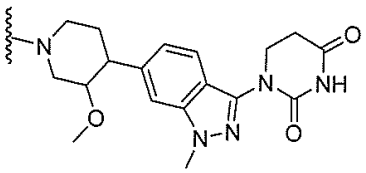
(D81)、



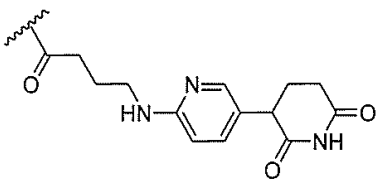
(D82)、



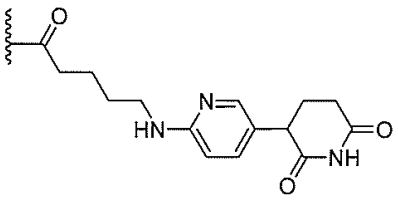
(D83)、



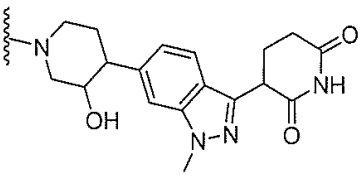
(D84)、



(D85)、

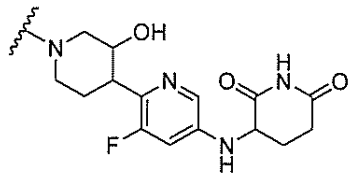


(D86)、

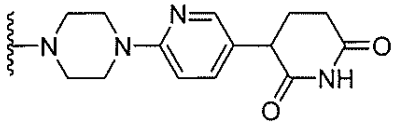


(D87)、

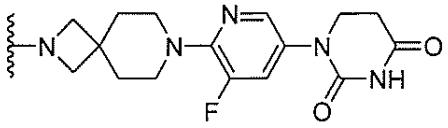
【化３１－１４】



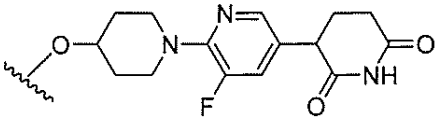
(D88)、



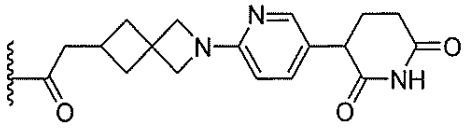
(D89)、



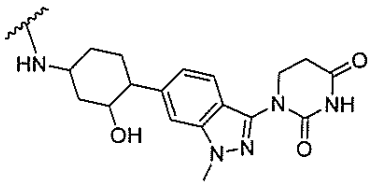
(D90)、



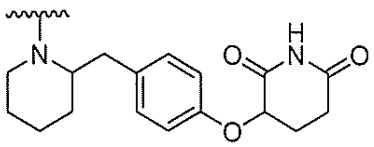
(D91)、



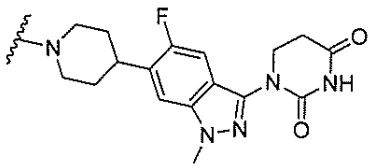
(D92)、



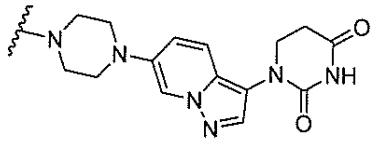
(D93)、



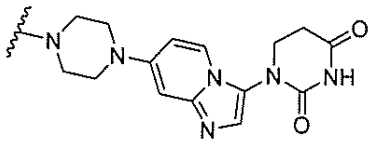
(D94)、



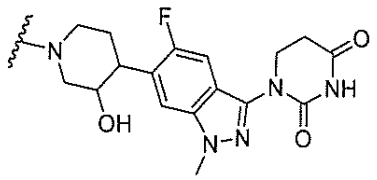
(D95)、



(D96)、



(D97)、または



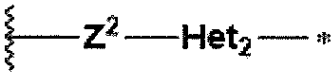
(D98)

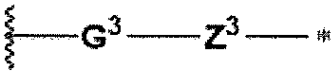
のうちのいずれか１つを表す、請求項１～２６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４６】

Ｌは、結合、Ｃ$_{1-8}$アルキルであるか、または式（Ｌ－１）、（Ｌ－２）もしくは（Ｌ－３）：

【化３２】

（ａ）  （Ｌ－１）、

（ｂ）  （Ｌ－２）、

（ｃ）  （Ｌ－３）

によって表され、式中、

Z^2は、結合、または１つ以上のハロゲンで場合により置換されているC_{1-4}アルキルであり、

Het_2は、１つ以上のR^{L1}によって場合により置換されている４～７員の複素環であり、

G^3は、C_{3-7}シクロアルキルまたは４～７員の複素環であり、G^3によって表される前記C_{3-7}シクロアルキル及び前記４～７員の複素環は各々、１つ以上のR^{L3}で場合により置換されており、

Z^3は、C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－、または＊＊－C_{1-4}アルキル－Ｃ（Ｏ）－＊であり、＊＊－は、G^3に接続された結合を表し、－＊は、前記ＤＳＭに接続された結合であり、前記C_{1-4}アルキルは、１つ以上のハロゲンで場合により置換されており、

Z^4は、R^{L4}によって場合により置換されているC_{1-4}アルキルであり、

R^{L1}は、各存在について、Ｈ、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}ハロアルキルから独立的に選択され、

R^{L2}は、ＨまたはC_{1-4}アルキルであり、

R^{L3}は、各存在について、Ｈ、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}ハロアルキルから独立的に選択され、

R^{L4}は、ハロ、－ＯR^{L5}、またはハロゲン、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員の単環式飽和複素環、もしくは５～６員のヘテロアリールによって場合により置換されているC_{1-4}アルキルであり、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員の単環式飽和複素環、及び前記５～６員のヘテロアリールは各々、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、及びC_{1-4}ハロアルコキシから独立的に選択される１～３個の置換基で場合により置換されており、

R^{L5}は、Ｈ、C_{1-4}アルキル、またはC_{1-4}ハロアルキルであり、

【化３３】



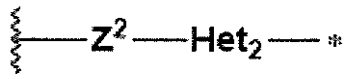
は、前記ＩＲＡＫ結合部位への結合を表し、

－＊は、前記分解シグナル伝達部位ＤＳＭへの結合を表す、請求項１～４５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４７】

Ｌは、結合、C_{1-8}アルキルであるか、または式（Ｌ－１）、（Ｌ－２）もしくは（Ｌ－３）：

【化３４】

(a)  (L－1)、

(b)  (L－2)、

(c)  (L－3)

によって表され、式中、

Z^2は、結合、または１つ以上のハロゲンで場合により置換されているC_{1-4}アルキルであり、

Het_2は、１つ以上のR^{L1}によって場合により置換されている４～７員の複素環であり、

G^3は、C_{3-7}シクロアルキルまたは４～７員の複素環であり、G^3によって表される前記C_{3-7}シクロアルキル及び前記４～７員の複素環は各々、１つ以上のR^{L3}で場合により置換されており、

Z^3は、C_{1-4}アルキルまたは＊＊－C_{1-4}アルキル－Ｃ（Ｏ）－＊であり、＊＊－は、G^3に接続された結合を表し、－＊は、前記ＤＳＭに接続された結合であり、前記C_{1-4}アルキルは、１つ以上のハロゲンで場合により置換されており、

Z^4は、R^{L4}によって場合により置換されているC_{1-4}アルキルであり、

R^{L1}は、各存在について、Ｈ、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}ハロアルキルから独立的に選択され、

R^{L2}は、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであり、

R^{L3}は、各存在について、Ｈ、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}ハロアルキルから独立的に選択され、

R^{L4}は、ハロ、－ＯR^{L5}、またはハロゲン、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員の単環式飽和複素環、もしくは５～６員のヘテロアリールによって場合により置換されているC_{1-4}アルキルであり、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員の単環式飽和複素環、及び前記５～６員のヘテロアリールは各々、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、及びC_{1-4}ハロアルコキシから独立的に選択される１～３個の置換基で場合により置換されており、

R^{L5}は、Ｈ、C_{1-4}アルキル、またはC_{1-4}ハロアルキルであり、

【化３５】



は、前記ＩＲＡＫ結合部位への結合を表し、

－＊は、前記分解シグナル伝達部位ＤＳＭへの結合を表す、請求項１～４５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

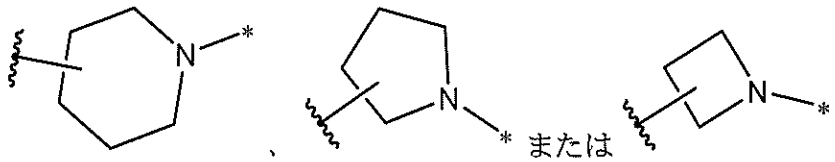
【請求項４８】

Z^2は、結合または－CH_2－であり、

Het_2は、アゼチジニル、ピペリジニル、及びピロリジニルから選択され、Het_2によって表される前記アゼチジニル、前記ピペリジニル、及び前記ピロリジニルは各々、１つ以上のR^{L1}によって場合により置換されており、

G^3は、シクロヘキシルまたはピペリジニルであり、G^3によって表される前記シクロ

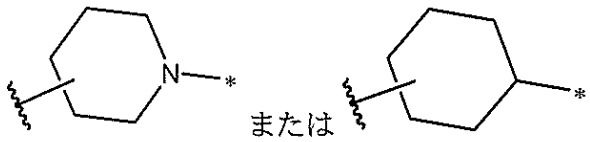
ヘキシル及び前記ピペリジニルは各々、１つ以上のＲ^{Ｌ３}で場合により置換されており、
Ｚ^{3}は、－ＣＨ$_{2}$－または＊＊－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－＊であり、
Ｚ^{4}は、Ｒ^{Ｌ４}によって場合により置換されている－ＣＨ$_{2}$－である、請求項４６または４７に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４９】
Ｒ^{Ｌ１}はＨであり、
Ｒ^{Ｌ２}はＨであり、
Ｒ^{Ｌ３}はＨであり、
Ｒ^{Ｌ４}はベンジルである、請求項４６～４８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５０】
Ｌは、式（Ｌ－１）によって表され、Ｈｅｔ$_{2}$は、次式：
【化３６】



のうちの１つによって表され、式中、
【化３７】



は、Ｚ^{2}への結合を表し、
－＊は、前記分解シグナル伝達部位ＤＳＭへの結合を表す、請求項４６～４８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５１】
Ｌは、式（Ｌ－２）によって表され、Ｇ^{3}は、次式：
【化３８】

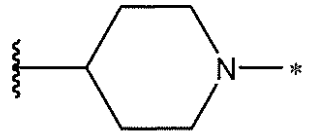


のうちの１つによって表され、式中、
【化３９】



は、前記ＩＲＡＫ結合部位への結合を表し、
－＊は、Ｚ^{3}への結合を表す、請求項４６～４８のいずれか１項に記載の化合物、また

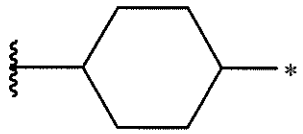
はその薬学的に許容される塩。
【請求項５２】
Ｌは、式（Ｌ－１）によって表され、Ｈｅｔ$_2$は、
【化４０】



であり、式中、
【化４１】



は、Ｚ^{2}への結合を表し、
－＊は、前記分解シグナル伝達部位ＤＳＭへの結合を表す、請求項４６～４８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５３】
Ｌは、式（Ｌ－２）によって表され、Ｇ^{3}は、
【化４２】

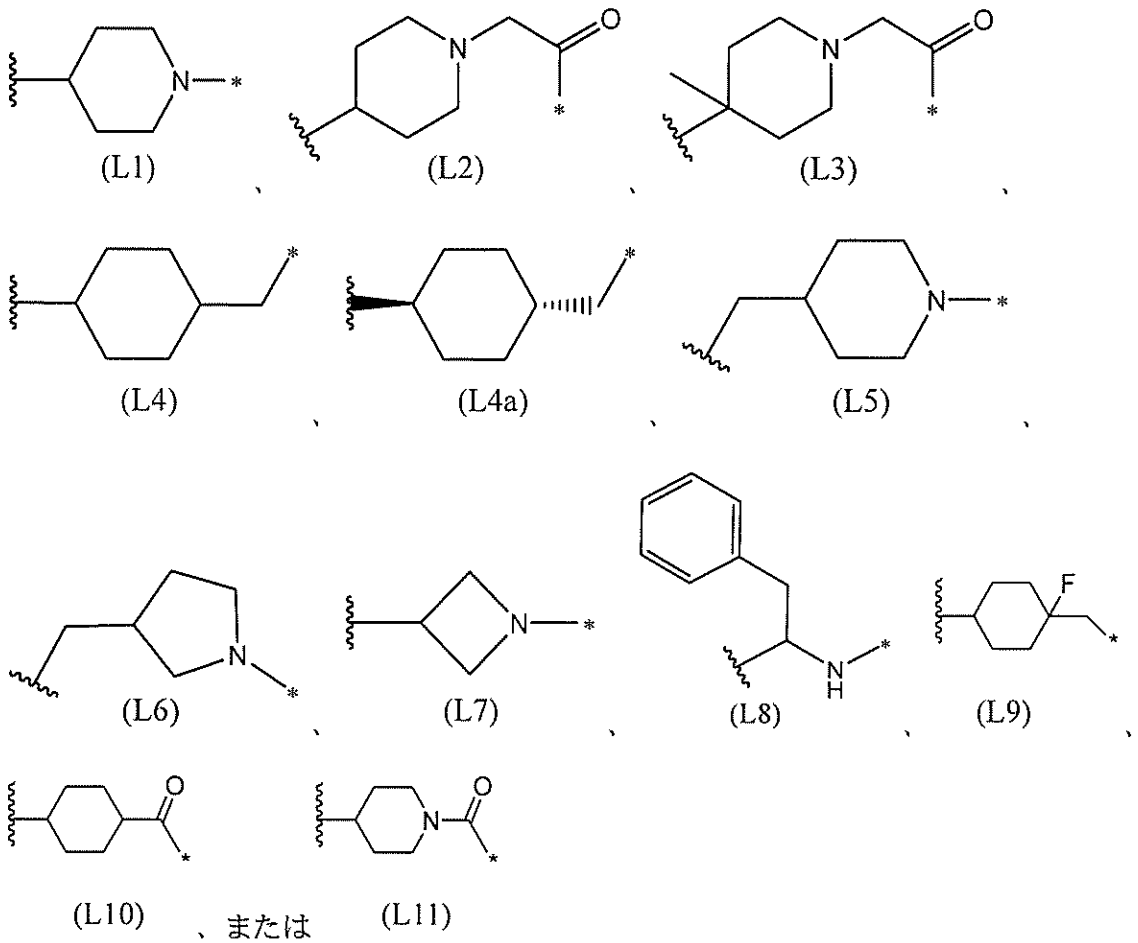


によって表され、式中、
【化４３】



は、前記ＩＲＡＫ結合部位への結合を表し、
－＊は、Ｚ^{3}への結合を表す、請求項４６～４８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５４】
Ｌは、次式：

【化４４】



のうちのいずれか１つによって表され、式中、

【化４５】



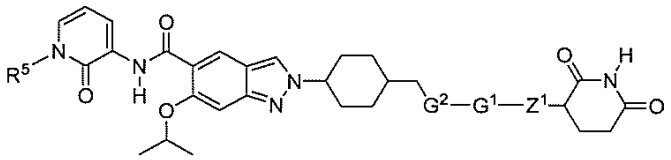
は、前記ＩＲＡＫ結合部位への結合を表し、

－＊は、前記分解シグナル伝達部位ＤＳＭへの結合を表す、請求項１～４５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

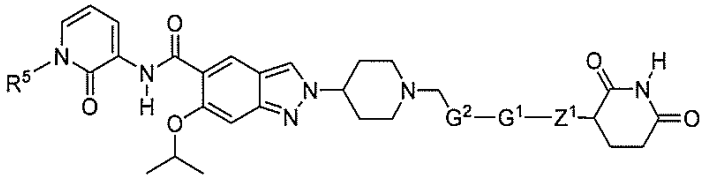
【請求項５５】

前記化合物は、次式：

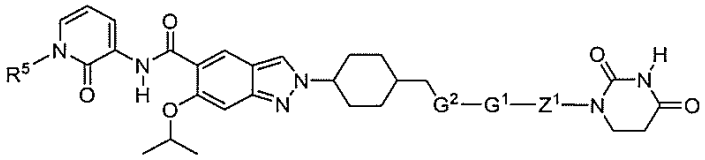
【化４６】



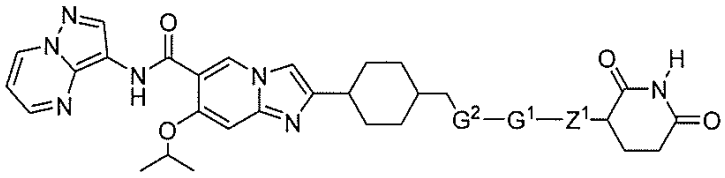
（ＩＩＡ）、



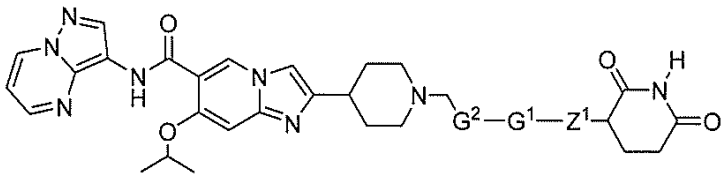
（ＩＩＢ）、



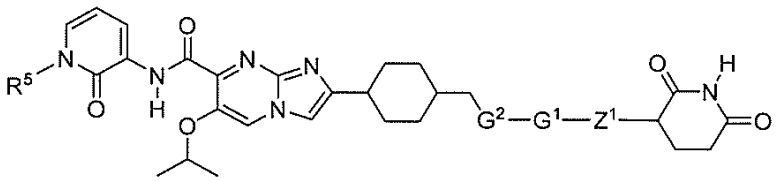
（ＩＩＣ）、



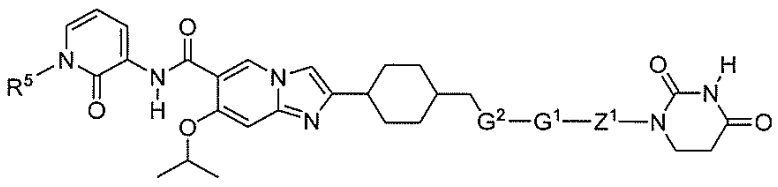
（ＩＩＩＡ）、



（ＩＩＩＢ）、



（ＩＶＡ）、もしくは



（ＶＡ）

によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

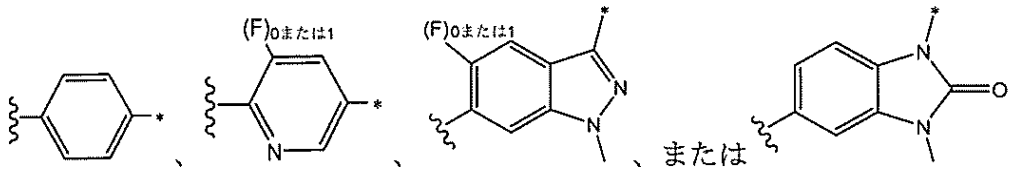
Z^1は、結合または－Ｏ－であり、

G^1は、フェニル、６員のヘテロアリール、または９員の部分的に飽和した二環式複素環であり、これらの各々は、ハロ及びC_{1-2}アルキルから独立的に選択される１個または２個の置換基で場合により置換されており、

G^2は、Het_1、＊－NR^{D4}－Het_1－＊＊、または＊－Ｃ（Ｏ）－C_{1-2}アルキル－Het_1－＊＊であり、＊－は、前記リンカーＬへの結合を表し、＊＊－は、G^1への結合を表し、

Het_1は、１個または２個のハロまたはＯＨで場合により置換されているピペリジン

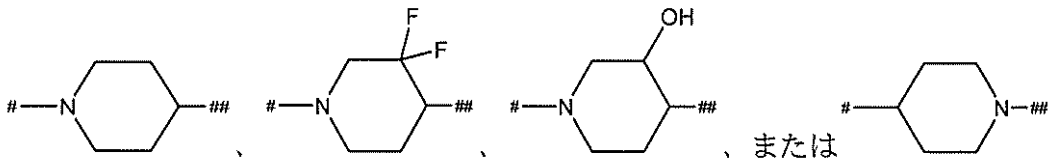
であり、
　R^5は、１個のハロで場合により置換されているC_{3-4}シクロアルキルであり、
　R^{D4}は、ＨまたはC_{1-2}アルキルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項５６】
　G^1は、フェニル、ピリジニル、インダゾイル、または１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オンであり、これらの各々は、ハロ及びC_{1-2}アルキルから独立的に選択される１個または２個の置換基で場合により置換されており、
　G^2は、Het_1、＊－ＮＨ－Het_1－＊＊、または＊－Ｃ（Ｏ）－CH_2－Het_1－＊＊であり、＊－は、前記リンカーＬへの結合を表し、＊＊－は、G^1への結合を表し、
　Het_1は、１個または２個のハロまたはＯＨで場合により置換されているピペリジンである、請求項５５に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５７】
　G^1は、
【化４７】



であり、
【化４８】

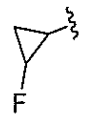


は、G^2への結合を表し、－＊は、Z^1への結合を表し、
　Het_1は、
【化４９】



であり、＃－は、前記リンカーへの結合、－ＮＨ－、または－Ｃ（Ｏ）－CH_2－を表し、＃＃－は、G^1への結合を表し、
　R^5は、シクロプロピルまたは

【化５０】



である、請求項５６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５８】
実施例１～１９９のいずれか１つの化合物から選択される請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５９】
請求項１～５８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。
【請求項６０】
対象におけるＩＲＡＫ４媒介性疾患を処置する方法であって、請求項１～５８のいずれか１項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項５９に記載の医薬組成物を、前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項６１】
前記ＩＲＡＫ４媒介性疾患は、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚エリテマトーデス、強直性脊椎炎、骨粗鬆症、視神経脊髄炎、全身性硬化症、乾癬、皮膚筋炎、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎、Ｉ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、高グロブリンＤ血症、周期熱症候群、クリオピリン関連周期性症候群、シュニッツラー症候群、全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病、痛風、偽痛風、ＳＡＰＨＯ症候群、キャッスルマン病、敗血症、脳卒中、アテローム性動脈硬化、セリアック病、ＩＬ－１受容体アンタゴニストの欠損、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、及びがんからなる群から選択される、請求項６０に記載の方法。
【請求項６２】
前記ＩＲＡＫ４媒介性疾患は、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経性及び神経変性性の疾患及び／または障害、循環器疾患、アレルギー、喘息、ホルモン関連疾患、虚血性脳卒中、脳虚血、低酸素症、外傷性脳傷害、慢性外傷性脳症、てんかん、パーキンソン病、ならびに筋萎縮性側索硬化症からなる群から選択される、請求項６０に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本願は、２０２１年７月７日に出願された米国特許仮出願第６３／２１９，１６０号及び２０２２年６月２１日に出願された同第６３／３５４，０１７号に対する優先権を主張する。前述の出願の各々の全内容が、参照によって本明細書に明示的に組み込まれる。
【０００２】
インターロイキン－１受容体関連キナーゼ４（ＩＲＡＫ４）の分解をターゲティングする特定の薬剤、ならびにかかる薬剤を作製及び使用する方法が提供される。
【背景技術】
【０００３】
タンパク質分解は、細胞恒常性を維持する高度に制御された不可欠なプロセスである。損傷した、ミスフォールディングした、または過剰なタンパク質の選択的同定及び除去は、ユビキチン－プロテアソーム経路（ＵＰＰ）を介して達成される。ＵＰＰは、抗原プロ

セシング、アポトーシス、オルガネラの生合成、細胞周期、ＤＮＡ転写及び修復、分化及び発達、免疫応答及び炎症、神経及び筋肉の変性、神経ネットワークの形態形成、細胞表面受容体、イオンチャネル及び分泌経路の調節、ストレス及び細胞外調節因子に対する応答、リボソーム生合成ならびにウイルス感染を含む、ほぼすべての細胞プロセスの調節の中核を成す。

【０００４】

末端リジン残基へのＥ３ユビキチンリガーゼによる複数のユビキチン分子の共有結合は、タンパク質をプロテアソーム分解の標的とし、そのタンパク質は、小ペプチドへと消化され、最終的には新たなタンパク質の構成単位として機能するその構成アミノ酸へと消化される。様々なタンパク質のｉｎ ｖｉｖｏでのユビキチン化を容易にするＥ３ユビキチンリガーゼは６００種を超え、ＨＥＣＴ－ドメインＥ３、Ｕ－ｂｏｘ Ｅ３、単量体ＲＩＮＧ Ｅ３、及びマルチサブユニットＥ３という４つのファミリーに分類され得る。

【０００５】

ターゲットタンパク質のユビキチン化を活性化することが可能なキメラ化合物（このキメラ化合物は、ユビキチン化認識要素に共有結合したターゲットタンパク質結合要素を含む）を使用することにより、ユビキチン－プロテアソーム経路（ＵＰＰ）を治療介入のために利用できることが知られている。ターゲットタンパク質及びユビキチンリガーゼに結合することが可能なそのようなキメラ化合物は、ＵＰＰを介してターゲットタンパク質を選択的に分解させ得る。例えば、サリドマイドがセレブロンＥ３ユビキチンリガーゼに結合するという発見は、タンパク質の破壊をターゲティングするためのキメラ化合物へのサリドマイド及び特定の誘導体の組み込みを調査する研究につながった。

【０００６】

タンパク質キナーゼは、腫瘍学、神経学及び免疫学における多くのヒト疾患の発症及び処置において重要な役割を果たす５００を超えるタンパク質からなる大きな多重遺伝子族である。キナーゼは、タンパク質、脂質、糖、ヌクレオシド及び他の細胞代謝物のリン酸化を触媒し、真核細胞生理学のすべての態様において重要な役割を果たす。特に、タンパク質キナーゼ及び脂質キナーゼは、成長因子、サイトカインまたはケモカインなどの細胞外メディエーターまたは刺激に応答して、細胞の活性化、成長、分化及び生存をコントロールするシグナル伝達事象に関与する。一般に、タンパク質キナーゼは、チロシン残基を優先的にリン酸化するものと、セリン残基及び／またはトレオニン残基を優先的にリン酸化するものとの２つの群に分類される。

【０００７】

例えば適応免疫応答及び自然免疫応答の統御に関与するキナーゼのようなキナーゼは、抗炎症薬の開発のための重要な治療ターゲットである（Ｃｏｈｅｎ， ２００９． Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２１， １－８）。多くの疾患は、キナーゼ媒介性事象によって引き起こされる異常な細胞応答と関連している。特に注目されるキナーゼのターゲットは、ＩＲＡＫファミリーのメンバーである。

【０００８】

インターロイキン－１受容体関連キナーゼ（ＩＲＡＫ）は、炎症をコントロールする細胞内シグナル伝達ネットワークの制御に決定的に関与している（Ｒｉｎｇｗｏｏｄ ａｎｄ Ｌｉ， ２００８． Ｃｙｔｏｋｉｎｅ ４２， １－７）。ＩＲＡＫは多くの細胞型で発現され、ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）を含む様々な細胞受容体からのシグナルを媒介することができる。

【０００９】

ＩＲＡＫ１は、ＩＬ－１タイプ１受容体と共免疫沈降するＩＬ－１依存性キナーゼ活性の生化学的精製によって初めて同定された（Ｃａｏ ｅｔ ａｌ．， １９９６． Ｓｃｉｅｎｃｅ ２７１（５２５２）： １１２８－３１）。ＩＲＡＫ２は、ＩＲＡＫ１に相同な配列についてのヒト発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースの検索により同定された（Ｍｕｚｉｏ ｅｔ ａｌ．， １９９７． Ｓｃｉｅｎｃｅ ２７８（５３４３）： １６１２－５）。ＩＲＡＫ３（ＩＲＡＫＭとも呼ばれる）は、ＩＲＡＫ１との有意な相同性

を有するポリペプチドをコードするマウスＥＳＴ配列を使用してヒトフィトヘマグルチニン活性化末梢血白血球（ＰＢＬ）ｃＤＮＡライブラリをスクリーニングすることで同定された（Ｗｅｓｃｈｅ ｅｔ ａｌ．，１９９９．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７４（２７）：１９４０３－１０）。ＩＲＡＫ４は、ＩＲＡＫ様配列のデータベース検索及び汎用ｃＤＮＡライブラリのＰＣＲにより同定された（Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，２００２．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９９（８）：５５６７－５５７２）。

【００１０】

ＩＲＡＫ４は、インターロイキン－１（ＩＬ－１）受容体、及びＴｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）３を除くすべてのＴＬＲの下流で活性化される最初のタンパク質キナーゼと考えられ、ＩＲＡＫ１の急速な活性化及びＩＲＡＫ２のより緩慢な活性化を介して自然免疫系におけるシグナル伝達を開始する。

【００１１】

ＩＲＡＫ４が、炎症をコントロールするシグナル伝達ネットワークにおいて重要な役割を果たすことを考慮すると、ＩＲＡＫ４タンパク質のユビキチン化及び分解を活性化することが可能なキメラ化合物を開発する必要性は高い。本開示の目的は、ユビキチン－プロテアソーム経路（ＵＰＰ）を介したｉｎ ｖｉｖｏでのＩＲＡＫ４タンパク質の選択的分解に有用な新しい化合物、方法、組成物及び製造方法を提供することである。

【発明の概要】

【００１２】

第１の態様において、本開示は、式（Ａ）：

ＩＲＡＫ－Ｌ－ＤＳＭ（Ａ）

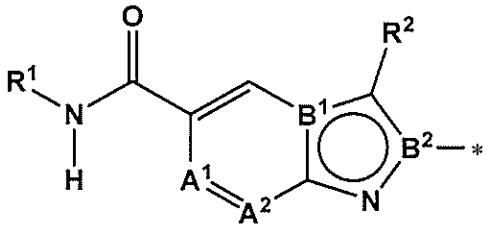
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

ＤＳＭは、リンカーＬに共有結合している分解シグナル伝達部位であり、

Ｌは、ＩＲＡＫをＤＳＭに共有結合させるリンカーであり、

ＩＲＡＫは、リンカーＬに共有結合している、式（Ｉ）；

【化１】



(I)

によって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、

式中、

A^1は、Ｎ、ＣＨ及びCR^3から選択され、A^2は、Ｎ、ＣＨ及びCR^4から選択されるが、ただし、A^1またはA^2の一方のみがＮであり得ることを条件とし、

B^1及びB^2の一方はＮであり、他方はＣであり、

R^1は、

ｉ．１～３個のR^5で場合により置換されているフェニル、

ｉｉ．窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子を有する５員または６員のヘテロアリールであって、１～３個のR^5で場合により置換されている前記ヘテロアリール、

ｉｉｉ．酸素及び窒素から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する５員または６員の部分的または完全に飽和した複素環であって、１～３個のR^5で場合により置換されていてもよい前記複素環、

ｉｖ．１～３個のR^5で場合により置換されていてもよい部分的または完全に飽和した

C_{3-6}シクロアルキル、
ｖ．窒素及び酸素から独立的に選択される１、２または３個のヘテロ原子を有する７～１０員の縮合したヘテロ二環式環系であって、１～３個のR^5で場合により置換されている前記ヘテロ二環式環系、ならびに
ｖｉ．７～１０員の縮合した炭素二環式環系であって、１～３個のR^5で場合により置換されている前記炭素二環式環系
から選択され、
R^2は、水素、C_{1-4}アルキル、またはハロゲンであり、
R^3及びR^4は各々、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、ニトリル、及び－OR^6から独立的に選択され、C_{1-4}アルキルは、C_{1-4}アルコキシまたは少なくとも１つのハロゲンで場合により置換されており、
R^5は、各存在について、CN、ヒドロキシル、C_{1-4}アルキル、オキソ、ハロゲン、－NR^8R^9、C_{1-4}アルコキシ、－O－C_{1-4}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、－C_{1-4}アルキル－C_{3-6}シクロアルキル、C（O）N$R^{10}R^{11}$、C_{4-7}複素環、ならびに窒素、酸素及び硫黄から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する５員または６員のヘテロアリールから独立的に選択される（前記C_{1-4}アルキルは、CN、ハロ、C_{1-4}アルコキシ、及びヒドロキシルから独立的に選択される１つ以上（例えば、１～６つ、１～３つ、または１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、もしくは６つ）の置換基で場合により置換されており、前記C_{3-6}シクロアルキル及び前記ヘテロアリールは、C_{1-4}アルキル、ヒドロキシル及びハロゲンからなる群から独立的に選択される１～２個の置換基で場合により置換されている）か、または２つのR^5基が、介在原子と一緒に、フェニル、C_{4-6}炭素環、C_{4-6}複素環、もしくは窒素及び酸素から選択される１個のヘテロ原子を場合により有する７員架橋環系から選択される環を形成してもよく（前記フェニル、前記C_{4-6}炭素環、及び前記C_{4-6}複素環は各々、１～２個のC_{1-4}アルキル、ハロゲン、またはC_{1-4}ハロアルキルで場合により置換されている）、
R^6は、水素、C_{1-5}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、窒素及び酸素から選択される１個または２個のヘテロ原子を含有する４～７員の部分的または完全に飽和した複素環、５～１０員のスピロ炭素環式環、ならびに窒素及び酸素から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～１０員の複素環であり、R^6によって表されるC_{1-5}アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-5}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、C_{3-6}シクロアルキル、フェニル、窒素及び酸素から選択される１個または２個のヘテロ原子を含有する４～７員の部分的または完全に飽和した複素環、ならびに窒素及び酸素から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する完全に飽和した５～８員の架橋複素環式環系から独立的に選択される１～３個の置換基R^{6a}で場合により置換されており、R^6によって表されるC_{3-6}シクロアルキルは、ハロゲン、C_{1-4}アルキ、C_{1-4}ハロアルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立的に選択される１～３個の置換基R^{6b}で場合により置換されており、R^6によって表される４～７員の部分的または完全に飽和した複素環、５～１０員のスピロ炭素環式環、及び５～１０員のスピロ複素二環式環系は、C_{1-4}アルキル及びオキソから独立的に選択される１～３個の置換基R^{6c}で場合により置換されており、R^{6a}によって表される前記C_{3-6}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員の部分的または完全に飽和した複素環は、１～３個のR^7で場合により置換されており、
各R^7は、オキソ、ハロゲン、C_{1-4}ハロアルキル、及びC_{1-4}アルキルから独立的に選択され、
R^8及びR^9は各々、水素、－C（O）C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルキルから独立的に選択されるか、またはR^8及びR^9が組み合わさって、窒素もしくは酸素から選択される１個の追加のヘテロ原子を場合により含有する４～６員の飽和環を形成してもよく、前記追加の窒素は、C_{1-4}アルキルで場合により置換されていてもよく、
R^{10}及びR^{11}は各々、水素及びC_{1-4}アルキルから独立的に選択され、

【化２】

は、リンカーＬへの結合を表す。

【００１３】

別の態様において、本開示は、対象におけるＩＲＡＫ４活性の調節及び／またはＩＲＡＫ４の分解に応答する障害を処置する方法であって、本明細書に記載される少なくとも１つの化合物を有効量で対象に投与することを含む方法を提供する。本開示には、ＩＲＡＫ４活性の調節及び／またはＩＲＡＫ４の分解に応答する障害を処置するための医薬品の製造のための、本明細書に記載される少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用も含まれる。また、ＩＲＡＫ４活性の調節及び／またはＩＲＡＫ４の分解に応答する障害を処置する際に使用するための、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩も提供される。本明細書に記載される化合物及び任意の合成中間体を作製する方法も本開示に含まれる。

【００１４】

他の特徴または利点は、以下のいくつかの実施形態の詳細な説明から、また添付の特許請求の範囲から明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００１５】

【図１】雄ビーグル犬における５ｍｇ／ｋｇ　ＩＶ及び１０ｍｇ／ｋｇ　ＰＯの投薬後の化合物４８の薬物動態プロファイルを示す。

【図２】雄ビーグル犬における５ｍｇ／ｋｇ　ＩＶ及び１０ｍｇ／ｋｇ　ＰＯの投薬後の化合物１６９の薬物動態プロファイルを示す。

【図３】雄ビーグル犬のＰＢＭＣにおけるビヒクル、化合物４８、及び化合物１６９の１０ｍｇ／ｋｇ　ＰＯ投与後のＩＲＡＫ４分解を示す。

【図４】雄カニクイザルにおける５ｍｇ／ｋｇ　ＩＶ及び１０ｍｇ／ｋｇ　ＰＯの投薬後の化合物４８の薬物動態プロファイルを示す。

【図５】雄カニクイザルにおける５ｍｇ／ｋｇ　ＩＶ及び１０ｍｇ／ｋｇ　ＰＯの投薬後の化合物１６９の薬物動態プロファイルを示す。

【図６】雄カニクイザルのＰＢＭＣにおけるビヒクル、化合物４８、及び化合物１６９の１０ｍｇ／ｋｇ　ＰＯ投薬後のＩＲＡＫ４分解を示す。

【発明を実施するための形態】

【００１６】

本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩は、ユビキチン－プロテアソーム経路（ＵＰＰ）を介したＩＲＡＫ４タンパク質の選択的ユビキチン化を活性化することが可能であり、ＩＲＡＫ４タンパク質の分解を引き起こす。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩は、ＩＲＡＫ４活性を調節することができる。

【００１７】

本開示の化合物、及びその医薬製剤は、例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経性及び神経変性性の疾患、アルツハイマー病、虚血性脳卒中、脳虚血、低酸素症、ＴＢＩ（外傷性脳傷害）、ＣＴＥ（慢性外傷性脳症）、てんかん、パーキンソン病（ＰＤ）、多発性硬化症（ＭＳ）、ならびに筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）などの、ＩＲＡＫ４機能の媒介による状態及び／または障害の処置または防止において有用であり得る。

【００１８】

Ｉ．定義

化合物は、標準的な命名法を使用して記載される。別途定義されない限り、本明細書で

使用されるすべての技術用語及び科学用語は、関連分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。

【００１９】

「ａ」及び「ａｎ」という用語は、量の制限を意味するのではなく、むしろ言及された項目のうちの少なくとも１つの存在を意味する。値の範囲の列挙は、本明細書において別段の記載がない限り、単にその範囲内に含まれる各々別個の値を個別に参照する簡略的な方法として機能することが意図され、各々別個の値は、本明細書において個別に列挙されているかのように、本明細書に組み込まれる。すべての範囲の端点は、範囲内に含まれ、独立的に組み合わせ可能である。本明細書に記載されるすべての方法は、本明細書において別段の記載がない限り、または文脈と明らかに矛盾しない限り、好適な順序で行うことができる。例または例示的な文言（例えば、「など」）の使用は、単に本開示をより良好に例示することを意図したものであり、別段の主張がない限り、本開示の範囲に対して制限を課すものではない。

【００２０】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、完全に飽和した分岐状または非分岐状の炭化水素部位を指す。いくつかの実施形態では、アルキルは、１～２０個の炭素原子、１～１０個の炭素原子、１～８個の炭素原子、１～６個の炭素原子、または１～４個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキルは、６～２０個の炭素原子を含む。アルキルの代表例は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、またはｎ－ヘキシルを含むが、これらに限定されない。同様に、アルコキシまたはハロアルキルのアルキル部分（すなわち、アルキル部位）は、上記と同じ定義を有する。「場合により置換されている」として示される場合、アルカン基またはアルキル部位は、非置換であるか、または１つ以上の置換基（概して、ペルクロロまたはペルフルオロアルキルなどのハロゲン置換基の場合を除いて、１～３つの置換基）で置換されていてもよい。

【００２１】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、酸素橋を介して結合された、完全に飽和した分岐状または非分岐状のアルキル部位（すなわち－－Ｏ－－Ｃ$_{1-4}$アルキル基、Ｃ$_{1-4}$アルキルは本明細書で定義されているとおり）を指す。アルコキシの代表例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、２－プロポキシ、ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ等を含むが、これらに限定されない。好ましくは、アルコキシ基は、約１～４個の炭素、より好ましくは約１～２個の炭素を有する。

【００２２】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、６～１０個の炭素原子を含有する炭素環式（全炭素）の芳香族単環式または二環式環系を指す。６～１０員のアリール基の例としては、フェニル及びナフチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、アリールは、フェニルである。

【００２３】

本明細書で使用される場合、「架橋環系」という用語は、隣接しない２個の環原子が、Ｃ、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１個以上（好ましくは、１～３個）の原子によって接続（架橋）されている環系である。一実施形態では、架橋環系は、６～８個の環員を有する。

【００２４】

「縮合環系」という用語は、本明細書で使用される場合、２つの隣接する環原子を共有する２つの環構造を有する環系である。一実施形態では、縮合環系は８～１２個の環員を有する。

【００２５】

「スピロ環系」という用語は、本明細書で使用される場合、１つの環原子を共有する２つの環構造を有する環系である。一実施形態では、スピロ環系は５～８個の環員を有する

。
【００２６】
「シクロアルキル」という用語は、３～７個の炭素原子、３～６個の炭素原子、または５～７個の炭素原子を持つ部分的または完全に飽和した単環式または二環式またはスピロ炭化水素基を指す。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、３～６員の完全に飽和した単環式シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシル）である。
【００２７】
本明細書で使用される場合、「炭素環」及び「炭素環式環」という用語は、例えば、３～１０個、３～８個、３～７個、３～５個、３～６個、４～６個、５～７個、または７～１０個の炭素原子を持つ、飽和または部分的不飽和（すなわち、非芳香族）の単環式または二環式の炭化水素基を指す。３～７員の単環式炭素環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペネンチル（ｃｙｃｌｏｐｅｎｅｎｔｙｌ）、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロブタジエニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタジエニル、及びシクロヘプタトリエニルを含むが、これらに限定されない。二環式炭素環は、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプテニル、６，６－ジメチルビシクロ－［３．１．１］ヘプチル、２，６，６－トリメチルビシクロ［３．１．１］ヘプチル、スピロ［２．２］ペンタニル、及びスピロ［３．３］ヘプタニルを含むが、これらに限定されない。７～１０員の二環式炭素環は、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプテニル、６，６－ジメチルビシクロ［３．１．１］ヘプチル、２，６，６－トリメチルビシクロ［３．１．１］ヘプチル、スピロ［３．３］ヘプタニル、スピロ［２．５］オクタニル、ビシクロ［３．３．０］オクタニル、ビシクロ［２．２．２］オクタニル、ビシクロ［３．３．１］ノナニル、ビシクロ［３．３．２］デカニル、及びデカリニルを含むが、これらに限定されない。
【００２８】
本明細書で使用される場合、「架橋炭素環式環」という用語は、炭素環の２つの隣接しない環原子で接続された環状部位（例えば、ビシクロ［１．１．１］ペンタン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン及びビシクロ［３．２．１］オクタン）を指す。
【００２９】
本明細書で使用される場合、「縮合二環式環系」または「縮合炭素二環式環系」という用語は、炭素環の２つの隣接しない環原子で接続された炭素環を指す。縮合二環式環系は、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン、（１Ｓ，５Ｒ）－１－メチルビシクロ［３．１．０］ヘキサン、ビシクロ［３．１．０］ヘキサン、ビシクロ［４．１．０］ヘプタン及び２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデンを含むが、これらに限定されない。
【００３０】
本明細書で使用される場合、「スピロ炭素環式環」という用語は、両方の環が１つの共通の炭素原子を共有する二環系を意味する。スピロ炭素環式環の例としては、スピロ［２．５］オクタン、スピロ［２．３］ヘキサン、スピロ［２．４］ヘプタン、スピロ［３．４］オクタン等が挙げられる。
【００３１】
「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり得る（置換基として好ましいハロゲンは、フッ素及び塩素である）。
【００３２】
本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」または「ハロ置換アルキル」という用語は、水素原子の少なくとも１つがハロ原子によって置き換えられている、本明細書で定義されるアルキル基を指す。ハロアルキル基は、モノハロ－アルキル、ジハロアルキル、またはペルハロアルキルを含むポリハロアルキルであり得る。モノハロアルキルは、アルキル基内に１個のヨード、ブロモ、クロロまたはフルオロを有し得る。ジハロアルキル基及

びポリハロアルキル基は、アルキル内に２個以上の同じハロ原子または異なるハロ基の組み合わせを有し得る。典型的には、ポリハロアルキル基は、最高９個、または８個、または７個、または６個、または５個、または４個、または３個、または２個のハロ基を含有する。ハロアルキルの非限定的な例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが含まれる。ペルハロアルキル基は、すべての水素原子がハロ原子で置き換えられたアルキル基を指す。

【００３３】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、Ｏ、Ｎ及びＳから独立的に選択される１～４個のヘテロ原子を有する、芳香族の５～６員単環式または８～１０員二環式の環系であって、Ｎが、酸化されるか（例えば、Ｎ（Ｏ））または四級化され得、Ｓが、場合により酸化されてスルホキシド及びスルホンとなり得るものを指す。

【００３４】

「５～６員のヘテロアリール」または「５～６員の単環式ヘテロアリール」の例は、ピロリル、フラニル、チオフェニル（またはチエニル）、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、イソチアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル等を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、５～６員のヘテロアリールは、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、チエニル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、ピリミジル、ピラジニル、及びチアゾリルから選択される。いくつかの実施形態では、５～６員のヘテロアリールは、ピリジニル、ピリミジニル、２Ｈ－１，２，３－トリアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル及びチエニルから選択される。

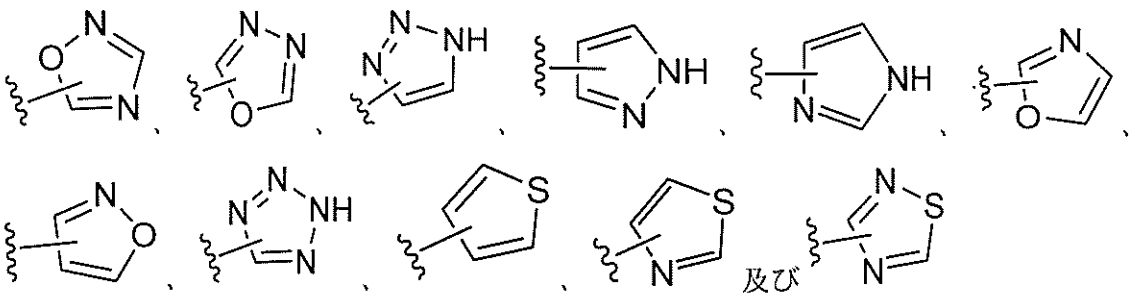
【００３５】

５員のヘテロアリールの例は、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジゾリル（１，２，４－ｏｘａｄｉｚｏｌｙｌ）、１，２，３－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、及びテトラゾリルを含むが、これらに限定されない。８～１０員二環式ヘテロアリールの例は、イミダゾールチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル、インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、インドリル、イソインドリル、２λ^{2}－イソインドリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、プリニル、チエノピリジニル、及びチエノ［３，２－ｂ］ピリジニルを含むが、これらに限定されない。９～１０員二環式ヘテロアリールの例は、イミダゾピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、インドリル、イソインドリル、２λ^{2}－イソインドリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、プリニル、チエノピリジニル、及びチエノ［３，２－ｂ］ピリジニルを含むが、これらに限定されない。

【００３６】

いくつかの実施形態では、５員ヘテロアリールは、

【化３】

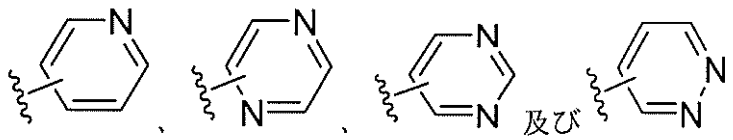


から選択される。

【００３７】

いくつかの実施形態では、６員ヘテロアリールは、

【化４】



から選択される。

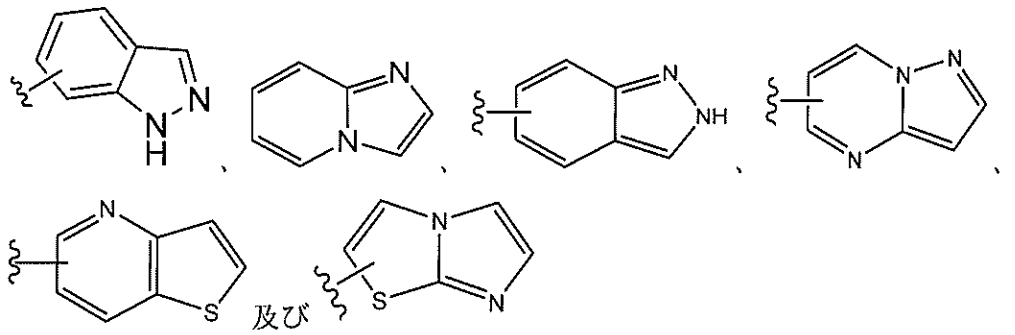
【００３８】

９～１０員のヘテロアリールの例としては、インドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、キノキサリニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル、イソチアゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、ピリド［３，２－ｄ］ピリミジニル、イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジニル、チエノ［２，３－ｂ］ピラジニル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、１，６－ナフチリジニル、及び１，５－ナフチリジニルが挙げられる。いくつかの実施形態では、９～１０員のヘテロアリールは、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル、イソチアゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、ピリド［３，２－ｄ］ピリミジニル、イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジニル、チエノ［２，３－ｂ］ピラジニル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、１，６－ナフチリジニル、１，５－ナフチリジニル、及び２Ｈ－インダゾリルから選択される。

【００３９】

いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、

【化５】



から選択される８～９員二環式ヘテロアリールである。

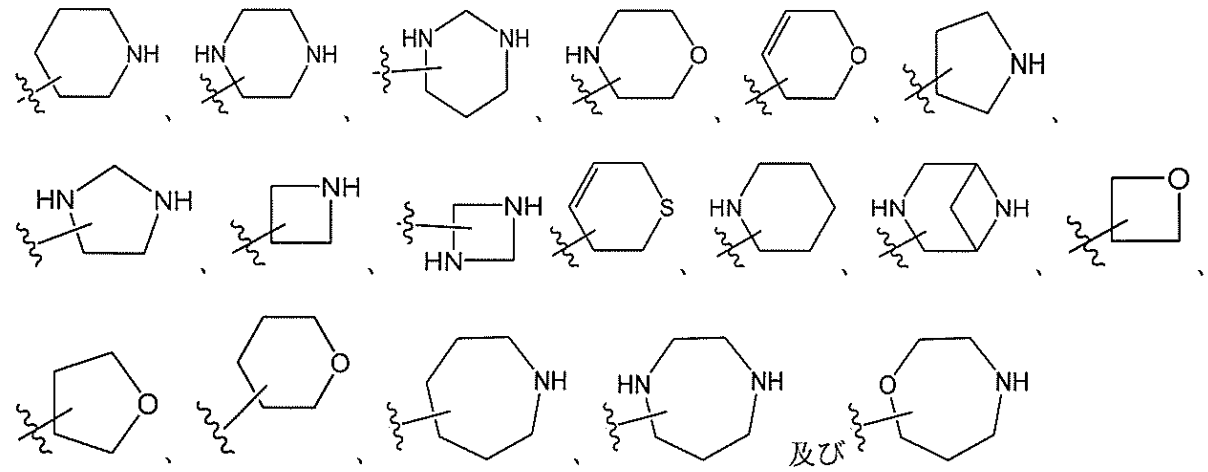
【００４０】

「複素環」または「単環式複素環」という用語は、部分的または完全に飽和しており、かつ硫黄、酸素及び／または窒素から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を含有する単環式環を指す。単環式複素環は、オキスタニル（ｏｘｔａｎｙｌ）、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、１，４－ジオキサニル、モルホリニル、１，４－ジチアニル、ピペラジニル、ピペリジニル、１，３－ジオキソラニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、オキサチオラニル、ジチオラニル、１，３－ジオキサニル、１，３－ジチアニル、オキサチアニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル１，１ジオキシド、テトラヒドロ－チオピラン１，１－ジオキシド、１，４－ジアゼパニルを含むが、これらに限定されない。

【００４１】

いくつかの実施形態では、単環式複素環は、

【化６】



から選択される。

【００４２】

「二環式複素環」という用語は、部分的または完全に飽和しており、かつ硫黄、酸素及び／または窒素から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を含有する二環式環を指す。二環式複素環は、２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタンを含むが、これに限定されない。

【００４３】

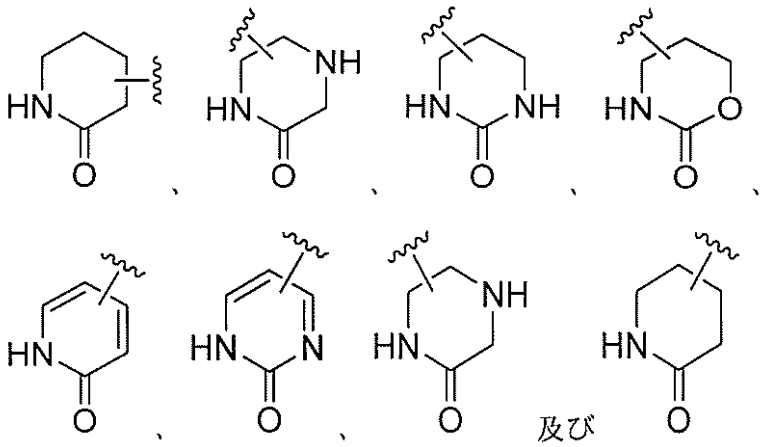
「部分的または完全に飽和した複素環」という用語は、部分的または完全に飽和してお

り、単環、二環式環（縮合複素環式環を含む）またはスピロ環として存在し得る非芳香族環を指す。別段の規定がない限り、複素環式環は、概して、硫黄、酸素及び／または窒素から独立的に選択される１～３個のヘテロ原子（好ましくは１、２または３個のヘテロ原子）を含有する３～７員環である。部分的に飽和したまたは完全に飽和した複素環式環は、エポキシ、アジリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピリジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、１Ｈ－ジヒドロイミダゾリル、ヘキサヒドロピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、２Ｈ－ピラニル、４Ｈ－ピラニル、オキサジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル１，１－ジオキシド、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン等の基を含む。部分的に飽和した複素環式環は、複素環式環がアリールまたはヘテロアリール環に縮合した基（例えば、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、インドリニル（または２，３－ジヒドロインドリル）、２，３－ジヒドロベンゾチオフェニル、２，３－ジヒドロベンゾチアゾリル、１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オン、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｂ］ピラジニル）も含む。

【００４４】

いくつかの実施形態では、部分的または完全に飽和した複素環は、

【化７】



から選択される。

【００４５】

本明細書で使用される場合、「架橋複素環式環系」という用語は、５～１０員環式環系内の少なくとも１つのヘテロ原子（例えば、酸素、硫黄、窒素、またはそれらの組み合わせ）を含有する複素環の２つの隣接しない環原子で接続された５～１０員の複素二環式部位を指す。「架橋複素環式環系」の例は、２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン、３－オキサビシクロ［４．１．０］ヘプタン、２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン、２－オキサビシクロ［２．２．２］オクタン、８－オキサビシクロ［３．２．１］オクタン、及び２，６－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタンを含むが、これらに限定されない。

【００４６】

本明細書で使用される場合、「縮合複素二環式環系」という用語は、２つの隣接する環原子、ならびにＯ、Ｎ及びＳから選択されるヘテロ原子である環原子を含有する環のうちの少なくとも１つを共有する二環系を指す。縮合複素二環式環系の例は、１，３－ジヒドロイソベンゾフラン、４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン、５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，

２－ｂ］ピラゾール、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン、２－オキサビシクロ［２．１．０］ペンタン、インドリン－２－オン、２，３－ジヒドロベンゾフラン、１－メチル－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン、クロマン、イソクロマン、４，５，６，７－テトラヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－オール、オクタヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン、５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン、３，８ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン、８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン、７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン、１Ｈ－ピラゾール、２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン、５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン、３－オキサビシクロ［３．１．０］ヘキサン、または３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサンを含むが、これらに限定されない。部分的に飽和した複素環式環は、複素環式環がアリールまたはヘテロアリール環に縮合した基（例えば、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、インドリニル（または２，３－ジヒドロインドリル）、２，３－ジヒドロベンゾチオフェニル、２，３－ジヒドロベンゾチアゾリル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｂ］ピラジニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［５，１－ｂ］［１，３］オキサジン等も含む。いくつかの実施形態では、「縮合複素二環式環系」は、縮合二環式ヘテロアリールを指す。

【００４７】

いくつかの実施形態では、「７～１０員の縮合複素二環式環系」という用語は、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン、イソチアゾロ［４，３－ｂ］ピリジン、ピロロ［１，２－ａ］ピリミジン、ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン、イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン、チエノ［２，３－ｂ］ピラジン、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール、ベンゾ［ｄ］チアゾール、１，６－ナフチリジン、及び１，５－ナフチリジンなどの７～１０員二環式ヘテロアリールに限定される。

【００４８】

本明細書で使用される場合、「スピロ複素二環式環系」という用語は、両方の環が１つの共通の原子を共有する二環系を意味する。スピロ複素二環式環系の例としては、オキサスピロ［２．４］ヘプタニル、５－オキサスピロ［２．４］ヘプタニル、４－オキサスピロ［２．４］ヘプタン、４－オキサスピロ［２．５］オクタニル、６－オキサスピロ［２．５］オクタニル、オキサスピロ［２．５］オクタニル、オキサスピロ［３．４］オクタニル、オキサスピロ［ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２，３’－オキセタン］－１－イル、オキサスピロ［ビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６，１’－シクロブタン］－７－イル、２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタニル、－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン、２，２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン、３－アザスピロ［５．５］ウンデカニル、３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカニル、７－アザスピロ［３．５］ノナン、２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン、８－アザスピロ［４．５］デカン、１，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン、５－アザスピロ［２．５］オクタン、４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン、５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン、６－オキサ－１－アザスピロ［３．３］ヘプタン、３－アザスピロ［５．５］ウンデカニル、３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカニル等が挙げられる。

【００４９】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、－ＯＨ基を指す。

【００５０】

「オキソ」（＝Ｏ）という用語は、炭素原子または硫黄原子に二重結合によって接続された酸素原子を指す。例としては、カルボニル基、スルフィニル基、またはスルホニル基（－－Ｃ（Ｏ）－－、－－Ｓ（Ｏ）－－または－－Ｓ（Ｏ）$_2$－－）、例えば、ケトン、

アルデヒド、または酸、エステル、アミド、ラクトン、もしくはラクタム基の一部などが挙げられる。

【００５１】

本明細書で使用される場合、基／可変要素（例えば、Ｌ、Ｚ１、Ｚ２など）が「結合」として定義される場合、これは、基／可変要素に結合している２つの部位が互いに直接接続されていることを意味する。例えば、式（Ａ）のＬが結合である場合、これは、ＩＲＡＫ部位とＤＳＭ部位とが直接接続されていることを意味する。

【００５２】

ＩＲＡＫ－Ｌ－ＤＳＭ（Ａ）。

【００５３】

本明細書で使用される場合、「場合により置換されている」という語句は、「置換または非置換」という語句と互換的に使用される。概して、「場合により置換されている」という用語は、所定の構造中の水素ラジカルを、規定の置換基のラジカルで置き換えることを指す。特定の置換基は、化合物及びその例の定義及び説明に記載されている。別段の記載がない限り、場合により置換されている基は、その基の置換可能な位置の各々に置換基を有していてもよく、任意の所定の構造中の２つ以上の位置が規定の基から選択される２つ以上の置換基で置換され得る場合、その置換基は、すべての位置で同じであっても異なっていてもよい。

【００５４】

別段の規定がない限り、「本開示の化合物」という用語は、式（Ａ）の化合物、ならびにすべての立体異性体（ジアステレオ異性体及びエナンチオマーを含む）、回転体、互変異性体、同位体標識化合物（重水素置換を含む）、及び固有に形成された部位（例えば、多形、溶媒和物及び／または水和物）を指す。塩を形成することが可能な部位が存在する場合、塩、特に薬学的に許容される塩も含まれる。

【００５５】

本明細書に記載される化合物及び中間体は、化合物そのものとして単離及び使用され得る。あるいは、塩を形成することが可能な部位が存在する場合、化合物または中間体がその対応する塩として単離及び使用されてもよい。本明細書で使用される場合、「塩（ｓａｌｔ）」または「塩（ｓａｌｔｓ）」という用語は、本開示の化合物の酸付加塩または塩基付加塩を指す。「塩」には、特に「薬学的な許容される塩」が含まれる。

【００５６】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本開示の化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、かつ典型的には生物学的にもその他の点でも望ましくないものではない塩を指す。多くの場合、本開示の化合物は、アミノ基及び／またはカルボキシル基またはそれらと同様の基の存在により酸及び／または塩基の塩を形成することが可能である。

【００５７】

薬学的に許容される酸付加塩は、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物塩／臭化水素酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロルテオフィロン酸塩（ｃｈｌｏｒｔｈｅｏｐｈｙｌｌｏｎａｔｅ）、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクツロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩及びトリフルオロ酢酸塩など、無機酸及び有機酸を用いて形成することができる。

【００５８】

塩を誘導できる無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が挙げられる。

【００５９】
塩を誘導できる有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸等が挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基を用いて形成され得る。
【００６０】
塩を誘導できる無機塩基としては、例えば、アンモニウム塩及び周期表の第Ｉ列～第ＸＩＩ列の金属が挙げられる。ある特定の実施形態において、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、及び銅に由来し、特に好適な塩には、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩が含まれる。
【００６１】
塩を誘導できる有機塩基としては、例えば第一級、第二級及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂等が挙げられる。ある特定の有機アミンは、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート（ｃｈｏｌｉｎａｔｅ）、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン及びトロメタミンを含む。
【００６２】
塩は、塩基性部位または酸性部位を含有する化合物から従来の化学的方法によって合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸形態を化学量論的量の適切な塩基（例えば、Ｎａ、Ｃａ、Ｍｇ、もしくはＫ水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩等）と反応させることによって、またはこれらの化合物の遊離塩基形態を化学量論的量の適切な酸と反応させることによって調製することができる。そのような反応は、典型的に、水中もしくは有機溶媒中、またはそれら２つの混合物中で行われる。概して、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体の使用は、実行可能な場合に望ましい。追加の好適な塩のリストは、例えば、「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ」，２０ｔｈ ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，（１９８５）、及び「Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｕｓｅ」ｂｙ Ｓｔａｈｌ ａｎｄ Ｗｅｒｍｕｔｈ（Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，Ｗｅｉｎｈｅｉｍ，Ｇｅｒｍａｎｙ，２００２）に見出すことができる。
【００６３】
いくつかの実施形態では、本開示は、重水素化された化合物を提供し、その場合、水素に占有されているいずれかまたは複数の位置が、重水素の天然存在度を超える重水素による濃縮を含むことができる。例えば、１つ以上の水素原子は、０．０１５％である重水素の天然存在度よりも、少なくとも３３４０倍多い存在度の重水素で置き換えられる（すなわち、少なくとも５０．１％の重水素の組み込み）、少なくとも３５００倍多い存在度の重水素で置き換えられる（指定の各重水素原子で５２．５％の重水素の組み込み）、少なくとも４０００倍多い存在度の重水素で置き換えられる（６０％の重水素の組み込み）、少なくとも４５００倍多い存在度の重水素で置き換えられる（６７．５％の重水素の組み込み）、少なくとも５０００倍多い存在度の重水素で置き換えられる（７５％重水素）、少なくとも５５００倍多い存在度の重水素で置き換えられる（８２．５％の重水素の組み込み）、少なくとも６０００倍多い存在度の重水素で置き換えられる（９０％の重水素の組み込み）、少なくとも６３３３．３倍多い存在度の重水素で置き換えられる（９５％の重水素の組み込み）、少なくとも６４６６．７倍多い存在度の重水素で置き換えられる（９７％の重水素の組み込み）、少なくとも６６００倍多い存在度の重水素で置き換えられる（９９％の重水素の組み込み）、または少なくとも６６３３．３倍多い存在度の重水素で置き換えられる（９９．５％の重水素の組み込み）。

【００６４】
一実施形態では、水素は、全位置にその天然存在度で存在する。
【００６５】
同位体標識された式（Ａ）の化合物は、概して、当業者に公知の従来の技術によって、または、以前に用いられた標識されていない試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を使用して、付随する実施例及び調製物に記載されるものに類似したプロセスによって調製され得る。
【００６６】
本開示に係る薬学的に許容される溶媒和物は、結晶化の溶媒が同位体的に置換され得るもの、例えばD_2O、d_6－アセトン、d_6－ＤＭＳＯを含む。
【００６７】
本開示の化合物がキラル中心を含有する場合があり、したがって異なる立体異性形態で存在し得ることは、当業者には認識されるであろう。本明細書で使用される場合、「光学異性体」または「立体異性体」という用語は、本開示の所定の化合物について存在し得る様々な立体異性体構成のいずれかを指す。置換基が炭素原子のキラル中心で結合し得ることは理解されている。したがって、本開示は、化合物のエナンチオマー、ジアステレオマー、またはラセミ体を含む。
【００６８】
「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である一対の立体異性体である。一対のエナンチオマーの１：１混合物は、「ラセミ」混合物である。この用語は、適切な場合のラセミ混合物を指定するために使用される。本開示の化合物の立体化学を指定する際、２つのキラル中心の相対配置及び絶対配置が既知である単一の立体異性体は、従来のＲＳ系を使用して指定され（例えば、（１Ｓ，２Ｓ））、相対配置は既知であるが絶対配置が未知である単一の立体異性体は、星印を用いて指定され（例えば、（１Ｒ＊，２Ｒ＊））、ラセミ体は２文字で指定される（例えば、（１Ｒ，２Ｒ）及び（１Ｓ，２Ｓ）のラセミ混合物としての（１ＲＳ，２ＲＳ）、（１Ｒ，２Ｓ）及び（１Ｓ，２Ｒ）のラセミ混合物としての（１ＲＳ，２ＳＲ））。
【００６９】
「ジアステレオ異性体」は、少なくとも２個の不斉原子を有するが、互いの鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学は、Ｃａｈｎ－Ｉｎｇｏｌｄ－Ｐｒｅｌｏｇ　Ｒ－Ｓ系に従って規定される。化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素での立体化学は、ＲまたはＳのいずれかにより規定され得る。絶対配置が未知である分割化合物は、それらがナトリウムＤ線の波長において平面偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性）に応じて（＋）または（－）と指定され得る。あるいは、分割化合物は、キラルＨＰＬＣを介して対応するエナンチオマー／ジアステレオマーに対するそれぞれの保持時間によって定義され得る。
【００７０】
本明細書に記載されるある特定の化合物は、１つ以上の不斉中心または軸を含有し、したがって、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び絶対立体化学の観点から（Ｒ）－または（Ｓ）－と定義され得る他の立体異性形態を生じ得る。
【００７１】
別段の規定がない限り、本開示の化合物は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態及び中間体混合物を含む、そのような可能性のある立体異性体をすべて含むことを意図する。光学活性のある（Ｒ）立体異性体及び（Ｓ）立体異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製されるか、または従来の技術を使用して分割される（例えば、良好な分離を達成するのに適切な溶媒または溶媒混合物を使用して、ＤＡＩＣＥＬ　Ｃｏｒｐ．から入手可能なＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）及びＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）などのキラルＳＦＣまたはＨＰＬＣクロマトグラフィーカラムで分離される）場合がある。化合物が二重結合を含有する場合、置換基はＥ配置またはＺ配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含有する場合、シクロアルキル置換基は、シス配置またはトランス

配置を有し得る。すべての互変異性型も含まれることが意図されている。
【００７２】
本明細書で使用される場合、「阻害する」、「阻害」または「阻害すること」という用語は、所定の状態、症状、もしくは障害、もしくは疾患の低減もしくは抑制、または生物学的活性もしくはプロセスのベースライン活性の有意な減少を指す。
【００７３】
本明細書で使用される場合、「患者」、「対象」または「個体」は、互換的に使用され、ヒトまたは非ヒト動物のいずれかを指す。この用語には、ヒトなどの哺乳動物が含まれる。典型的には、動物は哺乳動物である。対象はまた、例えば、霊長動物（例えば、男性または女性のヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚、鳥類等を指す。ある特定の実施形態において、対象は、霊長動物である。好ましくは、対象は、ヒトである。
【００７４】
「薬学的に許容される」という語句は、物質、組成物、または剤形が、製剤に含まれる他の成分及び／またはそれを用いて処置される哺乳動物と、化学的及び／または毒物学的に適合しなければならないことを示す。
【００７５】
本明細書で使用される場合、何らかの疾患または障害についての「処置する」、「処置すること」または「処置」という用語は、疾患、状態、または障害に対抗することを目的とした患者の管理及びケアを指し、症状もしくは合併症の発症を防止するための本開示の化合物の投与、症状もしくは合併症の軽減、または疾患、状態もしくは障害の排除を含む。
【００７６】
本明細書で使用される場合、「脳卒中」という用語は、当技術分野で通常受け入れられる意味を有する。この用語は、原因にかかわらず、血流不良に関連する神経異常の発生を広く指し得る。可能性のある原因は、血栓症、出血及び塞栓症を含むが、これらに限定されない。「虚血性脳卒中」という用語は、より具体的に、限定された範囲のものであり、かつ血流の閉塞によって引き起こされる脳卒中の一種を指す。
【００７７】
本明細書で使用される場合、対象が処置「を必要とする」というのは、そのような対象（好ましくはヒト）が、そのような処置から生物学的に、医学的に、または生活の質において利益を得る場合である。
【００７８】
本明細書で使用される場合、「共投与」という用語は、個体の血液中の２種の活性剤の存在を指す。共投与される活性剤は、同時または逐次的に送達することができる。
【００７９】
「併用療法」または「と組み合わせて」または「薬学的組み合わせ」という用語は、本開示で記載される治療的状態または障害を処置するための２つ以上の治療剤の投与を指す。そのような投与は、一定比率の活性成分を有する単一のカプセルのような、これらの治療剤の実質的に同時の共投与を包含する。あるいは、そのような投与は、各活性成分用の複数の容器または別個の容器（例えば、カプセル、粉末、及び液体）における共投与を包含する。粉末及び／または液体は、投与前に所望の用量まで再構成または希釈することができる。さらに、そのような投与は、特定の時間制限なしに、互いの前に、同時に、または逐次的に投与される各種類の治療剤の使用も包含する。いずれの場合も、処置レジメンは、本明細書に記載される状態または障害の処置において薬物の組み合わせの有益な効果を提供する。
【００８０】
ＩＩ．本開示の化合物
本開示の化合物は、Ｅ３リガーゼ（例えば、セレブロンタンパク質）に結合し得る分解シグナル伝達部位（ＤＳＭ）と、ＩＲＡＫ結合またはターゲティング部位と、場合により

、ＤＳＭをＩＲＡＫ結合またはターゲティング部位に共有結合させるリンカーとを含む。

【００８１】

第１の実施形態において、本開示の化合物は、式（Ａ）：

ＩＲＡＫ－Ｌ－ＤＳＭ（Ａ）

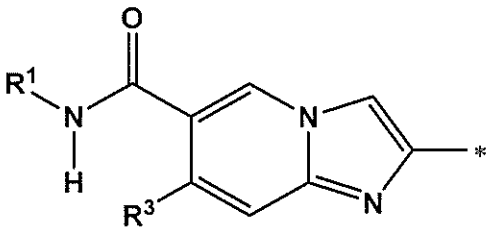
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、ここで、式（Ａ）のＩＲＡＫ、Ｌ、及びＤＳＭ部分は、上記の第１の態様に記載のとおりである。いくつかの実施形態では、式（Ａ）のＤＳＭ、ＩＲＡＫ及びリンカー部分は、以下に記載のとおりである。

【００８２】

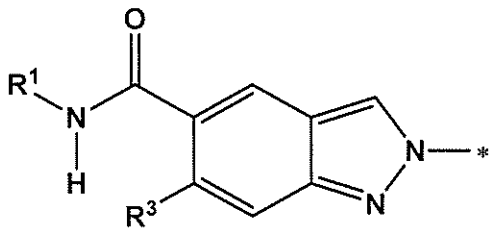
Ａ．ＩＲＡＫ４結合またはターゲティング部位

本開示の第２の実施形態では、式（Ａ）の化合物について、ＩＲＡＫは、式（ＩＡ）もしくは（ＩＢ）：

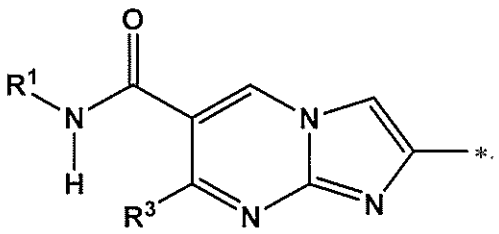
【化８】



（ＩＡ）



（ＩＢ）、



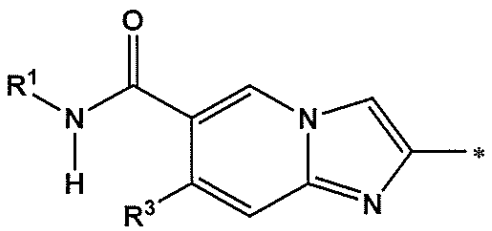
（ＩＣ）

によって表されるＩＲＡＫ４結合部位、またはその薬学的に許容される塩であり、他の可変要素の定義は、第１の実施形態で定義されているとおりである。

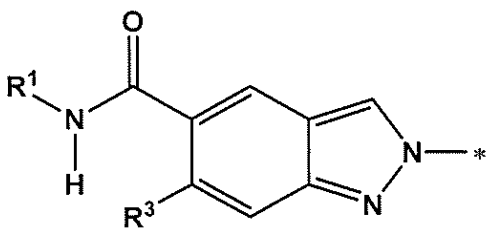
【００８３】

本開示の第３の実施形態では、式（Ａ）の化合物について、ＩＲＡＫは、式（ＩＡ）もしくは（ＩＢ）：

【化９】



（ＩＡ）



（ＩＢ）

によって表されるＩＲＡＫ４結合部位、またはその薬学的に許容される塩であり、他の可変要素の定義は、第１の実施形態で定義されているとおりである。

【００８４】

本開示の第４の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に

ついて、ＩＲＡＫは、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、または（ＩＣ）のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、R^1は、１～３個のR^5で場合により置換されているフェニル、１～２個の窒素原子を有する５員または６員のヘテロアリールであって、１～３個のR^5で場合により置換されている前記ヘテロアリール、酸素及び窒素から独立的に選択される１～２個のヘテロ原子を有する５員または６員の部分的または完全に飽和した複素環であって、１～３個のR^5で場合により置換されていてもよい前記複素環、ならびに１、２または３個の窒素原子を有する９～１０員の二環式ヘテロアリールであって、１～３個のR^5で場合により置換されている前記環系から選択され、他の可変要素の定義は、第１、第２、または第３の実施形態で定義されているとおりである。

【００８５】

本開示の第５の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、または（ＩＣ）のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、R^1は、１～２個のR^5で場合により置換されているフェニル、１～２個のR^5で場合により置換されているピラゾール、１～２個のR^5で場合により置換されているピリジン、１～２個のR^5で場合により置換されているピリドン、１～２個のR^5で場合により置換されているピリミジン、及び１～２個のR^5で場合により置換されているピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジンから選択され、他の可変要素の定義は、第１、第２、または第３の実施形態で定義されているとおりである。

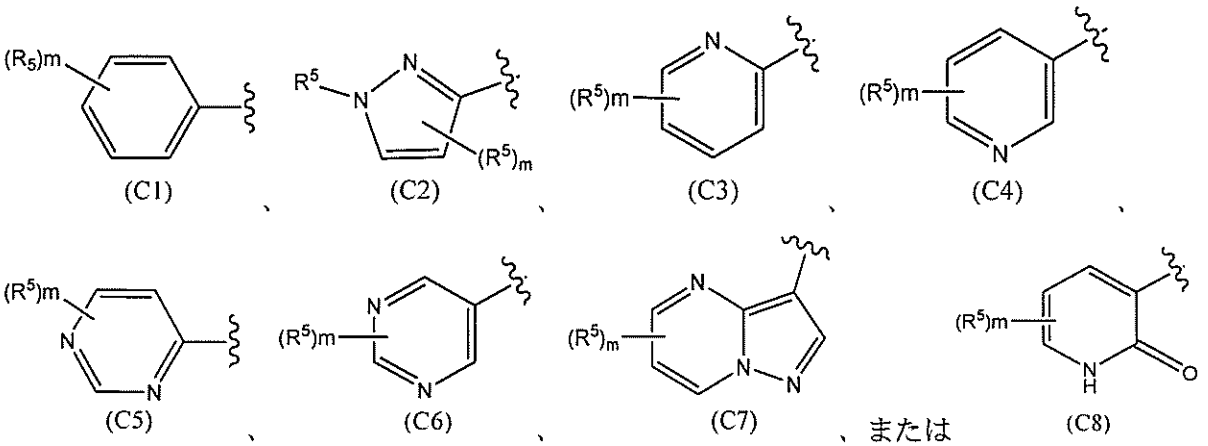
【００８６】

本開示の第６の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、または（ＩＣ）のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、R^1は、１～２個のR^5で場合により置換されているフェニル、１～２個のR^5で場合により置換されているピラゾール、１～２個のR^5で場合により置換されているピリジン、１～２個のR^5で場合により置換されているピリミジン、及び１～２個のR^5で場合により置換されているピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジンから選択され、他の可変要素の定義は、第１、第２、または第３の実施形態で定義されているとおりである。

【００８７】

本開示の第７の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、または（ＩＣ）のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、R^1は、次式：

【化１０】

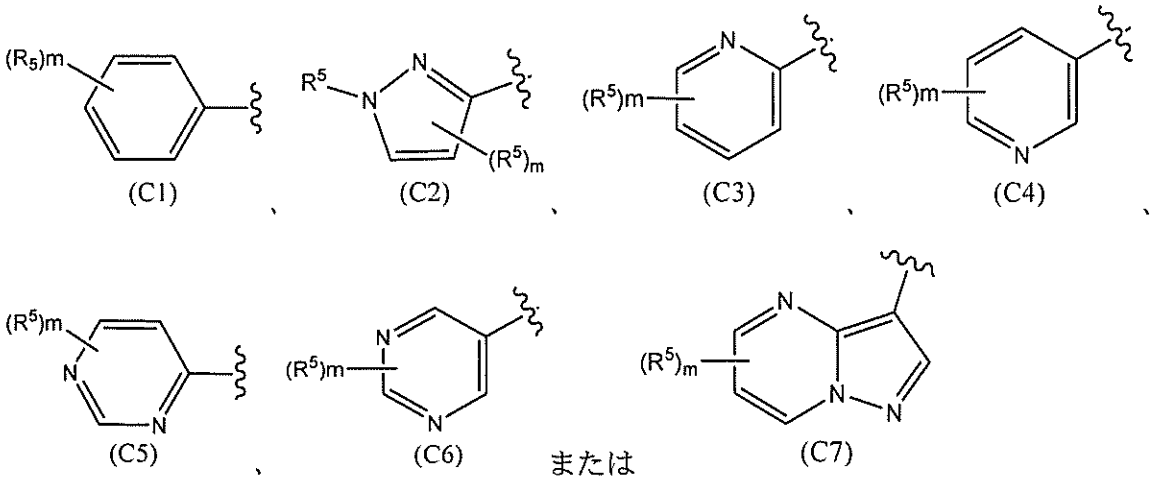


のうちの１つによって表され、ｍは、０、１、または２であり、他の可変要素の定義は、第１、第２、または第３の実施形態で定義されているとおりである。

【００８８】

本開示の第８の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、または（ＩＣ）のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、Ｒ^{1}は、次式：

【化１１】

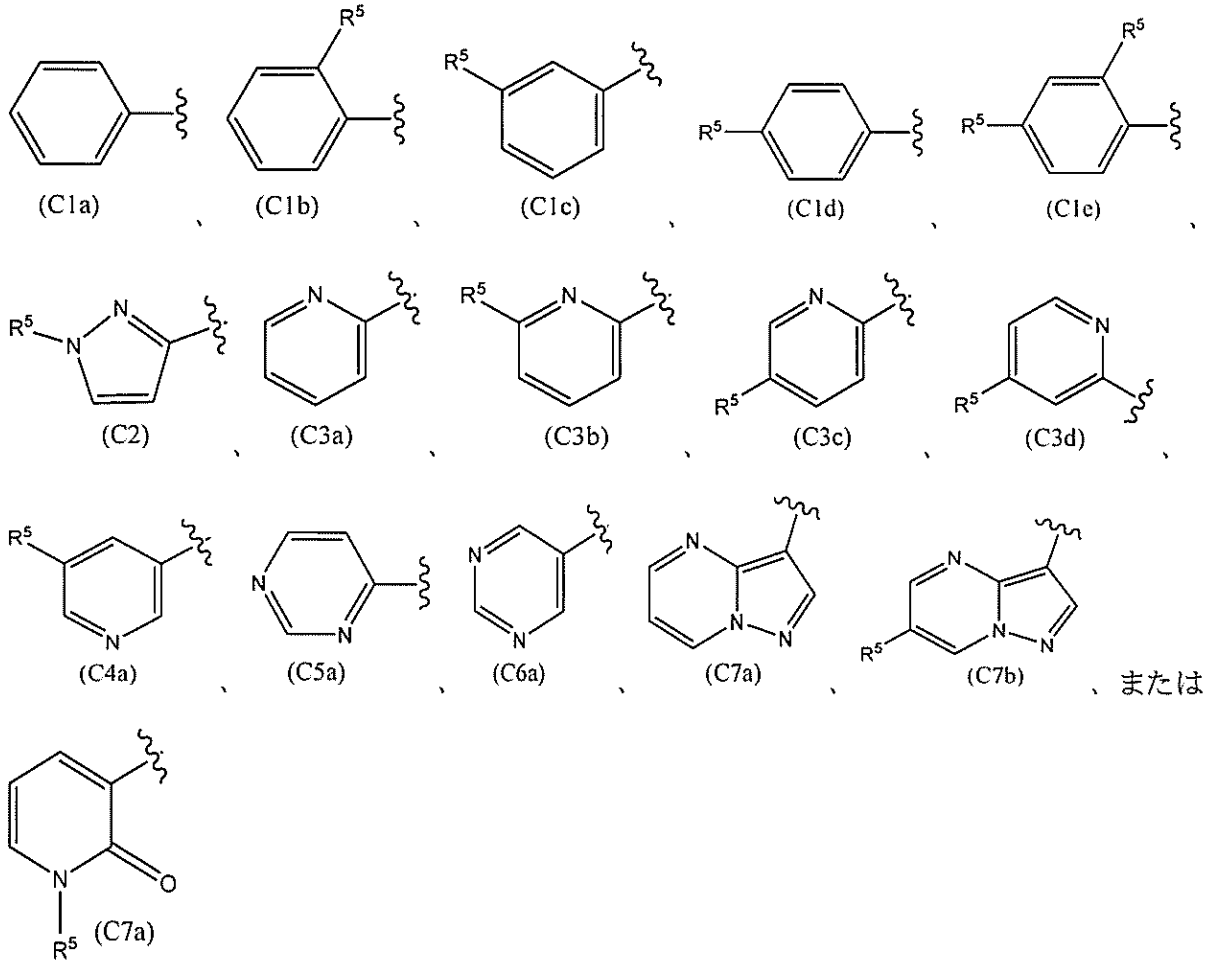


のうちの１つによって表され、ｍは、０、１、または２であり、他の可変要素の定義は、第１、第２、または第３の実施形態で定義されているとおりである。

【００８９】

本開示の第９の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、または（ＩＣ）のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、Ｒ^{1}は、次式：

【化１２】

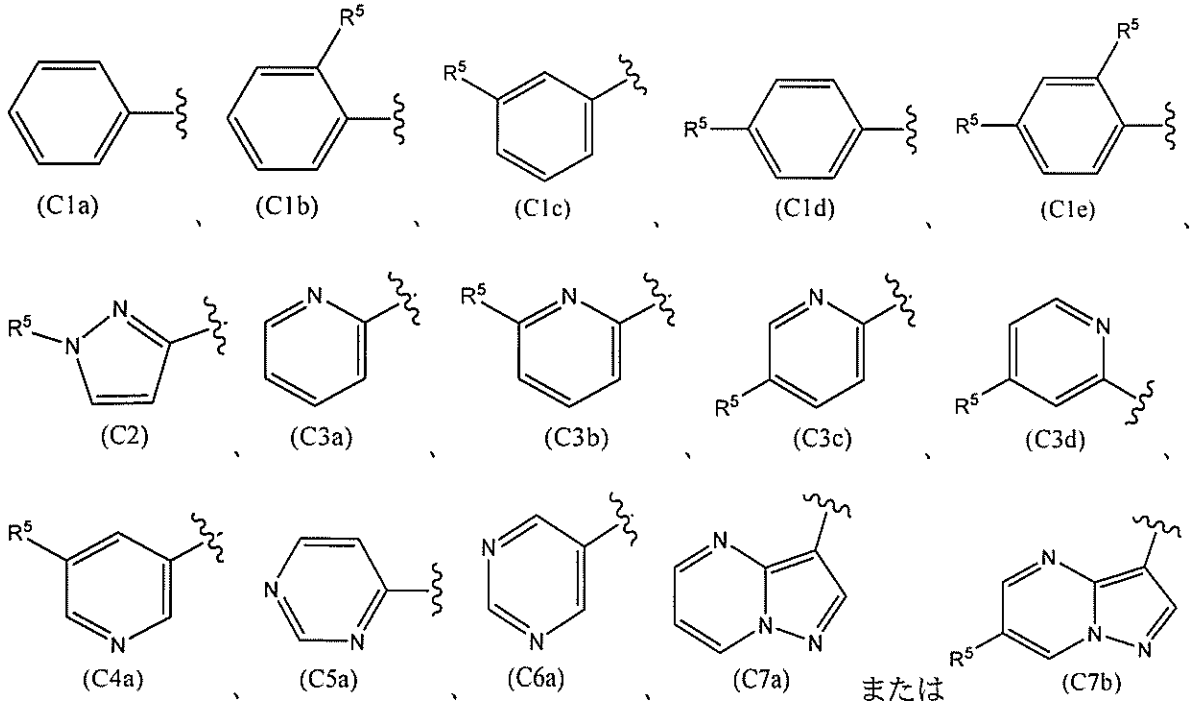


のうちの１つによって表され、他の可変要素の定義は、第１、第２、または第３の実施形態で定義されているとおりである。

【００９０】

本開示の第１０の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、または（ＩＣ）のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、Ｒ^{1}は、次式：

【化１３】

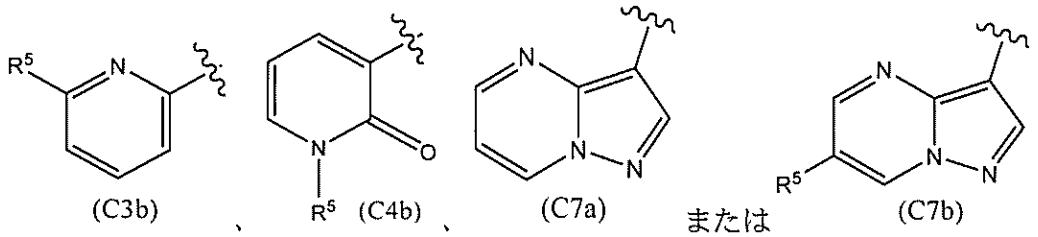


のうちの１つによって表され、他の可変要素の定義は、第１、第２、または第３の実施形態で定義されているとおりである。

【００９１】

本開示の第１１の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、または（ＩＣ）のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、R^1は、次式：

【化１４】

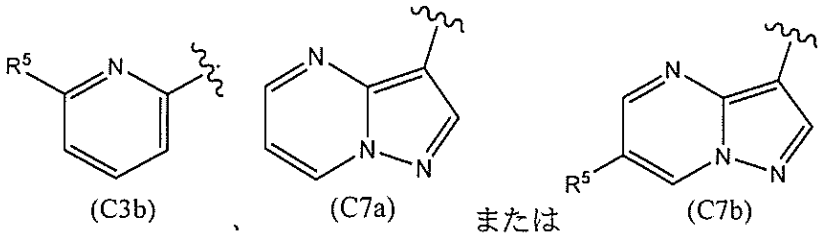


のうちの１つによって表され、他の可変要素の定義は、第１、第２、または第３の実施形態で定義されているとおりである。

【００９２】

本開示の第１２の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、または（ＩＣ）のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、R^1は、次式：

【化１５】



のうちの１つによって表され、他の可変要素の定義は、第１、第２、または第３の実施形態で定義されているとおりである。

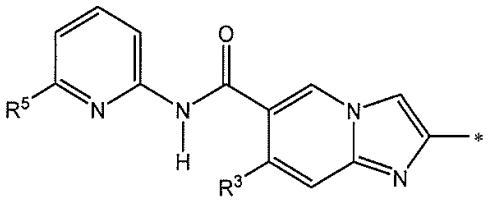
【００９３】

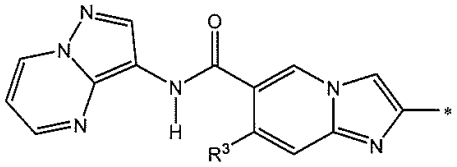
本開示の第１３の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、または（ＩＣ）のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、R^2は、水素であり、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、または第１２の実施形態で定義されているとおりである。

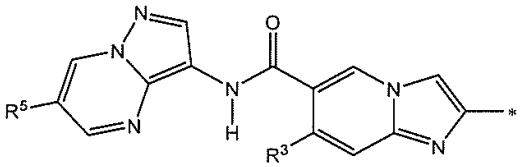
【００９４】

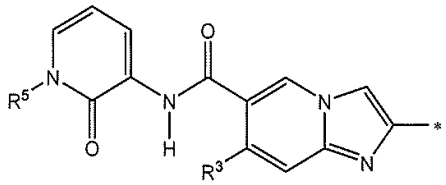
本開示の第１４の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、次式：

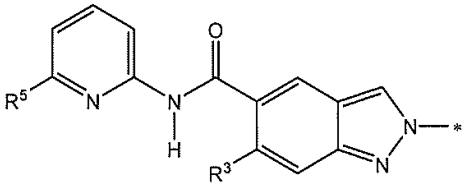
【化１６】

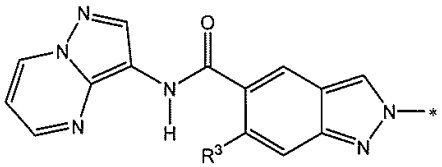

（ＩＡ－１）、

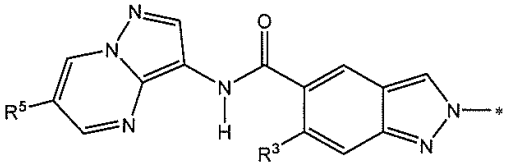

（ＩＡ－２）、

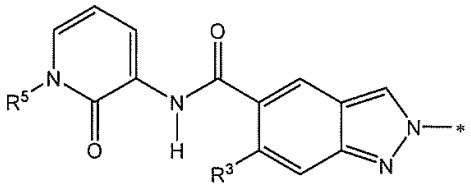

（ＩＡ－３）、

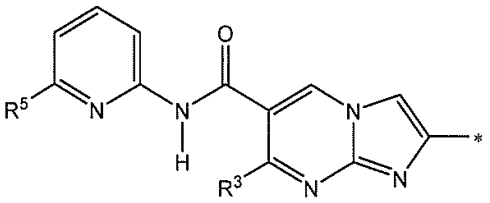

（ＩＡ－４）、

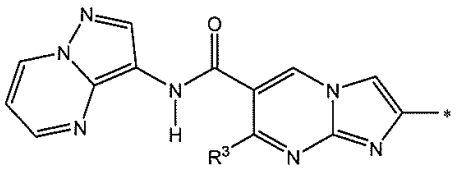

（ＩＢ－１）、

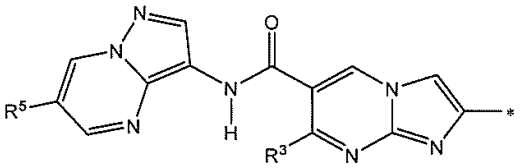

（ＩＢ－２）、


（ＩＢ－３）、

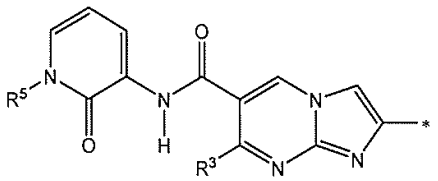

（ＩＢ－４）、


（ＩＣ－１）、


（ＩＣ－２）、


（ＩＣ－３）、

または

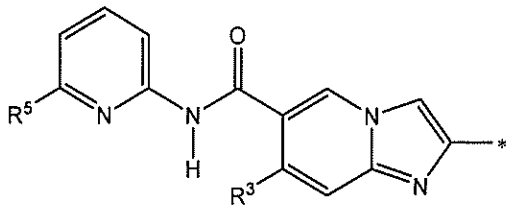

（ＩＣ－４）

のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、他の可変要素の定義は、第１の実施形態で定義されているとおりである。

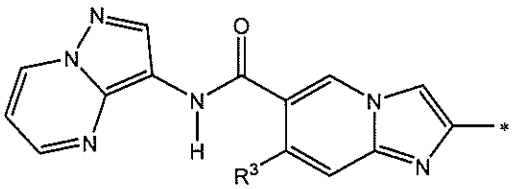
【００９５】

本開示の第１５の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、次式：

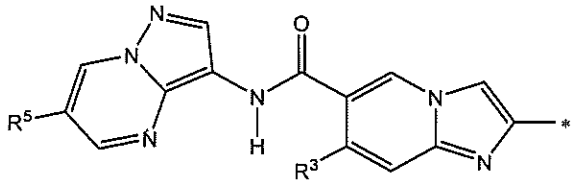
【化１７】



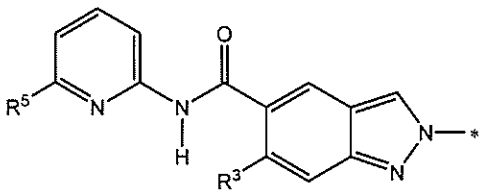
（ＩＡ－１）、



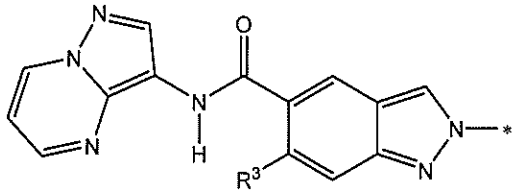
（ＩＡ－２）、



（ＩＡ－３）、

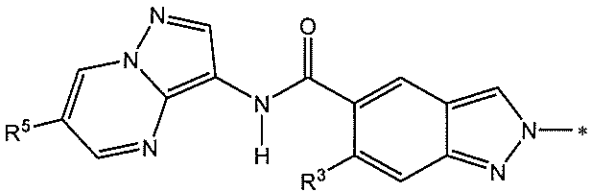


（ＩＢ－１）、



（ＩＢ－２）

または



（ＩＢ－３）

のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、他の可変要素の定義は、第１の実施形態で定義されているとおりである。

【００９６】

本開示の第１６の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＣ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＡ－３）、（ＩＡ－４）、（ＩＢ－１）、（ＩＢ－２）、（ＩＢ－３）、（ＩＢ－４）、（ＩＣ－１）、（ＩＣ－２）、（ＩＣ－３）、または（ＩＣ－４）のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、R^3は、C_{1-4}アルキルまたは－OR^6であり、C_{1-4}アルキルは、少なくとも１つのハロゲンで場合により置換されており、R^6は、C_{1-5}アルキルであり、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、または第１５の実施形態で定義されているとおりである。

【００９７】

本開示の第１７の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＣ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＡ－３）、（ＩＡ－４）、（ＩＢ－１）、（ＩＢ－２）、（ＩＢ－３）、（ＩＢ－４）、（ＩＣ－１）、（ＩＣ－２）、（ＩＣ－３）、または（ＩＣ－４）のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、R^3は、－CF_3または－Ｏ－ＣＨ（CH_3）$_2$であり、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、または第１５の実施形態で定義されているとおりである。

【００９８】

本開示の第１８の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＣ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＡ－３）、（ＩＡ－４）、（ＩＢ－１）、（ＩＢ－２）、（ＩＢ－３）、（ＩＢ－４）、（ＩＣ－１）、（ＩＣ－２）、（ＩＣ－３）、または（ＩＣ－４）のうち

の１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、R^3は、－Ｏ－ＣＨ（CH_3）$_2$であり、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、または第１５の実施形態で定義されているとおりである。

【００９９】

本開示の第１９の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＣ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＡ－３）、（ＩＡ－４）、（ＩＢ－１）、（ＩＢ－２）、（ＩＢ－３）、（ＩＢ－４）、（ＩＣ－１）、（ＩＣ－２）、（ＩＣ－３）、または（ＩＣ－４）のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、R^5は、各存在について、C_{1-4}アルキル、ハロゲン、C_{1-4}ハロアルキル、及びC_{3-4}シクロアルキルから独立的に選択され、前記C_{3-4}シクロアルキルは、１個のハロで場合により置換されており、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、または第１８の実施形態で定義されているとおりである。

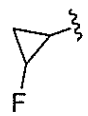
【０１００】

本開示の第２０の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＣ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＡ－３）、（ＩＡ－４）、（ＩＢ－１）、（ＩＢ－２）、（ＩＢ－３）、（ＩＢ－４）、（ＩＣ－１）、（ＩＣ－２）、（ＩＣ－３）、または（ＩＣ－４）のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、R^5は、各存在について、C_{1-4}アルキル、ハロゲン、及びC_{1-4}ハロアルキルから独立的に選択され、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、または第１８の実施形態で定義されているとおりである。

【０１０１】

本開示の第２１の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＣ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＡ－３）、（ＩＡ－４）、（ＩＢ－１）、（ＩＢ－２）、（ＩＢ－３）、（ＩＢ－４）、（ＩＣ－１）、（ＩＣ－２）、（ＩＣ－３）、または（ＩＣ－４）のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、R^5は、各存在について、－CH_3、－CHF_2、－CF_3、Ｆ、シクロプロピル、及び

【化１８】

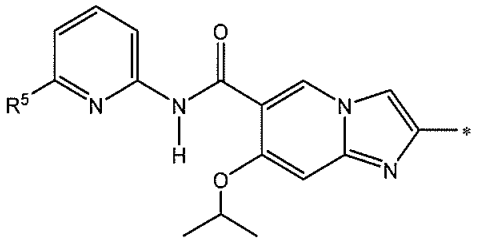


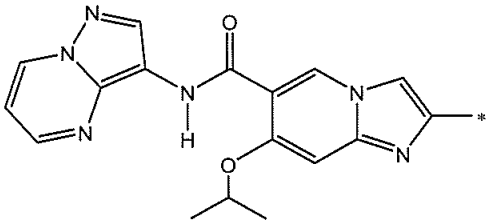
から独立的に選択され、他の可変要素の定義は、第１９または第２０の実施形態で定義されているとおりである。

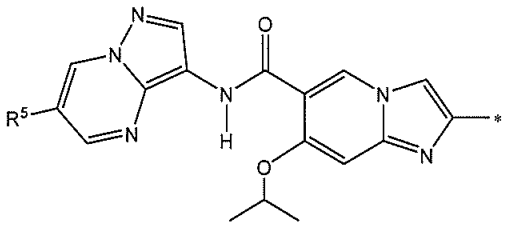
【０１０２】

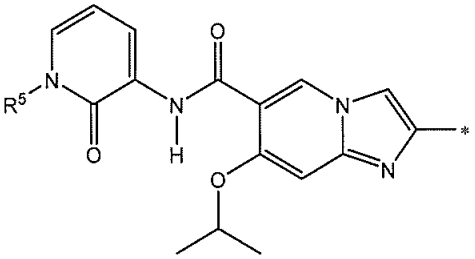
本開示の第２２の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＣ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＡ－３）、（ＩＡ－４）、（ＩＢ－１）、（ＩＢ－２）、（ＩＢ－３）、（ＩＢ－４）、（ＩＣ－１）、（ＩＣ－２）、（ＩＣ－３）、または（ＩＣ－４）のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、R^5は、各存在について、－CH_3、－CHF_2、－CF_3、及びＦから独立的に選択され、他の可変要素の定義は、第１９または第２０の実施形態で定義されているとおりである。

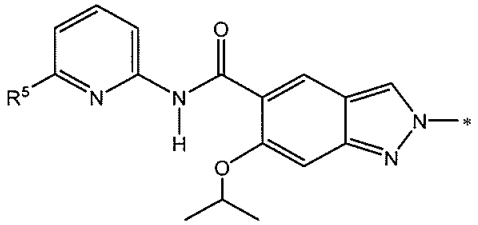
【０１０３】
本開示の第２３の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、次式：
【化１９－１】

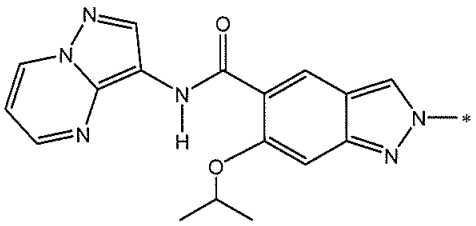

（ＩＡ－１ａ）、

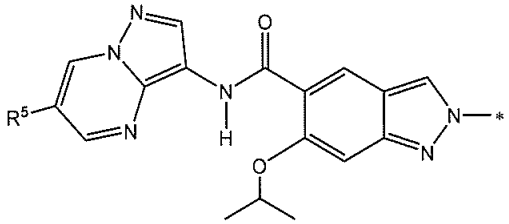

（ＩＡ－２ａ）、

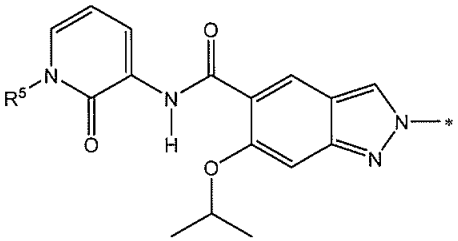

（ＩＡ－３ａ）、

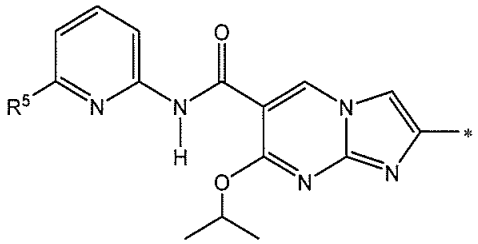

（ＩＡ－４ａ）、

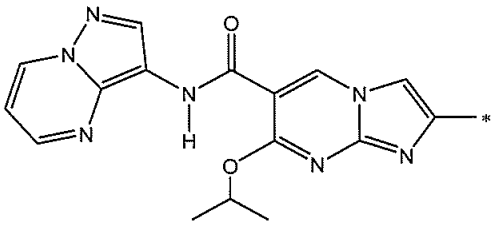

（ＩＢ－１ａ）、


（ＩＢ－２ａ）、

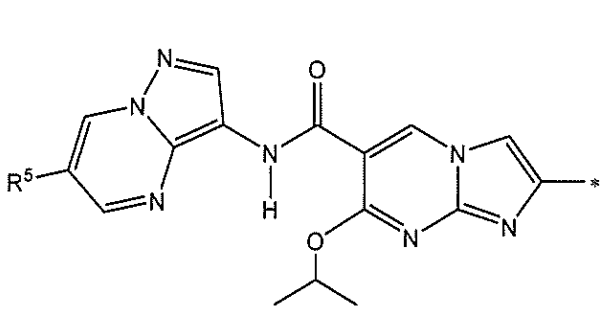

（ＩＢ－３ａ）、


（ＩＢ－４ａ）、

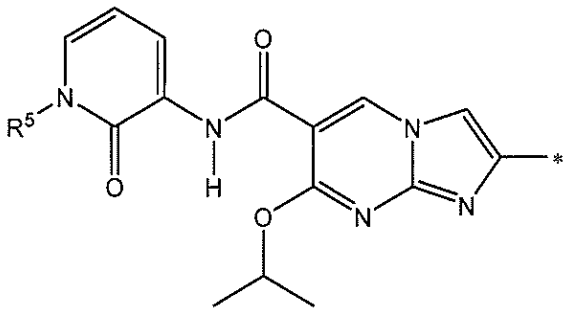

（ＩＣ－１ａ）、


（ＩＣ－２ａ）、

【化１９－２】



（ＩＣ－３ａ）、



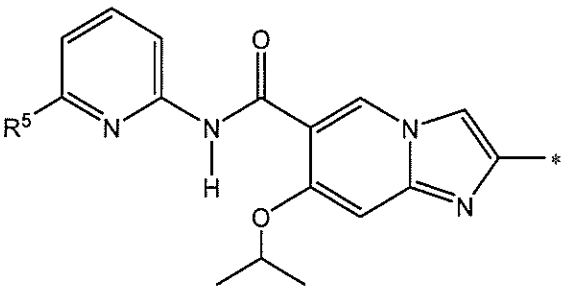
（ＩＣ－４ａ）

のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、Ｒ^{5}は、Ｃ$_{1-3}$アルキルまたはＣ$_{1-3}$ハロアルキルまたはＣ$_{3-4}$シクロアルキルであり、前記Ｃ$_{3-4}$シクロアルキルは、１個のハロで場合により置換されており、他の可変要素の定義は、第１の実施形態で定義されているとおりである。

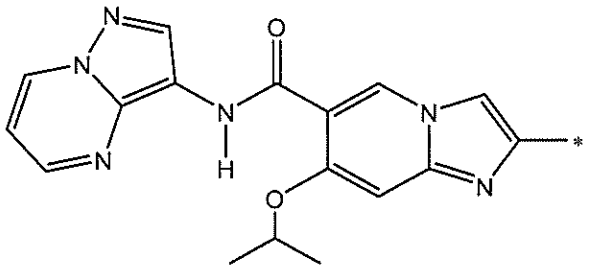
【０１０４】

本開示の第２４の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、次式：

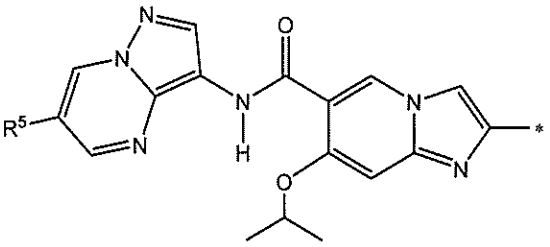
【化２０】



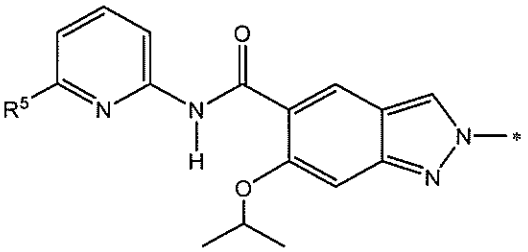
（ＩＡ－１ａ）、



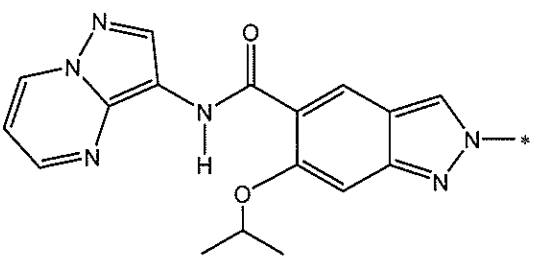
（ＩＡ－２ａ）、



（ＩＡ－３ａ）、

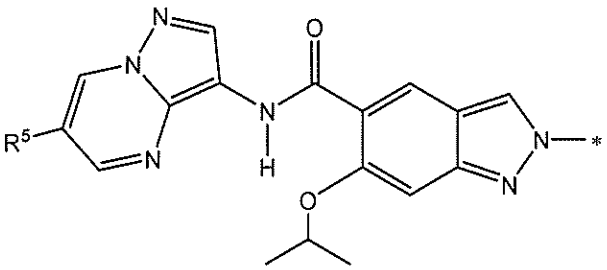


（ＩＢ－１ａ）、



（ＩＢ－２ａ）

または



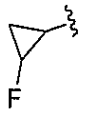
（ＩＢ－３ａ）

のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、R^5は、C_{1-3}アルキルまたはC_{1-3}ハロアルキルであり、他の可変要素の定義は、第１の実施形態で定義されているとおりである。

【０１０５】

本開示の第２５の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、式（ＩＡ－１ａ）、（ＩＡ－２ａ）、（ＩＡ－３ａ）、（ＩＡ－４ａ）、（ＩＢ－１ａ）、（ＩＢ－２ａ）、（ＩＢ－３ａ）、（ＩＢ－４ａ）、（ＩＣ－１ａ）、（ＩＣ－２ａ）、（ＩＣ－３ａ）、または（ＩＣ－４ａ）のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、R^5は、CH_3、CHF_2、CF_3、シクロプロピル、または

【化２１】



であり、他の可変要素の定義は、第２３または第２４の実施形態で定義されているとおりである。

【０１０６】

本開示の第２６の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＩＲＡＫは、式（ＩＡ－１ａ）、（ＩＡ－２ａ）、（ＩＡ－３ａ）、（ＩＡ－４ａ）、（ＩＢ－１ａ）、（ＩＢ－２ａ）、（ＩＢ－３ａ）、（ＩＢ－４ａ）、（ＩＣ－１ａ）、（ＩＣ－２ａ）、（ＩＣ－３ａ）、または（ＩＣ－４ａ）のうちの１つによって表されるＩＲＡＫ４結合部位であり、式中、R^5は、CH_3、CHF_2、またはCF_3であり、他の可変要素の定義は、第２３または第２４の実施形態で定義されているとおりである。

【０１０７】

Ｂ．分解シグナル伝達部位（ＤＳＭ）

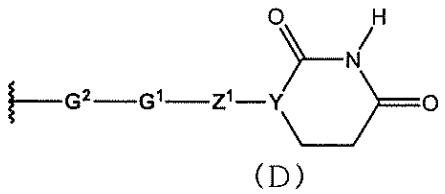
式（Ａ）の化合物またはその薬学的に許容される塩における分解シグナル伝達部位（ＤＳＭ）は、Ｅ３ユビキチンリガーゼ（例えば、セレブロンタンパク質）に結合する好適な部位、例えば、「Ｔｒｉｃｙｃｌｉｃ Ｄｅｇｒａｄｅｒｓ ｏｆ Ｉｋａｒｏｓ ａｎｄ Ａｉｏｌｏｓ」と題するＷＯ２０２０／２１０６３０、「Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ｆｏｒ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ」と題するＷＯ２０２０／１８１２３２、「Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ」と題するＷＯ２０２０／１３２５６１、「Ｓｐｉｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ」と題するＷＯ２０１９／２０４３５４、「Ｄｅｇｒａｄｅｒｓ ａｎｄ Ｄｅｇｒｏｎｓ ｆｏｒ Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ」と題するＷＯ２０１９／０９９８６８、「Ｎ／Ｏ－Ｌｉｎｋｅｄ Ｄｅｇｒｏｎｓ ａｎｄ Ｄｅｇｒｏｎｉｍｅｒｓ ｆｏｒ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ」と題するＷＯ２０１８／２３７０２６、「Ａｍｉｎｅ－Ｌｉｎｋｅｄ Ｃ３－Ｇｌｕｔａｒｉｍｉｄｅ Ｄｅｇｒｏｎｉｍｅｒｓ ｆｏｒ Ｔａｒｇｅｔ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ」と題するＷＯ２０１７／１９７０５１、「Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｄｅｇｒｏｎｉｍｅｒｓ ｆｏｒ Ｔａｒｇｅｔ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ」と題するＷＯ２０１７／１９７０５５、「Ｓｐｉｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｄｅｇｒｏｎｉｍｅｒｓ ｆｏｒ Ｔａｒｇｅｔ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ」と題するＷＯ２０１７／１９７０３６、「Ｃ３－Ｃａｒｂｏｎ Ｌｉｎｋｅｄ Ｇｌｕｔａｒｉｍｉｄｅ Ｄｅｇｒｏｎｉｍｅｒｓ ｆｏｒ Ｔａｒｇｅｔ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ」と題するＷＯ２０１７／１９７０４６、及び「Ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ Ｄｅｇｒｏｎｉｍｅｒｓ ｆｏｒ Ｔａｒｇｅｔ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｇｒ

ａｄａｔｉｏｎ」と題するＷＯ２０１７／１９７０５６に記載されているデグロンまたはＥ３ユビキチンリガーゼの結合部位またはターゲティング部位であり得る。使用することができる他の分解シグナル伝達部位またはＥ３ユビキチンリガーゼ結合部位もしくはターゲティング部位は、ＷＯ２０１５／１６０８４５、ＷＯ２０１６／１０５５１８、ＷＯ２０１６／１１８６６６、ＷＯ２０１６／１４９６６８、ＷＯ２０１６／１９７０３２、ＷＯ２０１６／１９７１１４、ＷＯ２０１７／００７６１２、ＷＯ２０１７／０１１３７１、ＷＯ２０１７／０１１５９０、ＷＯ２０１７／０３０８１４、ＷＯ２０１７／０４６０３６、ＷＯ２０１７／１７６７０８、ＷＯ２０１７／１７６９５７、ＷＯ２０１７／１８０４１７、ＷＯ２０１８／０５３３５４、ＷＯ２０１８／０７１６０６、ＷＯ２０１８／１０２０６７、ＷＯ２０１８／１０２７２５、ＷＯ２０１８／１１８５９８、ＷＯ２０１８／１１９３５７、ＷＯ２０１８／１１９４４１、ＷＯ２０１８／１１９４４８、ＷＯ２０１８／１４０８０９、ＷＯ２０１８／１４４６４９、ＷＯ２０１８／１１９４４８、ＷＯ２０１８／２２６５４２、ＷＯ２０１９／０２３５５３、ＷＯ２０１９／１９５２０１、ＷＯ２０１９／１９９８１６、及びＷＯ２０１９／０９９９２６に記載されているものである。上記のＰＣＴ公報の教示全体は、参照により、本明細書に組み込まれる。

【０１０８】

本開示の第２７の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＤＳＭは、式（Ｄ）：

【化２２】



(D)

の分解シグナル伝達部位であり、式中、

【化２３】



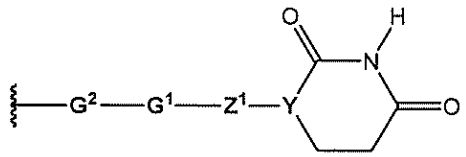
は、リンカーＬへの結合を表し、Ｙは、ＣＲ^{D1}またはＮであり、Ｚ^{1}は、結合、－ＮＲ^{D2}－、－Ｏ－、及び－ＣＨ$_{2}$－から選択され、Ｇ^{1}は、６～１０員のアリール、５～１０員のヘテロアリール、及び部分的に飽和した４～１１員の複素環から選択され、Ｇ^{1}によって表される６～１０員のアリール、５～１０員のヘテロアリール、及び部分的に飽和した４～１１員の複素環は各々、１つ以上（例えば、１～６つ、１～３つ、または１つ、２つ、３つ、４つ、５つもしくは６つ）のＲ^{D3}で場合により置換されており、Ｇ^{2}は、Ｈｅｔ$_{1}$、＊－ＮＲ^{D4}－Ｃ$_{4-6}$シクロアルキル－＊＊、＊－ＮＲ^{D4}－Ｈｅｔ$_{1}$－＊＊、＊－ＮＲ^{D4}－Ｈｅｔ$_{1}$－Ｃ$_{1-4}$アルキル－＊＊、＊－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｃ（Ｒ^{D1}）＝Ｈｅｔ$_{1}$－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｈｅｔ$_{1}$－＊＊、＊－Ｈｅｔ$_{1}$－Ｃ$_{1-6}$アルキル－＊＊、＊－Ｈｅｔ$_{1}$－Ｏ－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｈｅｔ$_{1}$－Ｃ（Ｏ）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－Ｈｅｔ$_{1}$－Ｃ（Ｏ）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル－ＮＨＣ（Ｏ）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＮＲ^{D4}－＊＊、＊－ＮＲ^{D4}－シクロアルキル－＊＊、＊－Ｏ－Ｈｅｔ$_{1}$－＊＊、または＊－ＮＲ^{D4}－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｈｅｔ$_{1}$－＊＊から選択され、＊－は、リンカーＬへの結合を表し、＊＊－は、Ｇ^{1}への結合を表し、Ｈｅｔ$_{1}$は、４～７員の単環式複素環または７～１１員の二環式複素環であり、これらの各々は、１つ以上（例えば、１～６つ、１～３つ、または１つ、２つ、３つ、４つ、５つもしくは６つ）のＲ^{D5}で場合により置換されており、Ｒ^{D1}は、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、またはハロゲンから選択され、Ｒ

R^{D2}は、HまたはC_{1-3}アルキルであり、R^{D3}は、各存在について、H、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}ハロアルキルから独立的に選択され、R^{D4}は、HまたはC_{1-3}アルキルであり、R^{D5}は、各存在について、H、ハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立的に選択され、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、第１８、第１９、第２０、第２１、第２２、第２３、第２４、第２５、または第２６の実施形態で定義されているとおりである。

【０１０９】

本開示の第２８の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＤＳＭは、式（Ｄ）：

【化２４】



（Ｄ）

の分解シグナル伝達部位であり、式中、

【化２５】



は、リンカーＬへの結合を表し、Ｙは、CR^{D1}またはＮであり、Z^1は、結合、－NR^{D2}－、－Ｏ－、及び－CH_2－から選択され、G^1は、６～１０員のアリール、５～１０員のヘテロアリール、及び部分的に飽和した４～１１員の複素環から選択され、G^1によって表される６～１０員のアリール、５～１０員のヘテロアリール、及び部分的に飽和した４～１１員の複素環は各々、１つ以上（例えば、１～６つ、１～３つ、または１つ、２つ、３つ、４つ、５つもしくは６つ）のR^{D3}で場合により置換されており、G^2は、Het_1、＊－NR^{D4}－Het_1－＊＊、＊－NR^{D4}－Het_1－C_{1-4}アルキル－＊＊、＊－C_{1-4}アルキル－Ｃ（R^{D1}）＝Het_1－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル－Het_1－＊＊、＊－Het_1－C_{1-6}アルキル－＊＊、＊－Het_1－Ｏ－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－C_{1-4}アルキル－Het_1－Ｃ（Ｏ）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－Het_1－Ｃ（Ｏ）－＊＊、＊－Ｃ（Ｏ）－フェニル－C_{1-4}アルキル－ＮＨＣ（Ｏ）－＊＊から選択され、＊－は、リンカーＬへの結合を表し、＊＊－は、G^1への結合を表し、Het_1は、４～７員の単環式複素環または７～１１員の二環式複素環であり、これらの各々は、１つ以上（例えば、１～６つ、１～３つ、または１つ、２つ、３つ、４つ、５つもしくは６つ）のR^{D5}で場合により置換されており、R^{D1}は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、またはハロゲンから選択され、R^{D2}は、HまたはC_{1-3}アルキルであり、R^{D3}は、各存在について、Ｈ、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}ハロアルキルから独立的に選択され、R^{D4}は、HまたはC_{1-3}アルキルであり、R^{D5}は、各存在について、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立的に選択され、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、第１８、第１９、第２０、第２１、第２２、第２３、第２４、第２５、または第２６の実施形態で定義されているとおりである。

【０１１０】

本開示の第２９の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩

について、ＤＳＭは、式（Ｄ）の分解シグナル伝達部位であり、式中、Ｈｅｔ$_1$は、１個もしくは２個の窒素原子を含有する４～７員の単環式飽和複素環、または１個もしくは２個の窒素原子を含有する７～８員の飽和スピロ二環式複素環であり、これらの各々は、１個または２個のＲ^{D5}で場合により置換されており、他の可変要素の定義は、第２７または第２８の実施形態で定義されているとおりである。

【０１１１】

本開示の第３０の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＤＳＭは、式（Ｄ）の分解シグナル伝達部位であり、式中、Ｈｅｔ$_1$は、ピペリジン、ピペラジン、１，４－ジアゼパン、モルホリン、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン、２，５－ジアザスピロ［３．４］オクタン、２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン、または２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタンであり、これらの各々は、１個または２個のＲ^{D5}で場合により置換されており、他の可変要素の定義は、第２７または第２８の実施形態で定義されているとおりである。

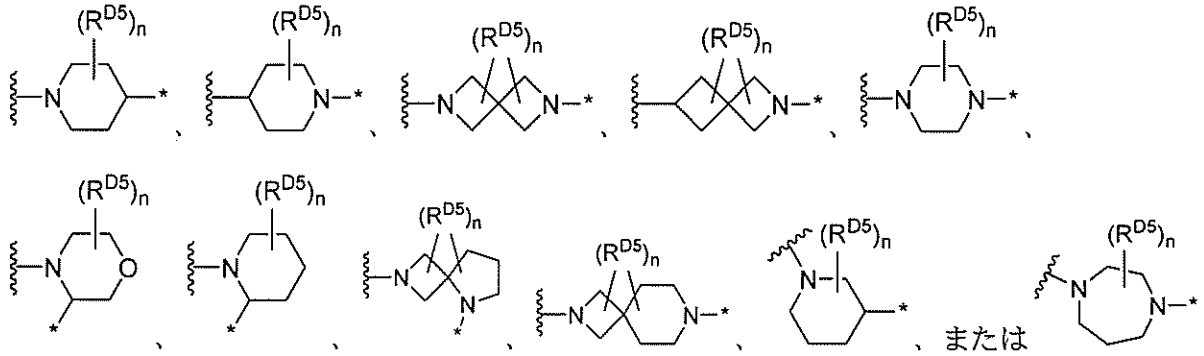
【０１１２】

本開示の第３１の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＤＳＭは、式（Ｄ）の分解シグナル伝達部位であり、式中、Ｈｅｔ$_1$は、ピペリジン、ピペラジン、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン、または２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタンであり、これらの各々は、１個または２個のＲ^{D5}で場合により置換されており、他の可変要素の定義は、第２７または第２８の実施形態で定義されているとおりである。

【０１１３】

本開示の第３２の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＤＳＭは、式（Ｄ）の分解シグナル伝達部位であり、式中、Ｈｅｔ$_1$は、次式：

【化２６】



のうちのいずれか１つによって表され、式中、ｎは、０、１、または２であり、

【化２７】

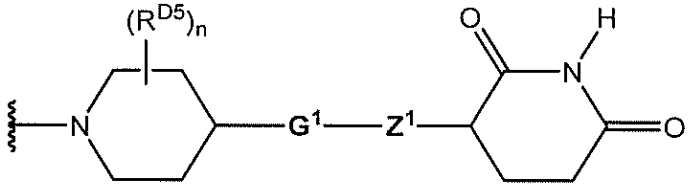


は、リンカーＬへの直接的または間接的な結合を表し、－＊は、Ｇ^{1}への直接的または間接的な結合を表し、他の可変要素の定義は、第３０の実施形態で定義されているとおりである。

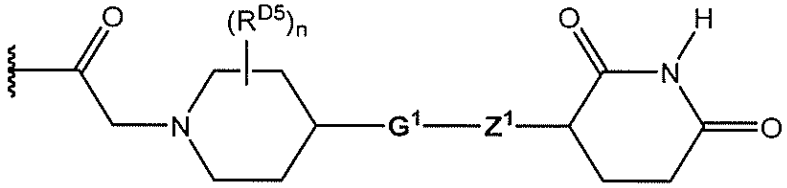
【０１１４】

本開示の第３３の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＤＳＭは、式（Ｄ－Ｉ）、（Ｄ－ＩＩ）、（Ｄ－ＩＩＩ）、（Ｄ－ＩＶ）、ま

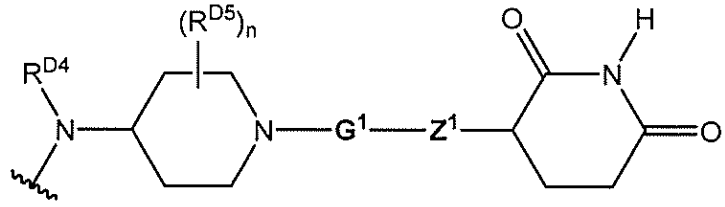
たは（Ｄ－Ｖ）：
【化２８】



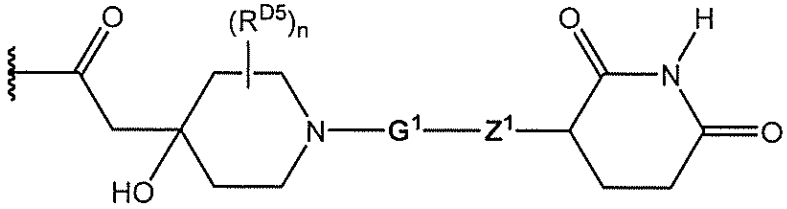
（Ｄ－Ｉ）、



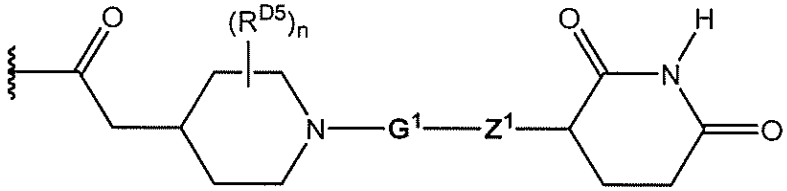
（Ｄ－ＩＩ）、



（Ｄ－ＩＩＩ）、



（Ｄ－ＩＶ）、または



（Ｄ－Ｖ）

の分解シグナル伝達部位であり、式中、
【化２９】



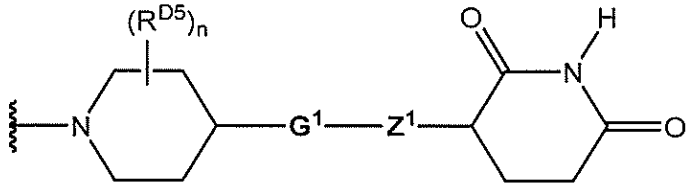
は、リンカーＬへの結合を表し、Ｚ^{1}は、結合、－ＮＲ^{Ｄ２}－、及び－Ｏ－から選択され、Ｇ^{1}は、６～１０員のアリール、５～１０員のヘテロアリール、及び部分的に飽和した４～１１員の複素環から選択され、Ｇ^{1}によって表される６～１０員のアリール、５～１０員のヘテロアリール、及び部分的に飽和した４～１１員の複素環は各々、１つ以上（例えば、１～６つ、１～３つ、または１つ、２つ、３つ、４つ、５つもしくは６つ）のＲ^{Ｄ３}で場合により置換されており、Ｒ^{Ｄ２}は、Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、Ｒ^{Ｄ３}は、各存在について、Ｈ、ハロゲン、及びＣ$_{1-4}$アルキルから独立的に選択され、Ｒ^{Ｄ４}は、Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、Ｒ^{Ｄ５}は、ハロゲンであり、ｎは、０、１、または２であり、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１

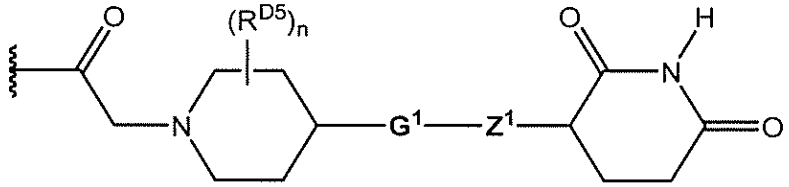
１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、第１８、第１９、第２０、第２１、第２２、第２３、第２４、第２５、第２６、第２７、第２８、第２９、第３０、第３１、または第３２の実施形態で定義されているとおりである。

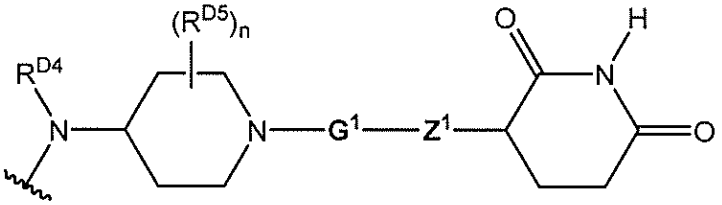
【０１１５】

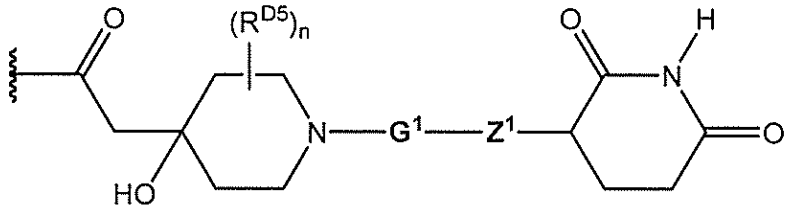
本開示の第３４の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＤＳＭは、式（Ｄ－Ｉ）、（Ｄ－ＩＩ）、（Ｄ－ＩＩＩ）、または（Ｄ－ＩＶ）：

【化３０】


（Ｄ－Ｉ）、


（Ｄ－ＩＩ）、


（Ｄ－ＩＩＩ）、


（Ｄ－ＩＶ）

の分解シグナル伝達部位であり、式中、

【化３１】



は、リンカーＬへの結合を表し、Z^1は、結合、－NR^{D2}－、及び－Ｏ－から選択され、G^1は、６～１０員のアリール、５～１０員のヘテロアリール、及び部分的に飽和した４～１１員の複素環から選択され、G^1によって表される６～１０員のアリール、５～１０員のヘテロアリール、及び部分的に飽和した４～１１員の複素環は各々、１つ以上（例えば、１～６つ、１～３つ、または１つ、２つ、３つ、４つ、５つもしくは６つ）のR^{D3}で場合により置換されており、R^{D2}は、C_{1-3}アルキルであり、R^{D3}は、各存在について、Ｈ、ハロゲン、及びC_{1-4}アルキルから独立的に選択され、R^{D4}は、C_{1-3}アルキルであり、R^{D5}は、ハロゲンであり、ｎは、０、１、または２であり、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１

１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、第１８、第１９、第２０、第２１、第２２、第２３、第２４、第２５、第２６、第２７、第２８、第２９、第３０、第３１、または第３２の実施形態で定義されているとおりである。

【０１１６】

本開示の第３５の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＤＳＭは、式（Ｄ）、（Ｄ－Ｉ）、（Ｄ－ＩＩ）、（Ｄ－ＩＩＩ）、（Ｄ－ＩＶ）、または（Ｄ－Ｖ）の分解シグナル伝達部位であり、式中、G^1は、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オン、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン、７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン、１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン、ピラジニル、インダゾリル、及びインドリルから選択され、これらの各々は、１個または２個のR^{D3}で場合により置換されており、他の可変要素の定義は、第２７、第２８、第２９、第３０、第３１、第３２、第３３、または第３４の実施形態で定義されているとおりである。

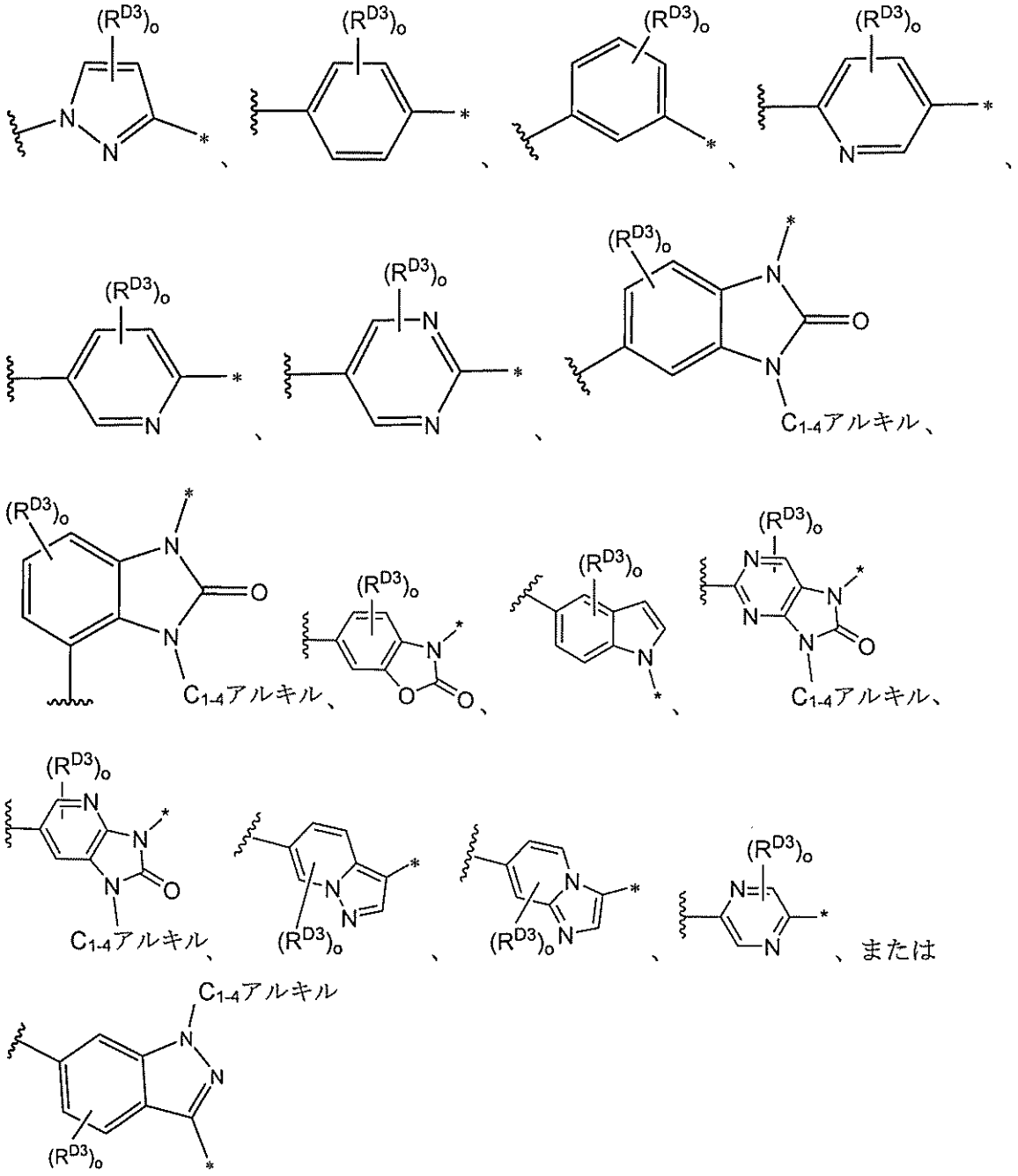
【０１１７】

本開示の第３６の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＤＳＭは、式（Ｄ）、（Ｄ－Ｉ）、（Ｄ－ＩＩ）、（Ｄ－ＩＩＩ）、（Ｄ－ＩＶ）、または（Ｄ－Ｖ）の分解シグナル伝達部位であり、式中、G^1は、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル及びピリミジニル、１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オン、インダゾリル、ならびにインドリルから選択され、これらの各々は、１個または２個のR^{D3}で場合により置換されており、他の可変要素の定義は、第２７、第２８、第２９、第３０、第３１、第３２、第３３、または第３４の実施形態で定義されているとおりである。

【０１１８】

本開示の第３７の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＤＳＭは、式（Ｄ）、（Ｄ－Ｉ）、（Ｄ－ＩＩ）、（Ｄ－ＩＩＩ）、（Ｄ－ＩＶ）、または（Ｄ－Ｖ）の分解シグナル伝達部位であり、式中、G^1は、次式：

【化３２】



のうちのいずれか１つによって表され、式中、ｏは、０、１、または２であり、

【化３３】



は、Ｇ２への結合を表し、－＊は、Ｚ１への結合を表し、他の可変要素の定義は、第２７、第２８、第２９、第３０、第３１、第３２、第３３、または第３４の実施形態で定義されているとおりである。

【０１１９】

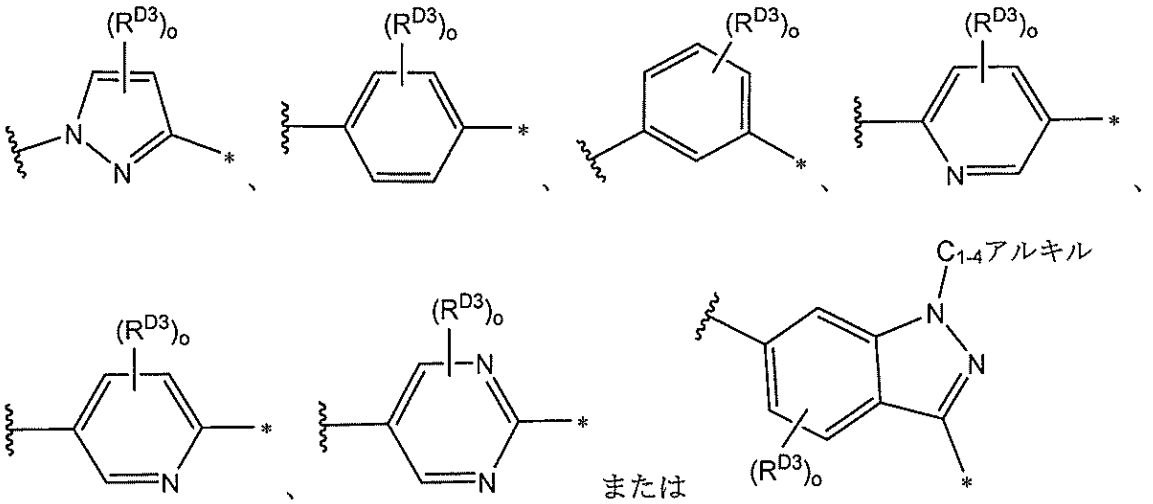
本開示の第３８の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩

について、ＤＳＭは、式（Ｄ）、（Ｄ－Ｉ）、（Ｄ－ＩＩ）、（Ｄ－ＩＩＩ）、（Ｄ－ＩＶ）、または（Ｄ－Ｖ）の分解シグナル伝達部位であり、式中、G^1は、６～１０員のアリールまたは５～１０員のヘテロアリールであり、G^1によって表される６～１０員のアリール及び５～１０員のヘテロアリールは各々、１個または２個のR^{D3}で場合により置換されており、他の可変要素の定義は、第２７、第２８、第２９、第３０、第３１、第３２、第３３、または第３４の実施形態で定義されているとおりである。

【０１２０】

本開示の第３９の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＤＳＭは、式（Ｄ）、（Ｄ－Ｉ）、（Ｄ－ＩＩ）、（Ｄ－ＩＩＩ）、（Ｄ－ＩＶ）、または（Ｄ－Ｖ）の分解シグナル伝達部位であり、式中、G^1は、次式：

【化３４】



のうちのいずれか１つによって表され、式中、ｏは、０、１、または２であり、

【化３５】



は、G^2への結合を表し、－＊は、Z^1への結合を表し、他の可変要素の定義は、第２７、第２８、第２９、第３０、第３１、第３２、第３３、または第３４の実施形態で定義されているとおりである。

【０１２１】

本開示の第４０の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＤＳＭは、式（Ｄ）、（Ｄ－Ｉ）、（Ｄ－ＩＩ）、（Ｄ－ＩＩＩ）、（Ｄ－ＩＶ）、または（Ｄ－Ｖ）の分解シグナル伝達部位であり、式中、R^{D1}は、Ｈ、－CH_3、またはＦであり、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、第１８、第１９、第２０、第２１、第２２、第２３、第２４、第２５、第２６、第２７、第２８、第２９、第３０、第３１、第３２、第３３、第３４、第３５、第３６、第３７、第３８、または第３９の実施形態で定義されているとおりである。

【０１２２】

本開示の第４１の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＤＳＭは、式（Ｄ）、（Ｄ－Ｉ）、（Ｄ－ＩＩ）、（Ｄ－ＩＩＩ）、（Ｄ－Ｉ

Ｖ）、または（Ｄ－Ｖ）の分解シグナル伝達部位であり、式中、R^{D2}は、Ｈであり、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、第１８、第１９、第２０、第２１、第２２、第２３、第２４、第２５、第２６、第２７、第２８、第２９、第３０、第３１、第３２、第３３、第３４、第３５、第３６、第３７、第３８、第３９、または第４０の実施形態で定義されているとおりである。

【０１２３】

本開示の第４２の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＤＳＭは、式（Ｄ）、（Ｄ－Ｉ）、（Ｄ－ＩＩ）、（Ｄ－ＩＩＩ）、（Ｄ－ＩＶ）、または（Ｄ－Ｖ）の分解シグナル伝達部位であり、式中、R^{D3}は、各存在について、Ｈ、Ｃｌ、Ｆ、及び－CH_3から独立的に選択され、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、第１８、第１９、第２０、第２１、第２２、第２３、第２４、第２５、第２６、第２７、第２８、第２９、第３０、第３１、第３２、第３３、第３４、第３５、第３６、第３７、第３８、第３９、第４０、または第４１の実施形態で定義されているとおりである。

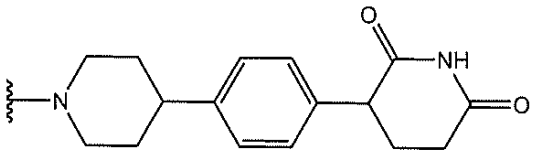
【０１２４】

本開示の第４３の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＤＳＭは、式（Ｄ）、（Ｄ－Ｉ）、（Ｄ－ＩＩ）、（Ｄ－ＩＩＩ）、（Ｄ－ＩＶ）、（Ｄ－Ｖ）の分解シグナル伝達部位であり、式中、R^{D4}は、－CH_3であり、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、第１８、第１９、第２０、第２１、第２２、第２３、第２４、第２５、第２６、第２７、第２８、第２９、第３０、第３１、第３２、第３３、第３４、第３５、第３６、第３７、第３８、第３９、第４０、第４１、または第４２の実施形態で定義されているとおりである。

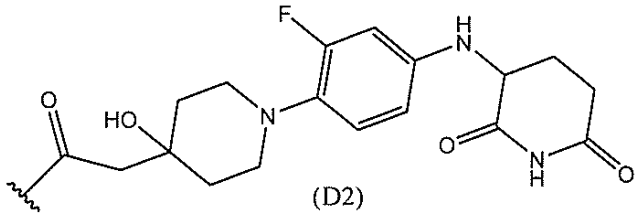
【０１２５】

本開示の第４４の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＤＳＭは、式（Ｄ）、（Ｄ－Ｉ）、（Ｄ－ＩＩ）、（Ｄ－ＩＩＩ）、（Ｄ－ＩＶ）、（Ｄ－Ｖ）の分解シグナル伝達部位であり、式中、R^{D5}は、各存在について、独立的に、ＦまたはＯＨであり、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、第１８、第１９、第２０、第２１、第２２、第２３、第２４、第２５、第２６、第２７、第２８、第２９、第３０、第３１、第３２、第３３、第３４、第３５、第３６、第３７、第３８、第３９、第４０、第４１、第４２、または第４３の実施形態で定義されているとおりである。本開示の第４５の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、ＤＳＭは、Ｌに結合した、

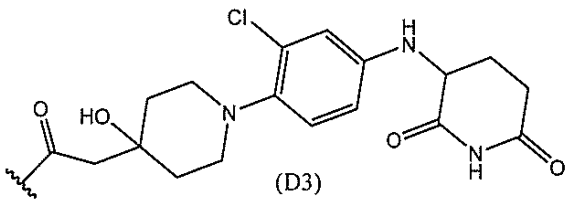
【化３６－１】



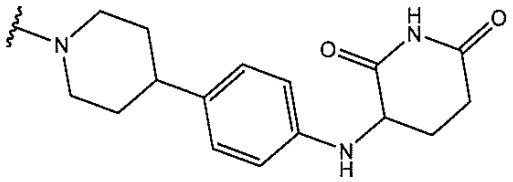
(D1)



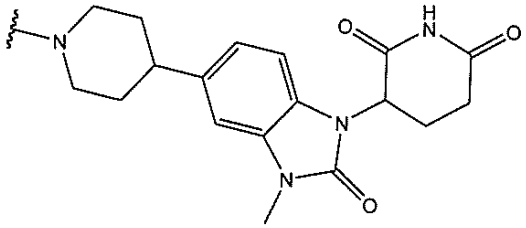
(D2)



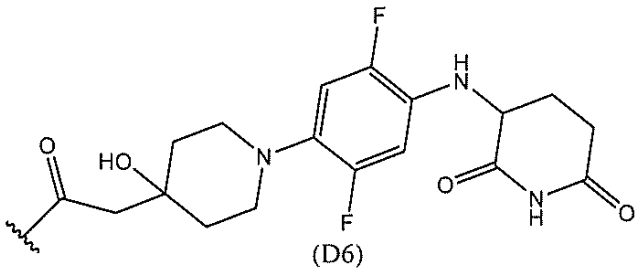
(D3)



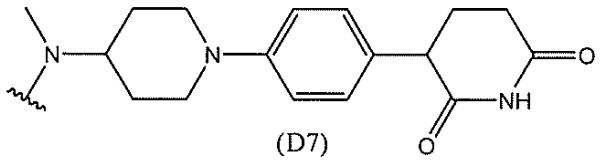
(D4)



(D5)

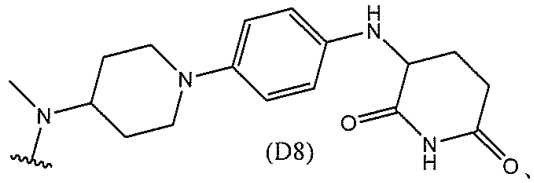


(D6)

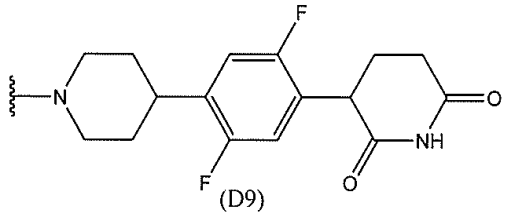


(D7)

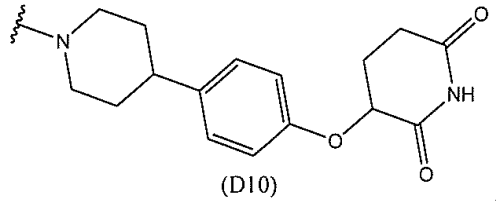
【化３６－２】



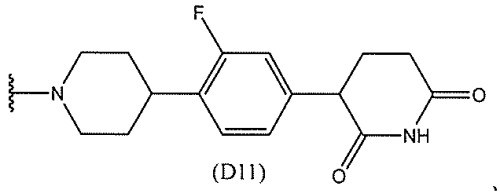
(D8)



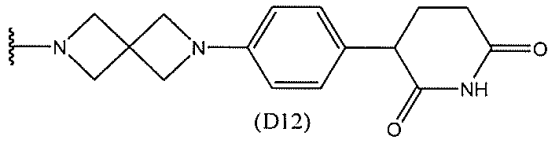
(D9)



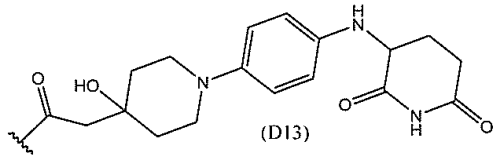
(D10)



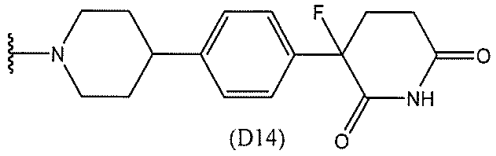
(D11)



(D12)

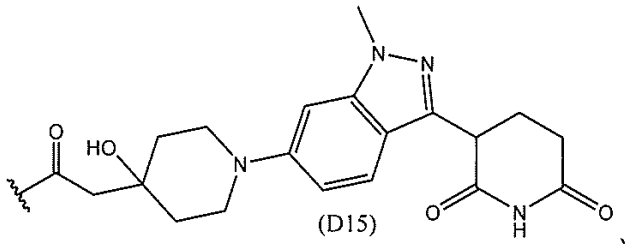


(D13)

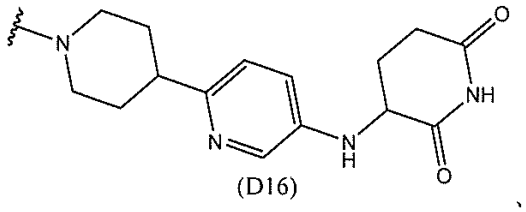


(D14)

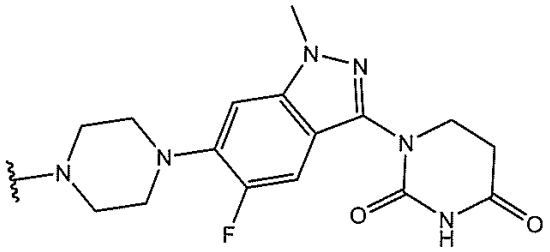
【化３６－３】



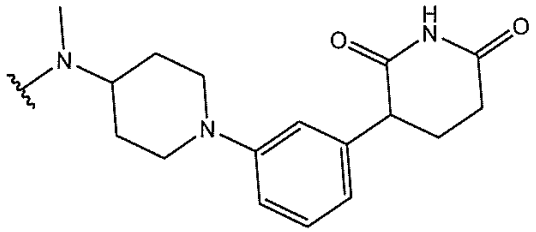
(D15)、



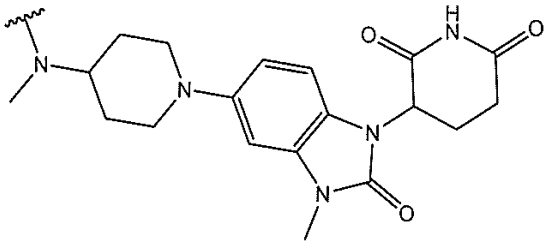
(D16)、



(D17)、

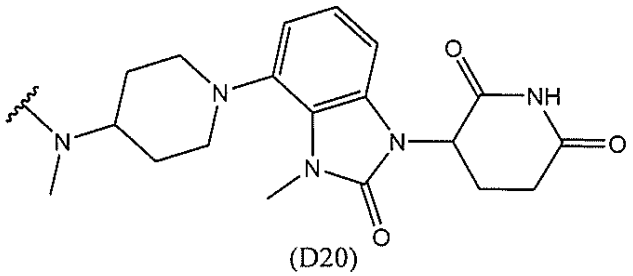


(D18)、

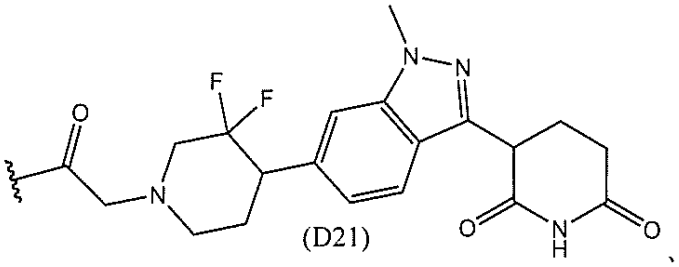


(D19)、

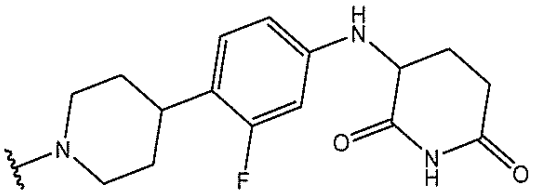
【化３６－４】



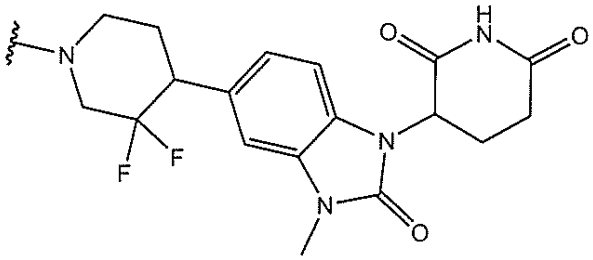
(D20)



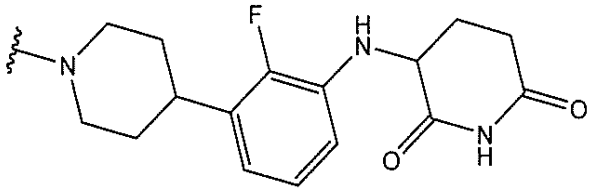
(D21)



(D22)

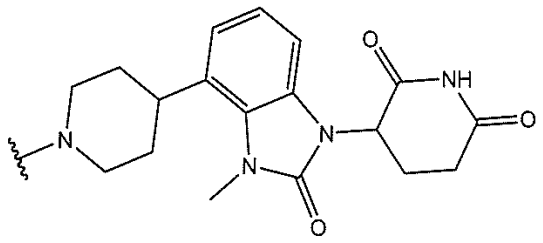


(D23)

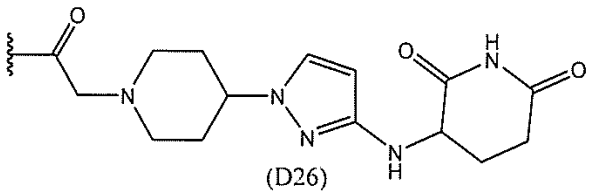


(D24)

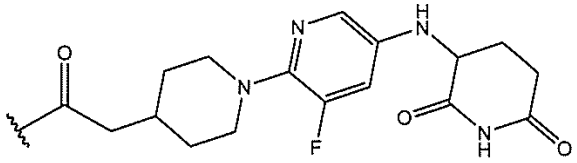
【化３６－５】



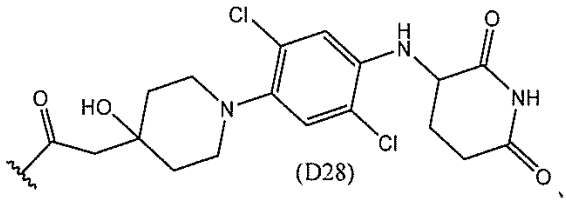
(D25)、



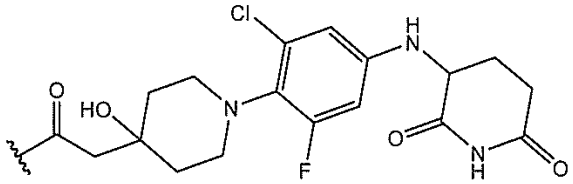
(D26)、



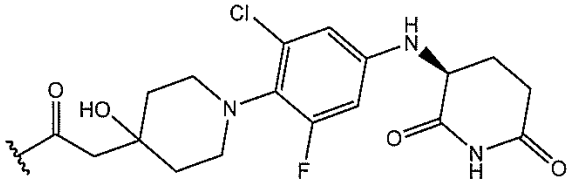
(D27)、



(D28)、

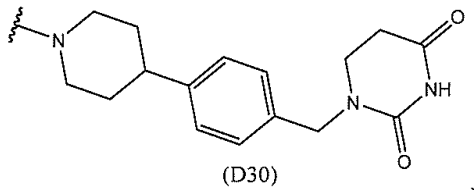


(D29)、

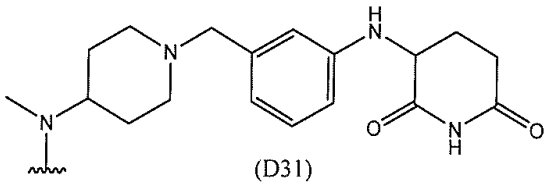


(D29a)、

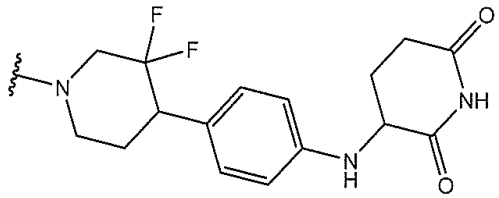
【化３６－６】



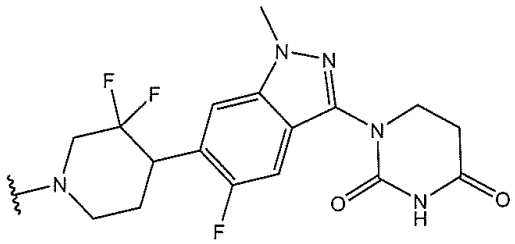
(D30)



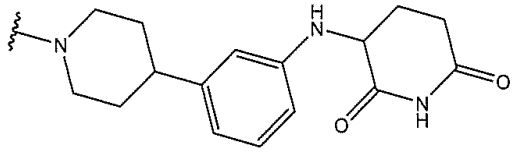
(D31)



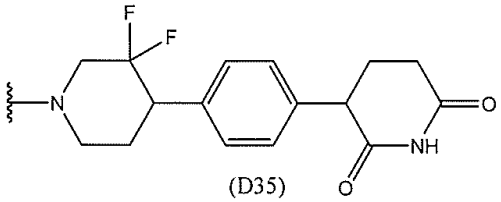
(D32)



(D33)

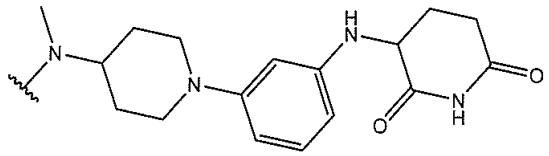


(D34)

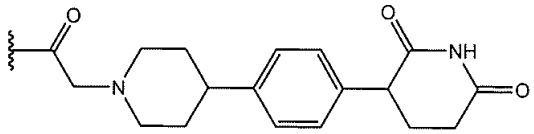


(D35)

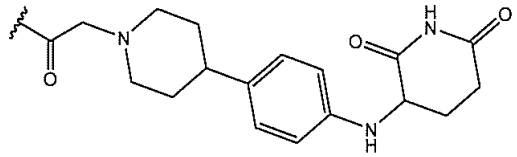
【化３６－７】



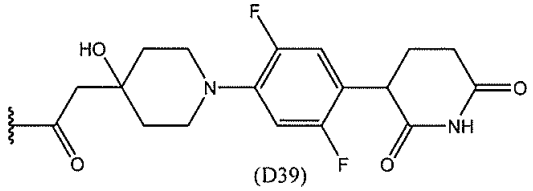
(D36)



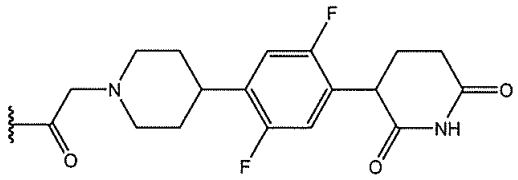
(D37)



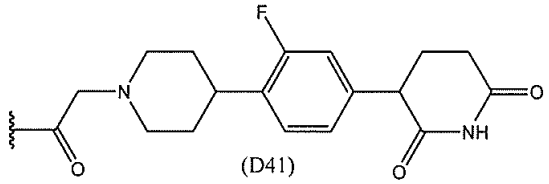
(D38)



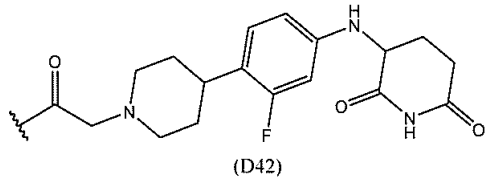
(D39)



(D40)

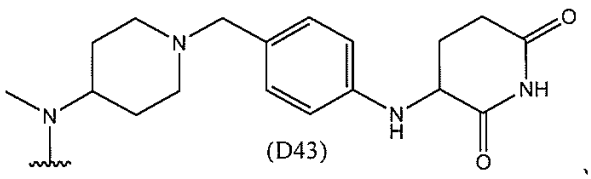


(D41)

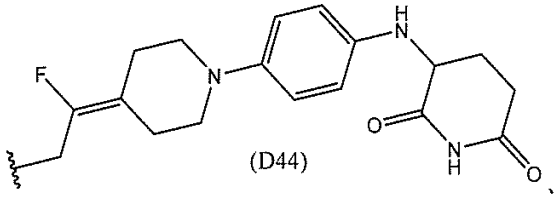


(D42)

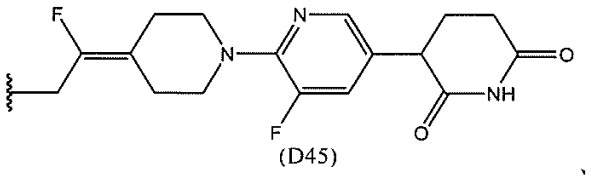
【化３６－８】



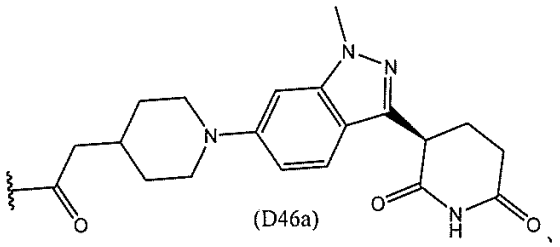
(D43)、



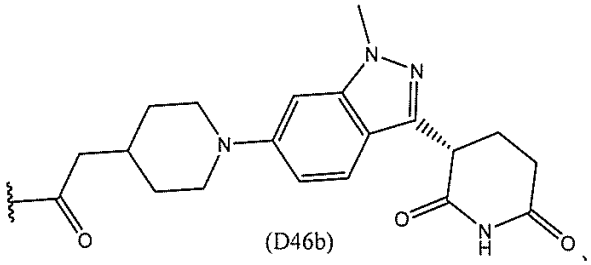
(D44)、



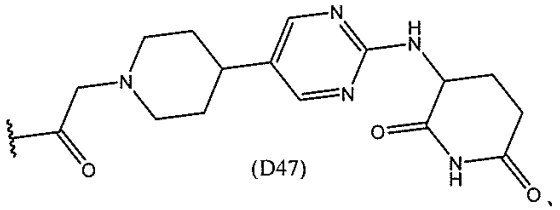
(D45)、



(D46a)、

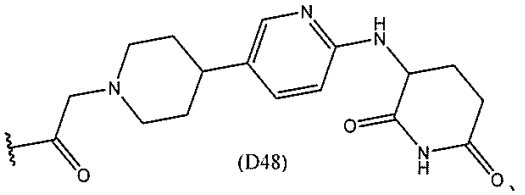


(D46b)、

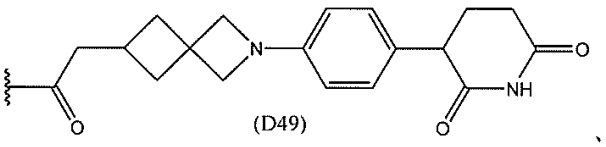


(D47)、

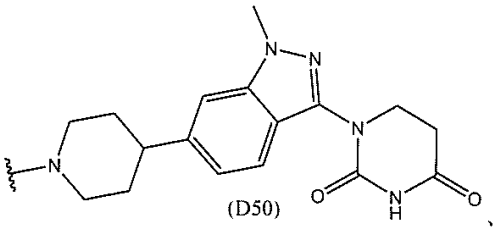
【化３６－９】



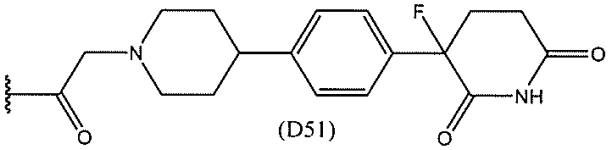
(D48)



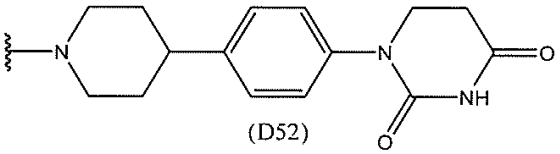
(D49)



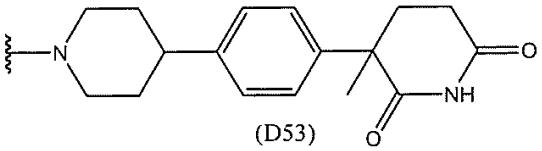
(D50)



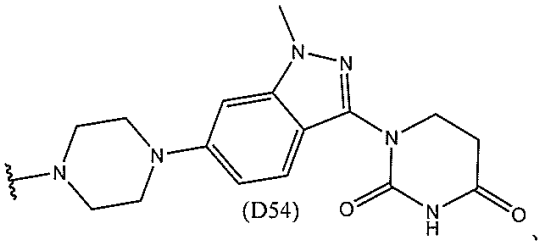
(D51)



(D52)

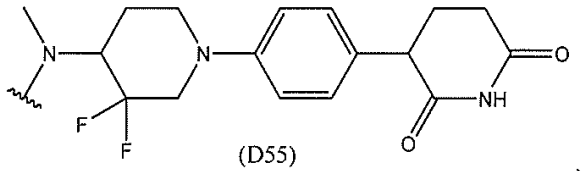


(D53)

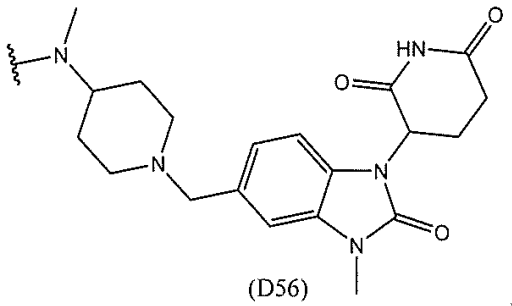


(D54)

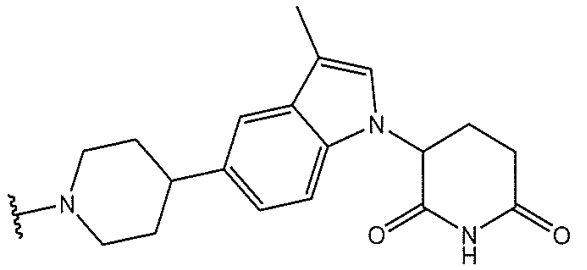
【化３６－１０】



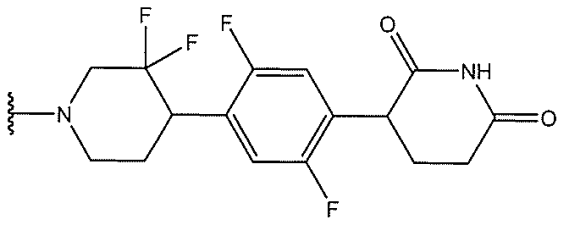
(D55)、



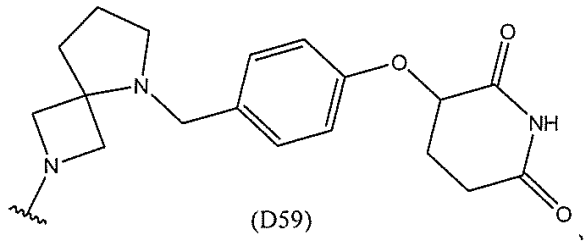
(D56)、



(D57)、

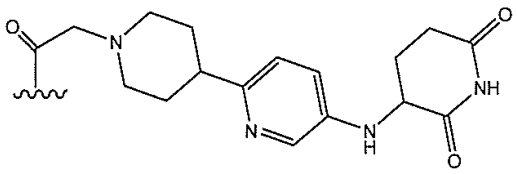


(D58)、

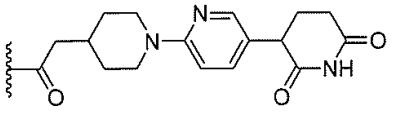


(D59)、

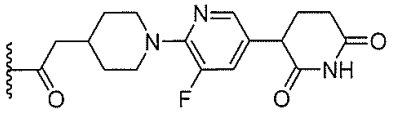
【化３６－１１】



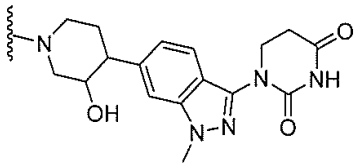
(D60)



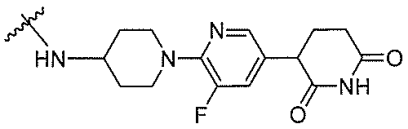
(D61)



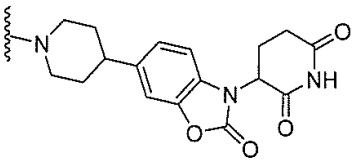
(D62)



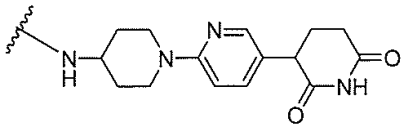
(D63)



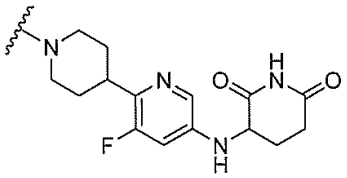
(D64)



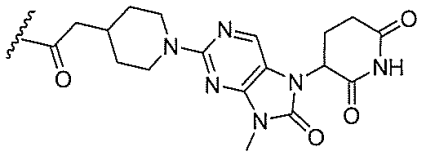
(D65)



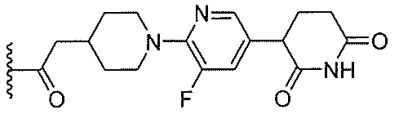
(D66)



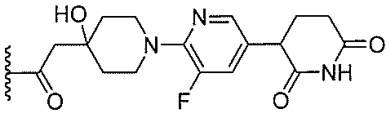
(D67)



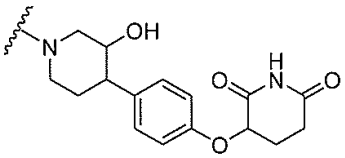
(D68)



(D69)

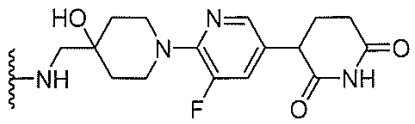


(D70)

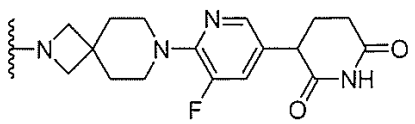


(D71)

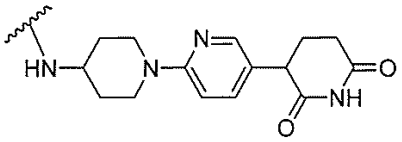
【化３６－１２】



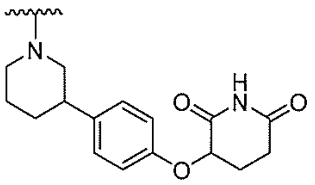
(D72)



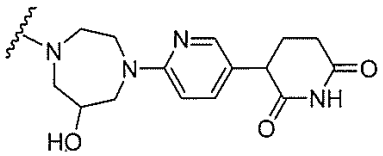
(D73)



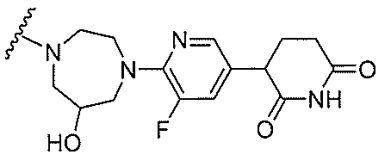
(D74)



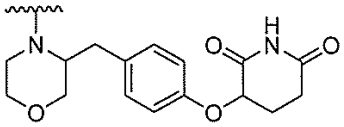
(D75)



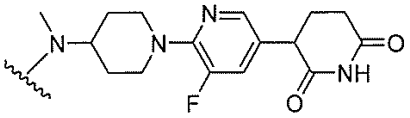
(D76)



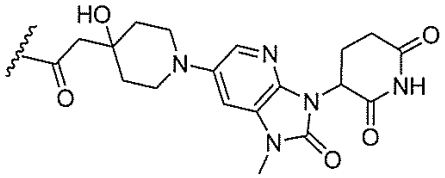
(D77)



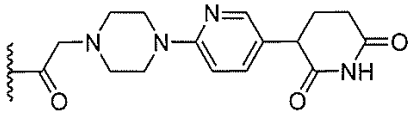
(D78)



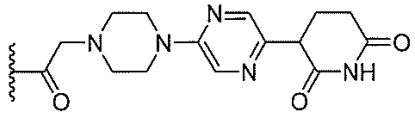
(D79)



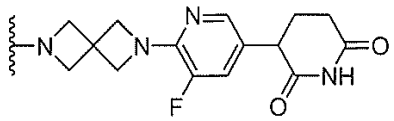
(D80)



(D81)

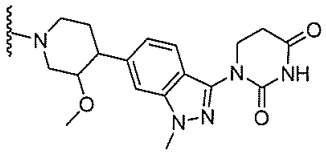


(D82)

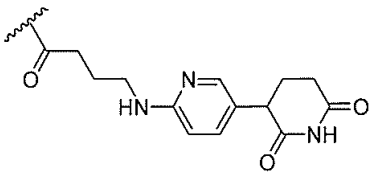


(D83)

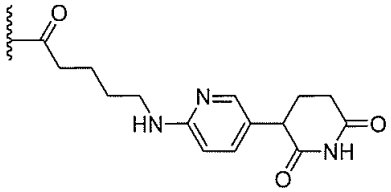
【化３６－１３】



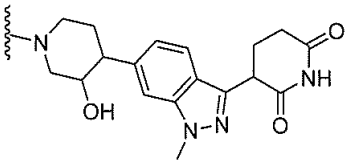
(D84)、



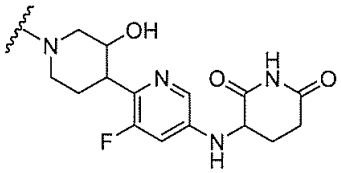
(D85)、



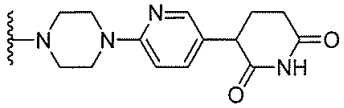
(D86)、



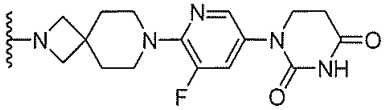
(D87)、



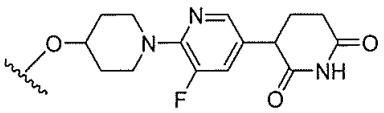
(D88)、



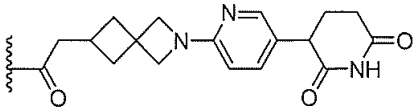
(D89)、



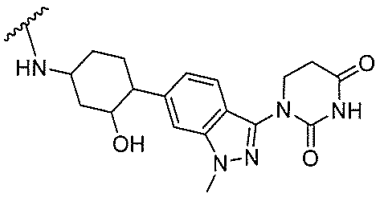
(D90)、



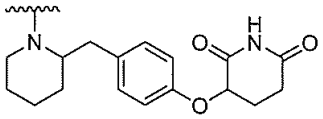
(D91)、



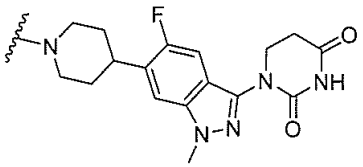
(D92)、



(D93)、

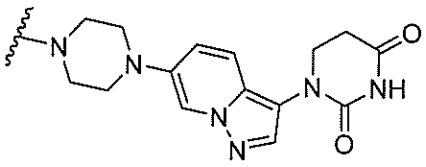


(D94)、



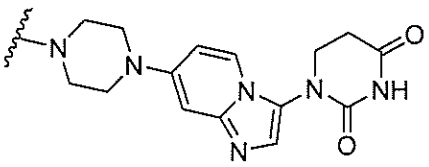
(D95)、

【化３６－１４】



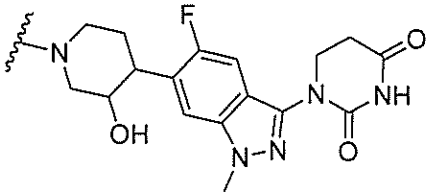
(D96)

、



(D97)

、または



(D98)

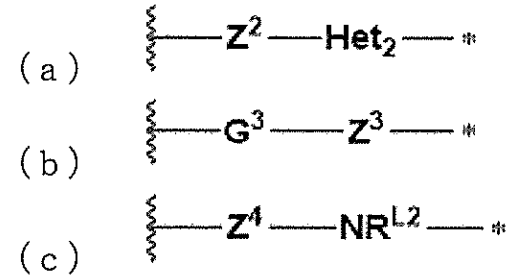
のうちのいずれか１つを表し、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、第１８、第１９、第２０、第２１、第２２、第２３、第２４、第２５、または第２６の実施形態で定義されているとおりである。

【０１２６】

Ｃ．リンカー

本開示の第４６の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、Ｌは、結合、C_{1-8}アルキルであるか、または式（Ｌ－１）、（Ｌ－２）もしくは（Ｌ－３）：

【化３７】



（ａ）（Ｌ－１）、

（ｂ）（Ｌ－２）、

（ｃ）（Ｌ－３）

によって表され、式中、Z^2は、結合、または１つ以上（例えば、１～６つ、１～３つ、または１つ、２つ、３つ、４つ、５つもしくは６つ）のハロゲンで場合により置換されているC_{1-4}アルキルであり、Het_2は、１つ以上（例えば、１～６つ、１～３つ、または１つ、２つ、３つ、４つ、５つもしくは６つ）のR^{L1}によって場合により置換されている４～７員の複素環であり、G^3は、C_{3-7}シクロアルキルまたは４～７員の複素環であり、G^3によって表されるC_{3-7}シクロアルキル及び４～７員の複素環は各々、１つ以上（例えば、１～６つ、１～３つ、または１つ、２つ、３つ、４つ、５つもしくは６つ）のR^{L3}で場合により置換されており、Z^3は、C_{1-4}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－、または＊＊－C_{1-4}アルキル－Ｃ（Ｏ）－＊であり、＊＊－は、G^3に接続された結合を表し、－＊は、ＤＳＭに接続された結合であり、C_{1-4}アルキルは、１つ以上のハロゲンで場合により置換されており、Z^4は、R^{L4}によって場合により置換されているC_{1-4}アルキルであり、R^{L1}は、各存在について、Ｈ、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、

及びＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立的に選択され、Ｒ^{Ｌ2}は、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであり、Ｒ^{Ｌ3}は、各存在について、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立的に選択され、Ｒ^{Ｌ4}は、ハロ、－ＯＲ^{Ｌ5}、またはハロゲン、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員の単環式飽和複素環、もしくは５～６員のヘテロアリールによって場合により置換されているＣ$_{1-4}$アルキルであり、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員の単環式飽和複素環、及び５～６員のヘテロアリールは各々、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、及びＣ$_{1-4}$ハロアルコキシから独立的に選択される１～３個の置換基で場合により置換されており、Ｒ^{Ｌ5}は、Ｈ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、またはＣ$_{1-4}$ハロアルキルであり、

【化３８】

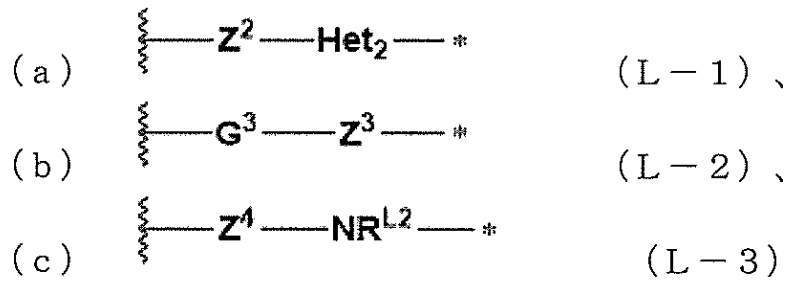


は、ＩＲＡＫ結合部位への結合を表し、－＊は、分解シグナル伝達部位ＤＳＭへの結合を表し、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、第１８、第１９、第２０、第２１、第２２、第２３、第２４、第２５、第２６、第２７、第２８、第２９、第３０、第３１、第３２、第３３、第３４、第３５、第３６、第３７、第３８、第３９、第４０、第４１、第４２、第４３、第４４、または第４５の実施形態で定義されているとおりである。

【０１２７】

本開示の第４７の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、Ｌは、結合、Ｃ$_{1-8}$アルキルであるか、または式（Ｌ－１）、（Ｌ－２）もしくは（Ｌ－３）：

【化３９】



によって表され、式中、Ｚ^{2}は、結合、または１つ以上（例えば、１～６つ、１～３つ、または１つ、２つ、３つ、４つ、５つもしくは６つ）のハロゲンで場合により置換されているＣ$_{1-4}$アルキルであり、Ｈｅｔ$_{2}$は、１つ以上（例えば、１～６つ、１～３つ、または１つ、２つ、３つ、４つ、５つもしくは６つ）のＲ^{Ｌ1}によって場合により置換されている４～７員の複素環であり、Ｇ^{3}は、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキルまたは４～７員の複素環であり、Ｇ^{3}によって表されるＣ$_{3-7}$シクロアルキル及び４～７員の複素環は各々、１つ以上（例えば、１～６つ、１～３つ、または１つ、２つ、３つ、４つ、５つもしくは６つ）のＲ^{Ｌ3}で場合により置換されており、Ｚ^{3}は、Ｃ$_{1-4}$アルキルまたは＊＊－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｃ（Ｏ）－＊であり、＊＊－は、Ｇ^{3}に接続された結合を表し、－＊は、ＤＳＭに接続された結合であり、Ｃ$_{1-4}$アルキルは、１つ以上のハロゲンで場合により置換されており、Ｚ^{4}は、Ｒ^{Ｌ4}によって場合により置換されているＣ$_{1-4}$アルキルであり、Ｒ^{Ｌ1}は、各存在について、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立的に選択され、Ｒ^{Ｌ2}は、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであり、Ｒ^{Ｌ3}は

、各存在について、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立的に選択され、Ｒ^{Ｌ4}は、ハロ、－ＯＲ^{Ｌ5}、またはハロゲン、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員の単環式飽和複素環、もしくは５～６員のヘテロアリールによって場合により置換されているＣ$_{1-4}$アルキルであり、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員の単環式飽和複素環、及び５～６員のヘテロアリールは各々、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、及びＣ$_{1-4}$ハロアルコキシから独立的に選択される１～３個の置換基で場合により置換されており、Ｒ^{Ｌ5}は、Ｈ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、またはＣ$_{1-4}$ハロアルキルであり、

【化４０】

は、ＩＲＡＫ結合部位への結合を表し、－＊は、分解シグナル伝達部位ＤＳＭへの結合を表し、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、第１８、第１９、第２０、第２１、第２２、第２３、第２４、第２５、第２６、第２７、第２８、第２９、第３０、第３１、第３２、第３３、第３４、第３５、第３６、第３７、第３８、第３９、第４０、第４１、第４２、第４３、第４４、または第４５の実施形態で定義されているとおりである。

【０１２８】

本開示の第４８の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、Ｌは、結合であるか、または式（Ｌ－１）、（Ｌ－２）もしくは（Ｌ－３）によって表され、式中、Ｚ^{2}は、結合または－ＣＨ$_{2}$－であり、Ｈｅｔ$_{2}$は、アゼチジニル、ピペリジニル、及びピロリジニルから選択され、Ｈｅｔ$_{2}$によって表されるアゼチジニル、ピペリジニル、及びピロリジニルは各々、１つ以上（例えば、１～６つ、１～３つ、または１つ、２つ、３つ、４つ、５つもしくは６つ）のＲ^{Ｌ1}によって場合により置換されており、Ｇ^{3}は、シクロヘキシルまたはピペリジニルであり、Ｇ^{3}によって表されるシクロヘキシル及びピペリジニルは各々、１つ以上（例えば、１～６つ、１～３つ、または１つ、２つ、３つ、４つ、５つもしくは６つ）のＲ^{Ｌ3}で場合により置換されており、Ｚ^{3}は、－ＣＨ$_{2}$－または＊＊－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－＊であり、Ｚ^{4}は、Ｒ^{Ｌ4}によって場合により置換されている－ＣＨ$_{2}$－であり、他の可変要素の定義は、第４６または第４７の実施形態で定義されているとおりである。

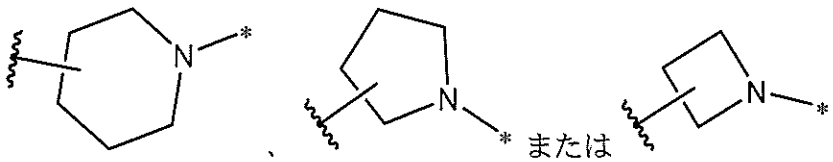
【０１２９】

本開示の第４９の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、Ｌは、結合であるか、または式（Ｌ－１）、（Ｌ－２）もしくは（Ｌ－３）によって表され、式中、Ｒ^{Ｌ1}はＨであり、Ｒ^{Ｌ2}はＨであり、Ｒ^{Ｌ3}はＨであり、Ｒ^{Ｌ4}はベンジルであり、他の可変要素の定義は、第４６、第４７、または第４８の実施形態で定義されているとおりである。

【０１３０】

本開示の第５０の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、Ｌは、式（Ｌ－１）によって表され、Ｈｅｔ$_{2}$は、次式：

【化４１】



のうちの１つによって表され、式中、

【化４２】

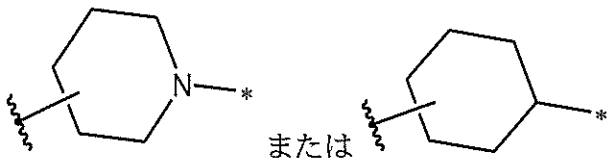


は、Ｚ^{2}への結合を表し、－＊は、分解シグナル伝達部位ＤＳＭへの結合を表し、他の可変要素の定義は、第４６、第４７、または第４８の実施形態で定義されているとおりである。

【０１３１】

本開示の第５１の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、Ｌは、式（Ｌ－２）によって表され、Ｇ^{3}は、次式：

【化４３】



のうちの１つによって表され、式中、

【化４４】

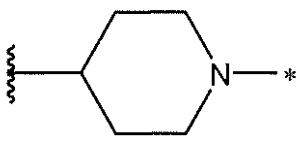


は、ＩＲＡＫ結合部位への結合を表し、－＊は、Ｚ^{3}への結合を表し、他の可変要素の定義は、第４６、第４７、または第４８の実施形態で定義されているとおりである。

【０１３２】

本開示の第５２の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、Ｌは、式（Ｌ－１）によって表され、Ｈｅｔ$_{2}$は、

【化４５】



であり、式中、

【化４６】

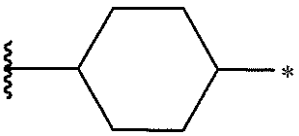


は、Ｚ^{2}への結合を表し、－＊は、分解シグナル伝達部位ＤＳＭへの結合を表し、他の可変要素の定義は、第４６、第４７、または第４８の実施形態で定義されているとおりである。

【０１３３】

本開示の第５３の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、Ｌは、式（Ｌ－２）によって表され、Ｇ^{3}は、

【化４７】



によって表され、式中、

【化４８】

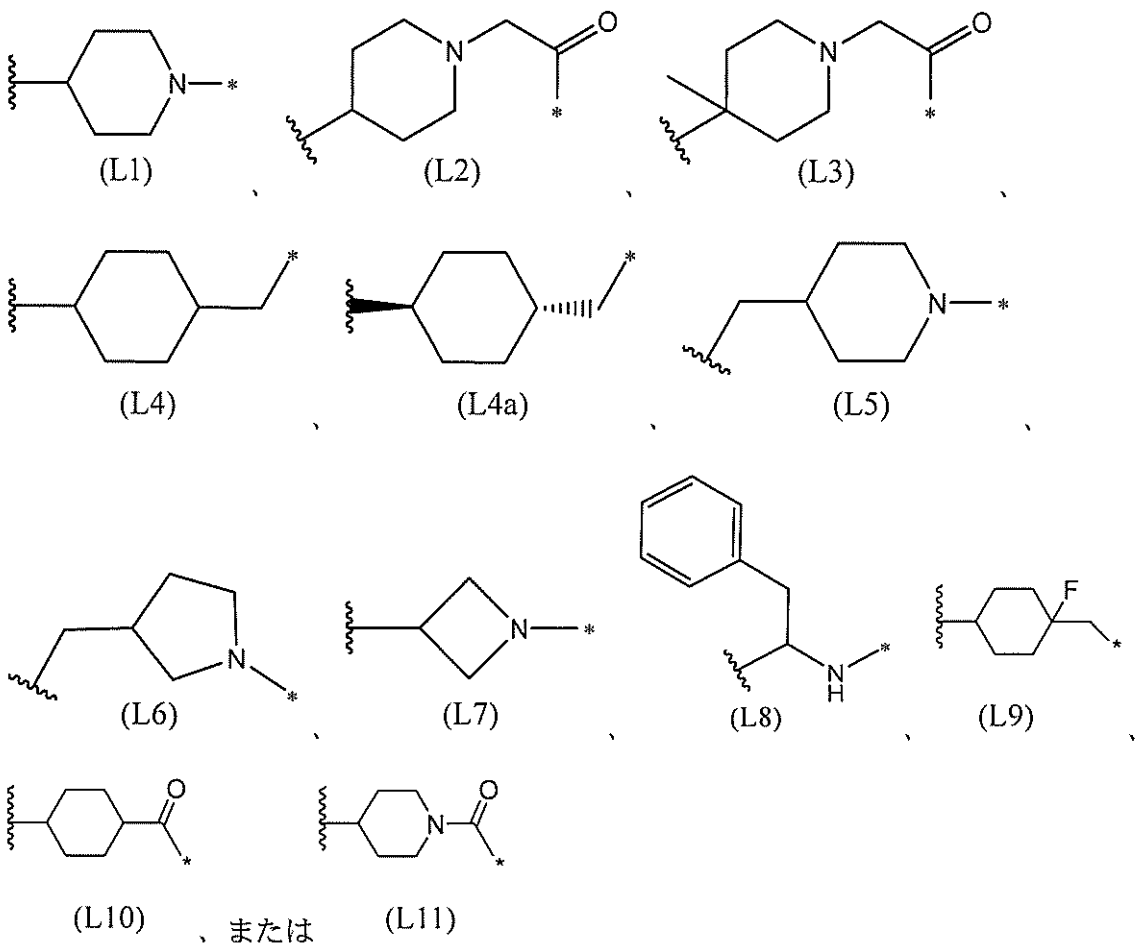


は、ＩＲＡＫ結合部位への結合を表し、－＊は、Ｚ^{3}への結合を表し、他の可変要素の定義は、第４６、第４７、または第４８の実施形態で定義されているとおりである。

【０１３４】

本開示の第５４の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、Ｌは、次式：

【化４９】



のうちのいずれか１つによって表され、式中、

【化５０】

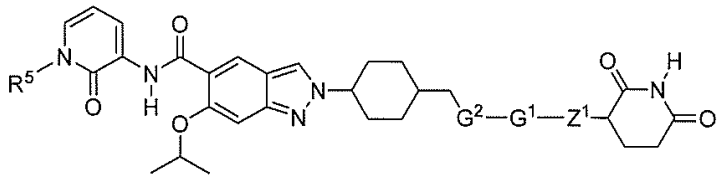


は、ＩＲＡＫ結合部位への結合を表し、－＊は、分解シグナル伝達部位ＤＳＭへの結合を表し、他の可変要素の定義は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、第１８、第１９、第２０、第２１、第２２、第２３、第２４、第２５、第２６、第２７、第２８、第２９、第３０、第３１、第３２、第３３、第３４、第３５、第３６、第３７、第３８、第３９、第４０、第４１、第４２、第４３、第４４、または第４５の実施形態で定義されているとおりである。

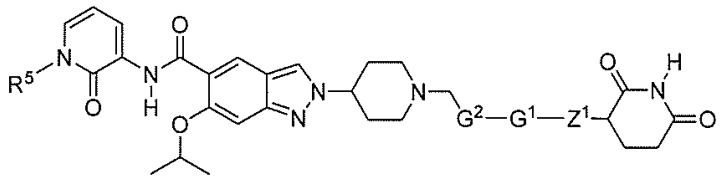
【０１３５】

第５５の実施形態では、式（Ａ）の化合物について、この化合物は、次式：

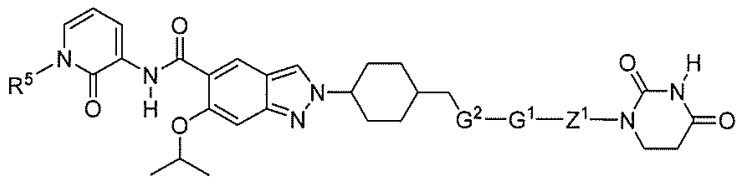
【化５１】



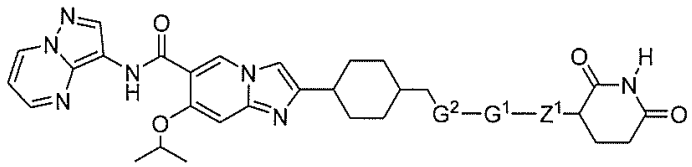
（ＩＩＡ）、



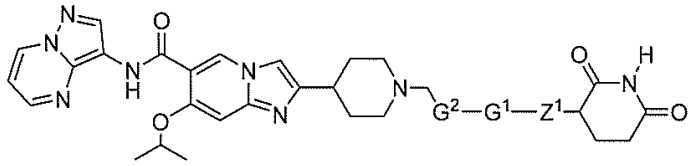
（ＩＩＢ）、



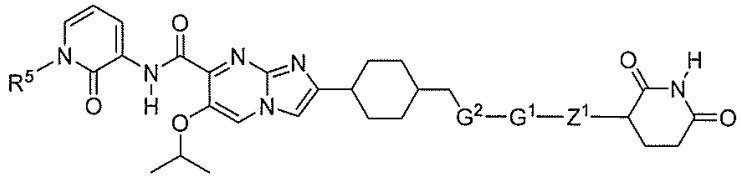
（ＩＩＣ）、



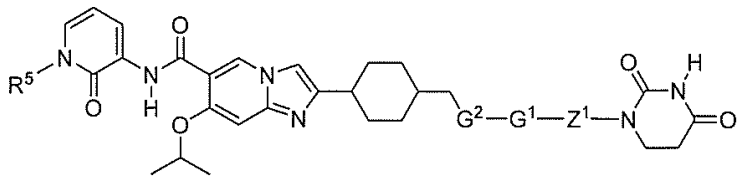
（ＩＩＩＡ）、



（ＩＩＩＢ）、



（ＩＶＡ）、もしくは



（ＶＡ）

のうちの１つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Z^1は、結合または－Ｏ－であり、G^1は、フェニル、６員のヘテロアリール、または９員の部分的に飽和した二環式複素環であり、これらの各々は、ハロ及びC_{1-2}アルキルから独立的に選択される１個または２個の置換基で場合により置換されており、G^2は、Het_1、＊－NR^{D4}－Het_1－＊＊、または＊－Ｃ（Ｏ）－C_{1-2}アルキル－Het_1－＊＊であり、＊－は、リンカーＬへの結合を表し、＊＊－は、G^1への結合を表し、Het_1は、１個または２個のハロまたはＯＨで場合により置換されているピペリジンであり、R^5は、１個のハロで場合により置換されているC_{3-4}シクロアルキルであり、R^{D4}は、ＨまたはC_{1-2}アルキルであり、残りの可変要素は、第１の実施形態に記載の

とおりである。

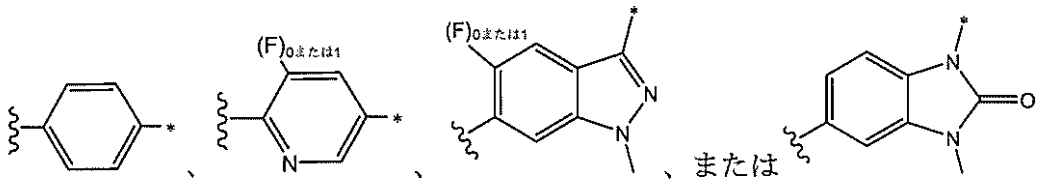
【０１３６】

第５６の実施形態では、式（Ａ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＣ）、（ＩＩＩＡ）、（ＩＩＩＢ）、（ＩＶＡ）、もしくは（ＶＡ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、G^1は、フェニル、ピリジニル、インダゾイル、または１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オンであり、これらの各々は、ハロ及びC_{1-2}アルキルから独立的に選択される１個または２個の置換基で場合により置換されており、G^2は、Het_1、＊－ＮＨ－Het_1－＊＊、または＊－Ｃ（Ｏ）－CH_2－Het_1－＊＊であり、＊－は、リンカーＬへの結合を表し、＊＊－は、G^1への結合を表し、Het_1は、１個または２個のハロまたはＯＨで場合により置換されているピペリジンであり、残りの可変要素は、第５５の実施形態に記載のとおりである。

【０１３７】

第５７の実施形態では、式（Ａ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＣ）、（ＩＩＩＡ）、（ＩＩＩＢ）、（ＩＶＡ）、もしくは（ＶＡ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、G^1は、

【化５２】



であり、式中、

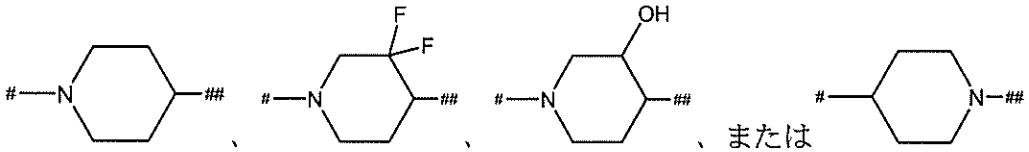
【化５３】



は、G^2への結合を表し、－＊は、Z^1への結合を表し、

Het_1は、

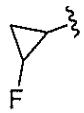
【化５４】



であり、＃－は、リンカーへの結合、－ＮＨ－、または－Ｃ（Ｏ）－CH_2－を表し、＃＃－は、G^1への結合を表し、

R^5は、シクロプロピルまたは

【化５５】



であり、残りの可変要素は、第５６の実施形態に記載のとおりである。

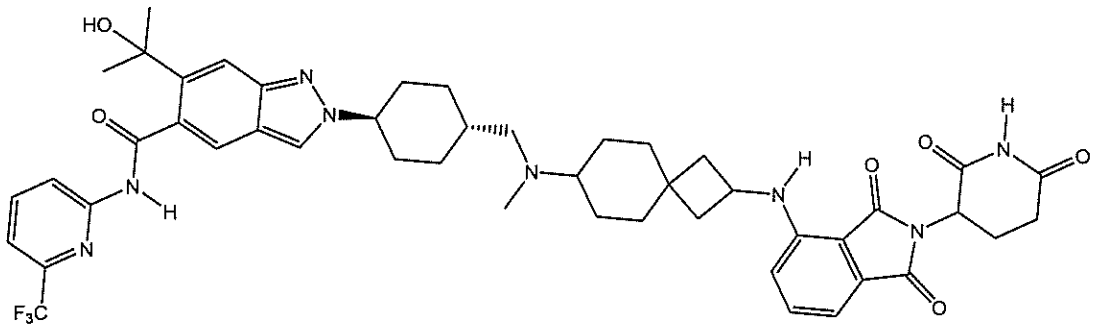
【０１３８】

本開示の第５８の実施形態では、式（Ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、実施例１～１９９のいずれか１つの化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【０１３９】

本開示の一実施形態では、式（Ａ）の化合物は、次式：

【化５６】



の化合物またはその薬学的に許容される塩ではない。

【０１４０】

ＩＩＩ．医薬組成物及び使用方法

本発明の別の態様は、本明細書に記載される少なくとも１つの化合物（例えば、上述のいずれかの実施形態に記載されている化合物またはその薬学的に許容される塩）、及び少なくとも１つの薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物である。

【０１４１】

本開示の化合物は、典型的には、医薬組成物（例えば、本開示の化合物及び少なくとも１つの薬学的に許容される担体）として使用される。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語には、当業者には分かるように、一般に安全と認められる（ＧＲＡＳ）溶媒、分散媒、界面活性剤、抗酸化剤、保存料（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張化剤、塩、保存料、薬物安定化剤、緩衝剤（例えば、マレイン酸、酒石酸、酪酸、クエン酸、酢酸、重炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等）及びこれらに類するものならびにそれらの組み合わせが含まれる（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ Ｅｄ．Ｍａｃｋ Ｐｒｉｎｔｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９０，ｐｐ．１２８９－１３２９を参照されたい）。いずれかの従来の担体が活性成分と不適合である場合を除き、治療用組成物または医薬組成物におけるその使用が企図される。本開示において、溶媒和物及び水和物は、本開示の化合物及び溶媒（すなわち、溶媒和物）または水（すなわち、水和物）を含む医薬組成物であると考えられる。

【０１４２】

本開示の化合物は、ＩＲＡＫ４活性を調節することが判明しており、神経疾患、神経変性疾患、及び他のさらなる疾患の処置のために有益であり得る。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物（例えば、上述のいずれかの実施形態に記載されている化合物またはその薬学的に許容される塩）は、ＩＲＡＫ４タンパク質の分解を引き起こすために使用され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物（例えば、上述のいずれかの実施形態に記載されている化合物またはその薬学的に許容される塩）は、ＩＲＡＫ４タンパク質のレベルを調節する（例えば、低下させる）ために使用され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩（例えば、上述のいずれかの実施形態に記載されている化合物またはその薬学的に許容される塩）は、ＩＲＡＫ４の活性を調節する（例えば、低下させる）ためか、あるいは、ＩＲＡＫ４の特性及び／または挙動、例えば安定性、リン酸化、キナーゼ活性、他のタンパク質との相互作用などに別様に影響を与えるために使用され得る。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、本開示は、ＩＲＡＫ４のタンパク質レベル及び／またはＩＲＡＫ４酵素活性を低下させる方法を提供する。いくつかの実施形態では、そのような方法は、有効量の本明細書に記載される化合物（例えば、上述のいずれかの実施形態に記載されている化合物またはその薬学的に許容される塩）と細胞を接触させることを含む。

【０１４５】

本開示の一態様には、対象におけるＩＲＡＫ４の分解及び／またはＩＲＡＫ４活性の阻害に応答する障害を処置する方法であって、有効量の、本明細書に記載される少なくとも１つの化合物（例えば、上述のいずれかの実施形態に記載されている化合物またはその薬学的に許容される塩）、または本明細書に記載される医薬組成物を対象に投与することを含む、方法が含まれる。

【０１４６】

本開示の一実施形態は、対象における自己免疫疾患、がん、循環器疾患、中枢神経系の疾患、皮膚の疾患、眼の疾患及び状態、ならびに骨疾患を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象における自己免疫疾患、がん、循環器疾患、中枢神経系の疾患、皮膚の疾患、眼の疾患及び状態、ならびに骨疾患を処置することを含む。

【０１４７】

一実施形態では、循環器疾患は、脳卒中及びアテローム性動脈硬化から選択される。一実施形態では、中枢神経系の疾患は、神経変性疾患である。一実施形態では、皮膚の疾患は、発疹、接触性皮膚炎、乾癬、化膿性汗腺炎及びアトピー性皮膚炎から選択される。一実施形態では、骨疾患は、骨粗鬆症及び変形性関節症から選択される。

【０１４８】

一実施形態では、本開示は、自己免疫性障害、炎症性障害、及びがんの処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、有効量の、本明細書に記載される少なくとも１つの化合物（例えば、上述のいずれかの実施形態に記載されている化合物またはその薬学的に許容される塩）、または本明細書に記載される医薬組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。

【０１４９】

「自己免疫性障害」という用語は、天然抗原に対する不適切な免疫応答を伴う疾患または障害、例えば、急性散在性脳脊髄炎（ＡＤＥＭ）、アジソン病、円形脱毛症、抗リン脂質抗体症候群（ＡＰＳ）、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、水疱性類天疱瘡（ＢＰ）、セリアック病、皮膚筋炎、１型糖尿病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン－バレー症候群（ＧＢＳ）、橋本病、特発性血小板減少性紫斑病、エリテマトーデス、皮膚エリテマトーデス（ＣＬＥ）、視神経脊髄炎（ＮＭＯ）、混合性結合組織病、多発性硬化症、重症筋無力症、尋常性天疱瘡、悪性貧血、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変

、シェーグレン症候群、側頭動脈炎、及びウェゲナー肉芽腫症を含む。
【０１５０】
一実施形態では、自己免疫疾患は、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、糖尿病、全身性硬化症、及びシェーグレン症候群から選択される。一実施形態では、自己免疫疾患は、１型糖尿病である。
【０１５１】
「炎症性障害」という用語には、急性または慢性の炎症を伴う疾患または障害、例えば、アレルギー、喘息、前立腺炎、糸球体腎炎、骨盤内炎症性疾患（ＰＩＤ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ、例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎）、再潅流傷害、関節リウマチ、移植拒絶反応、及び血管炎が含まれる。いくつかの実施形態では、本開示は、関節リウマチまたはループスを処置する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、多発性硬化症を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、全身性エリテマトーデスまたはアトピー性皮膚炎を処置する方法を提供する。
【０１５２】
本開示の一実施形態は、対象における炎症性疾患を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象における炎症性疾患を処置することを含む。
【０１５３】
一実施形態では、炎症性疾患は、肺疾患または気道疾患である。一実施形態では、肺疾患及び気道疾患は、成人呼吸器疾患症候群（ＡＲＤＳ）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、肺線維症、間質性肺疾患、喘息、慢性咳息、及びアレルギー性鼻炎から選択される。
【０１５４】
一実施形態では、炎症性疾患は、移植拒絶反応、ＣＤ１４媒介性敗血症、非ＣＤ１４媒介性敗血症、炎症性腸疾患、ベーチェット症候群、強直性脊椎炎、サルコイドーシス、及び痛風から選択される。一実施形態では、炎症性腸疾患は、クローン病及び潰瘍性大腸炎から選択される。
【０１５５】
本開示の一実施形態は、虚血性線維性疾患を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象における虚血性線維性疾患を処置することを含む。一実施形態では、虚血性線維性疾患は、脳卒中、急性肺傷害、急性腎傷害、虚血性心傷害、急性肝傷害、及び虚血性骨格筋傷害から選択される。
【０１５６】
本開示の一実施形態は、臓器移植後線維症を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象における臓器移植後線維症を処置することを含む。
【０１５７】
本開示の一実施形態は、高血圧性または糖尿病性の末端臓器疾患を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象における高血圧性または糖尿病性の末端臓器疾患を処置することを含む。
【０１５８】
本開示の一実施形態は、高血圧性腎疾患を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象における高血圧性腎疾患を処置することを含む。
【０１５９】
本開示の一実施形態は、特発性肺線維症（ＩＰＦ）を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象におけるＩＰＦを処置することを含む。
【０１６０】

本開示の一実施形態は、強皮症または全身性硬化症を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象における強皮症または全身性硬化症を処置することを含む。

【０１６１】

本開示の一実施形態は、肝硬変を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象における肝硬変を処置することを含む。

【０１６２】

本開示の一実施形態は、組織の傷害及び／または炎症が存在する線維性疾患を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象における組織の傷害及び／または炎症が存在する線維性疾患を処置することを含む。線維性疾患としては、例えば、膵炎、腹膜炎、熱傷、糸球体腎炎、薬物毒性の合併症、及び感染後の瘢痕化が挙げられる。

【０１６３】

内臓の瘢痕化は、世界的な健康上の重大な問題であり、一定期間にわたる臓器の不顕性傷害の結果、または急性の重度の傷害もしくは炎症の後遺症である。すべての臓器が瘢痕化の影響を受ける可能性があり、現在、瘢痕化の進展を特異的にターゲティングする療法はほとんどない。瘢痕化自体が、臓器機能のさらなる低下、炎症及び組織虚血を引き起こすことを示す証拠が増えている。これは、直接的には、心臓及び脈管構造の収縮性及び弛緩などの機能を損なう線維性マトリックスの沈着、もしくは肺の膨張及び収縮の不良、または、微小血管系と栄養素が欠乏した臓器の重要な細胞との間の空間が増加して正常な組織構造を歪めることに起因し得る。しかしながら、最近の研究により、筋線維芽細胞自体が炎症性細胞であり、傷害を促進するサイトカイン、ケモカイン、及びラジカルを発生させること、また、筋線維芽細胞は、周細胞として知られる、通常は微小血管系を保全及び維持する細胞からの移行の結果として出現することが示されている。この表現型の移行の結果は、異常な血管新生または希薄化をもたらす不安定な微小血管系である。

【０１６４】

本開示は、臓器における瘢痕化を処置、防止、及び／または低減する方法及び組成物に関する。より具体的には、本開示は、腎臓における瘢痕化を処置、防止、及び／または低減する方法及び組成物に関する。臓器のいくつかの非限定的な例には、腎臓、心臓、肺、胃、肝臓、膵臓、視床下部、胃、子宮、膀胱、横隔膜、膵臓、腸管、結腸等が含まれる。

【０１６５】

本開示、本明細書に記載される方法及び組成物は、抗線維化薬として使用すること、あるいは線維症からの重篤度及び損傷を処置、防止、及び／または低減するために使用することができると企図される。さらに、本開示、本明細書に記載される方法及び組成物は、線維症からの重篤度及び損傷を処置、防止、及び／または低減するために使用することができると企図される。

【０１６６】

本開示の化合物（例えば、上述のいずれかの実施形態に記載されている化合物またはその薬学的に許容される塩）は、がん、例えば固形腫瘍癌及び造血器癌から選択されるがんの処置において有用であり得る。

【０１６７】

「がん」という用語には、細胞の異常な成長及び／または増殖を伴う疾患または障害、例えば、神経膠腫、甲状腺癌、乳癌、肺癌（例えば、小細胞肺癌、非小細胞肺癌）、胃癌、消化管間質腫瘍、膵癌、胆管癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、腎細胞癌、リンパ腫（例えば、未分化大細胞リンパ腫）、白血病（例えば、急性骨髄性白血病、Ｔ細胞白血病、慢性リンパ性白血病）、多発性骨髄腫、悪性中皮腫、悪性黒色腫、及び結腸癌（例えば、高頻度マイクロサテライト不安定性大腸癌）が含まれる。いくつかの実施形態では、本開示は、白血病またはリンパ腫を処置する方法を提供する。

【０１６８】
固形腫瘍癌の例としては、中枢神経系癌、脳癌、乳癌、頭頸部癌、肺癌、食道癌及び食道胃接合部癌、胃癌、大腸癌、直腸癌、肛門癌、肝胆道癌、膵臓癌、非黒色腫皮膚癌、黒色腫、腎臓癌、前立腺癌、膀胱癌、子宮癌、子宮頸癌、卵巣癌、骨癌、神経内分泌癌、中皮腫癌、精巣癌、胸腺腫及び胸腺癌、ならびに甲状腺癌が挙げられる。
【０１６９】
造血器癌の例としては、Ｂ細胞新生物（希少なＢ細胞悪性腫瘍を含む）、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、移植後リンパ増殖障害、有毛細胞白血病、組織球性新生物及び樹状新生物が挙げられる。
【０１７０】
Ｂ細胞新生物の例としては、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、濾胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、辺縁帯リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、リヒター症候群、及び前駆Ｂリンパ芽球性リンパ腫、原発性及び続発性多発性骨髄腫、Ｂ細胞性前リンパ性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、形質細胞腫、節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、血管内大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、原発性体液性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、ならびに急性リンパ芽球性白血病が挙げられる。
【０１７１】
いくつかの実施形態では、がんは、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、及びワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症から選択される。一実施形態では、がんは、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）である。別の実施形態では、がんは、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）である。
【０１７２】
ある特定の実施形態において、本開示は、前記対象が哺乳動物である前述の方法に関する。ある特定の実施形態において、本開示は、前記対象が霊長動物である前述の方法に関する。ある特定の実施形態において、本開示は、前記対象がヒトである前述の方法に関する。
【０１７３】
本開示によれば、化合物または医薬組成物の「有効用量」または「有効量」は、上記で挙げた疾患、障害または状態のうちの１つ以上を処置するまたはその重篤度を軽減するのに有効な量である。対象に投与される、本明細書で提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効用量は、１０μｇ～５００ｍｇであり得る。
【０１７４】
製剤は、従来の溶解及び混合手順を使用して調製され得る。例えば、原薬（ｂｕｌｋ ｄｒｕｇ ｓｕｂｓｔａｎｃｅ）（すなわち、本開示の化合物、または化合物の安定化形態（例えば、シクロデキストリン誘導体または他の公知の複合体形成剤との複合体））が、上述の賦形剤のうちの１つ以上の存在下で、好適な溶媒に溶解される。本開示の化合物は、典型的には、容易にコントロール可能な薬物投与量を提供するように、かつ洗練され容易に扱うことのできる生成物を患者に与えるように、医薬剤形へと製剤される。
【０１７５】
適用のための医薬組成物（または製剤）は、薬物を投与するために使用される方法に応じて多様な手段でパッケージングされ得る。概して、分配用物品は、適切な形態の医薬製剤が中に配された容器を含む。好適な容器は、当業者に周知であり、ボトル（プラスチック及びガラス）、小袋、アンプル、プラスチックバッグ、金属シリンダー等の材料を含む。容器はまた、パッケージの内容物への不用意なアクセスを防止するための不正開封防止アセンブリを含んでもよい。それに加えて、容器の上には、容器の内容物を説明するラベルが配されている。ラベルはまた、適切な注意書きを含んでいてもよい。

【０１７６】
本開示の化合物を含む医薬組成物は、概して、非経口投与または経口投与、あるいは坐剤として使用するために製剤される。
【０１７７】
例えば、本開示の経口医薬組成物は、固体の形態（限定されるものではないが、カプセル、錠剤、丸剤、顆粒、粉末または坐剤など）で、または液体の形態（限定されるものではないが、溶液、懸濁液またはエマルションなど）で構成され得る。医薬組成物は、例えば滅菌といった従来の調剤工程に供することができ、及び／または、従来の不活性希釈剤、滑沢剤、もしくは緩衝剤のほか、保存料、安定化剤、湿潤剤、乳化剤及びバッファー等のようなアジュバントを含有することができる。
【０１７８】
典型的には、医薬組成物は、ａ）希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び／またはグリシン；ｂ）滑沢剤、例えばシリカ、タルカム、ステアリン酸、そのマグネシウム塩もしくはカルシウム塩及び／またはポリエチレングリコール；錠剤の場合はさらにｃ）結合剤、例えばケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び／またはポリビニルピロリドン；所望される場合にはｄ）崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡性混合物；及び／またはｅ）吸収剤、着色剤、香味料及び甘味料と共に活性成分を含む、錠剤またはゼラチンカプセルである。錠剤は、当技術分野で公知の方法に従って、フィルムコーティングまたは腸溶性コーティングが施されていてもよい。
【０１７９】
経口投与に好適な組成物としては、錠剤、トローチ剤、水性もしくは油性の懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒、エマルション、硬カプセルもしくは軟カプセル、またはシロップもしくはエリキシル剤の形態にある本開示の化合物が挙げられる。経口使用が意図される組成物は、医薬組成物の製造のための当技術分野で公知の任意の方法に従って調製され、そのような組成物は、薬学的に洗練され味の良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、及び保存剤からなる群から選択される１つ以上の薬剤を含有してもよい。
【０１８０】
錠剤は、錠剤の製造に好適である無毒で薬学的に許容される賦形剤との混合物中に活性成分を含有し得る。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン、またはアカシア；ならびに滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクである。錠剤は、コーティングされていないか、または、胃腸管での崩壊及び吸収を遅延させることよってより長い期間にわたって持続的作用を提供するために、公知技術によりコーティングされる。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料が利用され得る。経口使用のための製剤は、活性成分が、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、もしくはカオリンと混合された硬ゼラチンカプセルとして、または、活性成分が、水または油媒体、例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油と混合された軟ゼラチンカプセルとして提示され得る。
【０１８１】
非経口組成物（例えば、静脈内（ＩＶ）製剤）は、水性で等張の溶液または懸濁液である。非経口組成物は、滅菌されていてもよく、及び／または、保存剤、安定化剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を制御するための塩、及び／またはバッファーなどのアジュバントを含有してもよい。さらに、それらは、他の治療上価値のある物質を含有してもよい。組成物は、概して、それぞれ従来の混合方法、造粒方法、またはコーティング方法に従って調製され、かつ活性成分を約０．１～７５％含有するか、または約１～５０％含有する。

【０１８２】
本開示の方法による化合物及び組成物は、上記で挙げた疾患、障害または状態のうちの１つ以上を処置するまたはその重篤度を軽減するのに有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して投与され得る。
【０１８３】
本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を哺乳動物に投与することは、任意の好適な送達方法を含む。本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を哺乳動物に投与することには、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を哺乳動物に対して局所的に、経腸的に、非経口的に、経皮的に、経粘膜的に、吸入により、大槽内に、硬膜外に、膣内に、静脈内に、筋肉内に、皮下に、皮内に、または硝子体内に投与することが含まれる。本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を哺乳動物に投与することには、哺乳動物に対して、哺乳動物の体内もしくは体表で本明細書に記載される化合物へと代謝される化合物、またはその薬学的に許容される塩を、局所的に、経腸的に、非経口的に、経皮的に、経粘膜的に、吸入により、大槽内に、硬膜外に、膣内に、静脈内に、筋肉内に、皮下に、皮内に、または硝子体内に投与することも含まれる。
【０１８４】
対象（例えばヒト）において使用される本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、典型的には、約１００ｍｇ／ｋｇ以下、約７５ｍｇ／ｋｇ以下、約５０ｍｇ／ｋｇ以下、約２５ｍｇ／ｋｇ以下、約１０ｍｇ／ｋｇ以下、約７．５ｍｇ／ｋｇ以下、約５．０ｍｇ／ｋｇ以下、約３．０ｍｇ／ｋｇ以下、約１．０ｍｇ／ｋｇ以下、約０．５ｍｇ／ｋｇ以下、約０．０５ｍｇ／ｋｇ以下、または約０．０１ｍｇ／ｋｇ以下、ただし好ましくは約０．０００１ｍｇ／ｋｇ以上の治療用量で経口的または非経口的に投与される。注入によって静脈内投与される場合、投与量は、ＩＶ製剤が投与される注入速度に依存し得る。概して、化合物、医薬組成物、またはそれらの組み合わせの治療上有効な投与量は、対象の種、体重、年齢及び個々の状態、処置される障害もしくは疾患またはその重篤度に依存する。当業者である医師、薬剤師、臨床医または獣医であれば、障害または疾患の進行を防止、処置または阻害するために必要な活性成分の各々の有効量を容易に決定することができる。
【０１８５】
したがって、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩は、不活性希釈剤または同化可能な食用担体などの薬学的に許容されるビヒクルと組み合わせて全身投与、例えば、経口投与され得る。それらを、ハードシェルもしくはソフトシェルのゼラチンカプセル内に封入しても、打錠しても、また患者食の食品と直接合わせてもよい。治療的経口投与の場合、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を１つ以上の賦形剤と組み合わせて、摂取可能な錠剤、バッカル錠、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、またはウエハース等の形態で使用してよい。そのような組成物及び調製物は、少なくとも約０．１％の活性化合物を含有するべきである。組成物及び調製物のパーセンテージは当然のことながら異なってよく、好都合には、所与の単位剤形の重量の約２～約６０％であってよい。そのような治療的に有用な組成物中の活性化合物の量は、有効投与量レベルが得られるような量であり得る。
【０１８６】
錠剤、トローチ、丸剤、カプセル等には、以下が含まれ得る：トラガントゴム、アカシア、トウモロコシデンプンもしくはゼラチンなどの結合剤；リン酸二カルシウム等の賦形剤；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸等のような崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；あるいはスクロース、フルクトース、ラクトースもしくはアスパルテームなどの甘味剤または香味剤。
【０１８７】
ある特定の実施形態において、本開示は、前記化合物を筋肉内に、静脈内に、皮下に、経口的に、肺に、直腸内に、髄腔内に、局所に、または鼻腔内に投与する、前述の方法に

関する。活性化合物を注入または注射によって静脈内または腹腔内に投与してもよい。活性化合物またはその塩の溶液は、水中で、場合により無毒の界面活性剤と混合して、調製することができる。ある特定の実施形態において、本開示は、前記化合物を非経口投与する前述の方法に関する。ある特定の実施形態において、本開示は、前記化合物を全身投与する前述の方法に関する。

【０１８８】

注射または注入用の例示的な医薬剤形としては、無菌の水溶液もしくは分散液、または無菌の注射用もしくは注入用の溶液もしくは分散液の用時調製に適合した活性成分を含む無菌粉末を挙げることができる。いずれの場合にも、最終的な剤形は、製造条件下及び保存条件下で無菌であり、流体であり、かつ安定であるべきである。

【０１８９】

無菌注射用溶液は、必要に応じて、上述の様々な他の成分と共に、活性化合物を必要な量で適切な溶媒中に組み込み、その後濾過滅菌することにより調製することができる。無菌注射用溶液の調製のための無菌粉末の場合、その好ましい調製方法は、予め無菌濾過した溶液中に存在する活性成分と任意の所望の追加成分とを合わせた粉末をもたらし得る真空乾燥及び凍結乾燥技術であり得る。

【０１９０】

例示的な固体担体としては、タルク、粘土、微結晶セルロース、シリカ、アルミナ等のような微粉化固体を挙げることができる。有用な液状担体としては、水、アルコールもしくはグリコールまたは水とアルコール／グリコールとのブレンドが挙げられ、その中に、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効レベルにて、任意選択で無毒な界面活性剤を用いて溶解または分散させることができる。

【０１９１】

本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の有用な投与量は、そのｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性及び動物モデルでのｉｎ　ｖｉｖｏ活性を比較することによって決定され得る。マウス及び他の動物での有効投与量をヒトに外挿する方法は、当該技術分野で既知であり、例えば、参照によりその全体が組み込まれる米国特許第４，９３８，９４９号を参照のこと。

【０１９２】

処置に使用するために必要とされる、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩の量は、選択された特定の塩によって異なるだけではなく、投与経路、処置される状態の性質ならびに患者の年齢及び状態によっても異なり、最終的には担当の医師または臨床医の判断に委ねられ得る。しかしながら、一般には、用量は、１日当たり約０．１～約１０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲であり得る。

【０１９３】

本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩は、好都合には、例えば、単位剤形当たり０．０１～１０ｍｇ、または０．０５～１ｍｇの活性成分を含有する単位剤形で投与することができる。いくつかの実施形態では、５ｍｇ／ｋｇ以下の用量が好適であり得る。

【０１９４】

所望の用量は、好都合には、単回用量で、または適切な間隔で投与される分割用量として提示され得る。

【０１９５】

本開示の方法には、本明細書に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、及び本明細書に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本明細書に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物を細胞または対象に投与することを説明することができる指導的材料を含むキットが含まれ得る。これは、当業者に公知のキット、例えば、本明細書に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩または組成物を細胞または対象に投与する前に、本明細書に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩または組成物を溶解または懸濁させるための溶媒（例えば、無

菌）を含むキットの、他の実施形態が含まれると解釈されるべきである。いくつかの実施形態では、対象はヒトであり得る。

【実施例】

【０１９６】

ＩＶ．実施例

Ａ．本明細書で使用される略語及び頭字語は、以下を含む：

ＡＣＮ：アセトニトリル（CH_3CN）を意味する

ＡｃＯＨ：酢酸を意味する；

ｔ－アミル－ＯＨ：２－メチルブタン－２－オールを意味する

Ａｑ．：水溶液を意味する；

Ａｒ：アルゴンを意味する；

ｂｒ：広域を意味する；

ｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３は、［（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネートを意味する

℃：セルシウス度を意味する；

ＣＡＮは、硝酸セリウムアンモニウム［$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$］を意味する

$CDCl_3$：ジュウテロクロロホルムを意味する；

ＣＤＩ：１，１’－カルボニルジイミダゾールを意味する；

CH_2Cl_2：塩化メチレンを意味する

$CaCl_2$：塩化カルシウムを意味する；

Cs_2CO_3：炭酸セシウムを意味する；

ｄ：二重線を意味する；

ｄｄ：二重の二重線を意味する；

δ：化学シフトを意味する；

D_2O：重水を意味する；

ＤＢＵ：１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンを意味する；

ＤＣＭ：ジクロロメタン；

ＤＤＱは、２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－１，４－ベンゾキノンを意味する

ＤＥＡ：ジエチルアミン

Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナンは、３－オキソ－１λ^5，２－ベンゾヨードキソール－１，１，１（３Ｈ）－トリイルトリアセテートを意味する

ＤＩＰＥＡ：ジイソプロピルエチルアミン；

ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド

ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシドを意味する；

$DMSO-d_6$：ヘキサジュウテロジメチルスルホキシドを意味する；

ＥＳＩ：エレクトロスプレーイオン化

Ｅｔ：エチルを意味する；

Et_3Nは、トリエチルアミンを意味する

ＥｔＯＨ：エタノール；

ＥｔＯＡｃ：酢酸エチルを意味する；

ｇ：グラムを意味する；

ｈ：時間を意味する；

ＨＡＴＵ：１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェートを意味する；

ＨＢｒ：臭化水素を意味する；

HCO_2H：ギ酸を意味する；

ＨＣｌ：塩酸を意味する；

ＨＰＬＣ：高圧液体クロマトグラフィーを意味する；

^1H　ＮＭＲ：プロトン核磁気共鳴を意味する；

H_2O：水を意味する；
ＩＰＡ：イソプロピルアルコールを意味する；
K_2CO_3：炭酸カリウムを意味する；
ＫＯＨ：水酸化カリウムを意味する；
Ｌ：リットルを意味する；
ＬＣ：液体クロマトグラフィーを意味する；
ＬＣ－ＭＳ：液体クロマトグラフィー質量分析を意味する；
ＬＤＡは、リチウムジイソプロピルアミドを意味する
ｍ：多重線を意味する；
Ｍ：モルを意味する；
ｍｉｎｓ：分を意味する；
ｍＬ：ミリリットルを意味する；
μＬ：マイクロリットルを意味する；
ｍｍｏｌ：ミリモルを意味する；
ｍ／ｚ：質量電荷比
ｍｇ：ミリグラムを意味する；
Ｍｅ：メチルを意味する；
ＭｅＣＮ：アセトニトリルを意味する；
ＭｅＯＨ：メタノールを意味する；
$MeOH-d_4$：ジュウテロメタノールを意味する；
ＭＨｚ：メガヘルツを意味する；
Ｍｉｎ（ｓ）：分（複数可）
ＭＳ　ｍ／ｚ：質量スペクトルピークを意味する；
ＭＴＢＥ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルを意味する；
Ｍ／Ｖ：質量容量比を意味する；
Ｎ２またはN_2：窒素を意味する；
NH_3：アンモニアを意味する；
NH_4Clは、塩化アンモニウムを意味する
Ｎａ：ナトリウムを意味する；
ＮａＨ：水素化ナトリウムを意味する；
$NaHCO_3$：重炭酸ナトリウムを意味する；
ＮａＯＨ：水酸化ナトリウムを意味する；
ＮａＯＣＮは、シアン酸ナトリウムを意味する
Na_2SO_4：硫酸ナトリウムを意味する；
NH_4Cl：塩化アンモニウムを意味する；
NH_4OAcは、酢酸アンモニウムを意味する
NH_4HCO_3：重炭酸アンモニウムを意味する；
NH_4OH：水酸化アンモニウムである；
$Pd_2(dba)_3$：トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）を意味する；
Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2：［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）を意味する；
Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＨｅｐｔＣｌは、ジクロロ［１，３－ビス（２，６－ジ－４－ヘプチルフェニル）イミダゾール－２－イリデン］（３－クロロピリジル）パラジウム（ＩＩ）を意味する
Ｐｄ（ｔ－Bu_3P）$_2$は、ビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）を意味する
ＰＥまたはＰｅｔエーテル：石油エーテルを意味する；
Ｐｓｉ：ポンド毎平方インチを意味する；
ＰＴＳＡは、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物を意味する

ｑ：四重線を意味する；
R_fは、保持係数を意味する
ＲＴ：室温を意味する；
ＲｕＰｈｏｓは、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニルを意味する
ｓ：一重線を意味する；
ｓａｔ．：飽和を意味する；
ｓｏｌｎ．：溶液を意味する；
ＳＦＣ：超臨界流体クロマトグラフィーを意味する；
ｔ：三重線を意味する；
ＴＥＡ：トリエチルアミンを意味する；
ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸を意味する；
ＴＨＦ：テトラヒドロフランを意味する；
ＴＬＣ：薄層クロマトグラフィーを意味する；
μｍｏｌ：マイクロモルを意味する；
ＵＰＬＣは、超高速液体クロマトグラフィーを意味する
Ｖ：容量
ＸＰｈｏｓ：２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニルを意味する。

【０１９７】

Ｂ．一般的方法

実施例の化合物は、別段の記載がない限り、以下で言及する精製方法のうちの１つに従って分析または精製した。

【０１９８】

分取ＴＬＣまたはシリカゲルクロマトグラフィーが使用されている場合には、当業者は、所望の化合物を精製するための溶媒の任意の組み合わせを選択することができる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、Ｔｅｌｅｄｙｎｅ　ＩＳＣＯ　Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈ（登録商標）ＲＦ、Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｏｎｅ　３．３．０、Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）Ｆｌａｓｈ　Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｐｒｉｍｅ、Ｇｒａｃｅ　Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ　Ｘ２とＥＬＳＤ精製、Ｇｉｌｓｏｎ－２８１とＥＬＳＤ精製システムを使用して、または溶媒をカラムに通すための加圧窒素（約１０～１５ｐｓｉ）（「フラッシュクロマトグラフィー」）を使用して、２０～４０μＭ（粒径）、１００～２００メッシュ、２５０～４００メッシュ、または４００～６３２メッシュのシリカゲルを使用して行った。

【０１９９】

別段の記載がある場合を除き、反応は窒素雰囲気下で実行した。示されている場合、溶液及び反応混合物を真空下で回転蒸発によって濃縮した。

【０２００】

Ｃ．分析方法

ＮＭＲ

機器の仕様：

Ｂｒｕｋｅｒ　ＡＶＡＮＣＥ　ＩＩＩ　４００
Ｂｒｕｋｅｒ　ＡＶＡＮＣＥ　ＩＩＩ　ＨＤ　４００
Ｂｒｕｋｅｒ　ＡＶＡＮＣＥ　ＮＥＯ　４００

【０２０１】

ＬＣ／ＭＳ

機器の仕様：

ＤＡＤ及びＡｇｉｌｅｎｔ　ＬＣ／ＭＳ　Ｇ６１１０Ａ、質量分析計を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２００シリーズＬＣ／ＭＳＤシステム。

Ａｇｉｌｅｎｔ（デガッサー：１２００；ポンプ：１２６０；Ｈｉｐ－ＡＬＳ：１２０

０；ＴＣＣ：１２００；ＤＡＤ：１１００）
ＤＡＤ＼ＥＬＳＤ及びＡｇｉｌｅｎｔ ＬＣ＼ＭＳ Ｇ６１１０Ａ、質量分析計を備えたシリーズＬＣ／ＭＳシステム。
Ａｇｉｌｅｎｔ（デガッサー：１２００；ポンプ：１２６０；Ｈｉｐ－ＡＬＳ：１１００；ＴＣＣ：１２６０；ＤＡＤ：１１００）
ＤＡＤ及びＡｇｉｌｅｎｔ ＬＣ＼ＭＳ Ｇ１９５６Ａ、質量分析計を備えたシリーズＬＣ／ＭＳシステム。
Ａｇｉｌｅｎｔ（デガッサー：１２００；ポンプ：１２００；Ｈｉｐ－ＡＬＳ：１１００；ＴＣＣ：１２００；ＤＡＤ：１２００）
ＤＡＤ及びＡｇｉｌｅｎｔ ＬＣ＼ＭＳ Ｇ１９５６Ａ、質量分析計を備えたシリーズＬＣ／ＭＳシステム。
Ａｇｉｌｅｎｔ １２９０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ ＩＩ－６１３０ Ｑｕａｄｒｕｐｏｌｅ ＭＳ（シングル四重極型）
ＳＰＤ－Ｍ２０Ａ及びＳＨＩＭＡＤＺＵ ＬＣ＼ＭＳ ＬＣＭＳ－２０２０、質量分析計を備えたＳＨＩＭＡＤＺＵ ＬＣ－２０ＡＤシリーズＬＣ／ＭＳシステム。
ＳＰＤ－Ｍ２０Ａ＼ＥＬＳＤ及びＳＨＩＭＡＤＺＵ ＬＣ＼ＭＳ ＬＣＭＳ－２０２０、質量分析計を備えたＳＨＩＭＡＤＺＵ ＬＣ－２０ＡＤシリーズＬＣ／ＭＳシステム
ＳＰＤ－Ｍ４０及びＳＨＩＭＡＤＺＵ ＬＣ＼ＭＳ ＬＣＭＳ－２０２０、質量分析計を備えたＳＨＩＭＡＤＺＵ ＬＣ－２０ＡＤシリーズＬＣ／ＭＳシステム。
ＳＰＤ－Ｍ２０Ａ及びＳＨＩＭＡＤＺＵ ＬＣ＼ＭＳ ＬＣＭＳ－２０２０、質量分析計を備えたＳＨＩＭＡＤＺＵ ＬＣ－２０ＡＢシリーズＬＣ／ＭＳシステム。
ＳＰＤ－Ｍ２０Ａ＼ＥＬＳＤ及びＳＨＩＭＡＤＺＵ ＬＣ＼ＭＳ ＬＣＭＳ－２０２０、質量分析計を備えたＳＨＩＭＡＤＺＵ ＬＣ－２０ＡＢシリーズＬＣ／ＭＳシステム。
Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ Ｈ－Ｃｌａｓｓ－ＳＱ Ｄｅｔｅｃｔｏｒ ２
Ｕｌｔｉｍａ ３０００ Ｄｉｏｎｅｘ ＵＨＰＬＣ－Ｔｈｅｒｍｏ ＬＣＱフリートイオントラップ

【０２０２】
ＨＰＬＣ
機器の仕様：
ＳＰＤ－Ｍ２０Ａを備えたＳＨＩＭＡＤＺＵ ＬＣ－２０ＡＤシリーズＬＣシステム
ＳＰＤ－Ｍ４０を備えたＳＨＩＭＡＤＺＵ ＬＣ－２０ＡＢシリーズＬＣシステム
ＳＰＤ－Ｍ２０Ａを備えたＳＨＩＭＡＤＺＵ ＬＣ－２０ＡＢシリーズＬＣシステム
Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＨＰＬＣ（バイナリ／クォータナリポンプ）
ＰＤＡ検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ ＩＩ ＬＣシステム

【０２０３】
分取ＨＰＬＣ
機器の仕様：
オートサンプラー及びオートフラクションコレクターを備えたＳｈｉｍａｄｚｕ Ｎｅｘｅｒａ Ｐｒｅｐ－Ｐｕｍｐ－ＬＣ－２０ ＡＰ
Ｇｉｌｓｏｎ ３３１／３３２ ＨＰＬＣポンプシステム
Ｗａｔｅｒｓ－ ＭＳ ｐｒｅｐ－ＱＤＡ

【０２０４】
ＳＦＣ
機器の仕様：
Ｗａｔｅｒｓ １５０／２００精製システム
Ｗａｔｅｒｓ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｏｒ
Ｗａｔｅｒｓ ＵＰＣ２
Ｓｅｐｉａｔｅｃスクリーニングシステム

【０２０５】
典型的に、式（Ａ）の化合物は、以下で提供するスキームに従って調製され得る。以下

の実施例は、本開示の範囲を限定することなく本開示を例示するのに役立つ。これより、かかる化合物を調製する方法を説明する。

【０２０６】

本開示は、反応成分が、それらの塩または光学的に純粋な材料の形態で使用される、本件のプロセスのあらゆる変形形態をさらに含む。本開示の化合物及び中間体はまた、当業者に広く知られている方法に従って互いに転化することができる。

【０２０７】

Ｄ．ＬＣ－ＭＳ法

方法１

０．１％ギ酸水溶液（水相）

１００％アセトニトリル（有機相）

モード：グラジエント％Ｂ（３．７分で５～９５）

実行時間：４．８分

カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ／Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８、１．７μｍ／２．５μｍ、２．１×５０ｍｍ

流量：０．５ｍＬ／０．６ｍＬ／分

温度：４０℃

【０２０８】

方法２

１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液（水相）

１００％アセトニトリル（有機相）

モード：グラジエント％Ｂ（３．７分で５～９５）

実行時間：４．８分

カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ／Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８、１．７μｍ／２．５μｍ、２．１×５０ｍｍ

流量：０．５ｍＬ／０．６ｍＬ／分

温度：４０℃

【０２０９】

方法３

０．１％ＴＦＡ水溶液（水相）

１００％アセトニトリル（有機相）

モード：グラジエント％Ｂ（３．７分で５～９５）

実行時間：４．８分

カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ／Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８、１．７μｍ／２．５μｍ、２．１×５０ｍｍ

流量：０．５ｍＬ／０．６ｍＬ／分

温度：４０℃

【０２１０】

方法４

１０ｍＭ重炭酸アンモニウム水溶液（水相）

１００％アセトニトリル（有機相）

モード：グラジエント％Ｂ（３．７分で５～９５）

実行時間：４．８分

カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ／Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８、１．７μｍ／２．５μｍ、２．１×５０ｍｍ

流量：０．５ｍＬ／０．６ｍＬ／分

温度：４０℃

【０２１１】

方法５

移動相：Ａ：０．０３７５％　ＴＦＡ／H_2O（ｖ／ｖ）

Ｂ：０．０１８７５％　ＴＦＡ／ＡＣＮ（ｖ／ｖ）
カラム：Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＥＶＯ　Ｃ１８　３０＊２．１ｍｍ、５μｍ
流量：１．５ｍＬ／分
温度：５０℃
グラジエント：１．５５分で５～９５％のＢ、０～６０％のＢ、３０～９０％のＢ、または５０～１００％のＢ

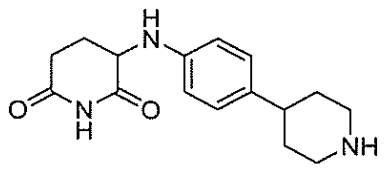
【０２１２】

方法６
移動相：Ａ：０．０２５％　NH_3H_2O／H_2O（ｖ／ｖ）
Ｂ：ＡＣＮ
カラム：Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＥＶＯ　Ｃ１８　３０＊２．１ｍｍ、５μｍ
流量：１．５ｍＬ／分
温度：５０℃
グラジエント：１．５５分で５～９５％のＢ、０～６０％のＢ、３０～９０％のＢ、または５０～１００％のＢ

【０２１３】

Ｅ．分解シグナル伝達部位の合成

【化５７】

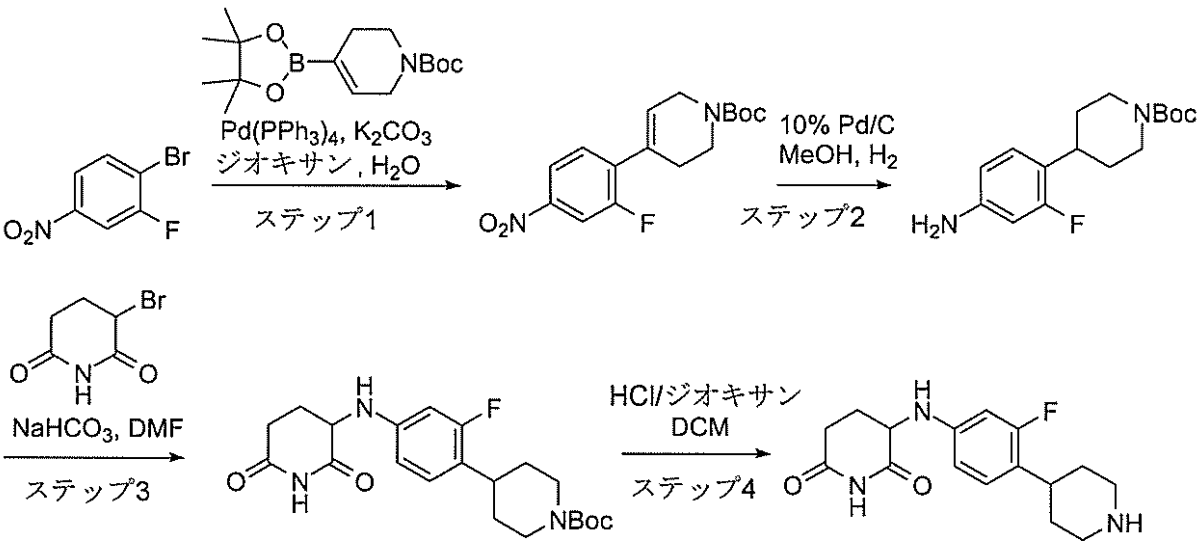


中間体３－（（４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）ピペリジン－２，６－ジオンを、ＷＯ２０１８２３７０２６Ａ１の２６７頁に記載の方法に従って調製した。

【０２１４】

３－［３－フルオロ－４－（４－ピペリジル）アニリノ］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化５８】



【０２１５】

ステップ１：
丸底フラスコ中の、１－ブロモ－２－フルオロ－４－ニトロ－ベンゼン（６ｇ、２７．２７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８．４３ｇ、２７．２７ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（６０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）の溶液を、アルゴンガスで１０分間パージし、その後、粒状炭酸カリウム（１１．３１ｇ、８１．８２ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液をアルゴンガスでさらに２０分間パージした後、パラジウム；トリフェニルホスファン（１．５８ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を９０℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を水で希釈し、酢酸エチル（２×１５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、順相カラムクロマトグラフィー（Ｄａｖｉｓｉｌシリカ、ｐｅｔエーテル中５％の酢酸エチル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－フルオロ－４－ニトロ－フェニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（５．９５ｇ、１８．２７ｍｍｏｌ、６７．０１％収率）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ２６７．１５［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^+$．

【０２１６】
ステップ２：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－（２－フルオロ－４－ニトロ－フェニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３ｇ、９．３１ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（７０ｍＬ）に、パラジウム（炭素に対して１０％、タイプ４８７、ドライ）（３ｇ、２８．１９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をこの温度で６時間にわたって水素雰囲気下で撹拌し、反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－２－フルオロ－フェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、５．９５ｍｍｏｌ、６３．８８％収率）を紫色の固体として得て、これを精製せずに次のステップに移した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ２３９．３０［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^+$．

【０２１７】
ステップ３：
密封チューブ内で、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－２－フルオロ－フェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、８．４９ｍｍｏｌ）及び３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（４．０８ｇ、２１．２３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（４０ｍＬ）を１０分間撹拌した後、重炭酸ナトリウム（３．５７ｇ、４２．４６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を６０℃で１６時間加熱した。反応の進行をＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（Ｄｅｖｉｓｉｌシリカ、０～３０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２－フルオロ－フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．８ｇ、３．６４ｍｍｏｌ、４２．８６％収率）が褐色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ４０４．３［Ｍ－Ｈ］$^-$．

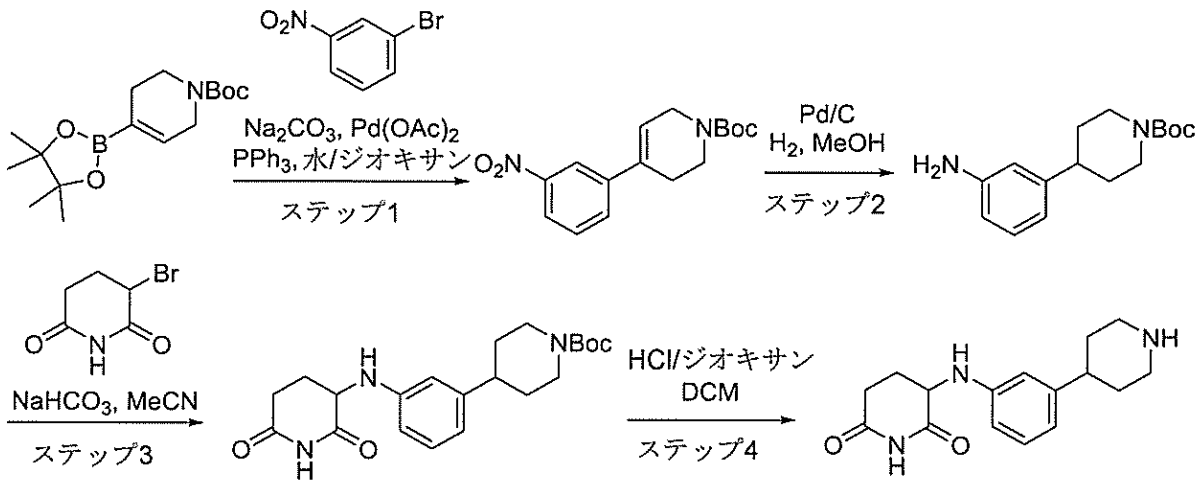
【０２１８】
ステップ４：
ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）－２－フルオロフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、２４６．６３μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１ｍＬ）に、ＨＣｌ／ジオキサン（２ｍＬ）を添加した。この混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより確認された反応完了の後、溶媒を除去し、残渣をＭｅＣＮ（３０ｍＬ）に溶解し、$NaHCO_3$でｐＨ＝７に調整し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、次のステップで直接使用した。化合物３－［３－フルオ

ロ－４－（４－ピペリジル）アニリノ］ピペリジン－２，６－ジオン（７５ｍｇ、２３３．３４μｍｏｌ、９４．６１％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３０６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２１９】

３－［３－（４－ピペリジル）アニリノ］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化５９】



【０２２０】

ステップ１：

１－ブロモ－３－ニトロベンゼン（５ｇ、２４．７５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（８．４２ｇ、２７．２３ｍｍｏｌ）を含む水（１５ｍＬ）及びジオキサン（５０ｍＬ）の溶液に、炭酸ナトリウム（７．８７ｇ、７４．２６ｍｍｏｌ）及び酢酸パラジウム（５５５．７０ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を９０℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳが反応体の消費を示した後、反応混合物を水（８０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０から１／１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ニトロフェニル）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（６．５ｇ、１６．８７ｍｍｏｌ、６８．１７％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　２４９．１［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^+$．

【０２２１】

ステップ２：

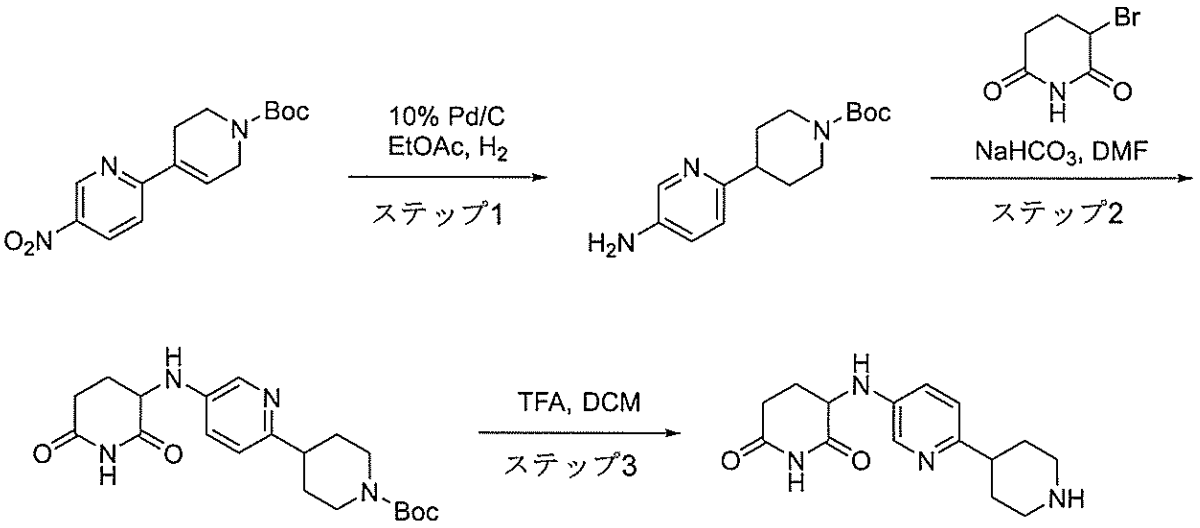
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ニトロフェニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４ｇ、１３．１４ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（５０ｍＬ）に、１０重量％のＰｄ／Ｃ（４００ｍｇ）を添加した。この混合物を２５℃で５時間にわたってH_2雰囲気（１５ｐｓｉ）下で撹拌し、反応をＴＬＣによってモニタリングした。反応完了次第、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３．５ｇ、１２．６６ｍｍｏｌ、９６．３５％収率）を白色の固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝６．９１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５１－６．２２（ｍ，３Ｈ），４．９２（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），２．９０－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．６８（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｓ，１０Ｈ）．

【０２２２】
ステップ３：
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、９．０５ｍｍｏｌ）及び３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（１．７４ｇ、９．０５ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ溶液（３ｍＬ）に、$NaHCO_3$（２．２８ｇ、２７．１４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を９０℃で１２時間撹拌した。所望の生成物の７３％がＬＣ－ＭＳによって検出された後、反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０から０／１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、６．４５ｍｍｏｌ、７１．３３％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ ３３２．０［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^+$．

【０２２３】
ステップ４：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１６０ｍｇ、４１２．９３μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２ｍＬ）に、４Ｍ ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１．０３ｍＬ）を０℃で添加し、反応物を室温で３時間撹拌した。反応完了後、溶媒を減圧下で除去した。残渣をＭＴＢＥ（１０ｍＬ×２）で洗浄し、次いで減圧下で乾燥させて、粗製の３－［３－（４－ピペリジル）アニリノ］ピペリジン－２，６－ジオンＨＣｌ塩（１２０ｍｇ、３５１．２４μｍｏｌ、８５．０６％収率）を淡黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ ２８８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２２４】
３－（（６－（ピペリジン－４－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化６０】



【０２２５】
ステップ１：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ニトロ－２－ピリジル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１０ｇ、３２．７５ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（１００ｍＬ）に、１０重量％のパラジウム炭素（タイプ４８７、ドライ）（３．４９ｇ、３２．７５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を水素雰囲気下で１６時間撹拌した。反応の進

行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。完了後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を濃縮乾固させた。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル６０～１２０メッシュ、０～３０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－アミノ－２－ピリジル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７ｇ、２３．４７ｍｍｏｌ、７１．６６％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ－）：ｍ／ｚ　２７６．２４［Ｍ－Ｈ］－．

【０２２６】

ステップ２：

密封チューブ内で、撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－（５－アミノ－２－ピリジル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６．５ｇ、２３．４４ｍｍｏｌ）及び３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（１３．５０ｇ、７０．３１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（４０ｍＬ）に、重炭酸ナトリウム（１９．６９ｇ、２３４．３５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８５℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了次第、反応混合物を氷水に注ぎ入れ、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を冷たいブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮することで粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル２３０～４００メッシュ、０～１００％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２－ピリジル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．８４ｇ、６．４０ｍｍｏｌ、２７．３２％収率）を薄緑色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ－）：ｍ／ｚ　３８７．２８［Ｍ－Ｈ］－．

【０２２７】

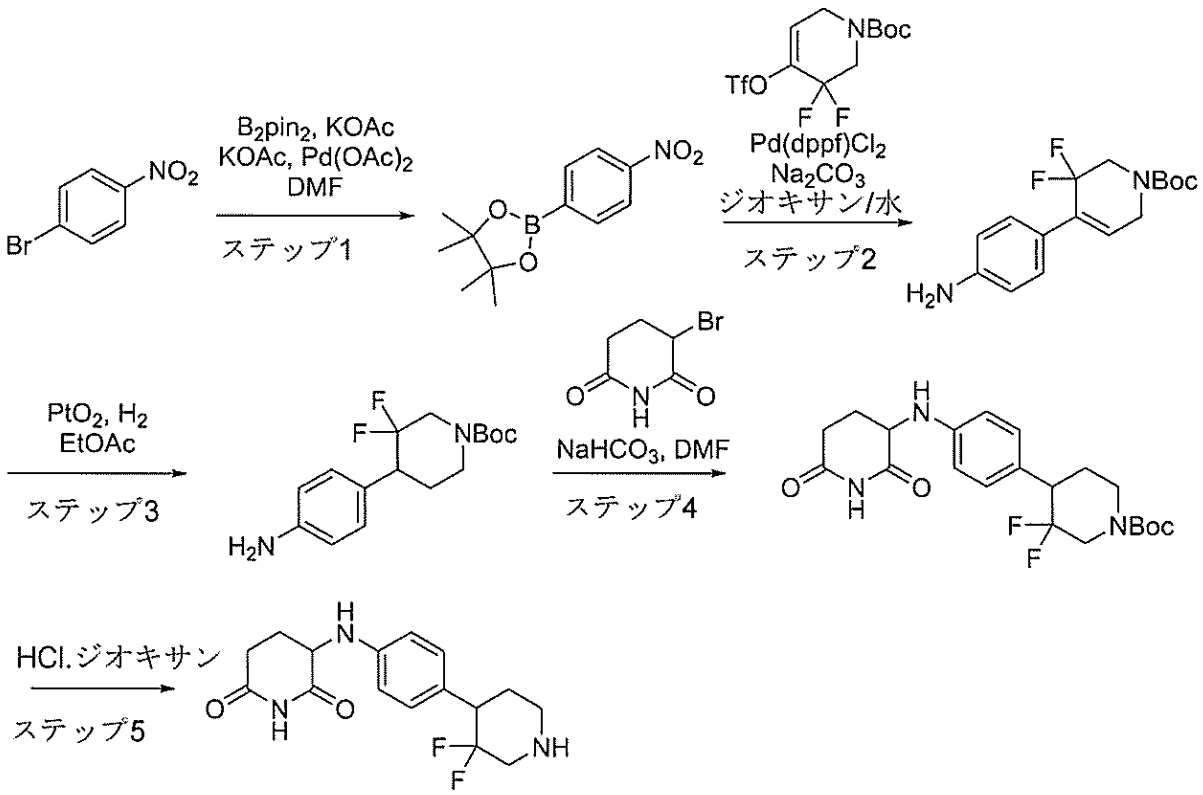
ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２－ピリジル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、２．５７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に、ＴＦＡ（５．９２ｇ、５１．９２ｍｍｏｌ、４ｍＬ）を０℃で添加した。反応混合物を３時間撹拌し、反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了次第、反応混合物を蒸発させて粗生成物を得て、これをジエチルエーテルで粉砕し、真空中で濃縮して、３－［［６－（４－ピペリジル）－３－ピリジル］アミノ］ピペリジン－２，６－ジオン（７００ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ、７８．７４％収率）を緑色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ　２８９．４６［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０２２８】

３－［４－（３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル）アニリノ］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化６１】



【０２２９】

ステップ１：

撹拌した１－ブロモ－４－ニトロ－ベンゼン（５ｇ、２４．７５ｍｍｏｌ、２．５６ｍＬ）のＤＭＦ溶液（４０ｍＬ）に、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（６．９１ｇ、２７．２３ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（６．０７ｇ、６１．８８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をアルゴンガスで３０分間パージした後、酢酸パラジウム（１６６．７１ｍｇ、７４２．５５μｍｏｌ）を添加し、反応物を６０℃で６時間還流した。ＴＬＣによって示された反応完了の後、混合物を冷水（１００ｍＬ）に注ぎ入れ、得られた固体を濾過し、高真空下で乾燥させて、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４－ニトロフェニル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３．５ｇ、９．８４ｍｍｏｌ、３９．７４％収率）を褐色から黒色の固体として得た。１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ８．１９ （ｄ， Ｊ＝ ８．８Ｈｚ， ２Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｓ，１２Ｈ）．

【０２３０】

ステップ２：

密封チューブ内で、ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（８．０ｇ、２１．７８ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４－ニトロフェニル）－１，３，２－ジオキサボロラン（７．０５ｇ、２８．３２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（８０ｍＬ）に、炭酸ナトリウム（４．６２ｇ、４３．５６ｍｍｏｌ）及びシクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（１．５９ｇ、２．１８ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下で添加した。得られた混合物を５５Ｃで３時間撹拌し、反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、これを水で洗浄し、酢酸エチル（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル２３０

～４００メッシュ、ＥｔＯＡｃ／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（４－ニトロフェニル）－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（４．４ｇ、１１．６４ｍｍｏｌ、５３．４２％収率）をゴム状固体として得た。Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３） δ ８．２７ （ｄ， Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）， ７．７４（ｄ， Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）， ６．８３（ｂｓ， １Ｈ），４．２２ （ｂｓ，２Ｈ）， ３．９７（ｔ， Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２３１】

ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（４－ニトロフェニル）－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（９．０ｇ、２６．４５ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（１００ｍＬ）に、酸化白金（ＩＶ）（６．０１ｇ、２６．４５ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを空にし、水素ブラダーを使用して水素ガスをバックフィルし、反応物を水素雰囲気下にて室温で１６時間撹拌した。ＴＬＣによって示された反応完了の後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノフェニル）－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（５．４ｇ、１４．６３ｍｍｏｌ、５５．３１％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ２５７．２［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２３２】

ステップ４：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノフェニル）－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（５．０ｇ、１６．０１ｍｍｏｌ）及び３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（９．２２ｇ、４８．０２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５０ｍＬ）に、重炭酸ナトリウム（８．０７ｇ、９６．０４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。完了後、反応物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、１５％ＥｔＯＡｃ／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（５．１７ｇ、１１．７７ｍｍｏｌ、７３．５４％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{-}$）：ｍ／ｚ ４２２．２４［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【０２３３】

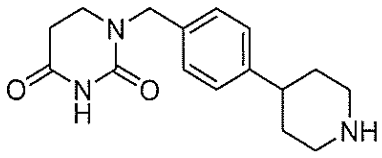
ステップ５：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（２ｍＬ）に、ＨＣｌ（４Ｍ、５ｍＬ）を窒素雰囲気下で添加した。反応物を０～２８℃で２時間撹拌し、ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物を濃縮乾固し、ジエチルエーテル（１０ｍＬ×２）で洗浄して、３－［４－（３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル）アニリノ］ピペリジン－２，６－ジオンＨＣｌ塩（０．４ｇ、１．０６ｍｍｏｌ、８９．４５％収率）を固体として得た。ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ３２４．０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２３４】

１－（４－（ピペリジン－４－イル）ベンジル）ジヒドロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化６２】

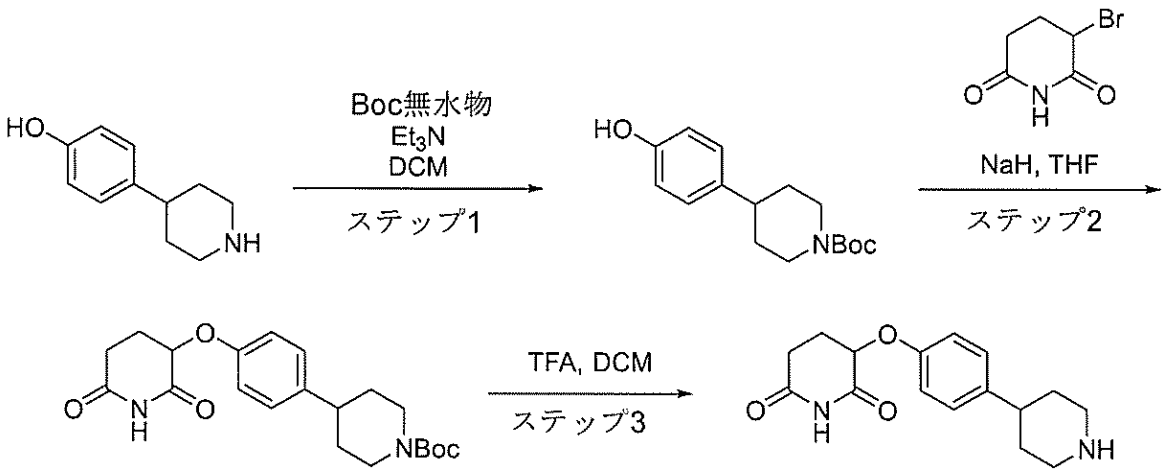


中間体１－（４－（ピペリジン－４－イル）ベンジル）ジヒドロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンを、ＷＯ２０２０１３２５６１Ａ１の３５３頁に記載の方法に従って調製した。

【０２３５】

３－［４－（４－ピペリジル）フェノキシ］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化６３】



【０２３６】

ステップ１：

４－（４－ピペリジル）フェノールＨＢｒ塩（２．００ｇ、７．７５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２０ｍＬ）を１００ｍＬの丸底フラスコに加えた。Ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（２．０３ｇ、９．３０ｍｍｏｌ、２．１３ｍＬ）及びトリエチルアミン（３．９２ｇ、３８．７４ｍｍｏｌ、５．４０ｍＬ）を添加し、得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応完了後（ＴＬＣで確認）、反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で連続的に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル２３０～４００メッシュ、０～８０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ヒドロキシフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．８ｇ、６．４５ｍｍｏｌ、８３．２２％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ １７８．２［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２３７】

ステップ２：

０℃で撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ヒドロキシフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．０ｇ、３．６１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１０ｍＬ）に、水素化ナ

トリウム（９３．７８ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。添加後、反応混合物を７０℃で３０分間加熱した。これを再度０℃に冷却した後、３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（５５３．８３ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ）を非常にゆっくりと添加し、その後、反応混合物を７０℃で２時間加熱した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了次第、反応物を塩化アンモニウムによってクエンチし、酢酸エチルで抽出し、減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル２３０～４００メッシュ、０～５０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）オキシ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．０５ｍｍｏｌ、２９．１７％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４１１．４１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$．

【０２３８】

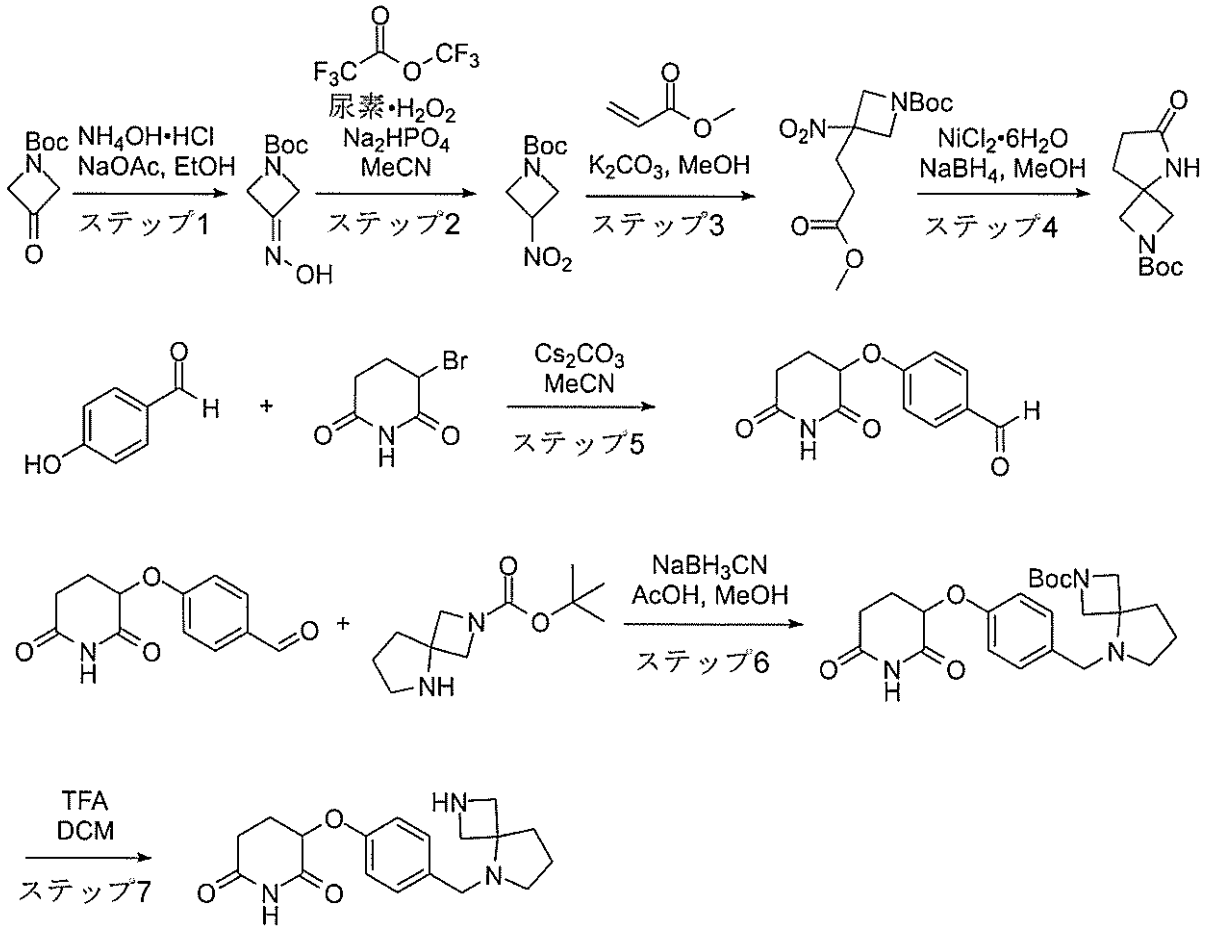
ステップ３：

ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）オキシ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５５ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５ｍＬ）に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（１６１．４４ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、１０９．０８μＬ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。次いでこの反応混合物を真空中で濃縮することで粗生成物が得られ、これをジエチルエーテル（２０ｍＬ）で粉砕して、３－［４－（４－ピペリジル）フェノキシ］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（０．５ｇ、１．１３ｍｍｏｌ、８０．０２％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２８９．２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２３９】

３－［４－（２，５－ジアザスピロ［３．４］オクタン－５－イルメチル）フェノキシ］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化６４】



【０２４０】

ステップ１：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル３－オキソアゼチジン－１－カルボキシレート（２００ｇ、１．１７ｍｏｌ）のエタノール溶液（２０００ｍＬ）に、ヒドロキシルアミン塩酸塩（１６２．３７ｇ、２．３４ｍｏｌ、９７．２３ｍＬ）及び無水酢酸ナトリウム（３８３．３３ｇ、４．６７ｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２時間にわたって７５～８０℃で撹拌した。ＴＬＣによって示された反応完了の後、反応物を室温に冷却し、セライトに通して濾過した。濾液を真空中で濃縮し、粗生成物を酢酸エチルで抽出し、ブライン溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシイミノ）アゼチジン－１－カルボキシレート（１９８ｇ、１．０２ｍｏｌ、８７．３８％収率）を白色の結晶性固体として得た。１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．９６ （ｓ， １Ｈ），４．５０ （ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ， ４Ｈ），１．４０ （ｓ，９Ｈ）．

【０２４１】

ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル３－ヒドロキシイミノアゼチジン－１－カルボキシレート（１３５ｇ、７２５．００ｍｍｏｌ）のアセトニトリル溶液（１８００ｍＬ）に、過酸化尿素（４０９．２０ｇ、４．３５ｍｏｌ）及びリン酸水素二ナトリウム（６１７．５２ｇ、４．３５ｍｏｌ）を添加した。次いで、（２，２，２－トリフルオロアセチル）２，２，２－トリフルオロアセテート（４５６．８２ｇ、２．１７ｍｏｌ、３０６．５９ｍＬ）をゆっくりと添加し（発熱が観察された）、反応混合物を３～４時間６０～７０℃で加熱還流した。ＴＬＣによって示されるように反応が完了した後、反応物を氷冷水でクエンチし

、混合物を酢酸エチルで抽出し、ブライン溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（１５～２０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－ニトロアゼチジン－１－カルボキシレート（６０ｇ、２８０．８９ｍｍｏｌ、３８．８８％収率）を得た。１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ５．２０－５．１０ （ｍ， １Ｈ），４．４３－４．３０ （ｍ，４Ｈ）， １．４５（ｓ， ９Ｈ）．

【０２４２】

ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル３－ニトロアゼチジン－１－カルボキシレート（５ｇ、２４．７３ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（５０ｍＬ）を０℃に冷却した。炭酸カリウム（５．１３ｇ、３７．０９ｍｍｏｌ）に続いてメチルアクリレート（２．５５ｇ、２９．６７ｍｍｏｌ、２．６７ｍＬ）を０℃の反応混合物に添加し、反応混合物をこの温度で３時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１５～２０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－メトキシ－３－オキソ－プロピル）－３－ニトロ－アゼチジン－１－カルボキシレート（４ｇ、１３．１８ｍｍｏｌ、５３．３１％収率）を褐色のゴム状固体として得た。ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３） δ ４．４６（ｄ， Ｊ＝１０Ｈｚ，２Ｈ）， ４．０４（ｄ， Ｊ＝１０Ｈｚ，２Ｈ）， ３．７０（ｓ， ３Ｈ），２．５６－２．５２ （ｍ，２Ｈ）， ２．３８－２．３４（ｍ， ２Ｈ），１．４４ （ｓ，９Ｈ）．

【０２４３】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－メトキシ－３－オキソ－プロピル）－３－ニトロ－アゼチジン－１－カルボキシレート（４０ｇ、１３８．７５ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（４００ｍＬ）を－１０℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（１５．７５ｇ、４１６．２４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物、９８％（２３．６７ｇ、８３．２５ｍｍｏｌ）を１時間かけて少量ずつ添加した（溶液の色が緑から黒に変化した）。反応混合物を１時間にわたって－１０℃で撹拌した。ＴＬＣによって示されるように反応が完了した後、反応物を０℃の炭酸カリウム溶液（８０ｍＬの水中７６．６ｇ）でクエンチした。反応混合物を２時間にわたり室温で撹拌し、セライトに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を酢酸エチルで抽出し、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を真空中で濃縮して、褐色のゴム状液体を得た。粗生成物をペンタンで粉砕し、蒸発させることで、生成物ｔｅｒｔ－ブチル２，５－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレート（２５ｇ、１０４．９６ｍｍｏｌ、７５．６５％収率）が得られた。１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．２０ （ｓ， １Ｈ），３．８６ （ｓ，４Ｈ）， ２．２３－２．１５（ｍ， ４Ｈ），１．３７ （ｓ，９Ｈ）．

【０２４４】

ステップ５：

撹拌した４－ヒドロキシベンズアルデヒド（２０ｇ、１６３．７７ｍｍｏｌ、１７．７０ｍＬ）のＡＣＮ溶液（３００ｍＬ）に、炭酸ジセシウム（１６０．０８ｇ、４９１．３２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間７０℃で撹拌した。次いで、３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（７３．１１ｇ、３８０．７７ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、これをさらに１８時間７０℃で撹拌した。反応の進行をＴＬＣ／ＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を水で希釈し、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（Ｄａｖｉｓｉｌシリカ、４０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）オキシ］ベンズアルデヒド（１０．２６ｇ、４３．７０ｍｍｏｌ、２６．６８％収率

）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２３４．３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２４５】

ステップ６：

密封チューブ内で、４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）オキシ］ベンズアルデヒド（０．２５０ｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル２，５－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレート（２２７．５６ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、酢酸（０．２５０ｇ、４．１６ｍｍｏｌ、２３８．１０μＬ）のメタノール溶液（３ｍＬ）を６０℃で３時間撹拌した。次いで、反応物を室温まで温め、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１３４．７２ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）を添加し、この温度で１６時間撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、これを水でクエンチした。その後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを逆相分取ＨＰＬＣによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル５－［［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）オキシ］フェニル］メチル］－２，５－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレート（０．１５０ｇ、３４５．７４μｍｏｌ、３２．２５％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４３０．４２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２４６】

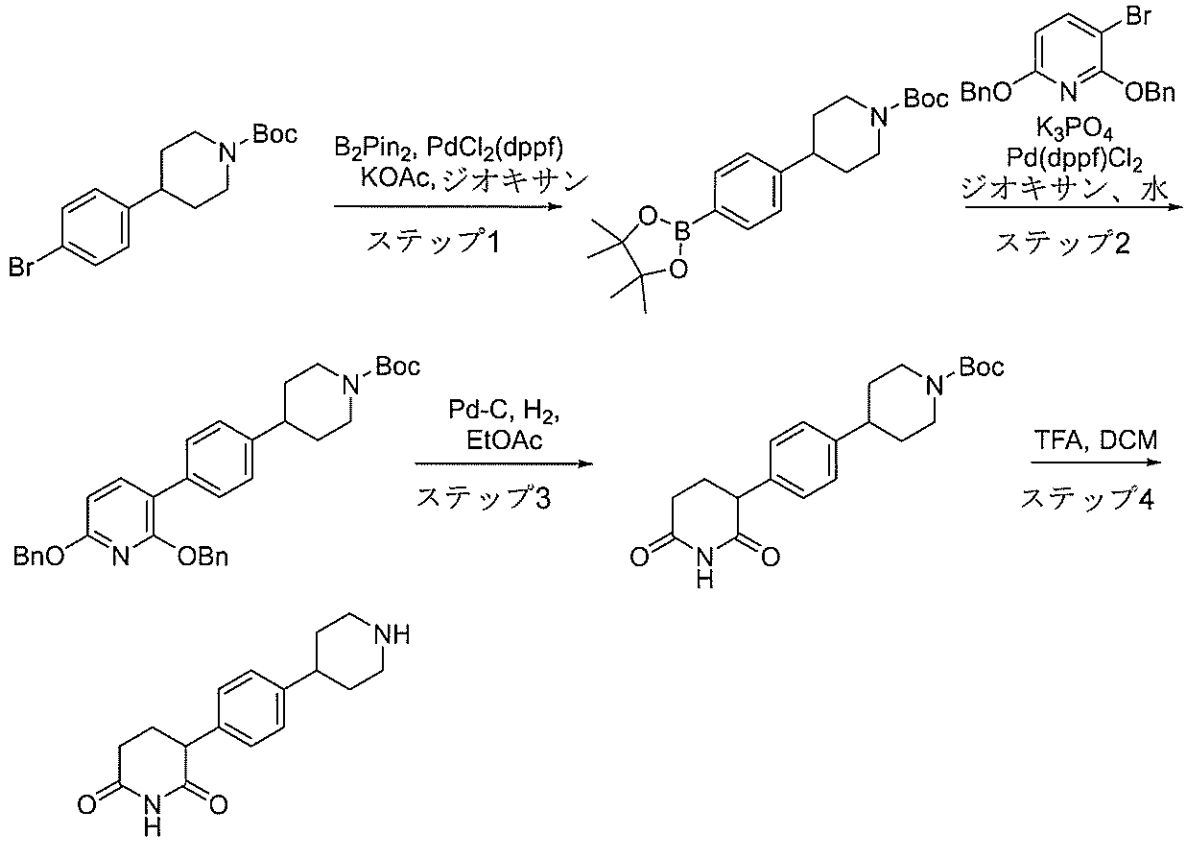
ステップ７：

ｔｅｒｔ－ブチル５－［［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）オキシ］フェニル］メチル］－２，５－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレート（０．１５０ｇ、３４９．２４μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２ｍＬ）に、ＴＦＡ（３９８．２０ｍｇ、３．４９ｍｍｏｌ、２６９．０５μＬ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをジエチルエーテル（５ｍＬ）で粉砕して、３－［４－（２，５－ジアザスピロ［３．４］オクタン－５－イルメチル）フェノキシ］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（０．１５０ｇ、３１２．３０μｍｏｌ、８９．４２％収率）を褐色の半固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３３０．０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２４７】

３－［４－（４－ピペリジル）フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化６５】



【０２４８】

ステップ１：

５００ｍＬの丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１０ｇ、２９．３９ｍｍｏｌ）の１，４ジオキサン溶液（１００ｍＬ）を加え、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１１．１９ｇ、４４．０８ｍｍｏｌ）を加えた後、室温で酢酸カリウム（８．６５ｇ、８８．１７ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下で加えた。反応混合物をアルゴンで２０分間脱気した後、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄（２．４０ｇ、２．９４ｍｍｏｌ）を添加し、ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳでモニタリングしながら反応物を１００℃で６時間加熱した。反応完了後、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル（２００ｍＬ×３）及び水（２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、０～３０％ＥｔＯＡｃ／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１０ｇ、２４．２７ｍｍｏｌ、８２．５８％収率）を淡黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ３３２．４１［Ｍ－５６＋Ｈ］$^{+}$．

【０２４９】

ステップ２：

５００ｍＬの丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１０ｇ、２５．８２ｍｍｏｌ）を含む１，４ジオキサン（１２０ｍＬ）及び

水（３０ｍＬ）の溶液を加え、その後、２，６－ジベンジルオキシ－３－ブロモ－ピリジン（１０．０４ｇ、２７．１１ｍｍｏｌ）及び無水三塩基性リン酸カリウム（１６．４４ｇ、７７．４６ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下にて室温で加えた。反応混合物をアルゴンで２０分間脱気した後、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（１．８９ｇ、２．５８ｍｍｏｌ）を添加し、ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳでモニタリングしながら反応物を１１０℃で１６時間加熱した。反応完了次第、触媒をセライトベッドに通して濾去し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で洗浄した。濾液を水（１００ｍＬ）及びブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル２３０～４００メッシュ、０～４０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、所望の生成物を黄色の濃厚液として得て、これをｐｅｔエーテルで粉砕すると、純粋なｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（７ｇ、１１．５７ｍｍｏｌ、４４．８０％収率）が白色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５５１．４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２５０】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１４ｇ、２５．４２ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（４２０ｍＬ）に、１０重量％のパラジウムチャコール（１４ｇ、２５．４２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を水素圧（７０ｐｓｉ）下にて室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応が完了した後、触媒をセライトに通して濾去し、酢酸エチル（２００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をペンタン（１００ｍＬ）及びジエチルエーテル（１００ｍＬ）中で粉砕し、乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（８．６ｇ、２３．０５ｍｍｏｌ、９０．６５％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ３７１．２３［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０２５１】

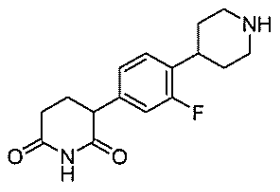
ステップ４：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、６７１．２２μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５ｍＬ）に、ＴＦＡ（５．９２ｇ、５１．９２ｍｍｏｌ、４ｍＬ）を０℃で添加した。反応物を２時間撹拌し、反応の進行をＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣによってモニタリングした。完了次第、反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをジエチルエーテルで粉砕して、所望の生成物の３－［４－（４－ピペリジル）フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（２５０ｍｇ、４０４．２２μｍｏｌ、６０．２２％収率）を褐色の液体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ３７１．２３［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０２５２】

３－（３－フルオロ－４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化６６】



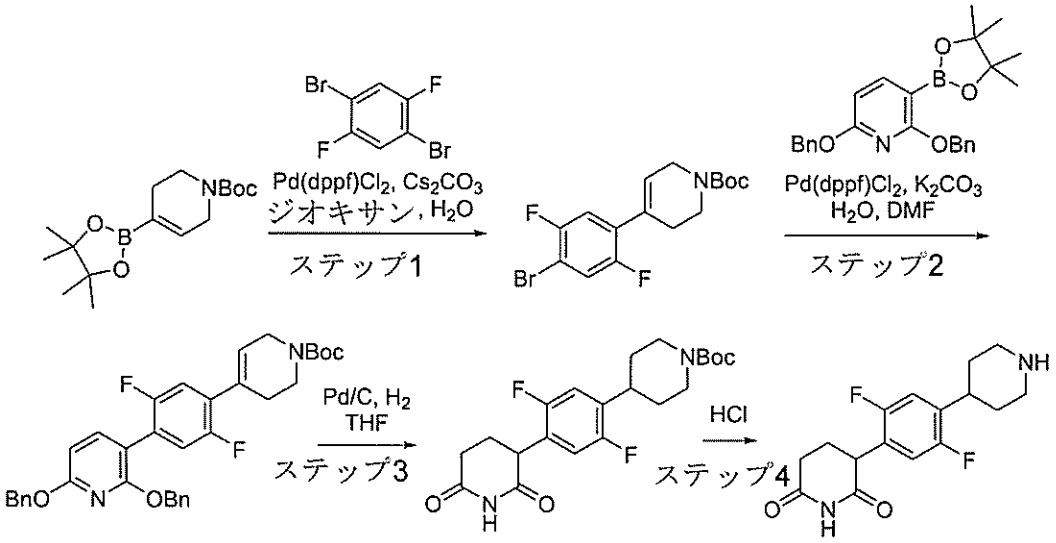
合成がｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－２－フルオロ－フェニル）ピペリジン

－１－カルボキシレートから出発し、ステップ３でパラジウムの代わりに水酸化パラジウムを使用したことを除き、手順は、３－［４－（４－ピペリジル）フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンのものと実質的に同様であった。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２９１．３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２５３】

３－（２，５－ジフルオロ－４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化６７】



【０２５４】

ステップ１：

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１０ｇ、３２．３４ｍｍｏｌ）、１，４－ジブロモ－２，５－ジフルオロベンゼン（９．６７ｇ、３５．５７ｍｍｏｌ）、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（２．３７ｇ、３．２３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４２．１５ｇ、１２９．３６ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（１００ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。この混合物を８０℃で１６時間にわたってN_2雰囲気下で撹拌した。

【０２５５】

ＬＣ－ＭＳにより確認された反応完了の後、懸濁液をセライトパッドに通して濾過した。濾液を水（２００ｍＬ×２）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ｐｅｔエーテル／酢酸エチル＝１０／１から５／１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（５．１６ｇ、１１．３１ｍｍｏｌ、３４．９６％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３１７．９［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^+$．

【０２５６】

ステップ２：

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（４．７ｇ、１２．５６ｍｍｏｌ）の水溶液（１０ｍＬ）及び２，６－ビス（ベンジルオキシ）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（５．２４ｇ、１２．５６ｍｍｏｌ）に、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（９１８

．９８ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（５．２１ｇ、３７．６８ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を８０℃で１６時間にわたって窒素雰囲気下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって確認された反応体の完全な消費の後、反応混合物を水（１５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ｐｅｔエーテル／酢酸エチル＝１００／１から１０／１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（６．４ｇ、１０．９５ｍｍｏｌ、８７．１６％収率）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５８５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２５７】

ステップ３：

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（６．４ｇ、１０．９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（６０ｍＬ）に、Ｐｄ／Ｃ（１．７５ｇ、１．６４ｍｍｏｌ、０．１純度）をN_2雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。この混合物をH_2（１５Ｐｓｉ）下にて２５℃で５時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって示された反応体の完全な消費の後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮することで固体が得られた。この粗生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４ｇ、６．２９ｍｍｏｌ、５７．４９％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３５３．１［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^+$．

【０２５８】

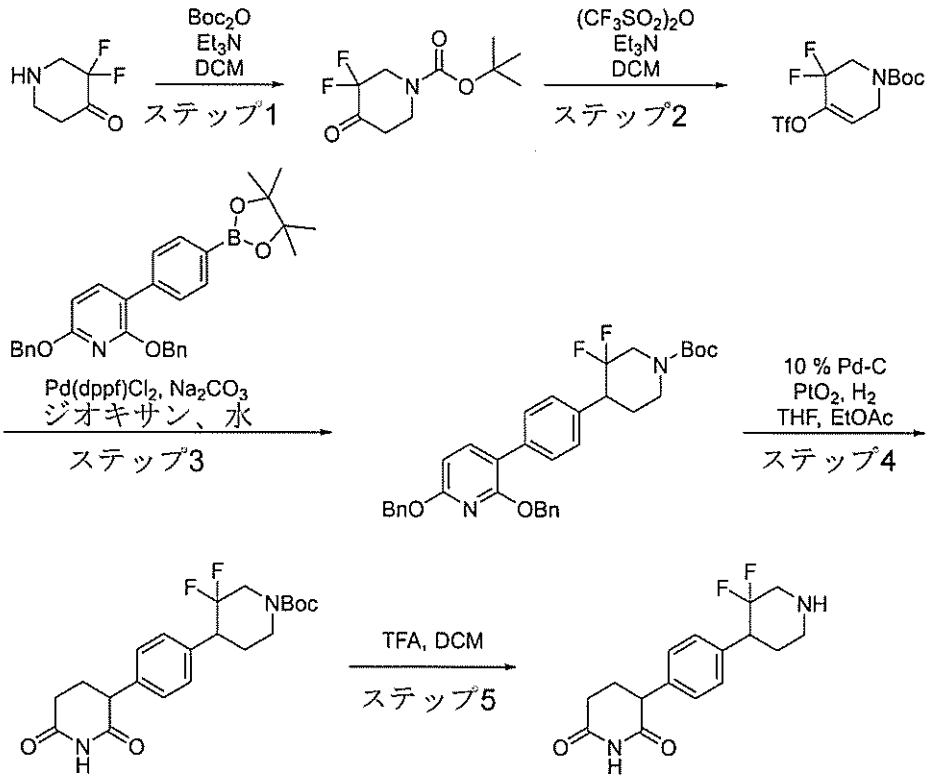
ステップ４：

ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２，５－ジフルオロ－フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４ｇ、９．７９ｍｍｏｌ）及びＨＣｌ（１６．００ｇ、４３８．８３ｍｍｏｌ、２０ｍＬ）の溶液を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣによって示された反応完了の後、反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。この残渣をさらに精製することなく次のステップで使用した。化合物３－（２，５－ジフルオロ－４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－２，６－ジオンＨＣｌ塩（３．４ｇ、９．７６ｍｍｏｌ、９９．６９％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３０９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２５９】

３－［４－（３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル）フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化６８】



【０２６０】

ステップ１：

撹拌した３，３－ジフルオロピペリジン－４－オン（０．５ｇ、３．７０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に、トリエチルアミン（５６１．７０ｍｇ、５．５５ｍｍｏｌ、７７３．６９μＬ）を添加し、反応混合物を１０分間撹拌した。Ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（９６９．１８ｍｇ、４．４４ｍｍｏｌ、１．０２ｍＬ）を次に添加し、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。完了次第、反応物を水（１０ｍＬ）の添加によりクエンチし、５分間撹拌した。次いでこの混合物をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出し、有機層を１０ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色のゴム状物質として得た（７００ｍｇ、４８．２５％収率）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ６．３８（ｓ，２Ｈ），３．６０（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３７（ｂｓ，２Ｈ），１．６８（ｂｓ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．この化合物は水和物形態である。

【０２６１】

ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（５ｇ、２１．２６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５０ｍＬ）に、トリエチルアミン（６．４５ｇ、６３．７７ｍｍｏｌ、８．８９ｍＬ）を添加し、反応物を１時間にわたって－３０℃で撹拌した。その後、トリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート（９．００ｇ、３１．８８ｍｍｏｌ、５．３６ｍＬ）を添加し、反応物を－３０℃で１６時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣによってモニタリングした。完了次第、反応物を水（３×５０ｍｌ）でクエンチし、ＤＣＭ（３×５０ｍｌ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（Ｄｅｖｉｓｉｌ－シリカ、７％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して

、化合物ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（１．８ｇ、４．４２ｍｍｏｌ、２０．８０％収率）を黄色のゴム状液体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２６８．１６［Ｍ－１００＋Ｈ］$^+$．

【０２６２】

ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（３．５ｇ、９．５３ｍｍｏｌ）及び２，６－ジベンジルオキシ－３－［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）フェニル］ピリジン（５．６４ｇ、１１．４４ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（４０ｍＬ）水（１０ｍＬ）の溶液に、炭酸ナトリウム（２．５２ｇ、２３．８２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2で脱気し、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（６９７．２６ｍｇ、９５２．９３μｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を１２時間にわたって６０℃で撹拌し、進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応が完了した後、これを水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（２０～３０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）フェニル］－３，３－ジフルオロ－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（２．０ｇ、２．８４ｍｍｏｌ、２９．８０％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５８５．４４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２６３】

ステップ４：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）フェニル］－３，３－ジフルオロ－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、３．４２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（４０ｍＬ）に、酢酸エチル（１０ｍＬ）、１０重量％パラジウム炭素（ウェット）（１．８２ｇ、１７．１０ｍｍｏｌ）、及びジオキソ白金（９３２．１５ｍｇ、４．１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１２時間にわたって水素雰囲気下で撹拌し、反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。完了後、酢酸エチルを使用して反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをジエチルエーテルで粉砕した。ジエチルエーテル層をデカントし、所望の生成物を減圧下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（９９５ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ、６４．９２％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ４０７．１２［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０２６４】

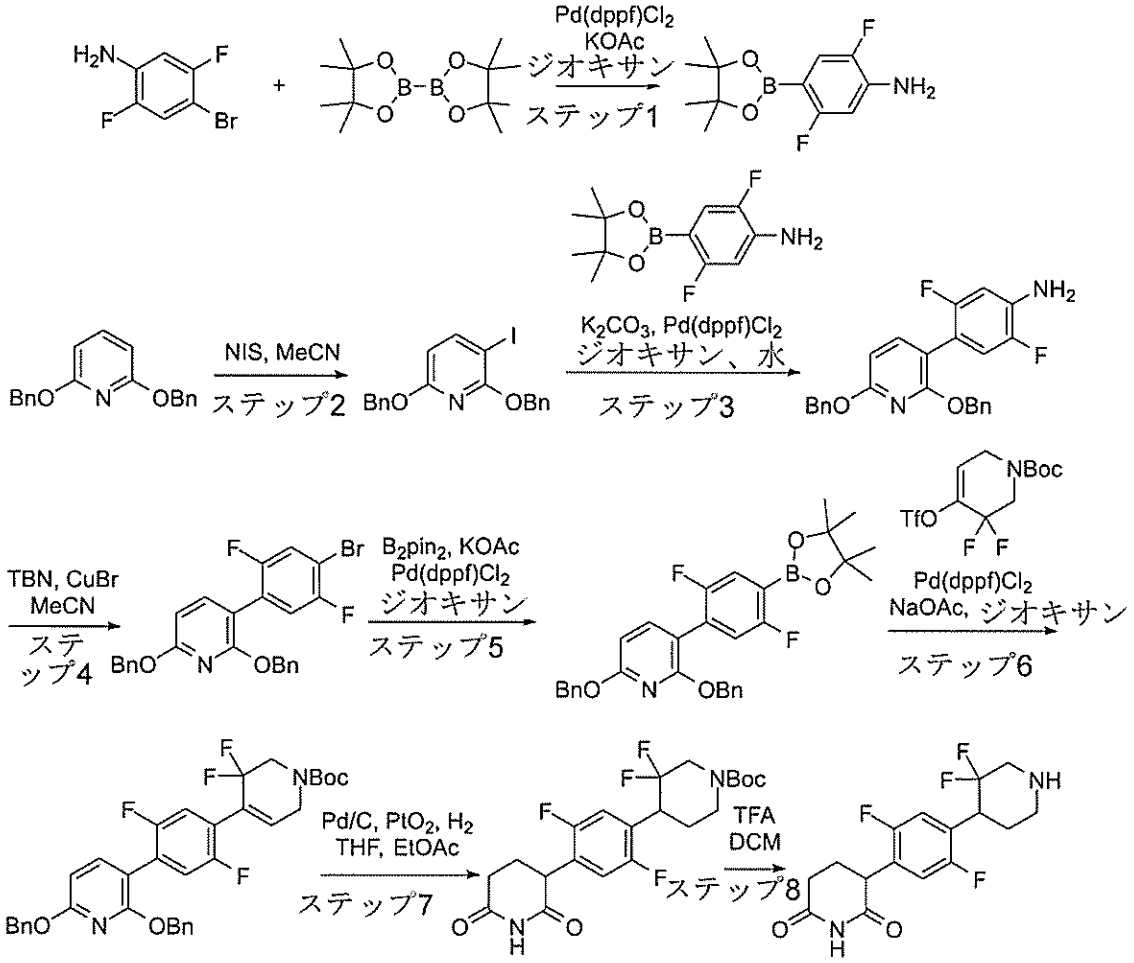
ステップ５：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．１ｇ、２４４．８４μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２ｍＬ）に、ＴＦＡ（４．４４ｇ、３８．９４ｍｍｏｌ、３ｍＬ）を窒素下で添加し、反応物を０～２８℃で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。完了次第、反応物を蒸発乾固させ、ジエチルエーテル（１０ｍＬ×２）で洗浄して、３－［４－（３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル）フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（８５ｍｇ、１００．６３μｍｏｌ、４１．１０％収率）を固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３０９．００［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２６５】

３－［４－（３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル）－２，５－ジフルオロ－フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化６９】



【０２６６】

ステップ１：

４－ブロモ－２，５－ジフルオロ－アニリン（５．２ｇ、２５．００ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１２．７０ｇ、５０．００ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（３ｍＬ）に、酢酸カリウム（７．３６ｇ、７５．００ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気し、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄（１．０２ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンでさらに５分間脱気し、これを１００℃で１２時間撹拌した。その後、反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（ｄａｖｉｓｉｌシリカ、１２％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、２，５－ジフルオロ－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）アニリン（７ｇ、１１．３６ｍｍｏｌ、４５．４６％収率）を淡黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２５５．４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２６７】

ステップ２：

撹拌した２，６－ジベンジルオキシピリジン（６ｇ、２０．５９ｍｍｏｌ）のアセトニトリル溶液（２００ｍＬ）に、１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（４．６３ｇ、２０．５９ｍｍｏｌ）をゆっくりと０℃で添加した。次いで反応物を温め、ＬＣＭＳ及びＴＬＣによってモニタリングしながら８０℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を

真空中で濃縮し、冷水（１００ｍｌ）及び酢酸エチル（２００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗化合物をペンタンで洗浄して、生成物２，６－ジベンジルオキシ－３－ヨード－ピリジン（６ｇ、９．０６ｍｍｏｌ、４３．９９％収率）を淡黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ ４１８．２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２６８】

ステップ３：

密封チューブ内で、２，６－ジベンジルオキシ－３－ヨード－ピリジン（１０ｇ、２３．９７ｍｍｏｌ）及び２，５－ジフルオロ－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）アニリン（７．３４ｇ、２８．７６ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（３０ｍＬ）及び水（０．３ｍＬ）の溶液に、無水炭酸カリウム、９９％（９．９４ｇ、７１．９０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気した後、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（１．７５ｇ、２．４０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンでさらに５分間脱気し、これを１１０℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル２００～４００メッシュ、１０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２，５－ジフルオロ－アニリン（６ｇ、１２．９０ｍｍｏｌ、５３．８３％収率）を淡黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ ４１９．２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２６９】

ステップ４：

臭化銅（Ｉ）（２．０６ｇ、１４．３４ｍｍｏｌ、４３６．７２μＬ）、ｔｅｒｔ－ブチルニトリル（２．９６ｇ、２８．６８ｍｍｏｌ、３．４１ｍＬ）のアセトニトリル溶液（５０ｍＬ）を０℃に冷却した。次いで、４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２，５－ジフルオロ－アニリン（６ｇ、１４．３４ｍｍｏｌ）を含むアセトニトリル（２０ｍＬ）を同じ温度で反応混合物に添加した。反応物をゆっくりと２５℃まで温め、１６時間撹拌し、ＴＬＣによってモニタリングした。反応完了後、水（１００ｍＬ）を反応混合物に添加し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出し、有機層を真空中で濃縮して、２，６－ジベンジルオキシ－３－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロ－フェニル）ピリジン（４．４ｇ、７．２７ｍｍｏｌ、５０．７０％収率）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ ４８２．２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２７０】

ステップ５：

密封チューブ内で、２，６－ジベンジルオキシ－３－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロ－フェニル）ピリジン（４．４ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）及び（４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（４．６３ｇ、１８．２５ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（５０ｍＬ）に、酢酸カリウム（２．６９ｇ、２７．３７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気し、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（３３３．７５ｍｇ、４５６．１３μｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンでさらに５分間脱気し、次いで１１０℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（Ｄａｖｉｓｉｌシリカ、１０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、２，６－ジベンジルオキシ－３－［２，５－ジフルオロ－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）フェニル］ピリジン（５．６ｇ、４．９７ｍｍｏｌ、５４．５２％収率）を淡褐色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ ５３０．４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２７１】

ステップ６：

密封チューブ内で、ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（３．０ｇ、８．１７ｍｍｏｌ）及び２，６－ジベンジルオキシ－３－［２，５－ジフルオロ－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）フェニル］ピリジン（５．１９ｇ、９．８０ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（１２０ｍＬ）に、無水酢酸ナトリウム（２．０１ｇ、２４．５０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気した後、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（２９８．８３ｍｇ、４０８．４０μｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンでさらに5分間脱気し、これを１１０℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル２００～４００メッシュ、１２％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２，５－ジフルオロ－フェニル］－３，３－ジフルオロ－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（２．６ｇ、３．２５ｍｍｏｌ、３９．７９％収率）を淡褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ６２１．４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２７２】

ステップ７：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２，５－ジフルオロ－フェニル］－３，３－ジフルオロ－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（２．６ｇ、４．１９ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（２０ｍＬ）及び酢酸エチル（８０ｍＬ）の溶液に、パラジウム（炭素に対して１０％、タイプ４８７、ドライ）（４４５．８２ｍｇ、４．１９ｍｍｏｌ）、酸化白金（ＩＶ）水和物（１．０３ｇ、４．１９ｍｍｏｌ）を反応物に添加し、混合物をH_2バルーン下で１６時間撹拌し、反応をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮することで、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２，５－ジフルオロ－フェニル］－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（１．４６ｇ、１．９５ｍｍｏｌ、４６．５８％収率）が淡褐色の粘着性塊として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{-}$）：ｍ／ｚ ４４３．４１［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【０２７３】

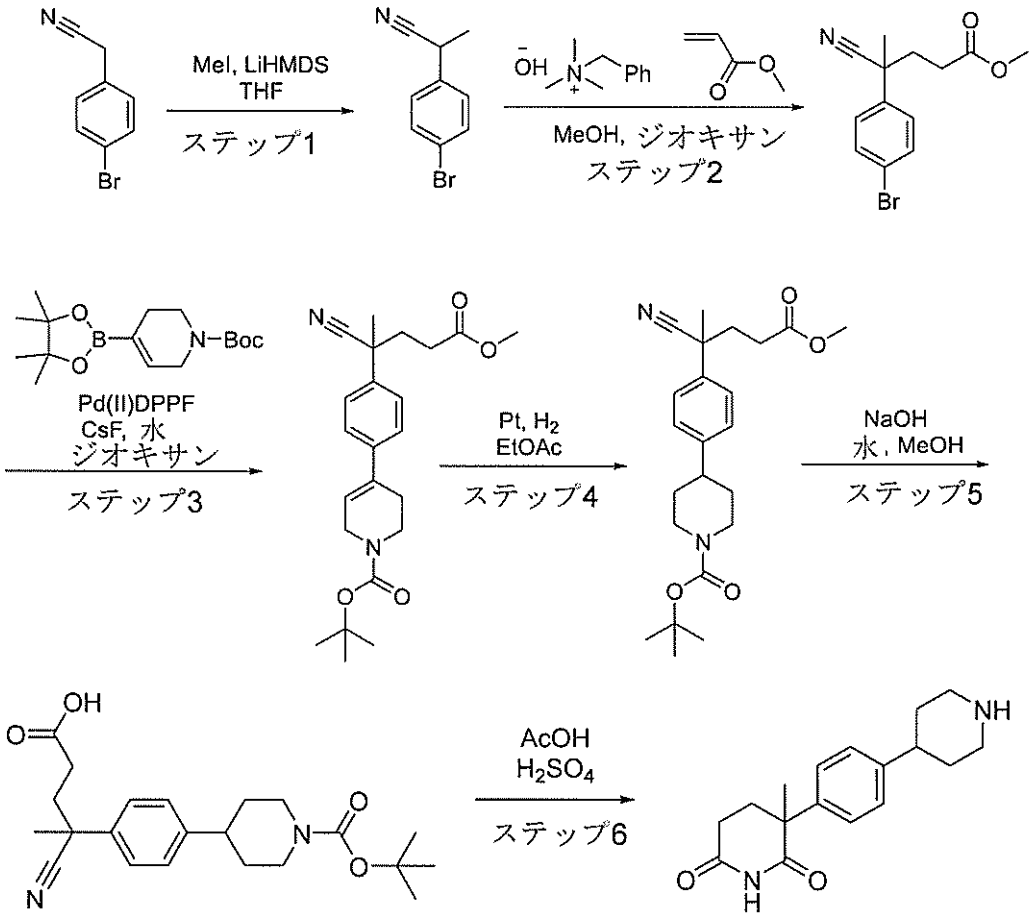
ステップ８：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２，５－ジフルオロ－フェニル］－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（１．４６ｇ、３．２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５０ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１．８７ｇ、１６．４３ｍｍｏｌ、１．２７ｍＬ）を反応混合物に添加し、２５℃で１６時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物を真空中で濃縮し、粗生成物を５０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル（７０ｍＬ）で洗浄して、３－［４－（３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル）－２，５－ジフルオロ－フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（０．６４７５ｇ、１．２６ｍｍｏｌ、３８．３４％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ３４５．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２７４】

３－メチル－３－［４－（４－ピペリジル）フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化７０】



【０２７５】

ステップ１：

２－（４－ブロモフェニル）アセトニトリル（２ｇ、１０．２０ｍｍｏｌ、１．３４ｍＬ）のＴＨＦ溶液（２０ｍＬ）に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（１Ｍ、１２．２４ｍＬ）をアルゴン雰囲気下にて－７８℃で添加した。この混合物を－７８℃で０．５時間撹拌し、次いでヨードメタン（１．５９ｇ、１１．２２ｍｍｏｌ、６９８．６１μＬ）を添加し、混合物を－７８℃で２時間撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム（５０ｍＬ）の添加によりクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇシリカ、７０ｍＬ／分で０～１０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエント）によって精製することで、２－（４－ブロモフェニル）プロパンニトリル（１．４１ｇ、６．６４ｍｍｏｌ、６５．１３％収率）が黄色の油状物として得られた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．５４－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．２４（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．６５－１．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２７６】

ステップ２：

２－（４－ブロモフェニル）プロパンニトリル（１ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（１０ｍＬ）に、メタノール中４０％ｗ／ｗのベンジルトリメチル水酸化アンモニウム（７９６．１５ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）及び２－（４－ブロモフェニル）プロパンニトリル（１ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を２５℃で４時間撹拌した

。反応混合物を０℃の塩化アンモニウム（２０ｍＬ）の添加によりクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、メチル４－（４－ブロモフェニル）－４－シアノ－ペンタノエート（１．０５ｇ、３．５１ｍｍｏｌ、７３．７３％収率）が黄色の油状物として得られた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．４７－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２４（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．１４（ｍ，４Ｈ），１．６６（ｓ，３Ｈ）．

【０２７７】

ステップ３：

メチル４－（４－ブロモフェニル）－４－シアノ－ペンタノエート（１．０５ｇ、３．５５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．３２ｇ、４．２５ｍｍｏｌ）、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（１２９．７１ｍｇ、１７７．２７μｍｏｌ）及びフルオロセシウム（１．６２ｇ、１０．６４ｍｍｏｌ、３９２．１５μＬ）を含む水（２ｍＬ）及びジオキサン（１０ｍＬ）の混合物を脱気し、窒素で３回パージし、次いでこの混合物を９０℃で１２時間にわたって窒素雰囲気下で撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）の添加によりクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇシリカ、６０ｍＬ／分で０～２０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエント）によって精製することで、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（１－シアノ－４－メトキシ－１－メチル－４－オキソ－ブチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、３．２３ｍｍｏｌ、９１．０９％収率）が黄色の油状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ２９９．１［Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ］$^{+}$．

【０２７８】

ステップ４：

ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（１－シアノ－４－メトキシ－１－メチル－４－オキソ－ブチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、３．２６ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（２０ｍＬ）に、活性炭ペーストに対して５％のパラジウム（３４７．１７ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、水素で３回パージした。この混合物を水素下にて２５℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。生成物ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（１－シアノ－４－メトキシ－１－メチル－４－オキソ－ブチル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、３．２５ｍｍｏｌ、９９．５０％収率）を、さらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ４２３．３［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

【０２７９】

ステップ５：

ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（１－シアノ－４－メトキシ－１－メチル－４－オキソ－ブチル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１１．７ｇ、２９．２１ｍｍｏｌ）を含む水（１０ｍＬ）及びメタノール（１００ｍＬ）の溶液に、パール状の水酸化ナトリウム（２．３４ｇ、５８．４３ｍｍｏｌ、１．１０ｍＬ）を添加し、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＭｅＯＨを除去し、Ｈ２Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。水層のｐＨを１Ｍ ＨＣｌで５に調整し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、４－［４－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）フェニル］－４－シアノ－ペンタン酸（９．５ｇ、２３．３５ｍｍｏｌ、７９．９４％収率）が白色の固体として得られ、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ＝１２．５７ － １２．０４

（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１５－４．００（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．６５（ｍ，３Ｈ），２．３３－２．１３（ｍ，３Ｈ），２．１１－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．７５（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．６７（ｓ，３Ｈ），１．５５－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．

【０２８０】

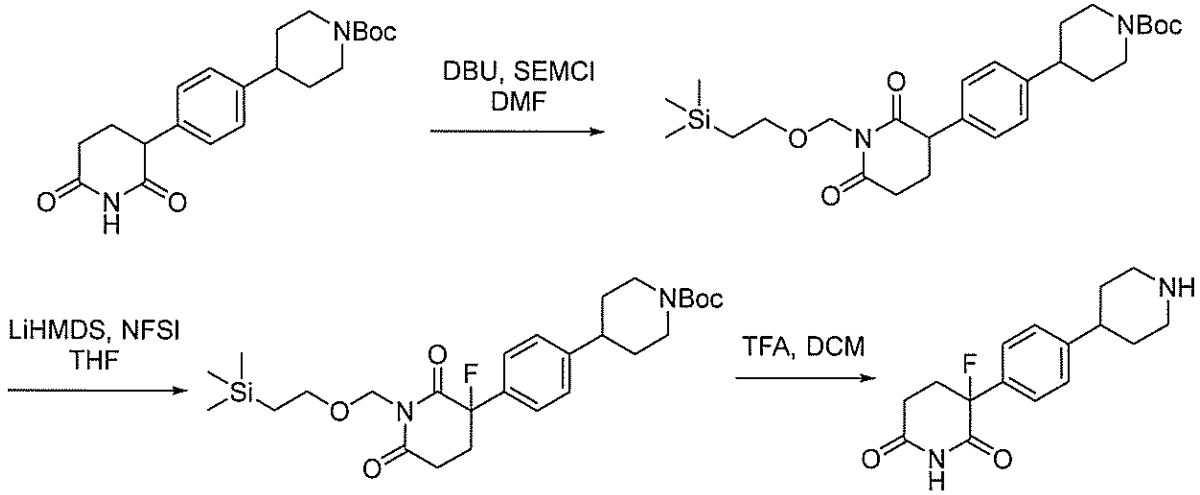
ステップ６：

４－［４－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）フェニル］－４－シアノ－ペンタン酸（６．５ｇ、１６．８２ｍｍｏｌ）、酢酸（５２．５０ｇ、８７４．２７ｍｍｏｌ、５０ｍＬ）、及び硫酸（１．６５ｇ、１６．８２ｍｍｏｌ、１０ｍＬ）の混合物を、１００℃で６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（流量：１００ｍＬ／分；グラジエント：１５分で１００～５０％水／アセトニトリル（ＨＣｌモディファイヤーを含む）；カラム：３３０ｇ Ｆｌａｓｈ Ｃｏｌｕｍｎ Ｗｅｌｃｈ Ｕｌｔｉｍａｔｅ ＸＢ＿Ｃ１８ ２０～４０μｍ；１２０Ａ）によって精製することで、３－メチル－３－［４－（４－ピペリジル）フェニル］ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（４．４０ｇ、１３．０７ｍｍｏｌ、７７．７３％収率）が黄色の固体として得られた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９４（ｓ，１Ｈ），９．１０－８．７４（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２１（ｍ，４Ｈ），３．３６（ｂｒｓ，２Ｈ），２．９８（ｂｒｔ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，２Ｈ），２．８８－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８２（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，３Ｈ）．

【０２８１】

３－フルオロ－３－［４－（４－ピペリジル）フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化７１】



【０２８２】

ステップ１：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（８．４ｇ、２２．５５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１０ｍＬ）に、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（６．８７ｇ、４５．１１ｍｍｏｌ、６．７３ｍＬ）及び２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（５．６４ｇ、３３．８３ｍｍｏｌ、５．９９ｍＬ）を０℃で添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリン

グした。反応完了後、これを室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、０～５０％ＥｔＯＡｃ／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６．２ｇ、１１．５９ｍｍｏｌ、５１．４０％収率）を黄色のゴム状液体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ５０１．３６［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０２８３】

ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６．０ｇ、１１．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１２０ｍＬ）に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（３．９９ｇ、２３．８７ｍｍｏｌ）及びＮ－フルオロベンゼンスルホンイミド（３．７６ｇ、１１．９４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を－７８℃で２０分間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応完了後、混合物を室温に冷却し、NH_4Cl溶液（２００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（３－フルオロ－２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．３４ｇ、１．７８ｍｍｏｌ、１４．８８％収率）を黄色のゴム状液体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ５１９．２９［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０２８４】

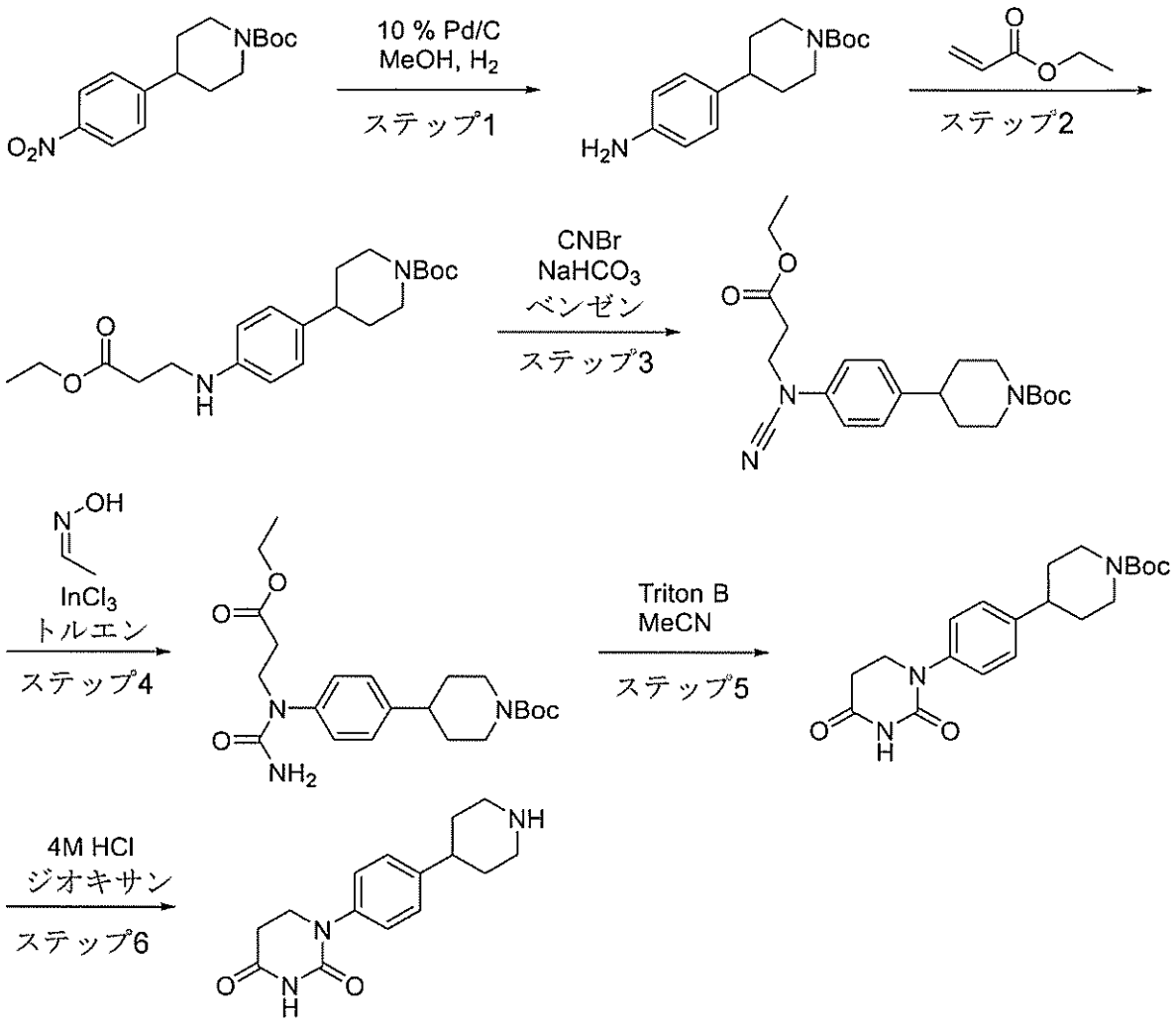
ステップ３：

ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［３－フルオロ－２，６－ジオキソ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３－ピペリジル］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５８０ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（６ｍＬ）に、ＴＦＡ（１．２７ｇ、１１．１４ｍｍｏｌ、８５８．１３μＬ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮することで粗生成物が得られ、これをジエチルエーテル（５０ｍＬ）で粉砕して、３－フルオロ－３－［４－（４－ピペリジル）フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（０．５８０ｇ、１．００ｍｍｏｌ、９０．１４％収率）をオフホワイトの半固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２９１．２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２８５】

１－［４－（４－ピペリジル）フェニル］ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオンの合成

【化７２】



【０２８６】

ステップ１：

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ニトロフェニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１５．０ｇ、４９．２９ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（３００ｍＬ）をアルゴンガスで１０分間脱気した。この反応混合物に１０重量％のパラジウム炭素（１０．４９ｇ、９８．５７ｍｍｏｌ）を室温で添加し、７０ｐｓｉでＰａｒｒ装置を使用して１６時間にわたって水素化を実行した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。完了次第、反応物をセライトベッドに通して濾過し、メタノール（４×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を４５℃の減圧下で濃縮して、所望の生成物であるｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１．８ｇ、３４．１４ｍｍｏｌ、６９．２６％収率）をオフホワイトの固体として得て、これをさらに精製することなく次のステップに移した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　１７７．１７［Ｍ－１００＋Ｈ］$^+$．

【０２８７】

ステップ２：

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１６ｇ、５７．８９ｍｍｏｌ）、ＤＢＵ乳酸（イオン性液体）（１０．２８ｇ、３４．７４ｍｍｏｌ）、及びエチルアクリレート（７．５３ｇ、７５．２６ｍｍｏｌ、８．０２ｍＬ

）の混合物を、９０℃で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。完了次第、反応物を室温に冷まし、酢酸エチルで希釈した。水層を分離し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これを、ヘキサン中５～１０％の酢酸エチルを溶離剤として使用したＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１２．５ｇ、３１．５４ｍｍｏｌ、５４．４８％収率）をゴム状で黄色の液体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３２１．２［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^+$．

【０２８８】

ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１５ｇ、３９．８４ｍｍｏｌ）のベンゼン溶液（１００ｍＬ）に、カルボノニトリジクブロミド（６．７５ｇ、６３．７５ｍｍｏｌ、３．３４ｍＬ）及び重炭酸ナトリウム（５．３６ｇ、６３．７５ｍｍｏｌ）を同時に添加し、反応物を２４時間にわたって室温で撹拌した。ＴＬＣによってモニタリングした出発材料の完全な消費の後、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍｌ）で希釈した。有機相を水で洗浄し、分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで粗残渣が得られ、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［シアノ－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１２．５ｇ、２９．５８ｍｍｏｌ、７４．２４％収率）を半固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４０２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２８９】

ステップ４：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［シアノ－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１２．５ｇ、３１．１３ｍｍｏｌ）、トリクロロインジガン（２．０７ｇ、９．３４ｍｍｏｌ）及び（１Ｚ）－アセトアルデヒドオキシム（５．５２ｇ、９３．４０ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（１００ｍＬ）を、１時間還流した。ＴＬＣによってモニタリングした出発材料の完全な消費の後、反応混合物を真空中で濃縮し、ペンタンで洗浄して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［カルバモイル－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１２ｇ、２６．０３ｍｍｏｌ、８３．６１％収率）をゴム状の液体として得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３６４．４［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^+$．

【０２９０】

ステップ５：

ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［カルバモイル－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１２ｇ、２８．６０ｍｍｏｌ）のアセトニトリル溶液（１２０ｍＬ）を撹拌しながら６０℃で加熱した。ＴｒｉｔｏｎＢ（メタノール中４０％）（１７．９４ｇ、４２．９１ｍｍｏｌ、１９．５０ｍＬ）を混合物に添加し、反応物を同じ温度で１０分間撹拌した。出発材料の完全な消費後（ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによって確認した）、反応混合物を真空中で濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（８ｇ、２１．２１ｍｍｏｌ、７４．１４％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３１８．１［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^+$．

【０２９１】

ステップ６：

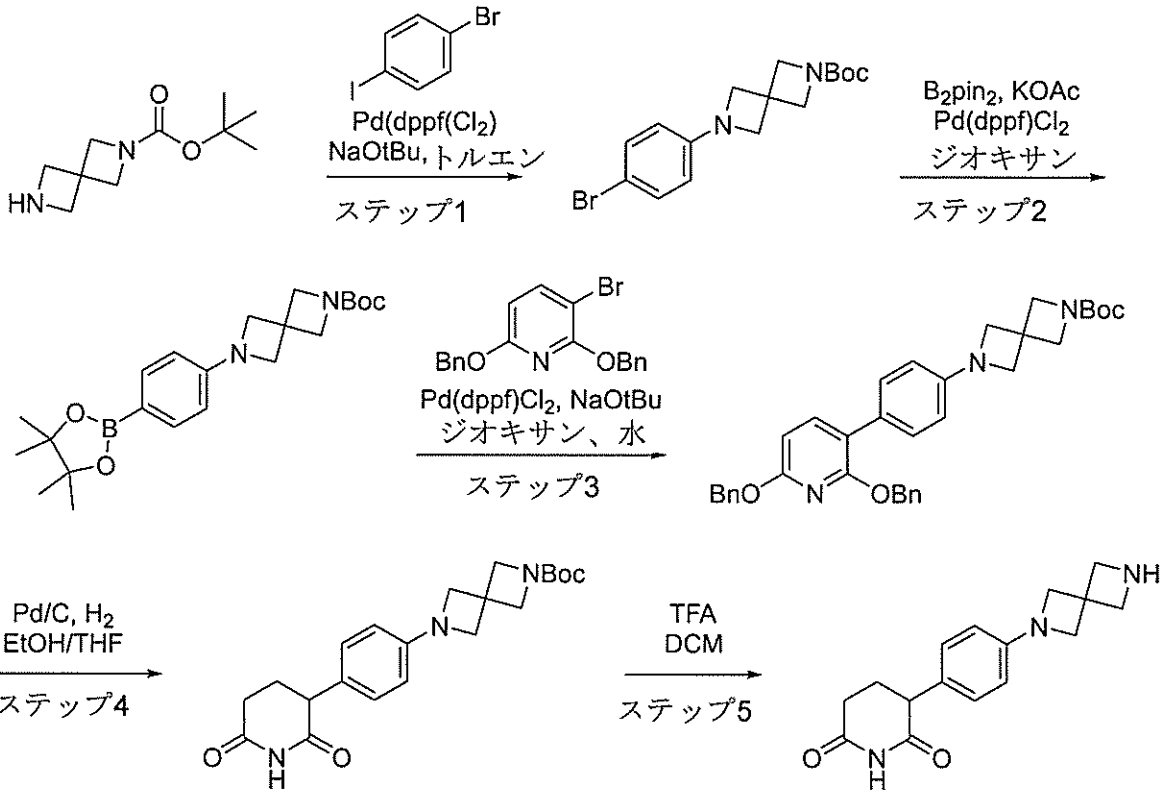
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１３．５０ｇ、３６．１５ｍｍｏｌ）のジオキサン懸濁液（４０ｍＬ）に、４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（５０ｍＬ）を０

℃で添加し、反応混合物を３時間にわたって室温で撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって証明された反応完了の後、揮発性物質を真空下で除去して、１－［４－（４－ピペリジル）フェニル］ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオンＨＣｌ塩（１１．１ｇ、３４．７７ｍｍｏｌ、９６．１８％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２７４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２９２】

３－［４－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化７３】



【０２９３】

ステップ１：

５０ｍＬのＳｃｈｌｅｎｋチューブ内で、ｔｅｒｔ－ブチル２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（８．０ｇ、４０．３５ｍｍｏｌ）及び１－ブロモ－４－ヨード－ベンゼン（１１．４２ｇ、４０．３５ｍｍｏｌ）を含むトルエン（８０ｍＬ）を窒素によって１５分間脱気した。次いで、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）のジクロロメタン複合体（３．３０ｇ、４．０４ｍｍｏｌ）及びナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１９．３９ｇ、２０１．７５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をさらに５分間脱気した。反応混合物を密封し、６５℃で６０時間加熱し、ＴＬＣ及びＵＰＬＣによってモニタリングした。出発材料の完全な消費の後、溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、０～２０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（４－ブロモフェニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（８．５ｇ、２２．８５ｍｍｏｌ、５６．６４％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３５４．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２９４】

ステップ２：

密封チューブ内で、撹拌したｔｅｒｔ－ブチル６－（４－ブロモフェニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（５ｇ、１４．１５ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（６０ｍＬ）に、ビス（ピナコラト）ジボロン（５．０３ｇ、１９．８２ｍｍｏｌ）を添加した後、酢酸カリウム（４．１７ｇ、４２．４６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素で１０分間脱気し、その後Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．１６ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素で１０分間脱気した後、９０℃で１６時間加熱した。反応の進行をＴＬＣ及びＵＰＬＣによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物を室温に冷却し、混合物をセライトパッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を真空中で濃縮することで粗化合物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［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）フェニル］－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（５．１ｇ、１２．３５ｍｍｏｌ、８７．２４％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ ４０１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２９５】

ステップ３：

撹拌した２，６－ジベンジルオキシ－３－ブロモ－ピリジン（０．５ｇ、１．３５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル６－（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）フェニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（６４８．７５ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（４．００ｍＬ）及び水（２ｍＬ）の溶液に、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３８９．３６ｍｇ、４．０５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１５分間脱気した後、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（１９７．６３ｍｇ、２７０．１０μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより確認された反応完了の後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、５０℃の減圧下で濃縮した。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、０～５０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）フェニル］－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（０．３５ｇ、５９６．３３μｍｏｌ、４４．１６％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ ５６４．４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２９６】

ステップ４：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル６－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）フェニル］－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（０．３ｇ、５３２．２１μｍｏｌ）を含むエタノール（２０ｍＬ）及びＴＨＦ（２０ｍＬ）の溶液に、１０％パラジウム炭素（ウェット）（０．３ｇ、２．８２ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。次いで、反応混合物を室温で１６時間にわたって水素バルーン下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより確認された反応完了の後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、４５℃の減圧下で濃縮した。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、０～３０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（０．１５ｇ、３５０．３５μｍｏｌ、６５．８３％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ ３８６．３６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２９７】

ステップ５：

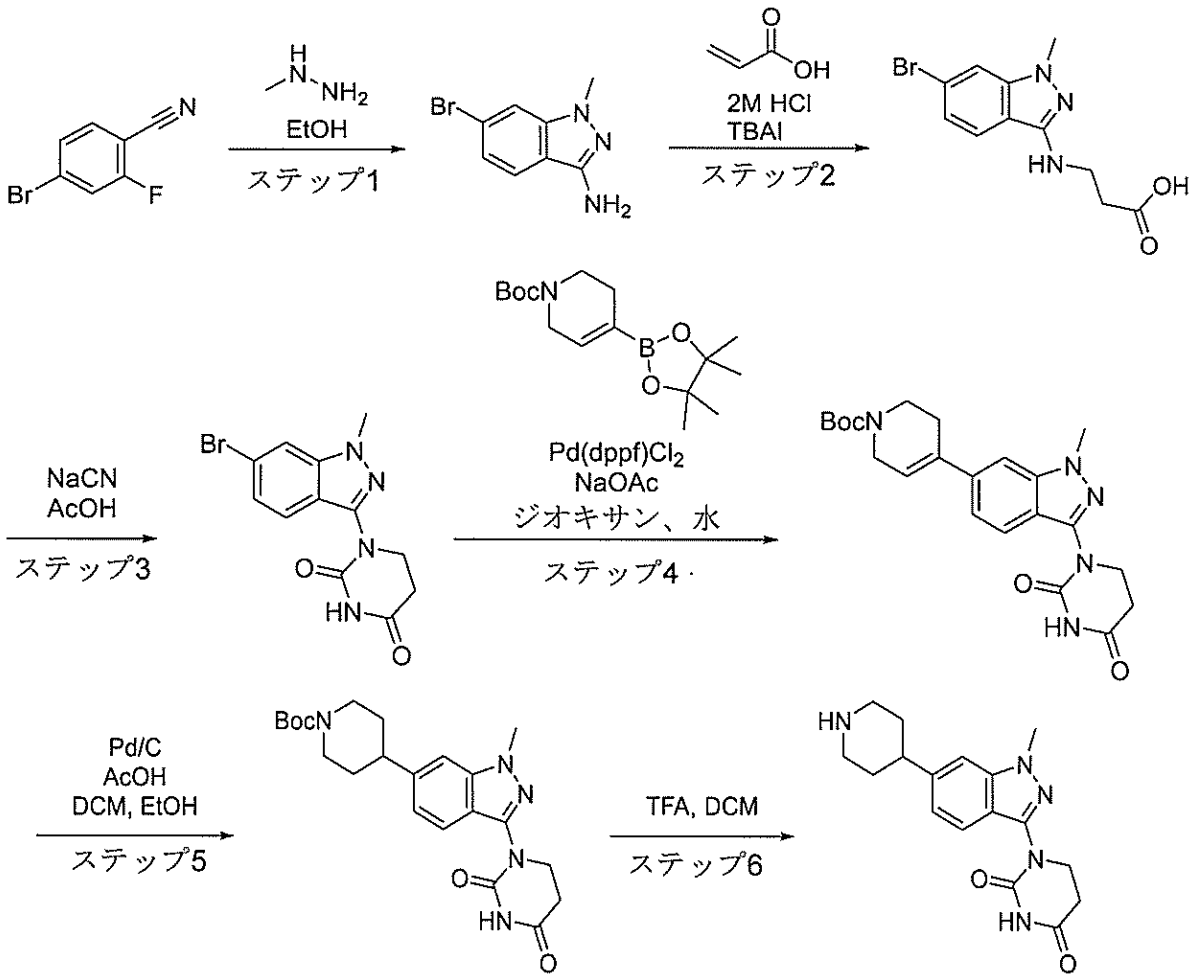
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル６－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（０．１ｇ、２５９．４３μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１４７．９０ｍｇ

、１．３０ｍｍｏｌ、９９．９３μＬ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で６時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより確認された反応完了の後、反応混合物を４０℃の減圧下で濃縮して、３－［４－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（０．１ｇ、２３９．１８μｍｏｌ、９２．１９％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　２８６．３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２９８】

１－［１－メチル－６－（４－ピペリジル）インダゾール－３－イル］ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオンの合成

【化７４】



【０２９９】

ステップ１：

撹拌した４－ブロモ－２－フルオロベンゾニトリル（２５ｇ、１２５．００ｍｍｏｌ）のエタノール溶液（５００ｍＬ）に、メチルヒドラジン（８５％水溶液）（５１．８３ｇ、１．１２ｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を１２５℃でオートクレーブ（１０００ｍｌ）において７時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水（２０００ｍｌ）に注ぎ入れ、３０分間よく撹拌した。凝固塊を濾去し、水で洗浄し、よく乾燥させて、６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（２５ｇ、１０５．０５ｍｍｏｌ、８４．０５％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　２９１．３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３００】

ステップ２：

撹拌した６－ブロモ－１－メチル－インダゾール－３－アミン（５０ｇ、２２１．１７ｍｍｏｌ）のＨＣｌ溶液（２Ｍ水溶液）（５００．００ｍＬ）に、テトラブチルアンモニウムブロミド（７．１３ｇ、２２．１２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を５５℃（内部温度）まで加熱し、アクリル酸（２３．９１ｇ、３３１．７５ｍｍｏｌ、２２．７７ｍＬ）をこの温度で滴加した。次いでこの反応物を１００℃（外部）まで１２時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、氷冷水（１０００ｍｌ）で希釈した。これをよく撹拌しながら２Ｍ　$NaHCO_3$溶液（１０００ｍｌ）でｐＨ６．５～７に中和した。固体沈殿物を濾去し、余剰の氷冷水で洗浄し、よく乾燥させて、３－［（６－ブロモ－１－メチル－インダゾール－３－イル）アミノ］プロパン酸（５４ｇ、１６３．３０ｍｍｏｌ、７３．８４％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　２９８．２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３０１】

ステップ３：

撹拌した３－［（６－ブロモ－１－メチル－インダゾール－３－イル）アミノ］プロパン酸（１６０ｇ、５３６．６７ｍｍｏｌ）の酢酸溶液（１．０７ｋｇ、１７．７６ｍｏｌ、１．０２Ｌ）に、シアン酸ナトリウム、９５％（４６．６７ｇ、７１７．８８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で１２時間加熱し、その進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了次第、反応物を室温に冷却し、ブフナー漏斗に通して濾過し、水（２×５００ｍＬ）で洗浄した。この生成物を完全に乾燥させて、１－（６－ブロモ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（１７５ｇ、５２７．６９ｍｍｏｌ、９８．３３％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３２３．２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３０２】

ステップ４：

１－（６－ブロモ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（１５ｇ、４６．４２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１８．６６ｇ、６０．３４ｍｍｏｌ）を含む１，４－ジオキサン（１５０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）の溶液に、無水酢酸ナトリウム（１１．４２ｇ、１３９．２６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をアルゴンガスで１０分間脱気し、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（３．４０ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンでさらに５分間脱気した後、これを９０℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル２３０～４００メッシュ、７０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１８ｇ、３４．６９ｍｍｏｌ、７４．７３％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４２６．４４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３０３】

ステップ５：

ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．６ｇ、８．４６ｍｍｏｌ）を含むエタノール（３０ｍｌ）及びＤＣＭ（１０ｍｌ）ならびに触媒量の氷酢酸（５０８．０９ｍｇ、８．４６ｍｍｏｌ、３ｍｌ）の溶液を、Ｐａｒｒ　Ｓｈａｋｅｒ水素化器に加えた。１０重量％のパラジウム炭素（３．０８ｇ、２５．３８ｍｍｏｌ）をこの混合物に不活性雰囲気下で添加し、得られた反応物を１６時間にわたって室温で撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。完了次第、反応物をセライトベッドに通して濾過し、１０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，４

－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３．６ｇ、８．１７ｍｍｏｌ、９６．５５％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　４２８．４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３０４】

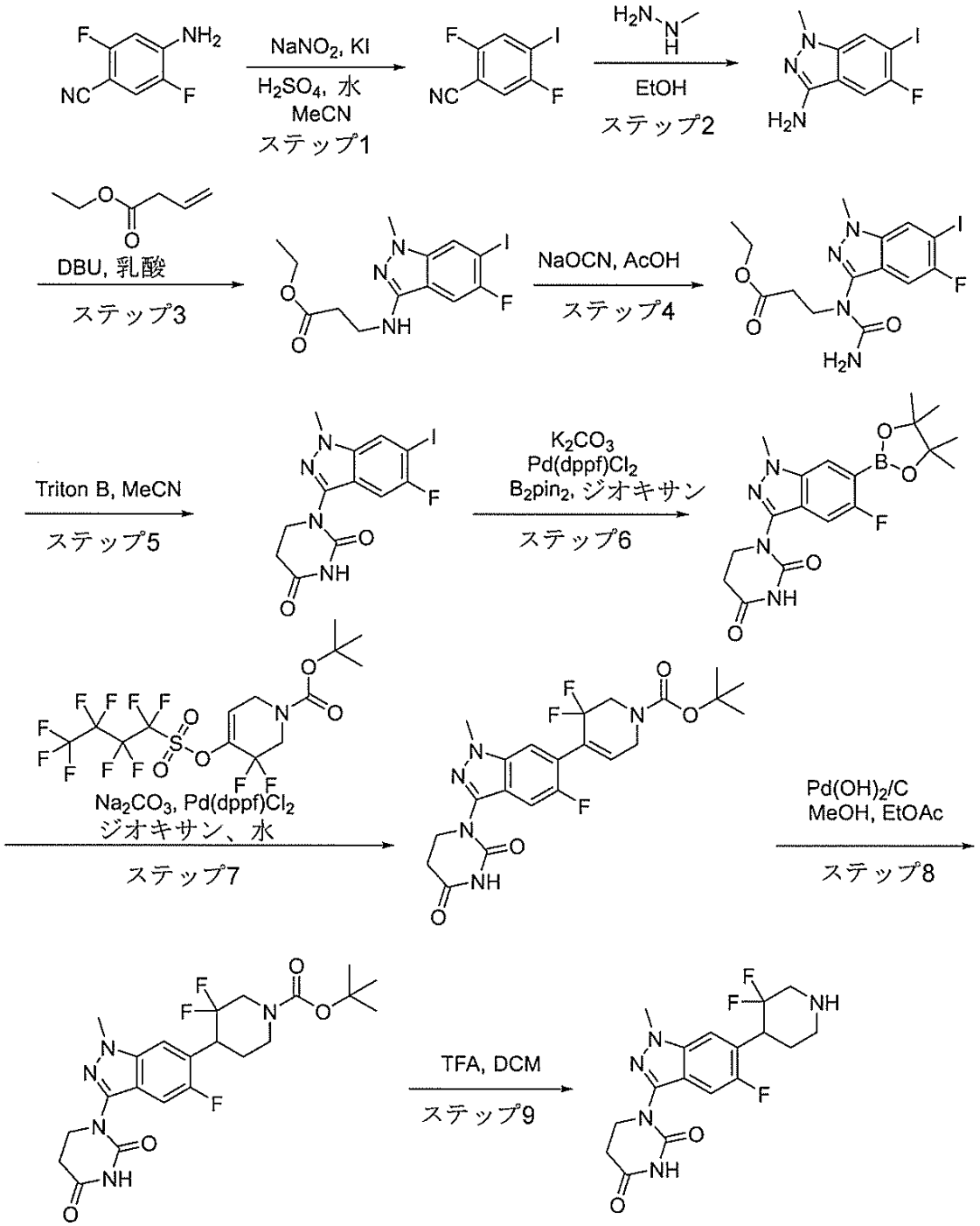
ステップ６：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．７ｇ、６．３２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２０ｍＬ）に、ＴＦＡ（２２．２０ｇ、１９４．７０ｍｍｏｌ、１５ｍＬ）を０℃で添加した。反応物を３時間撹拌し、反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。完了次第、反応混合物を蒸発させて粗生成物を得て、これをジエチルエーテルで粉砕し、真空中で濃縮して、１－［１－メチル－６－（４－ピペリジル）インダゾール－３－イル］ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオンＴＦＡ塩（２．５ｇ、４．９２ｍｍｏｌ、７７．９３％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　３２８．４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３０５】

１－［６－（３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－３－イル］ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオンの合成

【化７５】



【０３０６】

ステップ１：

５０００ｍＬの四口丸底フラスコ内で、４－アミノ－２，５－ジフルオロ－ベンゾニトリル（５０ｇ、３２４．４３ｍｍｏｌ）を氷水（１５０ｍＬ）及び硫酸（１５０ｍＬ）に含む０℃の溶液に、アセトニトリル（２００ｍＬ）を添加した。亜硝酸ナトリウム（４０．２９ｇ、５８３．９７ｍｍｏｌ、１８．５７ｍＬ）の水溶液（１２０ｍＬ）を０℃で１時間かけて添加し、得られた混合物をこの温度で１時間さらに撹拌した。次いで、ヨウ化カリウム（１０７．７１ｇ、６４８．８６ｍｍｏｌ）の水溶液（１２０ｍＬ）を０℃で添加し、８０分間撹拌した。反応混合物を０℃のチオ硫酸ナトリウムでクエンチし、３０分

間撹拌し、濾過し、水（１０００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で乾燥させた。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル２３０～４００メッシュ。０～１０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、２，５－ジフルオロ－４－ヨード－ベンゾニトリル（４５ｇ、１５２．８３ｍｍｏｌ、４７．１１％収率）をオフホワイトの固体として得た。この生成物を次のステップに直接移した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．２１－８．１７ （ｍ，２Ｈ），８．０２－７．９９（ｍ，２Ｈ）．

【０３０７】

ステップ２：

１０００ｍＬの三口丸底フラスコ内で、２，５－ジフルオロ－４－ヨード－ベンゾニトリル（７０ｇ、２６４．１５ｍｍｏｌ）のエタノール懸濁液（７００ｍＬ）に、８５％のメチルヒドラジン水溶液（５７．２７ｇ、１．０６ｍｏｌ、６５．８３ｍＬ）を周囲温度で添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、水（１８００ｍＬ）で希釈した。固体が形成された後、これをさらに３０分間撹拌し、濾過し、水（１２００ｍＬ）、石油エーテル（１２００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で乾燥させることで、５－フルオロ－６－ヨード－１－メチル－インダゾール－３－アミン（４５ｇ、１４７．５２ｍｍｏｌ、５５．８５％収率）が淡黄色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ２９２．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３０８】

ステップ３：

１０００ｍＬの三口丸底フラスコ内で、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンの懸濁液（３６．９８ｇ、２４２．９２ｍｍｏｌ、３６．２６ｍＬ）に、乳酸８５％の水溶液（ａｑ．ｓｏｌｎ．）（２１．８８ｇ、２４２．９２ｍｍｏｌ、１８．２４ｍＬ）を０℃で添加した。得られた混合物を周囲温度で１６時間撹拌した。上記の反応混合物に、５－フルオロ－６－ヨード－１－メチル－インダゾール－３－アミン（５７ｇ、１８６．８６ｍｍｏｌ）及びエチルブタ－３－エノエート（１４９．３０ｇ、１．３１ｍｏｌ、１５８．８３ｍＬ）を周囲温度で添加した。得られた混合物を８０℃で４８時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、水（５００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×４００ｍＬ）で抽出し、ブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル２３０～４００メッシュ、２０～３０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製することで、エチル３－［（５－フルオロ－６－ヨード－１－メチル－インダゾール－３－イル）アミノ］プロパノエート（５５ｇ、１２５．７４ｍｍｏｌ、６７．２９％収率）が淡黄色の半固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ３９２．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３０９】

ステップ４：

よく撹拌したエチル３－［（５－フルオロ－６－ヨード－１－メチル－インダゾール－３－イル）アミノ］プロパノエート（５５ｇ、１２５．７４ｍｍｏｌ）の酢酸懸濁液（５５０ｍＬ）を含む１０００ｍＬの三口丸底フラスコに、シアン酸ナトリウム（１６．３５ｇ、２５１．４８ｍｍｏｌ）を周囲温度で加えた。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、０℃に冷却し、１０％重炭酸ナトリウム（１３００ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（６００ｍＬ）で抽出した。有機層を１０％重炭酸ナトリウム（５００ｍＬ）、ブライン（４００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル２３０～４００メッシュ、９０～１００％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、エチル３－［カルバモイル－（５－フルオロ－６－ヨード－１－メチル－インダゾール－３－イル）アミノ］プロパノエート（４０ｇ、８９．５６ｍｍｏｌ、７１．２３％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ４３５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３１０】
ステップ５：
よく撹拌したエチル３－［カルバモイル－（５－フルオロ－６－ヨード－１－メチル－インダゾール－３－イル）アミノ］プロパノエート（６７．４ｇ、１５０．９１ｍｍｏｌ）のアセトニトリル溶液（３３０ｍＬ）を含む１０００ｍＬの一口丸底フラスコに、メタノール中４０％のベンジルトリメチル水酸化アンモニウム（１８．９３ｇ、４５．２７ｍｍｏｌ、２０．５８ｍＬ）を周囲温度で加えた。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌した。反応混合物を石油エーテル（３３０ｍＬ）で希釈し、得られた固体を濾過し、石油エーテル（５００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で乾燥させて、１－（５－フルオロ－６－ヨード－１－メチル－インダゾール－３－イル）ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（５０．６７ｇ、１２８．２５ｍｍｏｌ、８４．９８％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３８９．０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０３１１】
ステップ６：
撹拌した１－（５－フルオロ－６－ヨード－１－メチル－インダゾール－３－イル）ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（２．５ｇ、６．４４ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（２０ｍＬ）を含む２５０ｍＬの密封チューブに、ビス（ピナコラト）ジボロン（７．０７ｇ、２７．８５ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（５．４７ｇ、５５．７０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を窒素で１０分間脱気した後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2CH_2Cl_2$（１．５２ｇ、１．８６ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、反応混合物を窒素でさらに１０分間脱気した。反応の進行をＴＬＣ及びＵＰＬＣによってモニタリングしながら、反応混合物を１００℃で１６時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製した（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）Ｉｓｏｌｅｒａ、所望の生成物は石油エーテル中６０％から６５％の酢酸エチルで溶出した）。化合物１－［５－フルオロ－１－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール－３－イル］ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（２ｇ、３．１３ｍｍｏｌ、４８．６５％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３８９．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０３１２】
ステップ７：
よく撹拌した、１－［５－フルオロ－１－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール－３－イル］ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（１．０ｇ、２．５８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（１，１，２，２，３，３，４，４，４－ノナフルオロブチルスルホニルオキシ）－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（１．４７ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）を含む１’４－ジオキサン（１６ｍＬ）及び水（４ｍＬ）の溶液を含む、２５０ｍＬの密封チューブに、炭酸ナトリウム（８１９．０９ｍｇ、７．７３ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を窒素ガスで１０分間パージした。次いで、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１：１）（２１０．２０ｍｇ、２５７．６０μｍｏｌ）を添加し、反応混合物を窒素でさらに２分間パージした。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、混合物を室温に冷却し、反応塊を酢酸エチル（１００ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。得られた粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、５０～８０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，３－ジフルオロ－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（１．０ｇ、１．８

４ｍｍｏｌ、７１．２５％収率）を淡褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ　４８０．５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３１３】

ステップ８：

よく撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，３－ジフルオロ－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（１．４ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）の無水メタノール溶液（５ｍＬ）を含む２５ｍＬのフラスコに、水酸化パラジウム炭素、２０重量％、５０％水（８２０．１４ｍｇ、５．８４ｍｍｏｌ）を室温で加えた。内容物を室温で１６時間にわたって水素ガス下で撹拌した。反応の進行をＵＰＬＣ及びＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完全な転化の後、反応混合物を窒素雰囲気下でセライトパッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）Ｉｓｏｌｅｒａ、所望の生成物はＤＣＭ中１０％から１５％のメタノールで溶出した）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．６ｇ、１．０６ｍｍｏｌ、３６．１５％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　４２６．２［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３１４】

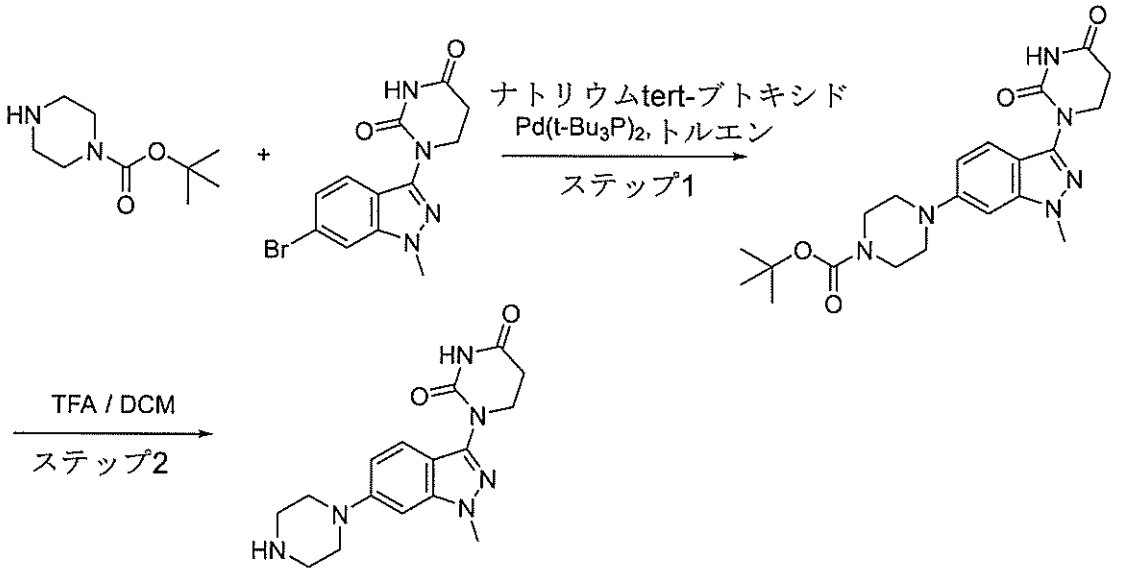
ステップ９：

ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、１４５．３９μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）を含む５０ｍＬの一口丸底フラスコに、１，４－ジオキサン中４Ｍ、９９％の塩化水素（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を０℃で加え、得られた反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＵＰＬＣによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄することで、生成物１－［６－（３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－３－イル］ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオンＨＣｌ塩（６０ｍｇ、１１９．７７μｍｏｌ、８２．３８％収率）がオフホワイトの固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　３８２．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３１５】

１－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオンの合成

【化７６】



【０３１６】

ステップ１：

１００ｍＬの丸底フラスコ内で、撹拌した１－（６－ブロモ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（０．５ｇ、１．５５ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（１０ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（２８８．１８ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）及びナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２９７．４０ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気し、次いでＰｄ（ｔ－Ｂｕ$_3$Ｐ）$_2$（７９．０７ｍｇ、１５４．７３μｍｏｌ）を添加し、次いで５分間再び脱気した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングしながら、これを１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を蒸発させることで残渣が得られ、これを水（２０ｍＬ）に注ぎ入れ、得られた溶液をＤＣＭ（２×５０ｍＬ）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、蒸発させて粗生成物を得て、これをジエチルエーテル（３０ｍＬ）で粉砕して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート（０．３１０ｇ、６１４．９６μｍｏｌ、３９．７４％収率）を淡黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４２９．５０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３１７】

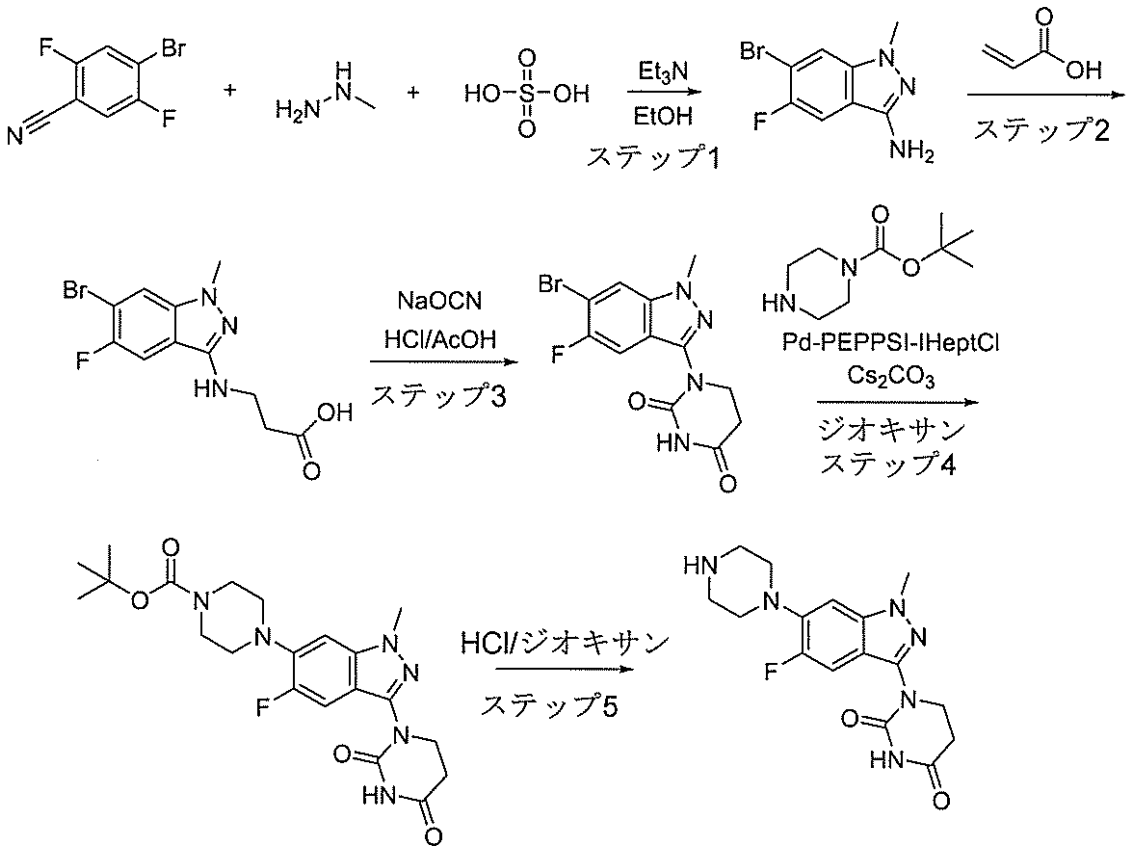
ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート（０．３ｇ、７００．１４μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に、ＴＦＡ（１．４８ｇ、１２．９８ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を０℃で添加し、撹拌を室温で６時間継続した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、溶媒を真空下で蒸発させて粗生成物を得た。粗製物をジエチルエーテル（２０ｍＬ）で粉砕し、固体を濾過し、乾燥させて、１－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（０．２８０ｇ、５９１．２８μｍｏｌ、８４．４５％収率）を淡黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３２９．３０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３１８】

１－（５－フルオロ－１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオンの合成

【化７７】



【０３１９】

ステップ１：

４－ブロモ－２，５－ジフルオロ－ベンゾニトリル（１０ｇ、４５．８７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ溶液（３０ｍＬ）に、メチルヒドラジン硫酸（１９．８４ｇ、１３７．６２ｍｍｏｌ）及びEt_3N（１８．５７ｇ、１８３．４９ｍｍｏｌ、２５．６１ｍＬ）を添加した。この混合物を８０℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって、出発材料が完全に消費されたことが示され、所望の質量を有する１つの主ピークが検出された。混合物を３０℃まで冷却し、水（３００ｍＬ）を添加した。混合物を濾過し、濾過ケークを水（５ｍＬ×２）で洗浄し、次いで４０℃の真空下で濃縮して、６－ブロモ－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－３－アミン（６．５ｇ、２５．３０ｍｍｏｌ、５５．１６％収率、９５％純度）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－７．０４（ｍ，１Ｈ），５．６８（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ２４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３２０】

ステップ２：

６－ブロモ－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－３－アミン（２２ｇ、９０．１４ｍｍｏｌ）及びアクリル酸（９．７４ｇ、１３５．２１ｍｍｏｌ、９．２８ｍＬ）の２Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２２０ｍＬ）に、テトラブチルアンモニウムブロミド（２．９１ｇ、９．０１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を１００℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは完全な消費を示し、所望の質量を有する１つの主ピークが検出された。すべての反応混合物をｐＨ＝８になるまで$NaHCO_3$の飽和溶液で塩基性化した。溶液を酢酸でｐＨ＝５まで酸性化した。白色の固体が沈殿し、これを濾過し、水（２５０ｍｌ）で洗浄し、次いで減圧下で乾燥させて、３－［（６－ブロモ－５－フルオロ－１－メチル－インダゾ

ール－３－イル）アミノ］プロパン酸（２８ｇ、８８．５７ｍｍｏｌ、９８．２６％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３１８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３２１】

ステップ３：

３－［（６－ブロモ－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－３－イル）アミノ］プロパン酸（２６ｇ、８２．２５ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ溶液（２６０ｍＬ）に、ＮａＯＣＮ（１１．３６ｇ、１６４．４９ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を６０℃で１６時間撹拌した。この混合物にＨＣｌ（２６０ｍＬ）を添加した。この混合物を６０℃でさらに３時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、出発材料が完全に消費されたことが示され、所望の質量を有する１つの主ピークが検出された。反応混合物を室温まで冷却し、１時間撹拌し、濾過し、水（２５０ｍＬ）で洗浄した。ケークを真空下で乾燥させて、１－（６－ブロモ－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（１８ｇ、４７．６３ｍｍｏｌ、５７．９１％収率、９０．２６％純度）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．５９（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．９３－３．９０（ｍ，２Ｈ），２．７７－２．７３（ｍ，２Ｈ）．

【０３２２】

ステップ４：

１－（６－ブロモ－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（５ｇ、１４．６６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（８．１９ｇ、４３．９７ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（５０ｍＬ）に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＨｅｐｔＣｌ（４２７．４０ｍｇ、４３９．７１μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１４．３３ｇ、４３．９７ｍｍｏｌ）を２５℃でN_2雰囲気下にて添加した。反応混合物を１００℃でN_2下にて１６時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは完全な消費を示し、所望の質量が検出された。反応混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをＥｔＯＡｃ：ＭＴＢＥ（１：５）によって粉砕した。懸濁液を濾過し、乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート（３．４ｇ、６．８５ｍｍｏｌ、４６．７６％収率）を灰色の固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．５３（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．８９－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．５２（ｂｒｓ，４Ｈ），３．０６－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．７５－２．７３（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．

【０３２３】

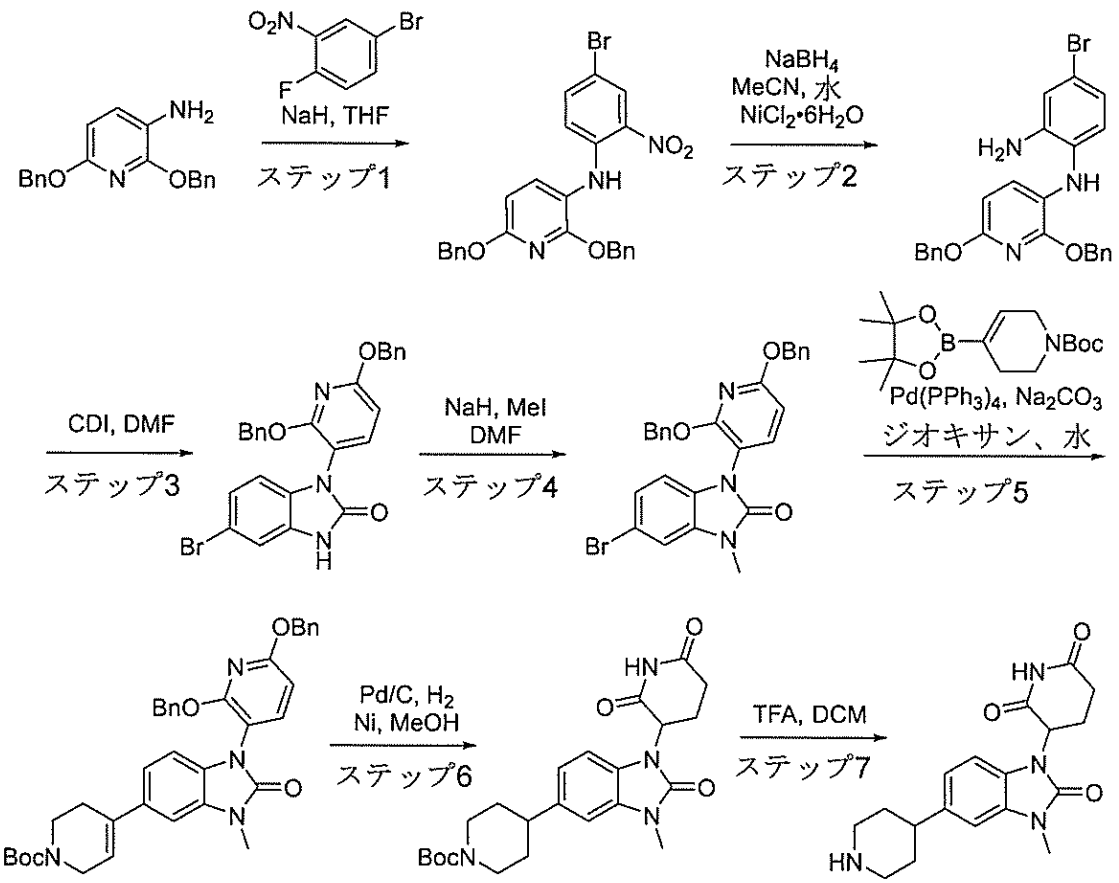
ステップ５：

ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート（２．４ｇ、５．３８ｍｍｏｌ）の４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン溶液（３０ｍＬ）を、２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣによって、反応体が消費され、新しいスポットが形成されたことが示された。反応混合物を濃縮して残渣を得て、これをＭＴＢＥ（２００ｍＬ）で粉砕し、濾過し、濾過ケークを真空下で乾燥させて、１－（５－フルオロ－１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（２ｇ、４．７０ｍｍｏｌ、８７．４７％収率）を灰色の固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．５４（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｂｒｓ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．９１－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．３１（ｂｒｓ，８Ｈ），２．７６－２．７２（ｍ，２Ｈ）．

【０３２４】

３－［３－メチル－２－オキソ－５－（４－ピペリジル）ベンゾイミダゾール－１－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化７８】



【０３２５】

ステップ１：

ミネラルオイル中６０％の分散液である水素化ナトリウム（油中分散液）（５３．５１ｇ、２．３３ｍｏｌ）にＴＨＦ（２３００ｍＬ）を添加し、懸濁液を５～１０℃に冷却した。２，６－ジベンジルオキシピリジン－３－アミン（２３０ｇ、７５０．７６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１４００ｍＬ）を５～１０℃で２０分間にわたって添加すると、発熱性が観察された。この温度を３０分間維持した。この溶液に、９８％の４－ブロモ－１－フルオロ－２－ニトロベンゼン（２４７．７５ｇ、１．１３ｍｏｌ、１３８．４１ｍＬ）を含むＴＨＦ（１６００ｍＬ）を５～１０℃で２０分間にわたって添加した。溶液を室温まで温め、この温度を１６時間維持した。ＴＬＣ（２０％ＥｔＯＡｃ／ｐｅｔエーテル）によって生成物の形成を確認した。反応塊を１０℃未満で１０％の水を含むＴＨＦ（５Ｖ）によってクエンチすると、発熱性が観察された。飽和ＮａＣｌ溶液（１０Ｖ）を１５℃未満で添加し、室温まで温めた。層を分離し、有機層を真空下で濃縮した。水層を取り、ＤＣＭ（１５Ｖ）で抽出し、確保しておいた。有機層を粗製物と合わせ、水（５Ｖ）で洗浄し、４５℃の真空下で完全に濃縮した。粗製物を４５℃のＤＣＭ（２．５Ｖ）に投入し、溶解するまで１５分間維持し、次いでｐｅｔエーテル（１０Ｖ）を４５℃で添加し、１時間にわたり４５℃で維持した。室温に冷却し、３０分間維持した。濾過し、ｐｅｔエーテル（２＊３Ｖ）で洗浄して、２，６－ジベンジルオキシ－Ｎ－（４－ブロモ－２－ニトロ－フェニル）ピリジン－３－アミン（４００ｇ、６８６ｍｍｏｌ、９１％収率）を得た。

ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ５０６．３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３２６】

ステップ２：

２，６－ジベンジルオキシ－Ｎ－（４－ブロモ－２－ニトロ－フェニル）ピリジン－３－アミン（５０ｇ、９８．７５ｍｍｏｌ）を含むＡＣＮ（４５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の溶液を０～５℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（７．４７ｇ、１９７．４９ｍｍｏｌ、６．９８ｍＬ）を少量ずつ６０時間にわたって添加し、その間、室温を４時間維持した。ＴＬＣを使用して反応の進行をモニタリングした。水素化ホウ素ナトリウム（７．４７ｇ、１９７．４９ｍｍｏｌ、６．９８ｍＬ）を０～５℃で添加し、この温度を２時間維持した。次いで、反応物を１０％ NH_4Cl溶液（５Ｖ）でクエンチし、水（５Ｖ）、続いてＤＣＭ（１０Ｖ）を添加し、次いで室温で１５分間撹拌した。水層をＤＣＭ（１０Ｖ）で抽出し、合わせた有機層を水（１０Ｖ）で洗浄し、４０℃の真空下で完全に濃縮した。Ｐｅｔエーテルを使用して残渣を取り除き（３Ｖ）、１０％のＥｔＯＡｃを含むｐｅｔエーテル（５Ｖ）に投入して粗残渣を得て、４５℃に加熱した。温度を４５℃で３０分間維持し、室温に冷却し、３０分間維持した。純粋な生成物を濾過し、ｐｅｔエーテル（３Ｖ）で洗浄した。ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ４７６．３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３２７】

ステップ３：

撹拌した４－ブロモ－Ｎ１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）ベンゼン－１，２－ジアミン（２００ｇ、４１９．８５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（８００ｍＬ）に、ジ（イミダゾール－１－イル）メタノン（１７７．００ｇ、１．０９ｍｏｌ）を２５～３５℃で添加すると、発熱性が観察された。ＣＤＩを単一ロットとして投入した。初期温度２５℃をモニタリングし、最終温度３５℃が１５分間で認められた。反応物を１４時間にわたって室温で撹拌した。ＴＬＣは出発材料の消費を示した。反応物を室温で水（４２０ｍＬ）に投入した。沈殿物が生じ（注：ゆっくりとした添加にはバルクスケールで最低１時間が必要であった）、この混合物を３時間撹拌した。固体を濾過し、水及びｐｅｔエーテル（２×３５ｍｌ）で洗浄した。この生成物を真空下で７時間にわたり５０℃で乾燥させて、６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－オン（２００ｇ、３９１．４３ｍｍｏｌ、９３．２３％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ５０２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３２８】

ステップ４：

撹拌した６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－オン（１０８ｇ、２１４．９９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１０００ｍＬ）に、水素化ナトリウム（ミネラルオイル中６０％の分散液）（１４．８３ｇ、６４４．９６ｍｍｏｌ）を少量ずつ０～２８℃で添加した。反応混合物を１時間撹拌した後、ヨウ化メチル（銅の上で保管した）（３１．１６ｇ、２１４．９９ｍｍｏｌ、１３．３７ｍＬ）を３０分間にわたり滴加した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳ－によってモニタリングした。反応混合物を氷冷水で希釈した結果、固体が得られ、これを濾過し、真空で乾燥させた。固体を酢酸エチルで抽出し、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固した。粗化合物をペンタンで洗浄して、生成物５－ブロモ－１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－ベンゾイミダゾール－２－オン（９５ｇ、１８３．８１ｍｍｏｌ、８５．５０％収率、９９．９１％純度）を薄褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ５１６．１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３２９】

ステップ５：

５－ブロモ－１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－ベンゾイミダゾール－２－オン（２０ｇ、３８．７３ｍｍｏｌ）を含む１，４－ジオキサン（１６０ｍＬ）及び水（４０ｍＬ）の溶液に、炭酸ナトリウム（１２．３２ｇ、１１６．１９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジ

オキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１５．５７ｇ、５０．３５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を窒素で２０分間パージし、次いでパラジウム（０）テトラキス（トリフェニルホスフィン）（２．２４ｇ、１．９４ｍｍｏｌ）を投入し、９０～１００℃まで５時間加熱した。ＴＬＣにより生成物の形成を確認した。反応物を室温に冷却し、セライトベッドに通して濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を取り、４５℃の真空下で完全に蒸留した。粗生成物をＥｔＯＡｃ（１５Ｖ）に溶解し、水（１０Ｖ）で分離した。有機層を水（５Ｖ）、ブライン（５Ｖ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させた。有機層を４５℃の真空中で濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、０～３０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２１ｇ、３３．０６ｍｍｏｌ、９９％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ６１９．４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３３０】

ステップ６：

ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４０ｇ、６４．６５ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（１６００ｍＬ）に、パラジウム（炭素に対して１０％、タイプ４８７、ドライ）（１２．００ｇ、１２．７６ｍｍｏｌ）及びニッケル（１２．００ｇ、２０４．４５ｍｍｏｌ）を添加した。水素ガス（１０ｋｇ）を適用し、反応物を６０～６５℃で１６時間維持した。反応塊を室温に冷却し、次いで濾過し、ＤＣＭ及びＭｅＯＨで洗浄した。濾液を取り、４５℃の真空下で完全に蒸留した。この粗残渣にＩＰＡ（３Ｖ）を添加し、６０℃まで１５分間加熱した。Ｐｅｔエーテル（３Ｖ）を添加し、混合物を室温に冷却し、この温度で１時間撹拌した。固体を濾過し、ｐｅｔエーテルで洗浄して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２１ｇ、４４ｍｍｏｌ、６９％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ４４１．１８［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０３３１】

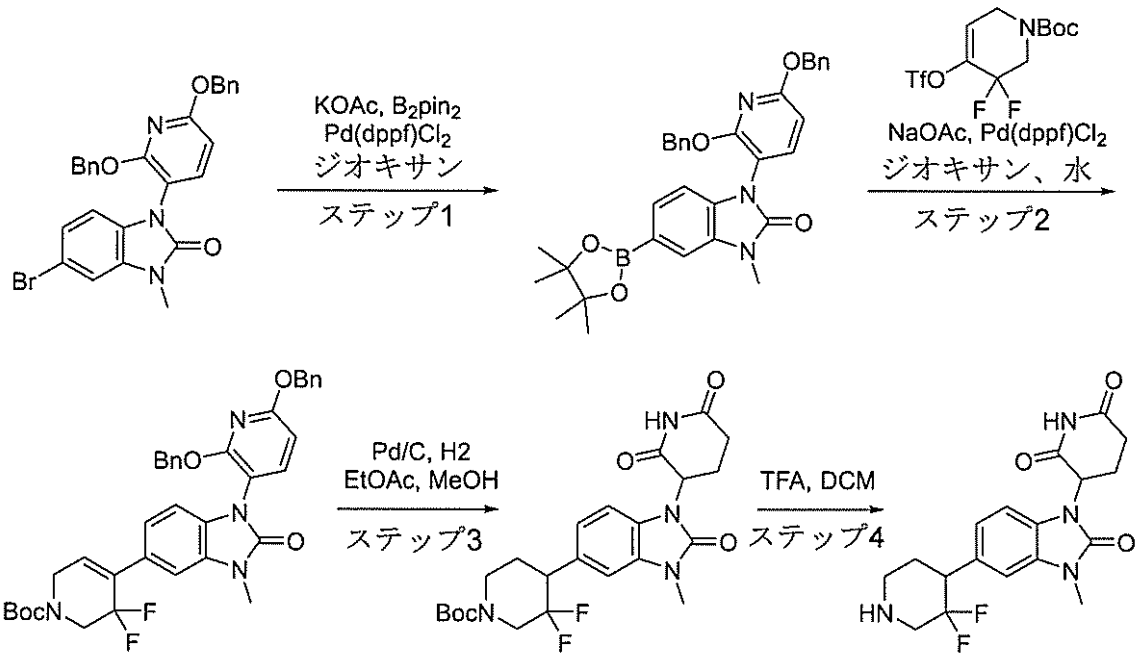
ステップ７：

ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（７．５ｇ、１６．９５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（７５ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（５５．８７ｇ、４９０．０３ｍｍｏｌ、３７．７５ｍＬ）を０～５℃でゆっくりと添加し、この温度を１５分間維持した。反応物を室温まで温め、３時間維持した。ＬＣＭＳは生成物の形成に応じた。ＤＣＭ及びＴＦＡを４０℃の真空下で除去し、粗製物をトルエン（２×５Ｖ）で取り除き、ジエチルエーテルを添加すると、固体の形成が観察された。ジエチルエーテル（３×５Ｖ）を添加した後に反応物をデカントし、次いで４５℃で乾燥させた。粗製物をＭｅＯＨ（１０Ｖ）に溶解し、１０分間撹拌し、焼結漏斗に通して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄すると、わずかな未溶解粒子が観察された。蒸留した濾液を４５℃の真空下で完全に蒸発させて、３－［３－メチル－２－オキソ－５－（４－ピペリジル）ベンゾイミダゾール－１－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（７．７２ｇ、１６．５ｍｍｏｌ、９７％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ３４３．３５［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０３３２】

３－［５－（３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－１－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化７９】



【０３３３】

ステップ１：

１００ｍＬの密封チューブ内で、５－ブロモ－１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－ベンゾイミダゾール－２－オン（１．５ｇ、２．９０ｍｍｏｌ）の１，４ジオキサン溶液（１ｍＬ）に、室温の４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．１１ｇ、４．３６ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（８５５．２５ｍｇ、８．７１ｍｍｏｌ）をアルゴンガス下で添加した。反応混合物をアルゴンで２０分間脱気し、その後、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄（１１８．６１ｍｇ、１４５．２４μｍｏｌ）を添加し、ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳでモニタリングしながら反応物を１００℃で６時間加熱した。反応完了後、溶媒を減圧下で除去し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）及び水（５０ｍＬ）を使用して抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、０～３０％ＥｔＯＡｃ／ｐｅｔエーテル）によって精製して、１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾイミダゾール－２－オン（１．３ｇ、２．１７ｍｍｏｌ、７４．６６％収率）を淡黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　２６４．３６　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３３４】

ステップ２：

密封チューブ内で、１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾイミダゾール－２－オン（１．２ｇ、２．１３ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（１２ｍＬ）及び水（４ｍＬ）の溶液に、室温のｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（９３８．６７ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）及び酢酸ナトリウム（５２４．１３ｍｇ、６．３９ｍｍｏｌ）をアルゴンガス下で添加した。反応混合物をアルゴンで２０分間脱気した

。脱気後、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（１５５．８３ｍｇ、２１２．９７μｍｏｌ）を添加し、ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳでモニタリングしながら反応物を１００℃で１６時間加熱した。触媒をセライトに通して濾去し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で洗浄した。濾液を水（２０ｍＬ）及びブライン溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィー（２３０～４００メッシュシリカゲル、０～６０％ＥｔＯＡｃ／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－３，３－ジフルオロ－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、１．９７ｍｍｏｌ、９２．３０％収率）を無色の濃厚液として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ６５５．３４ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３３５】

ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－３，３－ジフルオロ－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、１．９９ｍｍｏｌ）を含む酢酸エチル（２０ｍＬ）及びエタノール（５ｍＬ）の溶液に、パラジウム（炭素に対して１０％、タイプ４８７、ドライ）（９７５．００ｍｇ、９．１６ｍｍｏｌ）及びジオキソ白金（４３３．３３ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を水素雰囲気下で６時間にわたって室温で撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。酢酸エチル（５０ｍＬ）を使用して反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル（３０ｍＬ）で粉砕し、次いでデカントし、減圧下で乾燥させて、生成物ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．４６０ｇ、９２２．９１μｍｏｌ、４６．４８％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４７９．３５ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３３６】

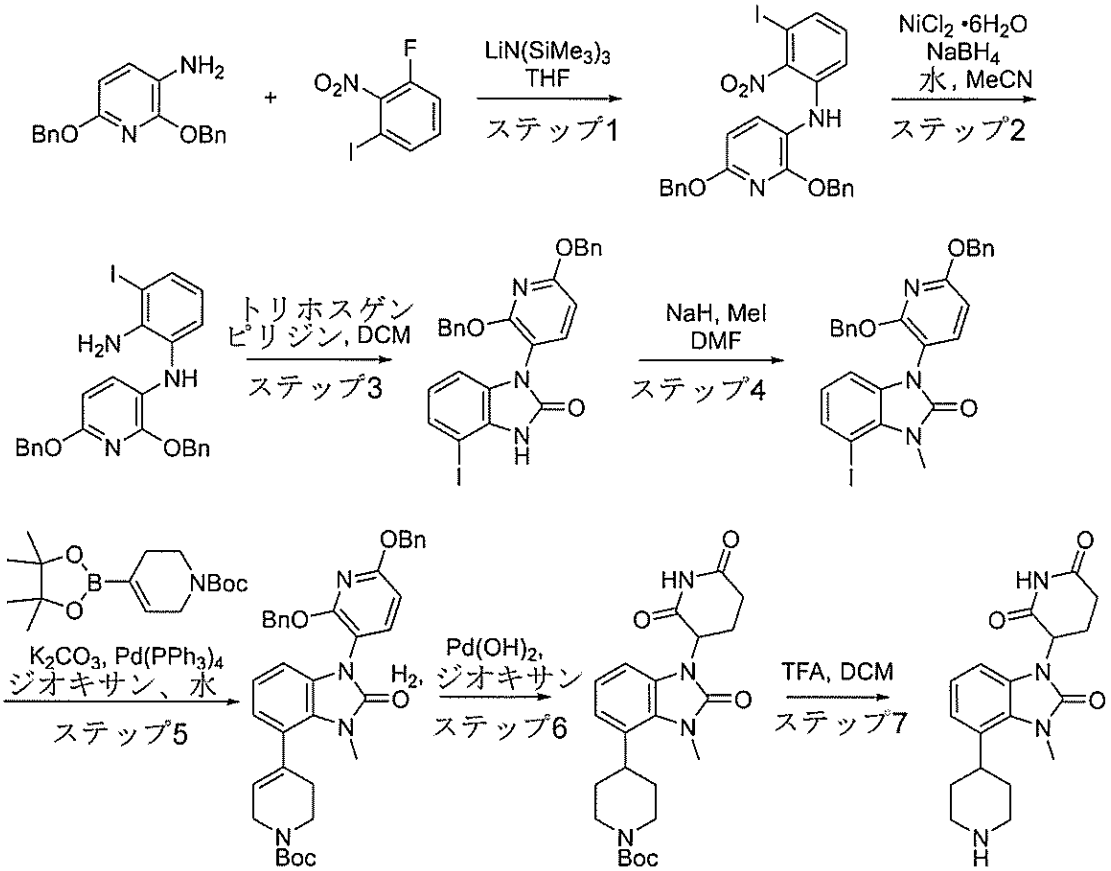
ステップ４：

０℃で撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．４５ｇ、９４０．４６μｍｏｌ．）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に、ＴＦＡ（３．３３ｇ、２９．２０ｍｍｏｌ、２．２５ｍＬ）を５分間にわたって添加した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングしながら、反応混合物を２５℃で４時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濃縮し、トルエン（１０ｍｌ）及びジエチルエーテル（２×５０ｍｌ）と共蒸留して、生成物３－［５－（３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－１－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（０．３ｇ、５３６．１５μｍｏｌ、５７．０１％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３７９．５３ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３３７】

３－［３－メチル－２－オキソ－４－（４－ピペリジル）ベンゾイミダゾール－１－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化８０】



【０３３８】

ステップ１：

２，６－ジベンジルオキシピリジン－３－アミン（５０ｇ、１６３．２１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５００ｍＬ）に溶解し、－７８℃に冷却した。リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（４０．９６ｇ、２４４．８１ｍｍｏｌ）を滴加し、次いで１時間にわたり－７８℃で撹拌した。１－フルオロ－３－ヨード－２－ニトロ－ベンゼン（４３．５８ｇ、１６３．２１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ溶液（５００ｍＬ）として－７８℃で滴加し、次いで１時間にわたり－７８℃で撹拌した。ＴＬＣによって確認されたように反応が完了した後、反応物を１０％塩化アンモニウム溶液（１５０ｍＬ）でクエンチした。溶媒を蒸発させて黒色のゴム状固体を得た。Ｐｅｔエーテルを添加し、褐色の固体が形成されるまで１５分間よく撹拌し、この固体をブフナー漏斗に通して濾過し、ｐｅｔエーテル（２×３００ｍＬ）で洗浄した。濾過ケークを真空下で乾燥させて、２，６－ジベンジルオキシ－Ｎ－（３－ヨード－２－ニトロ－フェニル）ピリジン－３－アミン（８０ｇ、１４４．５７ｍｍｏｌ）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　５５４．２０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３３９】

ステップ２：

２，６－ジベンジルオキシ－Ｎ－（３－ヨード－２－ニトロ－フェニル）ピリジン－３－アミン（８０ｇ、１４４．５７ｍｍｏｌ）を含むアセトニトリル（７２０ｍＬ）及び水（８０ｍＬ）の溶液に、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物、９８％（８．２２ｇ、２８．９１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（１３．６７ｇ、３６１．４４ｍｍｏｌ）を１時間にわたり少量ずつ添加した。反応混合物を３０分間にわたって室温で撹拌した。反応の完了がＴＬＣによって確認され次第、反応物をセライトに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、無

水Na_2SO_4で乾燥させた。有機層を蒸発させて、黒色のゴム状固体を得た。この粗残渣に、ｐｅｔエーテルを添加し、褐色の固体が得られるまで撹拌した。固体をブフナー漏斗に通して濾過し、次いでｐｅｔエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、Ｎ１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－ヨード－ベンゼン－１，２－ジアミン（３６ｇ、６６ｍｍｏｌ、４５％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５２４．２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３４０】

ステップ３：

Ｎ１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－ヨード－ベンゼン－１，２－ジアミン（５．５８ｇ、１０．６６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１２０ｍＬ）を０℃に冷却した。ピリジン（８．４３ｇ、１０６．６２ｍｍｏｌ、８．６２ｍＬ）を滴加し、溶液を３０分間にわたり０℃で撹拌した。トリホスゲン（４．７５ｇ、１５．９９ｍｍｏｌ）を０℃で溶液として滴加した。ＴＬＣによってモニタリングしながら、反応混合物を１時間にわたり室温で撹拌した。完了次第、ゆっくりと０℃で添加した飽和$NaHCO_3$溶液で反応物をクエンチすると、発泡が観察された。反応塊をＤＣＭで抽出し、次いでブライン溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。有機層を蒸発させて、淡褐色の固体を得た。この粗固体に、ジエチルエーテルを添加し、よく撹拌した後、ブフナー漏斗に通して濾過した。生成物をジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－７－ヨード－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－オン（５．１ｇ、８．９ｍｍｏｌ、８３％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５５０．５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３４１】

ステップ４：

３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－７－ヨード－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－オン（４７．８２ｇ、８７．０６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（４１０ｍＬ）を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（ミネラルオイル中６０％の分散液）（５．６０ｇ、２４３．７５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、次いで反応混合物を３０分間にわたり室温で撹拌した。ヨードメタン（１８．５３ｇ、１３０．５８ｍｍｏｌ、８．１３ｍＬ）を０℃で滴加し、反応混合物を１時間にわたり室温で撹拌した。反応の完了がＴＬＣによって確認され次第、反応物を氷冷水中にゆっくりとデカントした。オフホワイトの固体が沈殿し、これをブフナー漏斗に通して濾過し、次いで氷冷水で洗浄し、真空下で乾燥させた。固体をトルエン（２×２００ｍＬ）と共沸して、淡褐色の固体を得た。Ｐｅｔエーテルを添加し、１０分間よく撹拌した後、固体をブフナー漏斗に通して濾過し、ｐｅｔエーテル（３×１００ｍＬ）で洗浄した。生成物を真空下で乾燥させて、１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－４－ヨード－３－メチル－ベンゾイミダゾール－２－オンを薄褐色の固体（４７ｇ、８３ｍｍｏｌ、９５％収率）として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５６４．０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３４２】

ステップ５：

撹拌した１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－４－ヨード－３－メチル－ベンゾイミダゾール－２－オン（２５ｇ、４４．３７ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（２１０ｍＬ）及び水（９０ｍＬ）の溶液に、炭酸カリウム（１８．４０ｇ、１３３．１２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２０．５８ｇ、６６．５６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素で１０分間脱気した後、パラジウムトリフェニルホスファン（５．１３ｇ、４．４４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１００℃で４時間撹拌し、ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応塊を濾過し、真空下で濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、１０～２０％ＥｔＯＡｃ／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－２

－オキソ－ベンゾイミダゾール－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２０ｇ、３１．６３ｍｍｏｌ、７１．２７％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　６１９．１９　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３４３】

ステップ６：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２１．００ｇ、３３．９４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（６００ｍＬ）に、ジヒドロキシパラジウム（５．７２ｇ、４０．７３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１５０ｐｓｉの水素ガス下で１２時間にわたって６０～６５℃で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳをチェックして、反応完了を確認した（ＤＣＭ中１０％のメタノール、Ｒ$_f$値：０．４）。完了次第、反応物をセライトに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ、これをジエチルエーテルで粉砕して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１０ｇ、１９．９８ｍｍｏｌ、５８．８６％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４４１．５４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３４４】

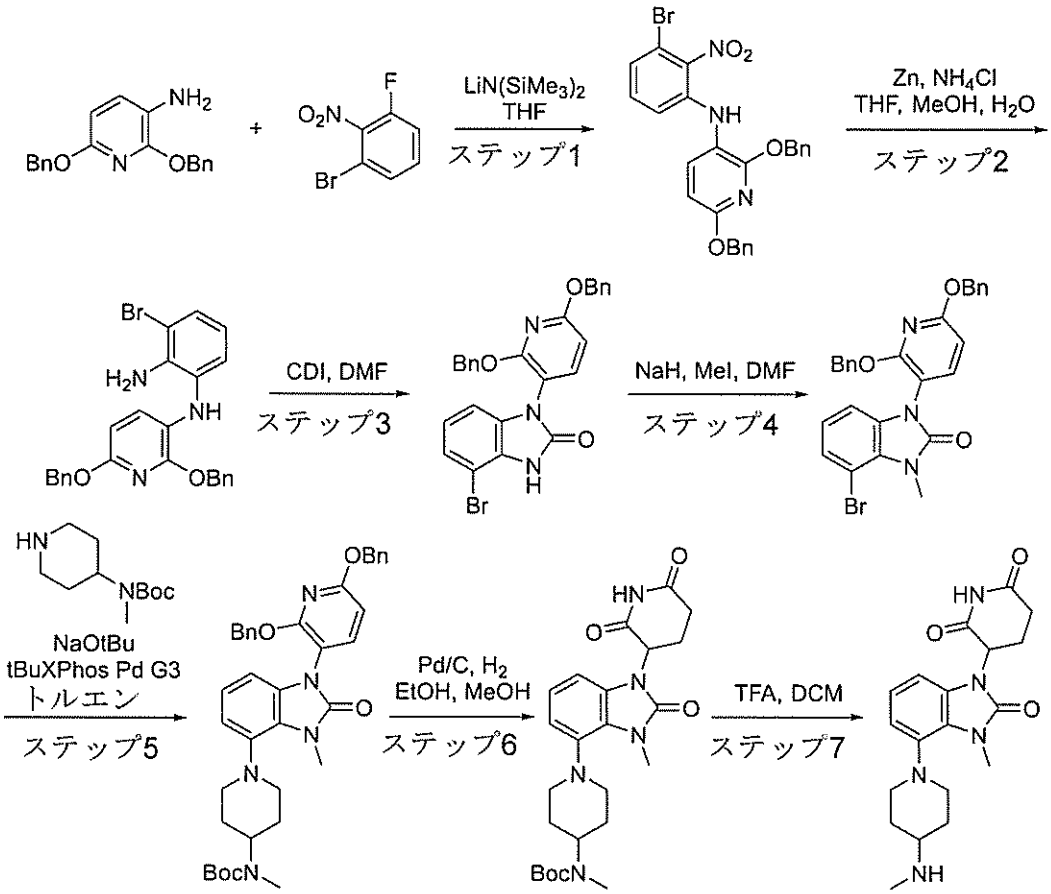
ステップ７：

ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－４－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１０ｇ、２２．６０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１５０ｍＬ）を０℃に冷却した。トリフルオロ酢酸（２５．７７ｇ、２２５．９９ｍｍｏｌ、１７．４１ｍＬ）を添加し、反応混合物を１２時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣにより反応完了を確認した（ＤＣＭ中１０％のメタノール、Ｒ$_f$値：０．２）。完了次第、反応溶媒を蒸発させ、ジエチルエーテル（２×１００ｍＬ）を粗混合物に添加した。ジエチルエーテルを除去し、生成物を真空下で乾燥させて、３－［３－メチル－２－オキソ－４－（４－ピペリジル）ベンゾイミダゾール－１－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１０．７１ｇ、２２．３９ｍｍｏｌ、９９．０６％収率、９５．４０％純度、ＴＦＡ塩）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３４３．３３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３４５】

３－［３－メチル－４－［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－１－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化８１】



【０３４６】

ステップ１：

２，６－ジベンジルオキシピリジン－３－アミン（２ｇ、６．５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（５０ｍＬ）を－７８℃に冷却した。これに、リチウムビス（トリメチルシリル）アザニド（１．０９ｇ、６．５３ｍｍｏｌ、６．５ｍＬ）を－７８℃で１５分間にわたって滴加した。反応物を－７８℃で１時間維持し、その後、１－ブロモ－３－フルオロ－２－ニトロ－ベンゼン（１．４４ｇ、６．５３ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物をさらに２時間撹拌した。反応の完了をＴＬＣ（２０％ＥｔＯＡｃ／Ｐｅｔエーテル）及びＬＣ－ＭＳによって確認した。反応混合物を１０％塩化アンモニウム溶液で希釈し、減圧下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（ｐｅｔエーテル及び酢酸エチル）によって精製して、２，６－ジベンジルオキシ－Ｎ－（３－ブロモ－２－ニトロ－フェニル）ピリジン－３－アミン（２．５ｇ、４．０８ｍｍｏｌ、６２．４２％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５０６．３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３４７】

ステップ２：

撹拌した２，６－ジベンジルオキシ－Ｎ－（３－ブロモ－２－ニトロ－フェニル）ピリジン－３－アミン（２０ｇ、３９．５０ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（６５ｍＬ）及びメタノール（６５ｍＬ）の溶液に亜鉛（２５．８３ｇ、３９４．９９ｍｍｏｌ、３．６２ｍＬ）を添加し、続いてアンモニア塩酸塩（３１．６９ｇ、５９２．４８ｍｍｏｌ）の水懸濁液（６５ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応完了次第、内容物をセライトベッドに通した。濾液を真空下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（２５０ｍｌ）によって抽出した。有機層を分離し、無水Na_2SO

４で乾燥させ、次いで真空下で蒸発させた。Ｄｅｖｉｓｉｌシリカを使用したカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒０～７０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって粗物質を精製して、３－ブロモ－Ｎ１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）ベンゼン－１，２－ジアミン（１５ｇ、２７．５６ｍｍｏｌ、６９．７８％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３９８．４６［Ｍ－Ｂｒ＋Ｈ］$^+$．

【０３４８】

ステップ３：

３－ブロモ－Ｎ１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）ベンゼン－１，２－ジアミン（２１０ｇ、４４０．８４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１．１７Ｌ）に、ジ（イミダゾール－１－イル）メタノン（２００．１５ｇ、１．２３ｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を１６時間にわたって室温で撹拌した。ＴＬＣにより出発材料の消費を確認した（ｐｅｔエーテル中４０％の酢酸エチル、Ｒｆ値：０．４）。反応完了次第、混合物を氷冷水に注ぎ入れた。オフホワイトの固体が沈殿し、これをブフナー漏斗に通して濾過した。湿った固体を水で洗浄し、真空下で乾燥させて、７－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－オン（２２０ｇ、３７８．３３ｍｍｏｌ、８５．８２％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ５００．４１［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０３４９】

ステップ４：

撹拌した７－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－オン（２２０ｇ、４３７．９３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２２００ｍＬ）に、ミネラルオイル中６０％の分散液である水素化ナトリウム（２８．１９ｇ、１．２３ｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温まで温め、１時間維持した。反応物を再度０℃に冷却し、ヨードメタン（９３．２４ｇ、６５６．９０ｍｍｏｌ、４０．８９ｍＬ）を０～５℃で滴加した。反応塊を室温まで自然昇温させ、１時間維持した。反応の進行をＴＬＣによって追跡し、確認した（２０％酢酸エチル：ｐｅｔエーテル、Ｒｆ値：０．３）。

【０３５０】

完了次第、反応物を氷冷水に入れてクエンチすると、オフホワイトの固体が沈殿し、これを真空濾過とブフナー漏斗により単離し、水（１０００ｍＬ）で洗浄した。得られた湿った固体を真空下で乾燥させて、４－ブロモ－１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－ベンゾイミダゾール－２－オンをオフホワイトの固体（２２１ｇ、４２０．６６ｍｍｏｌ、９６．０５％収率）として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５１６．０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３５１】

ステップ５：

密封チューブ内で、４－ブロモ－１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－ベンゾイミダゾール－２－オン（０．５ｇ、９６８．２７μｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－（４－ピペリジル）カルバメート（２０７．５０ｍｇ、９６８．２７μｍｏｌ）のトルエン溶液（１０ｍＬ）に、ナトリウム２－メチルプロパン－２－オレート（２７９．１６ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をアルゴンで１５分間脱気し、次いでｔＢｕＸＰｈｏｓ ＰｄＧ３（７６．８８ｍｇ、９６．８３μｍｏｌ）を反応混合物に添加し、さらに５分間脱気した。次いでこの反応混合物を９０℃で５時間加熱した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を濃縮することで粗化合物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、０～７０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－４－イル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．２５ｇ、３０７．８０μｍｏｌ、３１．７９％収率）を黄色の液体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ６７２．４１

［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

【０３５２】

ステップ６：

Ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－４－イル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．４１５ｇ、６３８．６８μｍｏｌ）をエタノール（３ｍＬ）及びメタノール（３ｍＬ）に溶媒和させ、窒素で１０分間パージした。この溶液に、パラジウム（炭素に対して１０％、タイプ４８７、ドライ）（６７．９７ｍｇ、６３８．６８μｍｏｌ）を添加し、反応混合物を水素雰囲気（ラバーブラダー）下にて室温で５時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした（１０％メタノールＤＣＭ；Ｒｆ値：０．３）。完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、メタノール（５０ｍＬ×２）で洗浄し、有機層を濃縮すると、生成物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－４－イル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．３ｇ、６１０．７５μｍｏｌ、９５．６３％収率）が褐色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　６７２．４１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３５３】

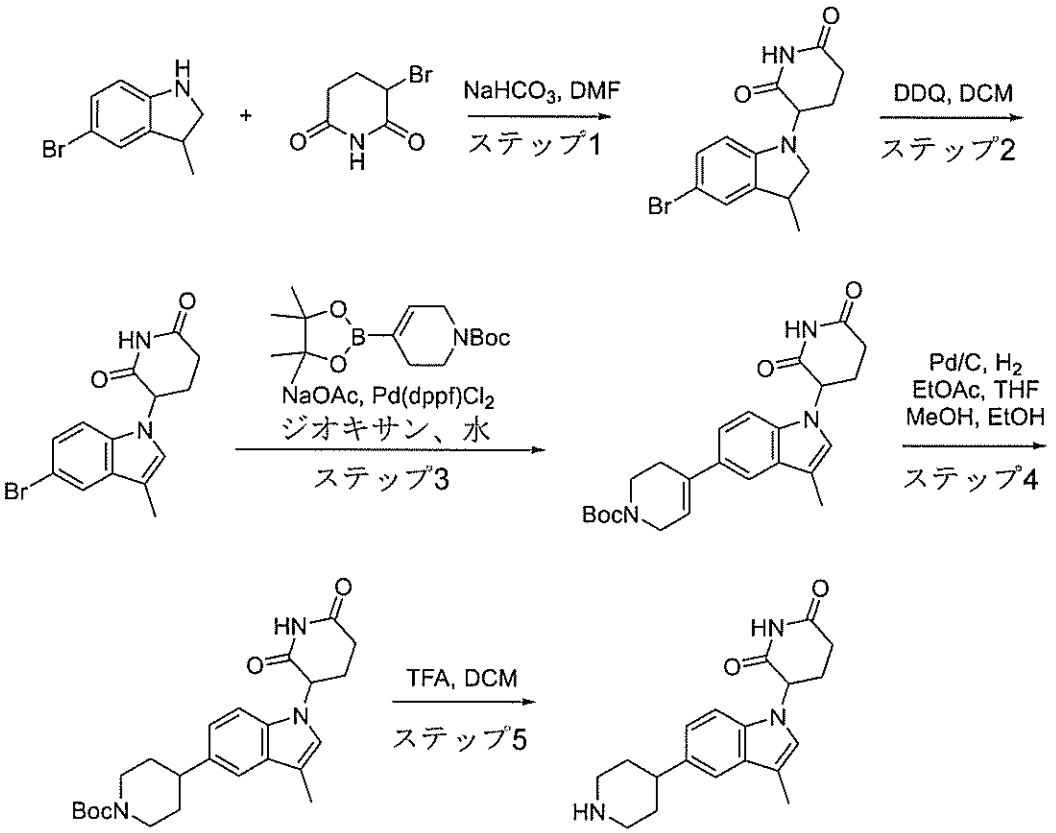
ステップ７：

０℃の撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－４－イル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．３ｇ、６３６．２０μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５０ｍＬ）に、ＴＦＡ（７２．５４ｍｇ、６３６．２０μｍｏｌ、４９．０１μＬ）を１０分間にわたって添加した。反応混合物を２５℃で４時間撹拌し、反応をＴＬＣによってモニタリングした（ＤＣＭ中１０％のメタノール、R_f値：０．２）。反応完了後、混合物を濃縮し、トルエン（１０ｍｌ）及びジエチルエーテル（２×５０ｍｌ）と共蒸留して、生成物３－［３－メチル－４－［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－１－イル］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（０．２３ｇ、４４７．８７μｍｏｌ、７０．４０％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　３７２．２８　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３５４】

３－［３－メチル－５－（４－ピペリジル）インドール－１－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化８２】



【０３５５】

ステップ１：

密封チューブ内の５－ブロモ－３－メチル－インドリン（５．５ｇ、２５．９３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（７０ｍＬ）に、３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（７．４７ｇ、３８．９０ｍｍｏｌ）及び重炭酸ナトリウム（６．５４ｇ、７７．８０ｍｍｏｌ、３．０３ｍＬ）を添加した。この反応混合物を７０℃で４８時間加熱しながら撹拌した。反応物をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングし、次いで氷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗製物を、ヘキサン中３０％の酢酸エチルを溶離剤として使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－（５－ブロモ－３－メチル－インドリン－１－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２．５ｇ、７．４３ｍｍｏｌ、２８．６４％収率、９６％純度）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３２３．２６ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３５６】

ステップ２：

撹拌した化合物３－（５－ブロモ－３－メチル－インドリン－１－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２．５ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（８０ｍＬ）に、ＤＤＱ（２．１１ｇ、９．２８ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと添加した。添加後、撹拌を１時間にわたり室温で継続した。反応をＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣによってモニタリングした。生成物の形成をＬＣ－ＭＳによって確認した後、反応混合物をＤＣＭで抽出し、有機層を１ＭＮａＯＨで洗浄した。次いで、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。この粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中４０％の酢酸エチル）によって精製して、３－（５－ブロモ－３－メチル－インドール－１－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９１１．３８ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ、３６．５８％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ３２１．１１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３５７】

ステップ３：
３－（５－ブロモ－３－メチル－インドール－１－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（０．０５ｇ、１５５．６８μｍｏｌ）を２５０ｍＬの丸底フラスコに投入し、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）に溶媒和させた。Ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（６２．５８ｍｇ、２０２．３９μｍｏｌ）及び無水酢酸ナトリウム（３８．３１ｍｇ、４６７．０４μｍｏｌ）を室温アルゴンガス下で添加した。反応混合物をアルゴンで２０分間脱気した。脱気後、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（１１．３９ｍｇ、１５．５７μｍｏｌ）を添加し、ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳでモニタリングしながら反応物を８０℃で６時間加熱した。触媒をセライトに通して濾過し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、０～５０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－インドール－５－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（０．０４ｇ、４９．１１μｍｏｌ、３１．５５％収率）を灰色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ　４２２．５１　［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０３５８】

ステップ４：
Ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－インドール－５－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（０．１ｇ、２３６．１３μｍｏｌ）を丸底フラスコに投入し、酢酸エチル（２ｍＬ）に溶媒和させた。この撹拌している溶液に、パラジウム（炭素に対して１０％、タイプ４８７、ドライ）（２５．１３ｍｇ、２３６．１３μｍｏｌ）を添加し、次いでH_2圧をブラダーから適用し、反応物を室温で１６時間連続的に撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによりチェックし、次いで反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチル（１０ｍＬ）及びメタノール（１０ｍＬ）で洗浄した／濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをｎ－ペンタン（５ｍＬ）で粉砕し、減圧下で濃縮して、所望の生成物ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－インドール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．０８ｇ、１３１．６０μｍｏｌ、５５．７３％収率）を灰色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ　４２４．３４　［Ｍ－Ｈ］$^-$．

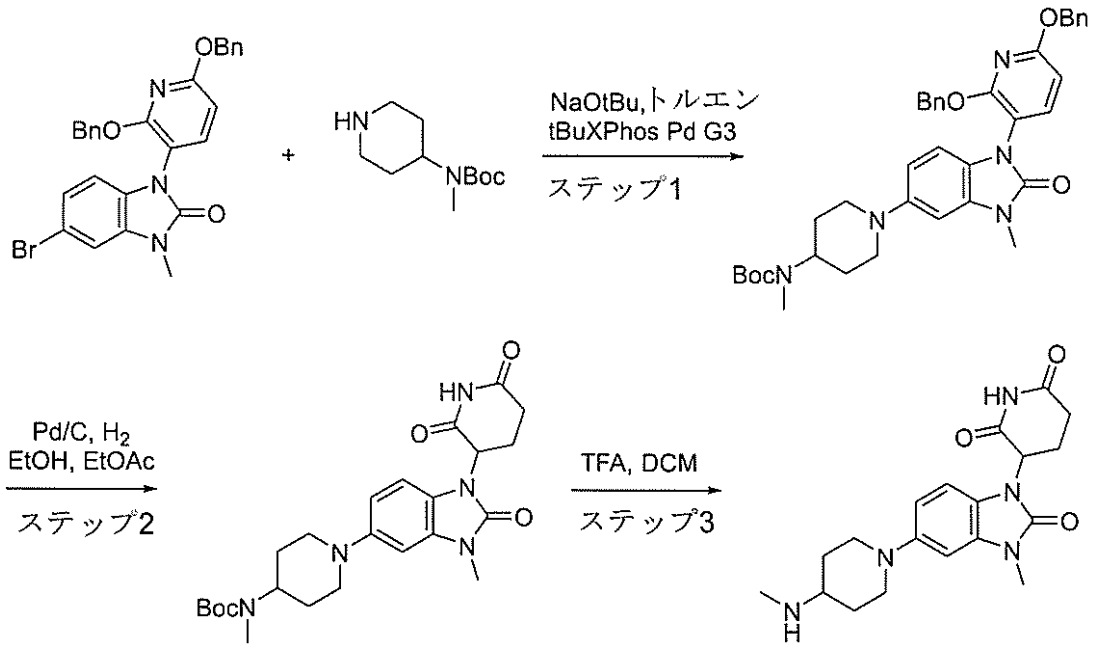
【０３５９】

ステップ５：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－インドール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．０３ｇ、７０．５０μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５ｍＬ）に、ＴＦＡ（４０．１９ｍｇ、３５２．５１μｍｏｌ、２７．１６μＬ）を０℃で添加した。反応物を１６時間にわたって室温で撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、溶媒を真空下で蒸発させて粗生成物を得て、これをジエチルエーテル（１０ｍＬ）で粉砕し、次いで濾過して、３－［３－メチル－５－（４－ピペリジル）インドール－１－イル］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（０．０１５ｇ、２９．３６μｍｏｌ、４１．６４％収率）を灰色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３２６．３５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３６０】

３－［３－メチル－５－［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－１－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化８３】



【０３６１】

ステップ１：

密封チューブ内で、５－ブロモ－１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－ベンゾイミダゾール－２－オン（１ｇ、１．９４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－（４－ピペリジル）カルバメート（６２２．５２ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（６０ｍＬ）に、ナトリウム２－メチルプロパン－２－オレート（５５８．３０ｍｇ、５．８１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をアルゴンで１５分間脱気し、次いでｔＢｕＸＰｈｏｓ　ＰｄＧ３（１５３．７６ｍｇ、１９３．６５μｍｏｌ）を反応混合物に添加し、再び５分間脱気した。次いでこの反応混合物を９０℃で１６時間加熱し、反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を真空中で濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、０～７０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．７ｇ、１．０２ｍｍｏｌ、５２．８５％収率）を黄色の液体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　６５０．９７　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３６２】

ステップ２：

撹拌しているｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［１－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．６ｇ、９２３．３９μｍｏｌ）を含むエタノール（５０ｍＬ）及び酢酸エチル（５０ｍＬ）の混合溶液を、水素ガスでパージし、その後、パラジウム（炭素に対して１０％、タイプ４８７、ドライ）（５２３．２１ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ）及び濃ＨＣｌ（２５４．１４ｍｇ、７．０６ｍｍｏｌ、２ｍＬ）を添加した。反応混合物を水素雰囲気（１ａｔｍ圧力）下にて室温で５時間撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、メタノール（５０ｍＬ×２）で洗浄した。濾液を濃縮すると、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．２５ｇ、３３４．０１μｍｏｌ、３６．１７％収率）が黄色の固体として得

られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４７２．９３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３６３】

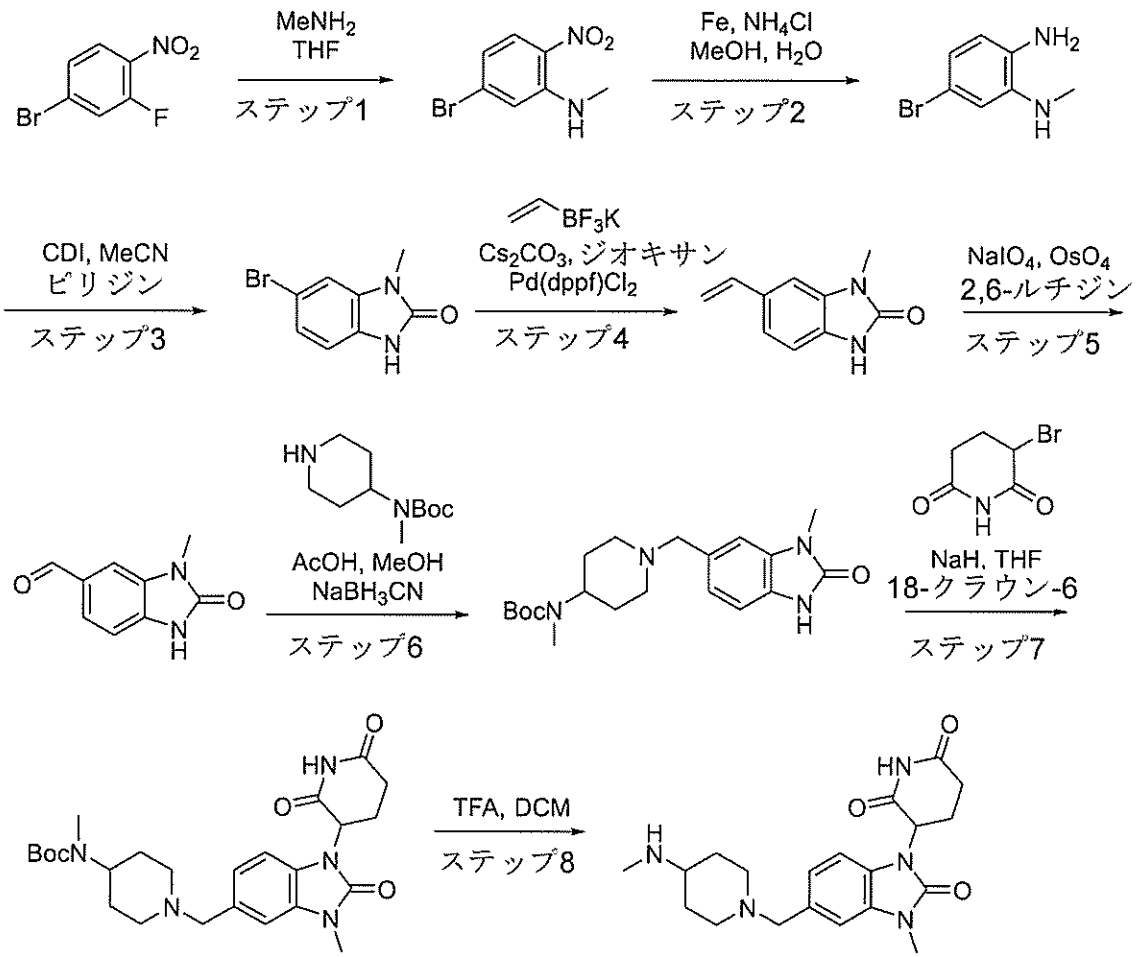
ステップ３：

０℃の撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．３２ｇ、６７８．６２μｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（７７．３８ｍｇ、６７８．６２μｍｏｌ、５２．２８μＬ）を１０分間にわたって添加した。反応混合物を２５℃で４時間撹拌し、反応をＴＬＣによってモニタリングした（ＤＣＭ中１０％のメタノール、Ｒ$_f$値：０．２）。完了後、反応混合物を濃縮し、トルエン（１０ｍｌ）及びジエチルエーテル（２×５０ｍｌ）と共蒸留して、生成物３－［３－メチル－５－［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－１－イル］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（０．２５ｇ、４７５．６９μｍｏｌ、７０．１０％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３７２．２８　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３６４】

３－［３－メチル－５－［［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］メチル］－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－１－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化８４】



【０３６５】

ステップ１：

０℃に冷却した、撹拌した４－ブロモ－２－フルオロ－１－ニトロ－ベンゼン（１０ｇ、４．５５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１００ｍＬ）に、メタンアミン（１４１．１７ｇ、

４．５５ｍｍｏｌ、１５７．０３μＬ）を滴加した。反応物を６０℃まで１６時間加熱し、反応の進行をＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣによってモニタリングした（ｐｅｔエーテル中１０％のＥｔＯＡｃ；R_f＝０．７）。反応物を濃縮することで粗固体が得られ、これをペンタンで２回洗浄し、乾燥させて、５－ブロモ－Ｎ－メチル－２－ニトロ－アニリン（６００ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ、５４．８５％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２３１．２４ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３６６】

ステップ２：

撹拌した５－ブロモ－Ｎ－メチル－２－ニトロ－アニリン（５ｇ、１０．８２ｍｍｏｌ）を含むエタノール（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の溶液に、鉄（３．０２ｇ、５４．１０ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム、９８＋％（２．８９ｇ、５４．１０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を約９０℃まで１６時間加熱し、反応の進行をＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣによってモニタリングした（ｐｅｔエーテル中３０％のＥｔＯＡｃ、R_f＝０．５）。反応物をセライトに通して濾過し、濃縮し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させた。粗製物をジエチルエーテル及びペンタンで洗浄して、４－ブロモ－Ｎ２－メチル－ベンゼン－１，２－ジアミン（４ｇ、９５４．９２ｍｍｏｌ、８８．２４％収率）を暗赤色の液体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２０３．２７ ［Ｍ＋２Ｈ］$^+$．

【０３６７】

ステップ３：

撹拌した４－ブロモ－Ｎ２－メチル－ベンゼン－１，２－ジアミン（５ｇ、２４．８７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル溶液（４０ｍＬ）に、ジ（イミダゾール－１－イル）メタノン（２４．１９ｇ、１４９．２１ｍｍｏｌ）及びピリジン（５．９０ｇ、７４．６０ｍｍｏｌ、６．０３ｍＬ）を添加した。反応混合物を８５℃まで１６時間加熱し、反応の進行をＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣによってモニタリングした（ｐｅｔエーテル中５０％のＥｔＯＡｃ）。反応混合物を冷水に注ぎ入れ、沈殿した粗生成物を濾過し、次いで余剰の冷水で洗浄してピリジンを除去した。得られた粗化合物をジエチルエーテル及びペンタンで洗浄することで、５－ブロモ－３－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－オン（５ｇ、２１．５８ｍｍｏｌ、８６．７８％収率）がオフホワイトの固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２２７．１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３６８】

ステップ４：

撹拌した５－ブロモ－３－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－オン（２．５ｇ、１１．０１ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（２５ｍＬ）に、カリウムトリフルオロ（ビニル）ボラヌイド（１．４７ｇ、１１．０１ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（３．５９ｇ、１１．０１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をアルゴンで１５分間パージし、その後、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄（８９９．１５ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を９０℃まで４時間加熱し、反応の進行をＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣによってモニタリングした（ｐｅｔエーテル中５０％の酢酸エチル、R_f＝０．６）。反応混合物を冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を濃縮して粗製物を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィー（１％酢酸アンモニウム／アセトニトリル）によって精製して、３－メチル－５－ビニル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－オン（１．５ｇ、７．７５ｍｍｏｌ、７０．３９％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ １７５．３８ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３６９】

ステップ５：

撹拌した３－メチル－５－ビニル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－オン（１．５ｇ、８．６１ｍｍｏｌ）を含む１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）の溶液を０℃に冷却し、２，６－ジメチルピリジン（１．８５ｇ、１７．２２ｍｍｏｌ、２．００

ｍＬ）を添加した。その後、過ヨウ素酸ナトリウム（３．６８ｇ、１７．２２ｍｍｏｌ）及びテトラオキソオスミウム（２１８．９１ｍｇ、８６１．０９μｍｏｌ）を添加した。反応塊を２８℃で２時間撹拌し、反応の進行をＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣによってモニタリングした（Ｐｅｔエーテル中５０％のＥｔＯＡｃ、R_f＝０．５）。反応混合物をＥｔＯＡｃでクエンチし、濾過し、濃縮することで粗生成物が得られ、これを逆相カラムクロマトグラフィー（１％酢酸アンモニウム／アセトニトリル）によって精製して、３－メチル－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－カルバルデヒド（１ｇ、５．６２ｍｍｏｌ、６５．２６％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ １７７．３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３７０】

ステップ６：

０℃に冷却した、撹拌した３－メチル－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－カルバルデヒド（２．０ｇ、１１．３５ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（２０ｍＬ）に、酢酸（６８１．７２ｍｇ、１１．３５ｍｍｏｌ、６４９．２６μＬ）及びｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－（４－ピペリジル）カルバメート（２．４３ｇ、１１．３５ｍｍｏｌ）、ならびに分子篩を添加した。反応物を６５℃まで４時間加熱し、次いで０℃に冷却した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（７１３．３９ｍｇ、１１．３５ｍｍｏｌ）を１５分間かけて少量ずつ添加した。反応物を２８℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣによってモニタリングした（ｐｅｔエーテル中５０％の酢酸エチル、R_f＝０．５）。反応混合物を水（５ｍｌ）でクエンチし、濃縮して粗生成物を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィー（１％酢酸アンモニウム／アセトニトリル）によって精製して、部分的に精製された化合物であるｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－［１－［（３－メチル－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）メチル］－４－ピペリジル］カルバメート（２．０ｇ、３．６３ｍｍｏｌ、３１．９９％収率）を得た。これをさらに精製することなく次のステップに移した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３７５．３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３７１】

ステップ７：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－［１－［（３－メチル－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）メチル］－４－ピペリジル］カルバメート（２．５ｇ、６．６８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（ドライ）（２５ｍＬ）を０℃に冷却し、ＮａＨ（７６７．４１ｍｇ、３３．３８ｍｍｏｌ）を少量に分けて添加し、その後１８－クラウン－６（８８２．２８ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ、７４７．７０μＬ）を添加した。反応塊を２８℃で２時間撹拌し、０℃に冷却し、３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（１．２８ｇ、６．６８ｍｍｏｌ）を添加した。反応の進行をＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣによってモニタリングしながら（ｐｅｔエーテル中５０％のＥｔＯＡｃ、R_f＝０．５）、反応物を６５℃で６時間撹拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させて粗化合物を得て、分取ＨＰＬＣを使用してこれを精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－４－イル］メチル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（６００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１６．２９％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４８６．９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３７２】

ステップ８：

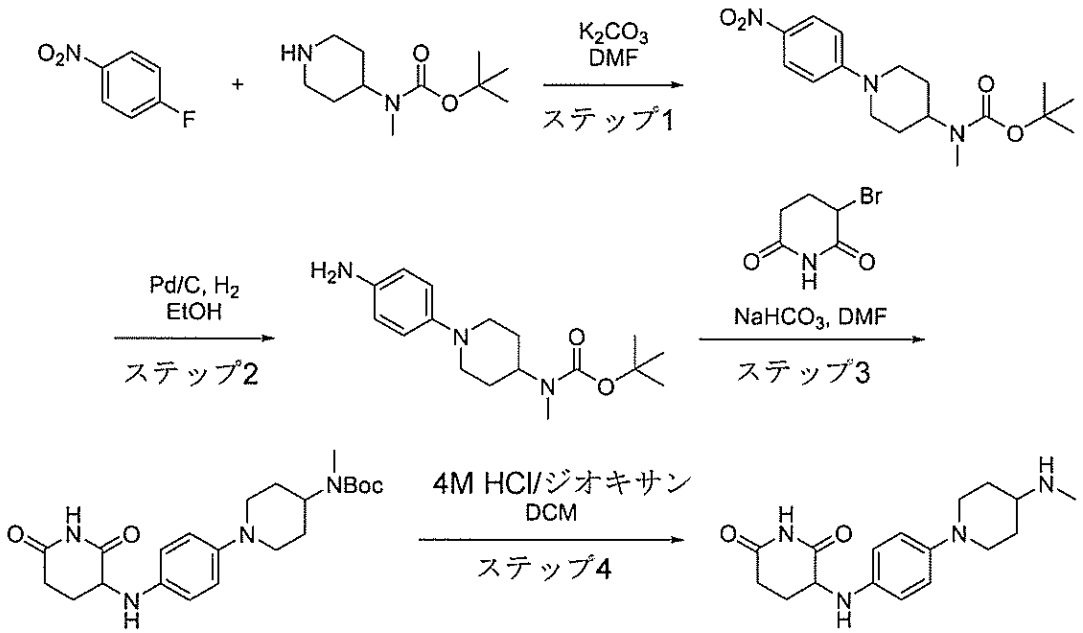
撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］メチル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（５０ｍｇ、１０２．９７μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２ｍＬ）を０℃に冷却し、ＴＦＡ（１１７．４１ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ、７９．３３μＬ）を添加した。反応混合物を２８℃で２時間撹拌し、反応の進行をＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣに

よってモニタリングした（ＤＣＭ中１０％のＭｅＯＨ、Ｒｆ＝０．４）。反応混合物を濃縮して、ＤＣＭ及び余剰のＴＦＡを除去した。粗生成物を単離し、０℃に冷却し、冷たいジエチルエーテル（５ｍｌ×３）及びペンタンで洗浄し、次いで凍結乾燥させることで、３－［３－メチル－５－［［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］メチル］－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－１－イル］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（１８ｍｇ、３１．１１μｍｏｌ、３０．２１％収率）がオフホワイトの固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ　３８６．３２　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０３７３】

３－［４－［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］アニリノ］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化８５】



【０３７４】

ステップ１：

撹拌した１－フルオロ－４－ニトロ－ベンゼン（２ｇ、１４．１７ｍｍｏｌ、１．５０ｍＬ）のＤＭＦ溶液（１０ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－（４－ピペリジル）カルバメート（３．０４ｇ、１４．１７ｍｍｏｌ）及び粒状の炭酸カリウム（３．９２ｇ、２８．３５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を８０℃まで４時間加熱した。ＴＬＣ（Ｒｆ：１０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル中で０．４）及びＬＣ－ＭＳによって反応の完了をチェックした。完了後、反応物を真空下で濃縮して粗生成物を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－［１－（４－ニトロフェニル）－４－ピペリジル］カルバメート（２ｇ、５．８４ｍｍｏｌ、４１．２３％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ　３３６．２８［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０３７５】

ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－［１－（４－ニトロフェニル）－４－ピペリジル］カルバメート（２ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）のエタノール溶液（２０ｍＬ）に、パラジウム（炭素に対して１０％、タイプ４８７、ドライ）（６３４．５９ｍｇ、５．９６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をＨ２雰囲気下で４時間撹拌した。ＴＬＣ（Ｒｆ：５０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル中で０．４）及びＬＣＭＳによって反応の完了をチェックした。反応物をセライトベッドに通して濾過し、メタノールで洗浄した。溶媒を真空下で蒸発

させ、残渣をペンタンで洗浄して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－（４－アミノフェニル）－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（１．５ｇ、４．６７ｍｍｏｌ、７８．２４％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３０３．３１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３７６】

ステップ３：

Ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－（４－アミノフェニル）－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（１ｇ、３．２７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（１．２６ｇ、６．５５ｍｍｏｌ）及び重炭酸ナトリウム（１．１０ｇ、１３．１０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１００℃まで１６時間加熱した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングし（R_f：５０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル中で０．４）、これにより、出発材料の消費が示された。次いでこの反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、酢酸エチル及びｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．６ｇ、１．３５ｍｍｏｌ、４１．３６％収率）を淡黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４１７．５６ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３７７】

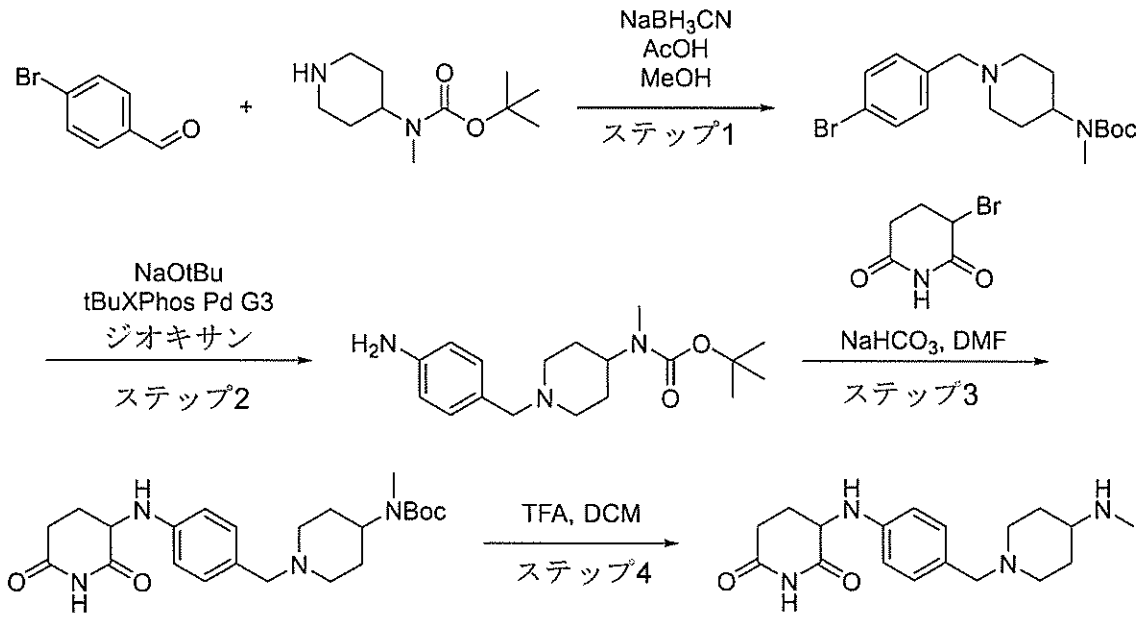
ステップ４：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．５ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５ｍＬ）に、４Ｍ ＨＣｌ／ジオキサン（４３．７７ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと添加し、反応物を０～２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ（R_f：５０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル中で０．４）及びＬＣＭＳによって反応の完了をチェックした。完了後、反応物を減圧下で濃縮し、ペンタン及びジエチルエーテルで洗浄して、３－［４－［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］アニリノ］ピペリジン－２，６－ジオンＨＣｌ塩（０．３５ｇ、８２３．２８μｍｏｌ、６８．５８％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３１７．３７ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３７８】

３－［４－［［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］メチル］アニリノ］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化８６】



【０３７９】

ステップ１：

撹拌した４－ブロモベンズアルデヒド（１ｇ、５．４０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－（４－ピペリジル）カルバメート（１．１６ｇ、５．４０ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（３０ｍＬ）に、酢酸（３２４．５７ｍｇ、５．４０ｍｍｏｌ、３０９．１２μＬ）を添加した。次いで、反応混合物を室温で１０分間にわたってN_2雰囲気下で撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（６７９．２９ｍｇ、１０．８１ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。次いで、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによって反応の完了をチェックした。反応完了後、反応混合物を真空下で濃縮した。次いで、ＥｔＯＡｃ及び水を使用することによってワークアップを行った。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーを使用して粗製物をさらに精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［（４－ブロモフェニル）メチル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（１．０６、２．７７ｍｍｏｌ、５１．１６％収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．４ & ８．２ Ｈｚ ２Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．４ & ３．２ Ｈｚ ２Ｈ），４．６５（ｓ，２Ｈ），３．４２（ｓ，２Ｈ），２．９０（ｍ，２Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｍ，２Ｈ），１．９９（ｍ，１Ｈ），１．７２（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｓ，９Ｈ）．

【０３８０】

ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［（４－ブロモフェニル）メチル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（１ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）の１，４ジオキサン溶液（１０ｍＬ）に、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６２６．７８ｍｇ、６．５２ｍｍｏｌ）を添加し、アンモニアガスを０℃で１５分間パージすることによって添加した。その後、ｔＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（３１０．８２ｍｇ、３９１．３２μｍｏｌ）を添加し、反応物を１６時間にわたり９０℃で撹拌した。反応の進行をＴＬＣ（４０％ＥｔＯＡｃ：ＰＥ、R_f値：０．３）及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を濃縮して粗製物を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ、４０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［（４－アミノフェニル）メチル］－４－

ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．７５０ｇ、１．８０ｍｍｏｌ、６９．１２％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３２０．４４ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３８１】

ステップ３：

Ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－［１－［（４－アミノフェニル）メチル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（１ｇ、３．１３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４０ｍＬ）に溶解し、３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（１．８０ｇ、９．３９ｍｍｏｌ）及び重炭酸ナトリウム（７８８．９７ｍｇ、９．３９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃まで１６時間加熱した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングすると、出発材料の消費が示された。次いでこの反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物を逆相分取ＨＰＬＣによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－［１－［［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］メチル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．４５ｇ、８７７．９７μｍｏｌ、２８．０５％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ４３１．３２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３８２】

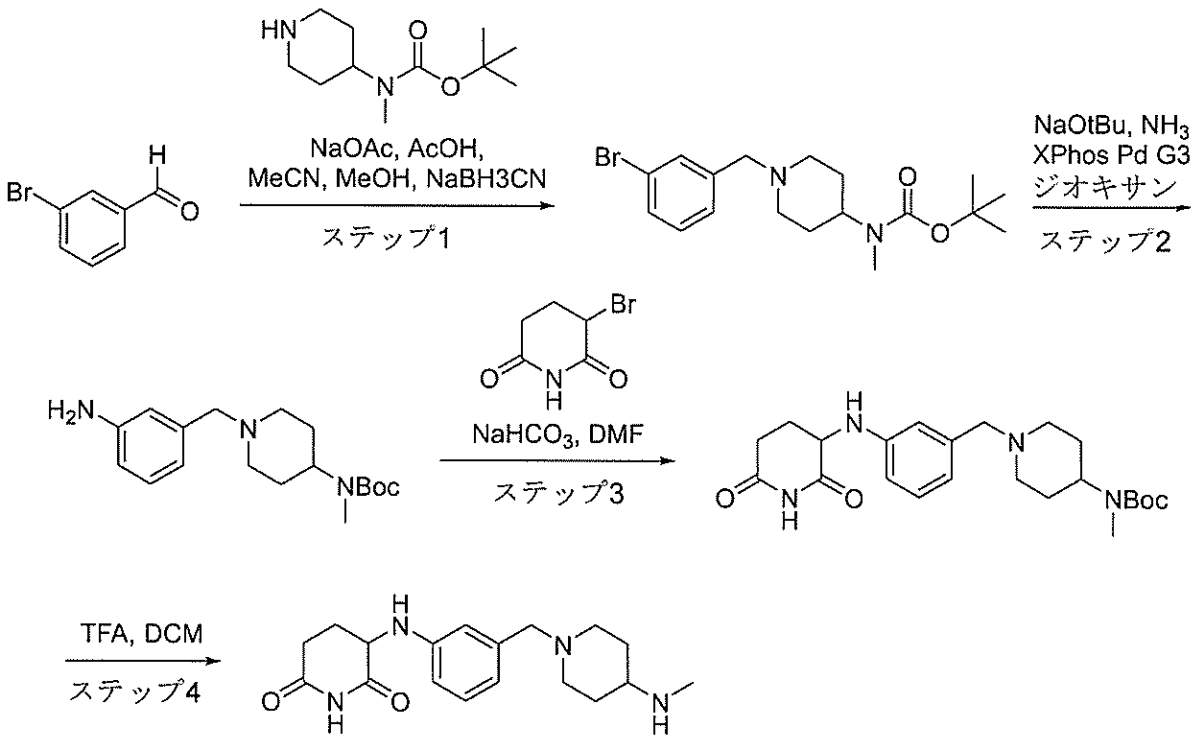
ステップ４：

０℃の撹拌したｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－［１－［［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］メチル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．１５ｇ、３４８．４０μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５ｍＬ）に、ＴＦＡ（１．４８ｇ、１２．９８ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を５分間にわたって添加した。反応混合物を２５℃で４時間撹拌し、反応をＴＬＣによってモニタリングした（ＤＣＭ中１０％のメタノール、R_f値：０．２）。反応完了後、混合物を濃縮し、トルエン（１０ｍｌ）及びジエチルエーテル（２×５０ｍｌ）と共蒸留することで粗化合物が得られ、これを分取ＨＰＬＣによって精製して、３－［４－［［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］メチル］アニリノ］ピペリジン－２，６－ジオン（０．０２２ｇ、６２．４８μｍｏｌ、１７．９３％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３３０．９５ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３８３】

３－［３－［［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］メチル］アニリノ］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化８７】



【０３８４】

ステップ１：

撹拌した３－ブロモベンズアルデヒド（５ｇ、２７．１５ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ：ＭｅＯＨ混合溶液（１：１比、２０ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチルメチル（ピペリジン－４－イル）カルバメート（６．９５ｇ、３２．５８ｍｍｏｌ）、続いて酢酸ナトリウム（６．６８ｇ、８１．４５ｍｍｏｌ）、及び触媒の酢酸（０．１ｍＬ）を添加した。反応物を１００℃で３時間撹拌した。３時間後、反応混合物を０℃に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．６８ｇ、２７．１５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、室温で１６時間撹拌させた。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を冷水でクエンチした。溶媒を減圧下で蒸発させ、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、ＥｔＯＡｃ及びｐｅｔエーテル）の使用により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－ブロモベンジル）ピペリジン－４－イル）（メチル）カルバメートギ酸塩（５．５ｇ、１０．９１ｍｍｏｌ、４０．２０％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３８５．４ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３８５】

ステップ２：

密封チューブ内で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－ブロモベンジル）ピペリジン－４－イル）（メチル）カルバメート（３ｇ、７．８５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（２０ｍＬ）にＮａＯ^{t}Ｂｕ（２．２６ｇ、２３．５４ｍｍｏｌ）を添加した。これをアンモニアガスで２０分間パージし、その後、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１．２５ｇ、１．５７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を加熱し、９０℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳ及び薄層クロマトグラフィーによってモニタリングした。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固させた。粗化合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［（３－アミノフェニル）メチル］－４－ピペリジル］プロパノエート（２ｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１５．８２％収

率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３２０．３８ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３８６】

ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［（３－アミノフェニル）メチル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（２．０ｇ、６．２８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２０ｍＬ）に、$NaHCO_3$（１．５８ｇ、１８．８４ｍｍｏｌ）を添加し、溶液をアルゴンガスで１５分間パージした。次いで、３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（３．６２ｇ、１８．８４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を９０℃で撹拌しながら１６時間加熱した。反応の進行をＬＣ－ＭＳ及び薄層クロマトグラフィーによってモニタリングした。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を濃縮乾固させ、分取ＨＰＬＣによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）ベンジル）ピペリジン－４－イル）（メチル）カルバメートギ酸塩（０．４ｇ、７９２．１７μｍｏｌ、１２．６１％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３２０．３８ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３８７】

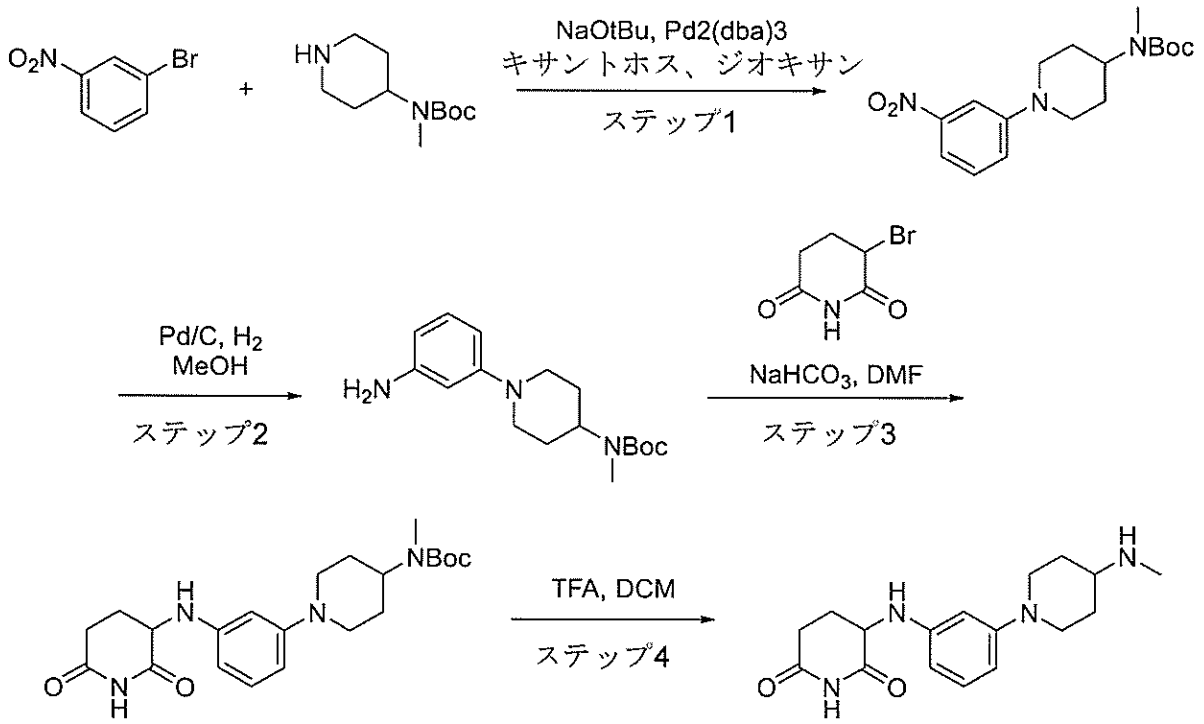
ステップ４：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）ベンジル）ピペリジン－４－イル）（メチル）カルバメートＴＦＡ塩（０．０３ｇ、５５．０９μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（３ｍＬ）を０℃に冷却し、ＴＦＡ（４４４．００ｍｇ、３．８９ｍｍｏｌ、０．３ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳ及び薄層クロマトグラフィーによってモニタリングした（ＤＣＭ中１０％のＭｅＯＨ。R_f値：０．３）。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を濃縮乾固させて、３－［３－［［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］メチル］アニリノ］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（０．０２３ｇ、４２．３６μｍｏｌ、７６．８９％収率）を薄赤色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３３１．５１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３８８】

３－［３－［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］アニリノ］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化８８】



【０３８９】

ステップ１：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－（４－ピペリジル）カルバメート（５．３０ｇ、２４．７５ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（３０ｍＬ）に、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（４．７６ｇ、４９．５０ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１．１３ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（２８６．４４ｍｇ、４９５．０４μｍｏｌ）を添加した。反応物を１５分間撹拌した後、１－ブロモ－３－ニトロ－ベンゼン（５．０ｇ、２４．７５ｍｍｏｌ、５２．５２μＬ）を添加した。反応混合物をＴＬＣによってモニタリングしながら１００℃で１６時間撹拌した（移動相：５０％ＥｔＯＡｃ：Ｐｅｔエーテル；Ｒｆ（生成物）：０．５）。完了後、反応混合物を氷でクエンチし、沈殿した固体を濾過し、真空下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－［１－（３－ニトロフェニル）－４－ピペリジル］カルバメート（５．０ｇ、１４．６１ｍｍｏｌ、５９．０２％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ ３３６．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０３９０】

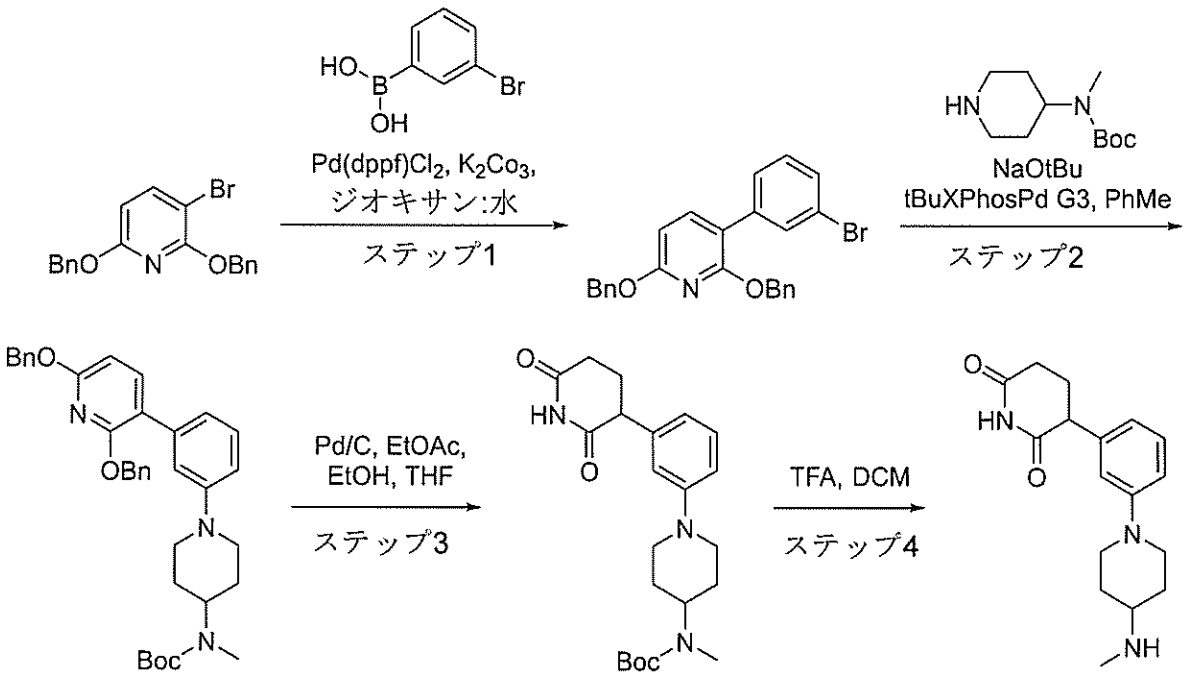
ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－［１－（３－ニトロフェニル）－４－ピペリジル］カルバメート（５．０ｇ、１４．９１ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（５０ｍＬ）に、パラジウム炭素（５．００ｇ、４６．９８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をＴＬＣによってモニタリングしながら室温で１６時間撹拌した（移動相：５０％ＥｔｏＡｃ：Ｐｅｔエーテル。Ｒｆ（生成物）：０．５）。完了後、反応混合物をセライトに通して濾過し、有機層を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、０～５０％ＥｔＯＡｃ／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－（３－アミノフェニル）－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（３．０ｇ、９．５３ｍｍｏｌ、６３．９１％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ ３０６．１８ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０３９１】
ステップ３：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－（３－アミノフェニル）－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（２．５ｇ、８．１９ｍｍｏｌ）及び３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（３．１４ｇ、１６．３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３ｍＬ）に、重炭酸ナトリウム（２．７５ｇ、３２．７４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をＴＬＣによってモニタリングしながら８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、０～５０％ＥｔＯＡｃ／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［３－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（１．３ｇ、２．９０ｍｍｏｌ、３５．４６％収率）を黄色のゴム状液体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４１７．５３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３９２】
ステップ４：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［３－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（８０ｍｇ、１９２．０７μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５ｍＬ）に、ＴＦＡ（１３１．４０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、８８．７９μＬ）を０℃で添加し、ＴＬＣによってモニタリングしながら室温で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジエチルエーテル（２×１００ｍＬ）で粉砕した。沈殿した固体を濾過し、真空下で乾燥させて、３－［３－［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］アニリノ］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（７２ｍｇ、１５９．１５μｍｏｌ、８２．８６％収率）を青色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３１７．５２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３９３】
３－［３－［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成
【化８９】



【０３９４】
ステップ１：
（３－ブロモフェニル）ボロン酸（１ｇ、４．９８ｍｍｏｌ）、２，６－ジベンジルオキシ－３－ヨード－ピリジン（２．０８ｇ、４．９８ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２．０６ｇ、１４．９４ｍｍｏｌ）、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（３６４．３５ｍｇ、４９７．９４μｍｏｌ）、及び２，６－ジベンジルオキシ－３－ヨード－ピリジン（２．０８ｇ、４．９８ｍｍｏｌ）のジオキサン：水溶液（４：１比、５ｍＬ）を１６時間にわたり９０℃で撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物を冷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、化合物２，６－ジベンジルオキシ－３－（３－ブロモフェニル）ピリジン（１．５００ｇ、１．４１ｍｍｏｌ、２８．３５％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４４６．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３９５】
ステップ２：
２，６－ジベンジルオキシ－３－（３－ブロモフェニル）ピリジン（１．３ｇ、２．９１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－（４－ピペリジル）カルバメート（７４９．０２ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５５９．８２ｍｇ、５．８３ｍｍｏｌ）、及びｔＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（４６２．５２ｍｇ、５８２．５２μｍｏｌ）のトルエン溶液（１５ｍＬ）を１６時間にわたり１００℃で撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、冷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）フェニル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．９ｇ、９４７．００μｍｏｌ、３２．５１％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５８０．３ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３９６】
ステップ３：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）フェニル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（１．８ｇ、３．１０ｍｍｏｌ）の酢酸エチル：エタノール：ＴＨＦ＝１：５：４混合溶液（３０ｍＬ）に、１０％パラジウム炭素（タイプ４８７、１．８ｇ）を添加した。次いで、反応混合物をH_2（１ａｔｍ圧力）下で１６時間撹拌した。反応混合物をセライトベッドに通し、次いでメタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して、所望の粗化合物を得た。この粗物質を、逆相カラムクロマトグラフィー（カラム／寸法：Ｘ－ＳＥＬＥＣＴ Ｃ１８（１９×２５０×５ｕｍ）移動相Ａ：０．１％ＦＡ水溶液（ａｑ）移動相Ｂ：ＡＣＮ（ｏｒｇ）グラジエント（時間／％Ｂ）：０／２０、２／２０、１０／５０、１５／５０、１５．１／９８、１８／９８、１８．１／２０、２１／２０。流量：１６ｍｌ／分。溶解性：ＡＣＮ＋ＴＨＦ＋水）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（１．００ｇ、２．４８ｍｍｏｌ、７９．９２％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ４００．３ ［Ｍ－Ｈ］$^+$．

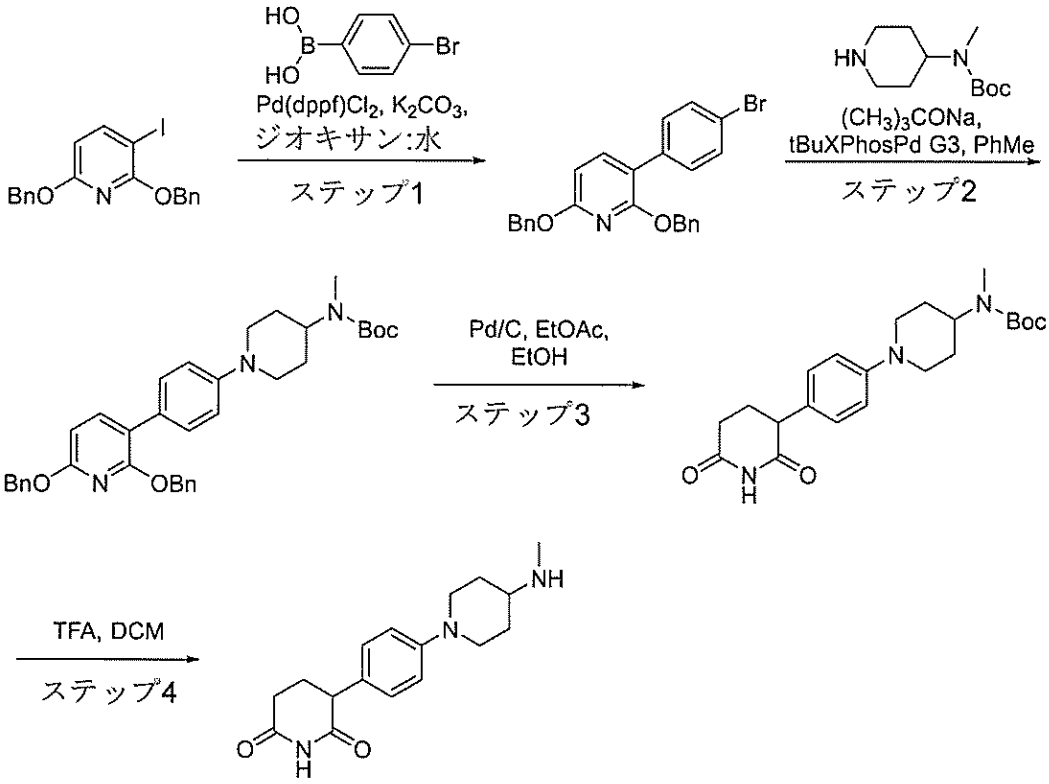
【０３９７】
ステップ４：
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．０４０ｇ、９９．６３μｍｏｌ）及び２０％の２，２，２－トリフルオロ酢酸（１１．３６ｍｇ、９９．６３μｍｏｌ、７．６８μＬ）のＤＣＭ溶液（１ｍＬ）を４時間にわたり０℃で、次いで室温で撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルで粉砕して、３－［３－［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（２７ｍｇ、６４．１６μｍｏｌ

、６４．４０％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３０２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３９８】

３－［４－［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化９０】



【０３９９】

ステップ１：

密封チューブ内で、（４－ブロモフェニル）ボロン酸（４ｇ、１９．９２ｍｍｏｌ）及び２，６－ジベンジルオキシ－３－ヨード－ピリジン（８．３１ｇ、１９．９２ｍｍｏｌ）を含むジオキサン及び水（２０ｍＬ）の溶液に、炭酸カリウム（８．２５ｇ、５９．７５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンで２０分間パージした後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１．４６ｇ、１．９９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１６時間にわたり９０℃で撹拌し、反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物を濾過し、濃縮した。次いでこれを水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（６０～１２０メッシュシリカゲル、０～４％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、２，６－ジベンジルオキシ－３－（４－ブロモフェニル）ピリジンギ酸塩（７ｇ、９．９３ｍｍｏｌ、４９．８３％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４４６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４００】

ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－（４－ピペリジル）カルバメートＴＦＡ塩（１．４７ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（２０ｍＬ）に、（ＣＨ$_3$）$_3$ＣＯＮａ（８６１．２４ｍｇ）を添加した。１０分後、２，６－ジベンジルオキシ－３－（４－ブロモフェニル）ピリジン（２ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を加熱しながら１６時間撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応粗製物を濾過し、濃縮した。粗混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を

硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）フェニル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（３ｇ、３．８３ｍｍｏｌ、８５．４５％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　５８１．００［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４０１】

ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）フェニル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（３ｇ、５．１７ｍｍｏｌ）を含むＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）及びＥｔＯＨ（１０ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（３．１４ｇ、２５．８７ｍｍｏｌ）を水素雰囲気下で添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。出発材料が消費された後、得られた粗製物を濾過し、真空中で濃縮した。この粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（カラム／寸法：Ｘ－ＢＲＩＤＧＥ　ＰＨＥＮＹＬ－Ｃ１８（１９＊２５０＊５ｕｍ）、移動相Ａ：５ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液（ａｑ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ（ｏｒｇ））によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（１．７ｇ、４．２１ｍｍｏｌ、８１．３７％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４０２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４０２】

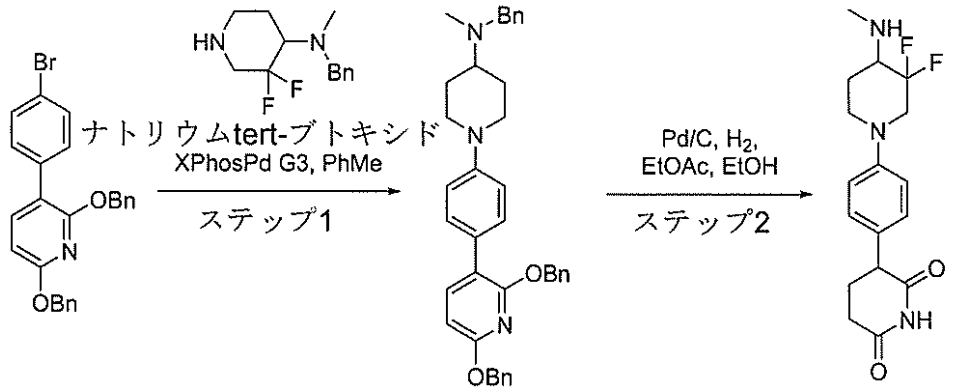
ステップ４：

０℃のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメートギ酸塩（０．０５ｇ、１１１．７３μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２ｍＬ）に、ＴＦＡ（１２．７４ｍｇ、１１１．７３μｍｏｌ、８．６１μＬ）を添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをジエチルエーテル（５ｍＬ）で粉砕して、３－［４－［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンギ酸塩（０．０３ｇ、８４．１５μｍｏｌ、７５．３２％収率）を薄褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３０２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４０３】

３－［４－［３，３－ジフルオロ－４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化９１】



【０４０４】

ステップ１：

密封チューブ内で、撹拌した２，６－ジベンジルオキシ－３－（４－ブロモフェニル）

ピリジン（１ｇ、２．２４ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（１０ｍＬ）に、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６４５．９３ｍｇ、６．７２ｍｍｏｌ）を添加した。１０分後、Ｎ－ベンジル－３，３－ジフルオロ－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－アミン（６４６．０４ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を１６時間にわたり１００℃で撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍｌ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗生成物を、８０％アセトニトリル（２００ｍＬ）及び水（３００ｍＬ）を使用した逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、Ｎ－ベンジル－１－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）フェニル］－３，３－ジフルオロ－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－アミン（０．４ｇ、６１４．１５μｍｏｌ、２７．４１％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ６０６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４０５】

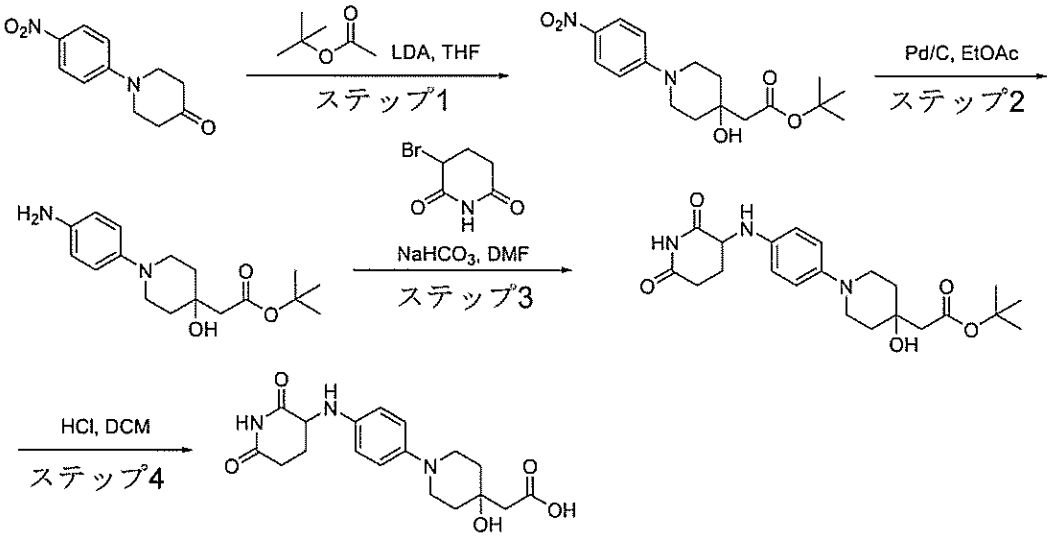
ステップ２：

撹拌したＮ－ベンジル－１－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）フェニル］－３，３－ジフルオロ－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－アミン（１ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を含むＥｔＯＨ（７ｍＬ）及び酢酸エチル（７ｍＬ）の溶液をアルゴンで１０分間脱気した。パラジウム炭素（１．００ｇ、８．２５ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、これを室温で１６時間、H_2バルーン下で撹拌した。反応完了次第、これをセライトベッドに通して濾過し、ＥｔＯＨ及びＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させることで、３－［４－［３，３－ジフルオロ－４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（０．４５ｇ、９６８．２２μｍｏｌ、５８．６５％収率）が暗緑色の固体として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３３８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４０６】

２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］酢酸の合成

【化９２】



【０４０７】

ステップ１：

よく撹拌したｔｅｒｔ－ブチルアセテート（２．６４ｇ、２２．７０ｍｍｏｌ、３．０６ｍＬ）の無水ＴＨＦ溶液（７５ｍＬ）を含む５００ｍＬの多口丸底フラスコに、不活性雰囲気下で－７８℃の（ジイソプロピルアミノ）リチウム（２Ｍ、２２．７０ｍＬ）を加えた。次いで、得られた内容物を－７８℃で３０分間撹拌した。その後、ヒドロキシ－オ

キソ－［４－（４－オキソ－１－ピペリジル）フェニル］アンモニウム（５．０２ｇ、２２．７０ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（５０ｍＬ）を反応混合物に－７８℃で添加し、反応物を－２０℃に自然昇温させ、同じ温度で３時間撹拌した。ＴＬＣによって示された出発材料の消費の後、反応物を飽和塩化アンモニウム（１００ｍＬ）でクエンチした。反応混合物を酢酸エチル（２５０ｍＬ）と水（２００ｍＬ）とに分配した。有機層を分離し、ブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して粗製物を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル６０～１２０メッシュ、０～５０％ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製して、［４－［４－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジル］フェニル］－ヒドロキシ－オキソ－アンモニウム（３ｇ、６．６８ｍｍｏｌ、２９．４１％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３３７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４０８】

ステップ２：

よく撹拌した［４－［４－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジル］フェニル］－ヒドロキシ－オキソ－アンモニウム（３ｇ、８．８９ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（３０ｍＬ）を含む１００ｍＬの一口丸底フラスコに、１０％パラジウム活性炭（５０％含水）（９４６．２６ｍｇ、８．８９ｍｍｏｌ）を不活性雰囲気下にて室温で添加した。その後、反応物を水素雰囲気下で１６時間にわたって室温で撹拌した。ＴＬＣによる出発材料の消費後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、セライトパッドを酢酸エチル（３００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮することで、粗製物ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（４－アミノフェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（２．５ｇ、８．０４ｍｍｏｌ、９０．４２％収率）がオフホワイトの固体として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３０７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４０９】

ステップ３：

よく撹拌した３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（１．５７ｇ、８．１６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（４－アミノフェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（２．５ｇ、８．１６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３０ｍＬ）を含む１００ｍＬの密封チューブに、窒素雰囲気下で周囲温度の重炭酸ナトリウム（２．０６ｇ、２４．４８ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応物を７０℃まで１６時間加熱した。ＬＣＭＳによって示された出発材料の消費の後、反応混合物を冷水（１５０ｍＬ）に注ぎ入れた。反応混合物を酢酸エチル（３５０ｍＬ）と水（１００ｍＬ）とに分配した。有機層を分離し、ブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して粗製物を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル６０～１２０メッシュ、０～１００％ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘキサン）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（２ｇ、４．７５ｍｍｏｌ、５８．２４％収率）を青色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４１８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４１０】

ステップ４：

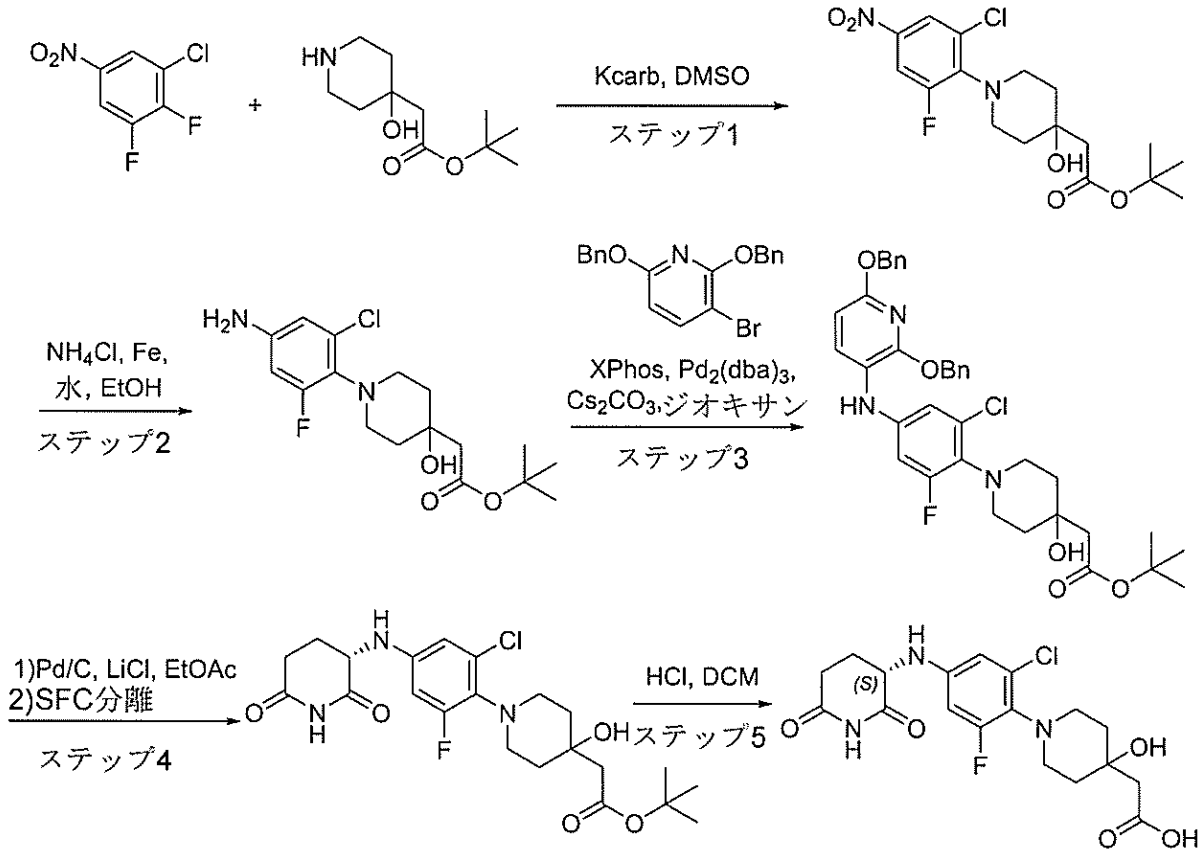
よく撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１ｇ、２．４０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５ｍＬ）を含む一口丸底フラスコに、窒素雰囲気下で室温の塩化水素ジオキサン溶液（４Ｍ、１０ｍＬ）を添加し、得られた内容物を同じ温度で２時間撹拌した。ＴＬＣによって示された出発材料の消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗製物を得て、これをトルエン（２×１５ｍＬ）と共沸し、ＭＴＢＥ（２×２０ｍＬ）で粉砕して、２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニ

ル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］酢酸ＨＣｌ塩（９００ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、８５．６２％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３６１．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４１１】

２－［１－［２－クロロ－４－［［（３Ｓ）－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル］アミノ］－６－フルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］酢酸の合成

【化９３】



【０４１２】

ステップ１：

ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ヒドロキシ－４－ピペリジル）アセテート（８ｇ、３７．１６ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－２，３－ジフルオロ－５－ニトロ－ベンゼン（６．５４ｇ、３３．７８ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（８０ｍＬ）に、炭酸カリウム（１４．０１ｇ、１０１．３４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を１１０℃で１時間撹拌した。反応混合物を２０℃に冷却し、濾過した。濾液を水（２００ｍｌ）でクエンチした。得られた混合物を真空下で濾過し、濾過ケークを真空下で乾燥させることで、生成物ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（２－クロロ－６－フルオロ－４－ニトロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１３ｇ、３３．４３ｍｍｏｌ、９８．９７％収率）が黄色の固体として得られた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．０７－８．０６（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．８１（ｄｄ，１Ｈ），３．８５（ｓ，１Ｈ），３．６５－３．５２（ｔ，２Ｈ），３．２４－３．１２（ｄ，２Ｈ），２．４６（ｓ，２Ｈ），１．７８－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）．

【０４１３】

ステップ２：

ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（２－クロロ－６－フルオロ－４－ニトロ－フェニル）－

４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１３ｇ、３３．４３ｍｍｏｌ）を含む水（４０ｍＬ）、エタノール（２００ｍＬ）の混合物に、塩化アンモニウム（８．９４ｇ、１６７．１７ｍｍｏｌ、５．８４ｍＬ）及び鉄粉（１１．２０ｇ、２００．６１ｍｍｏｌ、１．４３ｍＬ）を添加した。この混合物を９０℃で１時間撹拌した。反応混合物を２５℃に冷却し、珪藻土濾過を行った。反応混合物を減圧下で濃縮して、ＥｔＯＨを除去した。残渣を水（３００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。Ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（４－アミノ－２－クロロ－６－フルオロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１１ｇ、３０．６５ｍｍｏｌ、９１．６９％収率）をオレンジ色の油状物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝６．５０－６．４９（ｍ，１Ｈ），６．２９－６．２５（ｄｄ，１Ｈ），３．７２－３．６１（ｍ，３Ｈ），３．４３－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．７８（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｓ，２Ｈ），１．７５－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）．

【０４１４】

ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（４－アミノ－２－クロロ－６－フルオロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（４．２ｇ、１１．７０ｍｍｏｌ）及び２，６－ジベンジルオキシ－３－ブロモ－ピリジン（６．５０ｇ、１７．５６ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（４５ｍＬ）を窒素で１５分間脱気し、次いで炭酸セシウム（１１．４４ｇ、３５．１１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（５５７．９７ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）及び$Ｐｄ_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（１．０７ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を窒素でさらに５分間脱気し、次いで窒素雰囲気下で１００℃まで１６時間加熱した。混合物を２５℃に冷却し、水（３００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝０／１から５／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［２－クロロ－４－［（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）アミノ］－６－フルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（５．７ｇ、８．７９ｍｍｏｌ、７５．１３％収率）を黄色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ６４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

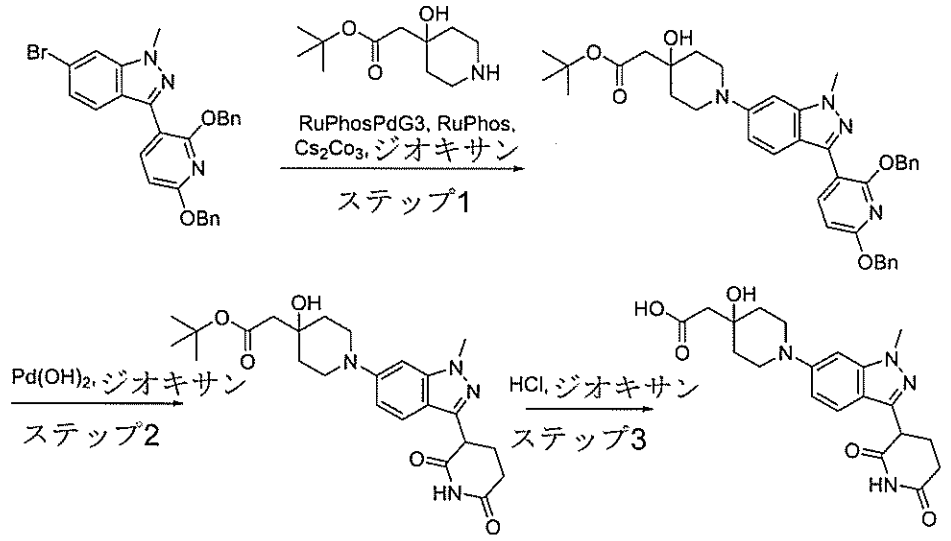
【０４１５】

ステップ４－１：

ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［２－クロロ－４－［（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）アミノ］－６－フルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（５．６ｇ、８．６４ｍｍｏｌ）の酢酸エチル混合物（５７ｍＬ）に、Ｐｄ／Ｃ（５７０ｍｇ）及び塩化リチウム（７３２．５５ｍｇ、１７．２８ｍｍｏｌ）を$Ｎ_{2}$雰囲気下で添加した。この混合物を２５℃で１６時間にわたって$Ｈ_{2}$（３５Ｐｓｉ）下で撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケークを酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮することで残渣が得られ、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１から２／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［２－クロロ－４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－６－フルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１．９ｇ、４．０４ｍｍｏｌ、４６．８０％収率）を青色の固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ＝１０．７９（ｓ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），６．４６－６．４１（ｄｄ，１Ｈ），６．２１（ｄ，１Ｈ），４．４３（ｓ，１Ｈ），４．３５－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．６３（ｍ，３Ｈ），２．５４－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｓ，２Ｈ），２．１２－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．６３－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ４７０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４１６】
ステップ４－２：
Ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［２－クロロ－４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－６－フルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（２．２ｇ、４．６８ｍｍｏｌ）を、以下の条件を使用した分取ＳＦＣによって精製した。
サンプル調製：ＩＰＡ及びCH_2Cl_2　１００ｍｌをサンプルに添加する
機器：Ｗａｔｅｒｓ　８０Ｑ
移動相：超臨界CO_2中で５０％のＩＰＡ（Ｎｅｕ）
流量：７０ｇ／分
サイクル時間：４．４分、合計時間：５５０分
単回注入量：１．５ｍｌ
背圧：CO_2を超臨界流中に保つため１００バール
【０４１７】
化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［２－クロロ－４－［［（３Ｓ）－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル］アミノ］－６－フルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（９００ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ、３９．２７％収率）を青色の固体として得て、これをＨＰＬＣ及びＳＦＣによって確認した。
【０４１８】
化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［２－クロロ－４－［［（３Ｒ）－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル］アミノ］－６－フルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１ｇ、２．１３ｍｍｏｌ、４５．４５％収率）を青色の固体として得た。
【０４１９】
ステップ５：
ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［２－クロロ－４－［［（３Ｓ）－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル］アミノ］－６－フルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（０．２５ｇ、５３１．９９μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（３ｍＬ）に、４Ｍ塩酸１，４ジオキサン溶液（３ｍＬ）を添加した。この混合物を２０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジエチルエーテルで粉砕し、濾過することで、生成物２－［１－［２－クロロ－４－［［（３Ｓ）－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル］アミノ］－６－フルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］酢酸ＨＣｌ塩（２４０ｍｇ、５２２．３３μｍｏｌ、９８．１８％収率）が青色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ　４１４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０４２０】
２－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］酢酸の合成

【化９４】



【０４２１】

ステップ１：

密封チューブ内で、６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（１．４ｇ、２．８０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（１０．０ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ヒドロキシ－４－ピペリジル）アセテート（６０２．３４ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（２．７３ｇ、８．３９ｍｍｏｌ）を室温で撹拌しながら窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を窒素で１５分間脱気した後、ＲｕＰｈｏｓ（１３０．５６ｍｇ、２７９．７８μｍｏｌ）及びＲｕＰｈｏｓ ＰｄＧ３（２３４．００ｍｇ、２７９．７８μｍｏｌ）を反応混合物に添加した。混合物を再び窒素で５分間脱気し、１００℃まで２．５時間加熱した。ＴＬＣによる反応完了後、反応混合物を酢酸エチル（５０．０ｍＬ）で希釈し、水（２０．０ｍｌ）及びブライン溶液（３０．０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、５０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１．１ｇ、１．６４ｍｍｏｌ、５８．６４％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ６３５．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４２２】

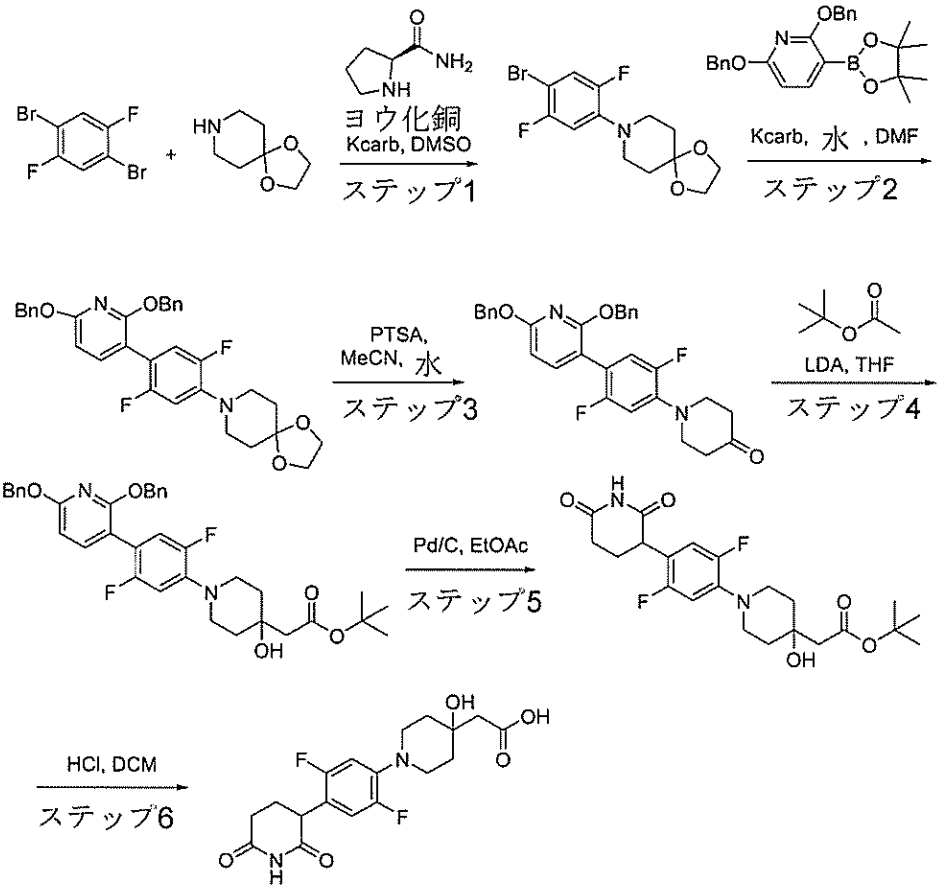
ステップ２：

窒素ガスでパージした、撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（２．０ｇ、３．１５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（３０ｍＬ）に、水酸化パラジウム炭素、２０重量％ドライベース（４４２．４８ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を水素雰囲気下にて室温で１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチル（２００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、７５％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１．２ｇ、２．５９ｍｍｏｌ、８２．３４％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４５７．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４２３】
ステップ３：
０℃に冷却した、撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１．２ｇ、２．５９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（１５ｍＬ）に、４．０Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（６４８．５８ｍｍｏｌ）を滴加し、反応物を室温で５０時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濃縮し、ヘキサン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて、生成物２－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］酢酸ＨＣｌ塩（１．１５ｇ、２．１６ｍｍｏｌ、８３．４０％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ ４０１．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４２４】
２－（１－（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）酢酸の合成

【化９５】



【０４２５】
ステップ１：
１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン（２０ｇ、１３９．６８ｍｍｏｌ、１７．８６ｍＬ）、１，４－ジブロモ－２，５－ジフルオロ－ベンゼン（１１３．９３ｇ、４１９．０４ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（６．６５ｇ、３４．９２ｍｍｏｌ、１．１８ｍＬ）、炭酸カリウム（５７．９２ｇ、４１９．０４ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ）－ピロリジン－２－カルボキサミド（７．９７ｇ、６９．８４ｍｍｏｌ）の混合物を含むＤＭＳＯ（１２０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージし、次いでこの混合物を６０℃で６時間にわたってN_2雰囲気下で撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍ

Ｌ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｉｌｉｃａ　Ｆｌａｓｈ　Ｃｏｌｕｍｎ、５０ｍＬ／分で０～１０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離剤）。化合物８－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロ－フェニル）－１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン（１．８ｇ、４．３１ｍｍｏｌ、３．０９％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　３３４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４２６】

ステップ２：

８－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロ－フェニル）－１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン（１．８ｇ、５．３９ｍｍｏｌ）、２，６－ビス（ベンジルオキシ）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３．３７ｇ、８．０８ｍｍｏｌ）、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（３９４．１５ｍｇ、５３８．６７μｍｏｌ）、K_2CO_3（２．２３ｇ、１６．１６ｍｍｏｌ）を含むＤＭＦ（２０ｍＬ）及び水（４ｍＬ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。この混合物を２５℃で０．５時間にわたってN_2雰囲気下で撹拌した。次いで、混合物を８０℃で１６時間にわたってN_2雰囲気下で撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を$CaCl_2$溶液（２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。次いでこれを無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｉｌｉｃａ　Ｆｌａｓｈ　Ｃｏｌｕｍｎ、６０ｍＬ／分で０～５０％酢酸エチル／石油エーテル）。化合物８－（４－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）－１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン（１．８ｇ、２．４６ｍｍｏｌ、４５．６１％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　５４５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４２７】

ステップ３：

８－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２，５－ジフルオロ－フェニル］－１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン（１．０ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を含むアセトン（９０ｍＬ）及び水（２１ｍＬ）の溶液に、ＰＴＳＡ（９３５．９７ｍｇ、５．４４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を５０℃で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮してアセトンを除去し、残渣を$NaHCO_3$溶液（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。化合物１－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２，５－ジフルオロ－フェニル］ピペリジン－４－オン（１．０３ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、７５．７２％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　５０１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４２８】

ステップ４：

ＬＤＡ（１Ｍ、３．０２ｍＬ）のＴＨＦ溶液（４５ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチルアセテート（３３６．２７ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ、３８９．６５μＬ）を－７０℃で滴加した。添加後、混合物を－７８℃で１時間撹拌し、次いで１－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２，５－ジフルオロ－フェニル］ピペリジン－４－オン（１．８ｇ、２．５２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（４５ｍＬ）を漏斗により滴加した。－７０℃で３０分後、この混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応混合物をNH_4Cl溶液（１０ｍＬ）の添加によりクエンチし、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過

し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｉｌｉｃａ Ｆｌａｓｈ Ｃｏｌｕｍｎ、５０ｍＬ／分で０～４０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離剤）。Ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（４－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセテート（６００ｍｇ、８４６．４５μｍｏｌ、３３．６３％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ６１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４２９】

ステップ５：

ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２，５－ジフルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（０．６ｇ、９７２．９３μｍｏｌ）のメタノール溶液（５ｍＬ）に、１０％Ｐｄ／Ｃ（５９０．８３ｍｇ、４８６．４７μｍｏｌ）を添加した。この混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、メタノールを除去した。粗生成物ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセテート（０．４ｇ、９１２．２８μｍｏｌ、９３．７７％収率）を、さらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ４３７．１［Ｍ－Ｈ］$^{+}$．

【０４３０】

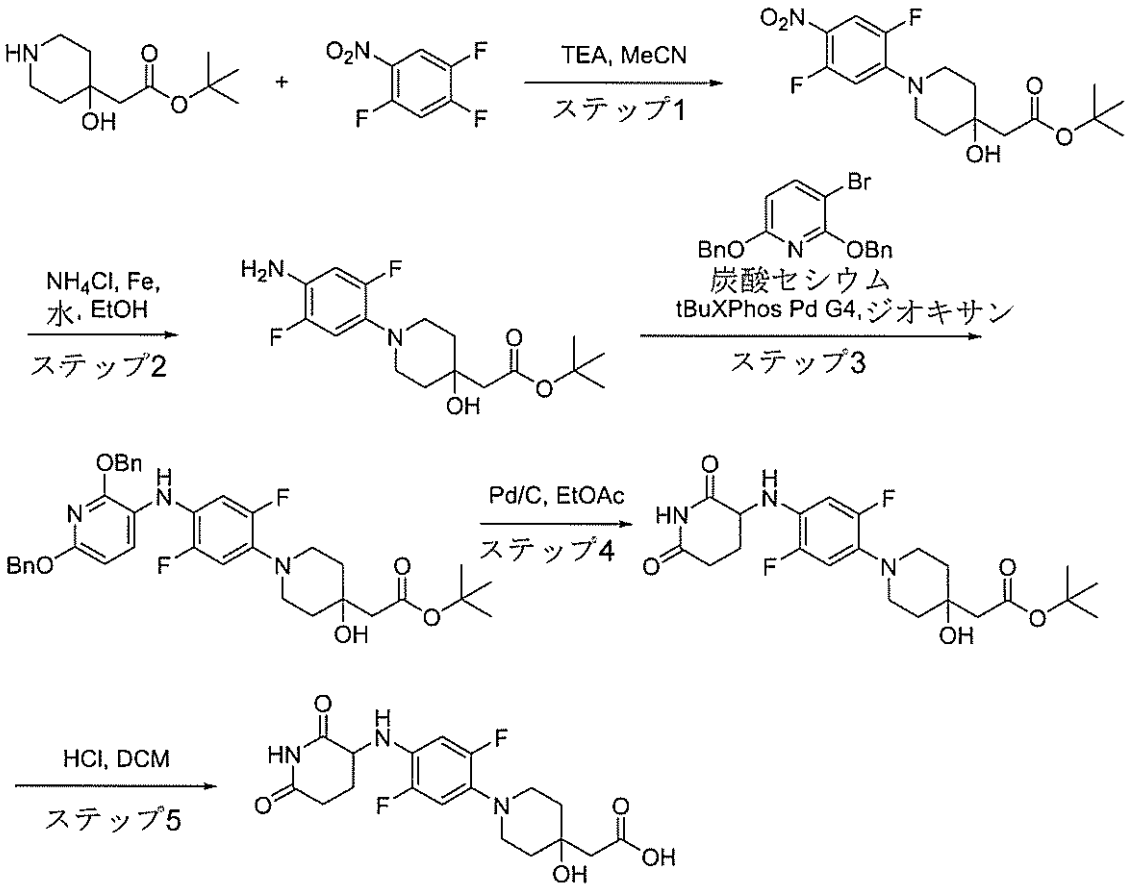
ステップ６：

ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセテート（０．４ｇ、９１２．２８μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２ｍＬ）に、ＨＣｌ（１２Ｍ、７６０．２３μＬ）を添加した。この混合物を２５℃で５時間撹拌した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した（ＡＣＳＷＨ－ＧＸ－Ｕ／Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×４０ｍｍ×１５ｕｍ；水（０．１％ＴＦＡ）／ＡＣＮ；１０～４０％グラジエント；時間（分）：１１）。化合物２－（１－（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）酢酸（０．１ｇ、２３８．７７μｍｏｌ、２６．１７％収率）を白色の固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．５３（ｓ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４３－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．０９－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．１５－２．９５（ｍ，３Ｈ），２．７８－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｂｒｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４０（ｓ，２Ｈ），２．１９（ｄｑ，Ｊ＝３．６，１３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．００－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．６４（ｍ，２Ｈ）．

【０４３１】

２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２，５－ジフルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］酢酸の合成

【化９６】



【０４３２】

ステップ１：

１，２，４－トリフルオロ－５－ニトロ－ベンゼン（４ｇ、２２．５９ｍｍｏｌ、２．６０ｍＬ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ヒドロキシ－４－ピペリジル）アセテート（４．８６ｇ、２２．５９ｍｍｏｌ）のアセトニトリル溶液（５０ｍＬ）に、ＴＥＡ（８５．７２ｍｇ、８４７．０７μｍｏｌ、１１８．０６μＬ）を添加し、次いでこの混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を減圧下で濃縮することで残渣が得られ、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０から１／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（２，５－ジフルオロ－４－ニトロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（５ｇ、１３．３２ｍｍｏｌ、５８．９７％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ３７３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４３３】

ステップ２：

ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（２，５－ジフルオロ－４－ニトロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（２ｇ、５．３７ｍｍｏｌ）を含むエタノール（２０ｍＬ）及び水（４ｍＬ）の溶液に、鉄（１．２０ｇ、２１．４８ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（２．３０ｇ、４２．９７ｍｍｏｌ）を添加し、次いでこの混合物を２０℃で３時間撹拌した。反応完了後、混合物を濾過し、減圧下で濃縮することで、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（４－アミノ－２，５－ジフルオロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１．５ｇ、４．２４ｍｍｏｌ、７８．９５％収率）が褐色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ３４３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

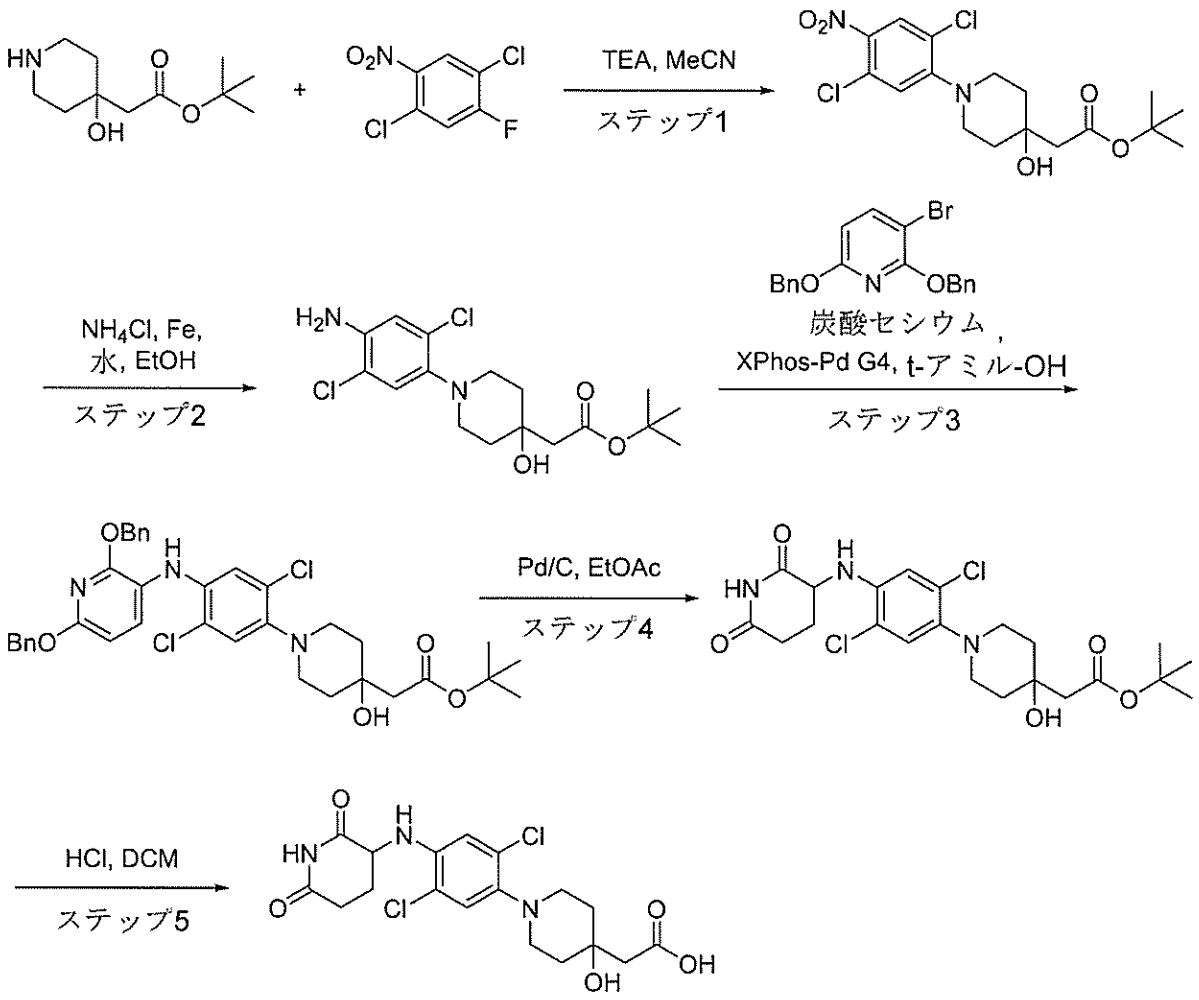
【０４３４】
ステップ３：
２，６－ジベンジルオキシ－３－ブロモ－ピリジン（１．４７ｇ、３．９８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（４－アミノ－２，５－ジフルオロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１．５ｇ、４．３８ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（１５ｍＬ）に、炭酸セシウム（３．８９ｇ、１１．９５ｍｍｏｌ）及びｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（３１６．７９ｍｇ、３９８．２８μｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を９０℃で１６時間にわたってN_2雰囲気下で撹拌した。完了次第、反応物を水（３０ｍＬ）によってクエンチし、次いで酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０から１／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［４－［（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）アミノ］－２，５－ジフルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１．３ｇ、１．９５ｍｍｏｌ、４９．０５％収率）を褐色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　６３２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４３５】
ステップ４：
ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［４－［（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）アミノ］－２，５－ジフルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１．３ｇ、２．０６ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（１５ｍＬ）に、１０％Ｐｄ（２１９．００ｍｇ、２０５．７９μｍｏｌ）を添加し、混合物を２０℃で１６時間にわたってH_2（１５ｐｓｉ）下で撹拌した。反応完了後、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮することで、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２，５－ジフルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（０．８ｇ、１．７６ｍｍｏｌ、８５．７２％収率）が褐色の油状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４５４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４３６】
ステップ５：
ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２，５－ジフルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（０．８ｇ、１．７６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（８ｍＬ）に、塩酸（１２Ｍ、１．４７ｍＬ）を０℃で添加し、混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮することで、残渣が得られた。残渣をアセトニトリル（５ｍＬ）で希釈し、２５℃で１５分間撹拌した。次いでこれを濾過し、濾過ケークを真空で乾燥させることで、２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２，５－ジフルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］酢酸ＨＣｌ塩（６００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、７８．４０％収率）が紫色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ３９８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４３７】
１－［２，５－ジクロロ－４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］酢酸の合成

【化９７】



【０４３８】

ステップ１：

１，４－ジクロロ－２－フルオロ－５－ニトロ－ベンゼン（２ｇ、９．５２ｍｍｏｌ、１．３０ｍＬ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ヒドロキシ－４－ピペリジル）アセテート（２．２６ｇ、１０．４８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル溶液（２０ｍＬ）に、ＴＥＡ（１．４５ｇ、１４．２９ｍｍｏｌ、１．９９ｍＬ）を添加した。この混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を水（５０ｍＬ）によってクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この生成物を精製せずに次のステップに進めた。化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（２，５－ジクロロ－４－ニトロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（３．５ｇ、８．４８ｍｍｏｌ、８９．０２％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ ４０５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４３９】

ステップ２：

ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（２，５－ジクロロ－４－ニトロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（３．５ｇ、８．６４ｍｍｏｌ）を含むエタノール（３０ｍＬ）及び水（６ｍＬ）の溶液に、鉄（１．９３ｇ、３４．５４ｍｍｏｌ、２４５．４６μＬ）を添加した。この混合物を２５℃で５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（

５ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（４－アミノ－２，５－ジクロロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（３ｇ、７．８９ｍｍｏｌ、９１．３２％収率）が黄色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３７５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４４０】

ステップ３：

ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（４－アミノ－２，５－ジクロロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１ｇ、２．６６ｍｍｏｌ）及び２，６－ジベンジルオキシ－３－ブロモ－ピリジン（１．１８ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）のｔ－アミル－ＯＨ溶液（１０ｍＬ）に、炭酸セシウム（２．６０ｇ、７．９９ｍｍｏｌ）及びＸ－Ｐｈｏｓ－Ｐｄ　Ｇ４（２２９．２８ｍｇ、２６６．４６μｍｏｌ）を添加した。この混合物を９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、次いで酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０から１／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［２，５－ジクロロ－４－［（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（５５０ｍｇ、７２３．９４μｍｏｌ、２７．１７％収率）を黄色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　６６４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４４１】

ステップ４：

ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［２，５－ジクロロ－４－［（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（５５０ｍｇ、８２７．５５μｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（６ｍＬ）に、１０％Ｐｄ／Ｃ（５０ｍｇ）を添加し、混合物を２５℃で６時間にわたってH_2（１５ｐｓｉ）下で撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。この物質を粗製のまま次に進めた。化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［２，５－ジクロロ－４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１５０ｍｇ、２４５．３６μｍｏｌ、２９．６５％収率）を黒色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４８６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４４２】

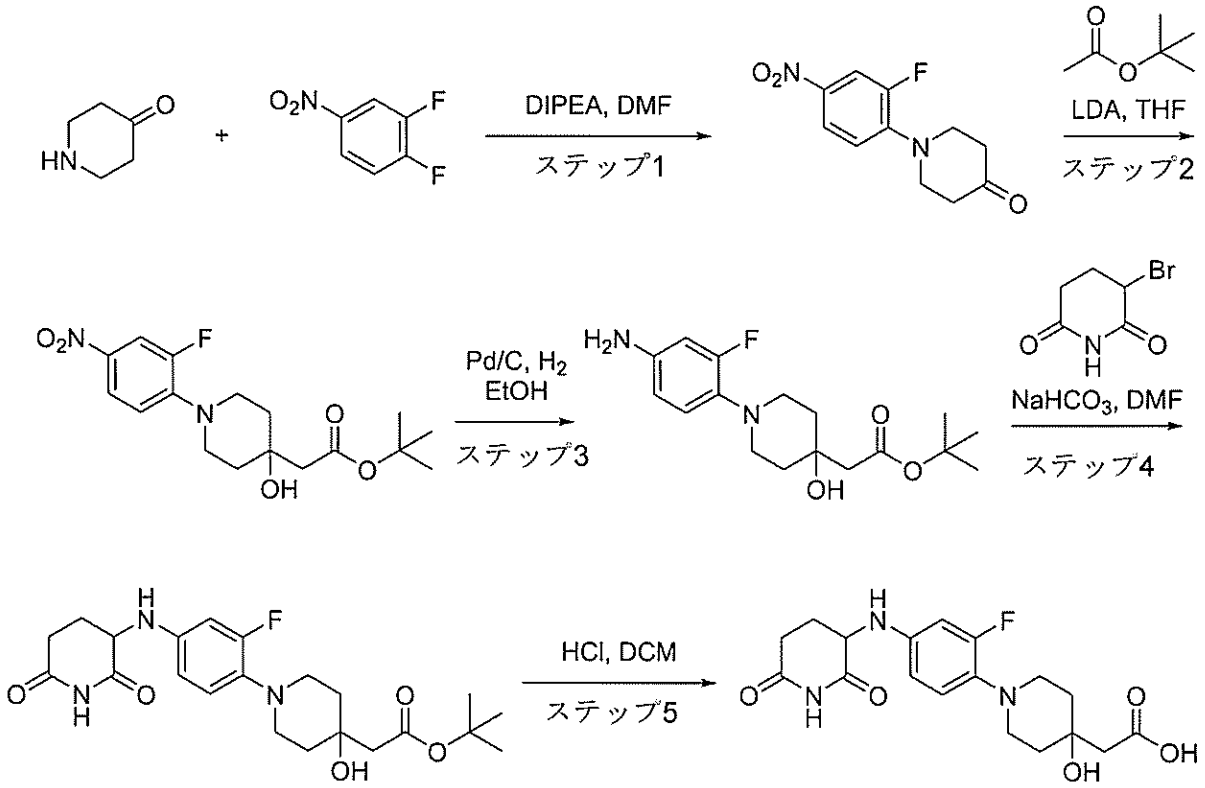
ステップ５：

ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［２，５－ジクロロ－４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１５０ｍｇ、３０８．４０μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２ｍＬ）に、塩酸（１２Ｍ、２５７．００μＬ）を０℃で添加し、次いでこの混合物を２５℃で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮することで残渣が得られ、これを分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）によって精製することで、１－［２，５－ジクロロ－４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］酢酸（９０ｍｇ、１８０．５１μｍｏｌ、５８．５３％収率）が黒色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４２９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４４３】

２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２－フルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］酢酸の合成

【化９８】



【０４４４】

ステップ１：

撹拌したピペリジン－４－オンＨＣｌ塩（２０ｇ、１４７．５０ｍｍｏｌ）及び１，２－ジフルオロ－４－ニトロ－ベンゼン（２６．９９ｇ、１６９．６３ｍｍｏｌ、１８．７４ｍＬ）のＤＭＳＯ溶液（２００ｍＬ）に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１９．０６ｇ、１４７．５０ｍｍｏｌ、２５．６９ｍＬ）を添加した。反応物を８０℃で一晩撹拌し、ＴＬＣによってモニタリングした。１６時間後、反応体の完全な消費がＴＬＣによって観察されたら、氷冷水を反応混合物に添加し、固体をブフナー漏斗に通して濾過した。固体を完全に乾燥させて、１－（２－フルオロ－４－ニトロ－フェニル）ピペリジン－４－オン（２８ｇ、１１５．６６ｍｍｏｌ、７８．４１％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{-}$）：ｍ／ｚ　２３７．１［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【０４４５】

ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチルアセテート（７．３１ｇ、６２．９７ｍｍｏｌ、８．４７ｍＬ）のＴＨＦ溶液に、リチウムジイソプロピルアミド（１３．４９ｇ、１２５．９４ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。混合物を１時間撹拌させた後、１－（２－フルオロ－４－ニトロ－フェニル）ピペリジン－４－オン（１５ｇ、６２．９７ｍｍｏｌ）を添加した。反応を窒素雰囲気下で２時間継続した。反応完了後、混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、生成物を酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出し、濃縮して粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、４０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）を使用して粗生成物を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（２－フルオロ－４－ニトロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１７．６ｇ、４３．７１ｍｍｏｌ、６９．４１％収率）をゴム状で褐色の液体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　３５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４４６】

ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（２－フルオロ－４－ニトロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１７．６ｇ、４９．６７ｍｍｏｌ）のエタノール溶液（２００ｍＬ）に、パラジウム（炭素に対して１０％、タイプ４８７、ドライ）（１５ｇ、１４０．９５ｍｍｏｌ）を添加した。この反応は、水素雰囲気下、室温で５時間にわたって実行した。反応をＴＬＣによってモニタリングした。反応完了次第、反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、４５％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）を使用して粗生成物を精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（４－アミノ－２－フルオロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１３ｇ、３８．９９ｍｍｏｌ、７８．５１％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３２５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４４７】

ステップ４：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（４－アミノ－２－フルオロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１３ｇ、４０．０８ｍｍｏｌ）及び３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（１５．３９ｇ、８０．１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１００ｍＬ）に、重炭酸ナトリウム（６．７３ｇ、８０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。この反応は、６５℃で一晩実行し、ＴＬＣによってモニタリングした。反応完了後、酢酸エチル及び水によるワークアップによって生成物を抽出した。抽出された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、高真空下で濃縮して粗製物を得て、これを、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、４５％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）を使用して精製することで、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２－フルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１１．５ｇ、６５．４１％収率）が得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４３６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４４８】

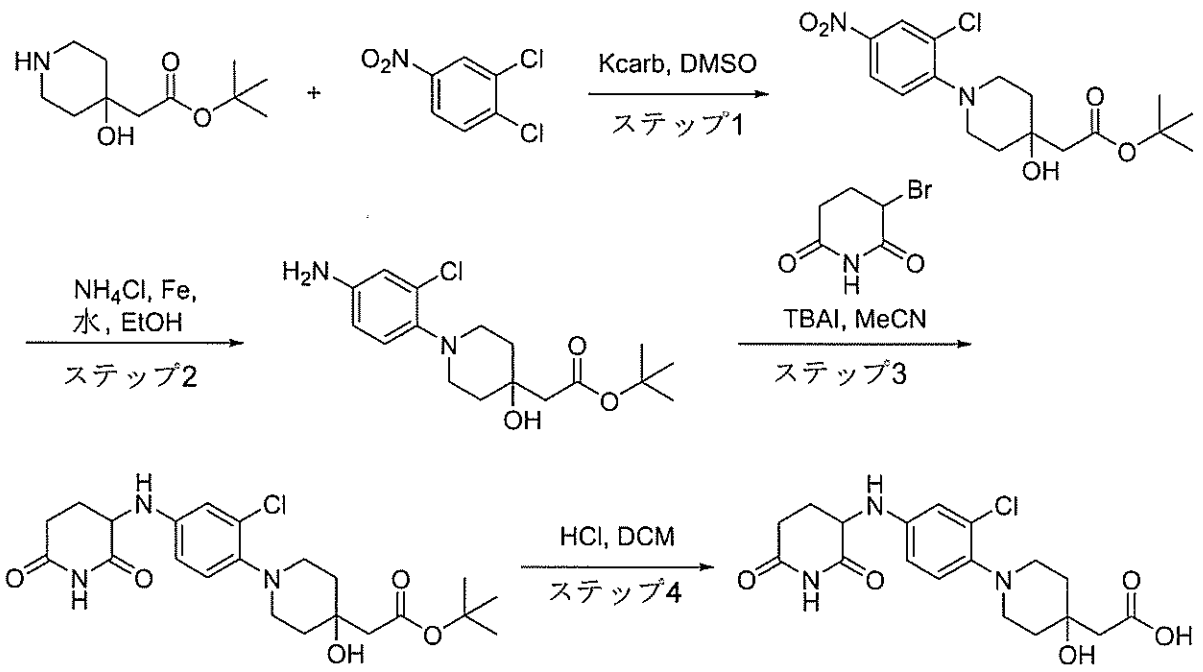
ステップ５：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２－フルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（４１１ｍｇ、９４３．７７μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に、９９％の塩化水素を含む１，４－ジオキサン（４Ｍ、４．７２ｍＬ）を０℃で滴加した。反応混合物を室温で２４時間撹拌し、ＵＰＬＣによってモニタリングした。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で蒸発乾固させた。生成物をＤＣＭに再溶解し、ＭＴＢＥを添加して沈殿物を得た。遠心分離によって固体をデカントした。溶媒を除去した。固体を高真空下で乾燥させることで、２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２－フルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］酢酸ＨＣｌ塩（３６５ｍｇ、７８９．９６μｍｏｌ、８３．７０％収率）が灰色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３８０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４４９】

２－［１－［２－クロロ－４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］酢酸の合成

【化９９】



【０４５０】

ステップ１：

１，２－ジクロロ－４－ニトロ－ベンゼン（５ｇ、２６．０４ｍｍｏｌ）及び１，２－ジクロロ－４－ニトロ－ベンゼン（５ｇ、２６．０４ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（５０ｍＬ）に、炭酸カリウム（１０．８０ｇ、７８．１３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を１１０℃で１時間撹拌した。反応物を２０℃に冷却し、水（５００ｍＬ）に注ぎ入れ、混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２００×２ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（２－クロロ－４－ニトロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（９．４ｇ、２２．８ｍｍｏｌ、８７．６％収率）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．２０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｓ，１Ｈ），３．２９（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１９－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｓ，２Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）．

【０４５１】

ステップ２：

ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（２－クロロ－４－ニトロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（９．４ｇ、２５．３５ｍｍｏｌ）を含むエタノール（１９０ｍＬ）及び水（３８ｍＬ）の混合物に、塩化アンモニウム（４．０７ｇ、７６．０５ｍｍｏｌ）及び鉄粉（４．２５ｇ、７６．０５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過して鉄粉を除去し、濃縮して溶媒を除去した。次いでこれを水（４００ｍＬ）に注ぎ入れ、混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２００ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮することで、ｔｅｒｔ－ブチル２－

［１－（４－アミノ－２－クロロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（８．６４ｇ、２２．９４ｍｍｏｌ、９０％収率）が得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ＝ ６．８８（ｄ， Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ， １Ｈ），６．６１ （ｄ，Ｊ ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ）， ６．４７（ｄｄ， Ｊ ＝ ２．４， ８．４ Ｈｚ，１Ｈ）， ４．９６（ｂｒ ｓ， ２Ｈ）， ４．４３ （ｓ，１Ｈ）， ２．８９－ ２．８０（ｍ， ２Ｈ），２．７９ － ２．７２ （ｍ， ２Ｈ），２．３４ （ｓ，２Ｈ）， １．８２－ １．７２（ｍ， ２Ｈ），１．６８ － １．６０ （ｍ， ２Ｈ），１．４１ （ｓ，９Ｈ）．

【０４５２】

ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（４－アミノ－２－クロロ－フェニル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（６．４ｇ、１８．７８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル溶液（１００ｍＬ）に、ＴＢＡＩ（１３ｇ、９．３９ｍｍｏｌ）、ＮａＨＣＯ$_{3}$（４．４１ｇ、５６．３３ｍｍｏｌ）を添加した。５分間の撹拌後、３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（３．６１ｇ、１８．７８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。１０分後、反応物の温度を９０℃に上昇させ、反応を約７２時間継続した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を水（４００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）によって精製することで、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［２－クロロ－４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテートカルバメート（４．０ｇ、８．４１ｍｍｏｌ、４４．８％収率）が青色の固体として得られた。^{1}ＨＮＭＲ （４００ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ＝１０．７８ （ｓ，１Ｈ）， ６．９５（ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．７４ （ｄ，Ｊ ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ）， ６．５９（ｄｄ， Ｊ ＝ ２．４，８．８ Ｈｚ，１Ｈ）， ５．８３（ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ），４．４７ （ｓ，１Ｈ）， ４．３２－ ４．２５（ｍ， １Ｈ），２．９１ － ２．８３ （ｍ， ２Ｈ），２．８１ － ２．７５ （ｍ， ２Ｈ），２．７４ － ２．６８ （ｍ， １Ｈ），２．５８ （ｔ，Ｊ ＝４．０ Ｈｚ，１Ｈ）， ２．３５（ｓ， ２Ｈ），２．１１ － ２．０３ （ｍ，１Ｈ），１．８５ （ｄｄ，Ｊ ＝４．４， １２．０Ｈｚ， １Ｈ），１．８１ － １．７３ （ｍ， ２Ｈ），１．６８ － １．６１ （ｍ， ２Ｈ），１．４１ （ｓ，９Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ４５２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４５３】

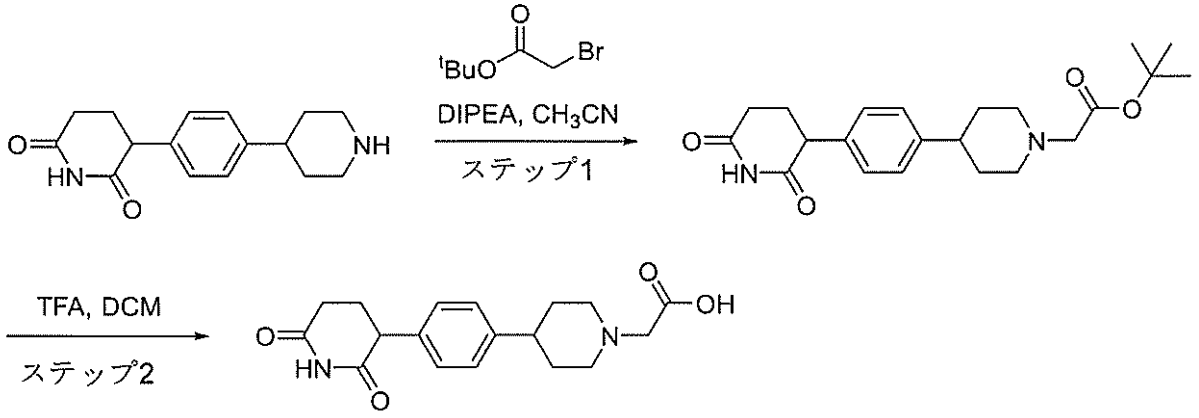
ステップ４：

よく撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［２－クロロ－４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１５０ｍｇ、３３１．９０μｍｏｌ）の無水ＤＣＭ溶液（２ｍＬ）を含む２５ｍＬの一口丸底フラスコに、窒素雰囲気下で４Ｍ ＨＣｌ／１，４ジオキサン（３３１．９０μｍｏｌ、３ｍＬ）を周囲温度で加えた。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、２－［１－［２－クロロ－４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］酢酸ＨＣｌ塩（１４０ｍｇ、３２０．６１μｍｏｌ、９６．６０％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ３９６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４５４】

２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］酢酸の合成

【化１００】



【０４５５】

ステップ１：

３－［４－（４－ピペリジル）フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（０．１５０ｇ、３８８．２３μｍｏｌ）のアセトニトリル溶液（３ｍＬ）を、窒素雰囲気下で室温の密封チューブ内で撹拌した。この反応混合物に、同じ温度で、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５０．５３ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、２０２．８７μＬ）、続いてｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（７５．７３ｍｇ、３８８．２３μｍｏｌ、５６．９４μＬ）を添加した。次いでこの反応混合物を７０℃で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応完了後、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブライン溶液で洗浄した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］アセテート（０．１５０ｇ、３１９．６９μｍｏｌ、８２．３４％収率）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３８７．５０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４５６】

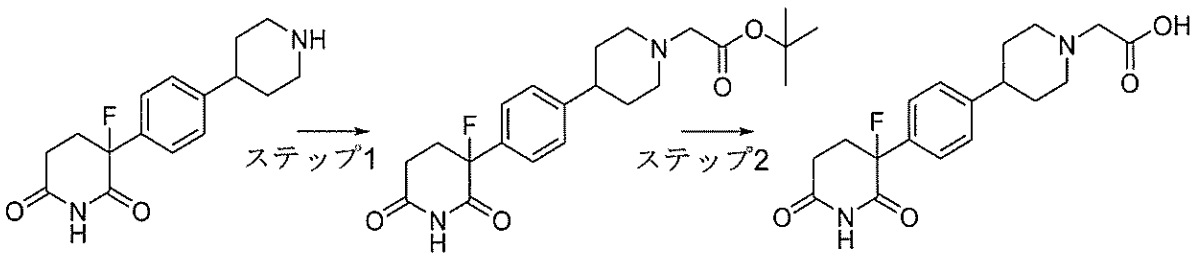
ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］アセテート（０．２ｇ、５１７．４９μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５ｍＬ）に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（８８５．０８ｍｇ、７．７６ｍｍｏｌ、５９８．０３μＬ）を０℃でN_2雰囲気下にて添加した。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。完了次第、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をジエチルエーテル（５ｍＬ）で洗浄して、２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］酢酸ＴＦＡ塩（０．１４ｇ、２２６．２９μｍｏｌ、４３．７３％収率）を黒色のゴム状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３３１．４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４５７】

２－［４－［４－（３－フルオロ－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］酢酸の合成

【化１０１】



合成が３－フルオロ－３－［４－（４－ピペリジル）フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンから出発したことを除き、手順は２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］酢酸のものと同様である。

【０４５８】

ステップ１：

化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［４－（３－フルオロ－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］アセテート（０．０７０ｇ、１６２．６８μｍｏｌ、２９．９０％収率）を無色の半固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ４０５．３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４５９】

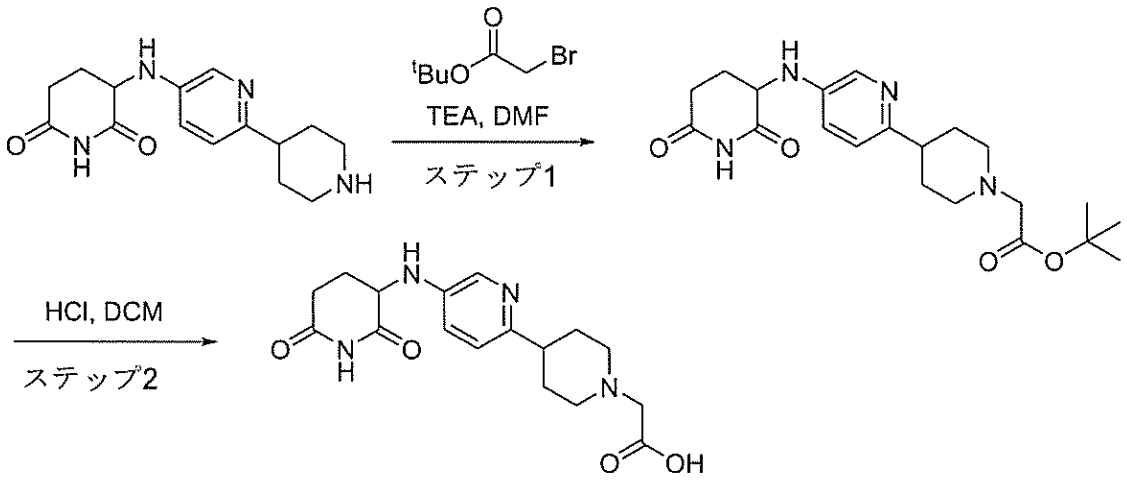
ステップ２：

化合物２－［４－［４－（３－フルオロ－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］酢酸ＴＦＡ塩（０．０６０ｇ、９０．８３μｍｏｌ、５２．４８％収率）を無色の半固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ３４９．６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４６０】

２－（４－（５－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）酢酸の合成

【化１０２】



【０４６１】

ステップ１：

３－［［６－（４－ピペリジル）－３－ピリジル］アミノ］ピペリジン－２，６－ジオン（１３０ｍｇ、４５０．８５μｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（

１０５．５３ｍｇ、５４１．０２μｍｏｌ、７９．３４μＬ）のＤＭＦ溶液（５ｍＬ）に、ＴＥＡ（３６４．９７ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ、５０２．７２μＬ）を添加した。この混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳが反応体の完全な消費を示した後、反応混合物を減圧下で濃縮してＤＭＦを除去し、残渣を逆相分取ＨＰＬＣによって精製した（ＡＣＳＷＨ－ＧＸ－Ｏ／Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ／水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ／開始Ｂ：２－終了Ｂ：３２／グラジエント時間（分）：７）。化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［５－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２－ピリジル］－１－ピペリジル］アセテート（９０ｍｇ、２２３．６１μｍｏｌ、４９．６０％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４０３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４６２】

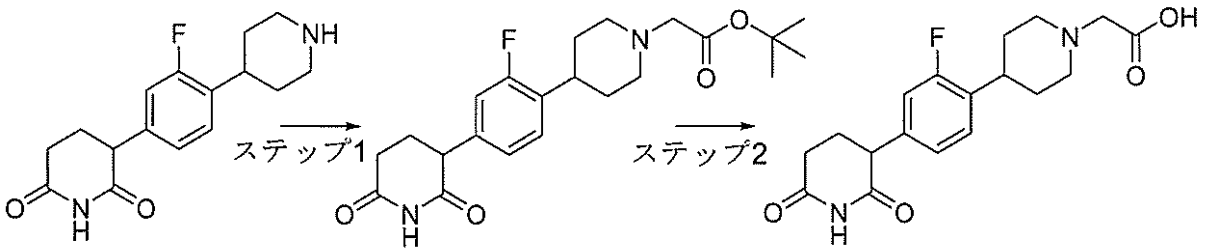
ステップ２：

ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（５－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）アセテート（９０ｍｇ、２２３．６１μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１ｍＬ）に、ＨＣｌ（１２Ｍ、１８６．３４μＬ）を添加し、混合物を２５℃で５時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって確認された反応体の完全な消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮して、ＤＣＭを除去した。化合物２－（４－（５－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）酢酸ＨＣｌ塩（６０ｍｇ、１５６．７２μｍｏｌ、７０．０９％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３４７．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４６３】

２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－フルオロ－フェニル］－１－ピペリジル］酢酸の合成

【化１０３】



合成が３－（３－フルオロ－４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－２，６－ジオンから出発したことを除き、手順は２－（４－（５－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）酢酸のものと同一である。

【０４６４】

ステップ１：

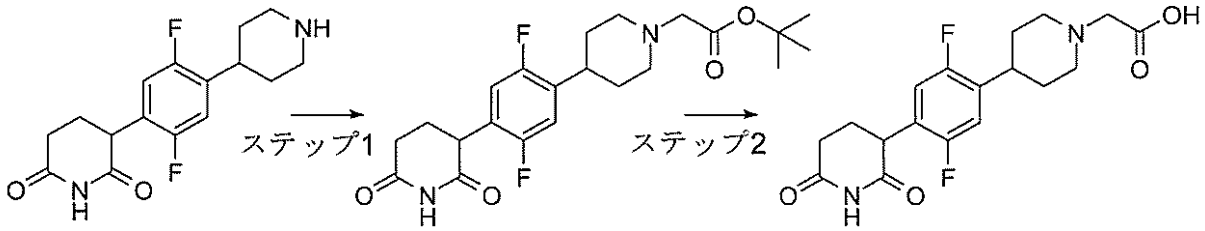
化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）ピペリジン－１－イル）アセテート（１４７ｍｇ、３４８．９０μｍｏｌ、３３．７７％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４０５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４６５】

ステップ２：

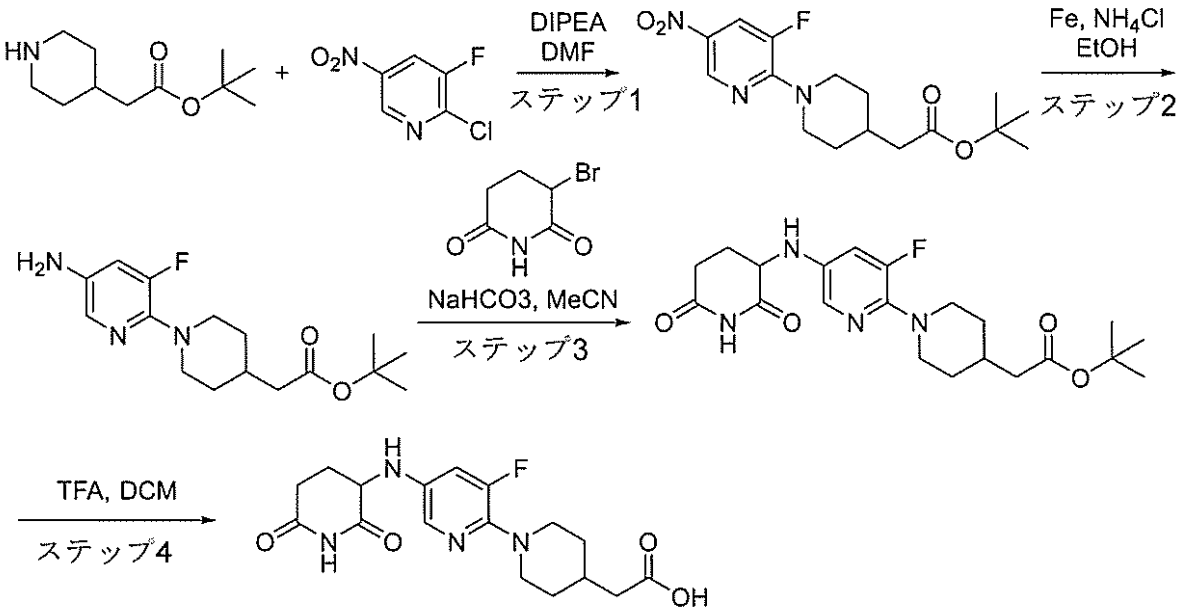
化合物２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－フルオロ－フェニル］－１－ピペリジル］酢酸ＨＣｌ塩（１３０ｍｇ、３３７．８１μｍｏｌ、９７．６０％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３４９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４６６】
２－（４－（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジン－１－イル）酢酸の合成
【化１０４】



合成が３－［２，５－ジフルオロ－４－（４－ピペリジル）フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンから出発したことを除き、手順は２－（４－（５－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）酢酸のものと同一である。
【０４６７】
ステップ１：
化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジン－１－イル）アセテート（２４０ｍｇ、５６８．１０μｍｏｌ、７０．０６％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ４２３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０４６８】
ステップ２：
化合物２－（４－（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジン－１－イル）酢酸（２００ｍｇ、５４５．９１μｍｏｌ、９６．１０％収率）をオフホワイトの固体として得た。粗生成物をＴＬＣによってチェックし、精製せずに次のステップで直接使用した。
【０４６９】
２－［１－［５－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］酢酸の合成

【化１０５】



【０４７０】

ステップ１：

よく撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ピペリジル）アセテート（２ｇ、１０．０４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３０ｍＬ）を含む１００ｍＬの一口丸底フラスコに、ＤＩＰＥＡ（３．８９ｇ、３０．１１ｍｍｏｌ、５．２４ｍＬ）、続いて２－クロロ－３－フルオロ－５－ニトロ－ピリジン（１．７７ｇ、１０．０４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を９０℃で１２時間撹拌し、ＴＬＣによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物を室温に冷却し、冷水（３００ｍＬ）でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（２×１００ｍＬ）、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（３－フルオロ－５－ニトロ－２－ピリジル）－４－ピペリジル］アセテート（２．５ｇ、６．５８ｍｍｏｌ、６５．５２％収率）を暗褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３４０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４７１】

ステップ２：

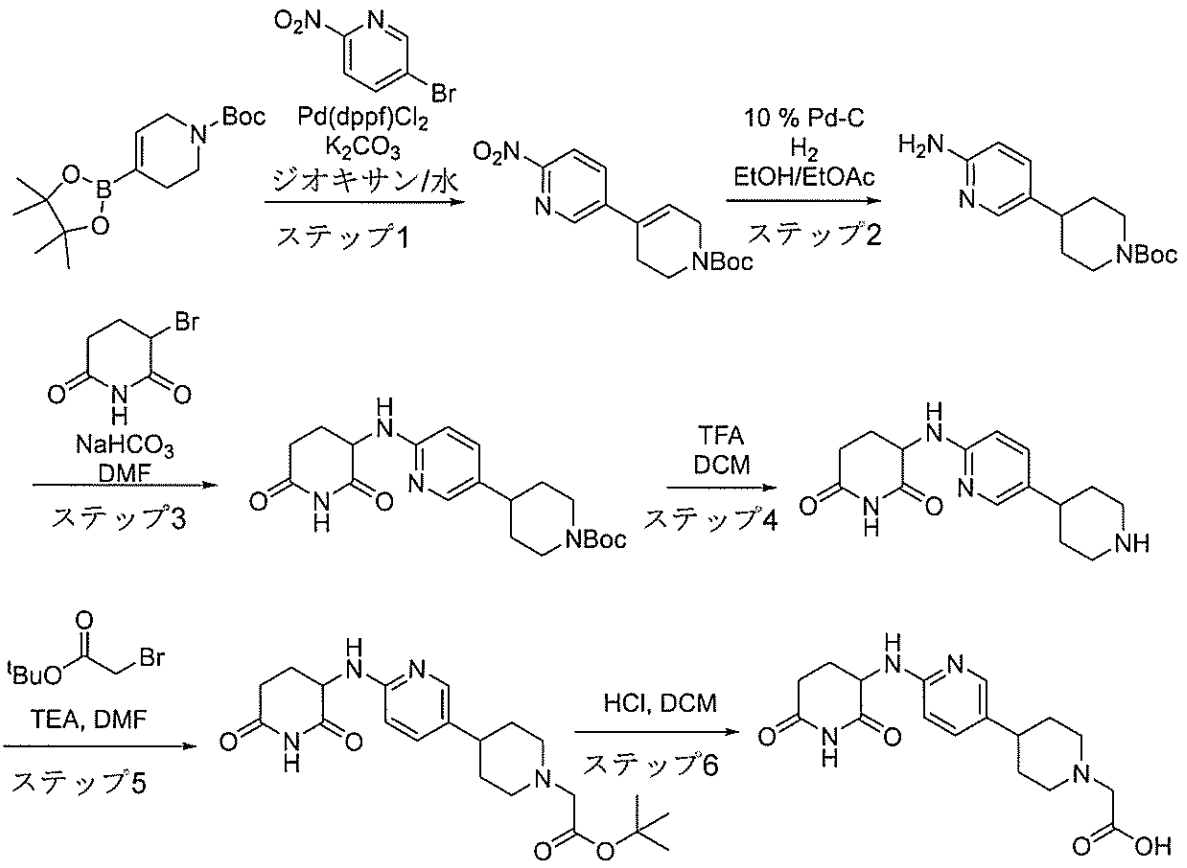
よく撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（３－フルオロ－５－ニトロ－２－ピリジル）－４－ピペリジル］アセテート（１ｇ、２．４５ｍｍｏｌ）を含むエタノール（２５ｍＬ）及び水（８ｍＬ）の溶液を含む、２５０ｍＬの一口丸底フラスコに、塩化アンモニウム（６５６．５０ｍｇ、１２．２７ｍｍｏｌ、４２９．０９μＬ）の水溶液（３ｍＬ）を加えた。その後、鉄粉（６８５．３９ｍｇ、１２．２７ｍｍｏｌ）を室温で少量ずつ添加した。反応混合物を７５℃まで加熱し、４時間撹拌した。５８％の生成物がＬＣ－ＭＳによって検出された後、反応混合物を室温に冷却し、セライトベッドに通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×４０ｍＬ）、ブライン溶液（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、６５～７０％ＥｔＯＡＣ／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（５－アミノ－３－フルオロ－２－ピリジル）－４－ピペリジル］アセテート（５７０ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ、７１．６８％収率）を褐色のゴムとして得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３１０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４７２】
ステップ３：
よく撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（５－アミノ－３－フルオロ－２－ピリジル）－４－ピペリジル］アセテート（７８０ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）のアセトニトリル溶液（１５ｍＬ）を含む５０の一口丸底フラスコに、重炭酸ナトリウム（１．０２ｇ、１２．１３ｍｍｏｌ）、続いて３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（９３１．４０ｍｇ、４．８５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。約６０％の転化後、３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（９３１．４０ｍｇ、４．８５ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、これをさらに１６時間撹拌した。約６５％の転化後、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、６５～８０％ＥｔＯＡｃ／ｐｅｔエーテル）によって精製して粗生成物を得て、これをさらに、逆相カラムクロマトグラフィー（３０ｇのＨＰ－Ｃ１８カラム、０．１％　NH_4OAc／ＣＡＮのグラジエントを使用、ＡＣＮ中で４９～５３％の０．１％　NH_4OAcで所望の生成物を溶出（１０ｍＬ／分の流量）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［５－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］アセテート（４００ｍｇ、９４８．４５μｍｏｌ、３９．１１％収率）をベージュの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ　４２１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４７３】
ステップ４：
よく撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［５－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］アセテート（１３０ｍｇ、２４２．３９μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（３ｍＬ）を含む２５ｍＬの一口丸底フラスコに、ＴＦＡ（１．４８ｇ、１２．９８ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を０℃で滴加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、揮発性物質を減圧下で留去して褐色の残渣を得て、これをＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で粉砕して、粗製の２－［１－［５－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］酢酸ＴＦＡ塩（１０２ｍｇ、１８３．３６μｍｏｌ、７５．６５％収率）を褐色のゴムとして得た。ＬＣ－ＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ　３６５．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０４７４】
３－（（５－（ピペリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化１０６】



【０４７５】

ステップ１：

５－ブロモ－２－ニトロ－ピリジン（１５ｇ、７３．８９ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（１５０ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２５．１３ｇ、８１．２８ｍｍｏｌ）、９９％の無水炭酸カリウム（３０．６４ｇ、２２１．６８ｍｍｏｌ）の水溶液（３０ｍＬ）を添加した。この混合物を窒素ガスで２０分間パージした後、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（２．７０ｇ、３．６９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を８０℃で４時間還流した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。完了後、反応物を冷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、濃縮乾固させた。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、０～２０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ニトロ－３－ピリジル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１８ｇ、５７．１８ｍｍｏｌ、７７．３９％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３０６．４２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４７６】

ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ニトロ－３－ピリジル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（５ｇ、１６．３８ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（５０ｍＬ）に、パラジウム（炭素に対して１０％、タイプ４８７、ドライ）（４．３６ｇ、４０．９４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を水素ガス下で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。完了後、反応物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４

－（６－アミノ－３－ピリジル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４．４ｇ、１５．４５ｍｍｏｌ、９４．３５％収率）を固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ ２７８．４６［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４７７】

ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノ－３－ピリジル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、７．２１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２０ｍＬ）に、アルゴン雰囲気下、密封チューブ内で、重炭酸ナトリウム（６．０６ｇ、７２．１１ｍｍｏｌ）、続いて３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（１３．８５ｇ、７２．１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌し、反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、３０分間撹拌した。固形生成物を濾過によって分離し、水及びｐｅｔエーテルで洗浄した。濾液中の生成物を酢酸エチルで抽出した。次いでこの固形生成物をジクロロメタン／メタノール（５／１）に溶解し、酢酸エチル中で抽出された生成物と合わせた。これを硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させて粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル２３０～４００メッシュ、０～１００％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［６－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－３－ピリジル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．８ｇ、４．６１ｍｍｏｌ、６３．９７％収率）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ ３８９．２５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４７８】

ステップ４：

ｔｅｒｔ－ブチル４－［６－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－３－ピリジル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（１０ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（３２２．８８ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ、２１８．１６μＬ）を０℃で添加し、反応物を室温で１時間撹拌した。次いでこの反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをジエチルエーテル（５０ｍＬ）で粉砕して、３－［［５－（４－ピペリジル）－２－ピリジル］アミノ］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（１．１ｇ、２．０５ｍｍｏｌ、７２．４１％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ ２８９．４７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４７９】

ステップ５：

３－（（５－（ピペリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－２，６－ジオン（７０ｍｇ、２４２．７７μｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（５２．０９ｍｇ、２６７．０４μｍｏｌ、３９．１６μＬ）のＤＭＦ溶液（１ｍＬ）に、ＴＥＡ（１９６．５２ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ、２７０．６９μＬ）を添加した。この混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって示された反応体の完全な消費の後、混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（６－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル）アセテート（１０７ｍｇ、２６５．８５μｍｏｌ、１０９．５１％収率）を、さらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ ４０３．３［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４８０】

ステップ６：

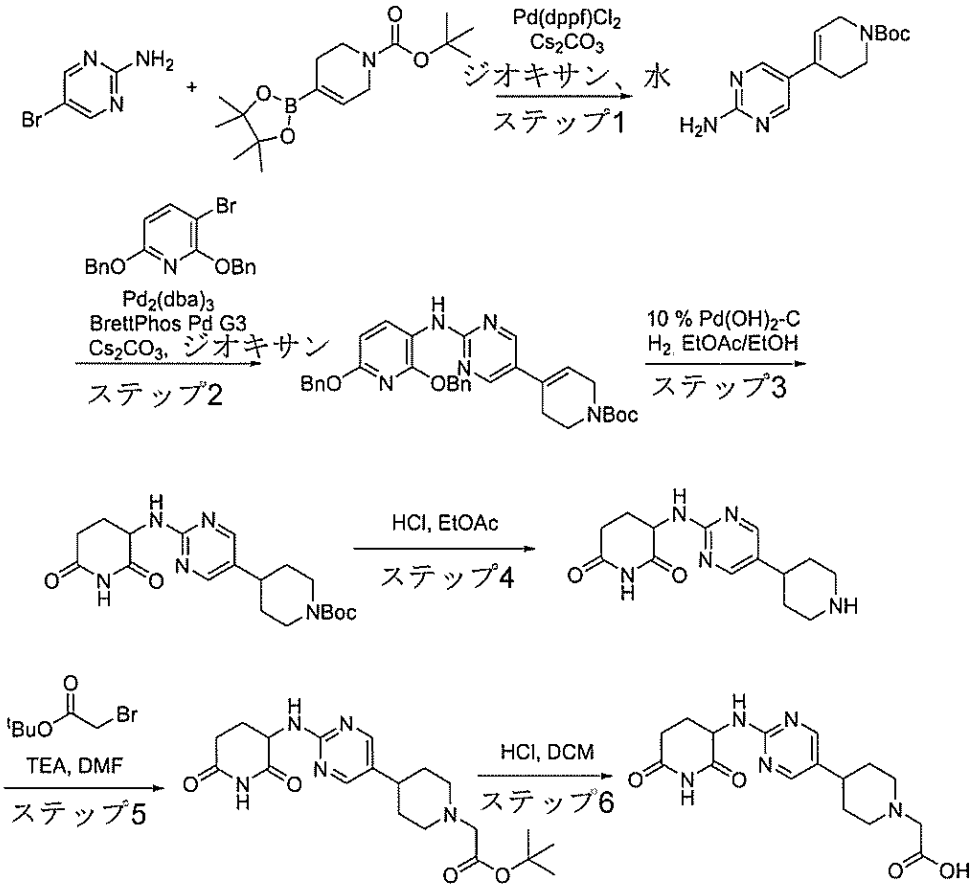
ｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［６－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－３－ピリジル］－１－ピペリジル］アセテート（１０７ｍｇ、２６５．８５μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１ｍＬ）に、ＨＣｌ（１２Ｍ、２２．１５μＬ）を添加した。この混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって示された反応体の完全な消費の後、反応混合物を真空中で濃縮し、粗生成物の２－（４－（６－（（２，６－ジオキソピペリジン

－３－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル）酢酸ＨＣｌ塩（１０８ｍｇ、２８２．１０μｍｏｌ、１０６．１１％収率）を、さらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３４７．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４８１】

２－（４－（２－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）酢酸の合成

【化１０７】



【０４８２】

ステップ１：

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８．５３ｇ、２７．５９ｍｍｏｌ）及び５－ブロモピリミジン－２－アミン（４ｇ、２２．９９ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（４０ｍＬ）及び水（４ｍＬ）の溶液に、炭酸セシウム（１４．９８ｇ、４５．９８ｍｍｏｌ）及びシクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄（１．８８ｇ、２．３０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより確認された反応完了の後、混合物を濾過し、濃縮することで残渣が得られ、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ｐｅｔエーテル／酢酸エチル＝３／１～１／１）によって精製した。所望の生成物ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（５．２７ｇ、１９．０７ｍｍｏｌ、８２．９６％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　２７７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４８３】

ステップ２：
ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１１０ｍｇ、３９８．０７μｍｏｌ）及び２，６－ジベンジルオキシ－３－ブロモ－ピリジン（１７６．８６ｍｇ、４７７．６８μｍｏｌ）の混合物を含むジオキサン（５ｍＬ）に、（１Ｅ，４Ｅ）－１，５－ジフェニルペンタ－１，４－ジエン－３－オン；パラジウム（３６．４５ｍｇ、３９．８１μｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２，４，６－トリイソプロピル－３，６－ジメトキシ－［１，１－ビフェニル］－２－イル）ホスフィン（４２．７３ｍｇ、７９．６１μｍｏｌ）及び炭酸セシウム（３８９．１０ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１００℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより確認された反応完了の後、混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ｐｅｔエーテル／酢酸エチル＝５／１）によって精製した。所望の生成物ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－［（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１８１ｍｇ、２６０．１４μｍｏｌ、６５．３５％収率）を黄色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４８４】

ステップ３：
ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－［（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）アミノ］ピリミジン－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、１．７６ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（１０ｍＬ）に、２０重量％の水酸化パラジウム炭素（２４７．３９ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をH_2で３回パージし、H_2雰囲気下、４５℃で３時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって示された反応体の消費の後、混合物を濾過し、濃縮して残渣を得て、これを分取ＴＬＣによって精製した（ＰＥ／ＥＡ＝１／２～０／１）。所望の生成物ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］ピリミジン－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３１５ｍｇ、６８０．２３μｍｏｌ、３８．６２％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３８９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４８５】

ステップ４：
ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］ピリミジン－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、２５６．７７μｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（５ｍＬ）に、塩化水素の１．０Ｍ酢酸エチル溶液（１８．７２ｍｇ、５１３．５５μｍｏｌ、２３．４１μＬ）を０℃で添加した。反応物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって示された反応体の消費の後、混合物を濃縮することで、粗生成物３－［［５－（４－ピペリジル）ピリミジン－２－イル］アミノ］ピペリジン－２，６－ジオンＨＣｌ塩（４３．２ｍｇ、１３２．６０μｍｏｌ、５１．６４％収率）が褐色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２９０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

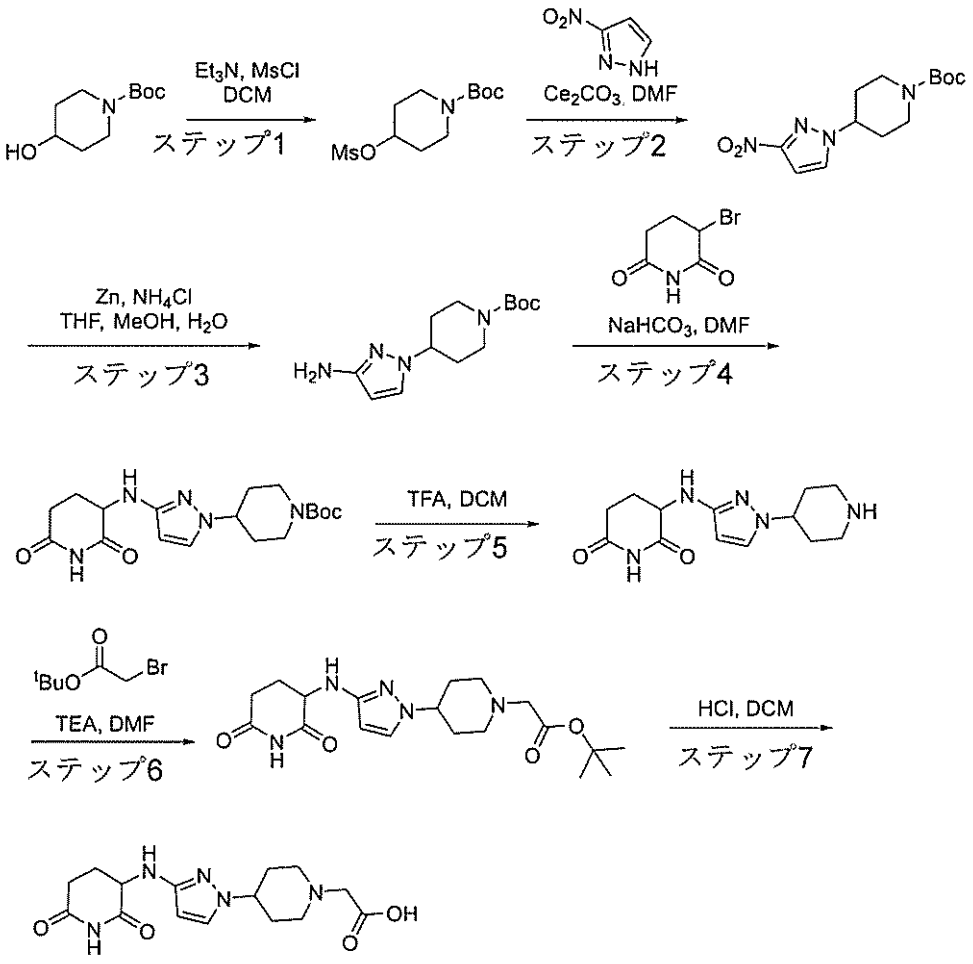
【０４８６】

ステップ５：
３－［［５－（４－ピペリジル）ピリミジン－２－イル］アミノ］ピペリジン－２，６－ジオン（８０ｍｇ、２７６．５０μｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（５９．３３ｍｇ、３０４．１５μｍｏｌ、４４．６１μＬ）のＤＭＦ溶液（２ｍＬ）に、ＴＥＡ（２２３．８３ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ、３０８．３１μＬ）を添加した。この混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより確認された反応完了の後、反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（２－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）アセテート（８０ｍｇ、１９８．２８μｍｏｌ、７１．７１％収率）を、さらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４８７】
ステップ６：
ｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［２－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－１－ピペリジル］アセテート（８０ｍｇ、１９８．２８μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１ｍＬ）に、ＨＣｌ（１２Ｍ、１６５．２３μＬ）を添加し、混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって示された反応体の完全な消費の後、反応混合物を真空中で濃縮することで、粗生成物の２－（４－（２－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）酢酸ＨＣｌ塩（９５ｍｇ、２４７．５１μｍｏｌ、１２４．８３％収率）が得られ、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３４８．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４８８】
２－（４－（３－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）酢酸の合成

【化１０８】



【０４８９】
ステップ１：
ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（３０ｇ、１４９．０６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（３００ｍＬ）に、トリエチルアミン（１５０．８３ｇ、１．４９ｍｏｌ、２０７．７６ｍＬ）を添加し、５分間撹拌した。塩化メシル（２５．６１ｇ、２２３．５９ｍｍｏｌ、１７．３１ｍＬ）を反応混合物に０℃で添加し、得られた混合物を２７℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、ＤＣＭ（１００ｍＬ

×３）で抽出した。有機層を水（１００ｍＬ）及びブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル２３０～４００メッシュ、０～１００％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－メチルスルホニルオキシピペリジン－１－カルボキシレート（４０ｇ、１３６．０３ｍｍｏｌ、９１．２６％収率、９５％純度）ｔｅｒｔ－ブチル４－メチルスルホニルオキシピペリジン－１－カルボキシレート（４０ｇ、１３６．０３ｍｍｏｌ、９１．２６％収率）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ４．８４－４．７９（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．１７－２．５１（ｍ，５Ｈ），１．９３－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）．

【０４９０】

ステップ２：

３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（１０ｇ、８８．４４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－メチルスルホニルオキシピペリジン－１－カルボキシレート（３７．０６ｇ、１３２．６６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２００ｍＬ）に、炭酸セシウム（８６．４４ｇ、２６５．３１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１６時間６５℃で撹拌した。次いで、反応混合物を水によってクエンチし、酢酸エチルによって抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、粗混合物をカラムクロマトグラフィー（３０％～４０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ニトロピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４ｇ、１１．８８ｍｍｏｌ、１３．４３％収率）を白色の半液体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ２４１．２［［Ｍ－Ｃ（CH_3）$_3$］＋Ｈ］＋Ｈ］$^{+}$．

【０４９１】

ステップ３：

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ニトロピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４ｇ、１３．５０ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（２０ｍＬ）及びメタノール（２０ｍＬ）の溶液に、アンモニア；塩酸塩（１４．４４ｇ、２６９．９８ｍｍｏｌ）の水溶液（５ｍＬ）を添加し、続いて亜鉛（８．８３ｇ、１３４．９９ｍｍｏｌ）の懸濁液を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応完了次第、混合物をセライトベッドに通し、濾液を水（５０ｍｌ）で希釈し、酢酸エチル（２５０ｍｌ）によって抽出した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。有機層を真空下で蒸発させて粗化合物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（Ｄｅｖｉｓｉｌシリカ、０～１００％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製することで、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、６．５７ｍｍｏｌ、４８．６８％収率）が褐色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ２１１．２［［Ｍ－Ｃ（CH_3）$_3$］＋Ｈ］＋Ｈ］$^{+}$．

【０４９２】

ステップ４：

密封チューブ内で、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．０ｇ、７．５１ｍｍｏｌ）及び３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（４．３３ｇ、２２．５３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１０ｍＬ）に、重炭酸ナトリウム（６．３１ｇ、７５．０９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７５℃で１６時間撹拌した。反応完了次第、混合物を氷冷却水に注ぎ入れ、酢酸エチルを使用して抽出した。有機層を冷却ブライン溶液で洗浄して、粗生成物を得た。これを、水中で１０％のギ酸を使用したセライトによる逆相クロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、２．８４ｍｍｏｌ、３７．８３％収率）を薄灰色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ３７８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４９３】

ステップ５：
ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．９００ｇ、２．３８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（２７１．８９ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ、１８３．７１μＬ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、ジエチルエーテル（１００ｍＬ）で粉砕して、３－［［１－（４－ピペリジル）ピラゾール－３－イル］アミノ］ピペリジン－２，６－ジオン（０．９００ｇ、１．６１ｍｍｏｌ、６７．５１％収率）を黒色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２７８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４９４】

ステップ６：
３－（（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピペリジン－２，６－ジオン（１８０ｍｇ、６４９．０７μｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（１３９．２６ｍｇ、７１３．９７μｍｏｌ、１０４．７１μＬ）のＤＭＦ溶液（２ｍＬ）に、ＴＥＡ（５２５．４３ｍｇ、５．１９ｍｍｏｌ、７２３．７３μＬ）を添加した。この混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって示された反応体の完全な消費の後、反応物を水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）アセテート（１２０ｍｇ、２８８．９５μｍｏｌ、４４．５２％収率）を、さらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

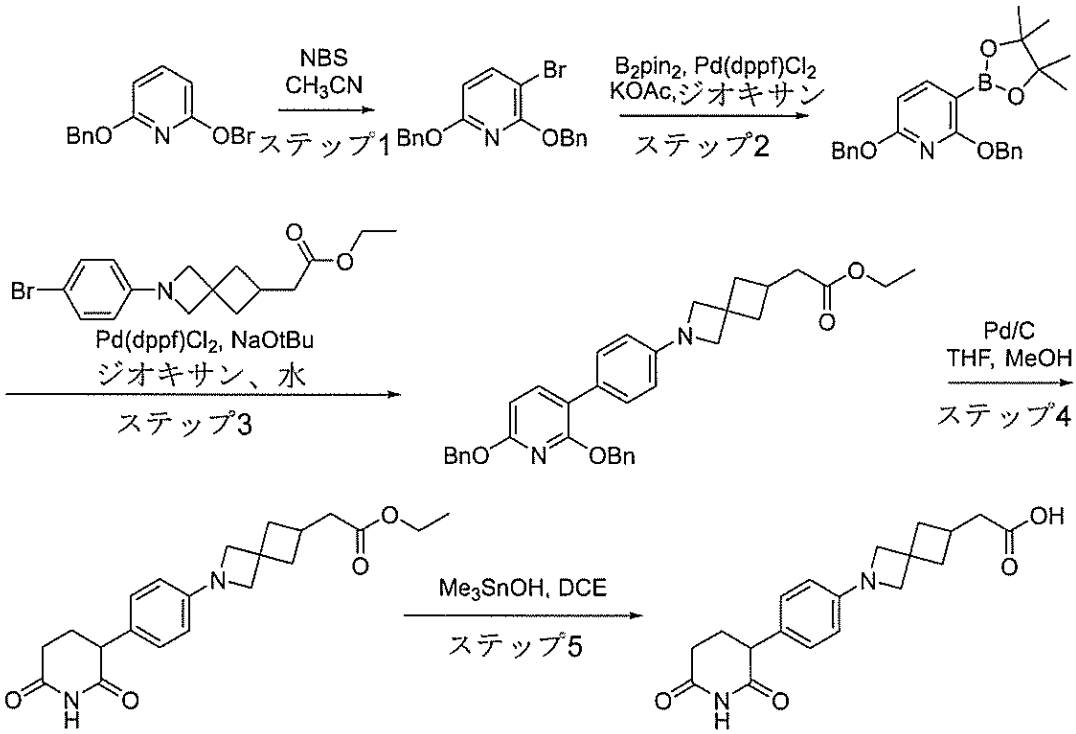
【０４９５】

ステップ７：
ｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［３－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］ピラゾール－１－イル］－１－ピペリジル］アセテート（１２０ｍｇ、３０６．５４μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１ｍＬ）に、ＨＣｌ（１２Ｍ、２５５．４５μＬ）を添加した。この混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって確認された反応体の完全な消費の後、反応混合物を真空中で濃縮した。化合物２－（４－（３－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）酢酸ＨＣｌ塩（１４０ｍｇ、３７６．５３μｍｏｌ、１２２．８３％収率）を、さらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３３６．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４９６】

２－［２－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］酢酸の合成

【化１０９】



【０４９７】

ステップ１：

撹拌した２，６－ジベンジルオキシピリジン（５７ｇ、１４４．７８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル溶液（５００ｍＬ）に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（２５．７７ｇ、１４４．７８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣによってモニタリングした。ＴＬＣによって示された出発材料の消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ、これをＥｔＯＡｃ（２×２５０ｍＬ）と水（１００ｍＬ）とに分配した。有機層をブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、２，６－ジベンジルオキシ－３－ブロモ－ピリジン（６０ｇ、９０．７５ｍｍｏｌ、６２．６８％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ２９２．２［Ｍ－Ｂｒ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４９８】

ステップ２：

撹拌した２，６－ジベンジルオキシ－３－ブロモ－ピリジン（３５ｇ、９４．５３ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３６．０１ｇ、１４１．８０ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（４００ｍＬ）に、酢酸カリウム（２７．８３ｇ、２８３．６０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気し、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄（３．８６ｇ、４．７３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をアルゴンで再び５分間脱気し、反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（Ｄａｖｉｓｉｌシリカ、５％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３０ｇ、３８．２１ｍｍｏｌ、

４０．４２％収率）を薄緑色のゴム状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４１８．５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４９９】

ステップ３：

撹拌したエチル２－［２－（４－ブロモフェニル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］アセテート（０．５ｇ、１．４８ｍｍｏｌ）を含む１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）の溶液に、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１４２．０６ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１５分間脱気した。次いで、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２１６．３３ｍｇ、２９５．６５μｍｏｌ）をゆっくりと添加し、反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより確認された反応完了の後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、５０℃の減圧下で濃縮した。得られた粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、０～３０％メタノール／ＤＣＭ）によって精製して、エチル２－［２－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）フェニル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］アセテート（０．３５ｇ、６０３．０８μｍｏｌ、４０．８０％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５４９．３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５００】

ステップ４：

撹拌したエチル２－［２－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）フェニル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］アセテート（０．２ｇ、３６４．５２μｍｏｌ）を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）及びエタノール（１０ｍＬ）の溶液に、１０％パラジウム炭素（１９３．９６ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をＬＣ－ＭＳによってモニタリングしながら室温で１６時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、次いで４５℃の減圧下で濃縮して、エチル２－［２－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］アセテート（０．２ｇ、３５５．３６μｍｏｌ、９７．４９％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３７１．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５０１】

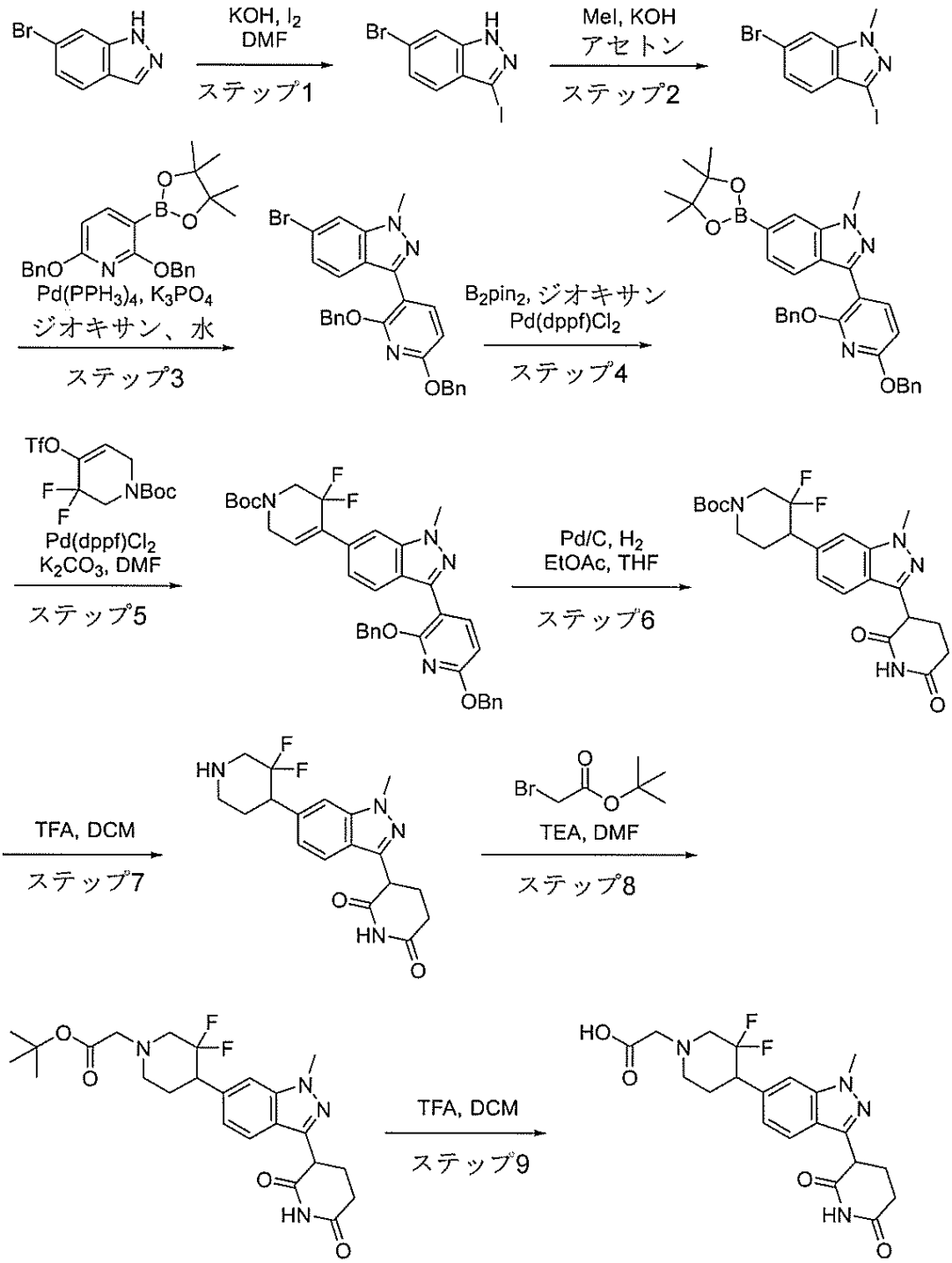
ステップ５：

撹拌したエチル２－［２－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］アセテート（０．１５ｇ、４０４．９２μｍｏｌ）のＤＣＥ溶液（２０ｍＬ）に、水酸化トリメチル錫（４３９．３１ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより確認された反応完了の後、反応混合物をＨＣｌジオキサン溶液（０．５ｍＬ）でクエンチし、５０℃の減圧下で濃縮して、２－［２－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］酢酸（０．２ｇ、２７７．９３μｍｏｌ、６８．６４％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３４３．４４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５０２】

２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，３－ジフルオロ－１－ピペリジル］酢酸の合成

【化１１０】



【０５０３】

ステップ１：

６－ブロモ－１Ｈ－インダゾール（１５ｇ、７６．１３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ懸濁液（１２０．００ｍＬ）に、ＫＯＨ（１０．２５ｇ、１８２．７１ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ１０分間かけて添加し、反応混合物を室温で１５分間撹拌した。ヨウ素（１９．６３ｇ、１５３．４７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物を、酢酸エチルと、飽和ＮａＣｌ水溶液及び飽和チオ硫酸ナトリウムの１：１混合物とに分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ

、減圧下で濃縮して、６－ブロモ－３－ヨード－１Ｈ－インダゾール（１９．５ｇ、５７．８８ｍｍｏｌ、７６．０３％収率）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３２３．１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５０４】

ステップ２：

窒素雰囲気下で室温下の撹拌した６－ブロモ－３－ヨード－１Ｈ－インダゾール（１９ｇ、５８．８４ｍｍｏｌ）のアセトン溶液（２００．１９ｍＬ）に対して。反応混合物を０℃に冷却し、次いで水酸化カリウム（４．９５ｇ、８８．２５ｍｍｏｌ）を添加し、同じ温度で維持した。反応混合物を３０分間にわたってこの温度で撹拌した。この反応混合物に、ヨードメタン（８．３５ｇ、５８．８４ｍｍｏｌ、３．６６ｍＬ）を滴加した。反応混合物を室温まで温め、次いで３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルで洗浄し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を精製して（６０～１２０メッシュシリカゲル、３０％酢酸エチル／ヘキサン）、６－ブロモ－３－ヨード－１－メチル－インダゾール（１０．５ｇ、２９．９９ｍｍｏｌ、５０．９７％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３３７．２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５０５】

ステップ３：

６－ブロモ－３－ヨード－１－メチル－インダゾール（３ｇ、８．９０ｍｍｏｌ）、２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（７．４３ｇ、１７．８１ｍｍｏｌ）を含む室温の１，４ジオキサン（８５ｍＬ）、水（３０ｍＬ）の溶液をアルゴンで１０分間脱気した。この反応混合物に、リン酸三カリウム（５．６７ｇ、２６．７１ｍｍｏｌ）及びパラジウム；トリフェニルホスファン（６１７．３０ｍｇ、５３４．２０μｍｏｌ）を同じ温度で添加した。反応混合物をアルゴンでさらに１０分間脱気し、次いで１１０℃で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル及び水で抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（Ｄａｖｉｓｉｌシリカ）によって精製して、６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（１．５ｇ、２．９２ｍｍｏｌ、３２．７５％収率）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　５００．４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５０６】

ステップ４：

撹拌した６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（１ｇ、２．００ｍｍｏｌ）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（５０７．４８ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）の１，４ジオキサン溶液（１０ｍＬ）に、酢酸カリウム（５８８．４０ｍｇ、６．００ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をアルゴンで５分間脱気し、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄（９７．９２ｍｇ、１１９．９１μｍｏｌ）を反応混合物に添加した。反応混合物をアルゴンで１分間脱気した後、これを９０℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、ベッドをジオキサンで洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｄａｖｉｓｉｌシリカ、４０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（０．９ｇ、１．５２ｍｍｏｌ、７５．９４％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　５４８．４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５０７】

ステップ５：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（３６９．００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）及び３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（０．５ｇ、９１３．３２μｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５ｍＬ）に、粒状炭酸カリウム（３７８．６９ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（４０．１０ｍｇ、５４．８０μｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンで１５分間にわたって室温で脱気し、次いで８５℃で３時間撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、ジクロロメタン（３×２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層をブライン溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、４５℃の減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（Ｄａｖｉｓｉｌシリカ、１０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，３－ジフルオロ－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、６８２．０９μｍｏｌ、７４．６８％収率）を黄色のゴム状液体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ６３９．９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５０８】

ステップ６：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，３－ジフルオロ－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（０．５１ｇ、７９８．５０μｍｏｌ）を含むＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）及びＴＨＦ（１０ｍＬ）の溶液を窒素ガスで１０分間脱気し、パラジウム炭素（９３４．７３ｍｇ、８．７８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を水素雰囲気（バルーン圧力）下にて室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、ＴＨＦ（５０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．３５ｇ、５５６．５３μｍｏｌ、６９．７０％収率）を無色のゴムとして得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４６３．４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５０９】

ステップ７：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．２２０ｇ、４７５．６９μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１０．４８ｍＬ）に、ＴＦＡ（２９６．００ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ、０．２ｍＬ）を０℃で添加し、撹拌を室温で４時間継続した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、溶媒を真空下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗製物をジエチルエーテル（１０ｍＬ）で粉砕し、生じた固体を濾過し、乾燥させて、３－［６－（３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（０．１８０ｇ、３２４．９４μｍｏｌ、６８．３１％収率）を灰色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３６３．４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５１０】

ステップ８：
３－［６－（３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（７５ｍｇ、２０６．９７μｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（４４．４１ｍｇ、２２７．６７μｍｏｌ、３３．３９μＬ）のＤＭＦ溶液（２ｍＬ）に、ＴＥＡ（１６７．５５ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、２３０

．７８μＬ）を添加した。この混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって確認された反応体の消費の後、混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１から１／１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）アセテート（５２ｍｇ、８７．３０μｍｏｌ、４２．１８％収率）を薄黄色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４７７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５１１】

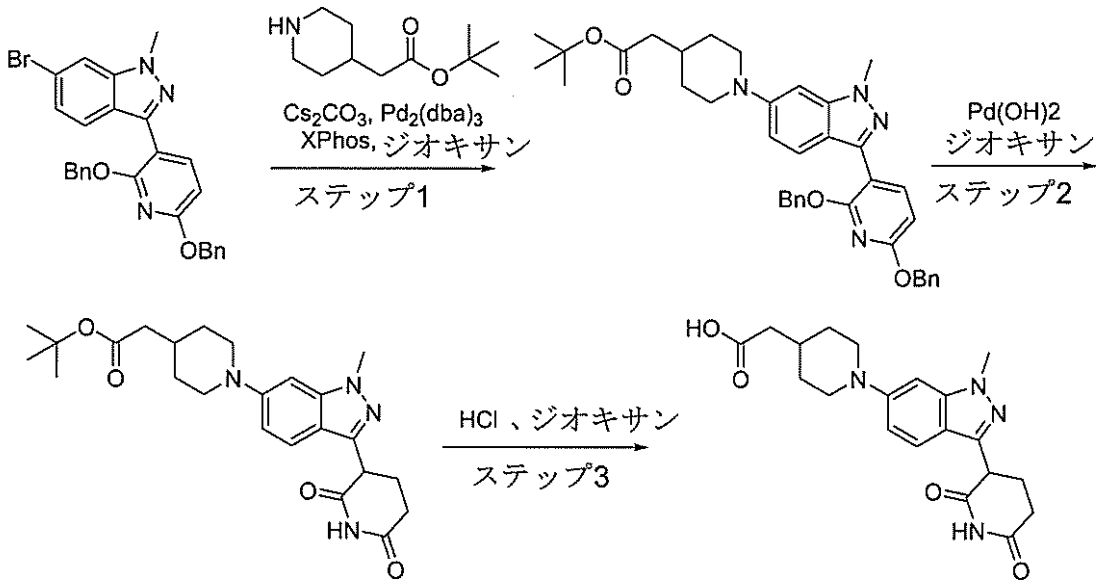
ステップ９：

窒素雰囲気下の撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，３－ジフルオロ－１－ピペリジル］アセテート（０．１３０ｇ、２７２．８１μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５ｍＬ）に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（３１１．０７ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ、２１０．１８μＬ）を０℃で添加し、次いでこの反応混合物を１時間にわたり２５℃で撹拌した。反応完了後、ＤＣＭを真空下で蒸発させた。粗物質をジエチルエーテルで粉砕して、２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，３－ジフルオロ－１－ピペリジル］酢酸（８８ｍｇ、１４８．６２μｍｏｌ、５４．４８％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４２１．８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５１２】

２－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］酢酸の合成

【化１１１】



【０５１３】

ステップ１：

密封チューブ内で、６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（２ｇ、３．６８ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（２０ｍＬ）に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（２０２．０４ｍｇ、２２０．６３μｍｏｌ）及びＸ－Ｐｈｏｓ（１７５．３０ｍｇ、３６７．７２μｍｏｌ）を添加し

た。得られた溶液を窒素ガスで２０分間パージし、次いで炭酸セシウム（３．５９ｇ、１１．０３ｍｍｏｌ）を添加した。密封した反応混合物を温度１００℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチル（２００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、４０％酢酸エチル及び６０％ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］アセテート（１．８２ｇ、２．３６ｍｍｏｌ、６４．１５％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ６１９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５１４】

ステップ２：

窒素ガスでパージした、撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］アセテート（２ｇ、３．２３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（３０ｍＬ）に、水酸化パラジウム炭素（２０重量％、５０％水）（１０．７８ｍｇ、７６．７３μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を水素雰囲気下にて室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチル（２００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して、生成物ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］アセテート（１．４ｇ、３．０３ｍｍｏｌ、９３．８０％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５１５】

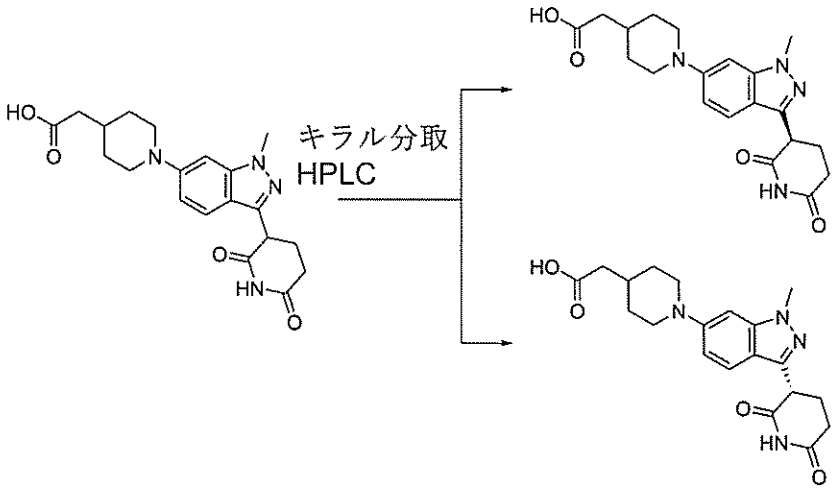
ステップ３：

０℃に冷却した、撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］アセテート（１．４ｇ、３．０３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（２０ｍＬ）に、４．０Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（７５７．９４ｍｍｏｌ）を滴加し、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物を直接濃縮し、ヘキサン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて、生成物２－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］酢酸ＨＣｌ塩（１．２５ｇ、２．５８ｍｍｏｌ、８５．２２％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３８５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５１６】

２－［１－［３－［（３Ｒ）－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］酢酸及び２－［１－［３－［（３Ｓ）－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］酢酸の合成

【化１１２】



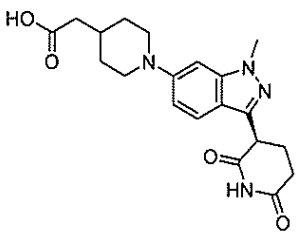
以下の方法を使用して、順相キラル分取ＨＰＬＣによる２－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］酢酸（５００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）のキラル分離によって、２－［１－［３－［（３Ｒ）－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］酢酸（１２０ｍｇ、３０５．１０μｍｏｌ、２３．４６％収率）及び２－［１－［３－［（３Ｓ）－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］酢酸（１００ｍｇ、２５８．５９μｍｏｌ、１９．８８％収率）を得た。

【０５１７】

カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ（２５０×２１ｍｍ）５μ
移動相：ＤＣＭ／ＩＰＡ：６０／４０
流量：１８ｍｌ／分
実行時間：１８．０分
波長：２５０ｎｍ
溶解性：ＤＣＭ＋ＴＦＥ

【０５１８】

【化１１３】

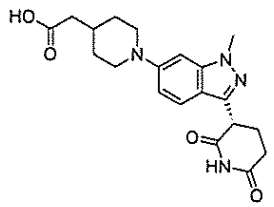


２－［１－［３－［（３Ｒ）－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］酢酸
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．１０（ｂｓ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｂｓ，１Ｈ），４．２６－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７７－２．６

８（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，３Ｈ），１．８４－１．７６（ｍ，３Ｈ），１．３５－１．３３（ｍ，２Ｈ）．

【０５１９】

【化１１４】



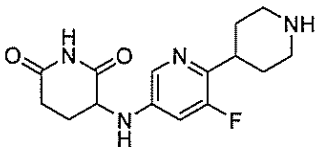
２－［１－［３－［（３Ｓ）－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］酢酸

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．１０（ｂｓ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｂｓ，１Ｈ），４．２６－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．７７－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．７７－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，３Ｈ），１．８４－１．７６（ｍ，３Ｈ），１．３５－１．３３（ｍ，２Ｈ）．

【０５２０】

３－（（５－フルオロ－６－（ピペリジン－４－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）ピペリジン－２，６－ジオン

【化１１５】

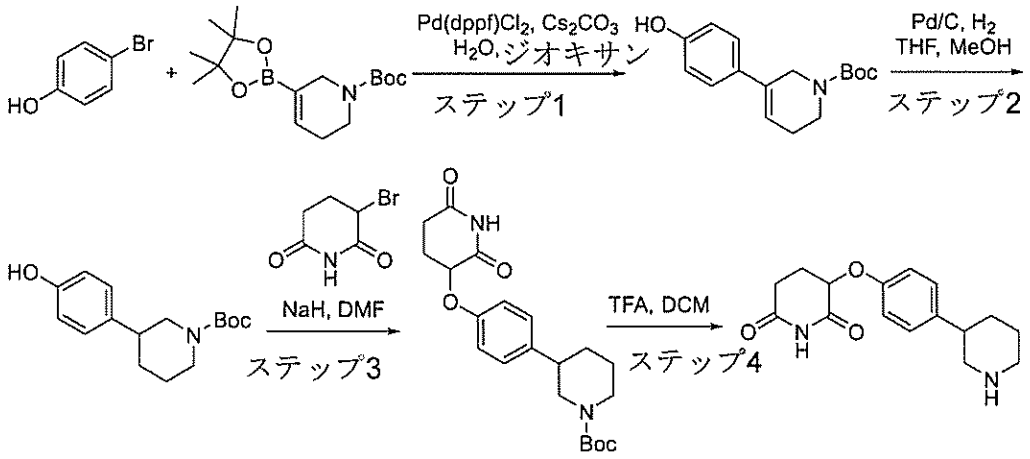


この化合物は、ＷＯ２０２１／１２７５６１Ａ１の７０６頁に記載の方法に従って調製した。

【０５２１】

３－［４－（３－ピペリジル）フェノキシ］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化１１６】



【０５２２】

ステップ１：

撹拌した４－ブロモフェノール（５ｇ、２８．９０ｍｍｏｌ）を含む水（２ｍＬ）及びジオキサン（２５ｍＬ）の溶液に、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－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８．９４ｇ、２８．９０ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（２８．２５ｇ、８６．７０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気した後、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）のジクロロメタン複合体（１．８９ｇ、２．３１ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を室温に冷却し、短いセライトベッドに通して濾過した。濾液を酢酸エチル（２×１５０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、０～３０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル５－（４－ヒドロキシフェニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．５ｇ、１４．３８ｍｍｏｌ、４９．７６％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ２７４．３２［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０５２３】

ステップ２：

丸底フラスコ内で、撹拌したｔｅｒｔ－ブチル５－（４－ヒドロキシフェニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、９．０８ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）、メタノール（１０ｍＬ）の溶液に、１０％パラジウム炭素（ウェット）（２．５０ｇ、２３．４９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を水素雰囲気下にて２５℃で１６時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、１０％メタノール及びジクロロメタン（７０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮することで、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－ヒドロキシフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．４ｇ、７．７０ｍｍｏｌ、８４．８２％収率）が得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ２７５．８１［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０５２４】

ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル３－（４－ヒドロキシフェニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、７．２１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５０ｍＬ）に、水素化ナトリウム（ミネラルオイル中６０％の分散液）（９０４．２５ｍｇ、２１．６３ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと添加した。次いでこれを室温で１時間撹拌し、その後、３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（４．１５ｇ、２１．６３ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと添加した。反

応物を室温でさらに６時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を氷水（１５容量）でクエンチし、酢酸エチル（３×３０容量）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗化合物を逆相カラムクロマトグラフィー（Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ　Ｃ１８　８０ｇ、水／ＡＣＮ中で０～６０％の０．０５％重炭酸アンモニウム）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）オキシ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、２．０１ｍｍｏｌ、２７．８５％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ES^-）：ｍ／ｚ　３８７．３７［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０５２５】

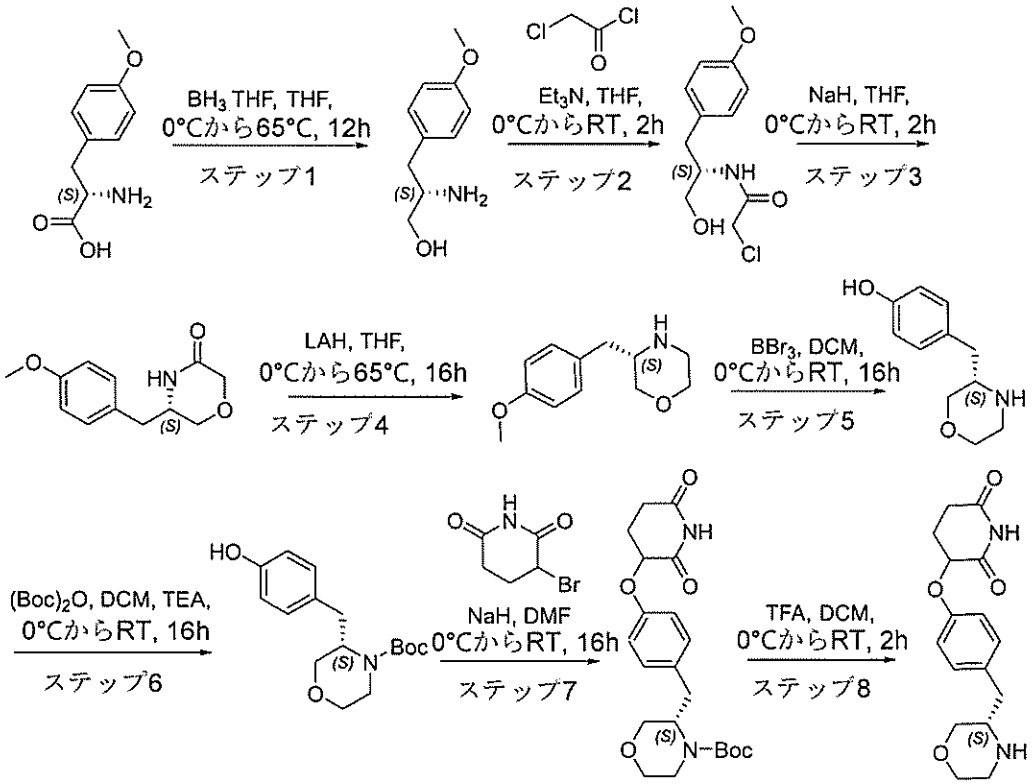
ステップ４：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル３－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）オキシ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．０５０ｇ、１２８．７１μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（３．８６ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１４．６８ｍｇ、１２８．７１μｍｏｌ、９．９２μＬ）を添加し、室温で３時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をジエチルエーテルで粉砕して、３－［４－（３－ピペリジル）フェノキシ］ピペリジン－２，６－ジオン（０．０４ｇ、９４．４４μｍｏｌ、７３．３７％収率、ＴＦＡ塩）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ　２８９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５２６】

３－［４－［［（３Ｓ）－モルホリン－３－イル］メチル］フェノキシ］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化１１７】



【０５２７】

ステップ１：

撹拌した（Ｓ）－２－アミノ－３－（４－メトキシフェニル）プロパン酸（４０．０ｇ、２０４．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（６０９．８ｍＬ）を０℃に冷却し、ボラン；テト

ラヒドロフラン（１Ｍ、１．０２Ｌ）を滴加した。添加後、反応混合物を６５℃で１２時間撹拌させた。反応完了後、反応混合物を０℃のメタノールで希釈した。混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液（２００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ中１０％のメタノール（３×２５０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させることで粗生成物が得られ、これをジエチルエーテル（２００ｍＬ）で粉砕して、（Ｓ）－２－アミノ－３－（４－メトキシフェニル）プロパン－１－オール（１８．５ｇ、９８．０７ｍｍｏｌ、４７．８６％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ １８２．３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５２８】

ステップ２：

撹拌した（Ｓ）－２－アミノ－３－（４－メトキシフェニル）プロパン－１－オール（１８．５、１０２．０８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（８００ｍＬ）を０℃に冷却した後、ＴＥＡ（３０．９９ｇ、６０６．２４ｍｍｏｌ、４２．６８ｍＬ）及び塩化クロロアセチル、９８％（１１．５３ｇ、１０２．０８ｍｍｏｌ、８．１４ｍＬ）を滴加した。反応物を室温で２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ、これをジエチルエーテル（１００ｍＬ）で粉砕して、（Ｓ）－２－クロロ－Ｎ－（１－ヒドロキシ－３－（４－メトキシフェニル）プロパン－２－イル）アセトアミド（４）（２６ｇ、３０．１ｍｍｏｌ、２９．４９％収率）をオレンジ色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{-}$）：ｍ／ｚ ２５６．３３［Ｍ－Ｈ］$^{-}$

【０５２９】

ステップ３：

撹拌した（Ｓ）－２－クロロ－Ｎ－（１－ヒドロキシ－３－（４－メトキシフェニル）プロパン－２－イル）アセトアミド（１８．０ｇ、６９．８５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（７００ｍＬ）に、水素化ナトリウム（ミネラルオイル中６０％の分散液）（４．８２ｇ、２０９．５４ｍｍｏｌ）を１０分間かけて少量ずつ０℃で添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を冷水（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで粗生成物（１９ｇ）が得られ、これを、ｐｅｔエーテル中５０％の酢酸エチルを溶離剤として使用したカラムクロマトグラフィー（Ｄａｖｉｓｉｌ－シリカ）によって精製して、（Ｓ）－５－（４－メトキシベンジル）モルホリン－３－オン（９．５ｇ、４２．９４ｍｍｏｌ、６１．４８％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ２２２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５３０】

ステップ４：

撹拌した（Ｓ）－５－（４－メトキシベンジル）モルホリン－３－オン（９．５ｇ、４２．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２００ｍＬ）を０℃に冷却し、水素化アルミニウムリチウム（２Ｍ、１５０．２８ｍＬ）を滴加した。反応混合物を室温で１０分間撹拌し、次いで６５℃で１６時間加熱した。反応完了後、反応混合物を冷たい飽和塩化アンモニウム水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで粗生成物（１３ｇ）が得られ、これをジエチルエーテルで粉砕して、（Ｓ）－３－（４－メトキシベンジル）モルホリン（９．０ｇ、３７．３８ｍｍｏｌ、８６．０５％収率）をゴム状の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ２０８．２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５３１】

ステップ５：

撹拌した（Ｓ）－３－（４－メトキシベンジル）モルホリン（９．０ｇ、４３．４２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２５０ｍＬ）に、トリブロモボラン（１Ｍ、２１９．１７ｍＬ）を０℃で滴加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物をｐＨ＝８になるまで０℃の冷たい飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）でクエンチした。塩基性混合物をＤＣＭ中１０％のメタノール（３×２００ｍＬ）で抽出した。有機層

を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをジエチルエーテル（１００ｍＬ）で粉砕して、（Ｓ）－４－（モルホリン－３－イルメチル）フェノール（７）（９．０ｇ、３９．３ｍｍｏｌ、３９．３０％収率）を褐色でゴム状の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ １９４．２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５３２】

ステップ６：

撹拌した（Ｓ）－４－（モルホリン－３－イルメチル）フェノール（９．０ｇ、４６．５７ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（２００ｍＬ）及びＴＥＡ（７．０７ｇ、６９．８６ｍｍｏｌ、９．７４ｍＬ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（１０．１６ｇ、４６．５７ｍｍｏｌ、１０．６９ｍＬ）を０℃で滴加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を冷水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３×２００ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗油状物を得た。得られた粗製物を、ｐｅｔエーテル中で３０％の酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィー（Ｄａｖｉｓｉｌ－シリカ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（４－ヒドロキシベンジル）モルホリン－４－カルボキシレート（７．０ｇ、２３．０６ｍｍｏｌ、４９．５％収率）を無色でゴム状の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ２９２．７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５３３】

ステップ７：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（４－ヒドロキシベンジル）モルホリン－４－カルボキシレート（７．０ｇ、２３．８６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２５ｍＬ）に、水素化ナトリウム（ミネラルオイル中６０％の分散液（１．３７ｇ、５９．６５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を０℃で３０分間撹拌した。３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（６．８７ｇ、３５．７９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２８℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を冷たい飽和塩化アンモニウム水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、反応混合物を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで粗生成物（１０ｇ）が得られ、これを、ｐｅｔエーテル中３０％の酢酸エチルを溶離剤として使用したカラムクロマトグラフィー（Ｄａｖｉｓｉｌ－シリカ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）オキシ）ベンジル）モルホリン－４－カルボキシレート（５．３３ｇ、１３．０９ｍｍｏｌ、５４．８６％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{-}$）：ｍ／ｚ ４０３．３１［Ｍ－Ｈ］$^{-}$

【０５３４】

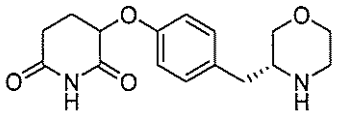
ステップ８：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）オキシ）ベンジル）モルホリン－４－カルボキシレート（１．０ｇ、２．４７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２０ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸、９９％（５．６４ｇ、４９．４５ｍｍｏｌ、３．８１ｍＬ）を０℃で滴加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物（１ｇ）を得て、これをｐｅｔエーテル（５０ｍＬ）及びペンタン（５０ｍＬ）で粉砕して、３－［４－［［（３Ｓ）－モルホリン－３－イル］メチル］フェノキシ］ピペリジン－２，６－ジオン（０．８ｇ、７０４．２２μｍｏｌ、２８．４８％収率、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ３０５．３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５３５】

３－［４－［［（３Ｒ）－モルホリン－３－イル］メチル］フェノキシ］ピペリジン－２，６－ジオン

【化１１８】

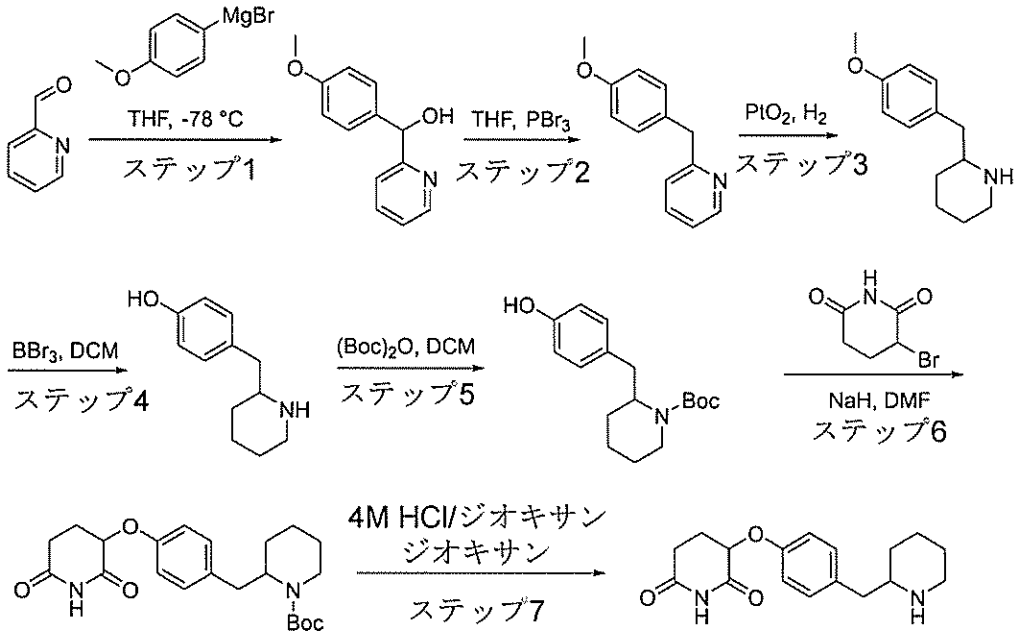


この化合物は、実質的に３－［４－［［（３Ｓ）－モルホリン－３－イル］メチル］フェノキシ］ピペリジン－２，６－ジオンの合成に従い、（２Ｒ）－２－アミノ－３－（４－メトキシフェニル）プロパン酸を出発材料として使用して調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　３０５．１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５３６】

３－［４－（２－ピペリジルメチル）フェノキシ］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化１１９】



【０５３７】

ステップ１：

ピリジン－２－カルバルデヒド（２５ｇ、２３３．４１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（５００ｍＬ）に、ブロモ－（４－メトキシフェニル）マグネシウム（１Ｍ、３５０．１１ｍＬ、３５０ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（５００ｍＬ）の添加によりクエンチし、次いで酢酸エチル（２×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。混合物を真空中で濃縮し、ペンタンで粉砕することで、（４－メトキシフェニル）－（２－ピリジル）メタノール（３５ｇ、１３９．６６ｍｍｏｌ、５９．８４％収率）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　２３８．１８［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

【０５３８】

ステップ２：

（４－メトキシフェニル）－（２－ピリジル）メタノール（３５ｇ、１６２．６０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ混合物（５００ｍＬ）に、三臭化リン（１３２．０５ｇ、４８７．８１ｍｍｏｌ、４５．８５ｍＬ）を添加した。この混合物を室温で０．５時間撹拌し、次いで８

０℃で４時間加熱した。反応完了後、氷水浴で冷却した後、反応物を水の添加によりクエンチした。飽和炭酸ナトリウムの添加によって混合物のｐＨを１１に調整し、次いでこの混合物を酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。この粗物質を、１００～２００メッシュシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ＡｃＯＥｔ＝３：１）によって精製することで、２－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピリジン（１８ｇ、６５．３８ｍｍｏｌ、４０．２１％収率）が淡黄色の油状物として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２００．１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５３９】

ステップ３：

撹拌した２－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピリジン（１８ｇ、９０．３４ｍｍｏｌ）の酢酸溶液（１８０ｍＬ）に、二酸化白金（２．０５ｇ、９．０３ｍｍｏｌ）を添加し、Ｐａｒｒシェーカーにおいて３０ｐｓｉで４８時間にわたって水素化した。反応完了後、反応混合物をセライトに通して濾過し、セライトベッドを酢酸エチル（５００ｍＬ）で洗浄し、濃縮して、粗化合物２－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピペリジン（１８ｇ、７５．９３ｍｍｏｌ、８４．０５％収率）を淡褐色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２０６．１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５４０】

ステップ４：

撹拌した２－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピペリジン（９ｇ、４３．８４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（９０ｍＬ）に、トリブロモボラン（１．０Ｍ、８７．６８ｍＬ）を室温で添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。出発材料が消費された後、反応混合物を０℃のメタノールでクエンチし、３０分間撹拌した。次いでこれを濃縮することで粗製物が得られ、これをセライトでスラリー化し、逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ＦＡ水溶液：ＡＣＮ、８０ｇ Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ Ｃ１８）によって精製し、濃縮して、４－（２－ピペリジルメチル）フェノール（４．５ｇ、１９．２９ｍｍｏｌ、４４．０１％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ １９２．３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５４１】

ステップ５：

撹拌した４－（２－ピペリジルメチル）フェノール（４．５ｇ、２３．５３ｍｍｏｌ）を含むメタノール（５ｍＬ）、ＤＣＭ（４０ｍＬ）の溶液に、トリエチルアミン（１１．９０ｇ、１１７．６４ｍｍｏｌ、１６．４０ｍＬ）を０℃で添加し、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（６．１６ｇ、２８．２３ｍｍｏｌ、６．４８ｍＬ）を添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。出発材料が消費された後、混合物を飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（１００ｍＬ×２）で抽出し、濃縮することで粗製物が得られ、これをジエチルエーテルで粉砕して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－ヒドロキシフェニル）メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３．２ｇ）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ２９０．３４［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０５４２】

ステップ６：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［（４－ヒドロキシフェニル）メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５．７ｇ、１９．５６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３０ｍＬ）に、水素化ナトリウム（ミネラルオイル中６０％の分散液）（１．１２ｇ、４８．９０ｍｍｏｌ）をゆっくりと０℃で添加し、反応物を室温で３０～４０分間撹拌した。次いで、反応混合物を０℃に冷却し、３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（５．６３ｇ、２９．３４ｍｍｏｌ）をロット毎にゆっくりと添加し、室温で１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を氷冷飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、酢酸エチル（２×２００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣を、ｐｅｔエーテル中４０％のＥｔＯＡｃを溶離剤として使用したカラムクロマトグラフィー

（Ｄａｖｉｓｉｌ－シリカ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）オキシ］フェニル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５．０７ｇ、１２．２５ｍｍｏｌ、６２．６３％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ３４７．３２［Ｍ－^{t}Ｂｕ＋Ｈ］$^{+}$

【０５４３】

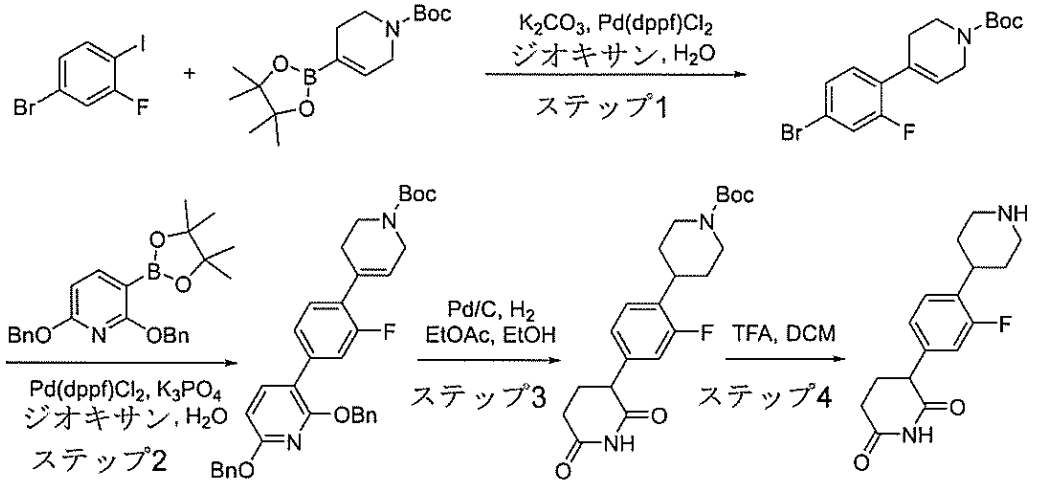
ステップ７：

ｔｅｒｔ－ブチル２－［［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）オキシ］フェニル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（８ｍＬ）に、４Ｍ ＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）を０℃で添加し、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮することで粗生成物が得られ、これをジエチルエーテル（８０ｍＬ）で粉砕して、３－［４－（２－ピペリジルメチル）フェノキシ］ピペリジン－２，６－ジオン（４５０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、７６．１９％収率、ＨＣｌ塩）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{-}$）：ｍ／ｚ ３０３．２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５４４】

３－（３－フルオロ－４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化１２０】



【０５４５】

ステップ１：

４－ブロモ－２－フルオロ－１－ヨード－ベンゼン（１０．０ｇ、３３．２３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１０．２８ｇ、３３．２３ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（９１８．５８μＬ）ｍＬ）及び水（３６７．４３μＬ）の溶液に、炭酸カリウム（１３．７８ｇ、９９．７０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気し、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（２．４３ｇ、３．３２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンでさらに５分間脱気し、１００℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を真空中で濃縮することで粗生成物が得られ、これを、Ｄａｖｉｓｉｌシリカ、及び溶離剤としてのｐｅｔエーテル中７％の酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－２－フルオロ－フェニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（６．５ｇ、１８．２５ｍｍｏｌ、５４．９０％収率）を無色の半固体として得た。

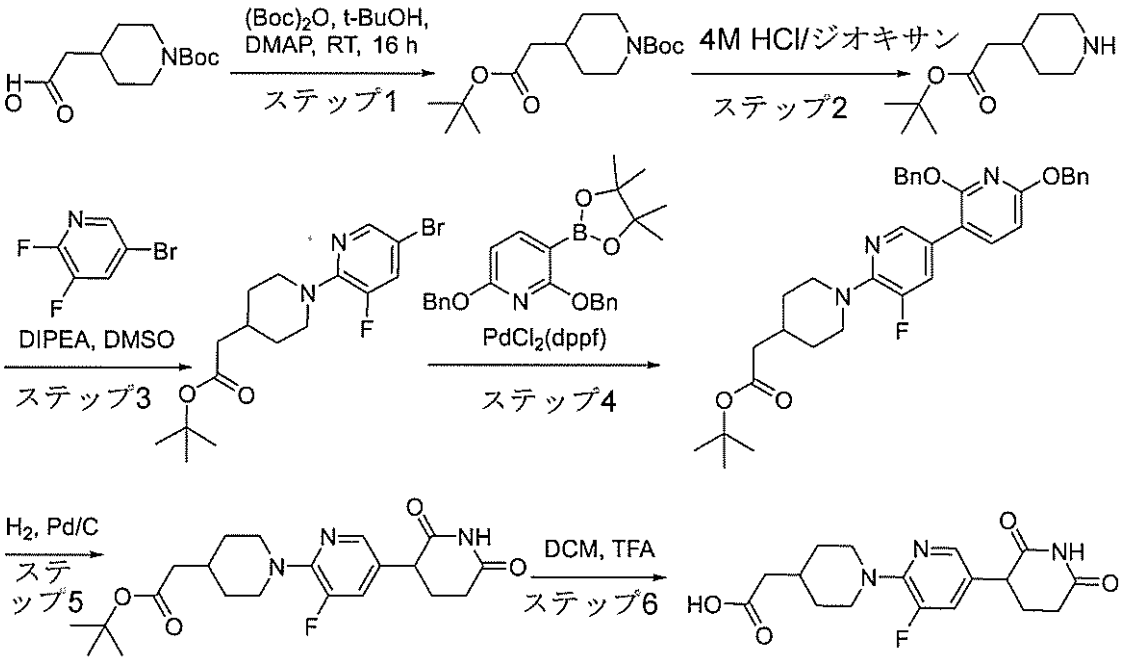
【０５４６】
ステップ２：
ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－２－フルオロ－フェニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．０ｇ、８．４２ｍｍｏｌ）及び２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（５．２７ｇ、１２．６３ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（２４ｍＬ）及び水（６ｍＬ）の溶液に、無水三塩基性リン酸カリウム（５．３６ｇ、２５．２６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気し、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（６１６．２１ｍｇ、８４２．１５μｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンでさらに５分間脱気し、次いで１００℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を真空中で濃縮することで粗生成物が得られ、これを、Ｄａｖｉｓｉｌシリカ、及び溶離剤としてのｐｅｔエーテル中５％の酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－フルオロ－フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．２５ｇ、２．７６ｍｍｏｌ、３２．７２％収率）を無色の半固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５４７】
ステップ３：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－フルオロ－フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、３．５３ｍｍｏｌ）を含むエタノール（１０ｍＬ）及び酢酸エチル（１０ｍＬ）の溶液に、１０％パラジウム炭素（４ｇ）を室温で添加した。反応混合物を水素雰囲気（バルーン）下で１６時間撹拌した。その後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチル（３０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－フルオロ－フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、２．０８ｍｍｏｌ、５９．０７％収率）を褐色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３８９［Ｍ－Ｈ］$^-$

【０５４８】
ステップ４：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－フルオロ－フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、２．５６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（２．９６ｇ、２５．９６ｍｍｏｌ、２ｍＬ）を添加し、４時間にわたり０～２５℃で撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗化合物を得て、これをジエチルエーテルで洗浄して、３－［３－フルオロ－４－（４－ピペリジル）フェニル］ピペリジン－２，６－ジオン（０．９ｇ、１．９６ｍｍｏｌ、７６．４８％収率、ＴＦＡ塩）を灰色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５４９】
２－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］酢酸の合成

【化１２１】



【０５５０】

ステップ１：

撹拌した２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）酢酸（５０ｇ、２０５．５１ｍｍｏｌ）のｔｅｒｔ－ブチルアルコール溶液（５００ｍＬ）に、ＤＭＡＰ（２．５１ｇ、２０．５５ｍｍｏｌ）及びジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（５３．８２ｇ、２４６．６１ｍｍｏｌ、５６．６０ｍＬ）をN_2雰囲気下で１０分間かけて０℃で滴加した。得られた反応混合物を室温で１６時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、余剰のｔｅｒｔ－ブチルアルコールを真空下で蒸発させ、残渣を水（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２００ｍＬ）、ブライン溶液（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧下で濃縮した。ｐｅｔエーテル中で０～１０％％のＥｔＯＡｃを溶離剤として使用したシリカゲル（１００～２００メッシュ）でのカラムクロマトグラフィーによって粗化合物を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソ－エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３５ｇ、１１１．０５ｍｍｏｌ、５４．０４％収率）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ３．８９ （ｄ，Ｊ ＝ １３．６Ｈｚ， ２Ｈ），２．６７ （ｓ，２Ｈ），２．１２（ｄ，Ｊ ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７７（ｍ，１Ｈ），１．５５ （ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，１８Ｈ），０．９９ （ｍ，２Ｈ）．

【０５５１】

ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソ－エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２０ｇ、６６．８０ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（７２５．２５ｍＬ）に、４．０Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（８３．５０ｍＬ）を０℃で１５分間かけて滴加し、得られた混合物を５時間にわたり０℃で撹拌した。出発材料の完了後、余剰のジオキサンを蒸発させて固形化合物を得て、これをジエチルエーテル（５０ｍＬ）で粉砕して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ピペリジル）アセテート（１２ｇ、４８．３６ｍｍｏｌ、７２．３９％収率、ＨＣｌ塩）を得た。^{1}ＨＮＭＲ （４００ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．８７ （ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ， １Ｈ），３．２１ （ｍ，２Ｈ），２．８４（ｍ， ２Ｈ），２．１７ （ｍ，２Ｈ），１．９２（ｍ， １Ｈ），１

．７７（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｍ，１０Ｈ）．

【０５５２】

ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ピペリジル）アセテート（３ｇ、１２．７３ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）及び５－ブロモ－２，３－ジフルオロ－ピリジン（２．４７ｇ、１２．７３ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（１３．１５ｍＬ）に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８．２２ｇ、６３．６３ｍｍｏｌ、１１．０８ｍＬ）を１２０℃で滴加し、４時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を氷冷水（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この粗生成物を、ｐｅｔエーテル中０～１５％のＥｔＯＡｃを溶離剤として使用したシリカゲル（１００～２００メッシュ）でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（５－ブロモ－３－フルオロ－２－ピリジル）－４－ピペリジル］アセテート（３ｇ、７．６７ｍｍｏｌ、６０．３１％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３７３．５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５５３】

ステップ４：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（５－ブロモ－３－フルオロ－２－ピリジル）－４－ピペリジル］アセテート（３ｇ、８．０４ｍｍｏｌ）及び２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５－トリメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３．２４ｇ、８．０４ｍｍｏｌ）を含む水（５ｍＬ）及びジオキサン（２５ｍＬ）の混合溶液に、炭酸セシウム（７．８６ｇ、２４．１１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をアルゴンで１５分間脱気した後、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（５８９．５３ｍｇ、８０２．９６μｍｏｌ）を反応物に添加し、８０℃で１６時間加熱した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで粗製物が得られ、これを、ヘキサン中５～１０％の酢酸エチルを溶離剤として使用したシリカゲル（１００～２００メッシュ）でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］アセテート（２ｇ、３．０５ｍｍｏｌ、３７．９４％収率）を黄色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５８４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５５４】

ステップ５：

ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］アセテート（２ｇ、３．４３ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（２０ｍＬ）に、１０％パラジウム炭素（１．４６ｇ、１３．７１ｍｍｏｌ、５０％ウェット）を添加し、得られた混合物をH_2（バルーン圧力）で水素化し、室温で１６時間にわたり勢いよく撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮し、高真空で乾燥させて粗化合物を得て、これをジエチルエーテル（１０ｍＬ）での粉砕によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］アセテート８（８００ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ、５５．２８％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４０６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５５５】

ステップ６：

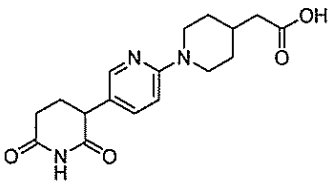
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］アセテート（０．３００ｇ、７３９．

９０μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１．６２ｍＬ）を０℃に冷却し、ＴＦＡ（８４３．６５ｍｇ、７．４０ｍｍｏｌ、５７０．０４μＬ）を５分間かけて添加し、その後、室温で５時間撹拌した。出発材料が消費された後、反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエン（１０ｍＬ）と共蒸留した。粗生成物をジエチルエーテル（２×１０ｍＬ）で粉砕して、２－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］酢酸（０．２５０ｇ、４９２．９５μｍｏｌ、６６．６２％収率、ＴＦＡ塩）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ ３５０．５０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５５６】

２－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］－４－ピペリジル］酢酸

【化１２２】



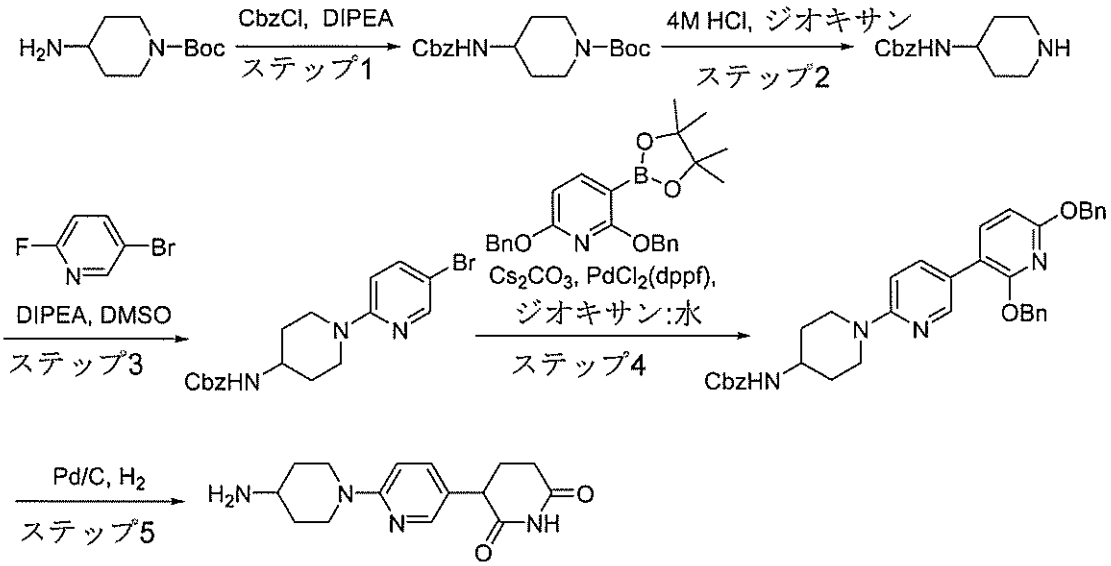
【０５５７】

この化合物は、実質的に２－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］酢酸の合成に従い、ステップ３で５－ブロモ－２，３－ジフルオロピリジンの代わりに５－ブロモ－２－フルオロピリジンを使用して調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ ３３２．３５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５５７】

３－［６－（４－アミノ－１－ピペリジル）－３－ピリジル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化１２３】



【０５５８】

ステップ１：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシレート（５ｇ、２４．９７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１００ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（９．６８ｇ、７４．９０

ｍｍｏｌ、１３．０５ｍＬ）、ベンジルカルボノクロリデート（５．１１ｇ、２９．９６ｍｍｏｌ、４．２６ｍＬ）を０℃で添加した。反応混合物を２５℃の室温で１６時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を重炭酸ナトリウム溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗生成物を、１００～２００メッシュシリカゲル、及び溶離剤としてのｐｅｔエーテル中１０～１００％の酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（８．５ｇ、２１．６１ｍｍｏｌ、８６．５４％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２３５．１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５５９】

ステップ２：

ｔｅｒｔ－ブチル４－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（８．５ｇ、２５．４２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（８０ｍＬ）に、４．０Ｍ ＨＣｌ／ジオキサン（８５ｍＬ）を０℃で５分間かけて添加し、その後、室温で２時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエン（１０ｍＬ）及びジエチルエーテル（２０×５ｍＬ）と共蒸留して、ベンジルＮ－（４－ピペリジル）カルバメート３（５．５ｇ、１９．９１ｍｍｏｌ、７８．３２％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２３５．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５６０】

ステップ３：

撹拌したベンジルＮ－（４－ピペリジル）カルバメート（３．３８ｇ、１２．５０ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）及び５－ブロモ－２－フルオロ－ピリジン（２ｇ、１１．３６ｍｍｏｌ、１．１７ｍＬ）のＤＭＳＯ溶液（１５ｍＬ）に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．４１ｇ、３４．０９ｍｍｏｌ、５．９４ｍＬ）を添加した。反応物を８０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を氷冷水（５０ｍＬ）によって希釈し、２０分間撹拌した。得られた固体を真空下で濾過して、ベンジルＮ－［１－（５－ブロモ－２－ピリジル）－４－ピペリジル］カルバメート（３．３ｇ、７．８６ｍｍｏｌ、６９．２０％収率）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３９０．５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５６１】

ステップ４：

Ｎ－［１－（５－ブロモ－２－ピリジル）－４－ピペリジル］カルバメート（１ｇ、２．５６ｍｍｏｌ）及び２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジンを含むジオキサン（７．５ｍＬ）及び水（２．５ｍＬ）の混合溶液に、炭酸セシウム（２．５０ｇ、７．６９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気し、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）ＤＣＭ（３１３．８７ｍｇ、３８４．３５μｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１０～２０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、ベンジルＮ－［１－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］－４－ピペリジル］カルバメート（１ｇ、１．３８ｍｍｏｌ、５３．９２％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ６０１．６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５６２】

ステップ５：

撹拌したベンジルＮ－［１－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］－４－ピペリジル］カルバメート（１．２５ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）を含む酢酸エチル（１５ｍＬ）、ＴＨＦ（３ｍＬ）及びエタノール（２ｍＬ）の混合溶液に、１０％パラジウム炭素（２．５ｇ、２３．４９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、得られた混合

物を室温の水素雰囲気（バルーン）下で１６時間にわたって勢いよく撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、高真空下で乾燥させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製して、３－［６－（４－アミノ－１－ピペリジル）－３－ピリジル］ピペリジン－２，６－ジオン（０．２５ｇ、０．８６ｍｍｏｌ、４１％収率）を得た。

【０５６３】

分取ＨＰＬＣ法：

カラム：ＫＩＮＥＴＥＸ　Ｃ１８　５μｍ（２１．２×２５０ｍｍ）

移動相（Ａ）：５ｍＭ酢酸アンモニウム／H_2O

移動相（Ｂ）：１００％アセトニトリル

流量：１８ｍＬ／分

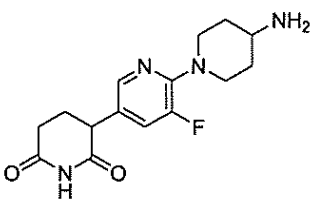
グラジエント（時間％Ｂ）：０／２、３／２、１０／２０、１２／２０、１２．１／１００、１６／１００、１６．１／２、１８／２

ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　２８９．１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５６４】

３－［６－（４－アミノ－１－ピペリジル）－５－フルオロ－３－ピリジル］ピペリジン－２，６－ジオン

【化１２４】

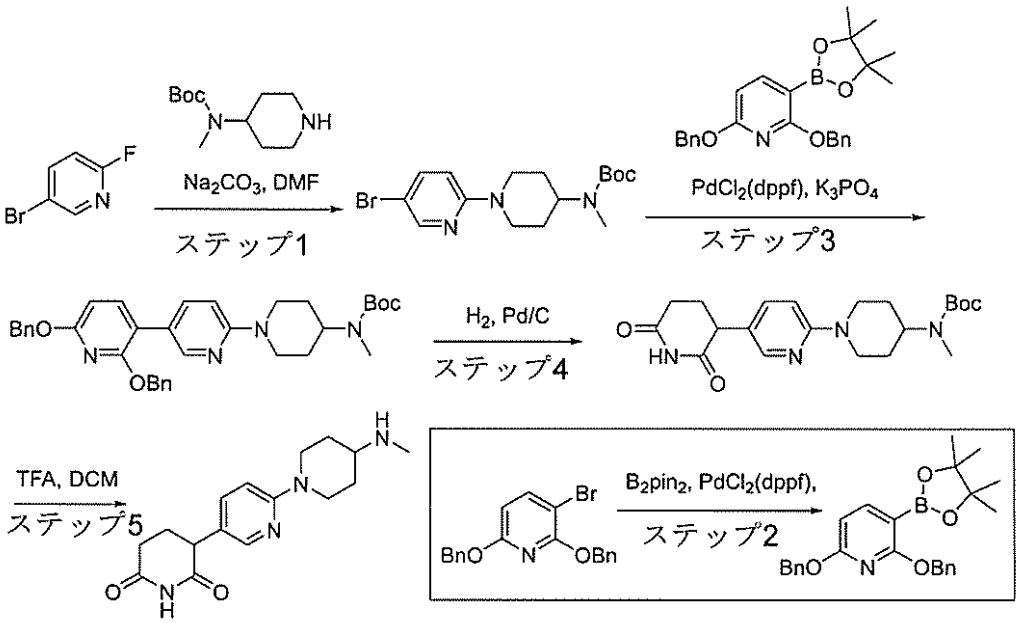


この化合物は、実質的に３－［６－（４－アミノ－１－ピペリジル）－３－ピリジル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成に従い、ステップ３で５－ブロモ－２－フルオロ－ピリジンの代わりに５－ブロモ－２，３－ジフルオロ－ピリジンを使用して調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　３０７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５６５】

３－［６－［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］－３－ピリジル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化１２５】



【０５６６】

ステップ１：

１０ｍＬのマイクロウェーブバイアルに、５－ブロモ－２－フルオロ－ピリジン（２ｇ、１１．３６ｍｍｏｌ、１．１７ｍＬ）、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－（４－ピペリジル）カルバメート（２．５６ｇ、１１．９３ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（３．０１ｇ、２８．４１ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ（３０．６０ｍＬ）を投入した。反応バイアルを密封し、混合物を１００℃のマイクロウェーブリアクター内で２時間加熱した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を周囲温度に冷却し、３０ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈した。次いでこの混合物を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物を、１００～２００シリカゲル、及び溶離剤としてのｐｅｔエーテル中０～５０％の酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－（５－ブロモ－２－ピリジル）－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（３．２ｇ、８．４７ｍｍｏｌ、７４．５２％収率）を薄黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３７２．３８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５６７】

ステップ２：

撹拌した２，６－ジベンジルオキシ－３－ブロモ－ピリジン（１５ｇ、４０．５１ｍｍｏｌ）の１，４ジオキサン溶液（１５１．８６ｍＬ）に、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１５．４３ｇ、６０．７７ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（９．９４ｇ、１０１．２９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をアルゴンで２０分間脱気し、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファンジクロロメタンジクロロパラジウム鉄（３．３１ｇ、４．０５ｍｍｏｌ）を添加し、１００℃まで１６時間加熱した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチル（１５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、この粗生成物を、シリカゲル（２３０～４００メッシュ）、及び溶離剤としてのｐｅｔエーテル中０～１０％のＥｔＯＡｃを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（９ｇ、１６．６１ｍｍｏｌ、４０．９９％収率）を淡黄色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４１８．４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

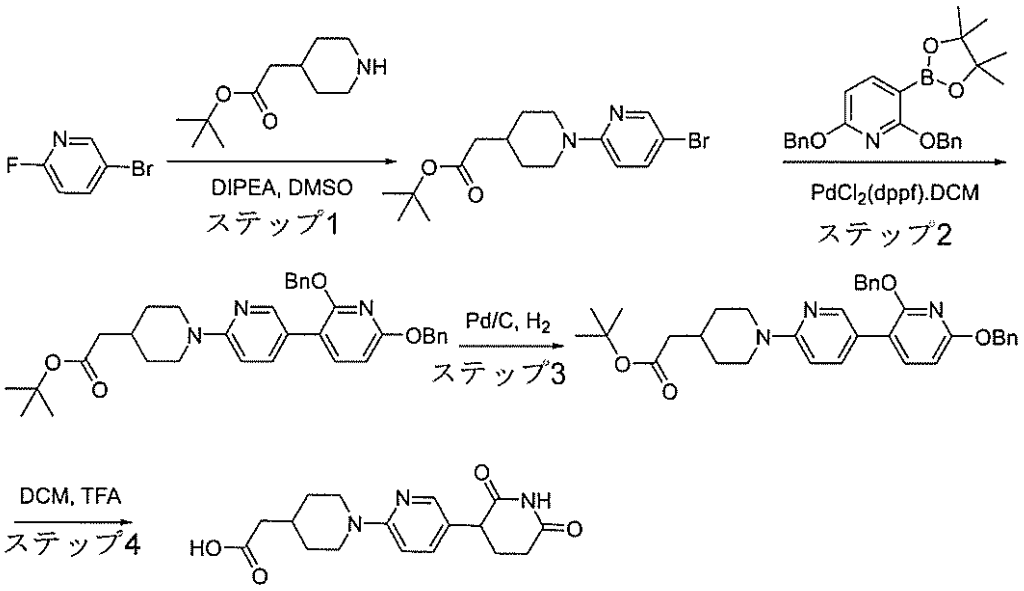
【０５６８】
ステップ３：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－（５－ブロモ－２－ピリジル）－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート３（０．５ｇ、１．３５ｍｍｏｌ）及び２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン５（８４５．２４ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）の混合溶液に、無水三塩基性リン酸カリウム（８５９．８８ｍｇ、４．０５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物をアルゴンガスで１０分間脱気し、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファンジクロロパラジウム鉄（９８．７１ｍｇ、１３５．０３μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で加熱し、１６時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた粗生成物を、シリカゲル（２３０～４００メッシュ）、及び溶離剤としてのｐｅｔエーテル中１０％の酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．３ｇ、４１３．２８μｍｏｌ、３０．６１％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５８１．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５６９】
ステップ４：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．３ｇ、５１６．６０μｍｏｌ）を含む酢酸エチル（２０ｍＬ）、ＴＨＦ（５ｍＬ）及びエタノール（２ｍＬ）の混合溶液に、１０％パラジウム炭素（２７４．８９ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、得られた混合物を室温の水素雰囲気（バルーン）下で１６時間にわたって勢いよく撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチル及びＴＨＦで洗浄した。濾液を濃縮し、高真空下で乾燥させた。この粗生成物を、シリカゲル（１００～２００メッシュ）、及び溶離剤としてのｐｅｔエーテル中０～１００％のＥｔＯＡｃを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．１２ｇ、２８３．７２μｍｏｌ、５４．９２％収率）をオフブラウン色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ４０１．２７［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０５７０】
ステップ５：
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］－４－ピペリジル］－Ｎ－メチル－カルバメート（０．１ｇ、２４８．４６μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２ｍＬ）に、ＴＦＡ（９５．７１μＬ、１．２４ｍｍｏｌ）を０℃で１分間かけて添加し、その後、室温で５時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエン（１０ｍＬ）及びジエチルエーテル（１０ｍＬ）と共蒸留して、３－［６－［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］－３－ピリジル］ピペリジン－２，６－ジオン（７０ｍｇ、１９９．２５μｍｏｌ、８０．２０％収率、ギ酸塩）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３０３．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５７１】
２－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］－４－ピペリジル］酢酸の合成

【化１２６】



【０５７２】

ステップ１：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ピペリジル）アセテート（５ｇ、２５．０９ｍｍｏｌ）及び５－ブロモ－２－フルオロ－ピリジン（４．０１ｇ、２２．８１ｍｍｏｌ、２．３５ｍＬ）のＤＭＳＯ溶液（４０ｍＬ）に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８．８４ｇ、６８．４３ｍｍｏｌ、１１．９２ｍＬ）を１０分間にわたって滴加した。得られた混合物を１２０℃に加熱し、この温度で４時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を氷冷水（１００ｍｌ）でクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を冷たいブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（５－ブロモ－２－ピリジル）－４－ピペリジル］アセテート（５．５ｇ、１４．２４ｍｍｏｌ、６２．４５％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３５５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５７３】

ステップ２：

撹拌した２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（７．０５ｇ、１６．８９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－［１－（５－ブロモ－２－ピリジル）－４－ピペリジル］アセテート（５ｇ、１４．０７ｍｍｏｌ）を含む水（２ｍＬ）及びジオキサン（１５ｍＬ）の混合溶液に、炭酸セシウム（１３．７６ｇ、４２．２２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をアルゴンで１０分間脱気し、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（９１８．７４ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃まで加熱し、１６時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過した。濾液を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮することで粗生成物が得られ、これを、ヘキサン中２５％の酢酸エチルを溶離剤として使用したカラムクロマトグラフィー（Ｄａｖｉｓｉｌシリカ）によって精製して、メチル２－［１－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］－４－ピペリジル］アセテート（２．４ｇ、３．７６ｍｍｏｌ、２６．７１％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５６６．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

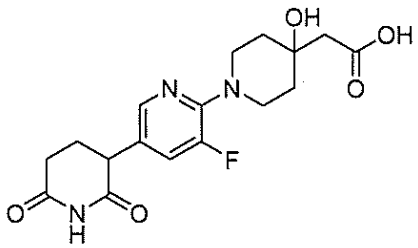
【０５７４】

ステップ３：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］－４－ピペリジル］アセテート（０．１ｇ、１７６．７７μｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（０．５ｍＬ）を窒素で１０分間脱気した。Ｐｄ／Ｃ（０．１ｇ、１７６．７７μｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で１６時間にわたり水素雰囲気（バルーン）下で勢いよく撹拌した。出発材料の消費の後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ、これをジエチルエーテル（１０ｍＬ）で粉砕して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］－４－ピペリジル］アセテート（０．０４ｇ、１０２．２０μｍｏｌ、５７．８２％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３８８．５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５７５】
ステップ４：
ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］－４－ピペリジル］アセテート（０．０３０ｇ、７７．４３μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（９９８．１３μＬ）を撹拌しながら０℃に冷却した。トリフルオロ酢酸（８．８３ｍｇ、７７．４３μｍｏｌ、５．９６μＬ）を５分間かけて滴加し、その後、室温で５時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を真空下で濃縮することで粗生成物が得られ、これを分取ＨＰＬＣによって精製して、２－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］－４－ピペリジル］酢酸（０．００９ｇ、２３．３６μｍｏｌ、３０．１７％収率）を褐色の半固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３３２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５７６】
２－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］酢酸

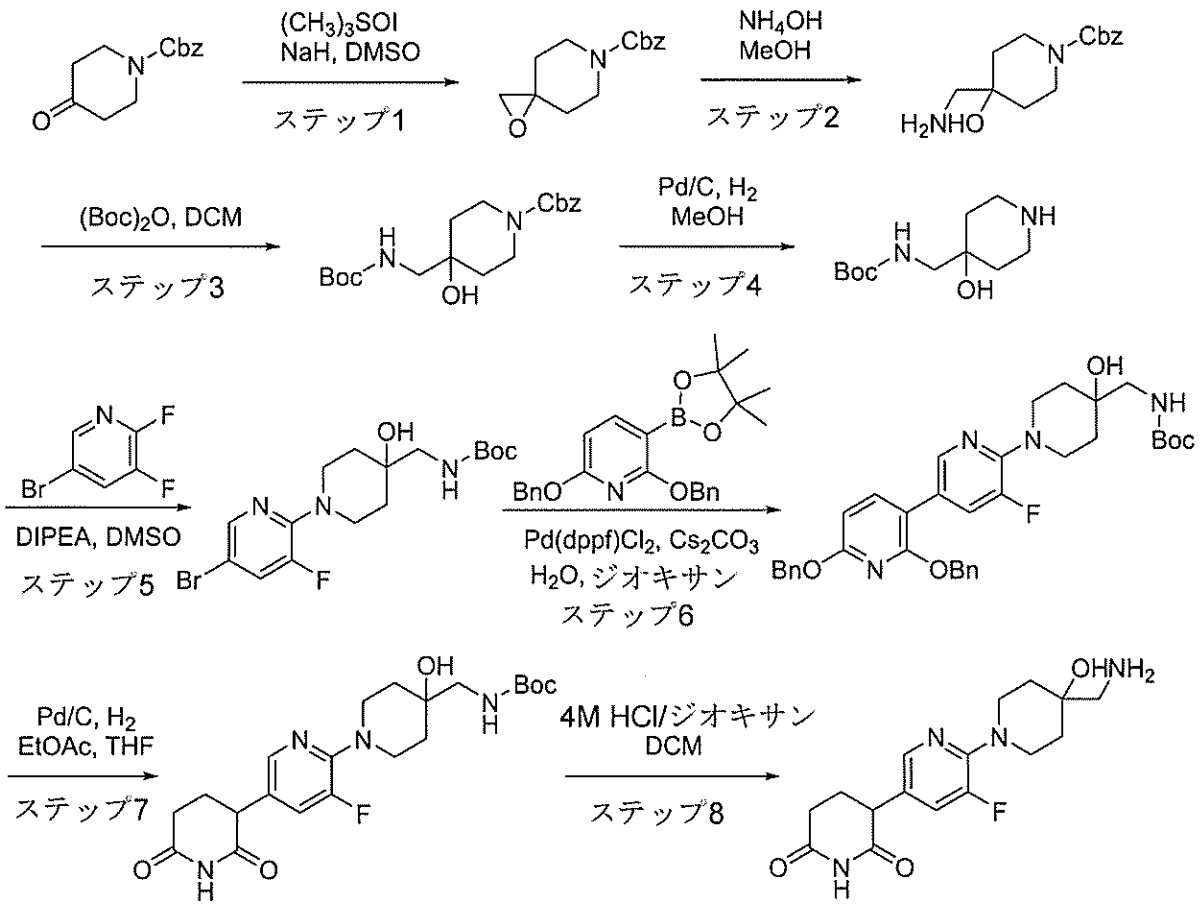
【化１２７】



この化合物は、実質的に２－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］－４－ピペリジル］酢酸の合成に従い、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ヒドロキシ－４－ピペリジル）アセテート及び５－ブロモ－２，３－ジフルオロ－ピリジンを出発材料として使用して調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３６６．１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５７７】
３－［６－［４－（アミノメチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジル］－５－フルオロ－３－ピリジル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化１２８】



【０５７８】

ステップ１：

水素化ナトリウム（ミネラルオイル中６０％の分散液）（６．４１ｇ、２７８．６６ｍｍｏｌ、４．６４ｍＬ）及びヨウ化トリメチルスルホキソニウム、９８＋％（５１．８９ｇ、２３５．７９ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（５ｍＬ）を１０℃で１０分間撹拌した。反応完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、ベンジル１－オキサ－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボキシレート（５０ｇ、７４．８１ｍｍｏｌ、３４．９０％収率）を黄色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ２４８．１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５７９】

ステップ２：

ベンジル１－オキサ－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボキシレート（５１ｇ、２０６．２４ｍｍｏｌ）及び水酸化アンモニウム（２８％溶液）（５５０．８０ｇ、１５．７１ｍｏｌ、６１２．００ｍＬ）のＤＭＳＯ溶液（５ｍＬ）を１０℃で１０分間撹拌した。反応完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、ベンジル４－（アミノメチル）－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（５１ｇ、９４．５４ｍｍｏｌ、４５．８４％収率）を黄色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ２６５．５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５８０】

ステップ３：

ベンジル４－（アミノメチル）－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（６０ｇ、２２７．００ｍｍｏｌ）及びジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（４９．５４ｇ、２２７．００ｍｍｏｌ、５２．０９ｍＬ）のＤＣＭ溶液（７７．９ｍＬ）を１０℃

で１０分間撹拌した。反応完了後、反応混合物を水（３００ｍｌ）で希釈し、酢酸エチル（４×２００）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、ベンジル４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル］－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（６０ｇ、７４．０９ｍｍｏｌ、３２．６４％収率）を黄色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５８１】

ステップ４：

撹拌したベンジル４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル］－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（６０ｇ、１６４．６４ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（１０ｍＬ）に、パラジウム（炭素に対して１０％、タイプ４８７、ドライ）（１７．５２ｇ、１６４．６４ｍｍｏｌ）を添加し、水素雰囲気下で１６時間にわたって室温で撹拌した。反応完了次第、反応混合物をセライトに通して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて、粗製のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（４－ヒドロキシ－４－ピペリジル）メチル］カルバメート（３１ｇ、１２３．８４ｍｍｏｌ、７５．２２％収率）を黄色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２３１．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５８２】

ステップ５：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（４－ヒドロキシ－４－ピペリジル）メチル］カルバメート（６．５３ｇ、２８．３５ｍｍｏｌ）及び５－ブロモ－２，３－ジフルオロ－ピリジン（５ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（４７．８８ｍＬ）に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（９．９９ｇ、７７．３３ｍｍｏｌ、１３．４７ｍＬ）を滴加した。反応物を１２０℃で４時間撹拌させた。反応完了後、これを氷冷水（１００ｍｌ）でクエンチし、酢酸エチル（１００×４ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を冷たいブライン（２００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［［１－（５－ブロモ－３－フルオロ－２－ピリジル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］メチル］カルバメート（５．８ｇ、１３．４９ｍｍｏｌ、５２．３２％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２０３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５８３】

ステップ６：

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［［１－（５－ブロモ－３－フルオロ－２－ピリジル）－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］メチル］カルバメート（５ｇ、１２．３７ｍｍｏｌ）及び２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（７．７４ｇ、１８．５５ｍｍｏｌ）を含む水（２ｍＬ）及びジオキサン（１０ｍＬ）の溶液に、炭酸セシウム（１２．０９ｇ、３７．１０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気し、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＤＣＭ（８０７．３７ｍｇ、９８９．４３μｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンでさらに５分間脱気し、１００℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物をセライトに通して濾過した。濾液を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮することで粗生成物が得られ、これを、Ｄａｖｉｓｉｌシリカ、及び溶離剤としてのヘキサン中２５％の酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［［１－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］メチル］カルバメート（４ｇ、４．９５ｍｍｏｌ、３９．９９％収率）を黄色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ６１５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５８４】

ステップ７：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－［［１－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］メチル］カルバメート（２ｇ、３．２５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ溶液（１０ｍＬ）を窒素で１０分間

脱気した。１０％パラジウム炭素（３４６．２５ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ）を２５℃で添加し、反応物をこの温度で１６時間にわたり水素雰囲気下で撹拌した。反応完了次第、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、ＴＨＦ：ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮することで粗製物が得られ、これをジエチルエーテルで洗浄して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］メチル］カルバメート（０．７５０ｇ、１．６２ｍｍｏｌ、４９．６４％収率）を青色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４３７．４［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$

【０５８５】

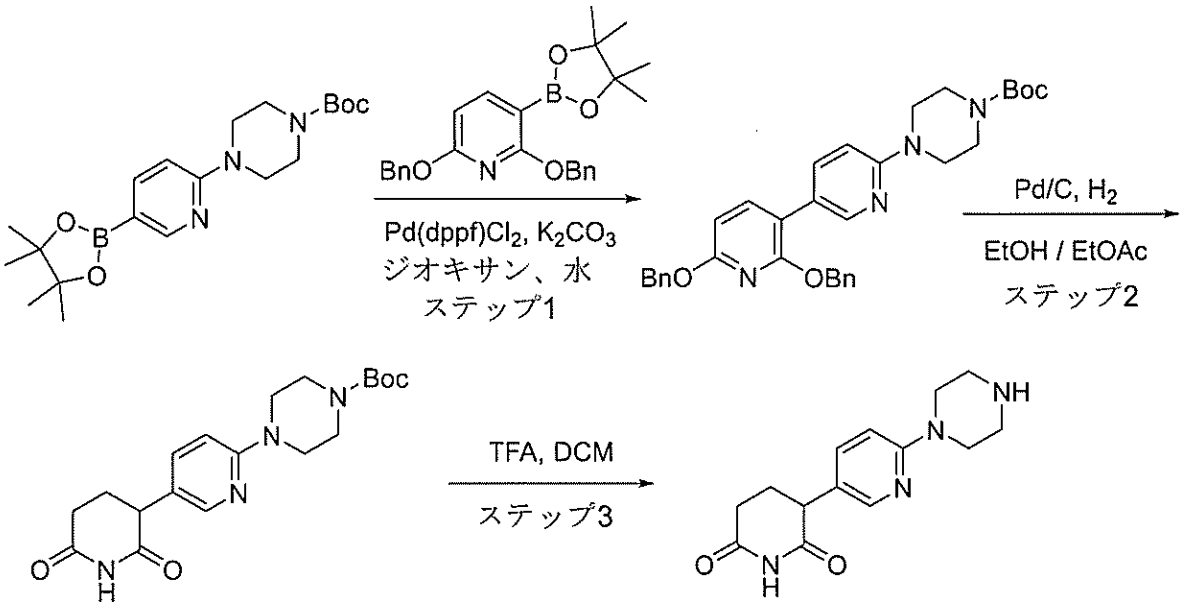
ステップ８：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－［［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］メチル］カルバメート（０．８ｇ、１．８３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（８ｍＬ）に、４．０Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（８ｍＬ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ、これをジエチルエーテル（５０ｍＬ）で粉砕し、減圧下で乾燥させて、３－［６－［４－（アミノメチル）－４－ヒドロキシ－１－ピペリジル］－５－フルオロ－３－ピリジル］ピペリジン－２，６－ジオン（０．６ｇ、１．５１ｍｍｏｌ、８２．５４％収率、ＨＣｌ塩）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３３７．３５［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$

【０５８６】

３－（６－ピペラジン－１－イル－３－ピリジル）ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化１２９】



【０５８７】

ステップ１：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［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）－２－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（ＣＡＳ＃４９６７８６－９８－２）（５．３ｇ、１３．６１ｍｍｏｌ）及び２，６－ジベンジルオキシ－３－ブロモ－ピリジン（４．２０ｇ、１１．３５ｍｍｏｌ）を含む１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）の溶液に、炭酸二カリウム（３．１４ｇ、２２．６９ｍｍｏｌ）を添加し、窒素ガスで１５分間パージした。次いで、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（４１５．０７ｍｇ、５６７．２６μｍｏｌ）を添加し、窒素ガスでさらに５分間パージした。反応混合物を９０℃まで１

６時間加熱した。反応完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（２３０～４００メッシュシリカゲル、１５％酢酸エチル／ｐｅｔエーテルの溶離剤）によって精製することで、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（４．５ｇ、６．９２ｍｍｏｌ、６１．００％収率）がオフホワイトの固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５５３．８４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ８．３７（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．２７（ｍ，１０Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｓ，２Ｈ），５．３５（ｓ，２Ｈ），３．５３（ｂｓ，８Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）．

【０５８８】

ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（４．５ｇ、８．１４ｍｍｏｌ）を含む酢酸エチル（１００ｍＬ）及びエタノール（１００ｍＬ）の溶液に、パラジウム炭素（４．５０ｇ、４２．２９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を水素ガス（バルーン）下にて室温で１２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濃縮し、２３０～４００メッシュシリカゲル、及びｐｅｔエーテル中９５％の酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（２．１ｇ、５．３３ｍｍｏｌ、６５．４４％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３７５．４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５８９】

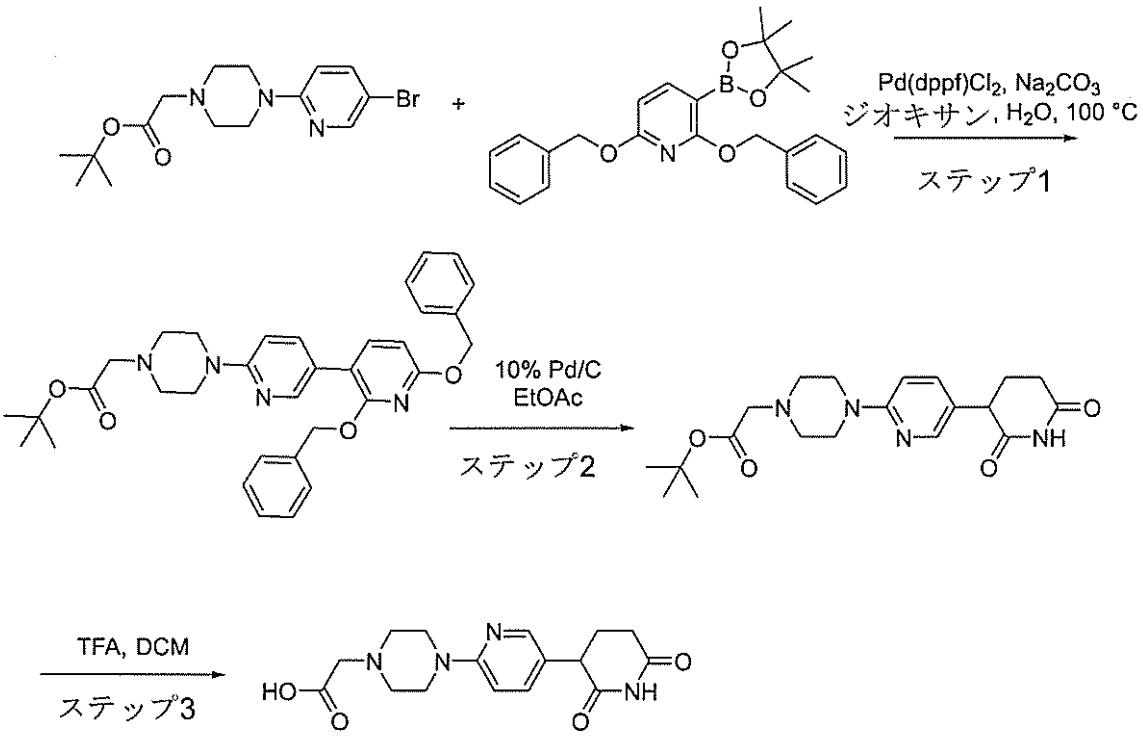
ステップ３：

不活性雰囲気下の撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、４．０１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２０ｍＬ）に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（２２．２０ｇ、１９４．７０ｍｍｏｌ、１５ｍＬ）を０℃で添加した。次いで、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル（２×１００ｍＬ）で粉砕し、乾燥させて、３－（６－ピペラジン－１－イル－３－ピリジル）ピペリジン－２，６－ジオン（１．５ｇ、３．７９ｍｍｏｌ、９４．４９％収率、ＴＦＡ塩）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２７５．［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５９０】

２－［４－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］酢酸の合成

【化１３０】



【０５９１】

ステップ１：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［４－（５－ブロモ－２－ピリジル）ピペラジン－１－イル］アセテート（３．０ｇ、８．４２ｍｍｏｌ、ＷＯ９３２２３０３）及び２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（５．２７ｇ、１２．６３ｍｍｏｌ）を含む１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）の溶液に、炭酸ナトリウム（２．６８ｇ、２５．２６ｍｍｏｌ、１．０６ｍＬ）を添加し、アルゴンで十分にパージした。シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄（６８７．６８ｍｇ、８４２．０９ｕｍｏｌ）を不活性雰囲気下で添加した。得られた混合物を１００℃で１６時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、短いセライトパッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１５～２０％酢酸エチル－ヘキサン）による精製によって、ｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］アセテート（３．５ｇ、６．１１ｍｍｏｌ、７２．５１％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　５６７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５９２】

ステップ２：

Ｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］アセテート（３．５ｇ、６．１８ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（３５ｍＬ）に溶解し、この溶液を窒素ガスで１５分間脱気した。１０％パラジウム炭素（ウェット）（３ｇ、２８．１９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を水素雰囲気（水素バルーン）下で２０時間撹拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、セライトベッドを酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（２３０～４００メッシュを使用し、６５％～７０％酢酸エチル－ヘキサン）による精製

によって、ｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］アセテート（１．２ｇ、３．０２ｍｍｏｌ、４８．９６％収率、９７．８８％純度）を赤みがかった白色の固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．８０（ｂｓ，１Ｈ），７．９５（ｂｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７６－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．４２（ｍ，４Ｈ），３．１５（ｓ，２Ｈ），２．７１－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５０（ｍ，５Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）．

【０５９３】

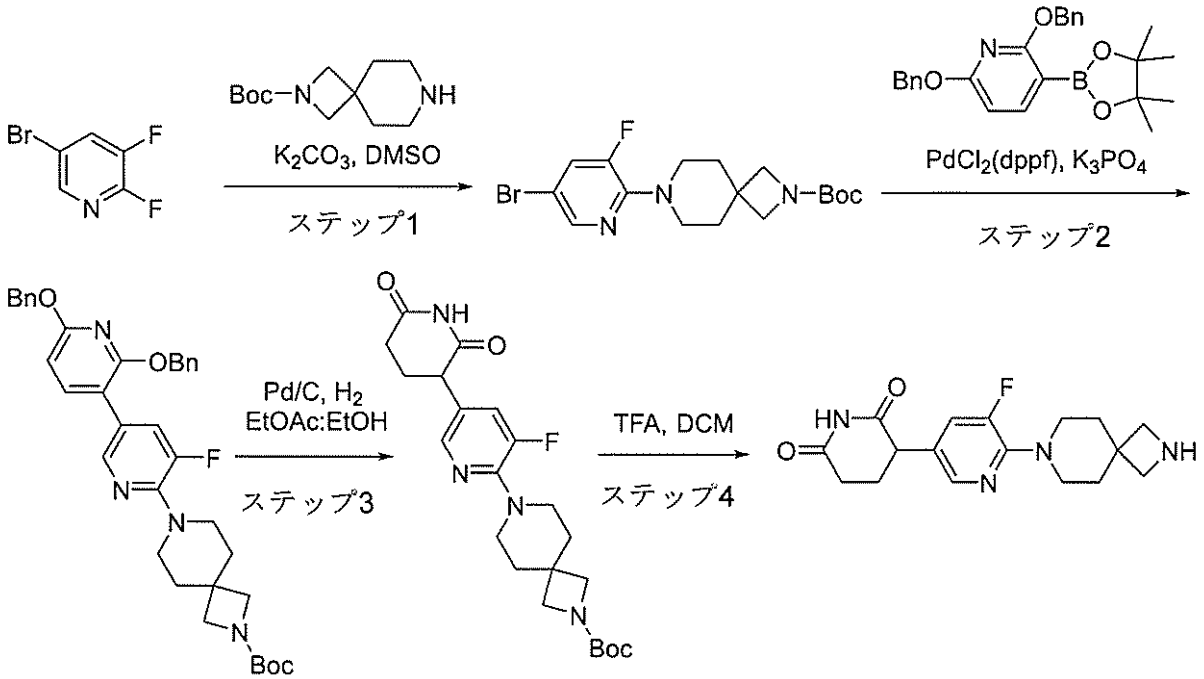
ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］アセテート（５００ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２０ｍＬ）に、ＴＦＡ（１４６．７６ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、９９．１６μＬ）を０℃で添加した。次いでこの反応混合物を室温で１６時間撹拌した。出発材料が消費された後、溶媒を除去することで残渣が得られ、これをジエチルエーテルで粉砕して、固体沈殿物を得た。ジエチルエーテル層をデカントし、固体を真空下で乾燥させて、２－［４－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］酢酸（５００ｍｇ、９４０．９１μｍｏｌ、７３．１０％収率、ＴＦＡ塩）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ３３３．２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５９４】

３－［６－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－５－フルオロ－３－ピリジル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化１３１】



【０５９５】

ステップ１：

丸底フラスコに、５－ブロモ－２，３－ジフルオロ－ピリジン（１．１０ｇ、５．６８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシ

レート（１．１７ｇ、５．１７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２．１４ｇ、１５．５０ｍｍｏｌ）及びＤＭＳＯ（１０ｍＬ）を投入した。反応混合物を６０℃で１６時間加熱した。出発材料の完全な消費の後、粗製の反応混合物を周囲温度に冷却し、３０ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ、これを、１００～２００シリカゲル、及びｐｅｔエーテル中０～５０％の酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（５－ブロモ－３－フルオロ－２－ピリジル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（１．０ｇ、２．４５ｍｍｏｌ、４７．３９％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ ４０１．７２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５９６】

ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル７－（５－ブロモ－３－フルオロ－２－ピリジル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）及び２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（４．１ｇ、１０．０４ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（２ｍＬ）及び水（１ｍＬ）の混合溶液に、炭酸三カリウム（３６１．５２ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物をアルゴンで１０分間脱気し、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファンジクロロパラジウム鉄（９１．４０ｍｇ、１２４．９１μｍｏｌ）を添加した。次いでこの反応物を９０℃で撹拌しながら１６時間加熱した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ、これを、シリカゲル（２３０～４００メッシュ）、及び溶離剤としてのｐｅｔエーテル中１０％の酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（２００ｍｇ、３１１．１１μｍｏｌ、２４．９１％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ６１１．５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５９７】

ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル７－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（１ｇ、１．６４ｍｍｏｌ）を含む酢酸エチル（１８ｍＬ）及びエタノール（２ｍＬ）の溶液に、１０％パラジウム炭素（２．３１ｇ、９．８２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、得られた混合物を室温の水素雰囲気（バルーン）下で１６時間にわたって勢いよく撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチル及びＴＨＦで洗浄した。濾液を濃縮し、トルエン（１０ｍＬ）と共蒸留し、次いでジエチルエーテル（１０ｍＬ）で粉砕して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、８３．７３％収率）を灰色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ４３１．５１［Ｍ－Ｈ］$^-$

【０５９８】

ステップ４：

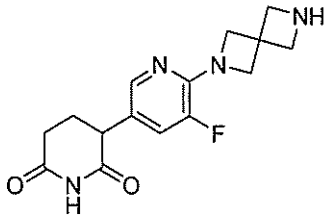
ｔｅｒｔ－ブチル７－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（１ｇ、２．３１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）を０℃に冷却し、ＴＦＡ（２．６４ｇ、２３．１２ｍｍｏｌ、１．７８ｍＬ）を５分間かけて添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエン（１０ｍＬ）と共蒸留し、次いでジエチルエーテル（１０ｍＬ）で粉砕して、３－［６－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－５－フルオロ－３－ピリジル］ピペリジン

－２，６－ジオン（１ｇ、２．２１ｍｍｏｌ、９５．６６％収率、ＴＦＡ塩）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ　３３３．２０［Ｍ＋Ｈ］＋

【０５９９】

３－［６－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－５－フルオロ－３－ピリジル］ピペリジン－２，６－ジオン

【化１３２】

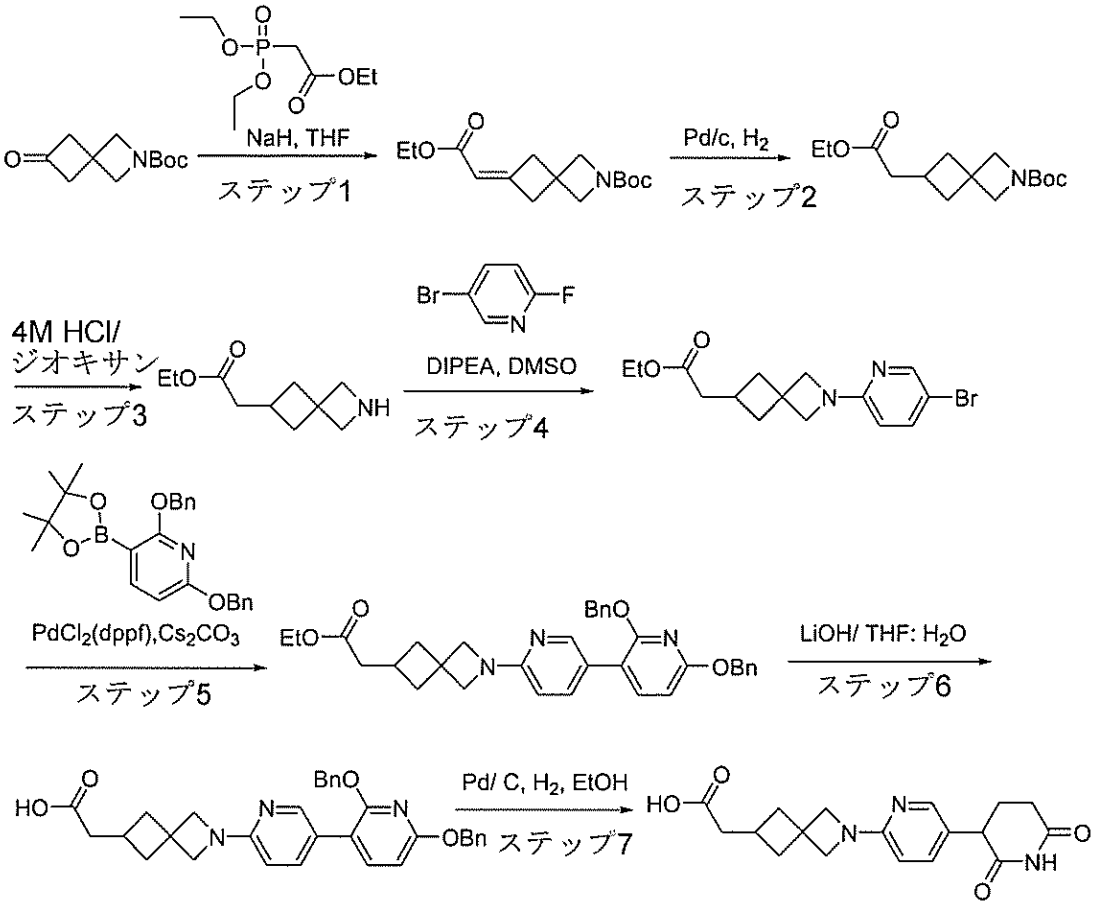


この化合物は、実質的に３－［６－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－５－フルオロ－３－ピリジル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成に従い、ステップ１でｔｅｒｔ－ブチル２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートを使用して調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ　３０５．４７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６００】

２－［２－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］酢酸の合成

【化１３３】



【０６０１】

ステップ１：

撹拌したエチル２－ジエトキシホスホリルアセテートの溶液（７．９６ｇ、３５．５０ｍｍｏｌ、７．０７ｍＬ）に、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のミネラルオイル中６０％の分散液である水素化ナトリウム（油中分散液）（２．３６ｇ、５９．１７ｍｍｏｌ）を添加し、０℃に冷却した。ｔｅｒｔ－ブチル６－オキソ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（５ｇ、２３．６７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌させた。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をＮａＣｌの飽和水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮することで粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、１０～２０％酢酸エチル／Ｐｅｔエーテルの溶離剤）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル－６－（２－エトキシ－２－オキソ－エチリデン）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（１．５ｇ、５．２７ｍｍｏｌ、２２．２７％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２８２．３６ ［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$．

【０６０２】

ステップ２：

１００ｍＬの丸底フラスコ内で、ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－エトキシ－２－オキソ－エチリデン）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（４．５ｇ、１５．９９ｍｍｏｌ）のエタノール溶液（５０ｍＬ）に、パラジウム（炭素に対して１０％、タイプ４８７、ドライ）（２．８７ｇ、２６．９９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を水素雰囲気（バルーン）下にて室温で１６時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で洗浄した。濾

液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（３．５ｇ、１２．３５ｍｍｏｌ、７７．２２％収率）をゴムとして得た。

【０６０３】

ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル６－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（３．５ｇ、１２．３５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２０ｍＬ）に、４．０Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１６．００ｇ、４３８．８４ｍｍｏｌ、２０．００ｍＬ）を室温で添加し、反応物を２時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、溶媒を減圧下で除去することで粗生成物が得られ、これをジエチルエーテル（２０ｍＬ）で粉砕して、エチル２－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）アセテート（２．５ｇ、１１．３８ｍｍｏｌ、９２．１２％収率）をゴムとして得た。

【０６０４】

ステップ４：

撹拌した５－ブロモ－２－フルオロ－ピリジン（２．２０ｇ、１２．５２ｍｍｏｌ、１．２９ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７．３５ｇ、５６．８９ｍｍｏｌ、９．９１ｍＬ）のＤＭＳＯ溶液（１０ｍＬ）に、エチル２－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）アセテート（２．５ｇ、１１．３８ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を１００℃で１６時間加熱した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を氷冷水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュSiO_2、１０～２０％ＥｔＯＡｃ／Ｐｅｔエーテルの溶離剤）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルエチル２－［２－（５－ブロモ－２－ピリジル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］アセテート（２ｇ、５．２０ｍｍｏｌ、４５．７０％収率）をオフホワイトのゴム状固体として得た。ＬＣＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ ３４０．６２ ［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$．

【０６０５】

ステップ５：

密封チューブ内の撹拌したエチル２－［２－（５－ブロモ－２－ピリジル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］アセテート（２ｇ、５．９０ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（１６ｍＬ）及び水（４ｍＬ）の混合溶液に、２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３．２０ｇ、７．６６ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（５．７６ｇ、１７．６９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）複合体（２５９ｍｇ、３５４μｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を１００℃に加熱し、６時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、次いでこの反応物を室温に冷却し、短いセライトベッドに通して濾過した。濾液を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー（２３０～４００メッシュシリカゲル、１０～２０％酢酸エチル／ヘキサンの溶離剤）によって精製して、エチル２－［２－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］アセテート（２．９ｇ、３．９４ｍｍｏｌ、６６．７６％収率）をゴム状液体として得た。ＬＣＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ ５５０．７９ ［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$．

【０６０６】

ステップ６：

撹拌したエチル２－［２－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］アセテート（２．９ｇ、５．２８ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）、メタノール（６ｍＬ）及び水（４ｍＬ）の混合溶液に、水酸化リチウム一水和物（６６４．１４ｍｇ、１５．８３ｍｍｏｌ、０．４

４ｍＬ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を水で希釈し、２Ｎ　ＨＣｌで酸性化して、沈殿物を得た。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、２－［２－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］酢酸（２．１ｇ、２．９９ｍｍｏｌ、５６．６１％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ５２２．４４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６０７】

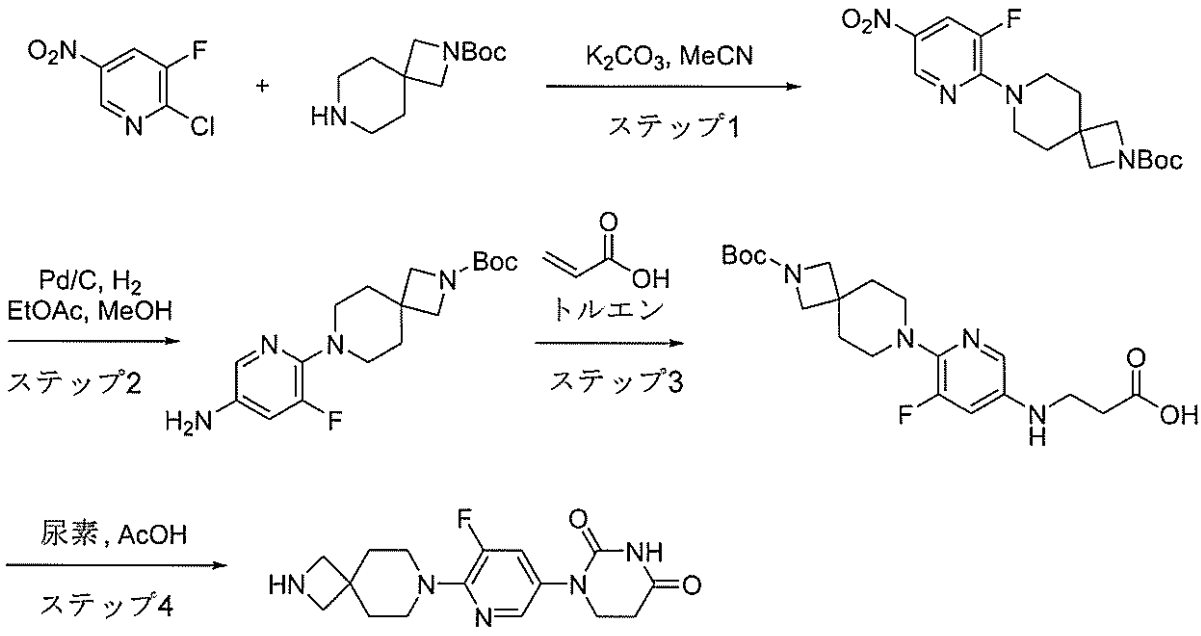
ステップ７：

丸底フラスコ内で、撹拌した２－［２－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］酢酸１０（０．５ｇ、０．９５８ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（２．５ｍＬ）、酢酸エチル（２．５ｍＬ）及びエタノール（１０ｍＬ）の溶液に、１０％パラジウム炭素（０．５ｇ、４．６９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温でH_2雰囲気下にて１６時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応塊をセライトベッドに通して濾過し、ＴＨＦ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル（１０ｍＬ）で粉砕することで粗生成物が得られ、これを分取ＨＰＬＣによって精製して、２－［２－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］酢酸（０．０２３ｇ、０．０６７ｍｍｏｌ、２１．５０％収率）を薄ピンク色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．７７（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），３．７３－３．６９（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２９（ｍ，４Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３４４．３３［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$．

【０６０８】

１－［６－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－５－フルオロ－３－ピリジル］ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオンの合成

【化１３４】



【０６０９】
ステップ１：
２－クロロ－３－フルオロ－５－ニトロ－ピリジン（０．１００ｇ、５６６．４７μｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（１６３．７４ｍｇ、６２３．１１μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、炭酸カリウム（３１３．１６ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）のＡＣＮ溶液（３ｍＬ）を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を冷水及び酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（３－フルオロ－５－ニトロ－２－ピリジル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（０．１２５ｇ、３１３．８８μｍｏｌ、５５．４１％収率）を薄黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３６７．３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６１０】
ステップ２：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル７－（３－フルオロ－５－ニトロ－２－ピリジル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（２ｇ、５．４６ｍｍｏｌ）を含む酢酸エチル（５ｍＬ）及びエタノール（５ｍＬ）の溶液に、１０％パラジウム炭素（１．００ｇ）を室温で添加した。反応混合物を水素雰囲気（バルーン）下で１６時間撹拌した。その後、これをセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチル（１５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（５－アミノ－３－フルオロ－２－ピリジル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（１．７５ｇ、４．６３ｍｍｏｌ、８４．８２％収率）を褐色の半固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３３７．６４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

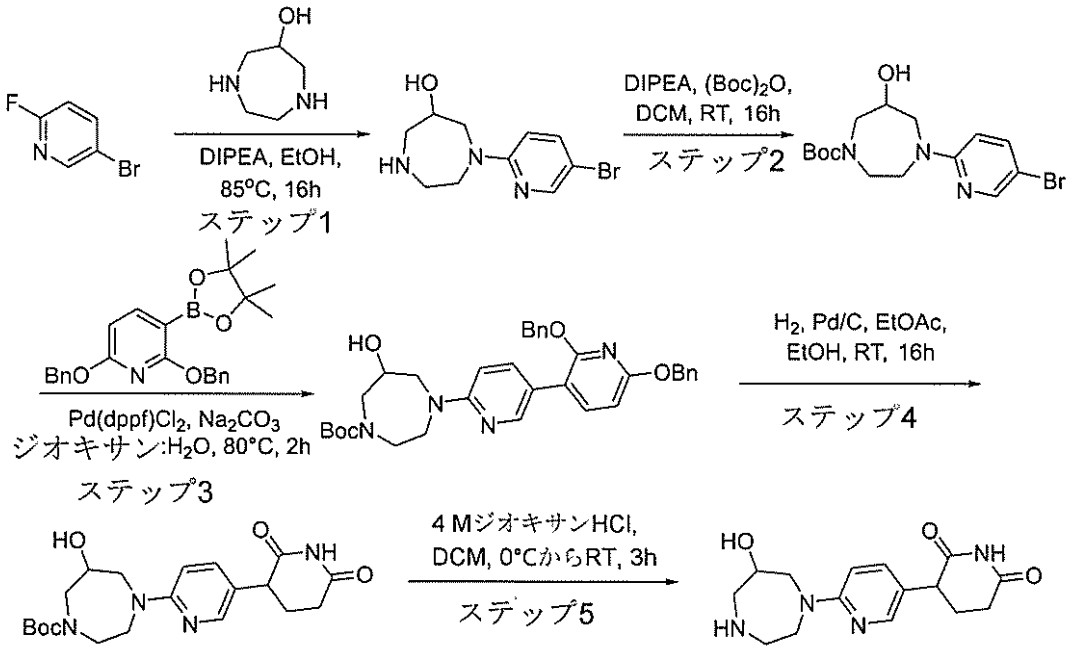
【０６１１】
ステップ３：
ｔｅｒｔ－ブチル７－（５－アミノ－３－フルオロ－２－ピリジル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（１３ｇ、３８．６４ｍｍｏｌ）及びアクリル酸（２．７８ｇ、３８．６４ｍｍｏｌ、２．６５ｍＬ）のトルエン溶液（１００ｍＬ）を１１０℃で１６時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を室温に冷却し、溶液が塩基性になるまで$NaHCO_3$水溶液を添加した。水層を酢酸エチルで洗浄し、水層を２Ｎ ＨＣｌ水溶液で酸性化し、ＤＣＭ：メタノール（１０％）で抽出した。次いでこの有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、３－［［６－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－５－フルオロ－３－ピリジル］アミノ］プロパン酸（１．２ｇ、２．４７ｍｍｏｌ、６．３９％収率）を褐色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６１２】
ステップ４：
３－［［６－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－５－フルオロ－３－ピリジル］アミノ］プロパン酸（１．５ｇ、３．６７ｍｍｏｌ）、尿素（１．１０ｇ、１８．３６ｍｍｏｌ、８２６．０６μＬ）の酢酸溶液（２５ｍＬ）を、９０～１００℃で１６時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を$NaHCO_3$でクエンチし、冷水及びＤＣＭ：メタノール（１０％）で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この残渣に、２Ｎ ＨＣｌ及びＴＨＦ（１５ｍＬ）を添加し、混合物を６０℃で１２時間撹拌した。次いでこれを濃縮し、ＴＨＦ及びジエチルエーテルで洗浄することで、１－［６－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－５－フルオロ－３－ピリジル］ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（０．７５０ｇ、１．５２ｍｍｏｌ、４１．４２％収率、ＨＣｌ塩）が褐色の固体として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３３４．３８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６１３】

３－（６－（６－ヒドロキシ－１，４－ジアゼパン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化１３５】



【０６１４】

ステップ１：

撹拌している５－ブロモ－２－フルオロ－ピリジン（９ｇ、５１．１４ｍｍｏｌ、５．２６ｍＬ）のエタノール溶液（１５０ｍＬ）に、１，４－ジアゼパン－６－オール（３．９６ｇ、３４．０９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。次いで、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピル－プロパン－２－アミン（１９．８３ｇ、１５３．４１ｍｍｏｌ、２６．７２ｍＬ）を滴加した。反応混合物を８５℃で１６時間にわたって窒素雰囲気下で撹拌した。反応完了次第、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で蒸発させた。残渣を冷水（５０ｍＬ）で希釈し、水層を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製物（１２ｇ）をｐｅｔエーテル（５０ｍＬ）及びペンタン（５０ｍＬ）で粉砕して、１－（５－ブロモ－２－ピリジル）－１，４－ジアゼパン－６－オール（５ｇ、９．１９ｍｍｏｌ、２６．９４％収率）を褐色の半固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２７４．３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６１５】

ステップ２：

撹拌している１－（５－ブロモ－２－ピリジル）－１，４－ジアゼパン－６－オール（９ｇ、３５．０７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１８０ｍＬ）を窒素雰囲気下で０℃に冷却した。Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピル－プロパン－２－アミン（５．３５ｇ、４１．３６ｍｍｏｌ、７．２０ｍＬ）及びｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（７．２２ｇ、３３．０７ｍｍｏｌ、７．６０ｍＬ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を冷水（５００ｍＬ）で希釈し、水層をＤＣＭ（２×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物（１７ｇ）をカラムクロマトグラフィー（２３０～４００メッシュシリカゲル、５０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテルの移動相）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ブロモ－２－ピリジル）－６－ヒドロキシ－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート（８．７ｇ、１６．３６ｍｍｏｌ、４９．４７％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３７４．４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

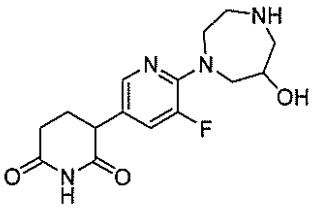
【０６１６】
ステップ３：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ブロモ－２－ピリジル）－６－ヒドロキシ－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート（５ｇ、１３．４３ｍｍｏｌ）及び２，６－ジベンジルオキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（８．４１ｇ、２０．１５ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（８０ｍＬ）に、炭酸ナトリウム（４．２７ｇ、４０．２９ｍｍｏｌ）の水溶液（２０ｍＬ）を添加し、混合物をアルゴンで１５分間パージした。次いで、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（９８２．８０ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）を添加し、アルゴンでさらに５分間パージした後、反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を冷水（８０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物（５ｇ）を逆相カラム（０．１％ＦＡ水溶液中２５～３５％のＡＣＮ）によって精製し、ペンタンで粉砕して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］－６－ヒドロキシ－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート（２ｇ、２．７７ｍｍｏｌ、２０．６５％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５８３．４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６１７】
ステップ４：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］－６－ヒドロキシ－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート（１．６ｇ、２．７５ｍｍｏｌ）を含む酢酸エチル（１０ｍＬ）及びエタノール（１０ｍＬ）の溶液に、１０％パラジウム炭素（１ｇ、９．４０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２８℃で１６時間にわたり水素雰囲気下で撹拌した。反応完了次第、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、酢酸エチル（１５０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。この粗化合物（１．５ｇ）をジエチルエーテル（５０ｍＬ）及びペンタン（５０ｍＬ）で粉砕して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］－６－ヒドロキシ－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート（２６５ｍｇ、６２５．７１μｍｏｌ、２２．７９％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ４０２．９０［Ｍ－Ｈ］$^-$

【０６１８】
ステップ５：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］－６－ヒドロキシ－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、６１８．１１μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５ｍＬ）に、４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１ｍＬ）を０℃で添加した。反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗化合物（０．２５ｇ）をジエチルエーテル（１０ｍＬ）及びペンタン（１０ｍＬ）で粉砕し、沈殿物を濾過し、乾燥させて、３－（６－（６－ヒドロキシ－１，４－ジアゼパン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２０５ｍｇ、５７１．９８μｍｏｌ、９２．５４％収率、ＨＣｌ塩）を紫色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ３０２．７８［Ｍ－Ｈ］$^-$

【０６１９】
３－［５－フルオロ－６－（６－ヒドロキシ－１，４－ジアゼパン－１－イル）－３－ピリジル］ピペリジン－２，６－ジオン

【化１３６】

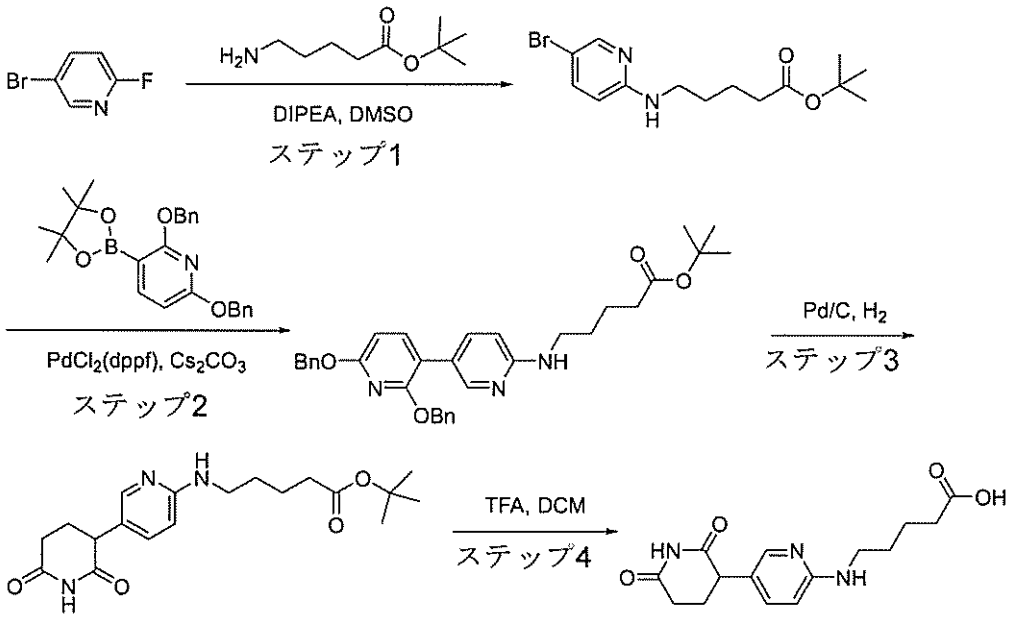


この化合物は、実質的に３－（６－（６－ヒドロキシ－１，４－ジアゼパン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの合成に従い、ステップ１で５－ブロモ－２－フルオロ－ピリジンの代わりに５－ブロモ－２，３－ジフルオロ－ピリジンを使用して調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　３２３．４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６２０】

５－［［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］アミノ］ペンタン酸の合成

【化１３７】



【０６２１】

ステップ１：

撹拌した５－ブロモ－２－フルオロ－ピリジン（３．８ｇ、２１．５９ｍｍｏｌ、２．２２ｍＬ）、ＤＩＰＥＡ（１３．９５ｇ、１０７．９６ｍｍｏｌ、１８．８ｍＬ）のＤＭＳＯ溶液（３０ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチル５－アミノペンタノエート（４．４９ｇ、２５．９１ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加し、１００℃で１６時間加熱した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（２３０～４００メッシュSiO_2、１０～２０％ＥｔＯＡｃ／Ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル５－［（５－ブロモ－２－ピリジル）アミノ］ペンタノエート（１．５ｇ、４．１４ｍｍｏｌ、１９．１６％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　３３０．１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６２２】

ステップ２：

密封チューブ内で、撹拌したｔｅｒｔ－ブチル５－［（５－ブロモ－２－ピリジル）アミノ］ペンタノエート（４．８ｇ、１４．５８ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（４０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）の溶液に、２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（８．５２ｇ、２０．４１ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１４．２５ｇ、４３．７４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気した後、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）のジクロロメタン複合体（７１４．３７ｍｇ、８７４．７６μｍｏｌ）を添加し、１００℃で２０時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、次いでこの反応物を室温に冷却し、短いセライトベッドに通して濾過した。濾液を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗生成物を、シリカゲル（２３０～４００メッシュ）、及び溶離剤としてのヘキサン中１０～２０％の酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル５－［［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］アミノ］ペンタノエート（５．４ｇ、７．５４ｍｍｏｌ、５１．７１％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５４０．４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６２３】

ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル５－［［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－２－ピリジル］アミノ］ペンタノエート（０．２ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を含む酢酸エチル（２．２５ｍＬ）、ＴＨＦ（２．２５ｍＬ）及びエタノール（０．５ｍＬ）の溶液に、１０％パラジウム炭素（０．２ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、得られた混合物を室温の水素雰囲気（バルーン）下で１６時間にわたって勢いよく撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、高真空下で乾燥させた。この粗生成物を、２３０～４００メッシュシリカゲル、及びヘキサン中１００％の酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル５－［［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］アミノ］ペンタノエート（０．０３ｇ、８１．９０μｍｏｌ、２２．１０％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３６２．３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６２４】

ステップ４：

ｔｅｒｔ－ブチル５－［［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］アミノ］ペンタノエート（０．１ｇ、２７６．６８μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に、ＴＦＡ（１ｍＬ、１２．９８ｍｍｏｌ）を０℃で５分間かけて添加し、次いで室温で４時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエン（１０ｍＬ）及びジエチルエーテル（２０×５ｍＬ）と共蒸留した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製して、５－［［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］アミノ］ペンタン酸（０．０２ｇ、５５．７０μｍｏｌ、２０．１３％収率）をピンク色の固体として得た。

【０６２５】

分取ＨＰＬＣ条件：

カラム／寸法：Ｘ－ＢＲＩＤＧＥＣ８（１９＊２５０ＭＭ）

移動相Ａ：５ｍＭ重炭酸アンモニウム水溶液

移動相Ｂ：１００％アセトニトリル

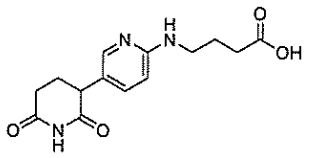
グラジエント（時間／％Ｂ）：０／５、２／５、１４．６／２６、１４．７０／９８、１７．５／９８、１７．９／５、２０／５

流量：１７ｍＬ／分

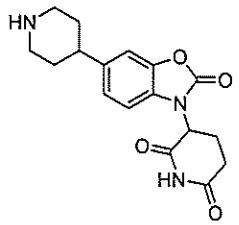
溶解性：アセトニトリル＋ＴＨＦ＋水。

ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３０６．３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６２６】
４－［［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］アミノ］ブタン酸
【化１３８】

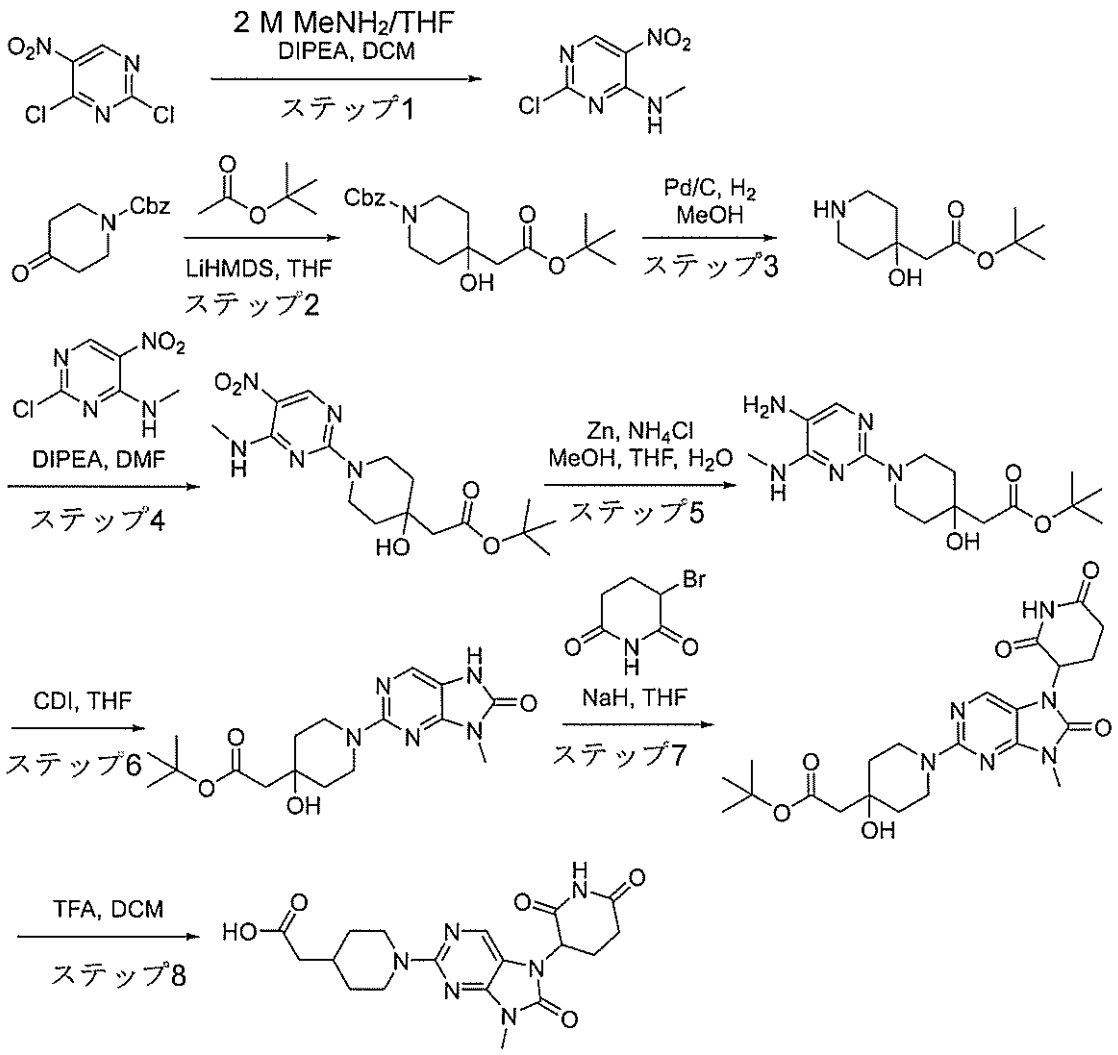


この化合物は、実質的に５－［［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］アミノ］ペンタン酸の合成に従い、ステップ１でｔｅｒｔ－ブチル５－アミノペンタノエートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル４－アミノブタノエートを使用して調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　２９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０６２７】
（３－［２－オキソ－６－（４－ピペリジル）－１，３－ベンゾオキサゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン
【化１３９】



この化合物は、ＷＯ２０２１１２７５８６Ａ１の１９０～１９１頁に記載の方法に従って調製した。
【０６２８】
２－［１－［７－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－９－メチル－８－オキソ－プリン－２－イル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］酢酸の合成

【化１４０】



【０６２９】

ステップ１：

２，４－ジクロロ－５－ニトロ－ピリミジン（５０ｇ、２５７．７６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５００ｍＬ）をアルゴン雰囲気下で０℃に冷却した。２Ｍのメチルアミンを含むＴＨＦ（２Ｍ、１４１ｍＬ）及びＤＩＰＥＡ（３９．９８ｇ、３０９．３２ｍｍｏｌ、５３．８８ｍＬ）を添加し、反応物を６時間にわたり室温で撹拌した。反応完了次第、反応混合物を減圧下で濃縮し、水（５００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をｐｅｔエーテルで粉砕し、濾過し、乾燥させて、２－クロロ－Ｎ－メチル－５－ニトロ－ピリミジン－４－アミン（４０ｇ、１９５．１５ｍｍｏｌ、７５．７１％収率）をオレンジ色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－）：ｍ／ｚ　１８６．９５［Ｍ－Ｈ］－．

【０６３０】

ステップ２：

リチウムビス（トリメチルシリル）アミドの溶液（１Ｍ、１７１．４８ｍＬ）を－７８℃に冷却した後、ｔｅｒｔ－ブチルアセテート（１１．９５ｇ、１０２．８９ｍｍｏｌ、１３．８５ｍＬ）を含むＴＨＦ（２００ｍＬ）を添加した。－７８℃で１時間撹拌した後、ベンジル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（２０ｇ、８５．７４ｍｍｏｌ、１７．０６ｍＬ）のＴＨＦ溶液（２００ｍＬ）を添加し、反応混合物を－７８℃で１時

間撹拌し、１時間にわたり室温まで温めた。反応混合物をNH_4Clの飽和水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／Ｐｅｔエーテル）によって精製することで、ベンジル４－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（１７ｇ、３７．９７ｍｍｏｌ、４４．２８％収率）が得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２９２．３１［Ｍ－５６］$^+$

【０６３１】

ステップ３：

撹拌したベンジル４－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（１６ｇ、４５．７９ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（１６０ｍＬ）を窒素ガスで１０分間脱気した。１０％パラジウム炭素（１６ｇ、４５．７９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で水素雰囲気（バルーン）下にて１６時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、メタノール（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮することで、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ヒドロキシ－４－ピペリジル）アセテート（６．５ｇ、２９．８１ｍｍｏｌ、６５．１０％収率）が白色の固体として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２１６．２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６３２】

ステップ４：

撹拌した２－クロロ－Ｎ－メチル－５－ニトロ－ピリミジン－４－アミン（１０ｇ、５３．０３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ヒドロキシ－４－ピペリジル）アセテート（１１．４２ｇ、４５．３５ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）のＤＭＦ溶液（６０ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（２０．５６ｇ、１５９．０９ｍｍｏｌ、２７．７１ｍＬ）を添加し、反応物を８０℃で３時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を氷冷水（２００ｍＬ）でクエンチした。固体を濾過し、余剰の水で洗浄し、乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル２－［４－ヒドロキシ－１－［４－（メチルアミノ）－５－ニトロ－ピリミジン－２－イル］－４－ピペリジル］アセテート（２０ｇ、５０．６３ｍｍｏｌ、９５．４７％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ３６６．３７［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０６３３】

ステップ５：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［４－ヒドロキシ－１－［４－（メチルアミノ）－５－ニトロ－ピリミジン－２－イル］－４－ピペリジル］アセテート（２０ｇ、５４．４４ｍｍｏｌ）を含むメタノール（２００ｍＬ）及びＴＨＦ（６００ｍＬ）の溶液に、塩化アンモニウム（５８．２４ｇ、１．０９ｍｏｌ）の水溶液（２００ｍＬ）を０℃で添加した。次いで、亜鉛（３５．６０ｇ、５４４．３７ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、ＤＣＭ（２００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、水（２００ｍＬ）でクエンチし、次いでＤＣＭ（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［５－アミノ－４－（メチルアミノ）ピリミジン－２－イル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１５ｇ、３１．８０ｍｍｏｌ、５８．４２％収率）を黒色のゴムとして得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３３８．５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６３４】

ステップ６：

ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［５－アミノ－４－（メチルアミノ）ピリミジン－２－イル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（１５ｇ、４４．４６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２００ｍＬ）をアルゴン雰囲気下で０℃に冷却し、１，１’－カルボニルジイミダゾール（１８．０２ｇ、１１１．１４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。次いで、反

応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を水（３００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×３００ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、ブライン溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、０～８０％ＥｔＯＡｃ／ｐｅｔエーテルの溶離剤）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［４－ヒドロキシ－１－（９－メチル－８－オキソ－７Ｈ－プリン－２－イル）－４－ピペリジル］アセテート（７．６ｇ、２０．２９ｍｍｏｌ、４５．６３％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３６４．５８［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$．

【０６３５】

ステップ７：

０℃でアルゴンａｔｍ下の撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［４－ヒドロキシ－１－（９－メチル－８－オキソ－７Ｈ－プリン－２－イル）－４－ピペリジル］アセテート（６．０ｇ、１６．５１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２００ｍＬ）に、ＮａＨ（３．１７ｇ、１３２．０８ｍｍｏｌ）を添加し、１時間撹拌した。次いで、３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（１５．８５ｇ、８２．５５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を６０℃で１６時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を塩化アンモニウム溶液（２００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、セライトパッドに通して濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルで粉砕し、濾過し、乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［７－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－９－メチル－８－オキソ－プリン－２－イル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（３．０ｇ、６．０１ｍｍｏｌ、３６．３８％収率）を灰色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４７５．６６［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$．

【０６３６】

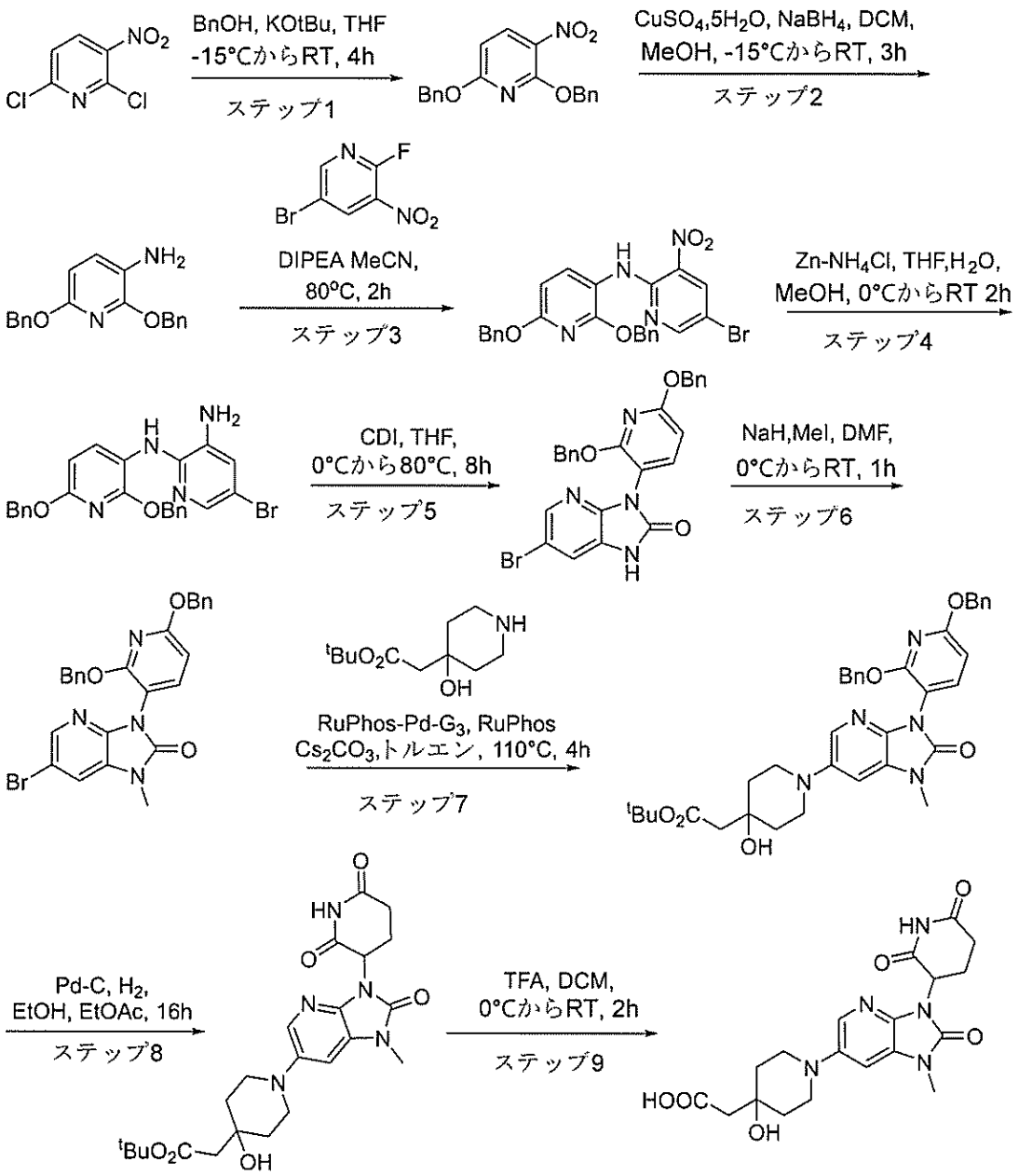
ステップ８：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［７－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－９－メチル－８－オキソ－プリン－２－イル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセテート（０．２０ｇ、４２１．４９μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（４．００ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（４Ｍ、２ｍＬ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗製物をジエチルエーテル（５０ｍＬ）で粉砕し、減圧下で乾燥させて、２－［１－［７－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－９－メチル－８－オキソ－プリン－２－イル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］酢酸（０．１８ｇ、３１７．７９μｍｏｌ、７５．４０％収率、ＴＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４１９．２０［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$．

【０６３７】

２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）酢酸の合成

【化１４１】



【０６３８】

ステップ１：

撹拌したベンジルアルコール（７５．６５ｇ、６９９．５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２５０ｍＬ）を－１５℃に冷却し、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（７０ｇ、６２１．８０ｍｍｏｌ）を少量に分けて添加し、反応混合物を室温で０．５時間撹拌した。この反応混合物を、６－ジクロロ－３－ニトロピリジン（５０．０ｇ、２５９．０８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２５０ｍＬ）に－１５℃で滴加した。反応混合物を－１５℃で２時間撹拌し、次いで冷水（１Ｌ）に注ぎ入れ、３０分間撹拌した。沈殿した固体を濾過し、水（１Ｌ）で洗浄し、次いでジエチルエーテル（４００ｍＬ）及びペンタン（２００ｍＬ）で粉砕して、２，６－ビス（ベンジルオキシ）－３－ニトロピリジン（２）（１５０ｇ、４２３．６８ｍｍｏｌ、８１．７６％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－）：ｍ／ｚ ３３５．１８［Ｍ－Ｈ］－．

【０６３９】

ステップ２：
撹拌した２，６－ビス（ベンジルオキシ）－３－ニトロピリジン（１２０ｇ、３５６．７８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１．０Ｌ）に、硫酸銅（ＩＩ）五水和物（１７．８２ｇ、７１．２６ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（１Ｌ）を滴加した。反応混合物を－１０℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（５３．９９ｇ、１．４３ｍｍｏｌ）を少量ずつ－１０℃で添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで冷水（１Ｌ）で希釈し、セライトベッドに通して濾過した。濾液をＤＣＭ（２×１Ｌ）で抽出した。分離した有機層を水（２×５００ｍＬ）及びブライン（５００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、ｐｅｔエーテル（５００ｍＬ）での粉砕により、２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－アミン（７０．０ｇ、６２．１２％収率）を黒色のゴム状液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３０７．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６４０】
ステップ３：
撹拌した２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－アミン（０．２５ｇ、８１６．０４μｍｏｌ）のＡＣＮ溶液（８ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（０．２６ｇ、２．０４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１０分間撹拌し、次いで５－ブロモ－２－フルオロ－３－ニトロピリジン（０．１９ｇ、８９７．４４μｍｏｌ）を少量ずつ添加した。添加後、反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。完了次第、反応混合物を室温に冷却し、冷水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、１０分間撹拌した。沈殿した固体を濾過し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、ジエチルエーテル（１０ｍＬ）での粉砕により、１－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－５－ブロモ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オン（０．３２ｇ、５３１．７２μｍｏｌ、６５．１６％収率）を薄赤色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５０７．２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６４１】
ステップ４：
撹拌した１－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－５－ブロモ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オン（０．１ｇ、１９７．１１μｍｏｌ）を含むメタノール（１ｍＬ）、ＴＨＦ（３ｍＬ）及び水（１ｍＬ）の溶液を０℃に冷却し、亜鉛末（０．１２９ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、続いて塩化アンモニウム（０．２１ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）を少量ずつ０℃で添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、これを酢酸エチル（１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、次いで冷水（１０ｍＬ）に溶解し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、ブライン（３×１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。ｐｅｔエーテル（１０ｍＬ）での粉砕により、Ｎ２－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－５－ブロモピリジン－２，３－ジアミン（０．０７ｇ、１２４．６５μｍｏｌ、６３．２４％収率）を薄赤色のゴム状液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４７８．３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６４２】
ステップ５：
撹拌したＮ２－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－５－ブロモピリジン－２，３－ジアミン（２０．０ｇ、４１．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２００ｍＬ）を０℃に冷却し、ＣＤＩ（２７．１７ｇ、１６７．５９ｍｏｌ）を少量ずつ添加し、反応混合物を８０℃で８時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、冷水（３００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。分離した有機層を水（２００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。ジエチルエーテル（３×１００ｍＬ）での粉砕により、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン（１９．０ｇ、８２．４

４％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５０５．２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６４３】

ステップ６：

撹拌した３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン（０．５ｇ、９９３．３５μｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５ｍＬ）に、水素化ナトリウム（ミネラルオイル中６０％の分散液）（４６．７ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した。ヨウ化メチル（９２．７６μＬ、１．４９ｍｍｏｌ）を０℃で滴加し、反応混合物を２８℃で１時間撹拌した。反応混合物を冷たい塩化アンモニウム水溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、３０分間撹拌した。沈殿した固体を濾去し、冷水（３０ｍＬ）で洗浄した。得られた沈殿物を減圧下で乾燥させ、次いでジエチルエーテル（１０ｍＬ）で粉砕することで、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－１－メチル－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン（０．３ｇ、５３．２８％収率）を淡褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５１７．４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６４４】

ステップ７：

撹拌した３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－１－メチル－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン（０．１ｇ、１９３．２８μｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセテート（８５ｍｇ、３９４．８２ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（１ｍＬ）に、炭酸セシウム（１２６ｍｇ、３８６．５７μｍｏｌ）を少量ずつ２８℃で添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下で１０分間脱気した後、ＲｕＰｈｏｓ（２０ｍｇ、４２．８６μｍｏｌ）及びＲｕＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（１０ｍｇ、１１．９６μｍｏｌ）を添加した。添加後、反応物をアルゴン雰囲気下で１０分間再び脱気し、１１０℃で４時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライトに通して濾過した。セライトベッドを酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を水（３０ｍＬ）及びブライン溶液（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（２３０～４００メッシュ、０～４０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテルの溶離剤）による精製によって、ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセテート（１０ｍｇ、１１．３μｍｏｌ、５．８５％収率）を褐色のゴム状液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ６５２．５７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６４５】

ステップ８：

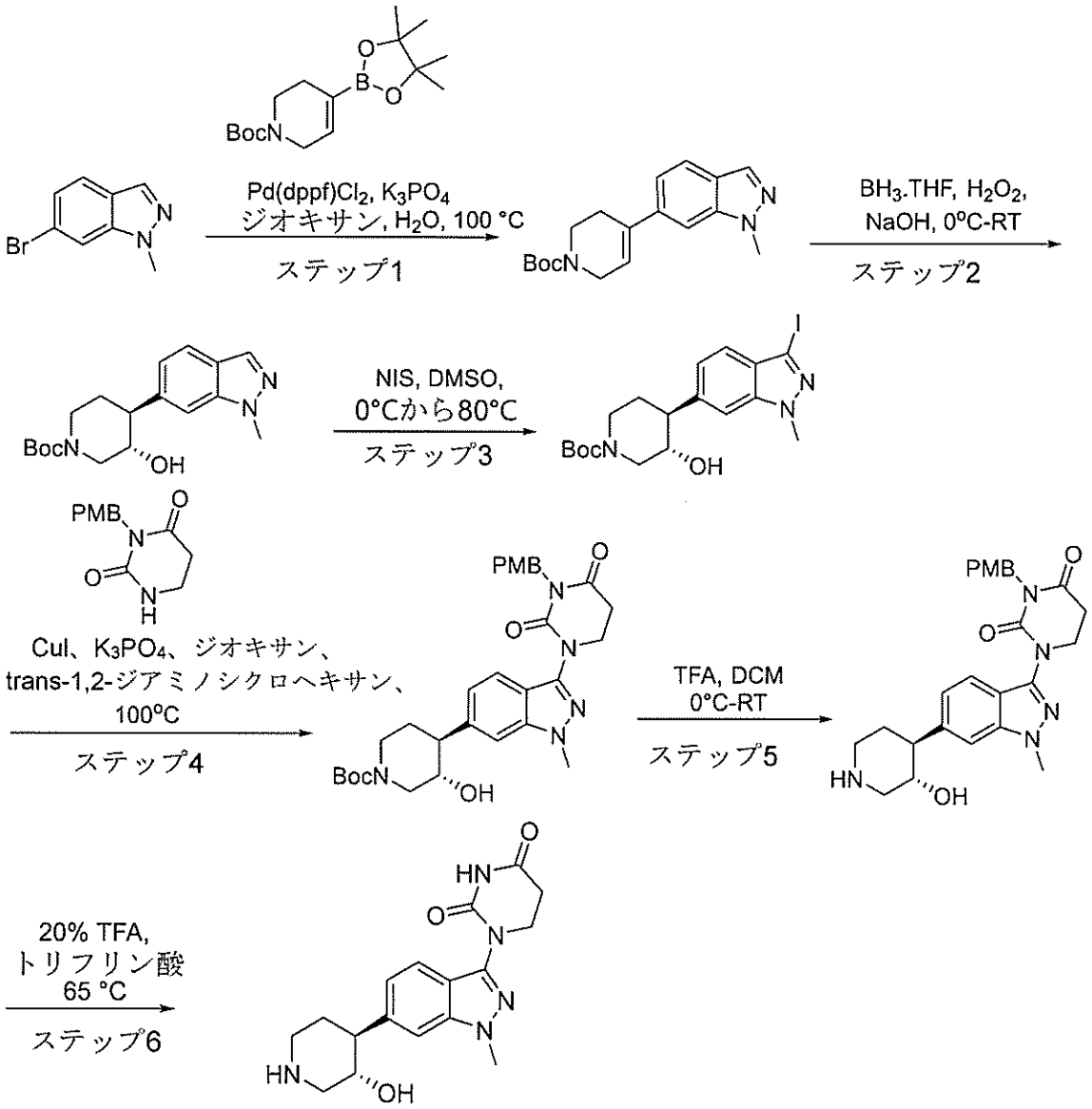
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセテート（０．１９ｇ、２９１．５２μｍｏｌ）を含むエタノール（１０ｍＬ）及び酢酸エチル（３ｍＬ）の溶液をＰａｒｒシェーカー容器に加えた。１０％パラジウム炭素（５０％ウェットベース、０．１９ｇ）を添加し、反応混合物を７０Ｐｓｉの水素圧で１６時間撹拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、エタノール（１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル（５ｍＬ）及びペンタン（５ｍＬ）での粉砕により、ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセテート（０．１２ｇ、１４８．８６μｍｏｌ、５１．０６％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４７４．４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６４６】
ステップ９：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセテート（０．１２ｇ、２５３．４２μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を０℃で添加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによる精製によって、２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）酢酸（２９．５ｍｇ、５５．１８μｍｏｌ、２１．７７％収率、ＴＦＡ塩）をオレンジ色のゴム状液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　４１８．２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．０２（ｂｓ，１Ｈ），１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｂｓ，１Ｈ），７．４０（ｂｓ，１Ｈ），５．３４－５，２９（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｂｓ，５Ｈ），３．３８－３．２７（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．６５５（ｍ，２Ｈ），２．４８（ｓ，２Ｈ），２．１７－２．０８（ｂｓ，１Ｈ），１．９９－１．８９（ｂｓ，２Ｈ），１．７７－１．２９（ｂｓ，２Ｈ）．

【０６４７】
分取ＨＰＬＣ条件：
カラム／寸法：Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８（１９＊３００、７ｕｍ）
移動相Ａ：０．０５％ＴＦＡ水溶液
移動相Ｂ：アセトニトリル
グラジエント（時間／％Ｂ）：０／５、３／５、１０／２０．１０．１／１００、１３／１００、１３．１／５、１３．５／５
流量：１７ｍＬ／分
溶解性：ＴＨＦ＋水＋ＣＡＮ

【０６４８】
１－（６－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ジヒドロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１４２】



【０６４９】

ステップ１：

撹拌した６－ブロモ－１－メチル－インダゾール（１０ｇ、４７．３８ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（１００ｍＬ）及び水（４０ｍＬ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１７．５８ｇ、５６．８６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。無水三塩基性リン酸カリウム（３０．１７ｇ、１４２．１４ｍｍｏｌ）を室温で窒素ガス下にて添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気した。脱気後、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）CH_2Cl_2（３．８７ｇ、４．７４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲルメッシュ１００～２００、２０～３０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）による精製によって、ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（８ｇ、１７．８３ｍｍｏｌ、３７．６２％収率）を

褐色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ３１４．２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６５０】

ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（８ｇ、２５．５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２０ｍＬ）に、１．０Ｍのボランテトラヒドロフラン複合体のＴＨＦ溶液（１Ｍ、６３．８２ｍＬ）を－１０℃で滴加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。その後、反応混合物を－１０℃に冷却し、３５％過酸化水素（３．４７ｇ、１０２．１１ｍｍｏｌ、３．１６ｍＬ）、続いて水酸化ナトリウム（１Ｍ、５１．０５ｍＬ）でクエンチし、再び反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１０～２０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）による精製によって、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６ｇ、１７．２８ｍｍｏｌ、６７．６８％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ３３２．３７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６５１】

ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６ｇ、１８．１ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（６０ｍＬ）に、Ｎ－ヨードスクシンイミド（６．１１ｇ、２７．１６ｍｍｏｌ）を少量ずつ０℃で添加した。反応混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を冷水（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカ、１００～２００、２０～３０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）による精製によって、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（３－ヨード－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６．５ｇ、１２．９３ｍｍｏｌ、７１．４４％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ４５８．１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６５２】

ステップ４：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（３－ヨード－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６ｇ、１３．１２ｍｍｏｌ）及び３－（４－メトキシベンジル）ジヒドロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４．６１ｇ、１９．６８ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（６０ｍＬ）に、三塩基性リン酸カリウム（５．５７ｇ、２６．２４ｍｍｏｌ）及びヨウ化銅（Ｉ）（１．２５ｇ、６．５６ｍｍｏｌ）及びｔｒａｎｓ－１，２－ジアミノシクロヘキサン（７４９．１ｍｇ、６．５６ｍｍｏｌ）を窒素ガス下にて少量ずつ室温で添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気し、１００℃で６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で蒸発させた。この物質を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュ、３０～５０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテルの溶離剤）による精製によって、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－（３－（３－（４－メトキシベンジル）－２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５．５ｇ、８．０７ｍｍｏｌ、６１．５４％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ５６４．５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．４８（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．

４Ｈｚ，２Ｈ），４．８４（ｓ，３Ｈ），４．１５（ｂｓ，１Ｈ），３．９５（ｂｓ，１），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８９－３．８６（ｍ，１Ｈ）．３．７２（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．５７（ｍ，１Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８６－２．５６（ｂｓ，３Ｈ），１．７５－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ．９Ｈ）．

【０６５３】

ステップ５：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－［３－［３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－２，４－ジオキソ－ヘキサヒドロピリミジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、２．６６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２０ｍＬ）を０℃に冷却し、トリフルオロ酢酸、９９％（９１０．３３ｍｇ、７．９８ｍｍｏｌ、６１５．０９μＬ）を滴加し、次いでこの反応物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル（２５ｍＬ）での粉砕により、３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１－［１－メチル－６－［（３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－ピペリジル］インダゾール－３－イル］ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（０．０５５ｇ、９４．８９μｍｏｌ、３．５７％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ４６４．３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．８１－８．７３（ｂｓ，１Ｈ），８．６４－８．５２（ｂｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．２７（ｂｓ，１Ｈ），４．８５（ｓ，２Ｈ），４．０１－３．８６（ｍ，６Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．３９（ｂｓ，２Ｈ），３．０４－２．８２（ｍ，３Ｈ），２．７６－２．６４（ｍ，２Ｈ），１．９４（ｂｓ，２Ｈ）．

【０６５４】

ステップ６：

撹拌した３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－１－［１－メチル－６－［（３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－ピペリジル］インダゾール－３－イル］ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（０．５ｇ、０．８６５ｍｍｏｌ、ＴＦＡ塩）のＴＦＡ溶液（４．７０ｍＬ）に、トリフルオロメタンスルホン酸（６４９．６３ｍｇ、４．３３ｍｍｏｌ、３８０．３４μＬ）を滴加した。反応混合物を６５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で蒸発させ、ジエチルエーテル（１０ｍＬ）及びペンタン（１５ｍＬ）で粉砕した。粗物質を分取ＨＰＬＣによって精製して、１－（６－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ジヒドロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２２ｍｇ、４８．０５μｍｏｌ、５．５５％収率、ＴＦＡ塩）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ３４４．３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．５６（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｂｒｓ，１Ｈ），８．５５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．９０（ｍ，６Ｈ），３．４０－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．０－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．７１（ｍ，４Ｈ），１．９４－１．８６（ｍ，２Ｈ）．

【０６５５】

分取ＨＰＬＣ精製：

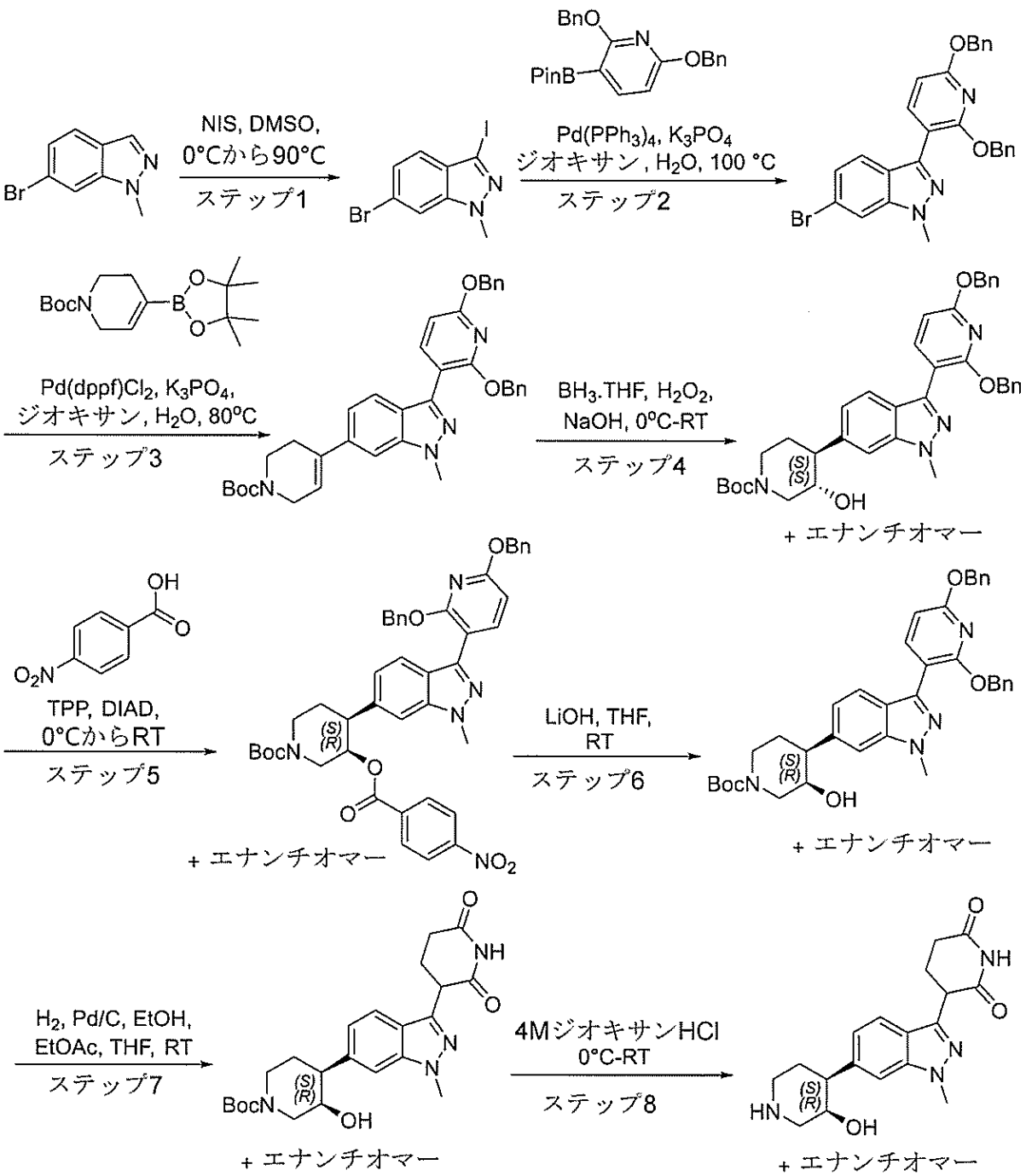
カラム／寸法：Ｘ－ＢＲＩＤＧＥ　Ｃ１８（１９＊２５０＊５ｕｍ）

移動相Ａ：０．１％ＴＦＡ水溶液

移動相Ｂ：１００％　ＡＣＮ（ｏｒｇ）

グラジエント（時間／％Ｂ）：０／５、３／５、７／２５、１０／２５、１０．１／１００、１４／１００、１４．１／５、１８／５

流量／速度：１８ｍｌ／分
溶解性：アセトニトリル＋ＴＨＦ＋水
【０６５６】
３－（６－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの合成
【化１４３】



【０６５７】
ステップ１：
撹拌した６－ブロモ－１－メチル－インダゾール（２０ｇ、９４．７６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（２００ｍＬ）に、Ｎ－ヨードスクシンイミド（２５．５８ｇ、１１３．７１ｍｍｏｌ）を少量ずつ０℃で添加した。反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。完了後

、反応混合物を氷冷飽和チオ硫酸ナトリウム（２００ｍＬ）溶液でクエンチした。固体沈殿物を濾過し、乾燥させて、６－ブロモ－３－ヨード－１－メチル－インダゾール（３０ｇ、５８．５６ｍｍｏｌ、６１．７９％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ３３７．１５ ［Ｍ ＋ Ｈ］$^{+}$．

【０６５８】

ステップ２：

撹拌した６－ブロモ－３－ヨード－１－メチル－インダゾール（１５ｇ、４４．５２ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（３２０ｍＬ）及び水（８０ｍＬ）の溶液に、２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１８．５８ｇ、４４．５２ｍｍｏｌ）及び三塩基性リン酸カリウム（２８．３５ｇ、１３３．５５ｍｍｏｌ）を室温で窒素ガス下にて添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５．１４ｇ、４．４５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をＴＬＣ及びＬＣＭＳでモニタリングしながら１００℃で１６時間加熱した。完了後、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で蒸発させた。得られた粗製物を水（２５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗物質をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（２３０～４００メッシュ、０～３０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテルの溶離剤）によって精製することで、６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（７ｇ、１１．８９ｍｍｏｌ、２６．７１％収率）が黄色の固体として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ５００．１８ ［Ｍ ＋ Ｈ］$^{+}$．

【０６５９】

ステップ３：

撹拌した６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（４．５ｇ、８．９９ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（４０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．１７ｇ、１３．４９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。無水三塩基性リン酸カリウム（１．９１ｇ、８．９９ｍｍｏｌ）を室温で窒素ガス下にて添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気し、次いで$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）CH_2Cl_2（７３４．４１ｍｇ、０．８９９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水（１５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、２０～３０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）による精製によって、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．５ｇ、４．８９ｍｍｏｌ、５４．３５％収率）を褐色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ６０３．４３ ［Ｍ ＋ Ｈ］$^{+}$．

【０６６０】

ステップ４：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．５０ｇ、７．４７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（４０ｍＬ）に、１．０Ｍのボランテトラヒドロフラン複合体のＴＨＦ溶液（１Ｍ、１８．６７ｍＬ）を０℃で滴加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、３５％過酸化水素（１．０２ｇ、２９．８６ｍｍｏｌ、９２３．３６μＬ）、続いて水酸化ナトリウム（１Ｍ、１４．９３ｍＬ）でクエンチし、再び反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮し、カ

ラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、１０～２０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製することで、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（３．２ｇ、４．０２ｍｍｏｌ、５３．８６％収率）が粘着性で無色の液体として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ６２１．４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６６１】

ステップ５：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（４．５０ｇ、７．４７ｍｍｏｌ）及び４－ニトロ安息香酸（１．６２ｇ、９．６７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（５０ｍＬ）に、トリフェニルホスフィン（３．３８ｇ、１２．８９ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を１０分間撹拌し、その後、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（２．６１ｇ、１２．８９ｍｍｏｌ、２．５４ｍＬ）を０℃で滴加した。次いでこの反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーシリカ（１００～２００、２０～３０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）による精製によって、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－（４－ニトロベンゾイル）オキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（１．６ｇ、１．９４ｍｍｏｌ、６０．２５％収率）を淡黄色のゴム状液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ７７０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６６２】

ステップ６：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－（４－ニトロベンゾイル）オキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（１．６ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）を含む水（４ｍＬ）、ＴＨＦ（１２ｍＬ）の溶液に、水酸化リチウム（１４９．３２ｍｇ、６．２４ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×８０ｍＬ）で抽出した。有機層を重炭酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質をジエチルエーテル（１００ｍＬ）で粉砕して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、１．８０ｍｍｏｌ、８６．３９％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ６２１．３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６６３】

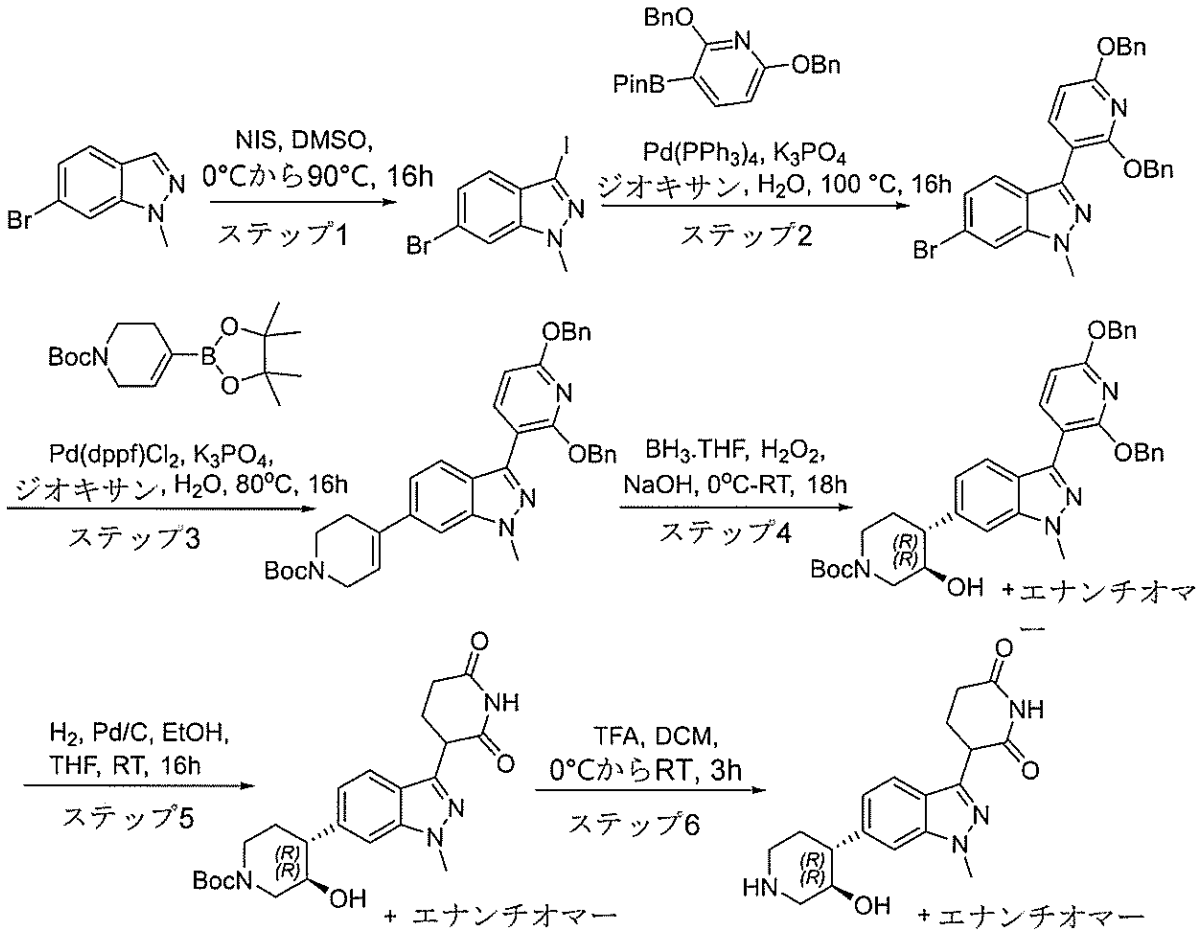
ステップ７：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（０．１ｇ、０．１６１ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（３ｍＬ）、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）及びエタノール（１．５ｍＬ）の溶液に、１０％パラジウム炭素（０．１ｇ、０．９３９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間にわたって水素ブラダー圧力下で撹拌した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を収集し、減圧下で蒸発させた。粗物質をジエチルエーテル（１００ｍＬ）で粉砕して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（３５ｍｇ、７８．７９μｍｏｌ、４８．９１％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４４３．３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６６４】
ステップ８：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（０．０５ｇ、０．１１２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１５ｍＬ）に、４．０Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、０．５ｍｌ、３３３．３３μＬ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、粗物質をジエチルエーテル（１５ｍＬ）及びペンタン（１０ｍＬ）中で粉砕して、３－［１－メチル－６－［（３Ｒ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－ピペリジル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（３８ｍｇ、９９．８７μｍｏｌ、８８．３９％収率、ＨＣｌ塩）をオフホワイトの固体として得た。生成物はＲ，Ｓ及びＳ，Ｒエナンチオマーの混合物であり、立体化学は任意に指定された。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　３４３．３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．９３（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｂｒｓ，１Ｈ），４．３６－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．４８－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１３－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７９（ｍ，１Ｈ）．

【０６６５】
３－［１－メチル－６－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－ピペリジル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化１４４】



【０６６６】

ステップ１：

撹拌した６－ブロモ－１－メチル－インダゾール（２０ｇ、９４．７６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（２００ｍＬ）に、Ｎ－ヨードスクシンイミド（２５．５８ｇ、１１３．７１ｍｍｏｌ）を少量ずつ０℃で添加した。反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷飽和チオ硫酸ナトリウム（２００ｍＬ）溶液でクエンチした。反応混合物中の固体沈殿物を減圧下で濾過し、乾燥させて、６－ブロモ－３－ヨード－１－メチル－インダゾール（３０ｇ、５８．５６ｍｍｏｌ、６１．７９％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３３７．１５ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６６７】

ステップ２：

撹拌した６－ブロモ－３－ヨード－１－メチル－インダゾール（１５ｇ、４４．５２ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（３２０ｍＬ）及び水（８０ｍＬ）の溶液に、２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１８．５８ｇ、４４．５２ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５．１４ｇ、４．４５ｍｍｏｌ）を室温で窒素ガス下にて添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気した。脱気後、三塩基性リン酸カリウムを添加し（２８．３５ｇ、１３３．５５ｍｍｏｌ）、反応物を１００℃で１６時間加熱し続けた。反応完了後、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で蒸発させた。得られた粗製物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ

て、粗製物を得た。この粗製物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（２３０～４００メッシュ、０～３０％ＥｔＯＡｃ／ｐｅｔエーテルの溶離剤）によって精製して、６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（７ｇ、１１．８９ｍｍｏｌ、２６．７１％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５０２．１９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６６８】

ステップ３：

撹拌した６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（４．５ｇ、８．９９ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（４０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．１７ｇ、１３．４９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。無水三塩基性リン酸カリウム（１．９１ｇ、８．９９ｍｍｏｌ）を室温で窒素ガス下にて添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気した。脱気後、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）CH_2Cl_2（７３４．４１ｍｇ、８９９．３１μｍｏｌ）を添加し、反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルメッシュ１００～２００、２０～３０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．５ｇ、４．８９ｍｍｏｌ、５４．３５％収率）を褐色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ６０３．４３ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６６９】

ステップ４：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．５０ｇ、７．４７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（４０ｍＬ）に、１．０Ｍのボランテトラヒドロフラン複合体のＴＨＦ溶液（１Ｍ、１８．６７ｍＬ）を０℃で滴加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。その後、反応混合物を０℃に冷却し、過酸化水素３５％（１．０２ｇ、２９．８６ｍｍｏｌ、９２３．３６μＬ）、続いて水酸化ナトリウム（１Ｍ、１４．９３ｍＬ）でクエンチし、再び室温で１６時間撹拌した。出発材料の消費の後、反応混合物を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、１０～２０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、所望の生成物のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（３．２ｇ、４．０２ｍｍｏｌ、５３．８６％収率）を粘着性で無色の液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ６２１．４９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６７０】

ステップ５：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（３．２ｇ、５．１６ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（３０ｍＬ）及びエタノール（３０ｍＬ）の溶液に、１０％パラジウム炭素（３．２９ｇ、３０．９３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間にわたって水素ブラダー圧力下で撹拌した。反応完了後、反応混合物をセライトに通して濾過し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を収集し、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。得られた粗製物をジエチルエーテル（３０ｍＬ）で粉砕して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｒ）－４－［３－（２

，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、５．６２ｍｍｏｌ、１０８．９３％収率）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．７８ （ｓ， １Ｈ），７．５８ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ， １Ｈ），７．４６ （ｓ，１Ｈ）， ７．０３（ｄ， Ｊ ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ）， ４．８３（ｄ， Ｊ ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ）， ４．３９－ ４．２８（ｍ， １Ｈ），４．１７ （ｂｓ，２Ｈ）， ３．９６（ｓ， ３Ｈ），３．５２ （ｂｓ，１Ｈ）， ２．８６－ ２．５３（ｂｓ， ４Ｈ），２．８８ － ２．６８ （ｍ， １Ｈ），２．２１ － ２．０９ （ｍ， １Ｈ），１．８２ － １．０８ （ｍ， ２Ｈ），１．４３ （ｓ．９Ｈ）． ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ４４３．４６ ［Ｍ ＋Ｈ］$^{+}$

【０６７１】

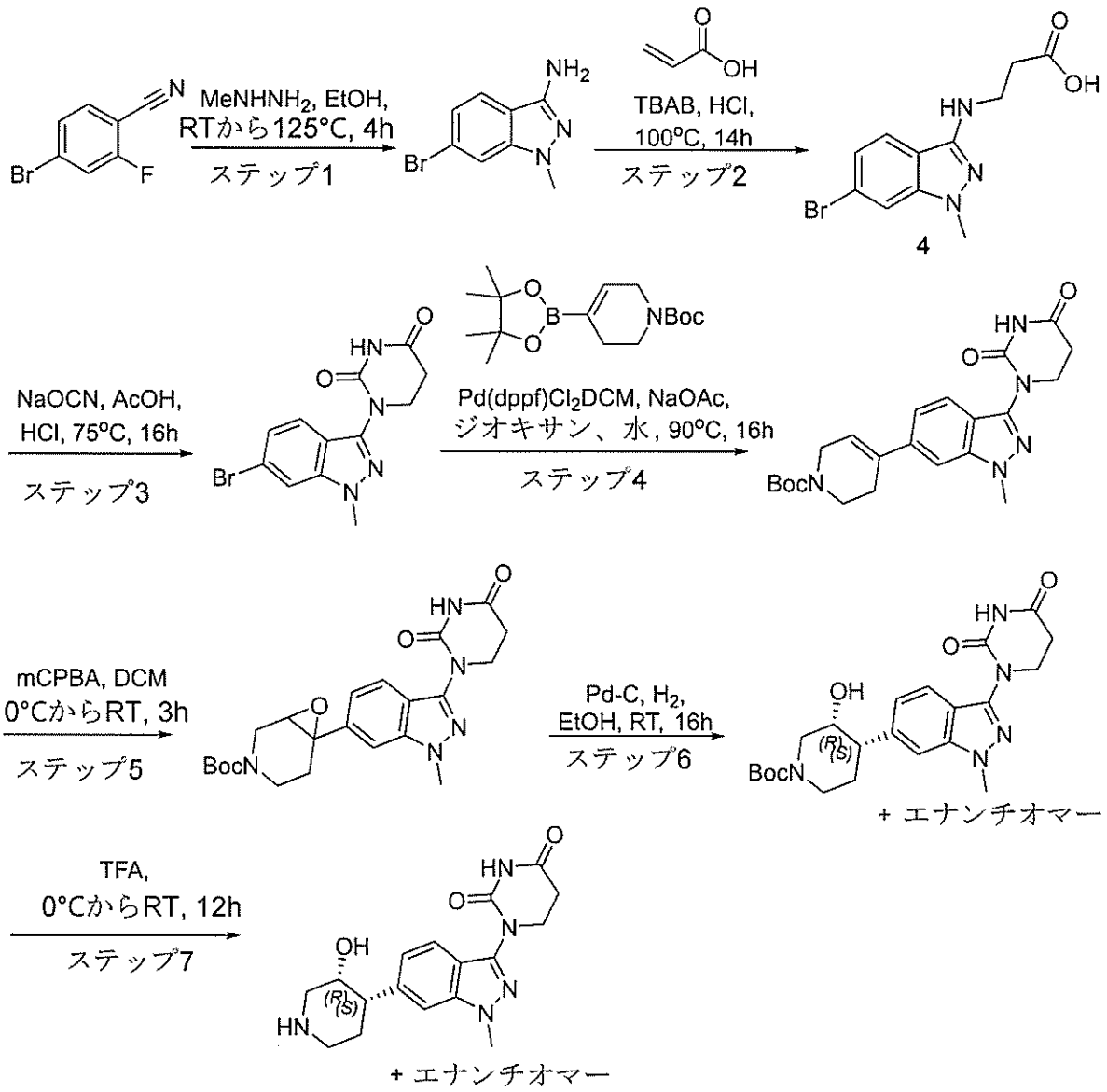
ステップ６：

撹拌しているｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．８０ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）を０℃に冷却した。ＴＦＡ（６１８．４２ｍｇ、５．４２ｍｍｏｌ、４１７．８５μＬ）を滴加し、反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で蒸発させて粗化合物を得て、これをジエチルエーテルで粉砕して、３－［１－メチル－６－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－ピペリジル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（７００ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ、８４．４９％収率、ＴＦＡ塩）を白色の固体として得た。生成物はＲ，Ｒ及びＳ，Ｓエナンチオマーの混合物であり、立体化学は任意に指定された。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．８３ （ｓ， １Ｈ），８．７４ － ８．７１ （ｂｓ， １Ｈ），８．５６ － ８．５０ （ｂｓ，１Ｈ），７．５８ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４Ｈｚ， １Ｈ），７．３７ （ｓ，１Ｈ）， ７．００（ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ），５．４２ （ｂｓ，１Ｈ）， ４．３８－ ４．３１（ｍ， １Ｈ），３．９７ （ｓ，３Ｈ）， ３．８２（ｂｓ， ２Ｈ），３．４８ － ３．２２ （ｂｓ， ２Ｈ），３．０７ － ２．９１ （ｍ， １Ｈ），２．８２ － ２．５４ （ｍ， ３Ｈ），２．４２ － ２．３９ （ｍ， １Ｈ），２．２３ － ２．１１ （ｍ， １Ｈ），１．９２ （ｂｓ，２Ｈ）． ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ３４３．３７ ［Ｍ＋Ｈ］＋

【０６７２】

１－（６－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ジヒドロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１４５】



【０６７３】

ステップ１：

撹拌した４－ブロモ－２－フルオロ－ベンゾニトリル（２５．０ｇ、１２５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ溶液（５００ｍＬ）に、８５％メチルヒドラジン水溶液（６５ｍＬ）を－２８℃で滴加した。反応混合物を１Ｌのオートクレーブにおいて１２５℃で４時間さらに撹拌した。反応完了次第、反応混合物を室温に冷却し、冷水（２Ｌ）で希釈し、３０分間撹拌した。沈殿物を濾過し、冷水（１Ｌ）で洗浄し、よく乾燥させて、６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（２１．０ｇ、６７．７１％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－）：ｍ／ｚ ２２６．９［Ｍ－Ｈ］－

【０６７４】

ステップ２：

撹拌した６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１２０．０ｇ、５３０．８ｍｍｏｌ）のＨＣｌ水溶液（２Ｍ）（１．２Ｌ）に、テトラブチルアンモニウムブロミド（１７．１１ｇ、５３．０８ｍｍｏｌ）を２８℃で添加した。反応混合物を５５℃で撹拌し、アクリル酸（４５．９ｇ、６３６．９６ｍｍｏｌ、４３．６７ｍＬ）を５５℃で滴加した。進行をＬＣＭＳ及びＴＬＣによってモニタリングしながら、反応混合物

を１００℃で１２時間撹拌した。完了次第、反応混合物を室温に冷却し、冷水（２．５Ｌ）で希釈し、３０分間撹拌した。重炭酸ナトリウム水溶液（１Ｌ）を使用することによって水層を塩基性化し、１時間撹拌した。沈殿した固体を濾過し、冷水（１Ｌ）で洗浄し、よく乾燥させて、３－（（６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）アミノ）プロパン酸（８５．０ｇ、４８．２８％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２９７．５７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６７５】

ステップ３：

撹拌した３－（（６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）アミノ）プロパン酸（５０．０ｇ、１６７．７１ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ溶液（７００ｍＬ）に、シアン酸ナトリウム（２１．８ｇ、３３５．４２ｍｍｏｌ）を２８℃で添加した。反応混合物を７５℃で１２時間撹拌した。ＨＣｌ水溶液（４Ｍ、５００ｍＬ）を滴加し、反応物を７５℃で４時間撹拌した。完了次第、反応混合物を０℃に冷却し、１時間撹拌した。沈殿した固体を濾過し、よく乾燥させて、１－（６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ジヒドロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２６．０ｇ、４７．５％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３２３．３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６７６】

ステップ４：

撹拌した１－（６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ジヒドロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（５）の溶液（１０．０ｇ、３０．９５ｍｍｏｌ）に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１４．３５ｇ、４６．４２ｍｍｏｌ）を含む１，４ジオキサン（１９６ｍＬ）及び水（４９ｍＬ）を添加した。無水酢酸ナトリウム（６．３５ｇ、７７．３６ｍｍｏｌ）を少量ずつ２８℃で添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下で１０分間脱気し、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2ＤＣＭ（１．２６ｇ、１．５５ｍｍｏｌ）を添加し、再びアルゴン雰囲気下で１０分間脱気した。反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を室温に冷却し、セライトに通して濾過した。セライトベッドを酢酸エチル（３００ｍＬ）で洗浄した。濾液を蒸発させて粗製物を得て、これを水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗製物を得た。この粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー１００～２００メッシュ（０～９０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテルの溶離剤）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１０．０ｇ、５８．６９％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４２６．３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６７７】

ステップ５：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（２．０ｇ、４．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（８０ｍＬ）に、ｍ－ＣＰＢＡ（１．６２ｇ、９．４０ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を０℃で３時間撹拌した。完了後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（６０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗製物を得た。この粗製物をジエチルエーテル（６０ｍＬ）で粉砕して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－７－オキサ－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシレート（１．０８ｇ、３９．３９％収率）をオフホワイトの固体とし

て得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４４２．４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６７８】

ステップ６：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル６－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－７－オキサ－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシレート（５．０ｇ、１１．３３ｍｍｏｌ）のエタノール溶液（２００ｍＬ）に、１０％パラジウム炭素５０％ウェットベース（５．０ｇ、１１．３３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を水素雰囲気下で１６時間撹拌した。完了次第、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、１０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをジエチルエーテル（２５ｍＬ）及びペンタン（２５ｍＬ）で粉砕して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（３．９ｇ、６６．０８％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ４４２．１４［Ｍ－Ｈ］$^-$

【０６７９】

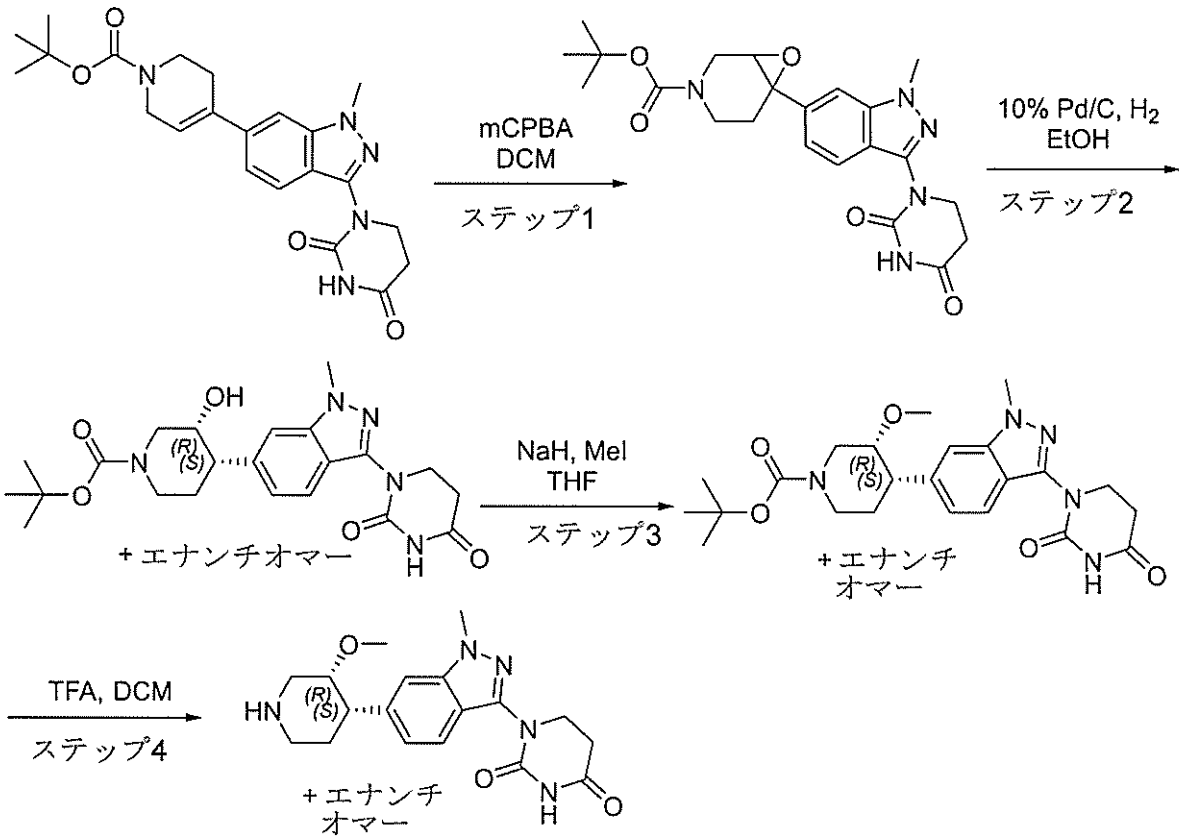
ステップ７：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（２．０ｇ、４．５１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（３０ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（１．７４ｇ、２２．５５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を２８℃で１２時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をジエチルエーテル（３０ｍＬ）で粉砕し、沈殿した固体を濾過し、乾燥させて、１－（６－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ジヒドロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１．９１ｇ、４９．４７％収率、ＴＦＡ塩）をオフホワイトの固体として得た。生成物はＲ，Ｓ及びＳ，Ｒエナンチオマーの混合物であり、立体化学は任意に指定された。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １１．５５（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｂｓ，１Ｈ），８．３０（ｂｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｂｓ，１Ｈ），４．１３（ｂｓ，１Ｈ），３．９９－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．３８－３．０６（ｍ，５Ｈ），２．７４（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．４５－２．３１（ｍ，１Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３４３．９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６８０】

１－［１－メチル－６－［（３Ｒ，４Ｓ）－３－メトキシ－４－ピペリジル］インダゾール－３－イル］ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオンの合成

【化１４６】



【０６８１】

ステップ１：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２０ｍＬ）に、メタ－クロロペルオキシ安息香酸（１．２２ｇ、７．０５ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（５０容量）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$亜硫酸水素塩（３０容量）、飽和炭酸カリウム（３０容量）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで、粗物質が得られた。この粗物質を逆相カラムクロマトグラフィー（Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ　Ｃ１８、４０ｇ、Ａ：酢酸アンモニウム水溶液、Ｂ：ＡＣＮ、０～７０％グラジエント）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－７－オキサ－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシレート（１ｇ、１．９０ｍｍｏｌ、４０．４１％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４４２．２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６８２】

ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル６－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－７－オキサ－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシレート（１ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）のエタノール溶液（１０ｍＬ）を窒素で２分間脱気した。この混合物に、パラジウム（炭素に対して１０％、５０％ウェット）（５００．００ｍｇ、４．７０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で水素ブラダー下にて１２時間撹拌した。この混合物を１：１のＭｅＯＨ：ＤＣＭ（１００容量）で希釈し、セライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を

逆相カラムクロマトグラフィー（Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ　Ｃ１８、４０ｇ、０～５０％　Ａ：０．１％酢酸アンモニウム水溶液、Ｂ：ＡＣＮ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５５ｇ、１．１９ｍｍｏｌ、５２．５９％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　４４４．６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６８３】

ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、６７６．４５μｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（５ｍＬ）に、ミネラルオイル中６０％の分散液である水素化ナトリウム（８１．１７ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ）を添加し、次いで反応物を１時間室温で撹拌し、反応混合物を０℃に冷却し、次いでヨードメタン（２１１．２３ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、９２．６５μＬ）を反応混合物に添加し、４時間にわたり室温で撹拌を継続した。ＴＬＣでの確認によりＳＭが消費されたら、次いで反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン溶液でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、２３０～４００シリカメッシュを使用したカラムクロマトグラフィー（５～１０％ＭｅＯＨ－ＤＣＭ）を使用して精製することで、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、７６．９４μｍｏｌ、１１．３７％収率）が無色の液体として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　４８０．５５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

【０６８４】

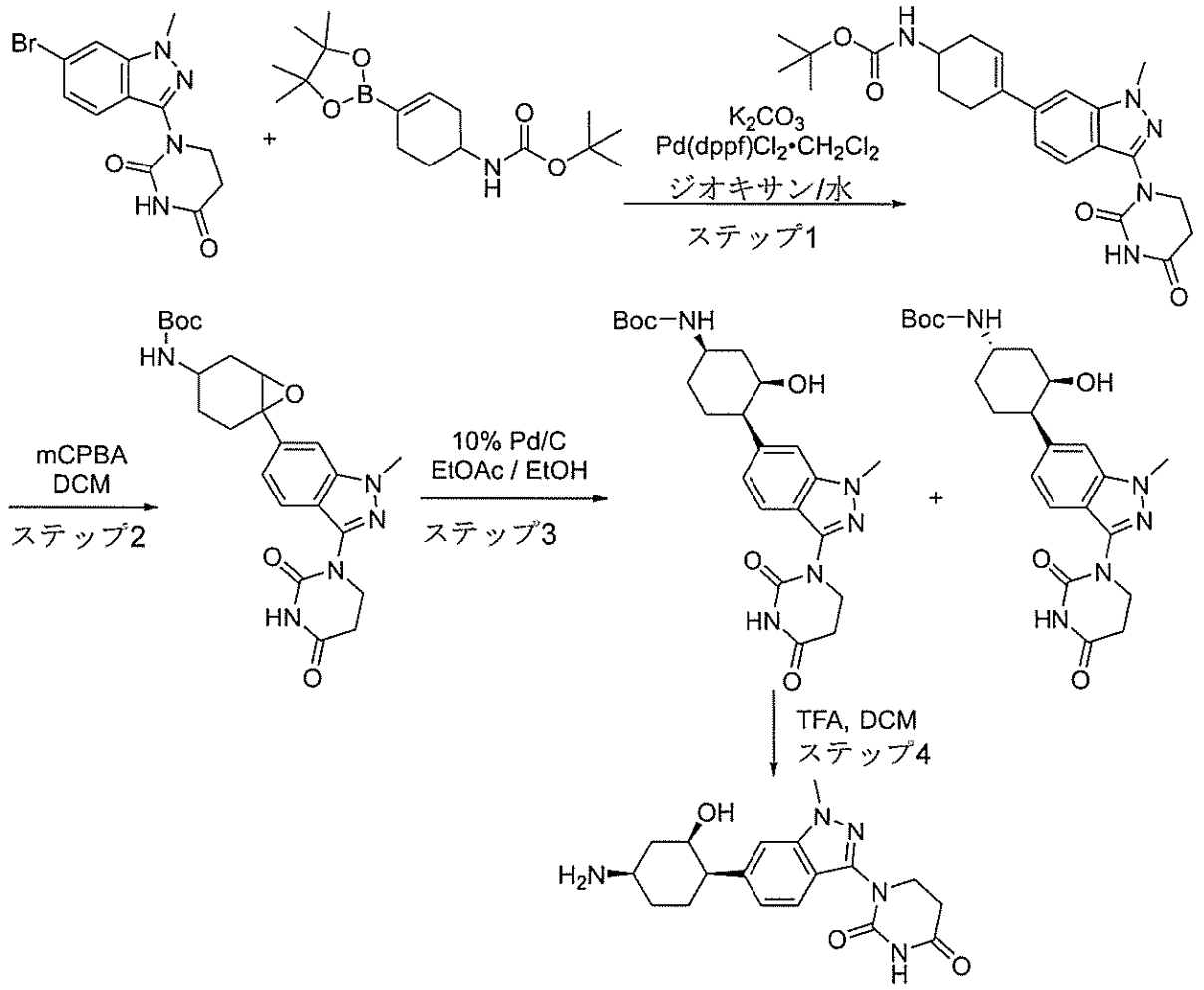
ステップ４：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、８７．４３μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（３ｍＬ）に、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を０℃で添加し、得られた懸濁液を２時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ、これをジエチルエーテル（５ｍＬ×２）で粉砕して、１－［１－メチル－６－［（３Ｒ，４Ｓ）－３－メトキシ－４－ピペリジル］インダゾール－３－イル］ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（４０ｍｇ、７２．１２μｍｏｌ、８２．４９％収率、ＴＦＡ塩）を得た。生成物はＲ，Ｓ及びＳ，Ｒエナンチオマーの混合物であり、立体化学は任意に指定された。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　３５８．１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６８５】

ｔｅｒｔ－ブチル１－［１－メチル－６－［（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－２－ヒドロキシ－シクロヘキシル］インダゾール－３－イル］ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオンの合成

【化１４７】



【０６８６】

ステップ１：

１－（６－ブロモ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（１ｇ、３．０９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルＮ－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－イル］カルバメート（１．００ｇ、３．０９ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）の溶液に、炭酸カリウム（粒状）（１．２８ｇ、９．２７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をアルゴンガスで１０分間脱気し、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２２．６１ｍｇ、３０．９０μｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンでさらに５分間脱気し、これを８０℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで物質が得られ、これを、Ｄａｖｉｓｉｌシリカ、及び溶離剤としての５％ＥＡ：ｐｅｔエーテルを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］シクロヘキサ－３－エン－１－イル］カルバメート（０．９ｇ、１．９９ｍｍｏｌ、６４．３５％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４４０．４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６８７】

ステップ２：

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］シクロヘキサ－３－エン－１－イル］カルバメート（０．１ｇ、２２７．５３μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２ｍＬ）に、ｍＣＰＢＡ（７８．５３ｍｇ、４５５．０６μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で２時間撹拌した。その後、反応混合物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（Ｄａｖｉｓｉｌシリカ、５０％ＥＡ：ｐｅｔエーテルの溶離剤）による精製によって、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［６－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－７－オキサビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－イル］カルバメート（０．０６ｇ、８４．１６μｍｏｌ、３６．９９％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４５６．３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６８８】

ステップ３：

室温のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［６－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－７－オキサビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－イル］カルバメート（５．４ｇ、１１．８５ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（５０ｍＬ）に、１０％Ｐｄ／Ｃ、５０重量％基準（５．４ｇ、１３１．７２μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で２時間にわたり水素雰囲気下で撹拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、減圧下で濃縮することで粗物質が得られ、これを、０．１％のギ酸を含む水及びＡＣＮを使用した逆相によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－ヒドロキシ－シクロヘキシル］カルバメート（ピーク１、１ｇ、１．６９ｍｍｏｌ、１４．２６％収率）、及びｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－ヒドロキシ－シクロヘキシル］カルバメート（ピーク２、０．５ｇ、９２７．２８μｍｏｌ、７．８２％収率）を白色の固体として得た。

ピーク１：ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４５８．３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

ピーク２：ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４５８．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６８９】

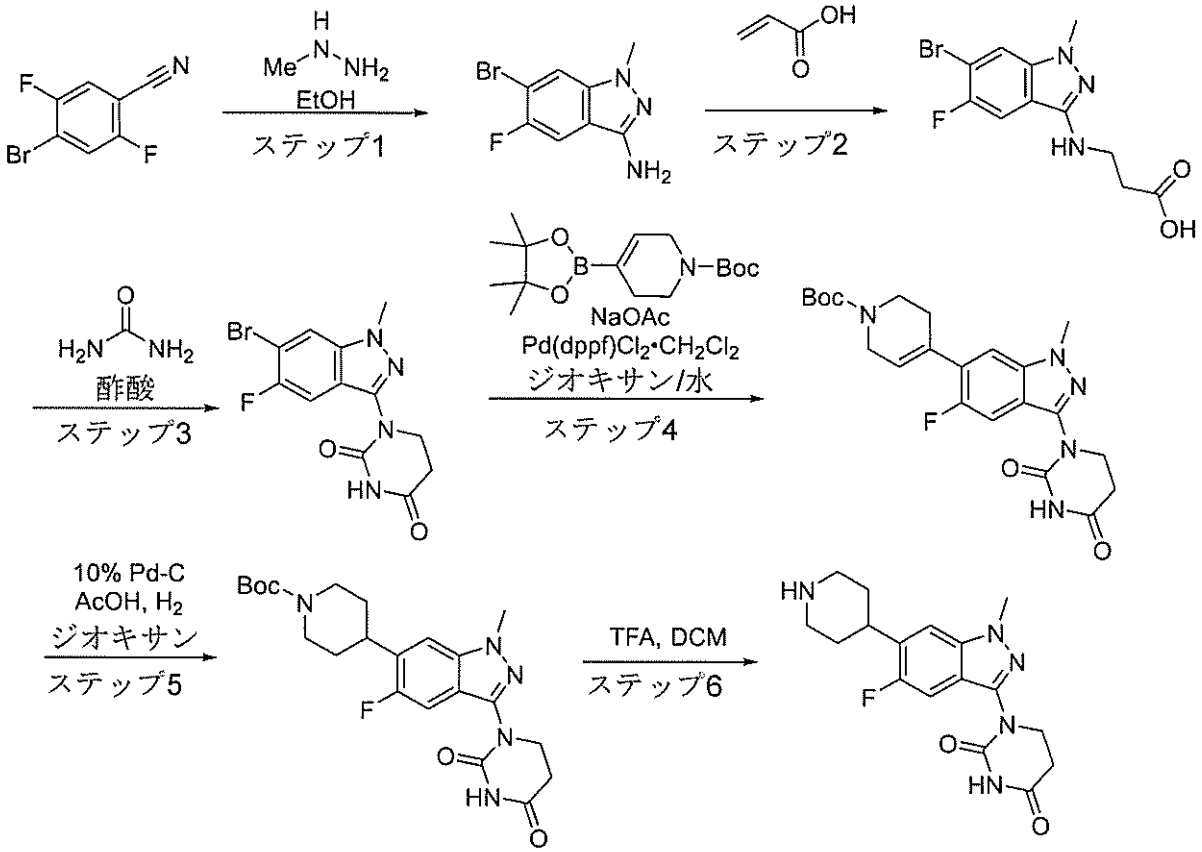
ステップ４：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－ヒドロキシ－シクロヘキシル］カルバメート（５５０ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に、０℃のＴＦＡ（１．７１ｇ、１５．０３ｍｍｏｌ、１．１６ｍＬ）を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温まで温め、１６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮することで粗物質が得られ、これをジエチルエーテル（４０ｍＬ）で粉砕して、１－［１－メチル－６－［（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－２－ヒドロキシ－シクロヘキシル］インダゾール－３－イル］ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（６００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、９４．３７％収率、ＴＦＡ塩）をオフホワイトの固体として得た。生成物の立体化学は任意に指定された。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３５８．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６９０】

１－（５－フルオロ－１－メチル－６－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ジヒドロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１４８】



【０６９１】

ステップ１：

４－ブロモ－２，５－ジフルオロ－ベンゾニトリル（５０ｇ、２２９．３６ｍｍｏｌ）のエタノール溶液（１０ｍＬ）に、メチルヒドラジン（１２．６８ｇ、２７５．２３ｍｍｏｌ）を室温でアルゴン雰囲気下にて添加した。得られた混合物を８５℃で１２時間加熱した。出発材料が消費された後、反応混合物を氷冷水（５００ｍＬ）に注ぎ入れ、沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させることで粗化合物が得られ、これをｎ－ペンタンで粉砕して、６－ブロモ－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－３－アミン（４４ｇ、１６７．６６ｍｍｏｌ、７３．１０％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ ２４４．２１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６９２】

ステップ２：

撹拌した６－ブロモ－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－３－アミン（２５ｇ、１０２．４３ｍｍｏｌ）を３６％ｗ／ｗ塩酸水溶液中に含む懸濁液（２Ｍ、２５６．０８ｍＬ）に、テトラブチルアンモニウムブロミド（３．３０ｇ、１０．２４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を６０℃で１６時間撹拌した。この混合物にアクリル酸（９．６０ｇ、１３３．１６ｍｍｏｌ、９．１３ｍＬ）をこの温度で１０分間かけて添加し、反応物をさらに１６時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をｐＨ６～７に中和し、沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、３－［（６－ブロモ－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－３－イル）アミノ］プロパン酸（２４ｇ、５０．１１ｍｍｏｌ、４８．９２％収率）をオフホワイトの固体として得た。

【０６９３】

ステップ３：

撹拌した３－［（６－ブロモ－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－３－イル）アミノ］プロパン酸（２４ｇ、７５．９２ｍｍｏｌ）の酢酸溶液（２４０ｍＬ）に、シアン酸ナトリウム（９．８７ｇ、１５１．８４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた反応混合物を７５℃で１２時間加熱し、次いで塩化水素水溶液（４Ｍ、２２６．３４ｍＬ）を反応混合物に７５℃で１５分間かけて添加し、反応物を同じ温度で４時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を勢いよく撹拌しながらゆっくりと０～５℃に冷却した。沈殿した固体を濾過することで粗物質が得られ、これをｐｅｔエーテル（１００ｍＬ）で粉砕することで、１－（６－ブロモ－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（１０ｇ、２７．５４ｍｍｏｌ、３６．２８％収率）がオフホワイトの固体として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３４２．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６９４】

ステップ４：

撹拌した１－（６－ブロモ－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（５００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（１０ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート６（６７９．８１ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）及び酢酸ナトリウム（３６０．７１ｍｇ、４．４０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物をアルゴンで２０分間脱気し、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１０７．２５ｍｇ、１４６．５７μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で加熱し、１６時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を水及びブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで粗物質が得られ、これを、Ｐｅｔエーテル中５０～６０％のＥｔＯＡｃを溶離剤として使用したカラムクロマトグラフィー（Ｄａｖｉｓｉｌシリカ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート７（３００ｍｇ、６０８μｍｏｌ、４１．５％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４４４．５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６９５】

ステップ５：

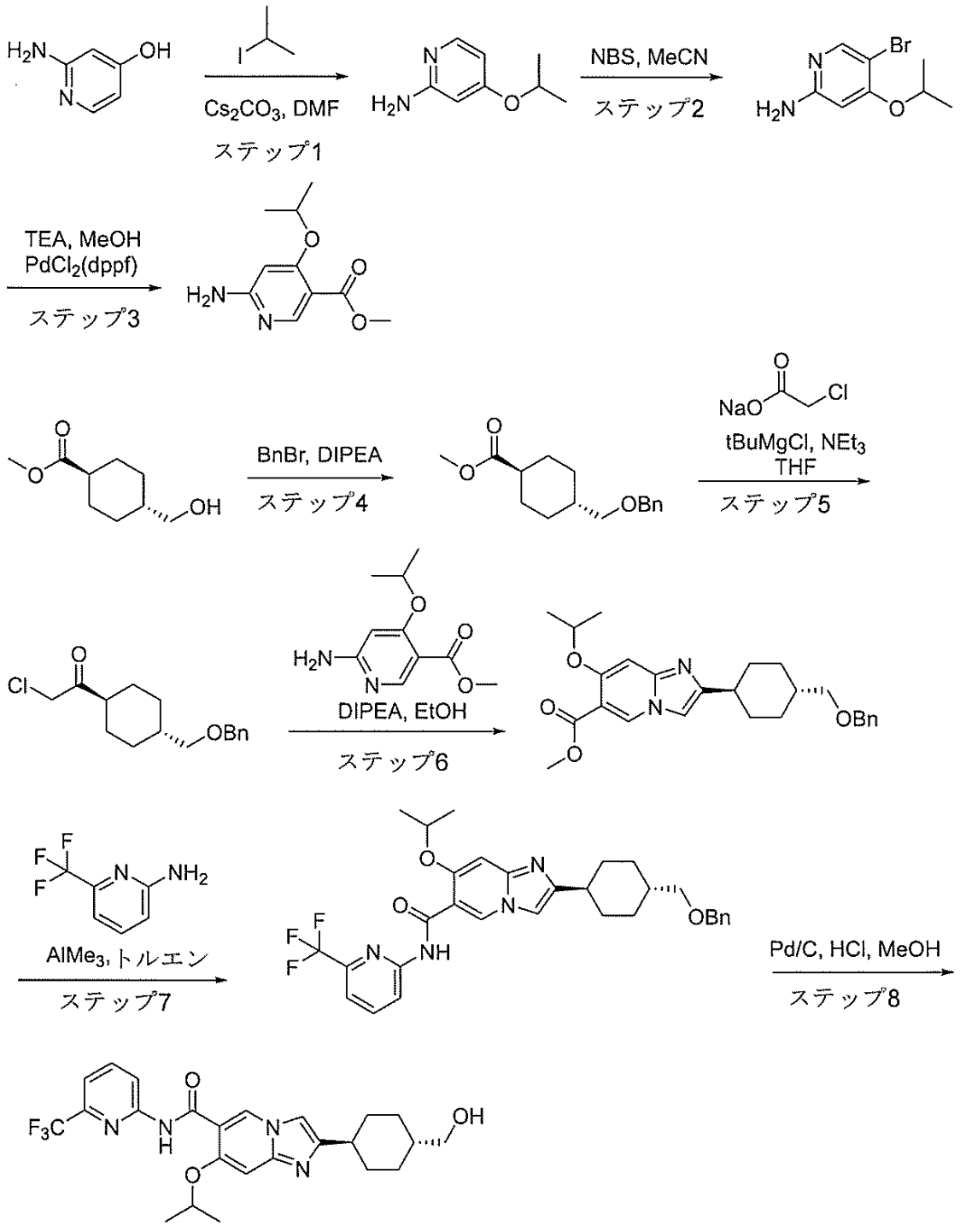
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．０ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を含む酢酸エチル（１０ｍＬ）及びＴＨＦ（１０ｍＬ）の溶液に、PtO_2（１５３．６２ｍｇ、６７６．４８μｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を、水素雰囲気（バルーン）下にて室温で１６時間にわたり、勢いよく撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮し、高真空下で乾燥させることで粗物質が得られ、これをジエチルエーテル（１０ｍＬ）で粉砕して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ、７０．４２％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ４４４．３４［Ｍ－Ｈ］$^-$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．５３（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１０．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝１１．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝１１．９ Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｓ，１Ｈ），２．７５（ｔ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１２．３ Ｈｚ，１Ｈ），１．６４（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｓ，１Ｈ）．

【０６９６】

ステップ６：
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、１１２．２４μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２．５ｍＬ）を０℃に冷却し、ＴＦＡ（１２．８０ｍｇ、１１２．２４μｍｏｌ、８．６５μＬ）を５分間かけて添加し、次いで室温で４時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエン（１０ｍＬ）と共蒸留し、ジエチルエーテル（１０ｍＬ）で粉砕して、１－［５－フルオロ－１－メチル－６－（４－ピペリジル）インダゾール－３－イル］ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（４０ｍｇ、８１．４７μｍｏｌ、７２．５９％収率、ＴＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ３４６．８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．５５（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｑ，１Ｈ），４．０１（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．１５（ｍ，１Ｈ），２．７５（ｔ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，１Ｈ），１．９５（ｍ，１Ｈ）．

【０６９７】
Ｆ．代表的な化合物の合成
２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの合成

【化１４９】



【０６９８】

ステップ１：

撹拌した２－アミノピリジン－４－オール（３８ｇ、３４５．１０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（４００ｍＬ）に、炭酸セシウム（１３４．９３ｇ、４１４．１２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。３０分後、２－ヨードプロパン（５０．１７ｇ、２９５．１５ｍｍｏｌ、２９．５１ｍＬ）を添加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。ＴＬＣにより確認された反応完了の後、反応混合物を水（１０Ｖ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２×１０Ｖ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、４－イソプロポキシピリジン－２－アミン（３４ｇ、１８７．６６ｍｍｏｌ、５４．３８％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ES^+

）：ｍ／ｚ １５３．３８［Ｍ ＋ Ｈ］$^{+}$

【０６９９】

ステップ２：

４－イソプロポキシピリジン－２－アミン（３４ｇ、２２３．４０ｍｍｏｌ）のアセトニトリル溶液（４００ｍＬ）を０℃に冷却し、３０分後にＮＢＳ（４３．７４ｇ、２４５．７４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で６時間撹拌した。反応の完了がＴＬＣによって確認され次第、反応混合物を水（１０Ｖ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２×１０Ｖ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、７０％ＥＡ／Ｐｅｔエーテル）によって精製して、５－ブロモ－４－イソプロポキシ－ピリジン－２－アミン（２２ｇ、９１．３９ｍｍｏｌ、４０．９１％収率）を得た。ＬＣＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ２３１．０９［Ｍ ＋ Ｈ］$^{+}$

【０７００】

ステップ３：

撹拌した５－ブロモ－４－イソプロポキシ－ピリジン－２－アミン（５ｇ、２１．６４ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（１００ｍＬ）に、ＴＥＡ（１０．９５ｇ、１０８．１８ｍｍｏｌ、１５．０８ｍＬ）を室温で添加し、アルゴンガスで３０分間パージした。その後、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１．９０ｇ、２．６０ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を４００ｐｓｉの一酸化炭素圧力でオートクレーブに入れ、１００℃で４８時間加熱した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。この粗生成物を、中性アルミナを使用したカラムクロマトグラフィー（５０％酢酸エチル／Ｐｅｔエーテル）によって精製して、メチル６－アミノ－４－イソプロポキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（３．２５ｇ、１３．７６ｍｍｏｌ、６３．５９％収率）を得た。ＬＣＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ２１１．２４［Ｍ ＋ Ｈ］$^{+}$

【０７０１】

ステップ４：

密封チューブ内で、メチル４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキサンカルボキシレート（３７．５ｇ、２１７．７４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（６１．２２ｇ、４７３．６５ｍｍｏｌ、８２．５０ｍＬ）及びブロモメチルベンゼン（６４．８０ｇ、３７８．８７ｍｍｏｌ、４５．００ｍＬ）の溶液を１３０℃で８時間撹拌した。反応が完了した後、これを水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮することで粗化合物が得られた。次いでこれをカラムクロマトグラム（０～１５％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、メチル４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキサンカルボキシレート（３５ｇ、１３３．４１ｍｍｏｌ、６１．２７％収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ：７．３４（ｍ，５Ｈ），４．４９（ｓ，２Ｈ），３．６６（ｓ，２Ｈ），３．２８（ｄ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，２Ｈ），２．２４（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｔ，Ｊ＝６．４２Ｈｚ，２Ｈ），１．９０（ｑ，Ｊ＝５．１８ Ｈｚ，２Ｈ），１．６２（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｍ，２Ｈ），１．００（ｍ，２Ｈ）．

【０７０２】

ステップ５：

撹拌したメチル４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキサンカルボキシレート（４０ｇ、１５２．４７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１．２８Ｌ）に、クロロ酢酸ナトリウム、９８％（７１．０４ｇ、６０９．８９ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（６１．７１ｇ、６０９．８９ｍｍｏｌ、８５．０１ｍＬ）を２５℃で添加した。反応混合物を－１０℃から－５℃で冷却した後、２．０Ｍ ｔｅｒｔ－ブチルマグネシウムクロリドＴＨＦ溶液（６０９．８９ｍｍｏｌ）を－１０℃から－５℃でゆっくりと添加した。反応混合物を５分間この温度で撹拌し、次いで２５℃まで温め、さらに５時間撹拌した。反応完了次第、反応物を冷たい飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物１－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－２－クロロ－エタノン（３５ｇ、１２４．６５

ｍｍｏｌ、８１．７５％収率）を黄色の液体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ：７．３４ （ｍ，５Ｈ）． ４．４９（ｓ， ２Ｈ），４．３２ （ｓ，１Ｈ）， ４．１６（ｓ， ２Ｈ），３．２９ （ｄ，Ｊ ＝６．２７ Ｈｚ，２Ｈ）， ２．６１（ｑ， Ｊ ＝ ８．１１Ｈｚ， １Ｈ），１．９３ （ｄ，Ｊ ＝１１．２７ Ｈｚ，３Ｈ）， １．４１（ｍ， １Ｈ），１．６４ （ｍ，２Ｈ）， １．０５（ｍ， ２Ｈ）．

【０７０３】

ステップ６：

撹拌した１－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－２－クロロ－エタノン（１１．２２ｇ、３９．９６ｍｍｏｌ）のエタノール溶液（８ｍＬ）に、メチル６－アミノ－４－イソプロポキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（６ｇ、２８．５４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５５．３３ｇ、４２８．１０ｍｍｏｌ、７４．５７ｍＬ）を室温で添加し、密封チューブ内で４時間にわたって１００℃で撹拌した。反応完了次第、反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を１０Ｖの水に添加し、酢酸エチル（２×１０Ｖ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ、３０％ＥＡ／Ｐｅｔエーテル）によって精製して、メチル２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（７ｇ、１４．４３ｍｍｏｌ、５０．５７％収率）を得た。ＬＣＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ４３７．５２［Ｍ ＋ Ｈ］$^{+}$

【０７０４】

ステップ７：

撹拌したメチル２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（３ｇ、６．８７ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（５０ｍＬ）に、トリメチルアルミニウム（９９０．８３ｍｇ、１３．７４ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応物を１１０℃で８時間加熱した。反応完了次第、反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を１０Ｖの水及び$NaHCO_3$溶液（２Ｖ）に添加し、次いでセライトに通して濾過し、これを酢酸エチルで洗浄した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×１０Ｖ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、４０％ＥＡ／Ｐｅｔエーテル）によって精製することで、２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（２．０ｇ、３．１１ｍｍｏｌ、４５．２０％収率）が得られた。ＬＣＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ５６７．８５［Ｍ ＋ Ｈ］$^{+}$

【０７０５】

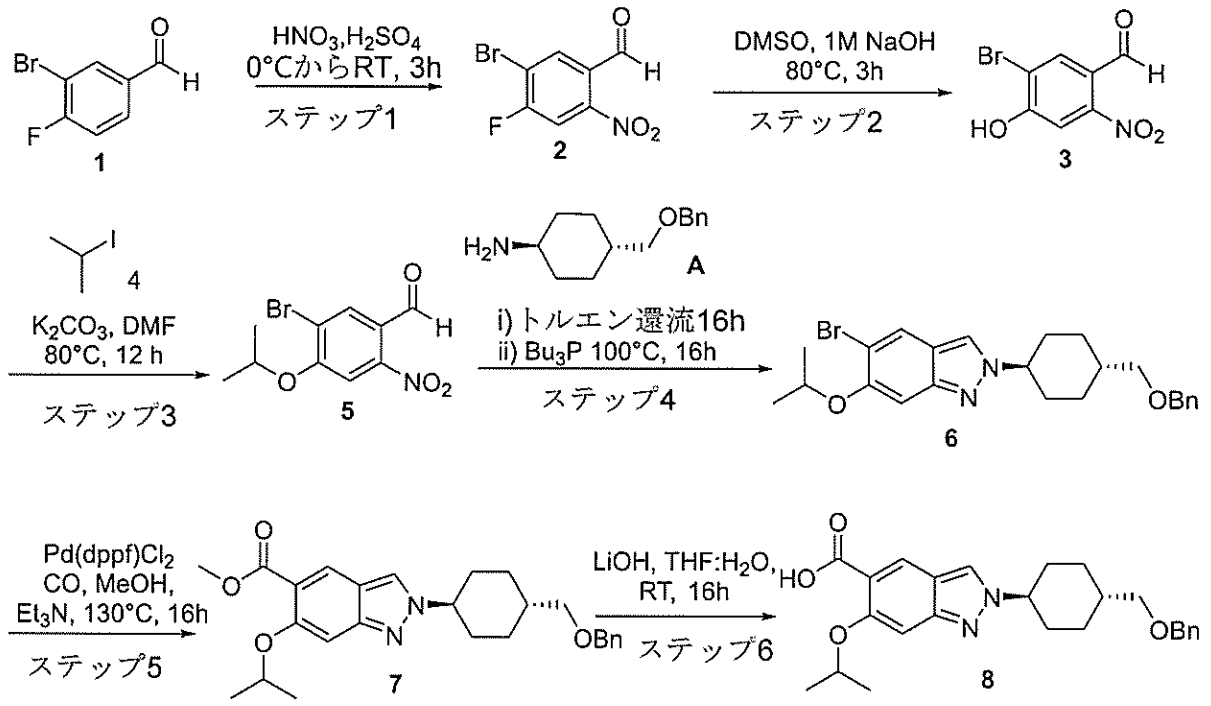
ステップ８：

２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの溶液（４ｇ、７．０６ｍｍｏｌ）に、パラジウム／Ｃ（４ｇ、７．０６ｍｍｏｌ）及びＨＣｌ（１．２９ｇ、３５．３０ｍｍｏｌ、１．６１ｍＬ）を含むメタノール（５０ｍＬ）を室温で添加し、反応混合物を水素雰囲気（バルーン）下で２時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物をセライトに通して濾過し、減圧下で濃縮した。この粗製物を$NaHCO_3$水溶液（５Ｖ）で塩基性化し、酢酸エチル（２×１０Ｖ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して、２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（３．２ｇ、４．７７ｍｍｏｌ、６７．５４％収率）を得た。ＬＣＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ４７７．４２［Ｍ ＋ Ｈ］$^{+}$

【０７０６】

２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ベンジルオキシ）メチル）シクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボン酸の合成

【化１５０】



【０７０７】

ステップ１：

３－ブロモ－４－フルオロ－ベンズアルデヒド１（５００ｇ、２．４６ｍｏｌ）を、メカニカルスターラーを備えた５リットルの３口ＲＢＦに投入した。硫酸（３Ｌ）を室温で一度に添加し、０℃に冷却した。発煙硝酸９５％（５００ｍＬ）を１時間かけて滴加すると、その間に反応混合物が濃く粘稠な褐色の液体にゆっくりと変化した。反応物を室温で２時間かけて撹拌させた。反応混合物を冷水（１０Ｌ）にゆっくりと注ぎ入れ、勢いよく３時間撹拌した。沈殿した固体を濾去し、粗化合物を再び水（１０Ｌ）に懸濁し、勢いよく撹拌し、濾過し、真空下で乾燥させて、粗生成物（５８０ｇ）を得た。粗化合物（５８０ｇ）をｐｅｔエーテル（４Ｌ）に懸濁し、勢いよく撹拌し、濾去した。ｐｅｔエーテル（２×１Ｌ）を用いて同じ作業をさらに２回繰り返し、濾過して、５－ブロモ－４－フルオロ－２－ニトロ－ベンズアルデヒド２（３７２ｇ、６１％収率）を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １０．３８ （ｓ， １Ｈ），８．２２ （ｄ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， １Ｈ），７．９１ （ｄ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ）．

【０７０８】

ステップ２：

撹拌した５－ブロモ－４－フルオロ－２－ニトロ－ベンズアルデヒド（２）（２５０ｇ、１．０１ｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（２．５Ｌ）に、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２Ｌ）を室温で添加し、８０℃で３時間撹拌した。完了次第、反応混合物を室温に冷却し、冷水（７Ｌ）でゆっくりとクエンチした。非極性不純物が完全に除去されるまで、水層を酢酸エチル（２×２Ｌ）で抽出した。水層を２Ｍ ＨＣｌ水溶液（５Ｌ）で酸性化し（ＰＨ約２～３）、生成物をＭＴＢＥ（２×２Ｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（５００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、５－ブロモ－４－ヒドロキシ－２－ニトロ－ベンズアルデヒド３（２１２ｇ、８５％収率）を褐色の固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ （４００ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １２．３９ （ｂｓ， １Ｈ），１０．０３ （ｓ， １Ｈ），８．０８ （ｓ， １Ｈ），７．５２ （ｓ，

１Ｈ）．
【０７０９】
ステップ３：
撹拌した５－ブロモ－４－ヒドロキシ－２－ニトロ－ベンズアルデヒド３（２１０ｇ、８５３．６１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１．５Ｌ）に、炭酸カリウム（２３６ｇ、１．７１ｍｏｌ）を室温で添加し、その後、ヨウ化イソプロピル４（１７０ｍＬ、１．７１ｍｏｌ）を添加した。次いでこの反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。完了次第、反応混合物を氷冷水（５Ｌ）に注ぎ入れ、勢いよく１時間撹拌した。沈殿した固体を濾過し、乾燥させて、粗生成物（２６２ｇ）を得た。粗生成物をジエチルエーテル（１００ｍＬ）に懸濁し、１０℃に冷却し、スラリーを直ちに濾過して、５－ブロモ－４－イソプロポキシ－２－ニトロ－ベンズアルデヒド（１０２ｇ）を第１の収穫物として得た。濾液を減圧下で濃縮し、粗化合物（１２８ｇ）をジエチルエーテル（５０ｍＬ）に再び懸濁し、１０℃に冷却し、スラリーを直ちに濾過して、５－ブロモ－４－イソプロポキシ－２－ニトロ－ベンズアルデヒド（６８ｇ）を第２の収穫物として得た。両収穫物をブレンドして、５－ブロモ－４－イソプロポキシ－２－ニトロ－ベンズアルデヒド５（１７０ｇ、６９％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ２８６．０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１０．３０（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），４．８１－４．７３（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，６Ｈ）．
【０７１０】
ステップ４：
撹拌した５－ブロモ－４－イソプロポキシ－２－ニトロ－ベンズアルデヒド５（１００ｇ、３４７．１１ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（１Ｌ）に、（１ｒ，４ｒ）４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキサンアミンＡ（７６ｇ、３４７．１１ｍｍｏｌ）及び４Åの分子篩（１００ｇ、３４７．１１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を１３０℃で１６時間加熱した。ＴＬＣによるシッフ塩基形成の確認の後、反応混合物を０℃に冷却し、トリブチルホスフィン（１４７ｇ、７２８．９３ｍｍｏｌ、０．１８Ｌ）を滴加し、反応物を１３０℃（外部浴温度）でさらに１６時間加熱した。完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチル（５００ｍＬ）を使用して洗浄した。濾液を水（５００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗化合物をシリカゲル（１００～２００メッシュ、０～１０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテルの溶離剤グラジエント）によって精製して、２－（（１ｒ，４ｒ）－２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－５－ブロモ－６－イソプロポキシ－インダゾール６（８０ｇ、１７３．８５ｍｍｏｌ、５０．０９％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ４５７．９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０７１１】
ステップ５：
オートクレーブ内で、撹拌した２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－５－ブロモ－６－イソプロポキシ－インダゾール６（８０ｇ、１７４．９０ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（６００ｍＬ）に、トリエチルアミン（８８ｇ、８７４．５０ｍｍｏｌ、０．１２２Ｌ）を室温で添加した。反応混合物をアルゴンガスでパージすることにより１０分間脱気し、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（６．４ｇ、８．７５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を一酸化炭素（３００ＰＳＩ）雰囲気下で１６時間にわたって１３０℃で撹拌した。完了後、反応混合物を冷却し、セライトパッドに通して濾過し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗製物を、ｐｅｔエーテル中４５％～６０％の酢酸エチルを移動相として使用することにより、シリカゲル（１００～２００メッシュ）によって精製して、メチル２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキシレート７（６５ｇ、１３３．７８ｍｍｏｌ、７６．４９％収率）を淡褐色の粘稠固体として得た。Ｌ

ＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　４３７．３７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０７１２】

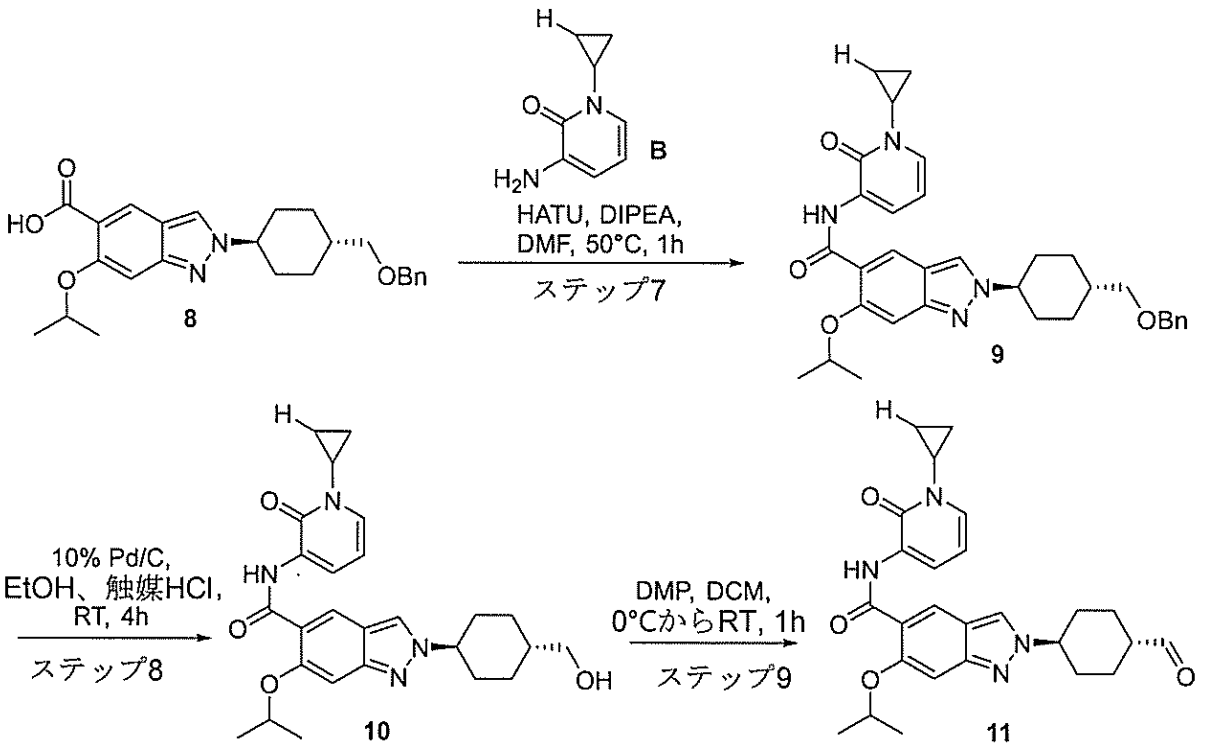
ステップ６：

撹拌したメチル２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキシレート７（５０ｇ、１１４．５４ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（３７７ｍＬ）に、水酸化リチウム一水和物（１９ｇ、４５８．１５ｍｍｏｌ、１２．７３ｍＬ）の水溶液（３７７ｍＬ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を高真空下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗製物を１Ｎ　ＨＣｌで約ｐＨ２まで酸性化し、酢酸エチル（２×１Ｌ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、高真空下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗製物をジエチルエーテル（２００ｍＬ）で粉砕し、高真空下で乾燥させて、２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボン酸８（３８ｇ、８７．６１ｍｍｏｌ、７６．４９％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　４２３．４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０７１３】

２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ベンジルオキシ）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドの合成

【化１５１】



【０７１４】

ステップ７：

撹拌した２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボン酸８（１１ｇ、２６．０３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１１０ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（１０．０９ｇ、７８．０９ｍｍｏｌ、１３．６０ｍＬ）を添加し、その後、３－アミノ－１－シクロプロピル－ピリジン－２－オンＢ（４．６９ｇ、３１．２４ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１４．８５ｇ、３９．０５ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を５０℃で１時間撹拌した。完了次第、反応混合物を室温に冷却し、冷水（３００ｍＬ）でゆっくりとクエンチし、水層を酢酸エチル（３×３００ｍＬ）で抽出した

。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物（１５ｇ）を得た。得られた粗製物（１５ｇ）をシリカゲル（１００～２００メッシュ、８０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテルの移動相）によって精製して、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ベンジルオキシ）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド９（９ｇ、１４．２８ｍｍｏｌ、６２．３２％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５５５．４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７１５】

ステップ８：

撹拌した２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－３－ピリジル）－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキサミド９（９ｇ、１６．２３ｍｍｏｌ）を含むメタノール（９９．６３ｍＬ）及びエタノール（９９．６３ｍＬ）の溶液に、１０％パラジウム炭素（５０％ウェットベース）（９ｇ、１６．２３ｍｍｏｌ）及び塩酸（３６％ｗ／ｗ水溶液）（５９１．６０ｍｇ、１６．２３ｍｍｏｌ、７３９．５０μＬ）を添加し、反応混合物を２８℃で４時間にわたり水素雰囲気下で撹拌した。完了次第、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、１０％のメタノールを含むＤＣＭ（５００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を重炭酸ナトリウムの飽和溶液（２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物（１０ｇ）を得た。粗化合物（１０ｇ）をジエチルエーテル（５００ｍＬ）に懸濁し、勢いよく１時間撹拌し、沈殿した固体を濾過し、乾燥させて、Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－３－ピリジル）－２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキサミド１０（６．８ｇ、１２．５９ｍｍｏｌ、７７．５８％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ４６５．４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７１６】

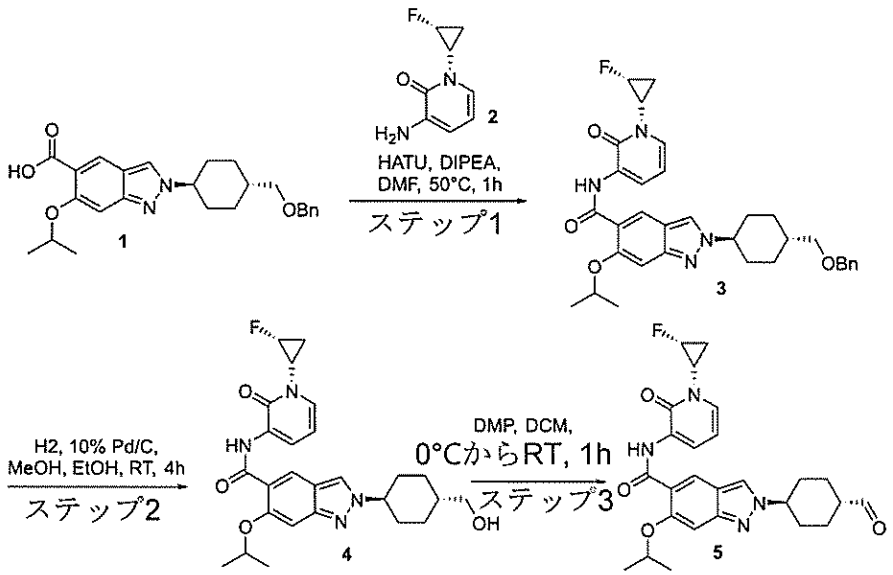
ステップ９：

撹拌したＮ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－３－ピリジル）－２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキサミド１０（６．８ｇ、１４．６４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（７０ｍＬ）に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（１５．５２ｇ、３６．５９ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を２８℃で１時間撹拌した。完了次第、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、ＤＣＭ（５００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物（８ｇ）を得た。得られた粗生成物をシリカゲル（１００～２００メッシュ、４０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテルの移動相）によって精製し、所望の画分を減圧下で濃縮して、Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－３－ピリジル）－２－（４－ホルミルシクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキサミド１１（５ｇ、６．１６ｍｍｏｌ、７３％収率）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４６３．３６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７１７】

Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－ホルミルシクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドの合成

【化１５２】



【０７１８】

ステップ１：

撹拌した２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボン酸１（１ｇ、２．３７ｍｍｏｌ））のＤＭＦ溶液（１０ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（３０５．８９ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ、４１２．２５μＬ）を添加し、その後、（１Ｒ）－３－アミノ－１－［（２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］ピリジン－２－オン２（８０１．４６ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ、ＴＦＡ塩）及びＨＡＴＵ（８９９．９２ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を５０℃で１時間撹拌した。完了次第、反応混合物を室温に冷却し、冷水（１５０ｍＬ）でゆっくりとクエンチし、水層を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物（１．５ｇ）を得た。得られた粗製物（１．５ｇ）をシリカゲル（１００～２００メッシュ、２５％酢酸エチル／ｐｅｔエーテルの移動相）によって精製し、所望の画分を減圧下で濃縮して、２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－６－イソプロポキシ－Ｎ－［（１Ｒ）－２－オキソ－１－［（２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］インダゾール－５－カルボキサミド３（０．８ｇ、３７７．１８μｍｏｌ、１５．９４％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ５７３．５５ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０７１９】

ステップ２：

撹拌した２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－６－イソプロポキシ－Ｎ－［（１Ｒ）－２－オキソ－１－［（２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］インダゾール－５－カルボキサミド３（０．８ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）を含むメタノール（４ｍＬ）及びエタノール（４ｍＬ）の溶液に、１０％パラジウム炭素（５０％ウェットベース）（０．８ｇ）を添加した。反応混合物を２８℃で４時間にわたり水素雰囲気下で撹拌した。完了次第、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物（０．７ｇ）を得た。粗化合物（０．７ｇ）をジエチルエーテル（１０ｍＬ）に懸濁し、勢いよく１０分間撹拌し、沈殿した固体を濾過し、乾燥させて、２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－６－イソプロポキシ－Ｎ－［（１Ｒ）－２－オキソ－１－［（２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］インダゾール－５－カルボキサミド４（０．４ｇ、７７０．９１μｍｏｌ、５５．１８％収率）をオフホワイトの固体として得た

。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ４８３．４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７２０】

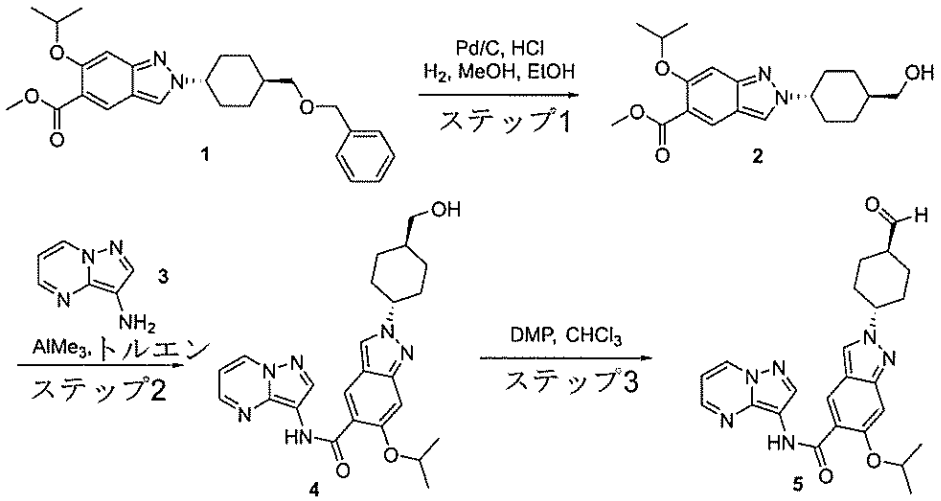
ステップ３：

撹拌した２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－６－イソプロポキシ－Ｎ－［（１Ｒ）－２－オキソ－１－［（２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］インダゾール－５－カルボキサミド４（３．５ｇ、７．２５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（３５ｍＬ）に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（７．６９ｇ、１８．１３ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を２８℃で１時間撹拌した。完了次第、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、ＤＣＭ（５００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（３００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物（４ｇ）を得た。得られた粗生成物をシリカゲル（１００～２００メッシュ、６０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテルの移動相）によって精製し、所望の画分を減圧下で濃縮して、Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－ホルミルシクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド５（２．３ｇ、４．７９ｍｍｏｌ、６５．９９％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４８１．５７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７２１】

２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドの合成

【化１５３】



【０７２２】

ステップ１：

撹拌したメチル２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキシレート１（５００ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を含むメタノール（１０ｍＬ）及びエタノール（１０ｍＬ）の溶液に、１０重量％のパラジウム活性炭（５００ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）及び塩化水素（４１．７６ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、０．６ｍＬ）を室温で添加した。反応混合物を水素雰囲気（バルーン圧力）下で４時間撹拌した。その後、これをセライトベッドに通して濾過し、メタノール（２００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮することで無色のゲルが得られ、これを酢酸エチル（２００ｍＬ）に溶解した。有機層を$NaHCO_3$溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、減圧下

で濃縮して粗生成物を得て、これを、シリカゲル（１００～２００メッシュ）、及び溶離剤としてのＰｅｔエーテル中０～６０％のＥｔＯＡｃを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキシレート２（３３０ｍｇ、７８１．１３μｍｏｌ、６８．２０％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３４７．５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０７２３】

ステップ２：

撹拌したメチル２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキシレート２（３２０ｍｇ、９２３．７３μｍｏｌ）のトルエン溶液（５ｍＬ）に、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－アミン３（１８５．８６ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）及び２．０Ｍトリメチルアルミニウムトルエン溶液（６６．５９ｍｇ、９２３．７３μｍｏｌ、１ｍＬ）を０℃で添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物をNH_4Cl（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルメッシュ１００～２００、生成物を０～６０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル－酢酸エチルで溶出）によって精製して、２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－６－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－インダゾール－５－カルボキサミド４（２８０ｍｇ、５５５．６１μｍｏｌ、６０．１５％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４４９．６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７２４】

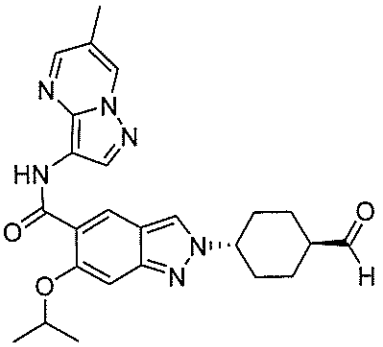
ステップ３：

２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－６－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－インダゾール－５－カルボキサミド（２７０ｍｇ、６０１．９８μｍｏｌ）及びクロロホルム（１０ｍＬ）の溶液に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（５１０．６５ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。その後、反応混合物を$NaHCO_3$（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１５０ｍＬ）で抽出し、有機層を真空中で濃縮して、２－（４－ホルミルシクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－インダゾール－５－カルボキサミド５（２５０ｍｇ、５２６．３２μｍｏｌ、８７．４３％収率）をゴム状の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４４７．６４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７２５】

２－（４－ホルミルシクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－Ｎ－（６－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）インダゾール－５－カルボキサミド

【化１５４】



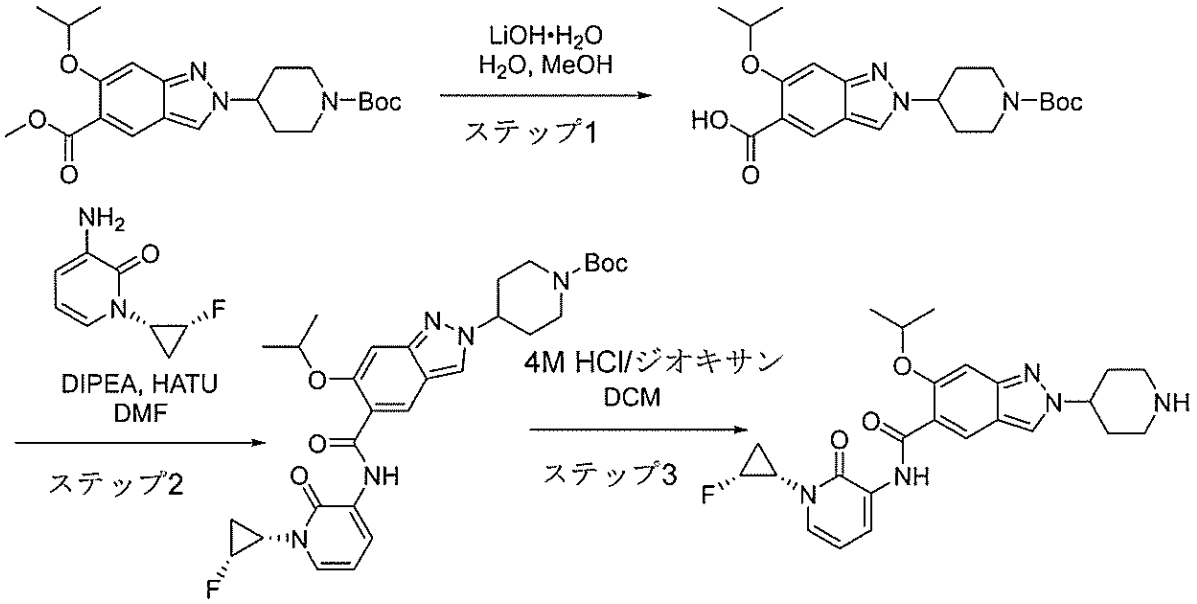
合成は、６－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－アミンをステップ２で使

用したことを除き、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ホルミルシクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドのものと同一であった。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４６１．５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７２６】

Ｎ－［１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－２－オキソ－３－ピリジル］－６－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）インダゾール－５－カルボキサミドの合成

【化１５５】



【０７２７】

ステップ１：

撹拌したメチル２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキシレート（２０ｇ、４７．９０ｍｍｏｌ）の水溶液（４０ｍＬ）に、水酸化リチウム一水和物、９８％（８．０４ｇ、１９１．６２ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（１６０ｍＬ）を０℃で添加し、反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を高真空下で濃縮し、残渣を１．５Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、高真空下で濃縮することで粗生成物が得られ、これをジエチルエーテルで粉砕して、２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボン酸（１９ｇ、４６．５３ｍｍｏｌ、９７．１２％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４０４．３８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７２８】

ステップ２：

撹拌した２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボン酸（５ｇ、１２．３９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５０ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（４．８０ｇ、３７．１８ｍｍｏｌ、６．４８ｍＬ）、続いて３－アミノ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］ピリジン－２－オン（２．５４ｇ、１２．３９ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）及びＨＡＴＵ（７．０７ｇ、１８．５９ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を５０℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を水（２５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５０×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ

、これをカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、８０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテルの移動相）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［６－イソプロポキシ－５－［［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］カルバモイル］インダゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３．８ｇ、６．４５ｍｍｏｌ、５２．０６％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５５４．７８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７２９】

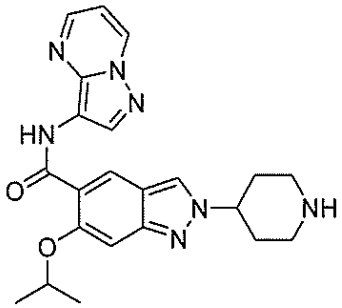
ステップ３：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［［１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－２－オキソ－３－ピリジル］カルバモイル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．２ｇ、３６１．２６μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５ｍＬ）に、４．０Ｍの塩化水素を含む１，４－ジオキサン（２ｍＬ）を０℃で添加し、反応物を２時間２５℃で撹拌した。出発材料が消費された後、溶媒を減圧下で除去して粗化合物を得て、これをジエチルエーテル（５ｍＬ）で粉砕した。ジエチルエーテル層をデカントし、生成物を減圧下で乾燥させて、Ｎ－［１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－２－オキソ－３－ピリジル］－６－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）インダゾール－５－カルボキサミド（０．１８ｇ、３５１．１０μｍｏｌ、９７．１９％収率、ＨＣｌ塩）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４５４．４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７３０】

６－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－インダゾール－５－カルボキサミド

【化１５６】

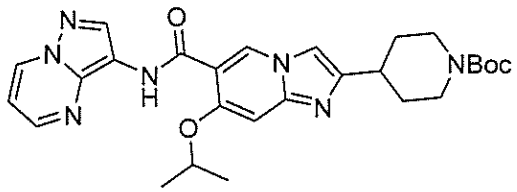


合成は、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－アミンをステップ２で使用したことを除き、Ｎ－［１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－２－オキソ－３－ピリジル］－６－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）インダゾール－５－カルボキサミドのものと同一であった。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４２１．３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７３１】

Ｔｅｒｔ－ブチル４－［７－イソプロポキシ－６－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イルカルバモイル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート

【化１５７】

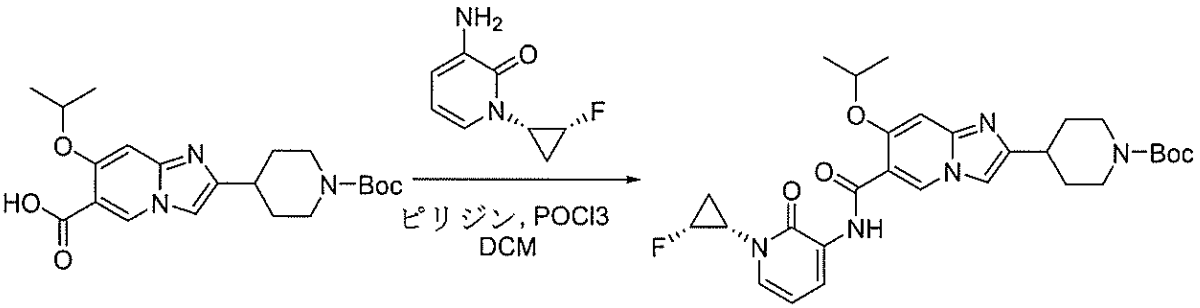


合成は、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－アミンをステップ２で使用したことを除き、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－イソプロポキシ－６－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イルカルバモイル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートのものと同一であった。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　５２０．５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７３２】

ｔｅｒｔ－ブチル４－［７－イソプロポキシ－６－［［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］カルバモイル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【化１５８】

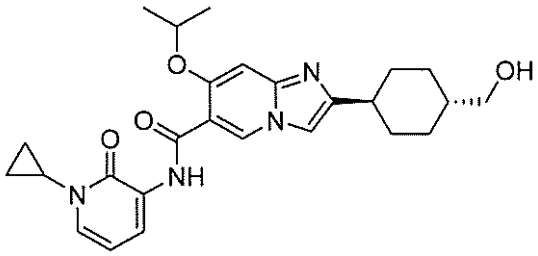


撹拌した３－アミノ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］ピリジン－２－オン（２ｇ、９．７７ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（４．３４ｇ、１０．７５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（６０ｍＬ）を０℃に冷却した後、ピリジン（１９．３３ｇ、２４４．３４ｍｍｏｌ、１９．７６ｍＬ）及び三塩化ホスホリル（４．５０ｇ、２９．３２ｍｍｏｌ、２．７４ｍＬ）をこの温度で添加した。反応混合物を２時間にわたって同じ温度で撹拌した。反応完了次第、反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２～３％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［７－イソプロポキシ－６－［［２－オキソ－１－［ｒａｃ－（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］カルバモイル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３．６ｇ、４．６３ｍｍｏｌ、４７．３６％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　５５４．４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７３３】

Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－３－ピリジル）－２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

【化１５９】

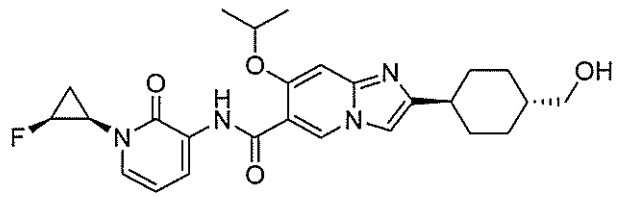


合成は、３－アミノ－１－シクロプロピル－ピリジン－２－オンをステップ４で使用したことを除き、６－（ジフルオロメチル）－Ｎ－［２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル］ピリジン－２－カルボキサミドのものと同一であった。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４６５．４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７３４】

２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［２－オキソ－１－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

【化１６０】

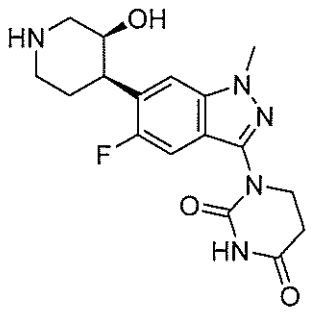


合成は、３－アミノ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］ピリジン－２－オンをステップ４で使用したことを除き、６－（ジフルオロメチル）－Ｎ－［２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル］ピリジン－２－カルボキサミドのものと同一であった。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４８３．６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７３５】

１－［５－フルオロ－１－メチル－６－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－ピペリジル］インダゾール－３－イル］ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン

【化１６１】

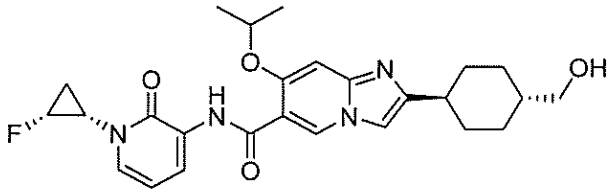


この化合物は、４－ブロモ－２，５－ジフルオロ－ベンゾニトリルを出発材料として使用したことを除き、実質的に１－（６－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ジヒドロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成に従って調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ３６２．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．５６（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝１１．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｓ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ）３．９０（ｔ，２Ｈ），３．３９（ｓ，１Ｈ），３．２７－３．１１（ｍ，４Ｈ）２．７７（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１１．２ Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７３６】

２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

【化１６２】

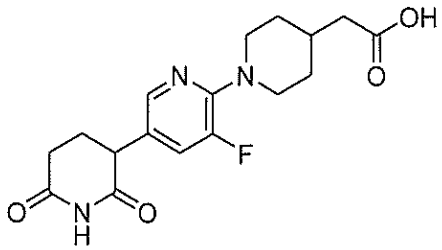


この化合物は、実質的に６－（ジフルオロメチル）－Ｎ－［２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル］ピリジン－２－カルボキサミドの合成に従い、ステップ４で６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－アミンの代わりに３－アミノ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］ピリジン－２－オンを使用して調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４８３．４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７３７】

２－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］酢酸

【化１６３】

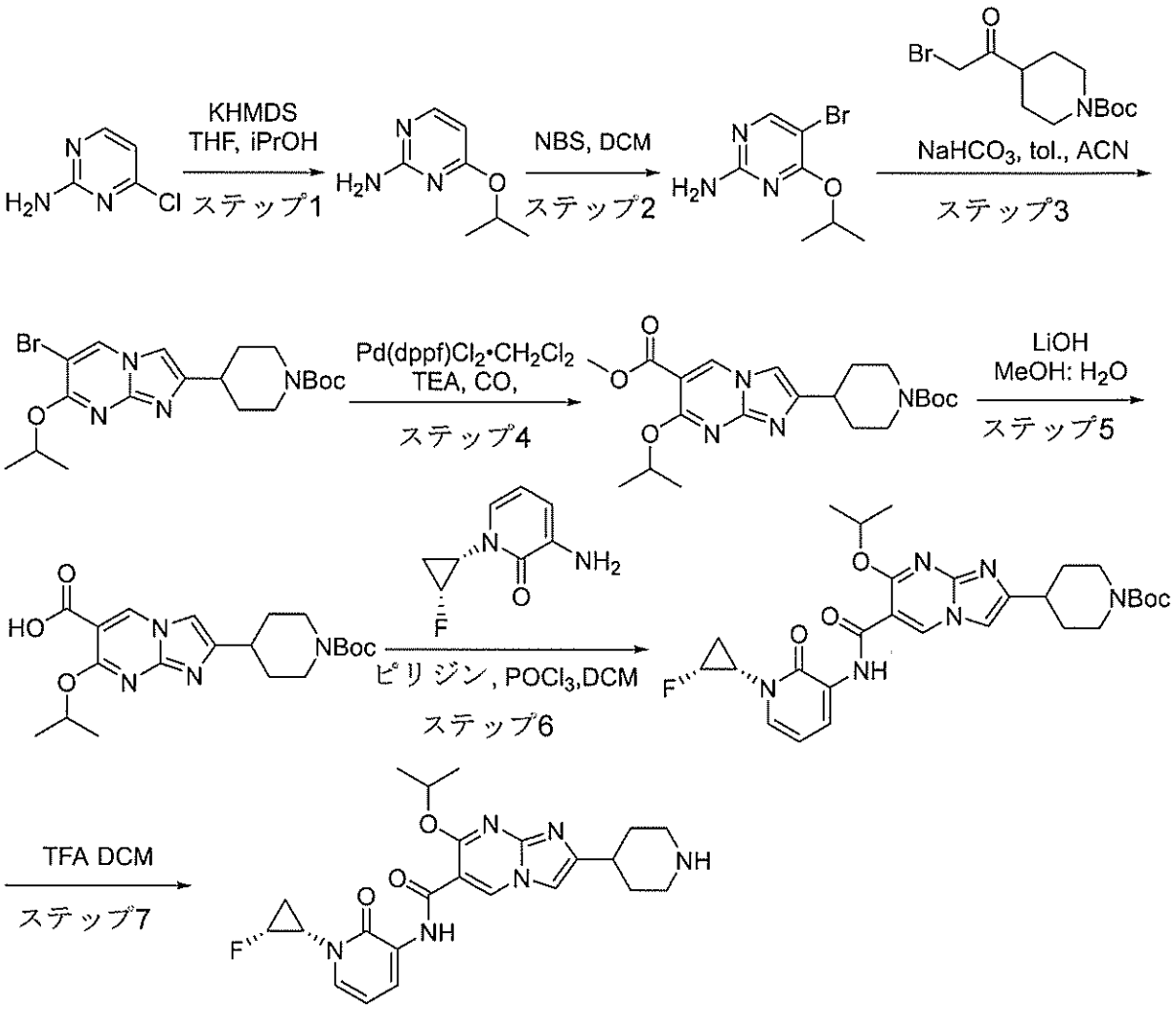


この化合物は、５－ブロモ－２，３－ジフルオロ－ピリジンを出発材料として使用したことを除き、実質的に２－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］－４－ピペリジル］酢酸の合成に従って調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ３５０．２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７３８】

７－イソプロポキシ－Ｎ－［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］－２－（４－ピペリジル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジ

ン－６－カルボキサミドの合成
【化１６４】



【０７３９】
ステップ１：
撹拌した４－クロロピリミジン－２－アミン（７０ｇ、５４０．３４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液に、ＫＨＭＤＳを含むＴＨＦ（１Ｍ、２．１６Ｌ）を０℃で添加し、その後、プロパン－２－オール（１６２．３６ｇ、２．７０ｍｏｌ、２０６．８３ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で８時間撹拌させた。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を塩化アンモニウム溶液（１Ｌ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１Ｌ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、４－イソプロポキシピリミジン－２－アミン（７０ｇ、４１１．２８ｍｍｏｌ、７６．１１％収率）が褐色の固体として得られた。
【０７４０】
ステップ２：
撹拌した４－イソプロポキシピリジン－２－アミン（７０ｇ、４５７ｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（７００ｍＬ）に、温度を５℃未満に維持しながらＮＢＳ（６５ｇ、３６５ｍｏｌ）を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌させた。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を冷水（５００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をＤＣＭ及びｐｅｔエーテル（１：５）で粉砕

して、５－ブロモ－４－イソプロポキシ－ピリミジン－２－アミン（７０ｇ、２７４．４８ｍｍｏｌ、６０．０６％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ２３３．６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７４１】

ステップ３：

撹拌した５－ブロモ－４－イソプロポキシ－ピリミジン－２－アミン（１５ｇ、６４．６３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ブロモアセチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３９．５８ｇ、１２９．２７ｍｍｏｌ）のエタノール溶液（１４０ｍＬ）を窒素ガスで１０分間パージした。得られた反応混合物をスチールボム（ｓｔｅｅｌ ｂｏｍｂ）において６０℃で１６時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ、これをジエチルエーテル（５０ｍＬ）で粉砕して、メチルｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモ－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１６ｇ、３５．６９ｍｍｏｌ、５５％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ４３９．２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７４２】

ステップ４：

オートクレーブ内の撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモ－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１６ｇ、３６．４２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ溶液（１６０ｍＬ）をN_2ガスで１０分間パージした後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２．６６ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）、無水酢酸ナトリウム（５．９７ｇ、７２．８４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃でＣＯガス（３００ｐｓｉ）下にて３６時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ、これを、シリカゲル（１００～２００メッシュ）、及び溶離剤としてのＰｅｔエーテル中３０～６０％のＥｔＯＡｃを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキシレート（８ｇ、１７．５９ｍｍｏｌ、４８．２９％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ４１９．６４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７４３】

ステップ５：

撹拌したメチル２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキシレート（５ｇ、１１．９５ｍｍｏｌ）を含むメタノール（２５ｍＬ）、ＴＨＦ（４０ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）の混合溶液を０℃に冷却し、その後、水酸化リチウム一水和物（２．５１ｇ、５９．７４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌させた。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得て、これを水（２０ｍＬ）で希釈し、クエン酸溶液で酸性化することで沈殿物が得られ、これを濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸（４ｇ、８．６０ｍｍｏｌ、７２．０１％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ４０５．３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７４４】

ステップ６：

撹拌した２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸（２ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）、３－アミノ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］ピリジン－２－オン（１．６２ｇ、７．９１ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）のＤＣＭ溶液（１９．４３ｍＬ）に、ピリジン（９．７８ｇ、１２３．６２ｍｍｏｌ、１０．００ｍＬ）を添加し、５分間撹拌

した。次いで、塩化ホスホリル（２．２７ｇ、１４．８３ｍｍｏｌ、１．３９ｍＬ）を０℃で添加し、同じ温度で１時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を水（２０ＭＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［７－イソプロポキシ－６－［［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］カルバモイル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、３．４３ｍｍｏｌ、６９．２８％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ５５５．５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７４５】

ステップ７：

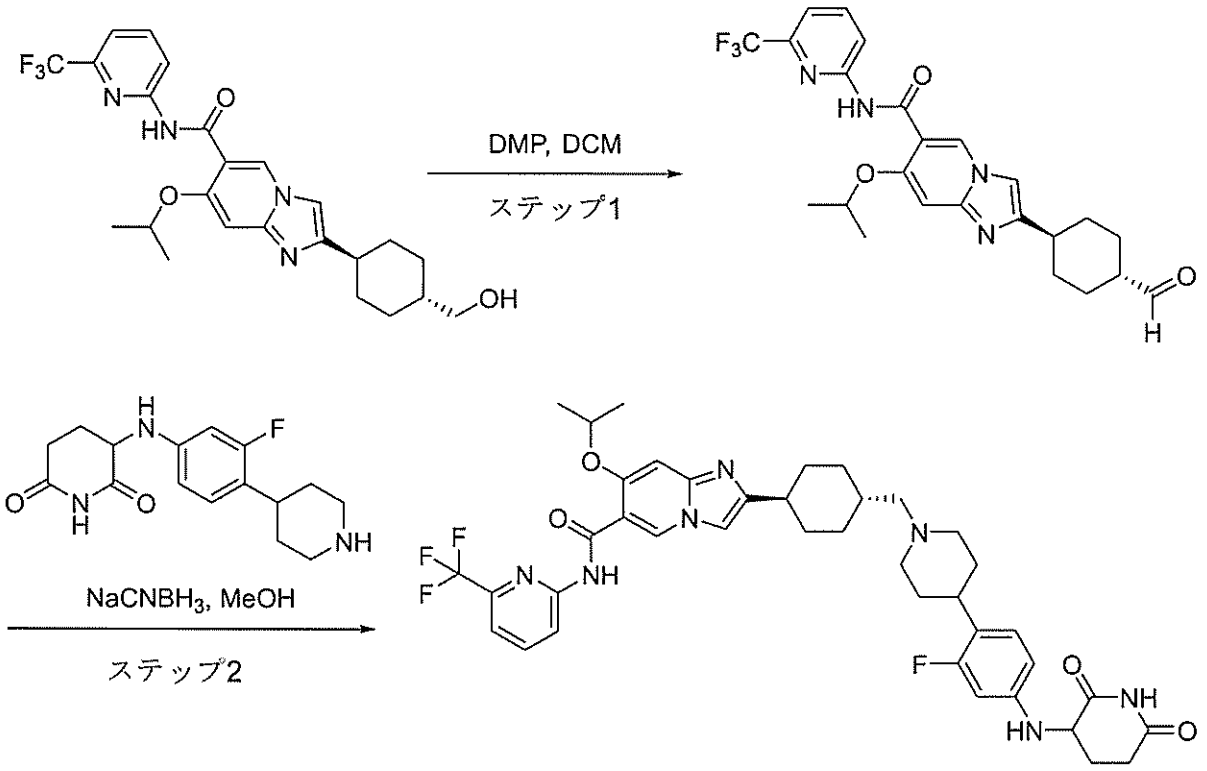
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［７－イソプロポキシ－６－［［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］カルバモイル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、３．６１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１９．９４ｍＬ）に、トリフルオロ酢酸（４１１．１７ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ、２７７．８２μＬ）を０℃でゆっくりと添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を減圧下で濃縮して、７－イソプロポキシ－Ｎ－［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］－２－（４－ピペリジル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド（１．９ｇ、３．２４ｍｍｏｌ、８９．９０％収率、ＴＦＡ塩）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ４５５．３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７４６】

実施例１

２－［４－［［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２－フルオロ－フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの合成

【化１６５】

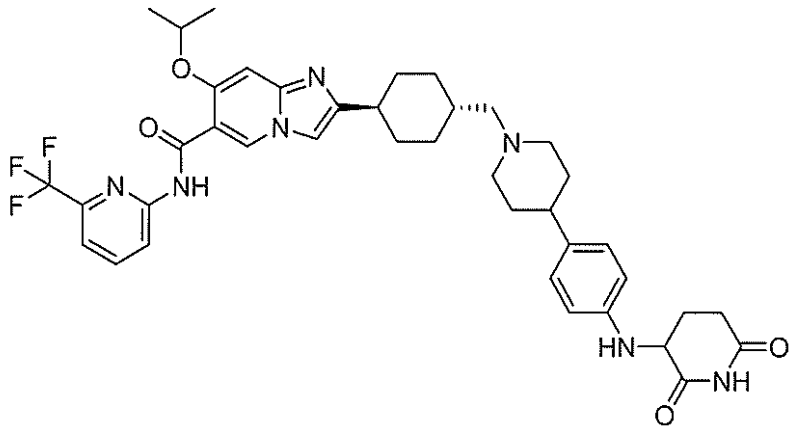


【０７４７】
ステップ１：
撹拌した２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１．５０ｇ、３．１５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５０ｍＬ）に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（４．０１ｇ、９．４４ｍｍｏｌ）を０～５℃で添加した。反応混合物を２５℃まで温め、さらに３時間撹拌した。反応の進行をＬＣＭＳ／ＴＬＣによってモニタリングした。完了後、反応物を冷たい飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮することで粗化合物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、０～５０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、２－（４－ホルミルシクロヘキシル）－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（０．６ｇ、１．１０ｍｍｏｌ、３４．９５％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ４７５．４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７４８】
ステップ２：
撹拌した２－（４－ホルミルシクロヘキシル）－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（０．０７ｇ、１４７．５３μｍｏｌ）及び３－［３－フルオロ－４－（４－ピペリジル）アニリノ］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（７４．２４ｍｇ、１７７．０４μｍｏｌ）のメタノール溶液（３ｍＬ）に、トリエチルアミン（１４．９３ｍｇ、１４７．５３μｍｏｌ、２０．５６μＬ）を添加した。１５分間撹拌した後、触媒の酢酸（２．２１ｍｇ、３６．８８μｍｏｌ）を添加し、反応混合物を６０℃で４時間加熱した。次いで、反応混合物を０℃に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１８．５４ｍｇ、２９５．０６μｍｏｌ）を添加した。出発材料の完全な消費がＴＬＣによって証明されるまで、反応物を室温で維持した。反応混合物を蒸発乾固させ、分取ＨＰＬＣを使用して精製した。次いで、収集した画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して、２－［４－［［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２－フルオロ－フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドギ酸塩（２２ｍｇ、２５．２３μｍｏｌ、１７．１０％収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．９８（ｓ，１Ｈ），１０．７８（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｑ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），６．４４（ｑ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），５．９９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｍ，１Ｈ），４．３０（ｍ，１Ｈ），３．３２（ｓ，２Ｈ），２．９５（ｓ，２Ｈ），２．６６（ｍ，１Ｈ），２．５０（ｍ，２Ｈ），２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０２（ｍ，４Ｈ），１．８９（ｍ，４Ｈ），１．６４（ｍ，５Ｈ），１．４４（ｍ，６Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ３０２．３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７４９】
実施例２。実施例２の化合物は、実施例１の合成に実質的に従って調製した。

【化１６６】



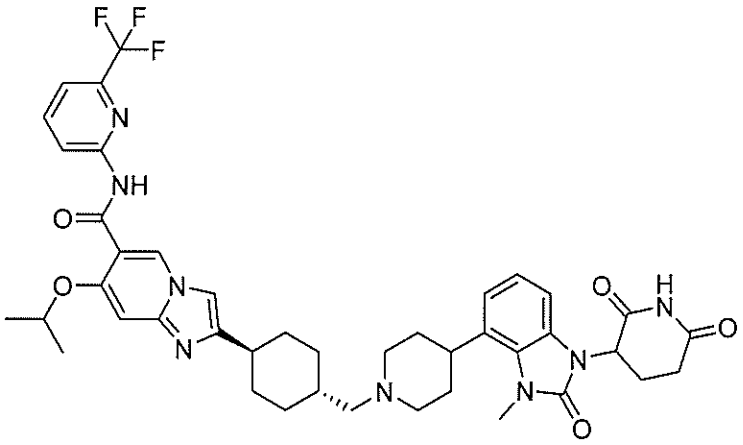
２－［４－［［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．９８（ｓ，１Ｈ），１０．７７（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６２－６．５３（ｔ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，２Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｑ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６７（ｍ，３Ｈ），２．３５（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｔ，Ｊ＝２１．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２４（ｔ，Ｊ＝２１．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０８（ｍ，５Ｈ），１．８７（ｍ，Ｈｚ，３Ｈ），１．６６（ｍ，５Ｈ），１．４４（ｍ，７Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７４６．３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７５０】

実施例３。実施例３の化合物は、実施例１の合成に実質的に従って調製した。

【化１６７】



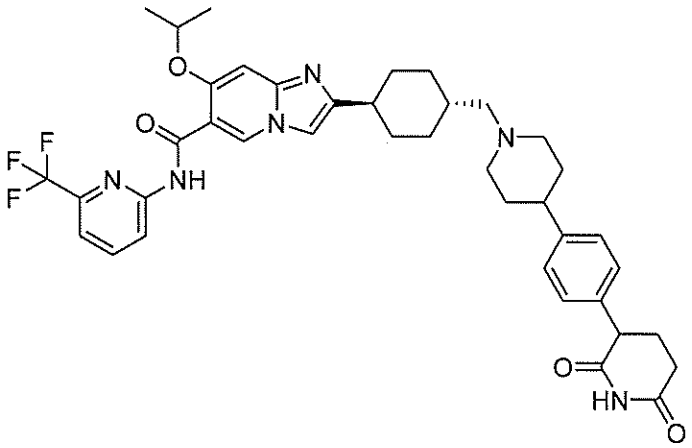
２－［４－［［４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オ

キソ－ベンゾイミダゾール－４－イル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．９８（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｍ，４Ｈ），８．１７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ）７．０５（ｍ，３Ｈ），５．３７（ｑ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，３Ｈ），２．５０（ｍ，４Ｈ），２．０８－２．０７（ｍ，２Ｈ）２．００（ｍ，７Ｈ），１．７７（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｍ，８Ｈ），１．２３（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ８０１．４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７５１】

実施例４。実施例４の化合物は、実施例１の合成に実質的に従って調製した。

【化１６８】

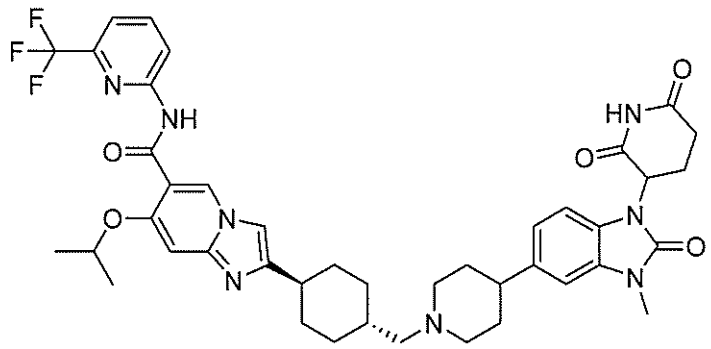


２－［４－［［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４０１ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０４（ｓ，１Ｈ），１０．８３（ｓ，１Ｈ），９．１３（ｓ，１Ｈ），），８．９４（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．１０（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．９６（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｓ，１Ｈ），３．６２（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｍ，７Ｈ），２．１３－２．０３（ｍ，１４Ｈ），１．４７（ｍ，７Ｈ），１．２２（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７２９．１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７５２】

実施例５。実施例５の化合物は、実施例１の合成に実質的に従って調製した。

【化１６９】

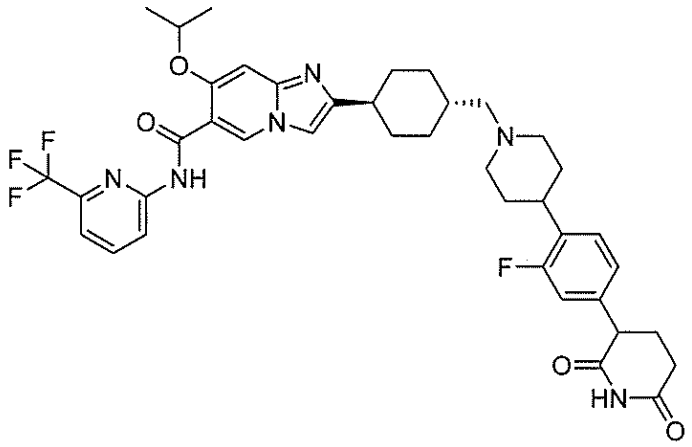


２－［４－［［４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０９（ｓ， １Ｈ），１０．９８ （ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ， １Ｈ），８．４９ （ｄ，Ｊ ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｔ，Ｊ ＝ ８．０Ｈｚ， １Ｈ），７．６７ （ｄ，Ｊ ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ） ７．０５（ｔ，Ｊ ＝ ２６．４Ｈｚ， ２Ｈ），５．３７（ｄ，Ｊ ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｔ，Ｊ ＝ ５．９Ｈｚ， １Ｈ），３．５９ （ｓ，３Ｈ），２．９３－２．６４（ｍ， ６Ｈ），２．６３ （ｍ，４Ｈ），２．３２－２．００（ｍ， ７Ｈ），１．９０－１．７９ （ｍ，１Ｈ） １．４４－１．４３（ｍ， ８Ｈ），１．２３ －１．１９（ｍ， ５Ｈ），０．８６－０．８４ （ｍ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ８０１．１２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７５３】

実施例６。実施例６の化合物は、実施例１の合成に実質的に従って調製した。

【化１７０】



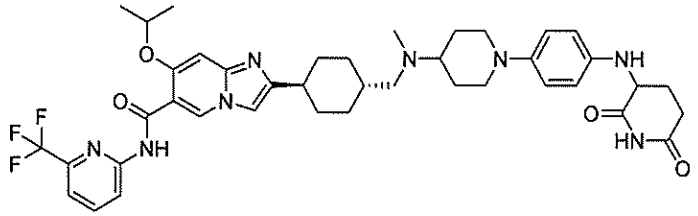
２－［４－［［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－フルオロ－フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．８６ （ｓ，１Ｈ）， ９．１２

（ｓ，１Ｈ），９．０４（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，３Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０３（ｍ，５Ｈ），２．６７（ｄ，Ｊ＝４５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０８（ｍ，１１Ｈ），１．５３（ｍ，８Ｈ），１．３８（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７４９．３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７５４】

実施例７。実施例７の化合物は、実施例１の合成に実質的に従って調製した。

【化１７１】



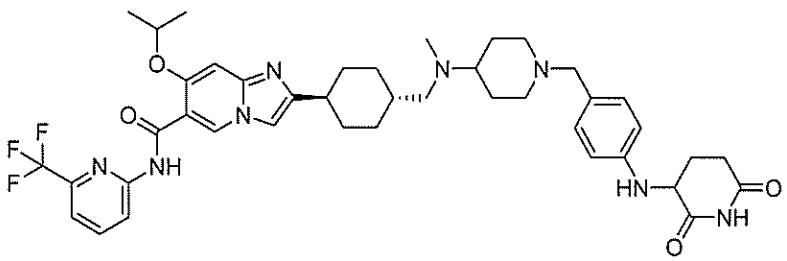
２－［４－［［［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ピペリジル］－メチル－アミノ］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．９８（ｓ，１Ｈ），９．６１（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，２Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｑ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１０（ｍ，１０Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．９６（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｓ，１Ｈ），３．６２－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．１０（ｔ，Ｊ＝２７．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．８４（ｍ，３Ｈ），１．９２（ｍ，６Ｈ），１．４４（ｍ，７Ｈ），１．２５－０．８５（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７７５．３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７５５】

実施例８。実施例８の化合物は、実施例１の合成に実質的に従って調製した。

【化１７２】



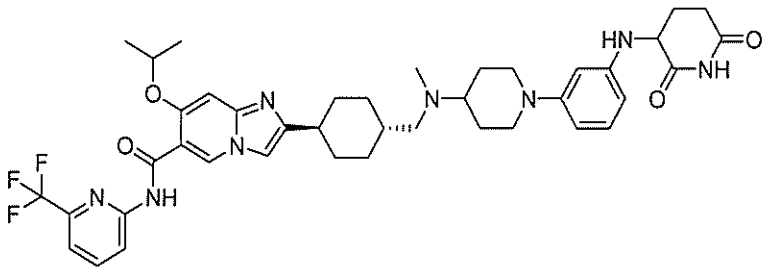
２－［４－［［［１－［［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］メチル］－４－ピペリジル］－メチル－アミノ］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．１１（ｓ， １Ｈ），１０．８２ （ｓ，１Ｈ），９．１５（ｓ， １Ｈ），８．４７ （ｓ，１Ｈ），８．１８（ｔ，Ｊ ＝ ７．６Ｈｚ， １Ｈ），７．７５ （ｔ，Ｊ ＝２３．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｍ，Ｊ ＝ ２５．５Ｈｚ， ７Ｈ），６．７３ （ｄ，Ｊ ＝７．８ Ｈｚ，３Ｈ），６．２４（ｓ， １Ｈ），４．９７ （ｓ，１Ｈ），４．３７（ｓ， １Ｈ），４．１４ （ｓ，２Ｈ），２．７９（ｑ，Ｊ ＝ ４４．３Ｈｚ， ４Ｈ），２．０６ （ｍ，１６Ｈ），１．４５（ｍ，１１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７８９．１９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７５６】

実施例９。実施例９の化合物は、実施例１の合成に実質的に従って調製した。

【化１７３】



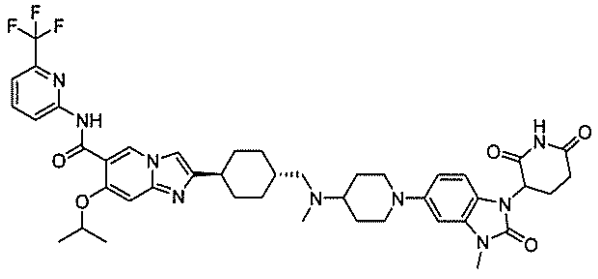
２－［４－［［［１－［３－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ピペリジル］－メチル－アミノ］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．７５（ｄ，Ｊ ＝ ６．４Ｈｚ，１Ｈ），９．０９ （ｄ，Ｊ ＝５．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ ＝ ８．６Ｈｚ， １Ｈ），８．２９ （ｓ，２Ｈ），８．１７（ｔ，Ｊ ＝ ８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７ （ｔ，Ｊ ＝５．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ ＝ １２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９０ （ｔ，Ｊ ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），６．１８－６．１０ （ｍ，３Ｈ），５．６０（ｔ，Ｊ ＝ ７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９５ （ｔ，Ｊ ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ ＝ １２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ ＝９．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．５０（ｍ，５Ｈ），２．３２ （ｍ，１Ｈ）２．２１（ｍ，５Ｈ），２．０６ （ｄ，Ｊ ＝１０．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．８９（ｍ，３Ｈ），１．７２ （ｍ，３Ｈ），１．４３（ｍ，８Ｈ），１．００－０．８４ （ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ７７５．２０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７５７】

実施例１０。実施例１０の化合物は、実施例１の合成に実質的に従って調製した。

【化１７４】



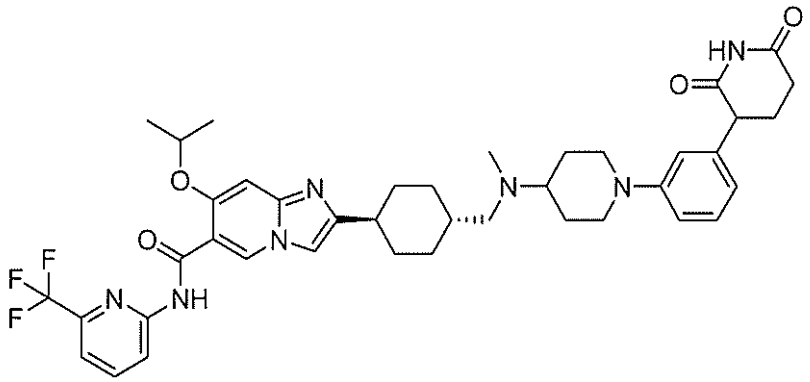
２－［４－［［［１－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－４－ピペリジル］－メチル－アミノ］メチル

］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．８５（ｓ， １Ｈ），９．０８（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｔ， Ｊ ＝ ２１．５Ｈｚ， １Ｈ），８．３４ （ｔ，Ｊ ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｔ， Ｊ ＝ ８．０Ｈｚ， １Ｈ），７．６８ （ｄ，Ｊ ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｑ， Ｊ ＝ ３４．５Ｈｚ， １Ｈ），７．０２ （ｔ，Ｊ ＝１３．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ， Ｊ ＝ ８．７Ｈｚ， １Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ， Ｊ ＝ ８．７Ｈｚ， １Ｈ），５．２５ （ｑ，Ｊ ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｔ， Ｊ ＝ ６．０Ｈｚ， １Ｈ），３．７３ （ｄ，Ｊ ＝１０．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．４７（ｄ， Ｊ ＝ ４．５Ｈｚ， ３Ｈ），３．３２ （ｄ，Ｊ ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．１５（ｍ， ３Ｈ），２．９２（ｄ，Ｊ ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｍ， ２Ｈ），２．５４ （ｍ，８Ｈ），２．００（ｍ， １Ｈ），２．８４ （ｍ，２Ｈ），１．７６（ｍ， ２Ｈ），１．５６１．６１ （ｍ，８Ｈ），１．３８－１．４４（ｍ， ２Ｈ），０．９６ （ｍ，２Ｈ）． ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ８３０．１４ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７５８】

実施例１１。実施例１１の化合物は、実施例１の合成に実質的に従って調製した。

【化１７５】

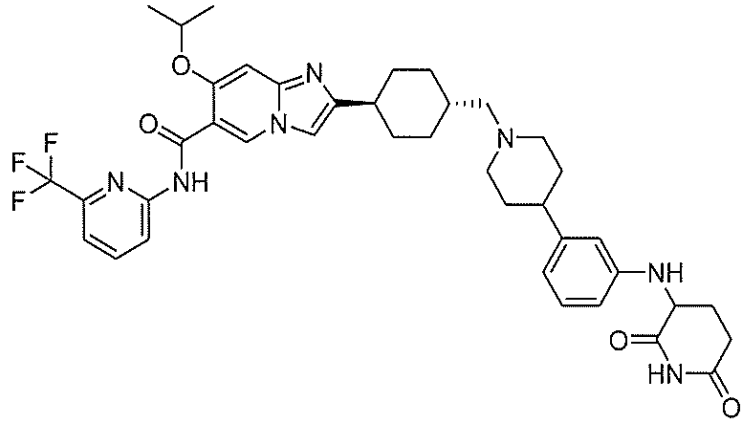


２－［４－［［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－４－ピペリジル］－メチル－アミノ］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
１ＨＮＭＲ （４００ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ１０．９９ （ｓ，１Ｈ），１０．８０（ｄ， Ｊ ＝ ５．７Ｈｚ， １Ｈ），９．１２ （ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ， １Ｈ），８．４８ （ｄ，Ｊ ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｑ， Ｊ ＝ ７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６８ （ｔ，Ｊ ＝３．７ Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｑ， Ｊ ＝ １１．０Ｈｚ， ２Ｈ），６．８４ （ｑ，Ｊ ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），６．６４（ｄ， Ｊ ＝ ７．１Ｈｚ， １Ｈ），６．５２ （ｓ，１Ｈ），４．９５（ｍ， １Ｈ），３．８５ （ｓ，３Ｈ），２．５０（ｍ， ９Ｈ），１．９７ （ｍ，１２Ｈ），１．５１（ｍ， ８Ｈ），１．４４ （ｍ，１Ｈ）． ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７６０．１６ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７５９】

実施例１２。実施例１２の化合物は、実施例１の合成に実質的に従って調製した。

【化１７６】



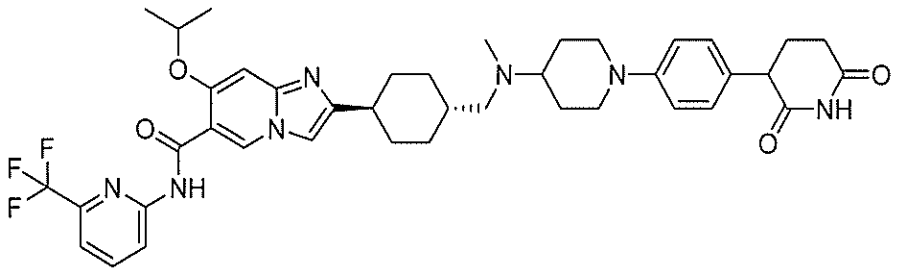
２－［４－［［４－［３－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．７６（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，２Ｈ），８．１７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｔ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ，２Ｈ），７．１３－６．４４（ｍ，７Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｑ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｓ，１Ｈ），２．７５（ｍ，２Ｈ），２．６０（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｍ，４Ｈ），２．３３（ｓ，１Ｈ），２．０６（ｍ，４Ｈ），１．８０（ｍ，８Ｈ），１．７５－１．４３（ｍ，５Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７４６．１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７６０】

実施例１３。実施例１３の化合物は、実施例１の合成に実質的に従って調製した。

【化１７７】



２－［４－［［［１－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－４－ピペリジル］－メチル－アミノ］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

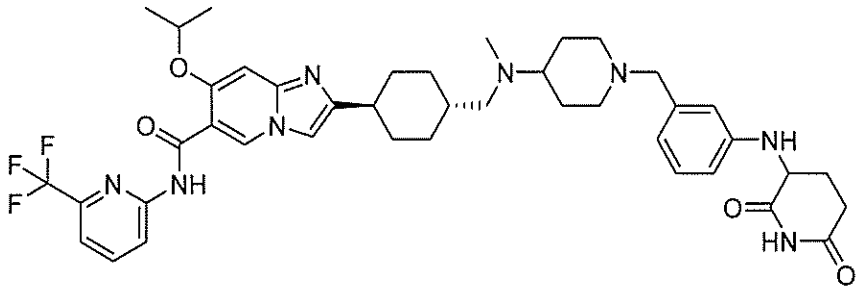
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．９８（ｓ，１Ｈ），１０．７６（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），９．１０（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｔ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｍ，１Ｈ），７．０８（

ｍ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｓ，５Ｈ），４．９５（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｑ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，３Ｈ），２．６３（ｍ，４Ｈ），２．３６（ｑ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，３Ｈ），１．９７（ｍ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，４Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，４Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，８Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），０．０９（ｓ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７６０．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７６１】

実施例１４。実施例１４の化合物は、実施例１の合成に実質的に従って調製した。

【化１７８】



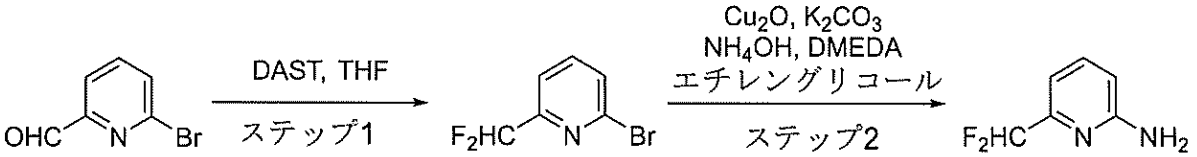
２－［４－［［［１－［［３－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］メチル］－４－ピペリジル］－メチル－アミノ］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．２０（ｓ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），９．７２（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｍ，５Ｈ），６．７２（ｔ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，３Ｈ），６．１１（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），２．９７（ｓ，５Ｈ），２．７５（ｍ，６Ｈ），２．１０（ｍ，７Ｈ），１．９４（ｍ，８Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝３６．１Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７８９．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７６２】

６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－アミンの合成

【化１７９】



【０７６３】

ステップ１：

撹拌した６－ブロモピリジン－２－カルバルデヒド（２５ｇ、１３４．４０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５００ｍＬ）に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄（３６．６０ｇ、２２７．０６ｍｍｏｌ、３０ｍＬ）を０℃で２０分間かけて滴加した。反応混合物をこの温度で２時間撹拌し、反応の進行をＬＣＭＳ及びＴＬＣによってモニタリングした。完了次第、反

応物をＮａＨＣＯ$_3$溶液（２×２５０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮することで粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、３０～１００％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、２－ブロモ－６－（ジフルオロメチル）ピリジン（１１．０ｇ、５１．８３ｍｍｏｌ、３８．５６％収率）をゴム状の液体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．７１（ｔ，Ｊ＝７．７３Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．５４Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｔ，Ｊ＝５５．１１Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７６４】

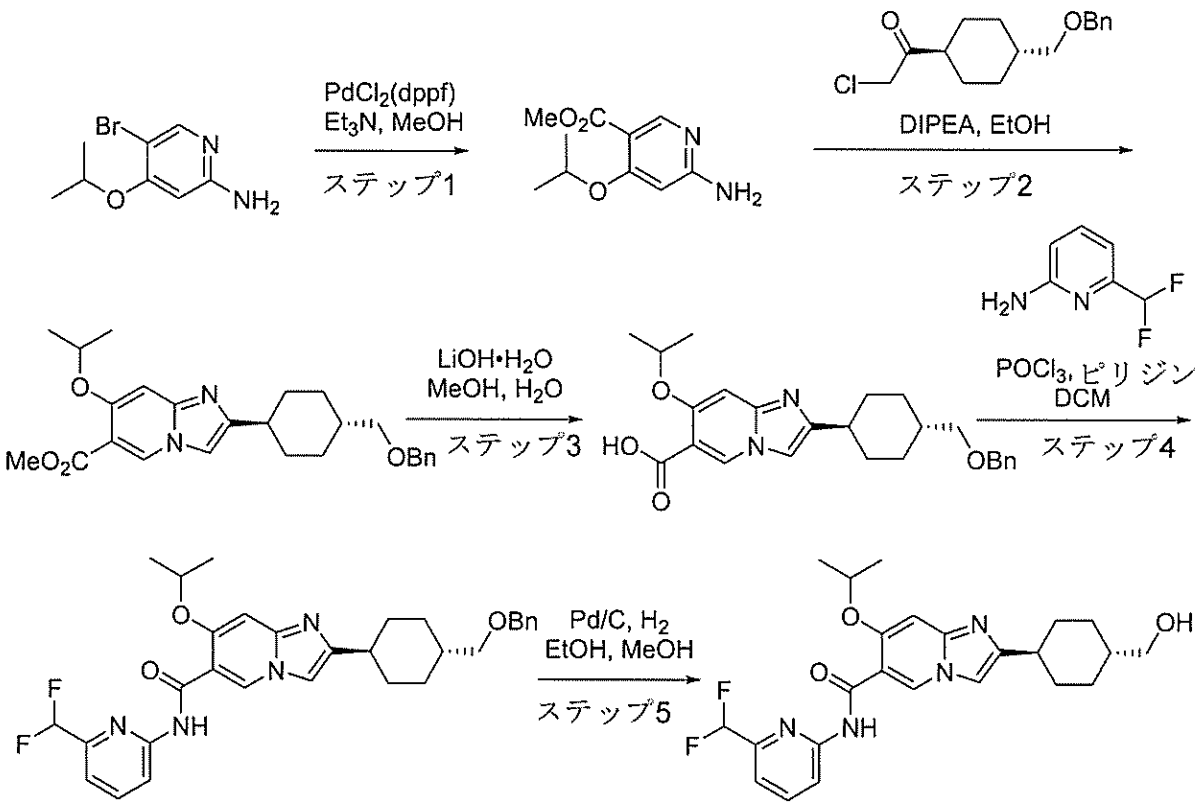
ステップ２：

撹拌した２－ブロモ－６－（ジフルオロメチル）ピリジン（１２．０ｇ、５７．６９ｍｍｏｌ、７．０６ｍＬ）のエチレングリコール溶液（１５０ｍＬ）に、酸化銅（Ｉ）（０．６２０ｇ、４．３３ｍｍｏｌ）、無水炭酸カリウム９９％（０．７５０ｇ、５．４３ｍｍｏｌ）、及び１，１－ジメチルエチレンジアミン（５．０９ｇ、５７．６９ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、アンモニア水溶液（５７．６９ｍｍｏｌ、１２０ｍＬ）を室温で１０分間にわたって滴加した。反応混合物を１２０℃で１６時間加熱し、反応の進行をＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣによってモニタリングした。完了次第、反応物をＮａＨＣＯ$_3$溶液でクエンチし、ＤＣＭ（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮することで粗化合物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、３０～１００％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（７．２ｇ、４８．９６ｍｍｏｌ、８４．８６％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ１４５．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７６５】

６－（ジフルオロメチル）－Ｎ－［２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル］ピリジン－２－カルボキサミドの合成

【化１８０】



【０７６６】

ステップ１：

Ｎ$_2$の雰囲気下で、圧力ボムに、５－ブロモ－４－イソプロポキシ－ピリジン－２－アミン（２０ｇ、８６．５５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（７２．６０ｇ、７１７．４６ｍｍｏｌ、１００ｍＬ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（６．３３ｇ、８．６５ｍｍｏｌ）を含むメタノール（４００ｍＬ）を充填した。反応混合物をＮ$_2$で１５分間脱気した後、圧力ボムを一酸化炭素（６００Ｐｓｉ）で密封した。得られた反応混合物を１００℃で３６時間撹拌し、反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチル（５００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、０～４０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、メチル６－アミノ－４－イソプロポキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（７．２ｇ、３２．３６ｍｍｏｌ、３７．３９％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　２１１．４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７６７】

ステップ２：

密封チューブ内で、メチル６－アミノ－４－イソプロポキシ－ピリジン－３－カルボキシレート（２０ｇ、９５．１３ｍｍｏｌ）、１－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－２－クロロ－エタノン（４６．１３ｇ、１６４．３０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３５．６２ｇ、２７５．５８ｍｍｏｌ、４８．００ｍＬ）の溶液を、１６時間にわたって撹拌しながら９５℃で加熱した。反応の進行をＬＣＭＳ／ＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完全な転化の後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、メチル２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（１５ｇ、３１．９６ｍｍｏ

ｌ、３３．５９％収率）を黄色のゴムとして得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４３７．５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７６８】

ステップ３：

０～５℃に冷却した、撹拌したメチル２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（０．０５ｇ、１１４．５４μｍｏｌ）を含む水（９９９．３５μＬ）メタノール（３ｍＬ）の溶液に、水酸化リチウム一水和物、９８％（４．８１ｍｇ、１１４．５４μｍｏｌ、３．１８μＬ）を５℃で添加し、４時間撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、反応塊を濃縮し、粗化合物を水に溶解し、酢酸エチル（１５０ｍｌ×２）で洗浄した。水層を２Ｎ　ＨＣＬでｐＨ＝５～６に酸性化し、１０％のメタノールを含むＤＣＭ（５００ｍｌ×２）で抽出した。次いで有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、生成物２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（０．０５ｇ、１０８．７５μｍｏｌ、９４．９５％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４２３．４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７６９】

ステップ４：

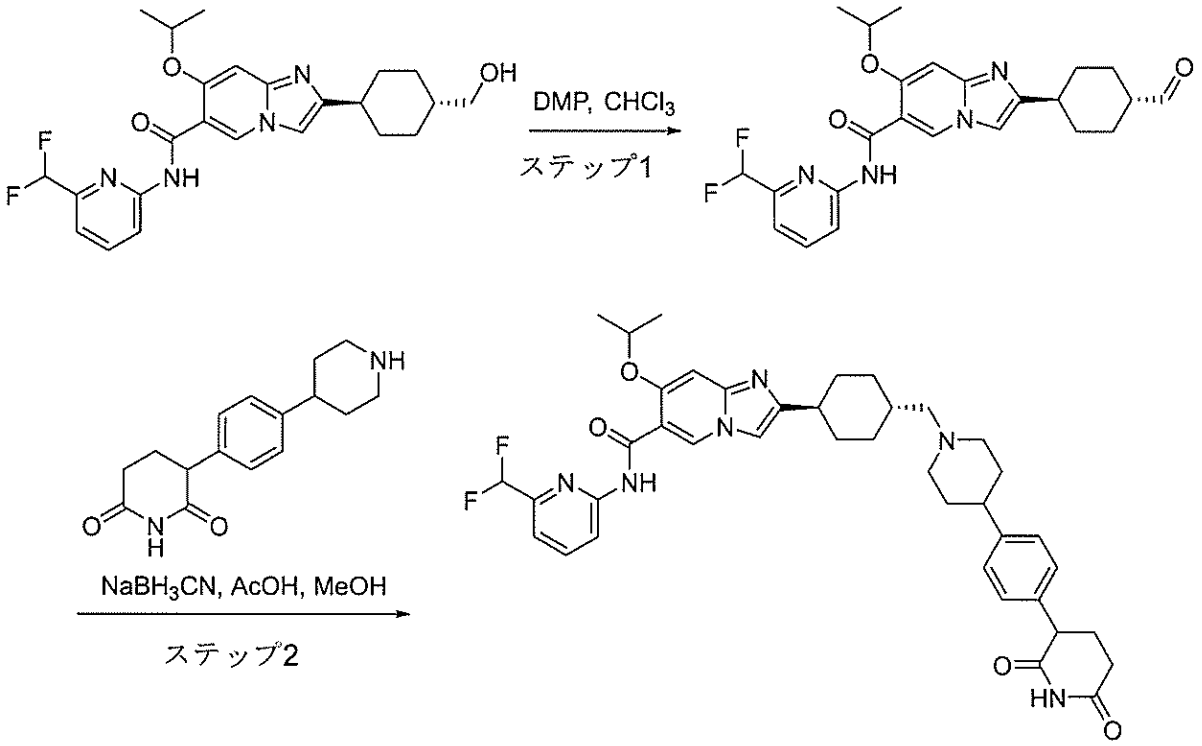
撹拌した２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（３．５ｇ、８．２８ｍｍｏｌ）及び６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（１．２ｇ、８．３３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１００ｍＬ）に、ピリジン（１１．７４ｇ、１４８．３７ｍｍｏｌ、１２ｍＬ）を０℃で滴加し、続いてオキシ塩化リン（３．８１ｇ、２４．８５ｍｍｏｌ、１．８ｍＬ）を滴加し、反応物を４時間１５℃で撹拌した。反応完了後、反応混合物を室温に冷却し、水を添加し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブライン溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、０～３０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテル）によって精製して、生成物２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（２．５ｇ、４．４７ｍｍｏｌ、５３．９１％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ５４７．２６［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０７７０】

ステップ５：

撹拌した２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（３．００ｇ、５．４７ｍｍｏｌ）を含むエタノール（５０ｍＬ）及びメタノール（５０ｍＬ）の溶液を水素ガスでパージし、その後、パラジウム（炭素に対して１０％、タイプ４８７、ドライ）（１．５７ｇ、１４．７６ｍｍｏｌ）及び濃ＨＣｌ（１９１．３９ｍｇ、５．４７ｍｍｏｌ、１．０ｍＬ）を添加した。反応物を水素雰囲気（１ａｔｍ）下にて室温で５時間撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、メタノール（５０ｍＬ×２）で洗浄し、有機層を濃縮した。粗化合物を飽和重炭酸溶液に溶解し、１０％のメタノールを含むＤＣＭで抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。この粗化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、生成物Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（２ｇ、３．９７ｍｍｏｌ、７２．５９％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ４５７．２６［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０７７１】
実施例１５　Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの合成
【化１８１】



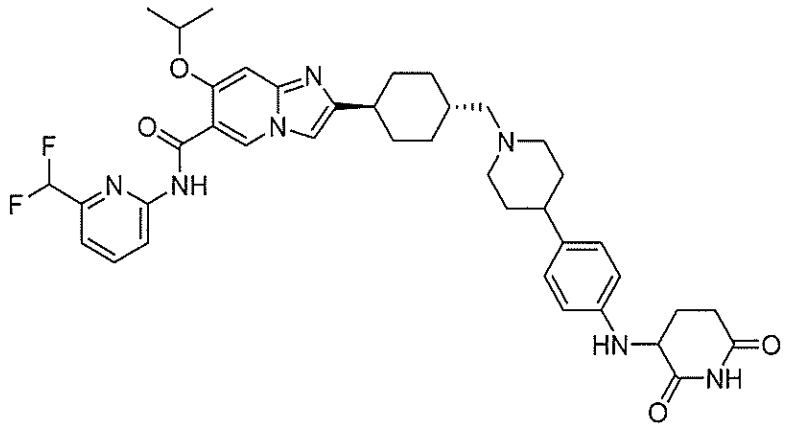
【０７７２】
ステップ１：
撹拌したＮ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１ｇ、２．１８ｍｍｏｌ）のクロロホルム溶液（２５ｍＬ）に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（１．５ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）を０～５℃で添加した。次いでこの反応物を２５℃まで温め、さらに４時間撹拌した。反応の進行をＬＣＭＳ／ＴＬＣによってモニタリングした。反応完了後、反応物を冷たい飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－（４－ホルミルシクロヘキシル）－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（０．８ｇ、１．５４ｍｍｏｌ、７０．７１％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４５７．４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０７７３】
ステップ２：
撹拌したＮ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－（４－ホルミルシクロヘキシル）－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（８０．００ｍｇ、１７５．２５μｍｏｌ）、３－［４－（４－ピペリジル）フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（４７．７３ｍｇ、１２３．５３μｍｏｌ）のメタノール溶液（３ｍＬ）に、酢酸（１．０５ｍｇ、１７．５３μｍｏｌ、１．００μＬ

）を添加し、反応混合物を６０℃まで２時間加熱した。次いでこの反応混合物を室温に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２２．０３ｍｇ、３５０．５１μｍｏｌ）を添加し、１６時間撹拌した。反応の進行をＬＣＭＳによってモニタリングした。反応完了次第、反応混合物を真空中で濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＴＦＡ塩（２６ｍｇ、２９．８８μｍｏｌ、１７．０５％収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０３（ｓ， １Ｈ），１０．８４ （ｓ，１Ｈ）， ９．１７（ｓ， １Ｈ），８．８６ （ｓ，１Ｈ）， ８．３５（ｓ， １Ｈ），８．０９ （ｔ，Ｊ ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．８８（ｓ， １Ｈ），７．５０ （ｄ，Ｊ ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．４９（ｍ， １Ｈ），７．２１ （ｍ，５Ｈ）， ６．９９（ｑ， Ｊ ＝ ２３．３Ｈｚ， ２Ｈ），５．０１ （ｓ，１Ｈ）， ３．８４（ｑ， Ｊ ＝ ５．５Ｈｚ， ３Ｈ），３．６３ （ｄ，Ｊ ＝１０．８ Ｈｚ，２Ｈ）， ３．０６（ｍ， ３Ｈ），２．８２ （ｍ，７Ｈ），２．５２（ｍｚ， ２Ｈ），２．０５ （ｍ，２Ｈ）， １．４８（ｍ， ６Ｈ），１．２２（ｍ，３Ｈ）， ０．８５（ｍ， １Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７１３．４３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７７４】

実施例１６　実施例１６の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化１８２】



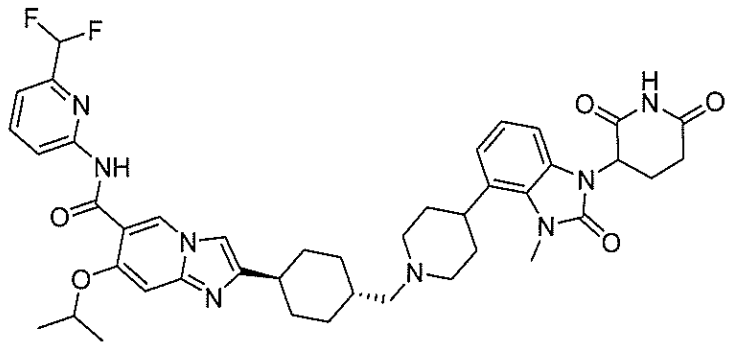
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０７（ｓ， １Ｈ），１０．７８ （ｓ，１Ｈ）， ９．１８（ｓ， １Ｈ），９．０５ （ｓ，１Ｈ）， ８．３４（ｓ，１Ｈ），８．０９ （ｔ，Ｊ ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．９３（ｓ， １Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．３５（ｓ， ２Ｈ），７．０１ （ｑ，Ｊ ＝２６．６ Ｈｚ，３Ｈ）， ６．６５（ｄ， Ｊ ＝ ８．２Ｈｚ， １Ｈ），５．００ （ｓ，１Ｈ），４．２８（ｑ， Ｊ ＝ ５．３Ｈｚ， １Ｈ），３．５ （ｓ，２Ｈ）， ３．０２（ｓ， ４Ｈ），２．７２ （ｍ，４Ｈ）， ２．１１（ｍ， ３Ｈ），１．９２ （ｍ，８Ｈ），１．４７（ｍ， ８Ｈ），１．２１ （ｔ，Ｊ ＝９．３ Ｈｚ，２Ｈ）． ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）： ｍ／ｚ ７２８．３９ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７７５】

実施例１７。実施例１７の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化１８３】

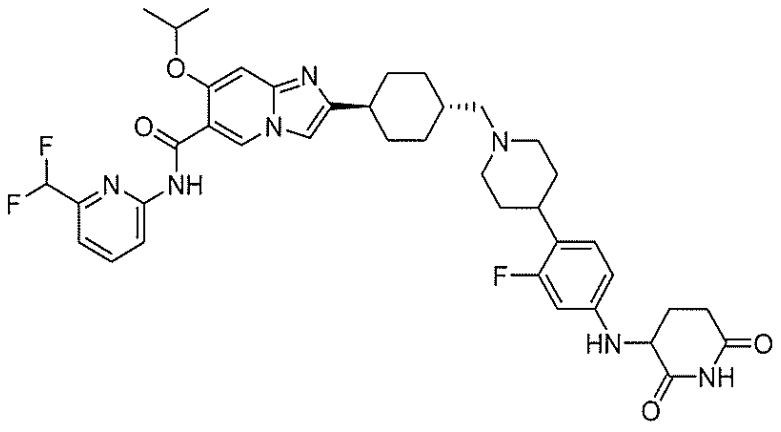


Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－４－イル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０９（ｓ，１Ｈ），１０．８６ （ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．３７ （ｄ，Ｊ ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｑ，Ｊ ＝ １０．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６６ （ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ ＝ ７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１１ （ｓ，１Ｈ），７．００（ｑ，Ｊ ＝ ６．４Ｈｚ，３Ｈ），６．８２ （ｄ，Ｊ ＝５４．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｑ，Ｊ ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９５ （ｔ，Ｊ ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．９５ （ｍ，４Ｈ），２．６７（ｍ，３Ｈ），２．１９ （ｄ，Ｊ ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．９９（ｍ，７Ｈ），１．７９ （ｍ，４Ｈ），１．５８（ｓ，１Ｈ），１．４５ （ｍ，８Ｈ），１．２８（ｍ，１Ｈ），１．０４ （ｍ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７８３．３９ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７７６】

実施例１８。実施例１８の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化１８４】



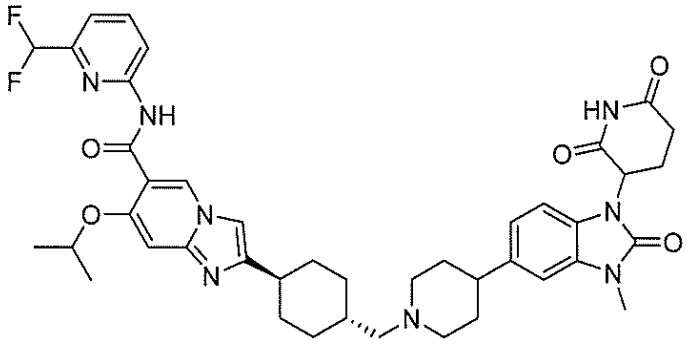
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２－フルオロ－フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０６（ｓ，１Ｈ），１０．８０ （ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ），８．９５ （ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，

１Ｈ），８．０９（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－６．７７（ｍ，３Ｈ），６．４９（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．１２（ｓ，１Ｈ），５．０１（ｓ，１Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５（ｍ，１Ｈ），３．０（ｍ，８Ｈ），２．８６（ｍ，１１Ｈ），２．０１（ｍ，８Ｈ），１．３４（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　７４６．４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７７】

実施例１９。実施例１９の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化１８５】



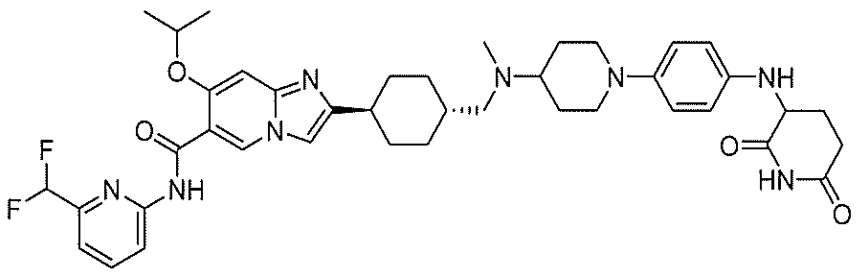
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．１１（ｓ，１Ｈ），１０．９５（ｓ，１Ｈ），９．１５（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－６．７６（ｍ，５Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），５．３９（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｓ，１Ｈ），３．６３（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，６Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｍ，３Ｈ），２．０３－２．１１（ｍ，１１Ｈ），１．９４（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｍ，８Ｈ），１．２１（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　７８３．２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７７８】

実施例２０。実施例２０の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化１８６】



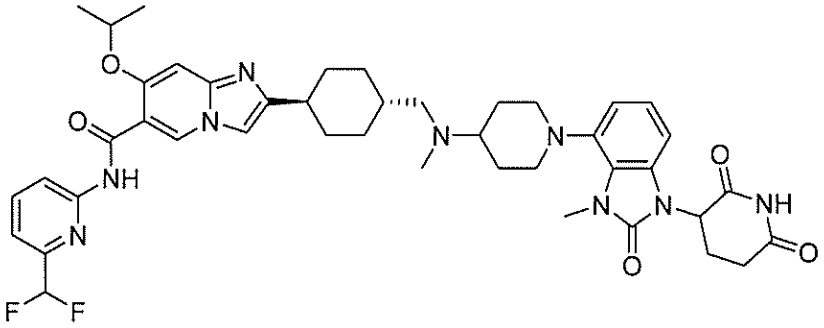
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［［１－［４－［（２

，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ピペリジル］－メチル－アミノ］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．０７（ｓ， １Ｈ），１０．７８ （ｓ，１Ｈ）， ９．１８（ｓ， １Ｈ），８．９７ （ｓ，１Ｈ）， ８．３５（ｓ，１Ｈ），８．０９ （ｔ，Ｊ ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．９２（ｓ， １Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．２５（ｄ， Ｊ ＝ ３２．４Ｈｚ， １Ｈ），６．２９－６．７７ （ｑ，Ｊ ＝３０．４ Ｈｚ，４Ｈ）， ６．６５（ｄ， Ｊ ＝ ７．９Ｈｚ，２Ｈ），５．０１ （ｓ，１Ｈ）， ４．２３（ｄ， Ｊ ＝ ７．８Ｈｚ， １Ｈ），３．４６ （ｓ，３Ｈ）， ３．１６（ｓ， １Ｈ），２．９５ （ｓ，２Ｈ）， ２．７５（ｍ，５Ｈ），２．０９ （ｍ，５Ｈ）， １．８６（ｍ， ５Ｈ），１．４１－１．４８ （ｍ，９Ｈ）， １．２４－１．２７（ｍ， ３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^+$）： ｍ／ｚ７５７．１８ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７７９】

実施例２１。実施例２１の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化１８７】

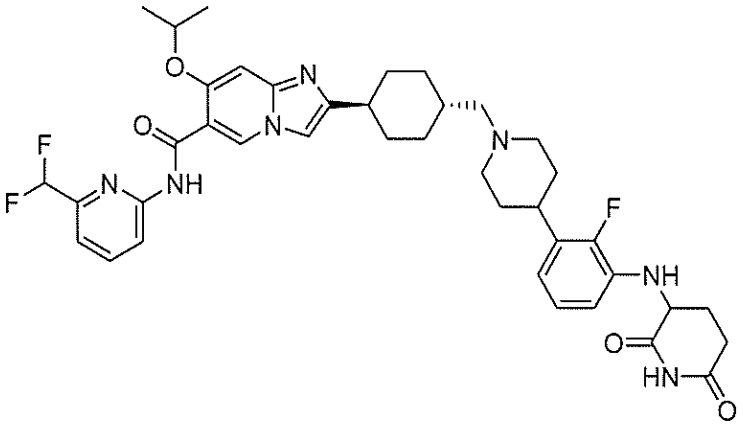


Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［［１－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－４－イル］－４－ピペリジル］－メチル－アミノ］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．１０（ｓ， １Ｈ），９．１６（ｓ，１Ｈ）， ８．８９（ｓ， １Ｈ），８．３６ （ｓ，１Ｈ）， ８．０９（ｔ， Ｊ ＝ ７．９Ｈｚ， １Ｈ），７．８４ （ｓ，１Ｈ）， ７．５０（ｄ， Ｊ ＝ ７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２１ （ｓ，１Ｈ）， ７．０７－６．７６（ｍ， ５Ｈ），５．３６ （ｔ，Ｊ ＝６．２ Ｈｚ，１Ｈ）， ５．００（ｓ， １Ｈ），３．６６ （ｓ，３Ｈ）， ３．３４（ｍ， ４Ｈ），２．５０－２．９５ （ｍ，８Ｈ）， ２．１１－２．３２（ｍ，１０Ｈ），２．０１ （ｍ，８Ｈ）， １．３８（ｍ， ３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^+$）： ｍ／ｚ８１２．１２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７８０】

実施例２２。実施例２２の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化１８８】



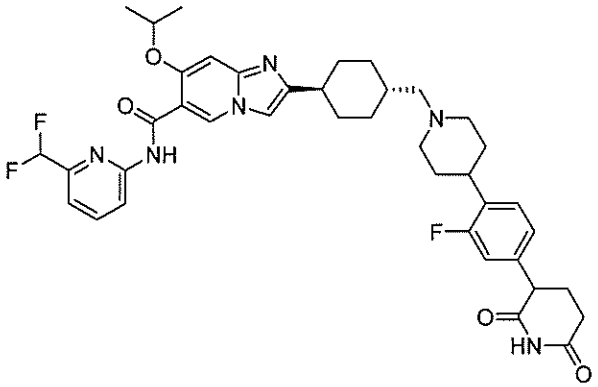
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［３－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２－フルオロ－フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．８５（ｓ， １Ｈ），１０．７８ （ｓ，１Ｈ）， ９．１０（ｓ， １Ｈ），８．３７ （ｄ，Ｊ ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｔ， Ｊ ＝ ８．０Ｈｚ， １Ｈ），７．６６ （ｓ，１Ｈ）， ７．４７（ｄ，Ｊ ＝ ７．６Ｈｚ， １Ｈ），６．９３ （ｍ，１Ｈ）， ６．４３（ｄ， Ｊ ＝ １２．０Ｈｚ， １Ｈ），５．９９ （ｄ，Ｊ ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ）， ４．９６（ｑ， Ｊ ＝ ５．８Ｈｚ， １Ｈ），４．３２ （ｄ，Ｊ ＝１１．７ Ｈｚ，１Ｈ）， ２．９２（ｄ，Ｊ ＝ １０．７Ｈｚ， ２Ｈ），２．７０ （ｄ，Ｊ ＝２７．２ Ｈｚ，１Ｈ）， ２．５９（ｍ， ４Ｈ），２．１１ （ｍ，４Ｈ）， １．８９（ｍ， ８Ｈ），１．６４ （ｍ，５Ｈ）， １．４５（ｍ， ８Ｈ），１．０２ （ｄ，Ｊ ＝１０．９ Ｈｚ，２Ｈ）． ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）： ｍ／ｚ ７４６．１３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７８１】

実施例２３。実施例２３の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化１８９】



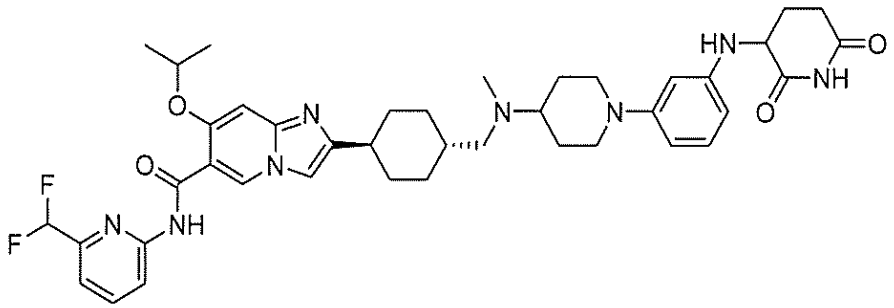
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－フルオロ－フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．８４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），９．１０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｔ，Ｊ＝２０．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｔ，Ｊ＝２０．４Ｈｚ，３Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝３１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｑ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｍ，２Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝５４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｑ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．９６（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，３Ｈ），２．６４（ｔ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５０（ｔ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．９９（ｍ，６Ｈ），１．７３（ｍ，６Ｈ），１．４５（ｍ，８Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），０．３１（ｔ，Ｊ＝８８．５Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７３１．２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７８２】

実施例２４。実施例２４の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化１９０】



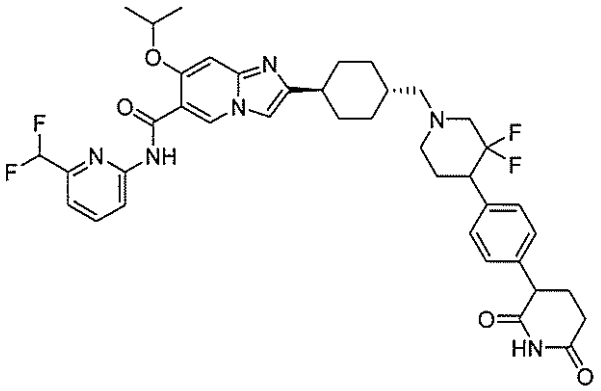
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［［１－［３－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ピペリジル］－メチル－アミノ］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．８５（ｓ，１Ｈ），１０．７５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），９．０９（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝２７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝２７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｍ，２Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），６．１０－６．２６（ｍ，３Ｈ），５．６０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｍ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７６（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｍ，４Ｈ），１．９０－２．０８（ｍ，５Ｈ），１．８６（ｍ，３Ｈ），１．７３（ｍ，３Ｈ），１．０－１．４８（ｍ，１２Ｈ），０．９９（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７５７．２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７８３】

実施例２５。実施例２５の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化１９１】



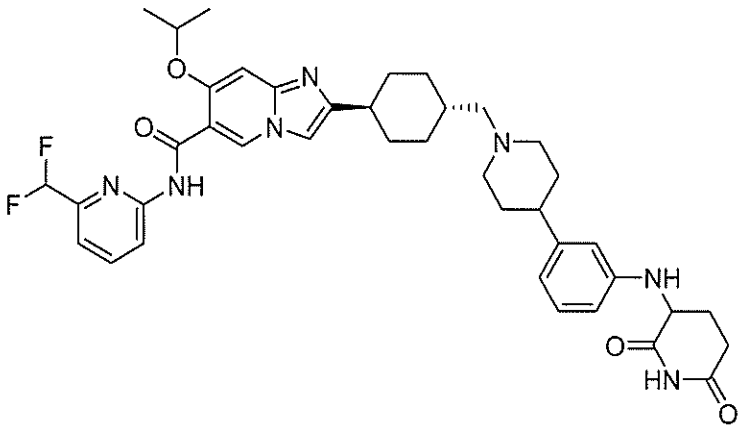
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－３，３－ジフルオロ－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．８６（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝３３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝１８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｓ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝５４．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｑ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．３１－２．６２（ｍ，４Ｈ），２．５９（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｍ，７Ｈ），１．８５（ｍ，４Ｈ），１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｍ，８Ｈ），１．３９（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｍ，１Ｈ）．１．１１（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７４９．１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７８４】

実施例２６。実施例２６の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化１９２】



Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［３－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

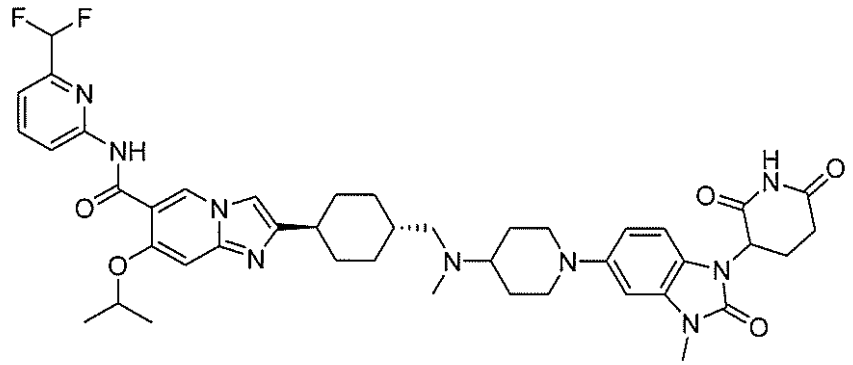
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．８１（ｄ，Ｊ＝３６．７Ｈ

ｚ，１Ｈ），１０．７６（ｄ，Ｊ＝３６．７Ｈｚ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｍ，１Ｈ），６．５０（ｍ，２Ｈ），５．７４（ｄ，１Ｈ），４．９６（ｑ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｓ，１Ｈ），３．３１－２．８０（ｍ，４Ｈ），２．６７（ｍ，４Ｈ），２．０８（ｍ，５Ｈ），１．９１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，４Ｈ），１．７２（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｍ，９Ｈ），１．３５（ｍ，１Ｈ）（１．０９（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７２８．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７８５】

実施例２７。実施例２７の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化１９３】



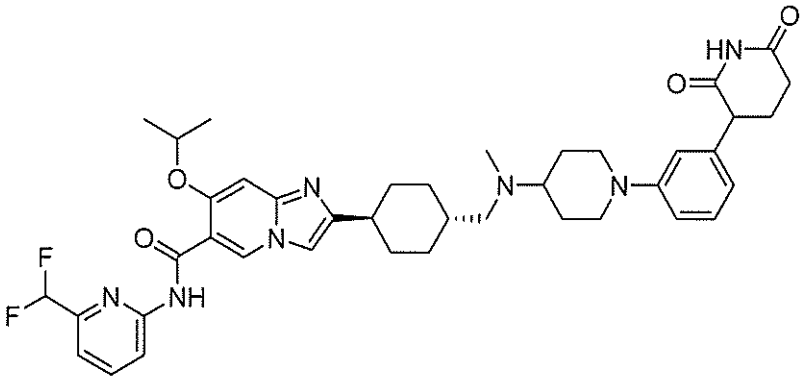
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［［１－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－４－ピペリジル］－メチル－アミノ］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０６（ｓ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝３４．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｍ，３Ｈ），６．６４（ｍ，２Ｈ），６．２８（ｓ，１Ｈ），５．２８（ｍ，１Ｈ），４．９５（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，３Ｈ），２．６０（ｍ，１Ｈ），２．５０（ｍ，７Ｈ），２．２４（ｍ，５Ｈ），１．９９（ｑ，Ｊ＝２６．７Ｈｚ，２Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５９（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｍ，８Ｈ），１．００（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ８１２．３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７８６】

実施例２８。実施例２８の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化１９４】

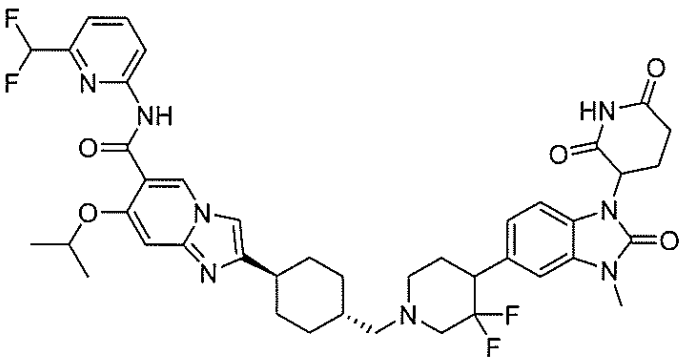


Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－４－ピペリジル］－メチル－アミノ］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．６５（ｓ，１Ｈ），１０．９３（ｓ，１Ｈ），１０．８０（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｑ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，４Ｈ），７．１２（ｍ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｍ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｑ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，１Ｈ），３．８０（ｍ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，５Ｈ），２．７１（ｍ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｍ，７Ｈ），１．８２（ｍ，５Ｈ），１．４３（ｍ，８Ｈ），１．２２（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７４２．１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７８７】

実施例２９。実施例２９の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化１９５】



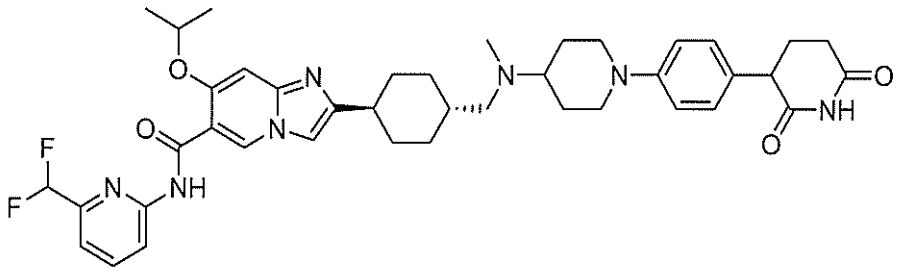
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－３，３－ジフルオロ－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．１０（ｓ，１Ｈ），１０．８６（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝

８．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝３１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｍ，２Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝５４．９ Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｓ，３Ｈ），６．２８（ｓ，１Ｈ），５．３６（ｑ，＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｍ １Ｈ），２．９０（ｍ，６Ｈ），２．６６（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｍ，７Ｈ），１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６１（ｓ，１Ｈ），１．４５（ｍ，８Ｈ），１．０６（ｓ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ８１９．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７８８】

実施例３０。実施例３０の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化１９６】



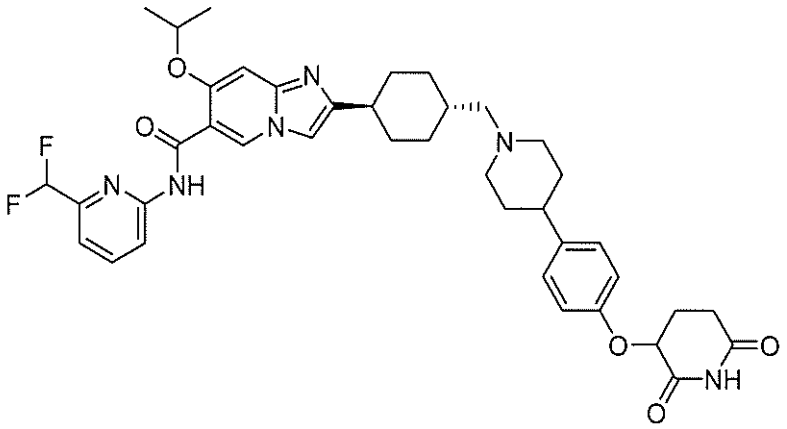
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［［１－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－４－ピペリジル］－メチル－アミノ］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．８１（ｔ，Ｊ＝１９．０Ｈｚ，１Ｈ），９．１０（ｄ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝２８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－６．７５（ｍ，６Ｈ），６．５（ｓ，１Ｈ），４．９６（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｍ，３Ｈ），２．６５（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．３２（ｍ，４Ｈ），２．０６（ｍ，９Ｈ），１．８９（ｍ，４Ｈ），１．６０（ｍ，８Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），０．５３（ｓ，１Ｈ），０．３１（ｓ，１Ｈ），０．０９（ｓ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ７４２．１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７８９】

実施例３１。実施例３１の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化１９７】



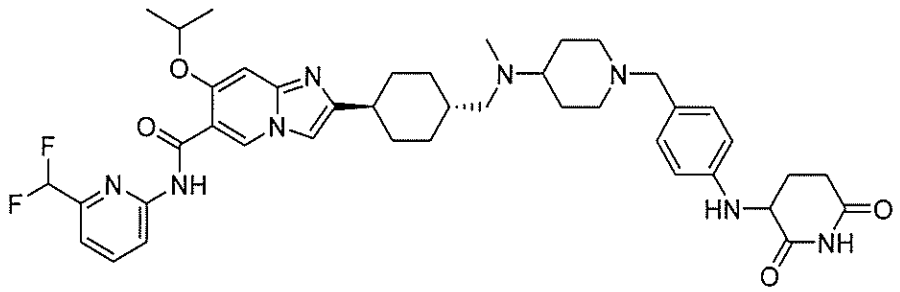
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）オキシ］フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．９１（ｓ， １Ｈ），１０．８５ （ｓ，１Ｈ）， ９．１０（ｓ， １Ｈ），８．３７ （ｄ，Ｊ ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｓ， １Ｈ），８．０７ （ｔ，Ｊ ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．６６（ｓ，１Ｈ），７．４７ （ｄ，Ｊ ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．１０（ｑ， Ｊ ＝ １９．４Ｈｚ， ３Ｈ），６．８５ （ｑ，Ｊ ＝２５．８ Ｈｚ，３Ｈ）， ６．５４（ｓ， １Ｈ），５．１４ （ｑ，Ｊ ＝５．３ Ｈｚ，１Ｈ）， ４．９５（ｍ， １Ｈ），２．９６ （ｄ，Ｊ ＝１０．９ Ｈｚ，２Ｈ）， ２．６３（ｍ， １Ｈ），２．１７ （ｑ，Ｊ ＝７．４ Ｈｚ，２Ｈ）， ２．０４（ｍ， ８Ｈ），１．９１ （ｄ，Ｊ ＝１１．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．６６（ｍ， ４Ｈ），１．４５ （ｍ，８Ｈ）， １．０３（ｑ， Ｊ ＝ １１．８ Ｈｚ， ２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７２９．１６ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７９０】

実施例３２。実施例３２の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化１９８】



Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［［１－［［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］メチル］－４－ピペリジル］－メチル－アミノ］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

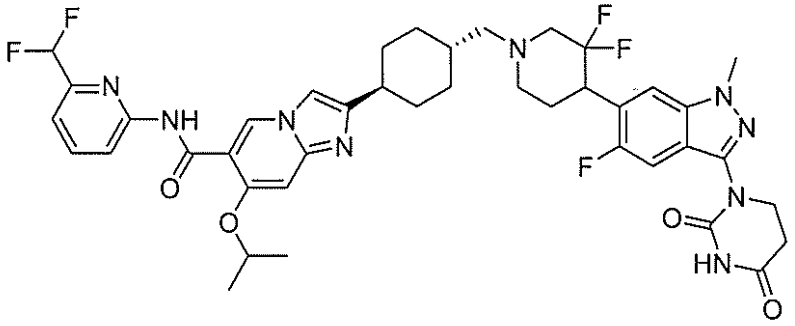
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．８６（ｓ， １Ｈ），１０．７８ （ｓ，１Ｈ）， ９．１０（ｓ， １Ｈ），８．４２ （ｍ，２Ｈ）， ８．０８（ｔ，

Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８９－６．６０（ｍ，８Ｈ），５．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，１Ｈ），４．２８（ｓ，１Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．６０（ｍ，２Ｈ），２．０８（ｍ，７Ｈ），１．８１（ｍ，５Ｈ），１．４１（ｍ，８Ｈ），１．２０（ｍ，７Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７７１．０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７９１】

実施例３３。実施例３３の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化１９９】



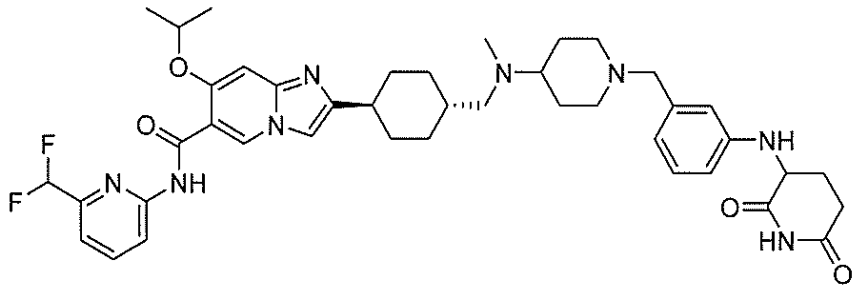
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，３－ジフルオロ－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．０９（ｓ，１Ｈ），１０．５７（ｓ，１Ｈ），９．１７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝３３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝２７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝３６．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），５．０１（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０７（ｍ，４Ｈ），２．７７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），２．１１（ｔ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９２（ｍ，６Ｈ），１．７１（ｍ，３Ｈ），１．４５－１．２２（ｍ，８Ｈ），１．１５（ｓ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ８２２．０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７９２】

実施例３４。実施例３４の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化２００】

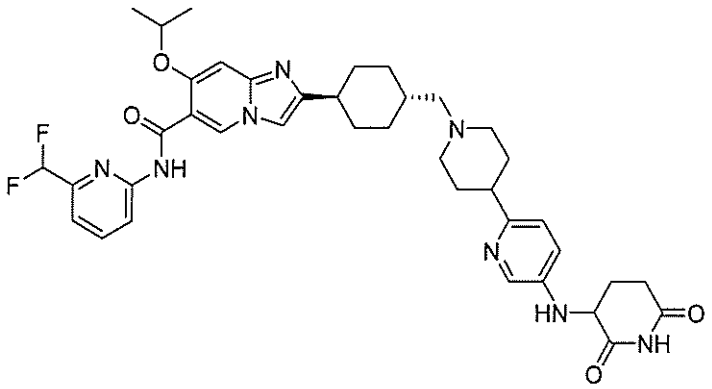


Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［［１－［［３－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］メチル］－４－ピペリジル］－メチル－アミノ］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．８１（ｔ，Ｊ ＝ １８．１Ｈｚ，１Ｈ），９．１０ （ｄ，Ｊ ＝２．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ ＝ ８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１５－８．０５ （ｍ，３Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ ＝ ２７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７ （ｄ，Ｊ ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｍ，２Ｈ），６．８２ （ｄ，Ｊ ＝５４．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｍ，５Ｈ），５．８３ （ｄ，Ｊ ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｔ，Ｊ ＝ ６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３０ （ｄ，Ｊ ＝６．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．５（ｓ，１Ｈ），３．０ （ｓ，３Ｈ），２．９２（ｓ，１Ｈ），２．７０ （ｍ，３Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ ＝ １．７Ｈｚ，１Ｈ），１．９９ （ｍ，１３Ｈ），１．７３（ｍ，９Ｈ），１．４４ （ｄ，Ｊ ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ ＝ １２．８Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７７１．１７ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７９３】

実施例３５。実施例３５の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化２０１】

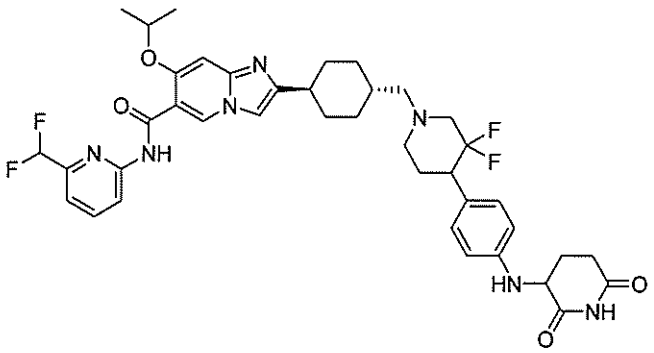


Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［５－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２－ピリジル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ （４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．８２（ｄ，Ｊ ＝ ２４．９Ｈｚ，１Ｈ），９．１０ （ｄ，Ｊ ＝４．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ ＝ ８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１７ （ｓ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ ＝ ７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９７ （ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ ＝ ３０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４７ （ｄ，Ｊ ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ ＝ １１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９５ （ｔ，Ｊ ＝２７．５ Ｈｚ，３Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ ＝ ８５．３Ｈｚ，３Ｈ），５．９２ （ｄ，Ｊ ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｔ，Ｊ ＝ ５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３４ （ｓ，１Ｈ），３．３２（ｍ，３Ｈ），２．９７ （ｓ，１Ｈ），２．６７（ｍ，２Ｈ），２．５０ （ｓ，２Ｈ），２．２４（ｓ，１Ｈ），２．０７ （ｍ，３Ｈ），１．９０（ｍ，３Ｈ），１．６７ （ｍ，６Ｈ），１．４５（ｍ，６Ｈ），１．０５ （ｓ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７６０．１６ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７９４】

実施例３６。実施例３６の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化２０２】

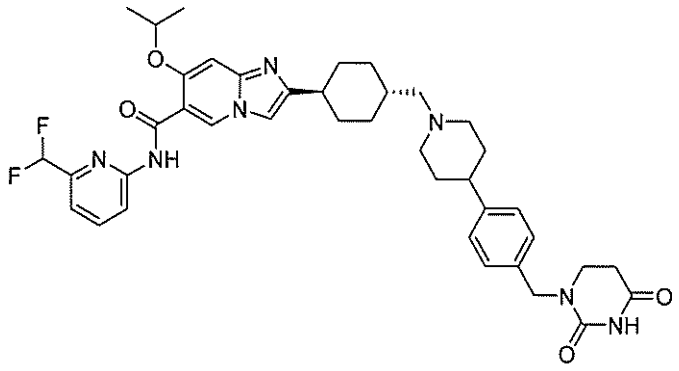


Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－３，３－ジフルオロ－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．８２（ｄ，Ｊ＝２９．９Ｈｚ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝３６．０Ｈｚ，３Ｈ），６．８８（ｔ，Ｊ＝５１．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），５．８０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｍ，１Ｈ），４．３０（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｑ，Ｊ＝２７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ＝１５．３Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｔ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，４Ｈ），２．５０（ｔ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．２５（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，３Ｈ），２．１１（ｑ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，４Ｈ），１．９０（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，３Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｍ，１Ｈ），１．４１－１．４５（ｍ，８Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７６４．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７９５】

実施例３７。実施例３７の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化２０３】



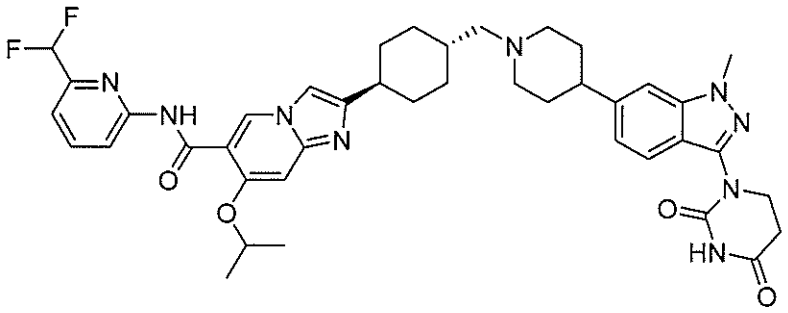
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［４－［（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）メチル］フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－

６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．８５（ｓ，１Ｈ），１０．１８（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｑ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０（ｑ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝３０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝２１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝５４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），４．９５（ｍ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），３．３２（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｍ，３Ｈ），２．５０（ｍ，５Ｈ），２．１９（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），１．９９（ｍ，５Ｈ），１．６７（ｍ，６Ｈ），１．４５（ｍ，７Ｈ），１．０３（ｑ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ７２６．３９［Ｍ－Ｈ］$^-$

【０７９６】

実施例３８。実施例３８の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化２０４】

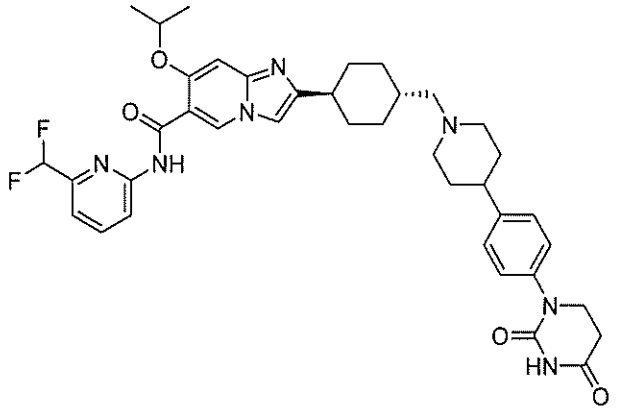


Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．０７（ｓ，１Ｈ），１０．５６（ｓ，１Ｈ），９．１９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．８９（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｔ，Ｊ＝２１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝１７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝２９．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｍ，１Ｈ），５．０２（ｓ，１Ｈ），３．９９（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，３Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｍ，６Ｈ），２．７２（ｍ，３Ｈ），２．０４－１．５３（ｍ，９Ｈ），１．４３（ｍ，７Ｈ），１．２０（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７６６．４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７９７】

実施例３９。実施例３９の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化２０５】



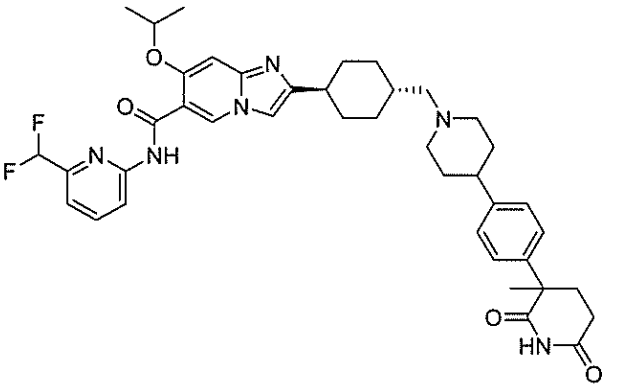
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［４－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４０１ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０６（ｓ， １Ｈ），１０．３７ （ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ， １Ｈ），８．９４ （ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．０９ （ｔ，Ｊ ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ ＝ １８．０Ｈｚ， １Ｈ），７．４５ （ｔ，Ｊ ＝２６．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｑ，Ｊ ＝ ８．１Ｈｚ， １Ｈ），６．９１ （ｍ，５Ｈ），５．０１（ｓ， １Ｈ），３．７７ （ｔ，Ｊ ＝６．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．２０（ｍ， ３Ｈ），２．８４ （ｄ，Ｊ ＝１１．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｑ， Ｊ ＝ ６．７Ｈｚ， ２Ｈ），２．０３ （ｍ，１０Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ ＝ ２３．２Ｈｚ， １Ｈ），１．４７ （ｔ，Ｊ ＝２３．２ Ｈｚ，８Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ ＝ １１．４Ｈｚ， ２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７１４．３１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７９８】

実施例４０。実施例４０の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化２０６】



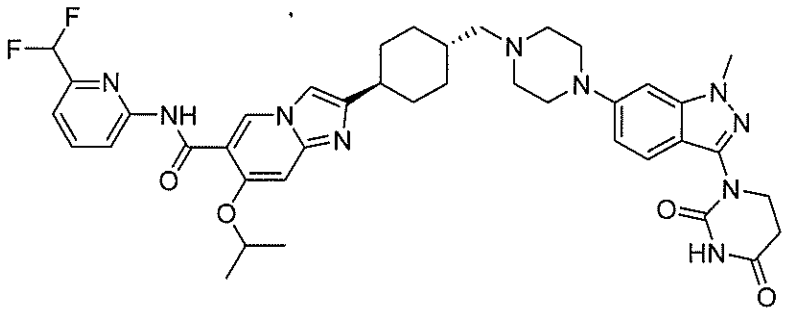
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－７－イソプロポキシ－２－［４－［［４－［４－（３－メチル－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．８７（ｄ，Ｊ ＝ １４．９Ｈｚ，１Ｈ），９．１０ （ｄ，Ｊ ＝５．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ ＝ ８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．２５ （ｓ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ ＝ ７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９ （ｄ，Ｊ ＝３１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ ＝ ７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２３ （ｍ，４Ｈ），６．９４（ｍ，１Ｈ），４．９５ （ｔ，Ｊ ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．３３（ｄ，Ｊ ＝ １０．３Ｈｚ，３Ｈ），２．９４ （ｄ，Ｊ ＝１０．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｔ，Ｊ ＝ ２７．１Ｈｚ，３Ｈ），２．１１ （ｍ，５Ｈ），１．９４（ｍ，４Ｈ），１．６７ （ｍ，７Ｈ），１．４４（ｍ，９Ｈ），１．０４ （ｓ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ７２７．２２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７９９】

実施例４１。実施例４１の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化２０７】



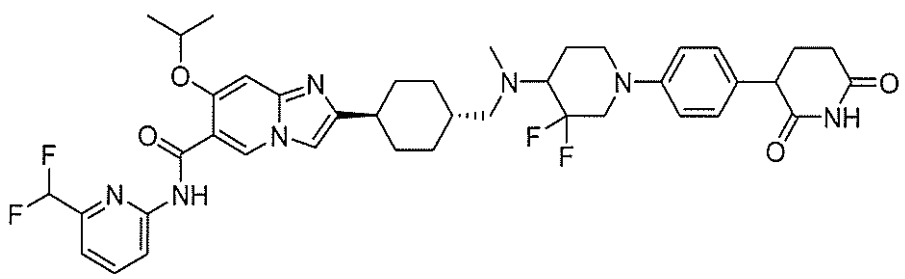
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．０７（ｓ，１Ｈ），１０．５３ （ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），９．２７ （ｔ，Ｊ ＝３５．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ ＝ ９２．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０９ （ｔ，Ｊ ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ ＝ １４．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５２ （ｔ，Ｊ ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３１－ ６．９８（ｍ，３Ｈ），５．０２ （ｓ，１Ｈ），３．９１（ｑ，Ｊ ＝ ４．９Ｈｚ，８Ｈ），３．１６ （ｍ，７Ｈ），２．７５（ｔ，Ｊ ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９０ （ｍ，３Ｈ），１．８５（ｍ，１Ｈ），１．４８ （ｍ ８Ｈ），１．２２ （ｍ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ７６９．２２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８００】

実施例４２。実施例４２の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化２０８】

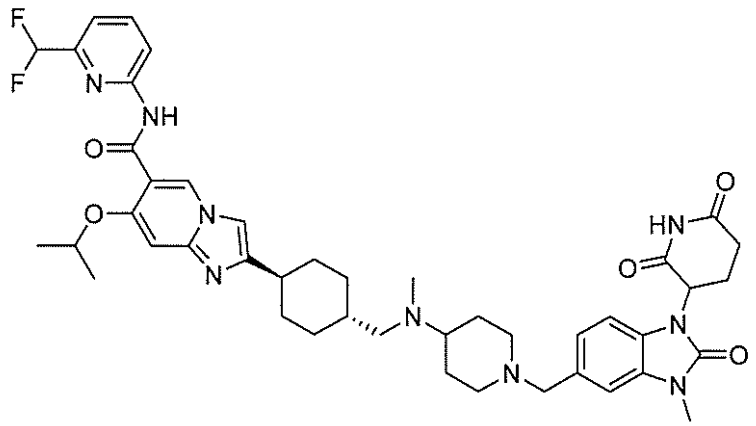


Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［［１－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル］－メチル－アミノ］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．８５（ｓ，１Ｈ），１０．７８ （ｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，１Ｈ），８．４５ （ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ ＝ ８．３Ｈｚ，３Ｈ），８．０７ （ｔ，Ｊ ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．４７ （ｄ，Ｊ ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），７．０４－６．７４ （ｍ，４Ｈ），４．９５（ｔ，Ｊ ＝ ６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｍ，３Ｈ），３．３４（ｍ，２Ｈ），２．８３ （ｍ，１Ｈ），２．６２（ｍ，３Ｈ），２．５８ （ｍ，３Ｈ），２．００（ｍ，８Ｈ），１．４４ （ｍ，９Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ ＝ １２．２Ｈｚ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７７８．４１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８０１】

実施例４３。実施例４３の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化２０９】

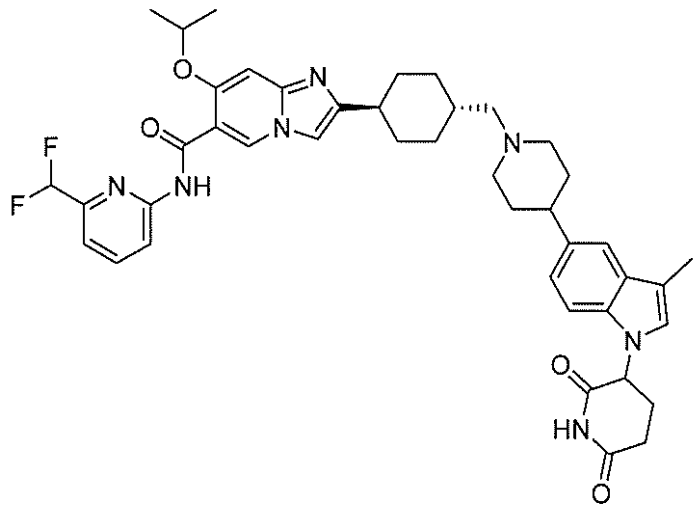


Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［［１－［［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］メチル］－４－ピペリジル］－メチル－アミノ］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．１０（ｓ，１Ｈ），１０．８５ （ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．３７ （ｄ，Ｊ ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ ＝ ２４．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０５ （ｄ，Ｊ ＝２４．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ ＝ ２６．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４７ （ｄ，Ｊ ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｍ，２Ｈ），６．８２ （ｄ，Ｊ ＝５４．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），５．３７ （ｑ，Ｊ ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｔ，Ｊ ＝ ６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．５２ （ｄ，Ｊ ＝４．４ Ｈｚ，２Ｈ），），３．３１ （ｍ，３Ｈ），３．０２ （ｍ，３Ｈ），２．６５（ｍ，４Ｈ），２．５０ （ｍ，５Ｈ），１．９５（ｍ，１４Ｈ），１．６０ （ｍ，４Ｈ），１．３９（ｍ，３Ｈ），１．０６ （ｄ，Ｊ ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ８２６．３０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８０２】

実施例４４。実施例４４の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化２１０】



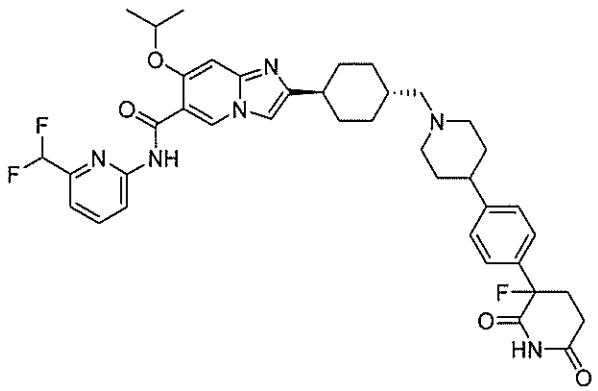
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－インドール－５－イル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．８６（ｓ， １Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ）， ８．３７（ｄ， Ｊ ＝ ８．４Ｈｚ， １Ｈ），８．１４ （ｓ，１Ｈ），８．０７（ｔ， Ｊ ＝ ８．０Ｈｚ， １Ｈ），７．７１ （ｄ，Ｊ ＝３０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ， Ｊ ＝ ７．５Ｈｚ， １Ｈ），７．３１ （ｔ，Ｊ ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．０８（ｍ， Ｊ ＝ １１．９Ｈｚ， ３Ｈ），６．８２ （ｄ，Ｊ ＝５４．９ Ｈｚ，１Ｈ）， ６．５２（ｓ， １Ｈ），５．５０ （ｑ，Ｊ ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｑ， Ｊ ＝ ６．０Ｈｚ， １Ｈ），３．１３ （ｄ，Ｊ ＝２６．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｍ， ２Ｈ），２．６４ （ｍ，６Ｈ）， ２．３６－２．２２（ｍ， ３Ｈ），２．０９－１－８１ （ｍ，１１Ｈ）， １．７９（ｍ， ８Ｈ），１．４５ １．２３（ｍ， １Ｈ），１．１５ （ｍ，１Ｈ）． ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７６６．１７ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

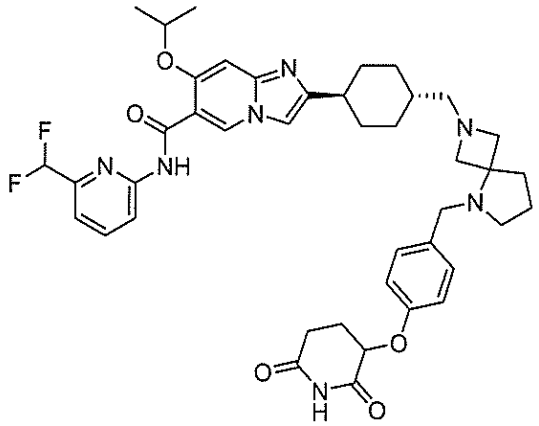
【０８０３】

実施例４５。実施例４５の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化２１１】

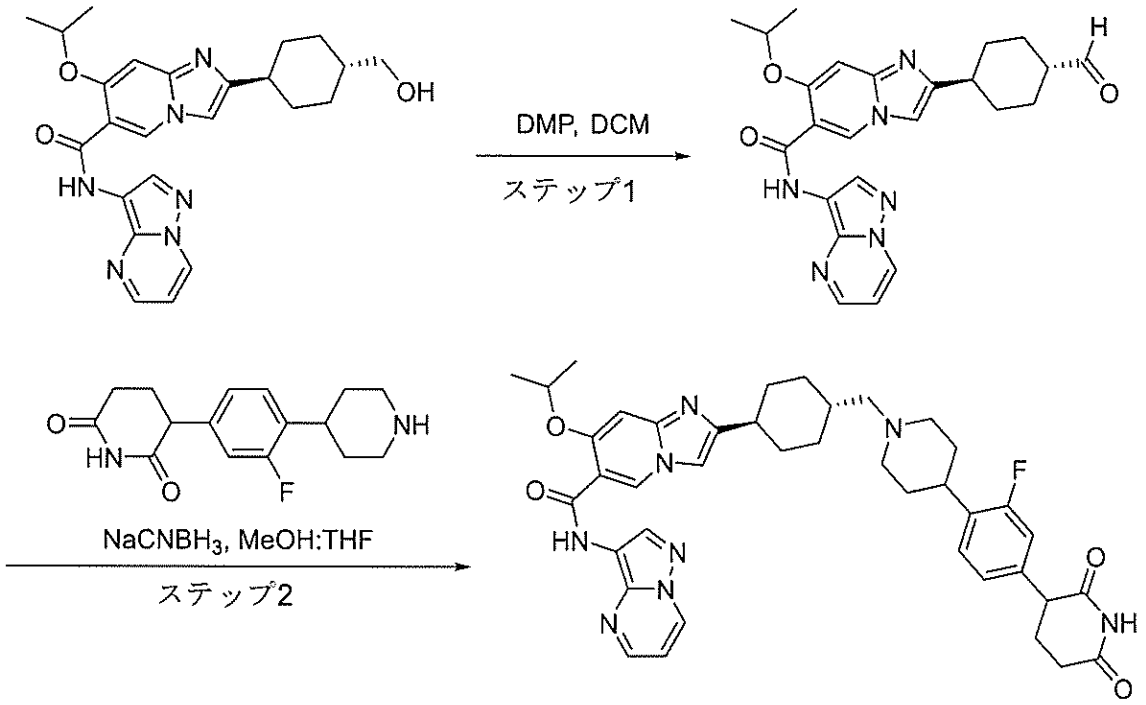


Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［４－［４－（３－フルオロ－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．３７（ｓ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，６Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｓ，３Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝５４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｓ，３Ｈ），４．９５（ｓ，１Ｈ），２．５０（ｍ，５Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，３Ｈ），２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｍ，６Ｈ），１．６９（ｍ，６Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．０４（ｓ，１Ｈ）．
ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７３１．２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０８０４】
実施例４６。実施例４６の化合物は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。
【化２１２】



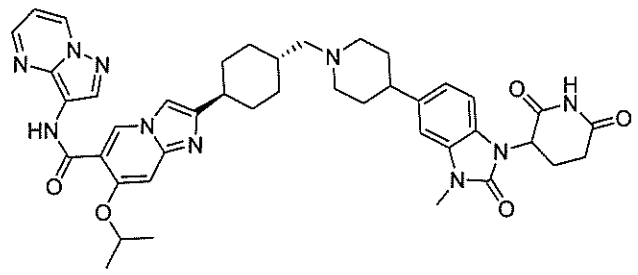
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［４－［［５－［［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）オキシ］フェニル］メチル］－２，５－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．８８（ｄ，Ｊ＝２５．５Ｈｚ，１Ｈ），９．０９（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｔ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ）８．３１（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝２５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，２Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｍ，３Ｈ），５．１６（ｑ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｄ，２Ｈ），２．６６（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｄ，１Ｈ），２．２９（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｍ，７Ｈ），１．８６（ｄ，２Ｈ）１．６６（ｔ，４Ｈ）１．４４（ｍ，１０Ｈ），１．０６（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７７０．３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０８０５】
実施例４７
２－［４－［［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－フルオロ－フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カル

ボキサミドの合成
【化２１３】



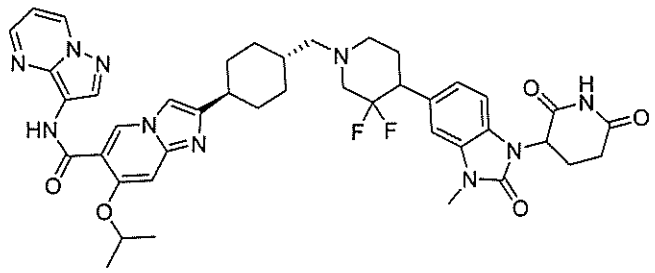
【０８０６】
ステップ１：
撹拌した２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（０．０５ｇ、１１１．４８μｍｏｌ）のクロロホルム溶液（５ｍＬ）に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（１４１．８５ｍｇ、３３４．４４μｍｏｌ）を０～５℃で添加した。反応混合物を２５℃まで温め、４時間撹拌した。反応の進行をＬＣＭＳ／ＴＬＣによってモニタリングした。反応完了後、反応物を冷たい飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物２－（４－ホルミルシクロヘキシル）－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（０．０３ｇ、５０．３９μｍｏｌ、４５．２０％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ ４４７．４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０８０７】
ステップ２：
密封チューブ内で、２－（４－ホルミルシクロヘキシル）－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（０．０６ｇ、１３４．３８μｍｏｌ）、３－［３－フルオロ－４－（４－ピペリジル）フェニル］ピペリジン－２，６－ジオンＴＦＡ塩（７０．６４ｍｇ、１７４．６９μｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１３．６０ｍｇ、１３４．３８μｍｏｌ、１８．７３μＬ）のＴＨＦ溶液（２ｍＬ）を６５℃で３時間撹拌した。反応混合物を室温まで温め、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１６．８９ｍｇ、２６８．７６μｍｏｌ）を添加した。反応物をＬＣ－ＭＳによってモニタリングしながらこの温度で１６時間さらに撹拌した。完了後、反応物を水でクエンチした。次いでこの反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを逆相分取ＨＰＬＣによって精製して、２－［４－［［４－［４－（２，６

－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－フルオロ－フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（４７．５ｍｇ、６３．７２μｍｏｌ、４７．４２％収率）を黄色の固体として得た。
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．５２（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），９．２１（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），９．１０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｔ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２９．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｍ，５Ｈ），５．０５（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｑ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝１８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９３（ｍ，５Ｈ），２．５０（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．０８（ｍ，１３Ｈ），１．５５（ｍ，８Ｈ），１．１５（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７２１．３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０８０８】
実施例４８。実施例４８の化合物は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。
【化２１４】



２－［４－［［４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．０８（ｓ，１Ｈ），１０．５２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），９．１８（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），９．０９（ｑ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｑ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝３０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｑ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），５．３３（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３３（ｑ，Ｊ＝１４．１Ｈｚ，３Ｈ），２．９１（ｑ，Ｊ＝１４．１Ｈｚ，３Ｈ），２．６９（ｍ，６Ｈ），２．０７（ｍ，２Ｈ），１．９８（ｍ，６Ｈ），１．７４（ｍ，５Ｈ），１．５５（ｍ，６Ｈ），１．０４（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７７３．２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０８０９】
実施例４９。実施例４９の化合物は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化２１５】

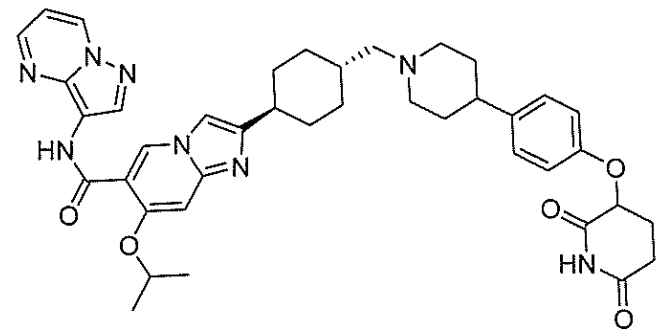


２－［４－［［４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－３，３－ジフルオロ－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．０９（ｓ，１Ｈ），１０．５２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），９．１９（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），９．０９（ｑ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｑ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝３１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０７－６．７４（ｍ，２Ｈ），５．３６（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｍ，１Ｈ），３．３４（ｍ，４Ｈ），３．００（ｍ，３Ｈ），２．８５（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．１３（ｍ，９Ｈ），１．９８（ｑ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７７（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｍ，８Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ８０９．１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８１０】

実施例５０。実施例５０の化合物は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化２１６】



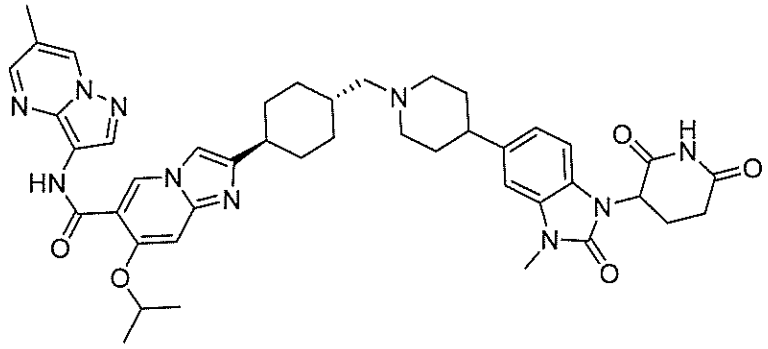
２－［４－［［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）オキシ］フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．９１（ｓ，１Ｈ），１０．５２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），９．１８（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），９．０９（ｑ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｑ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，２Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝３１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），７．

０６（ｑ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｑ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９４（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，３Ｈ），２．６４（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｍ，６Ｈ），１．９２（ｔ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，３Ｈ），１．５４（ｍ，１３Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　７１９．４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８１１】

実施例５１。実施例５１の化合物は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化２１７】



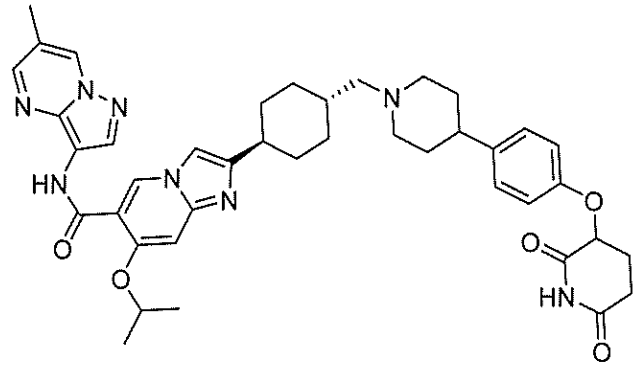
２－［４－［［４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－（６－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．０８（ｓ，１Ｈ），１０．５０（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），９．１７（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），８．９３（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝３０．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９６（ｑ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，２Ｈ），５．３３（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｍ，１Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），２．９０（ｑ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，４Ｈ），２．６７（ｍ，４Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｍ，８Ｈ），１．６３（ｍ，９Ｈ），１．４２（ｍ，４Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　７８７．４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８１２】

実施例５２。実施例５２の化合物は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化２１８】

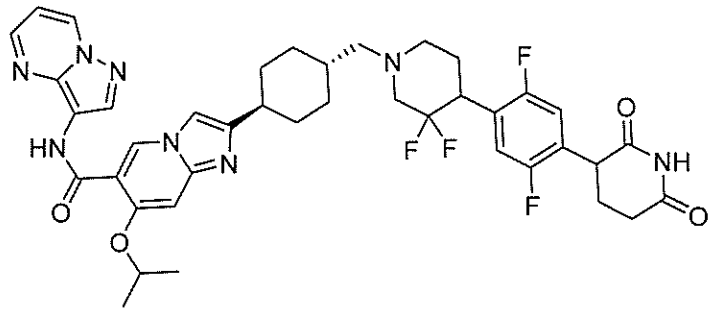


２－［４－［［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）オキシ］フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－（６－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．９２（ｓ，１Ｈ），１０．５０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），９．２０（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），８．９４（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，３Ｈ），６．９８（ｑ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），５．１６（ｑ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｓ，１Ｈ），３．３１（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｍ，５Ｈ），２．５０（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．９２（ｍ，１０Ｈ），１．５４（ｔ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，８Ｈ），１．１７（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７３３．４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８１３】

実施例５３。実施例５３の化合物は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化２１９】

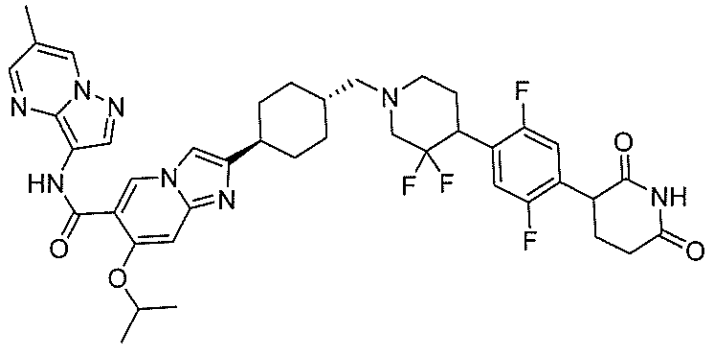


２－［４－［［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２，５－ジフルオロ－フェニル］－３，３－ジフルオロ－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．９２（ｓ，１Ｈ），１０．５２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），９．１８（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），９．０９（ｑ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｑ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝３２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｑ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｍ，１Ｈ），４．０７（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．３２（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｍ，２Ｈ），２．６０（ｍ，１Ｈ），２．５０（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｍ，７Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５９（ｍ，７Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７７５．４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８１４】

実施例５４。実施例５４の化合物は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化２２０】

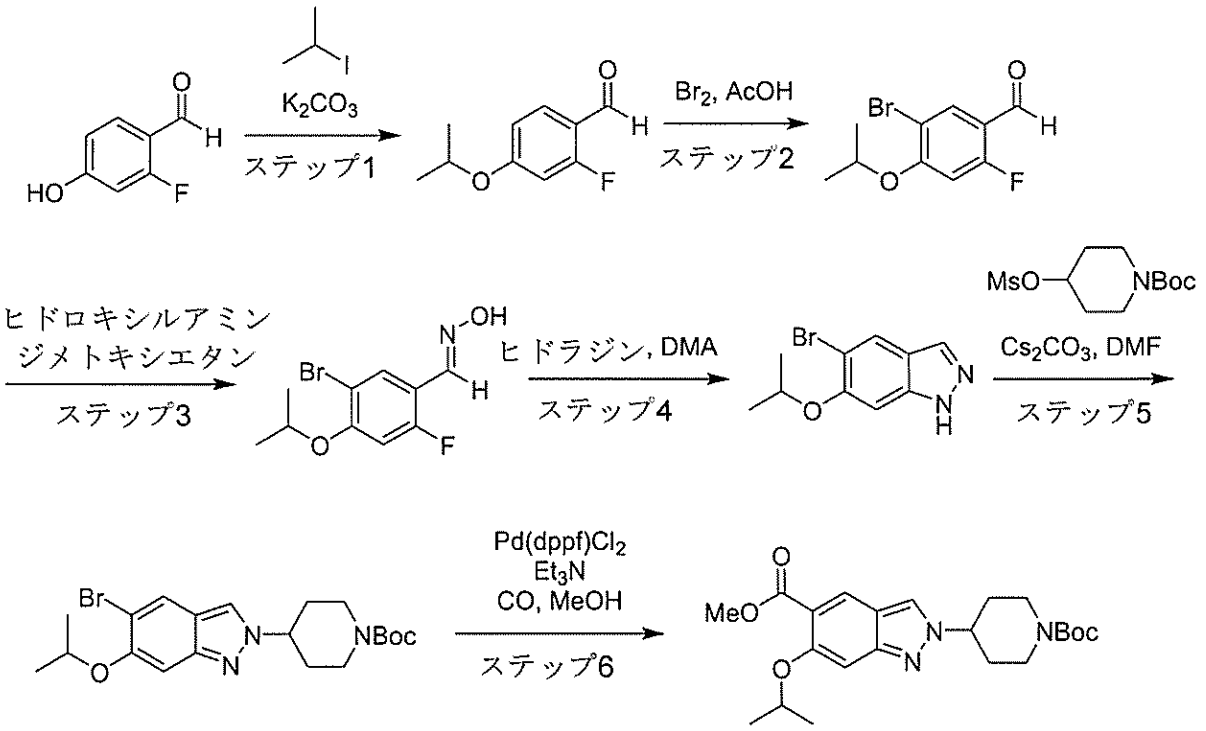


２－［４－［［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２，５－ジフルオロ－フェニル］－３，３－ジフルオロ－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－（６－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．９２（ｓ，１Ｈ），１０．５０（ｓ，１Ｈ），９．１７（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），８．９３（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｍ，３Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝３２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｍ，１Ｈ），５．０４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｍ，１Ｈ），２．５０（ｍ，２Ｈ），２．３７（ｍ，１Ｈ），２．２６（ｍ，６Ｈ），２．０３（ｍ，３Ｈ），１．９１（ｍ，２Ｈ），１．７９（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｍ，７Ｈ），１．４２（ｍ，１Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ２９１．２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８１５】

メチル２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキシレートの合成

【化２２１】



【０８１６】

ステップ１：

２－フルオロ－４－ヒドロキシ－ベンズアルデヒド（２０．００ｇ、１４２．７４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２００ｍＬ）に、炭酸カリウム（３９．４６ｇ、２８５．４９ｍｍｏｌ）及び２－ヨードプロパン（２６．６９ｇ、１５７．０２ｍｍｏｌ、１５．７０ｍＬ）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。次いでこの反応混合物を水（２０００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１から５／１）によって精製して、２－フルオロ－４－イソプロポキシ－ベンズアルデヒド（２２ｇ、１２０．６２ｍｍｏｌ、８４．５０％収率）を無色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ １８３．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８１７】

ステップ２：

２－フルオロ－４－イソプロポキシ－ベンズアルデヒド（４０ｇ、２１９．５５ｍｍｏｌ）の酢酸溶液（８００ｍＬ）に、臭素分子（３８．５９ｇ、２４１．５０ｍｍｏｌ）の酢酸溶液（４０ｍＬ）を２０℃で滴加した。反応混合物を５０℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによって示された反応体の消費の後、混合物を濾過し、減圧下で濃縮することで、５－ブロモ－２－フルオロ－４－イソプロポキシ－ベンズアルデヒド（５０ｇ、１４７．４６ｍｍｏｌ、６７．１６％収率）が黄色の油状物として得られ、これを精製せずに次のステップで使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２６０．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８１８】

ステップ３：

５－ブロモ－２－フルオロ－４－イソプロポキシ－ベンズアルデヒド（５０ｇ、１２４．４８ｍｍｏｌ）のエタノール溶液（５００ｍＬ）に、ヒドロキシルアミン塩酸塩（８．６５ｇ、１２４．４８ｍｍｏｌ、５．１８ｍＬ）及び炭酸カリウム（１８．９２ｇ、１３６．９３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳに

よって示された反応体の消費の後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ、これを精製せずに次のステップに直接使用した。化合物（Ｅ）－５－ブロモ－２－フルオロ－４－イソプロポキシベンズアルデヒドオキシム（５０ｇ、１３９．４４ｍｍｏｌ、１１２．０２％収率）を黄色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２７６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８１９】

ステップ４：

（Ｅ）－５－ブロモ－２－フルオロ－４－イソプロポキシ－ベンズアルデヒドオキシム（５０ｇ、１８１．０９ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（５００ｍＬ）に、ヒドラジン水和物（９６．９７ｇ、１．９４ｍｏｌ、９４．１５ｍＬ）を添加した。反応混合物を１４０℃で１６時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって確認された反応体の消費の後、反応混合物をH_2O（１０００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ水溶液（１０００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発乾固させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１から３／１）によって精製することで、５－ブロモ－６－イソプロポキシ－１Ｈ－インダゾール（１７ｇ、４８．６５ｍｍｏｌ、２６．８６％収率）が黄色の油状物として得られた。

ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：２５４．９ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８２０】

ステップ５：

５－ブロモ－６－イソプロポキシ－１Ｈ－インダゾール（１４ｇ、５４．８８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１５０ｍＬ）に、炭酸ジセシウム（３５．７６ｇ、１０９．７６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１９．９３ｇ、７１．３４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、反応物が完全に消費されたことが示され、いくつかの新しいピークがＬＣＭＳで見られ、２７％の所望の化合物が検出された。反応混合物をＨ２Ｏ（２００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ＊２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮乾固させた。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ Ｏｎｅ、Ｉ．Ｄ．９５ｍｍ×Ｈ３６５ｍｍ Ｗｅｌｃｈ Ｕｌｔｉｍａｔｅ ＸＢ＿Ｃ１８ ２０～４０μｍ；１２０Ａ移動相、ＭｅＣＮ／H_2O、グラジエントＢ％、３０～８０％３０分；８０％２５分）。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ブロモ－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．１ｇ、４．７５ｍｍｏｌ、８．６６％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ４３８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８２１】

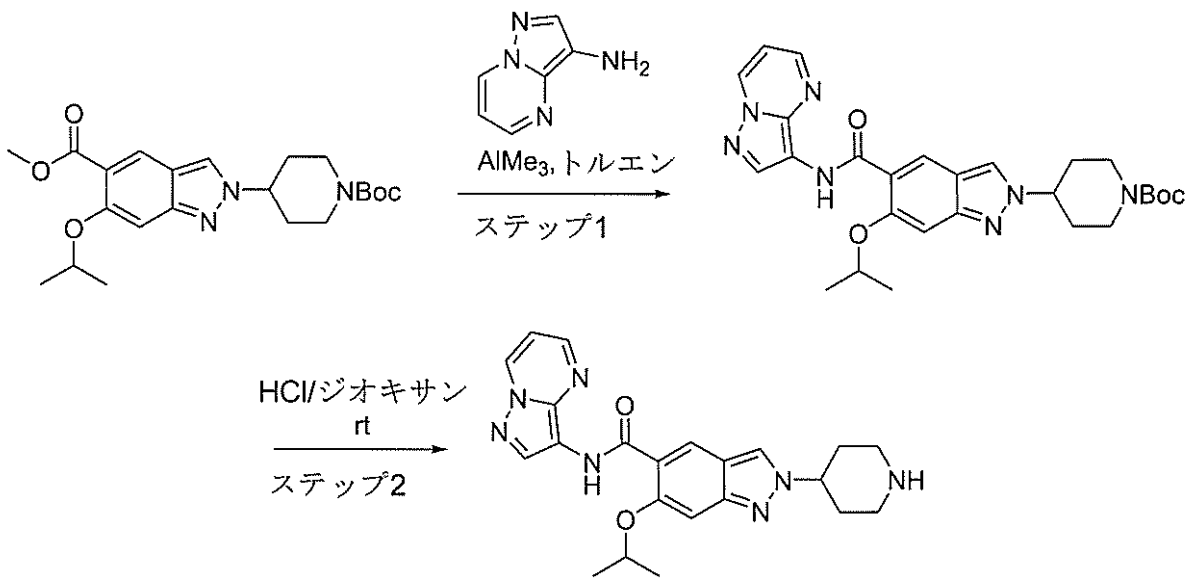
ステップ６：

ブロモｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ブロモ－６－イソプロポキシ－インダゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．００ｇ、４．５５ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（７５ｍＬ）に、Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミン（７．４８ｇ、７３．９５ｍｍｏｌ、１０．３１ｍＬ）及びシクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（６３３．５４ｍｇ、８６５．８５μｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を８０℃で２２時間にわたって一酸化炭素（５０Ｐｓｉ）下で撹拌した。ＴＬＣによって示された反応体の消費の後、反応混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。次いでこの濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１から１／１）によって精製して、メチル２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキシレート（１．０ｇ、２．４０ｍｍｏｌ、５２．６２％収率）を黄色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８２２】

６－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－インダゾール－５－カルボキサミドの合成

【化２２２】



【０８２３】

ステップ１：

ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－アミン（３２１．２９ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（５ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージし、次いでこの混合物を２５℃で０．５時間にわたってN_2雰囲気下で撹拌した。その後、これにメチル２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキシレート（１ｇ、２．４０ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（５ｍＬ）を添加した。ＴＬＣが反応体の完全な消費を示した後、反応混合物を０℃のＮａＨＣＯ$_3$溶液（２０ｍＬ）の添加によってクエンチし、混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｉｌｉｃａ Ｆｌａｓｈ Ｃｏｌｕｍｎ、３０ｍＬ／分で０～１０％ＤＣＭ／ＭｅＯＨの溶離剤）。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－イソプロポキシ－５－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イルカルバモイル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．９３ｇ、１．４９ｍｍｏｌ、６２．０２％収率）をオレンジ色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５２０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８２４】

ステップ２：

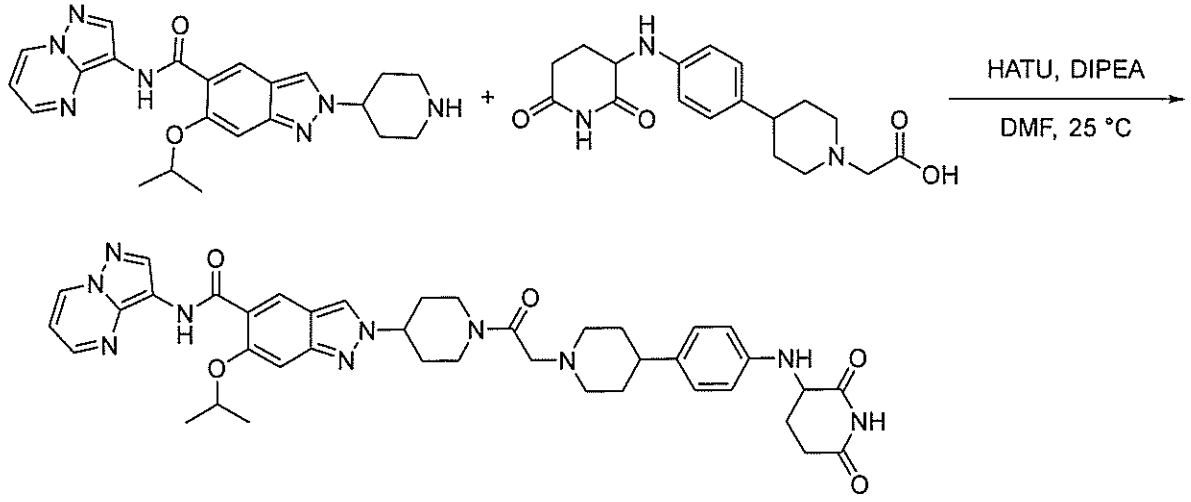
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［６－イソプロポキシ－５－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イルカルバモイル）インダゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．９３ｇ、１．７９ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（５ｍＬ）に、ＨＣｌ（４Ｍ、４．４７ｍＬ）を添加した。ＬＣ－ＭＳにより確認された反応完了の後、溶媒を真空によって除去し、粗生成物をエーテルで粉砕して、６－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－インダゾール－５－カルボキサミドＨＣｌ塩（８００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、７９．４１％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８２５】

実施例５５

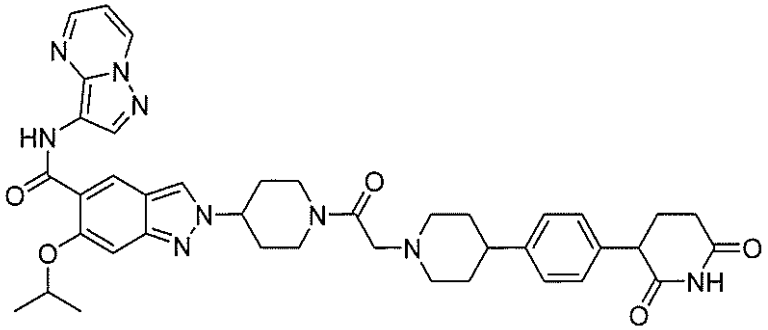
２－（１－（２－（４－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－６－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドの合成

【化２２３】

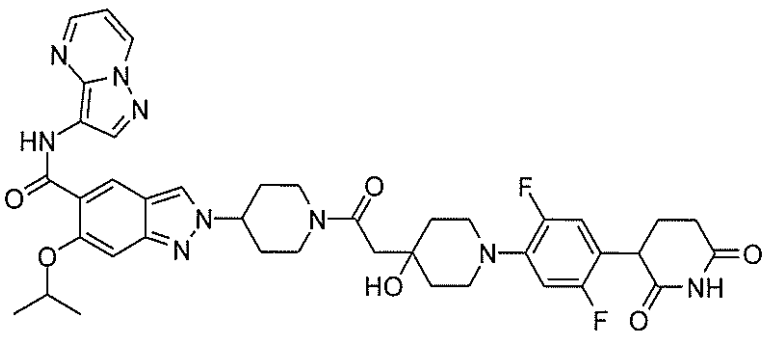


６－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－インダゾール－５－カルボキサミド（１２０ｍｇ、２６３．１９μｍｏｌ）及び２－（４－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－１－イル）酢酸（２０１．００ｍｇ、５２６．３９μｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（３４０．１６ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ、４５８．４３μＬ）及びＨＡＴＵ（２００．１５ｍｇ、５２６．３９μｍｏｌ）を添加した。この混合物を２５℃で２４時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって、試薬が完全に消費されたことが示され、所望の質量が検出された。この反応物を分取ＨＰＬＣによって直接精製することで、２－（１－（２－（４－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－６－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド（７０．１１ｍｇ、７９．１７μｍｏｌ、３０．０８％収率）が黄色の固体として得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ｐｐｍ １０．７７ － １０．８２ （ｍ，１Ｈ） １０．７５ （ｓ，１Ｈ） ９．４４ － ９．５９ （ｍ，１Ｈ） ９．０９ （ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．６ Ｈｚ，１Ｈ） ８．８１ （ｓ，１Ｈ） ８．６５ （ｓ，１Ｈ） ８．６２ （ｓ，１Ｈ） ８．５４ （ｄｄ，Ｊ＝４．０，１．６ Ｈｚ，１Ｈ） ７．２７ （ｓ，１Ｈ） ７．０３ － ７．０８ （ｍ，１Ｈ） ６．９９ （ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ） ６．６６ （ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ） ５．０１－５．１０ （ｍ，１Ｈ） ４．８０ － ４．９２ （ｍ，１Ｈ） ４．３３ － ４．６０ （ｍ，４Ｈ） ４．３０ （ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１１．２，４．４ Ｈｚ，１Ｈ） ３．８３ （ｂｒ ｄ，Ｊ＝１４．０ Ｈｚ，１Ｈ） ３．５９ （ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．２ Ｈｚ，１Ｈ） ３．３４ （ｔ，Ｊ＝１１．２ Ｈｚ，２Ｈ） ３．０７ － ３．１４ （ｍ，１Ｈ） ２．９１ － ３．０４ （ｍ，１Ｈ） ２．６４ － ２．８０ （ｍ，２Ｈ） ２．６０ （ｄｔ，Ｊ＝１７．６，４．０ Ｈｚ，１Ｈ） ２．２０ － ２．３０ （ｍ，２Ｈ） ２．０６ － ２．１９ （ｍ，２Ｈ） １．８０ － ２．０６ （ｍ，６Ｈ） １．５６ （ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７４７．３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８２６】
実施例５６。実施例５６の化合物は、実施例５５の合成に実質的に従って調製した。
【化２２４】



２－（１－（２－（４－（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）フェニル）ピペリジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－６－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ １０．８４（ｓ，１Ｈ）１０．７４（ｓ，１Ｈ）９．５６（ｂｒｓ，１Ｈ）９．０８（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ）８．８０（ｓ，１Ｈ）８．６５（ｓ，１Ｈ）８．６１（ｓ，１Ｈ）８．５３（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ）７．２４－７．３６（ｍ，２Ｈ）７．１９－７．２４（ｍ，３Ｈ）７．０２－７．０７（ｍ，１Ｈ）４．９４－５．１３（ｍ，１Ｈ）４．７９－４．９１（ｍ，１Ｈ）４．４８－４．６０（ｍ，２Ｈ）４．３８－４．４５（ｍ，１Ｈ）３．７７－３．９６（ｍ，２Ｈ）３．６２（ｂｒｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ）３．２８－３．４３（ｍ，２Ｈ）３．０６－３．２２（ｍ，２Ｈ）２．９９（ｂｒｔ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ）２．８０－２．９２（ｍ，１Ｈ）２．６３－２．７２（ｍ，１Ｈ）２．０９－２．２９（ｍ，５Ｈ）１．９７－２．０９（ｍ，５Ｈ）１．５５（ｄ，Ｊ＝５．９９Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７３２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０８２７】
実施例５７。実施例５７の化合物は、実施例５５の合成に実質的に従って調製した。
【化２２５】

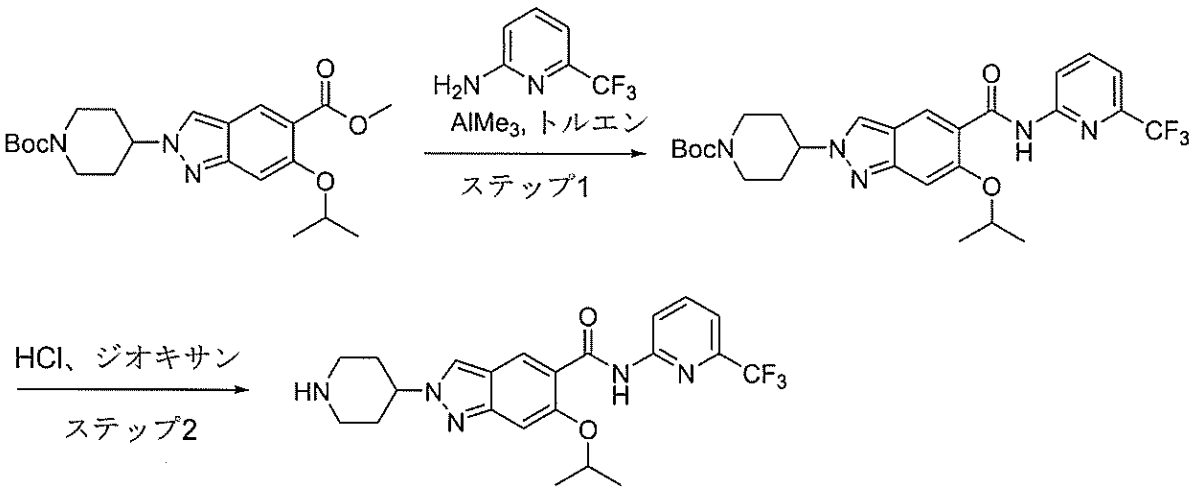


２－（１－（２－（１－（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－６－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）

－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），１０．７５（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），８．５３（ｄｄ，Ｊ＝１．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．１４－７．０７（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝４．０，７．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０８－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．６１（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｂｒｄｄ，Ｊ＝４．８，１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３１－３．２３（ｍ，１Ｈ），３．１４（ｂｒｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０８－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．８２（ｂｒｔ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７８－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｄｔ，Ｊ＝２．４，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｂｒｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２４－２．１３（ｍ，３Ｈ），２．０８（ｂｒｄｄ，Ｊ＝３．６，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７８４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８２８】
６－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］インダゾール－５－カルボキサミドの合成

【化２２６】



【０８２９】
ステップ１：
６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（１９４．１５ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（８ｍＬ）に、トリメチルアルマン（２Ｍ、５９８．８１μＬ）を２５℃で添加した。３０分間撹拌した後、メチル２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキシレート（０．５ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１２０℃で４時間にわたってＮ$_2$雰囲気下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより確認された反応完了の後、反応混合物を２５℃のＮＨ$_4$Ｃｌ溶液（２０ｍＬ）の添加によってクエンチした。次いでこの混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｉｌｉｃａ Ｆｌａｓｈ Ｃｏｌｕｍｎ、６０ｍＬ／

分で１０～１００％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離剤）。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［６－イソプロポキシ－５－［［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］カルバモイル］インダゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、８４９．２１μｍｏｌ、７０．９１％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５４８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８３０】

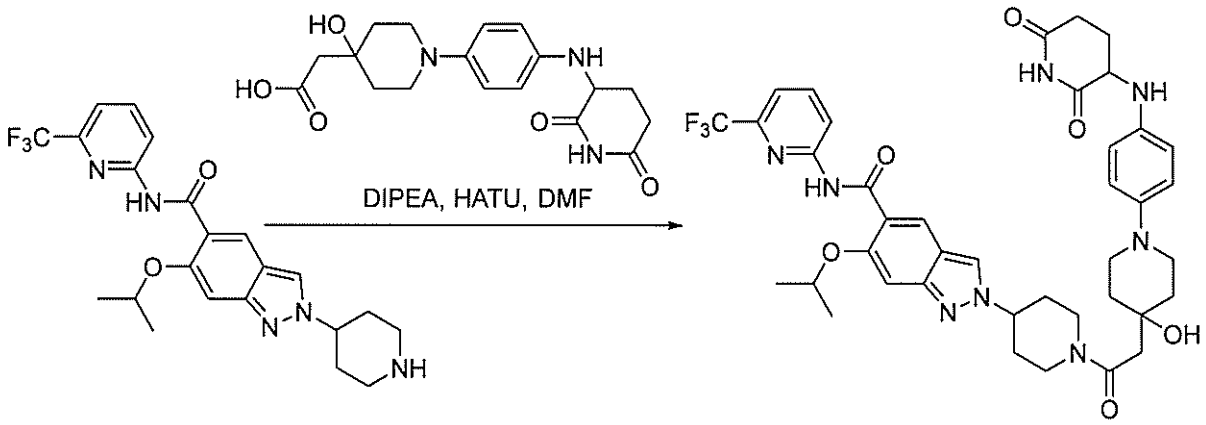
ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［６－イソプロポキシ－５－［［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］カルバモイル］インダゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、９１３．１３μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（３ｍＬ）に、ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｍ、１．１４ｍＬ）を添加した。ＬＣ－ＭＳにより確認された反応完了の後、反応混合物を真空中で濃縮し、粗生成物をエーテルで粉砕して、６－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］インダゾール－５－カルボキサミド（４００ｍｇ、８５９．３５μｍｏｌ、９４．１１％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８３１】

実施例５８　２－［１－［２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－６－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］インダゾール－５－カルボキサミドの合成

【化２２７】



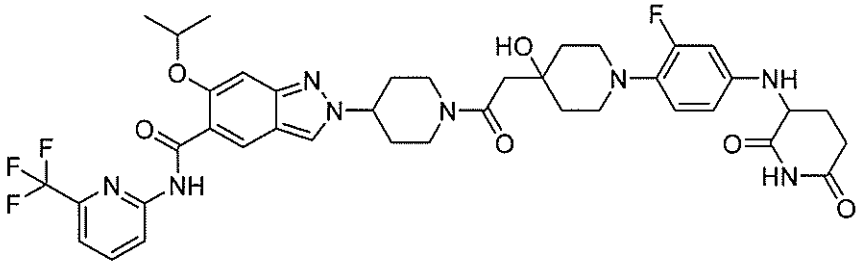
２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］酢酸（３３．６５ｍｇ、９３．１２μｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（０．５ｍＬ）に、ＨＡＴＵ（５３．１１ｍｇ、１３９．６８μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４８．１４ｍｇ、３７２．４８μｍｏｌ、６４．８８μＬ）を添加した。この混合物を２５℃で０．５時間撹拌し、６－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］インダゾール－５－カルボキサミド（５０ｍｇ、１１１．７４μｍｏｌ）を添加し、２５℃でさらに２．５時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって示された反応体の完全な消費の後、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＡＣＳＷＨ－ＧＸ－Ｏ／３＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ ７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、水（０．１％ＴＦＡ）及びアセトニトリル；グラジエント：３５～６５％アセトニトリル）によって精製して、２－［１－［２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－６－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］インダゾール－

５－カルボキサミド（１９．７２ｍｇ、２１．７９μｍｏｌ、２３．４０％収率）を緑色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ＝ １１．１９（ｓ， １Ｈ），１０．８５ （ｓ， １Ｈ），８．６４ － ８．５９ （ｍ， １Ｈ），８．５６ － ８．４９ （ｍ， ２Ｈ），８．１５ （ｔ， Ｊ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．６５ （ｄ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．４０ （ｂｒ ｄ， Ｊ＝ ７．８ Ｈｚ， ２Ｈ），７．２５ （ｓ， １Ｈ），６．７７ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ， ２Ｈ），６．５０ － ６．３０ （ｍ， １Ｈ），５．５２ － ５．１３ （ｍ， １Ｈ），５．００ － ４．９０ （ｍ， １Ｈ），４．８６ － ４．７４ （ｍ， １Ｈ），４．６６ － ４．５６ （ｍ， １Ｈ），４．４７ － ４．３５ （ｍ， １Ｈ），４．２７ － ４．１４ （ｍ， １Ｈ），３．７２ － ３．６１ （ｍ， ３Ｈ），３．４２ （ｂｒ ｄ， Ｊ＝ ９．０ Ｈｚ， ２Ｈ），３．２９ （ｂｒ ｔ， Ｊ ＝ １１．７ Ｈｚ， １Ｈ），２．９０ － ２．５９ （ｍ， ４Ｈ），２．２３ － ２．０４ （ｍ， ６Ｈ），１．９９ － １．８８ （ｍ， ４Ｈ），１．４６ （ｓ， ３Ｈ），１．４４ （ｓ， ３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^{+}$）： ｍ／ｚ ７９１．４ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８３２】

実施例５９。実施例５９の化合物は、実施例５８の合成に実質的に従って調製した。

【化２２８】



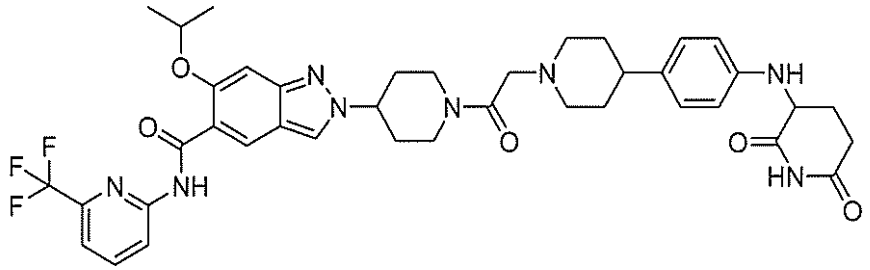
２－［１－［２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２－フルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－６－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］インダゾール－５－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ＝ １１．１９ （ｓ， １Ｈ），１０．８４ （ｓ， １Ｈ），８．６１ （ｓ， １Ｈ），８．５５ － ８．４９ （ｍ， ２Ｈ），８．１５ （ｔ， Ｊ＝ ８．１ Ｈｚ， １Ｈ），７．６５ （ｄ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．２６ （ｓ， １Ｈ），６．６８ － ６．４７ （ｍ， ２Ｈ），４．９５ （ｔｄ， Ｊ＝ ６．１，１２．１ Ｈｚ， １Ｈ），４．８６ － ４．７４ （ｍ， １Ｈ），４．６６ － ４．５６ （ｍ， １Ｈ），４．４２ － ４．３１ （ｍ， １Ｈ），４．２５ － ４．１５ （ｍ， ２Ｈ），３．３５ － ３．２２ （ｍ， ２Ｈ），３．１５ － ２．９９ （ｍ， １Ｈ），２．８８ － ２．５７ （ｍ， ５Ｈ），２．２４ － １．５６ （ｍ， １３Ｈ），１．４５ （ｄ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， ６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^{+}$）： ｍ／ｚ ８０９．４ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８３３】

実施例６０。実施例６０の化合物は、実施例５８の合成に実質的に従って調製した。

【化２２９】



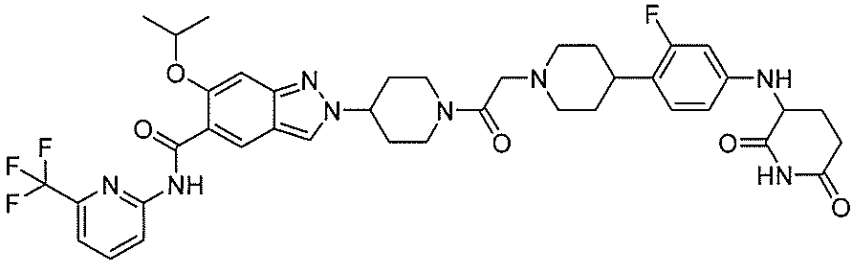
２－（１－（２－（４－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－６－イソプロポキシ－Ｎ－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ＝ １１．１８（ｓ，１Ｈ），１０．８３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５６ － ８．５０（ｍ，２Ｈ），８．１４（ｔ，Ｊ＝ ８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３１ － ７．２２（ｍ，２Ｈ），７．０７ － ６．９６（ｍ，２Ｈ），４．９４（ｔｄ，Ｊ＝ ６．１，１２．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．８５ － ４．７４（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １３．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝ １２．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｄｄ，Ｊ ＝ ４．９，１２．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．３１ － ３．１０（ｍ，３Ｈ），２．９７（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．８７ － ２．７１（ｍ，２Ｈ），２．７１ － ２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３４ － １．８５（ｍ，９Ｈ），１．８１ － １．６３（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝ ６．０ Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７７８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８３４】

実施例６１。実施例６１の化合物は、実施例５８の合成に実質的に従って調製した。

【化２３０】



２－［１－［２－［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２－フルオロ－フェニル］－１－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－６－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］インダゾール－５－カルボキサミド

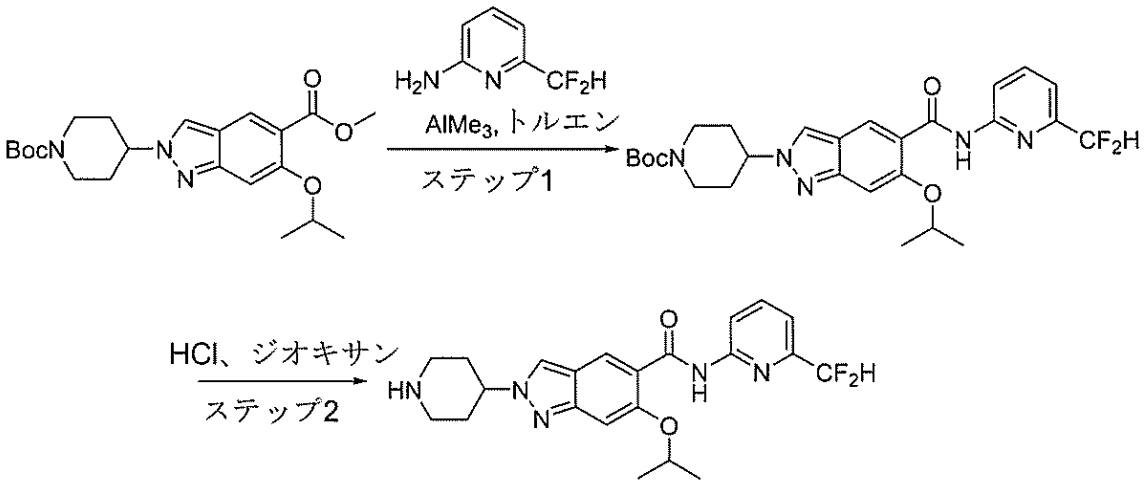
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ＝ １１．１８（ｓ，１Ｈ），１０．８０（ｓ，１Ｈ），９．５９ － ９．４２（ｍ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．５４ － ８．５１（ｍ，２Ｈ），８．１７ － ８．１２（ｍ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．５２ － ６．４３（ｍ，２Ｈ），６．１０（ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｔｄ，Ｊ＝ ６．０，１２．４ Ｈｚ，１Ｈ）

，４．８８－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｂｒｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄｄｄ，Ｊ＝４．８，７．２，１４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９３－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．７９－２．５３（ｍ，３Ｈ），２．４４－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．１４－１．７４（ｍ，８Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７９３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８３５】

Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－６－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）インダゾール－５－カルボキサミドの合成

【化２３１】



【０８３６】

ステップ１：

メチル２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキシレート（８４０ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）及び６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（８６９．９１ｍｇ、６．０４ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（８ｍＬ）に、リチウムビス（トリメチルシリル）アザニド（１Ｍ、６．０４ｍＬ）を０℃でＮ$_2$雰囲気下にて添加した。この混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで２５℃まで温め、さらに１５時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳが反応体の完全な消費を示した後、反応混合物をＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｉｌｉｃａ　Ｆｌａｓｈ　Ｃｏｌｕｍｎ、５０ｍＬ／分で０～５０％酢酸エチル／石油エーテルグラジエントの溶離剤）。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、７０．０４％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　５３０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８３７】

ステップ２：

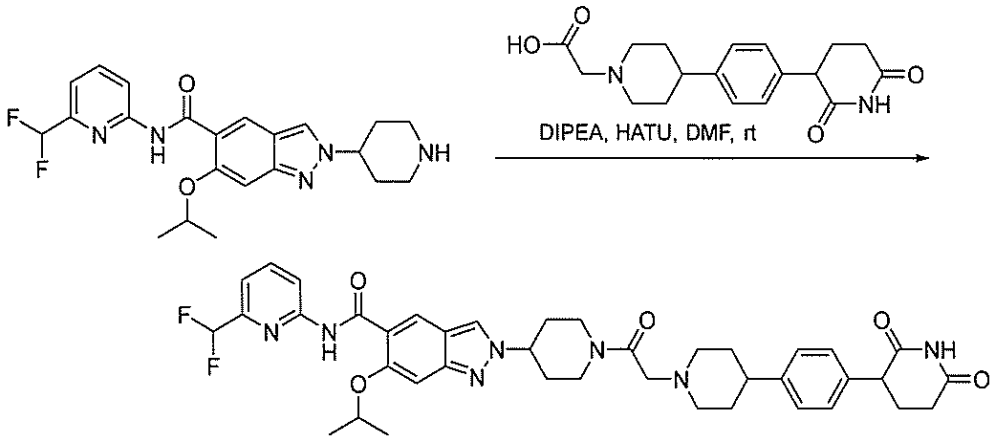
撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］カルバモイル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（２ｍＬ）に、ＨＣｌ（４Ｍ、５．６６ｍＬ）を添加した。ＬＣ－ＭＳにより確認された反応完了の後、溶媒を

真空によって除去し、粗生成物をエーテルで粉砕して、Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－６－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）インダゾール－５－カルボキサミドＨＣｌ塩（０．７４ｇ、１．５８ｍｍｏｌ、１０４．５９％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ ４３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８３８】

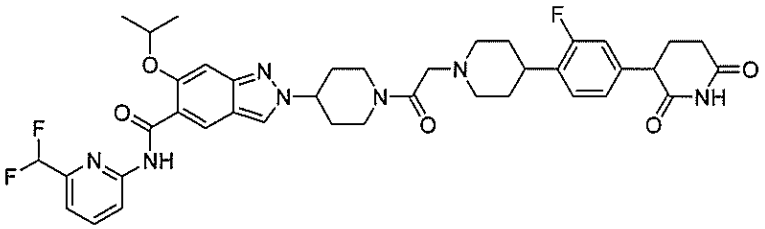
実施例６２ Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキサミドの合成

【化２３２】

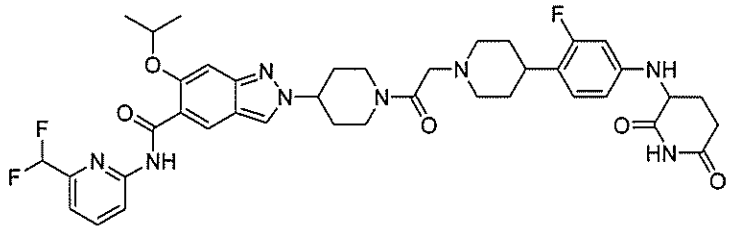


Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－６－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）インダゾール－５－カルボキサミド（６５．００ｍｇ、１５１．３４μｍｏｌ）及び２－（４－（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）フェニル）ピペリジン－１－イル）酢酸（５０ｍｇ、１５１．３４μｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（１５６．４８ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、２１０．８９μＬ）及びＨＡＴＵ（８６．３２ｍｇ、２２７．０１μｍｏｌ）を添加した。この混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによって、試薬が完全に消費されたことが確認され、所望の質量を有する１つの主ピークが検出された。残渣を分取ＨＰＬＣ（中性条件）によって精製した。化合物Ｎ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２－（１－（２－（４－（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）フェニル）ピペリジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド（５５．９３ｍｇ、７５．４０μｍｏｌ、４９．８２％収率）をピンク色の固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ １１．０６（ｓ，１Ｈ）１０．８１（ｂｒｓ，１Ｈ）８．６１（ｓ，１Ｈ）８．５３（ｓ，１Ｈ）８．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）８．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）７．４５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）７．２６（ｓ，１Ｈ）７．１８－７．２３（ｍ，２Ｈ）７．０９－７．１６（ｍ，２Ｈ）６．７３－７．０３（ｍ，１Ｈ）４．９０－５．００（ｍ，１Ｈ）４．７４－４．８４（ｍ，１Ｈ）４．５２（ｂｒｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ）４．３０（ｂｒｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ）３．８０（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ）３．１１－３．３１（ｍ，３Ｈ）２．９７（ｂｒｓ，２Ｈ）２．８３（ｂｒｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ）２．６１－２．７０（ｍ，１Ｈ）２．４４－２．４８（ｍ，１Ｈ）２．０９－２．２４（ｍ，６Ｈ）１．９１－２．０６（ｍ，２Ｈ）１．５６－１．９０（ｍ，５Ｈ）１．４６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７４２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８３９】
実施例６３。実施例６３の化合物は、実施例６２の合成に実質的に従って調製した。
【化２３３】



Ｎ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２－（１－（２－（４－（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）ピペリジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ１１．０５（ｓ，１Ｈ）１０．８７（ｓ，１Ｈ）９．５４－９．６８（ｍ，１Ｈ）８．６１（ｓ，１Ｈ）８．５４（ｓ，１Ｈ）８．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）８．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）７．４５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）７．２６－７．３３（ｍ，１Ｈ）７．２３（ｓ，１Ｈ）７．０８－７．１５（ｍ，２Ｈ）６．７４－７．０３（ｍ，１Ｈ）４．９１－５．００（ｍ，１Ｈ）４．８０－４．９１（ｍ，１Ｈ）４．５４（ｂｒｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ）４．３１－４．５１（ｍ，２Ｈ）３．９０（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ）３．７８－３．８６（ｍ，１Ｈ）３．６３（ｂｒｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ）３．２７－３．３６（ｍ，２Ｈ）３．０８－３．２５（ｍ，３Ｈ）２．９４－３．０５（ｍ，１Ｈ）２．６４－２．７３（ｍ，１Ｈ）２．１０－２．２８（ｍ，６Ｈ）１．９３－２．０７（ｍ，４Ｈ）１．４６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７６０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０８４０】
実施例６４。実施例６４の化合物は、実施例６２の合成に実質的に従って調製した。
【化２３４】



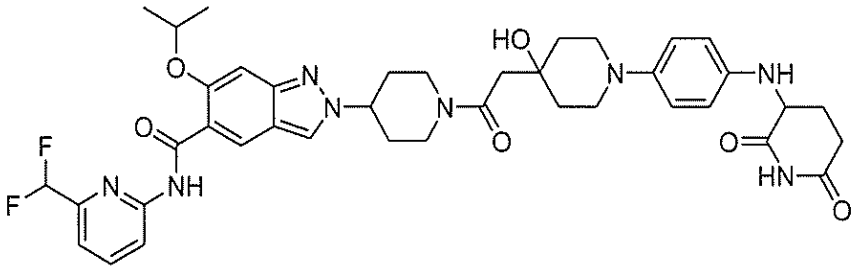
Ｎ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２－（１－（２－（４－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）－２－フルオロフェニル）ピペリジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ １１．０５（ｓ，１Ｈ）１０．８１（ｓ，１Ｈ）９．４６－９．６３（ｍ，１Ｈ）８．６１（ｓ，１Ｈ）８．５４（ｓ，１Ｈ）８．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）８．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）７．４５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）７．２３（ｓ，１Ｈ）６．７３－７．０３（ｍ，２Ｈ）６．４６－６．５５（ｍ，２Ｈ）４．９

２－５．０２（ｍ，１Ｈ）４．８０－４．９１（ｍ，１Ｈ）４．５４（ｂｒｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ）４．４０－４．４８（ｍ，１Ｈ）４．３４（ｂｒｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．８Ｈｚ，２Ｈ）３．９８－４．０３（ｍ，１Ｈ）３．８２（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ）３．５９（ｂｒｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ）３．３０－３．３７（ｍ，１Ｈ）３．０７－３．２２（ｍ，２Ｈ）２．８９－３．０５（ｍ，２Ｈ）２．６９－２．８１（ｍ，１Ｈ）２．５５－２．６３（ｍ，１Ｈ）２．１３－２．２６（ｍ，３Ｈ）１．９７－２．１１（ｍ，４Ｈ）１．８６－１．９６（ｍ，３Ｈ）１．４７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７７５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８４１】

実施例６５。実施例６５の化合物は、実施例６２の合成に実質的に従って調製した。

【化２３５】



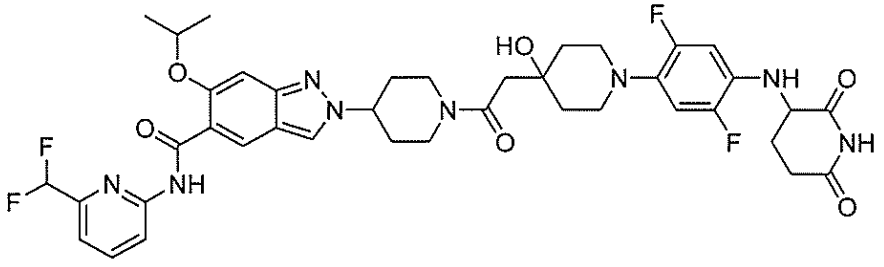
Ｎ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２－（１－（２－（１－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）フェニル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０５（ｓ，１Ｈ），１０．８２（ｓ，１Ｈ），８．６５－８．５８（ｍ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．０４－６．８５（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．７３（ｍ，２Ｈ），６．４５－６．３０（ｍ，１Ｈ），５．０１－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．６６－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．６３（ｍ，３Ｈ），２．４５－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．０３（ｍ，６Ｈ），２．００－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７７３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

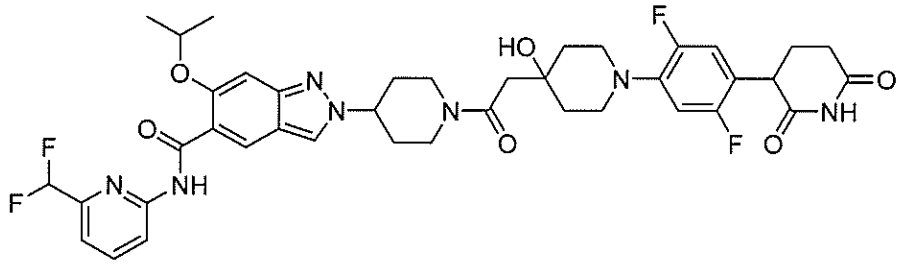
【０８４２】

実施例６６。実施例６６の化合物は、実施例６２の合成に実質的に従って調製した。

【化２３６】



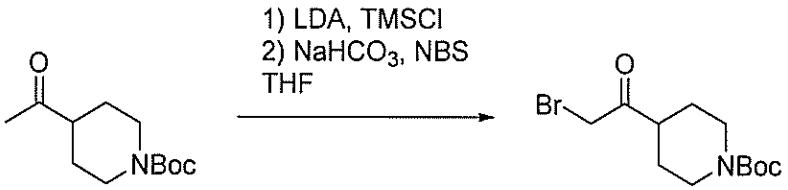
Ｎ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２－（１－（２－（１－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）－２，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ＝ １１．０５ （ｓ，１Ｈ），１０．８１ （ｓ，１Ｈ），８．６０ （ｓ，１Ｈ），８．５２ （ｓ，１Ｈ），８．４１ （ｄ，Ｊ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５ （ｔ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４ （ｄ，Ｊ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２６ （ｓ，１Ｈ），７．０４ － ６．７０ （ｍ，３Ｈ），４．９５ （ｔｄ，Ｊ ＝ ６．０，１２．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．８３ － ４．７３ （ｍ，１Ｈ），４．６１ （ｂｒ ｄ，Ｊ＝ １２．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．４１ － ４．３５ （ｍ，１Ｈ），４．２１ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １３．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．２７ （ｂｒ ｔ，Ｊ＝ １２．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．０４ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ０．８ Ｈｚ，４Ｈ），２．８７ － ２．５６ （ｍ，５Ｈ），２．１６ （ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．０８ － ２．００ （ｍ，３Ｈ），１．９４ （ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝ ３．６，１２．０ Ｈｚ，１Ｈ），１．９０ － １．８０ （ｍ，２Ｈ），１．７８ － １．６９ （ｍ，２Ｈ），１．４６ （ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ８０９．４ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０８４３】
実施例６７。実施例６７の化合物は、実施例６２の合成に実質的に従って調製した。
【化２３７】



Ｎ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２－（１－（２－（１－（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ＝ １１．０５ （ｓ，１Ｈ），１０．８５ （ｓ，１Ｈ），８．６０ （ｓ，１Ｈ），８．５１ （ｓ，１Ｈ），８．４１ （ｄ，Ｊ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５ （ｔ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４ （ｄ，Ｊ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２６ （ｓ，１Ｈ），７．１１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ６．８，１３．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．０３ － ６．７３ （ｍ，２Ｈ），４．９５ （ｔｄ，Ｊ＝ ６．０，１２．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．８３ － ４．７３ （ｍ，１Ｈ），４．６１ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １３．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．２６ － ４．１７ （ｍ，１Ｈ），４．００ － ３．９１ （ｍ，２Ｈ），３．３２ － ３．２２ （ｍ，１Ｈ），３．１７ － ３．１０ （ｍ，２Ｈ），３．０８ － ２．９９ （ｍ，２Ｈ），２．８７ － ２．７８ （ｍ，１Ｈ），２．７８ － ２．７０ （ｍ，１Ｈ），２．６９ － ２．６４ （ｍ，１Ｈ），２．６１ （ｂｒ ｄ，Ｊ＝ ４．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．２１ － ２．１２ （ｍ，３Ｈ），２．１０ － ２．０４ （ｍ，１Ｈ），２．００ － １．９０ （ｍ，２Ｈ），１．８１ － １．６７ （ｍ，４Ｈ），１．４６ （ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ （ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ７８４．３ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０８４４】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ブロモアセチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【化２３８】

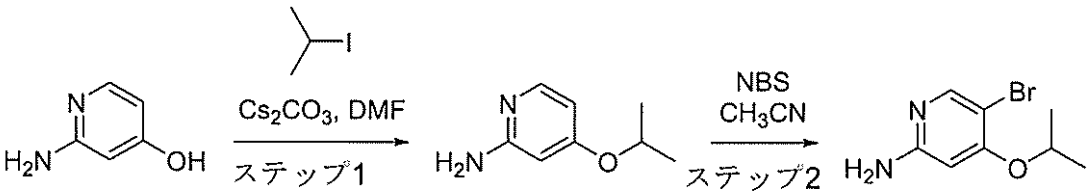


ｔｅｒｔ－ブチル４－アセチルピペリジン－１－カルボキシレート（５０ｇ、２１９．９７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（５００ｍＬ）に、ＬＤＡ（２Ｍ、１３１．９８ｍＬ）を－７８℃で滴加した。溶液を－７８℃で１時間撹拌した後、クロロトリメチルシラン（４７．８０ｇ、４３９．９５ｍｍｏｌ、５５．８４ｍＬ）を撹拌しながらこの温度で添加した。反応物を－７８℃でさらに１時間撹拌した。ＴＬＣによって示された反応体の消費の後、反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）に注ぎ入れ、水相を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、得られた残渣をＴＨＦ（５００ｍＬ）に溶解し、重炭酸ナトリウム（２７．７２ｇ、３２９．９６ｍｍｏｌ）及びＮ－ブロモスクシンイミド（５８．７３ｇ、３２９．９６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、溶液を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣが完全な転化を示した後、反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液（２Ｌ）に注ぎ入れ、水相を酢酸エチル（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１から５／１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ブロモアセチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２８ｇ、６４．３１ｍｍｏｌ、２９．２４％収率）を黄色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ ２４９．９［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^+$．

【０８４５】

５－ブロモ－４－イソプロポキシ－ピリジン－２－アミンの合成

【化２３９】



【０８４６】

ステップ１：

２－アミノピリジン－４－オール（４０ｇ、３６３．２６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ懸濁液（５００ｍＬ）に、炭酸セシウム（１１８．３６ｇ、３６３．２６ｍｍｏｌ）及び２－ヨードプロパン（６１．７５ｇ、３６３．２６ｍｍｏｌ、３６．３２ｍＬ）を添加した。この混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣによって実証された反応体の消費の後、反応混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３００ｍＬ×４）で抽出した。合わ

せた有機層をブライン３００（１５０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、生成物４－イソプロポキシピリジン－２－アミン（２９ｇ、１８３．７３ｍｍｏｌ、５０．５８％収率）が黄色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　１５３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８４７】

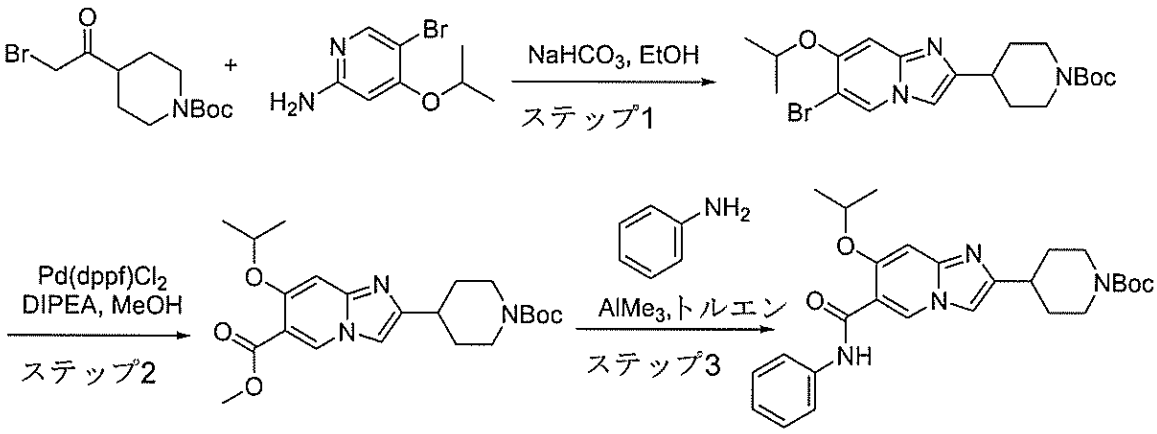
ステップ２：

４－イソプロポキシピリジン－２－アミン（２９ｇ、１９０．５５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル溶液（３００ｍＬ）に、１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（３０．５２ｇ、１７１．４９ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣによって示された反応体の消費の後、反応混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した（ＩＳＣＯ（登録商標）；２５０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｉｌｉｃａ　Ｆｌａｓｈ　Ｃｏｌｕｍｎ、１００ｍＬ／分で１０～５０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテルの溶離剤）。化合物５－ブロモ－４－イソプロポキシ－ピリジン－２－アミン（４２ｇ、１８１．７５ｍｍｏｌ、９５．３８％収率）をオレンジ色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　２３０．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８４８】

ｔｅｒｔ－ブチル４－［７－イソプロポキシ－６－（フェニルカルバモイル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【化２４０】



【０８４９】

ステップ１：

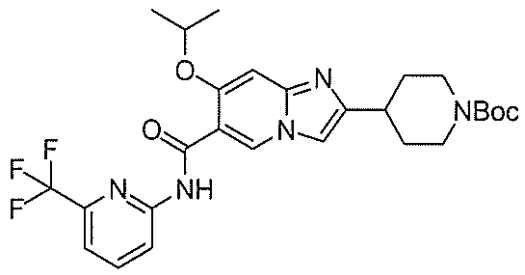
ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ブロモアセチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４４．０６ｇ、１４３．８８ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－４－イソプロポキシ－ピリジン－２－アミン（３５ｇ、１５１．４６ｍｍｏｌ）、及び重炭酸ナトリウム（３８．１７ｇ、４５４．３７ｍｍｏｌ）の混合物を含むエタノール（８００ｍＬ）をアルゴンで３回脱気し、反応混合物を９０℃で２４時間にわたりアルゴン雰囲気下で撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した（ＩＳＣＯ（登録商標）；２２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｉｌｉｃａ　Ｆｌａｓｈ　Ｃｏｌｕｍｎ、１００ｍＬ／分で０～４０％アセトン／石油エーテルの溶離剤）。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモ－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３５ｇ、６２．５２ｍｍｏｌ、４１．２８％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４４０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８５０】
ステップ２：
ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモ－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１３ｇ、２９．６６ｍｍｏｌ）、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（４．３４ｇ、５．９３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（４５．９９ｇ、３５５．８７ｍｍｏｌ、６１．９９ｍＬ）のメタノール溶液（４５０ｍＬ）をN_2で３回脱気し、この混合物を８０℃で４８時間にわたってN_2雰囲気下で撹拌した。反応体の完全な消費の後、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した（ＩＳＣＯ（登録商標）；８０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｉｌｉｃａ Ｆｌａｓｈ Ｃｏｌｕｍｎ、６０ｍＬ／分で０～６０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離剤）。化合物メチル２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（１２ｇ、２７．３１ｍｍｏｌ、９２．０７％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ ４１８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８５１】
ステップ３：
アニリン（１１１．５３ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１０９．３４μＬ）のトルエン溶液（１０ｍＬ）に、トリメチルアルミニウム（２Ｍ、５９８．８１μＬ）を添加し、混合物をN_2で３回脱気した。次いでこれを３０℃で０．５時間撹拌し、メチル２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（１０ｍＬ）を添加した。この反応混合物を１２０℃で１５．５時間にわたってN_2雰囲気下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって示された反応体の完全な消費の後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した（ＩＳＣＯ（登録商標）；１５ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｉｌｉｃａ Ｆｌａｓｈ Ｃｏｌｕｍｎ、６０ｍＬ／分で１０～１００％酢酸エチル／石油エーテルの溶離剤）。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［７－イソプロポキシ－６－（フェニルカルバモイル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、８１９．０９μｍｏｌ、６８．３９％収率）を黄色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ES^+）：ｍ／ｚ ４７９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８５２】
Ｔｅｒｔ－ブチル４－［７－イソプロポキシ－６－［［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］カルバモイル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート

【化２４１】



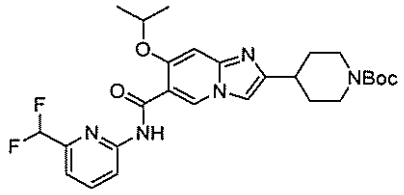
合成は、ステップ３でアニリンの代わりに６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミンを使用したことを除き、ｔｅｒｔ－ブチル４－［７－イソプロポキシ－６－（フェ

ニルカルバモイル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレートのものと同一であった。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　５４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８５３】

Ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化２４２】

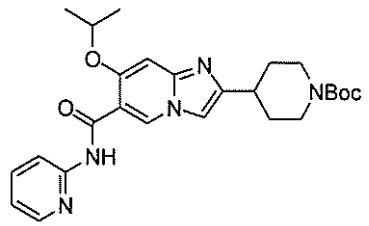


合成は、ステップ３でアニリンの代わりに６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－アミンを使用したことを除き、ｔｅｒｔ－ブチル４－［７－イソプロポキシ－６－（フェニルカルバモイル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレートのものと同一であった。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　５３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８５４】

Ｔｅｒｔ－ブチル４－［７－イソプロポキシ－６－（２－ピリジルカルバモイル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート

【化２４３】

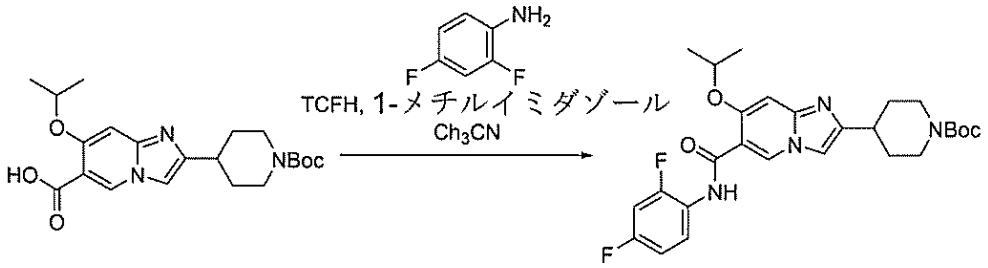


合成は、ステップ３でアニリンの代わりにピリジン－２－アミンを使用したことを除き、ｔｅｒｔ－ブチル４－［７－イソプロポキシ－６－（フェニルカルバモイル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレートのものと同一であった。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８５５】

ｔｅｒｔ－ブチル４－［６－［（３，４－ジフルオロフェニル）カルバモイル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【化２４４】

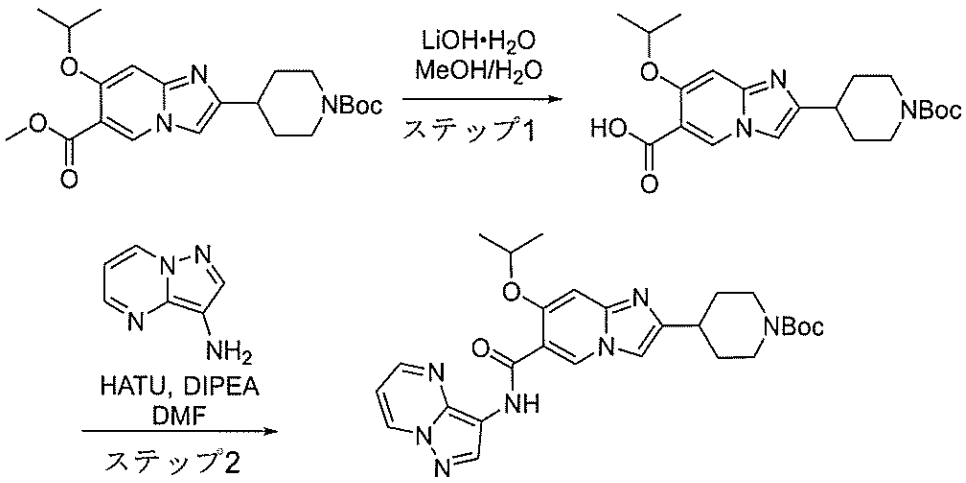


２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１６０ｍｇ、３９６．５６μｍｏｌ）及び２，４－ジフルオロアニリン（５１．２０ｍｇ、３９６．５６μｍｏｌ、４０．３１μＬ）のアセトニトリル溶液（２ｍＬ）に、［クロロ（ジメチルアミノ）メチレン］－ジメチル－アンモニウム；ヘキサフルオロホスフェート（１６６．９０ｍｇ、５９４．８４μｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（９７．６７ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、９４．８３μＬ）を添加した。この混合物を２５℃で１０時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって確認された反応体の完全な消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ水溶液（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＴＬＣ（ｐｅｔエーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［６－［（２，４－ジフルオロフェニル）カルバモイル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、１８４．６２μｍｏｌ、４６．５６％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　５１５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８５６】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－イソプロポキシ－６－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イルカルバモイル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【化２４５】



【０８５７】

ステップ１：

密封チューブ内で、メチル２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル

）－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（３．０ｇ、７．１９ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（１５ｍＬ）に、水酸化リチウム一水和物、９８％（７５３．７８ｍｇ、１７．９６ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間にわたって室温で撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応完了後、溶媒を減圧下で除去した。５０％希釈ＨＣｌ溶液を使用して残渣をｐＨ＝４に調整し、１０％のメタノールを含むＤＣＭによって抽出した。有機層を分離し、減圧下で濃縮して、２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（２．０ｇ、４．５６ｍｍｏｌ、６３．４７％収率）を灰色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４０４．４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８５８】

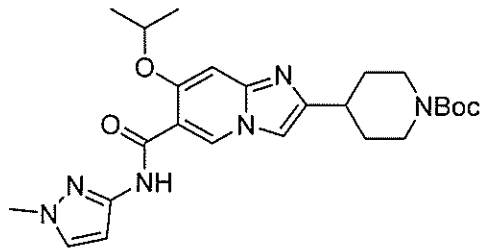
ステップ２：

２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（６３０ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）及びピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－アミン（４１８．９０ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（８ｍＬ）に、ＨＡＴＵ（８９０．５７ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１．０１ｇ、７．８１ｍｍｏｌ、１．３６ｍＬ）を添加した。この混合物をＬＣ－ＭＳによってモニタリングしながら２５℃で２０時間撹拌した。追加のＨＡＴＵ（８９０．５７ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）及びピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－アミン（４１８．９０ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ）を添加し、ＬＣ－ＭＳによって反応体の完全な消費が確認されるまで、混合物を２５℃でさらに１６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１から１／１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－イソプロポキシ－６－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イルカルバモイル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、９８．６０％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５２０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８５９】

Ｔｅｒｔ－ブチル４－［７－イソプロポキシ－６－［（１－メチルピラゾール－３－イル）カルバモイル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート

【化２４６】



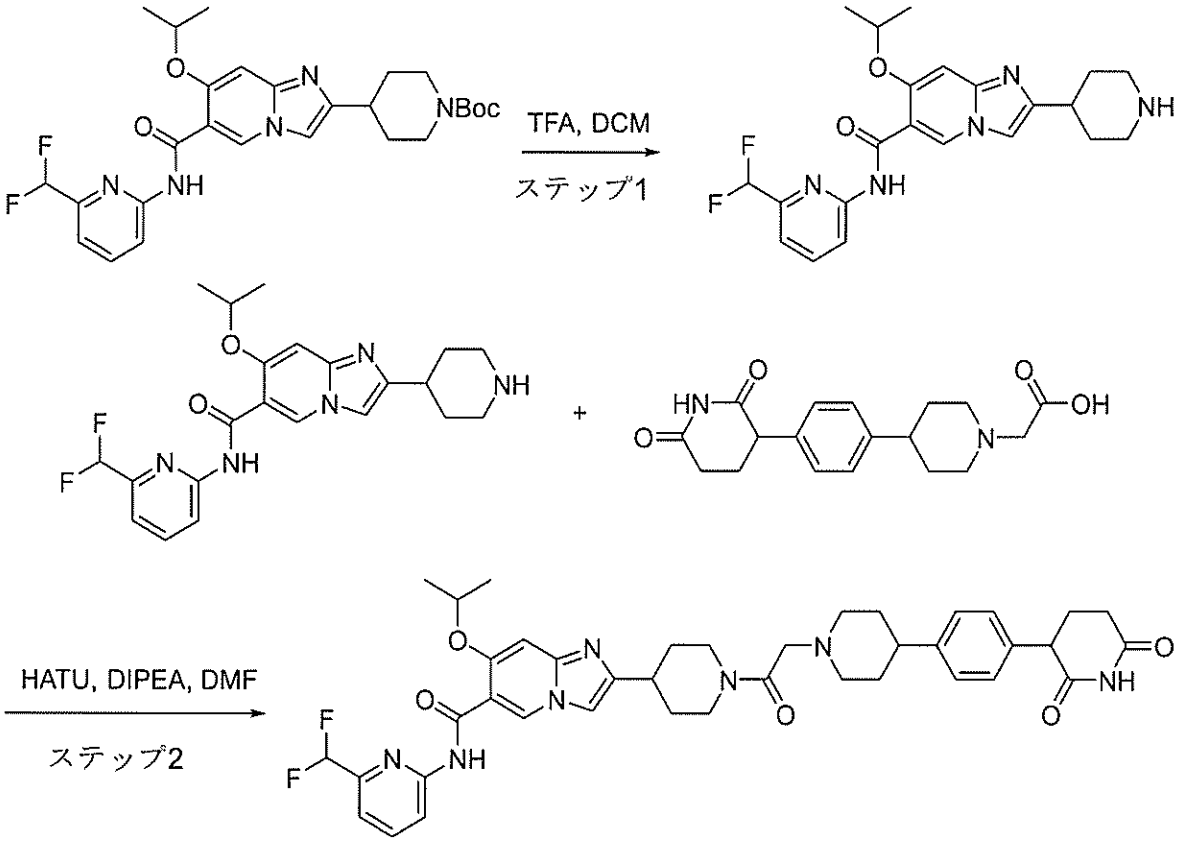
合成は、ステップ２でピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－アミンの代わりに１－メチルピラゾール－３－アミンを使用したことを除き、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－イソプロポキシ－６－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イルカルバモイル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートのものと同一であった。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４８３．８９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８６０】

実施例６８　Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－

カルボキサミドの合成

【化２４７】



【０８６１】

ステップ１：

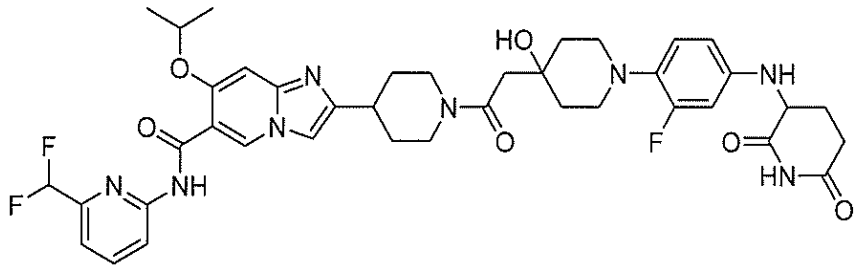
ｔｅｒｔ－ブチル４－［６－［［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］カルバモイル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．２００ｇ、３７７．６６μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２ｍＬ）に、ＴＦＡ（４３０．６１ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ、２９０．９５μＬ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮することで粗生成物が得られ、これをジエチルエーテル（５ｍＬ）で粉砕して、Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－７－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＴＦＡ塩（０．２００ｇ、３６４．３２μｍｏｌ、９６．４７％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４３０．２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８６２】

ステップ２：

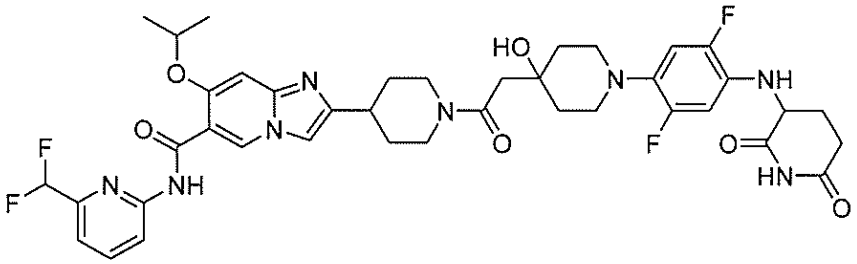
撹拌したＮ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－７－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＴＦＡ塩（０．１８０ｇ、３３１．２０μｍｏｌ）及び２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］酢酸ＴＦＡ塩（１４７．１８ｍｇ、３３１．２０μｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（１２８．４１ｍｇ、９９３．５９μｍｏｌ、１７３．０６μＬ）、続いてＨＡＴＵ（１８８．９０ｍｇ、４９６．７９μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１６時間にわたって室温で撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。出発材料が消費された後、混合物をＧｅｎｅｖａｃ（登録商標）の下で濃縮して、溶媒を除去した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製し

、凍結乾燥して、Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＴＦＡ塩（３６．９ｍｇ、４０．７７μｍｏｌ、１２．３１％収率）をオフホワイトの固体として得た。
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．８４（ｓ，１Ｈ），９．４９（ｓ，１Ｈ），９．１６（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｍ，５Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝３４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，３Ｈ），３．３８（ｍ，５Ｈ），３．００（ｍ，７Ｈ），２．１０（ｍ，８Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ）．１．４３（ｍ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７４２．１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０８６３】
実施例６９。実施例６９の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。
【化２４８】



Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２－フルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９３－１０．６９（ｍ，２Ｈ），９．１２（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．０５－６．７３（ｍ，２Ｈ），６．５０（ｍ，１Ｈ），６．４４－６．３８（ｍ，１Ｈ），５．７７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０３－４．８８（ｍ，２Ｈ），４．５０（ｂｒｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．８３（ｍ，４Ｈ），２．７９－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．５７－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．１３－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．９０－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．５５－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７９１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０８６４】
実施例７０。実施例７０の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２４９】



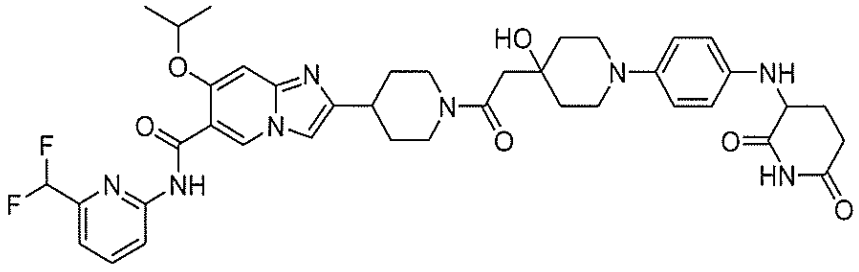
N－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２，５－ジフルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１１．１０（ｓ，１Ｈ），１０．８１（ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ），８．４５－８．２７（ｍ，１Ｈ），８．１０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．０８－６．８５（ｍ，２Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０９－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．５７（ｂｒｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｂｒｄｄ，Ｊ＝６．０，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｂｒｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３７－３．１０（ｍ，３Ｈ），３．０２－２．９２（ｍ，４Ｈ），２．８２－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．５８（ｓ，２Ｈ），２．１２－１．９８（ｍ，４Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．５４（ｍ，４Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ８０９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８６５】

実施例７１。実施例７１の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２５０】



N－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

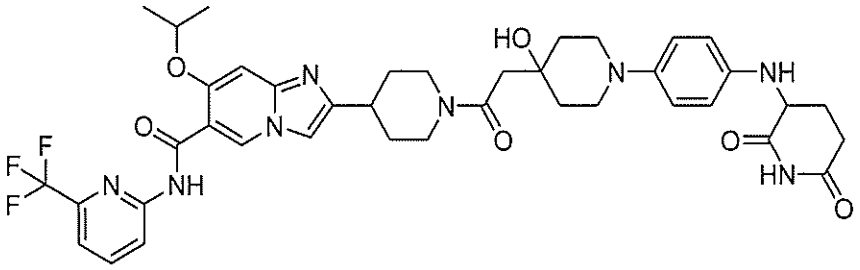
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１１．０７（ｓ，１Ｈ），１０．８３（ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｂｒｓ，１Ｈ），８．１０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｂｒｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．０３－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．５６（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｂｒｄｄ，Ｊ＝４．８，１１．６Ｈｚ，１Ｈ）

，４．１６（ｍ，１Ｈ），３．３６－３．０７（ｍ，５Ｈ），２．９３－２．５７（ｍ，５Ｈ），２．１６－２．０４（ｍ，５Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，３Ｈ），１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７７３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８６６】

実施例７２。実施例７２の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２５１】



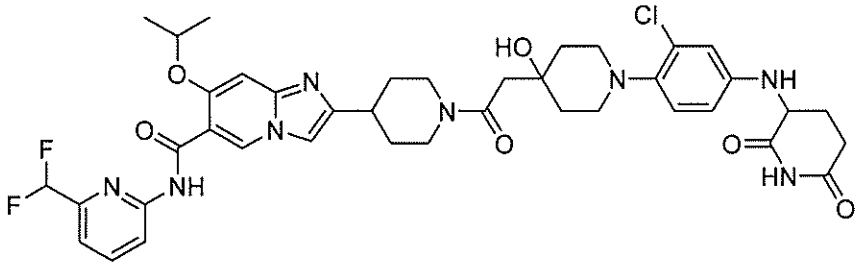
２－［１－［２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．２１（ｓ，１Ｈ），１０．８３（ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ），８．５８－８．３５（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．２３（ｍ，３Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．０５－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．５６（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｂｒｄｄ，Ｊ＝４．８，１２Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６１－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１３（ｍ，４Ｈ），２．８３－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．２２－２．０３（ｍ，６Ｈ），１．９２（ｂｒｄｄ，Ｊ＝４．２，１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７０－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｂｒｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８６７】

実施例７３。実施例７３の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２５２】



２－［１－［２－［１－［２－クロロ－４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

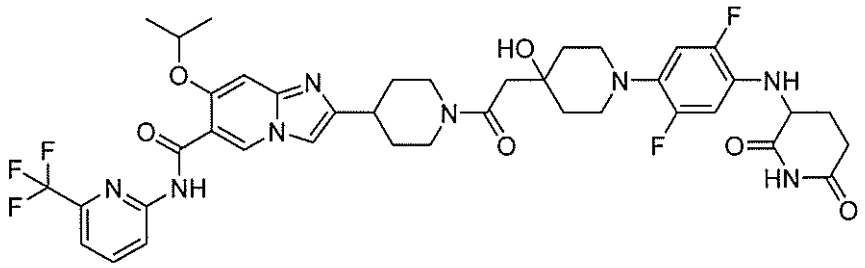
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ１１．１０（ｓ，１Ｈ）１

０．７８（ｓ，１Ｈ）９．１８（ｓ，１Ｈ）８．３５（ｓ，１Ｈ）８．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）７．９８（ｓ，１Ｈ）７．５１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）７．３（ｓ，１Ｈ）７．０４（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）６．７７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）６．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ）４．９８－５．０６（ｍ，１Ｈ）４．５７（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ）４．３１（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，５．２Ｈｚ，２Ｈ）４．１９（ｂｒｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ）３．１６－３．２６（ｍ，２Ｈ）２．８５－３．０３（ｍ，４Ｈ）２．６９－２．７９（ｍ，２Ｈ）２．５９（ｓ，２Ｈ）２．０３－２．１２（ｍ，３Ｈ）１．７６－１．９１（ｍ，３Ｈ）１．６３－１．７４（ｍ，３Ｈ）１．５６（ｄｄ，Ｊ＝１２，３．２Ｈｚ，１Ｈ）１．４１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ８０６．３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８６８】

実施例７４。実施例７４の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２５３】



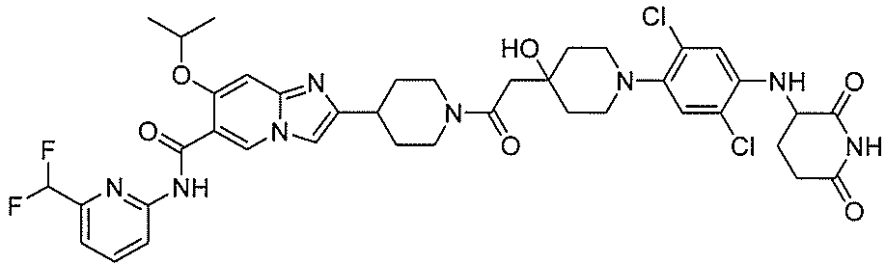
２－［１－［２－［１－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２，５－ジフルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．９９（ｓ，１Ｈ），１０．８０（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７７－６．６５（ｍ，１Ｈ），５．５２－５．４３（ｍ，１Ｈ），５．０２（ｓ，１Ｈ），４．９５（ｍ，Ｊ１Ｈ），４．５３－４．４６（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０８（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｂｒｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．８０－２．６６（ｍ，４Ｈ），２．０６－１．９７（ｍ，４Ｈ），１．８０－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．６８－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．５４－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ８２７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８６９】

実施例７５。実施例７５の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２５４】

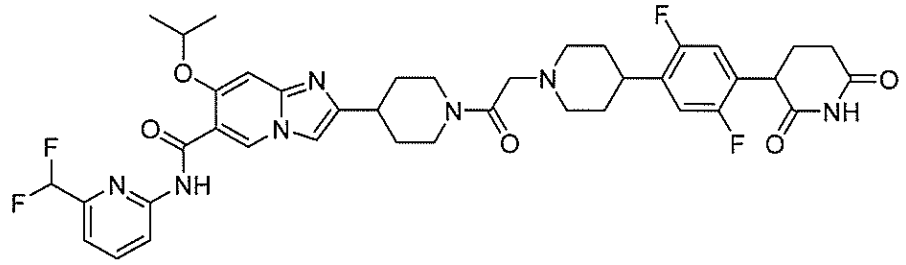


２－［１－［２－［１－［２，５－ジクロロ－４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８６（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｂｒｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），７．０４－６．７４（ｍ，２Ｈ），５．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｓ，１Ｈ），４．９６（ｔｄ，Ｊ＝６．０，１２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．１７－４．０７（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．７９（ｍ，６Ｈ），２．１０－１．９８（ｍ，８Ｈ），１．８０－１．６０（ｍ，６Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ８４１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８７０】

実施例７６。実施例７６の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２５５】



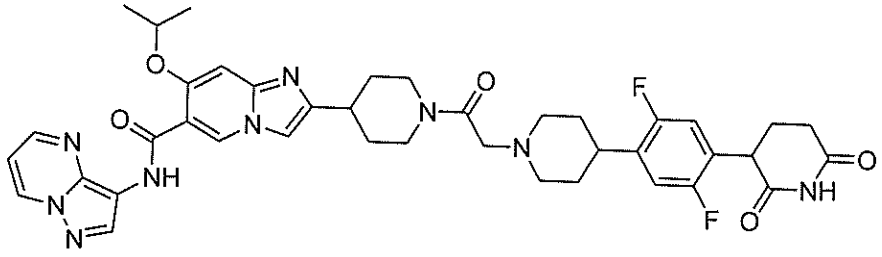
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２，５－ジフルオロ－フェニル］－１－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ １０．８９（ｂｒｓ，１Ｈ）１０．８６（ｓ，１Ｈ）９．１１（ｓ，１Ｈ）８．３７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）８．０８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）７．７２（ｓ，１Ｈ）７．４７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）７．１４－７．２１（ｍ，２Ｈ）７．１３（ｓ，１Ｈ）６．７３－７．０４（ｍ，１Ｈ）４．９０－５．０２（ｍ，１Ｈ）４．４０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ）４．１７（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ）４．０３（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ）３．２６（ｂｒｓ，１Ｈ）３．１１－３．２２（ｍ，２Ｈ）２．９１－２．９９（ｍ，３Ｈ）２．６８－２．８２（ｍ，４Ｈ）２．５５（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ）２．２１（ｄｄ

，Ｊ＝１３．２，３．６Ｈｚ，１Ｈ）２．１１－２．１８（ｍ，２Ｈ）１．９７－２．０８（ｍ，３Ｈ）１．６５－１．７６（ｍ，５Ｈ）１．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ７７８．４［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８７１】

実施例７７。実施例７７の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２５６】



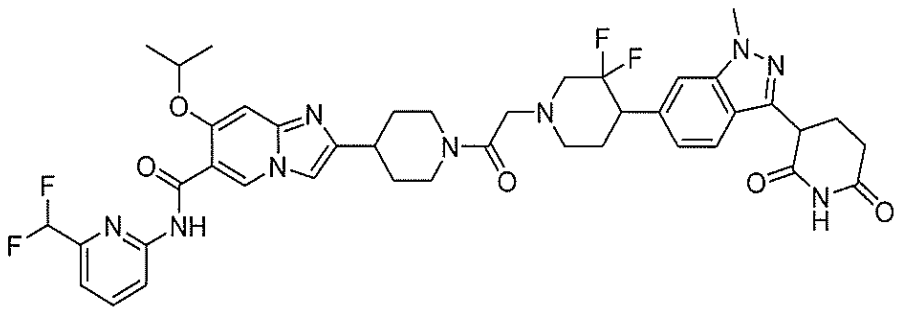
２－［１－［２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２，５－ジフルオロ－フェニル］－１－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ１０．９３（ｓ，１Ｈ）１０．５１（ｓ，１Ｈ）９．５０－９．７０（ｍ，１Ｈ）９．３６（ｓ，１Ｈ）９．１２（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ）８．７５（ｓ，１Ｈ）８．５７（ｄｄ，Ｊ＝４．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ）８．００（ｓ，１Ｈ）７．４４（ｓ，１Ｈ）７．２２－７．２９（ｍ，１Ｈ）７．１２－７．１９（ｍ，１Ｈ）７．０６－７．１２（ｍ，１Ｈ）５．０５－５．２２（ｍ，１Ｈ）４．４６－４．５２（ｍ，１Ｈ）４．２９－４．４５（ｍ，２Ｈ）４．０７（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ）３．７８（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ）３．２７－３．３５（ｍ，１Ｈ）３．０８－３．２６（ｍ，５Ｈ）２．９０－２．９８（ｍ，１Ｈ）２．７０－２．８１（ｍ，１Ｈ）２．５６－２．６０（ｍ，１Ｈ）２．２１－２．３０（ｍ，１Ｈ）２．０７－２．１８（ｍ，４Ｈ）１．９６－２．０６（ｍ，３Ｈ）１．６６－１．９１（ｍ，２Ｈ）１．５７－１．６５（ｍ，１Ｈ）１．５５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ７６８．４［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８７２】

実施例７８。実施例７８の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２５７】



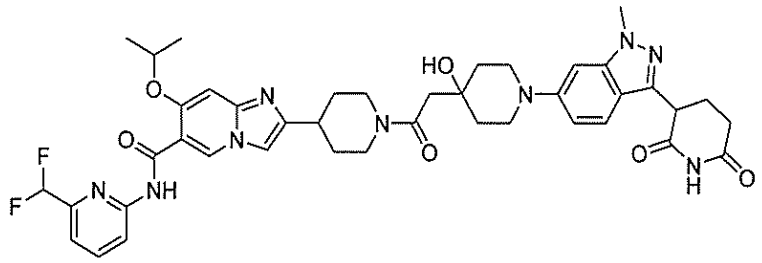
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，３－ジフルオロ－１－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イ

ミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ１１．０９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ）１０．９０（ｓ，１Ｈ）９．１９（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ）８．２９－８．４２（ｍ，１Ｈ）８．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）７．９７（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ）７．６８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）７．４６－７．５９（ｍ，２Ｈ）７．３３（ｓ，１Ｈ）７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）６．７３－７．０６（ｍ，１Ｈ）４．９６－５．０８（ｍ，１Ｈ）４．４８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ）４．３７（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．２Ｈｚ，１Ｈ）４．０２－４．０８（ｍ，１Ｈ）４．００（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，３Ｈ）３．１２－３．３１（ｍ，４Ｈ）２．８０－２．８８（ｍ，１Ｈ）２．６１－２．７５（ｍ，３Ｈ）２．５６－２．６１（ｍ，１Ｈ）２．３１－２．４５（ｍ，４Ｈ）１．９２－２．２５（ｍ，５Ｈ）１．５２－１．７６（ｍ，２Ｈ）１．４２（ｓ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ８３２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８７３】

実施例７９。実施例７９の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２５８】

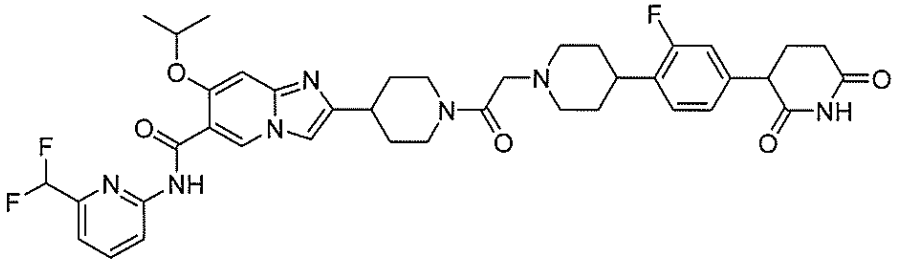


Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１１．１０（ｓ，１Ｈ），１０．８６（ｓ，１Ｈ），９．１７（ｓ，１Ｈ），８．４１－８．２８（ｍ，１Ｈ），８．１４－８．０５（ｍ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｂｒｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．０８－６．７７（ｍ，３Ｈ），５．０７－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｂｒｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．５１（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２７－３．１４（ｍ，４Ｈ），２．８０－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．６２（ｂｒｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５９（ｂｒｓ，２Ｈ），２．３３（ｂｒｓ，１Ｈ），２．３１－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｂｒｄｄ，Ｊ＝１．６，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５８－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｂｒｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ８１２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８７４】

実施例８０。実施例８０の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２５９】



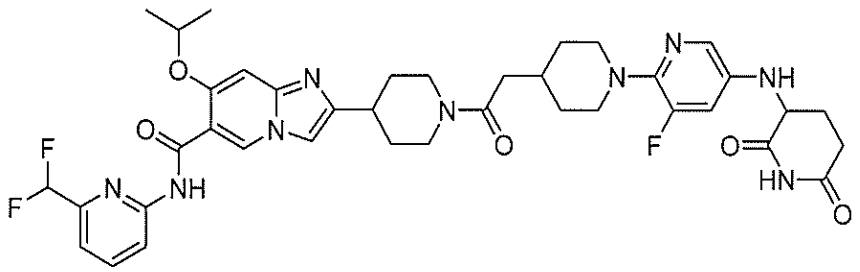
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－フルオロ－フェニル］－１－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８７－１０．７９（ｍ，２Ｈ），９．１２－９．０９（ｍ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１０－８．０５（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｓ，３Ｈ），４．９９－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｂｒｄｄ，Ｊ＝０．８，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８８－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．０７（ｍ，３Ｈ），３．００－２．８９（ｍ，３Ｈ），２．８２－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．３０－２．０８（ｍ，３Ｈ），２．０７－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．７８－１．４７（ｍ，５Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ７６０．４．［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８７５】

実施例８１。実施例８１の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２６０】



Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［１－［５－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

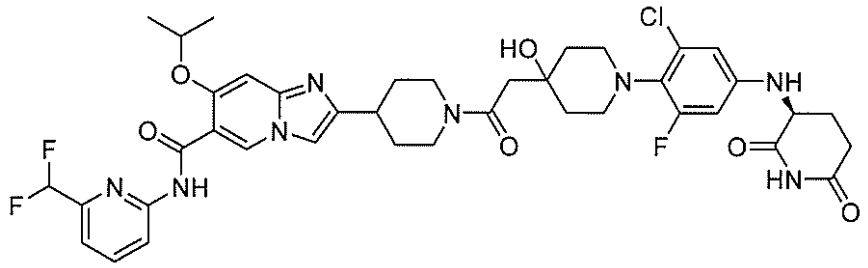
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１１．１０（ｓ，１Ｈ），１０．８１（ｓ，１Ｈ），９．１７（ｓ，１Ｈ），８．４０－８．２９（ｍ，１Ｈ），８．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．０５－６．７５（ｍ，２Ｈ），５．０１（ｂｒｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｂｒｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｂｒｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．５１（ｂ

ｒｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２３－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．６７（ｍ，４Ｈ），２．６２－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｂｒｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１２－２．００（ｍ，３Ｈ），１．９２－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６３－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｂｒｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，６Ｈ），１．２９－１．１１（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８７６】

実施例８２。実施例８２の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２６１】



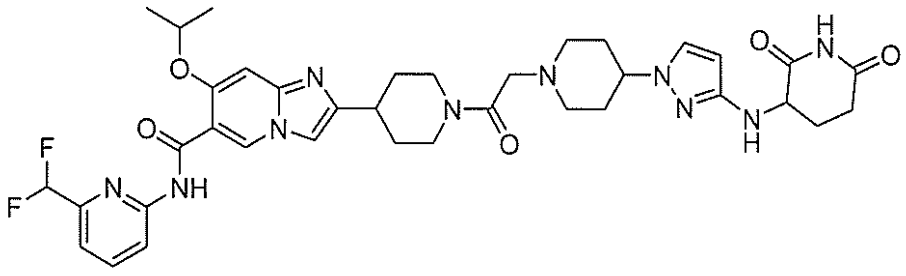
２－［１－［２－［１－［２－クロロ－４－［［（３Ｓ）－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル］アミノ］－６－フルオロ－フェニル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．９４－１０．７２（ｍ，２Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），７．０５－６．７３（ｍ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），６．４５（ｄｄ，Ｊ＝２．５，１５．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０６－４．８９（ｍ，２Ｈ），４．５４－４．４５（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．１５（ｍ，３Ｈ），３．００－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．６７（ｍ，４Ｈ），２．５６－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．５７（ｍ，５Ｈ），１．５５－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ８２５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８７７】

実施例８３。実施例８３の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２６２】



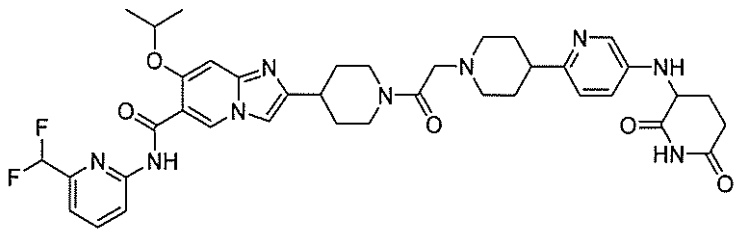
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［４－［３－［（

２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］ピラゾール－１－イル］－１－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１１．０９（ｓ，１Ｈ），１０．８２－１０．７７（ｍ，１Ｈ），９．７９－９．６５（ｍ，１Ｈ），９．２０（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０９（ｂｒｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．０８－６．７１（ｍ，１Ｈ），５．６４－５．５７（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｂｒｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５２－４．３２（ｍ，３Ｈ），４．２１－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｂｒｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｂｒｓ，１Ｈ），３．１６－３．００（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．０６（ｍ，８Ｈ），１．９４（ｄｔ，Ｊ＝４．４，１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｂｒｓ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８７８】

実施例８４。実施例８４の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２６３】

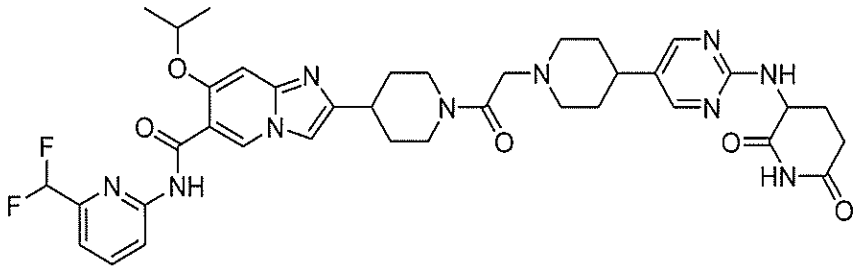


Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［４－［５－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－２－ピリジル］－１－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），１０．７８（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１０－８．０４（ｍ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），７．０３－６．７３（ｍ，４Ｈ），５．９２（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．００－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．２８（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．１３（ｍ，１Ｈ），３．０８－３．００（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８６（ｍ，３Ｈ），２．８０－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．１２－１．９８（ｍ，７Ｈ），１．９５－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．７２（ｍ，３Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．２３（ｓ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７５８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８７９】

実施例８５。実施例８５の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２６４】



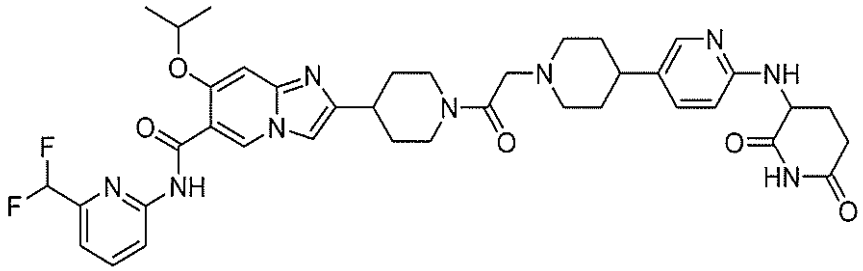
N－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［４－［２－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８６（ｂｒｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｓ，２Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１４（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．０４－６．７１（ｍ，１Ｈ），４．９５（ｔｄ，Ｊ＝６．０，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７６－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｄｔ，Ｊ＝３．６，１２．８Ｈｚ，３Ｈ），２．０４－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　７５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８８０】

実施例８６。実施例８６の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２６５】



N－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［４－［６－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］－３－ピリジル］－１－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

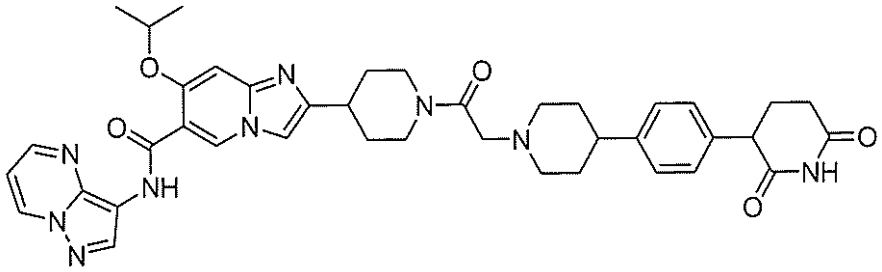
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），１０．７５（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｂｒｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｂｒｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．

３３（ｂｒｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），６．９２－６．８４（ｍ，１Ｈ），６．７６－６．７２（ｍ，１Ｈ），６．５６（ｂｒｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．３５（ｍ，２Ｈ），３．１３－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．７０（ｍ，４Ｈ），２．０９－１．９６（ｍ，６Ｈ），１．８７－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．５８－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｂｒｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，６Ｈ），１．３０－１．１９（ｍ，２Ｈ），１．０５（ｂｒｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７５８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８８１】

実施例８７。実施例８７の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２６６】



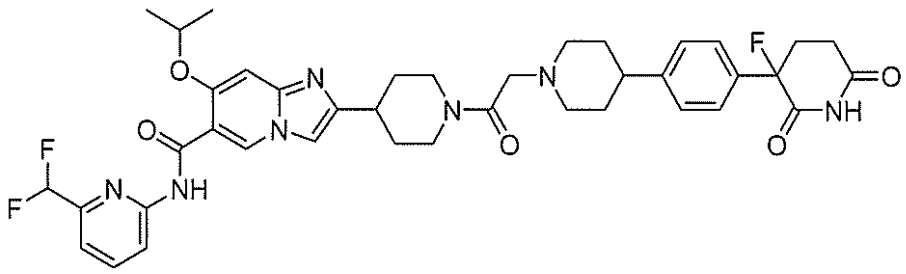
２－［１－［２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．８４（ｓ，１Ｈ），１０．５１（ｓ，１Ｈ），９．５０（ｓ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｑ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｑ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｍ，Ｊ＝１５．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９－７．３（ｍ，６Ｈ），５．０８（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｍ，２Ｈ），３．８０（ｍ，４Ｈ），３．５５（ｄ，Ｊ＝３１．５Ｈｚ，４Ｈ），３．１４（ｄ，Ｊ＝１９．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｍ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｍ，８Ｈ），１．５４（ｍ，８Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７３２．２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８８２】

実施例８８。実施例８８の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２６７】



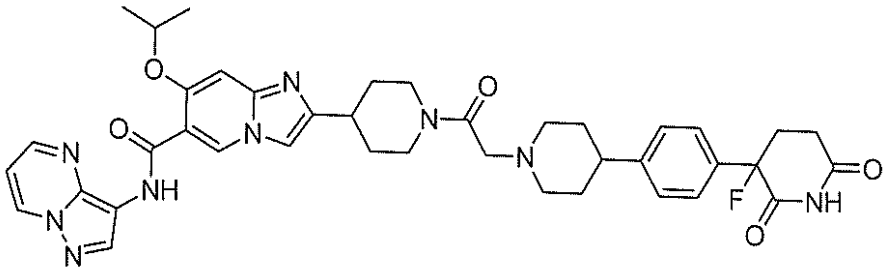
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［４－［４－（３－フルオロ－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－

カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．８５（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｍ，４Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），４．９５（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２１（ｍ，４Ｈ），２．９１（ｍ，２Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．５０（ｔ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．２８（ｑ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０９（ｍ，４Ｈ），１．８７（ｓ，２Ｈ），１．７５（ｓ，２Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝５１．５Ｈｚ，３Ｈ），１．４４（ｍ，７Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７６０．２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８８３】

実施例８９。実施例８９の化合物は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化２６８】

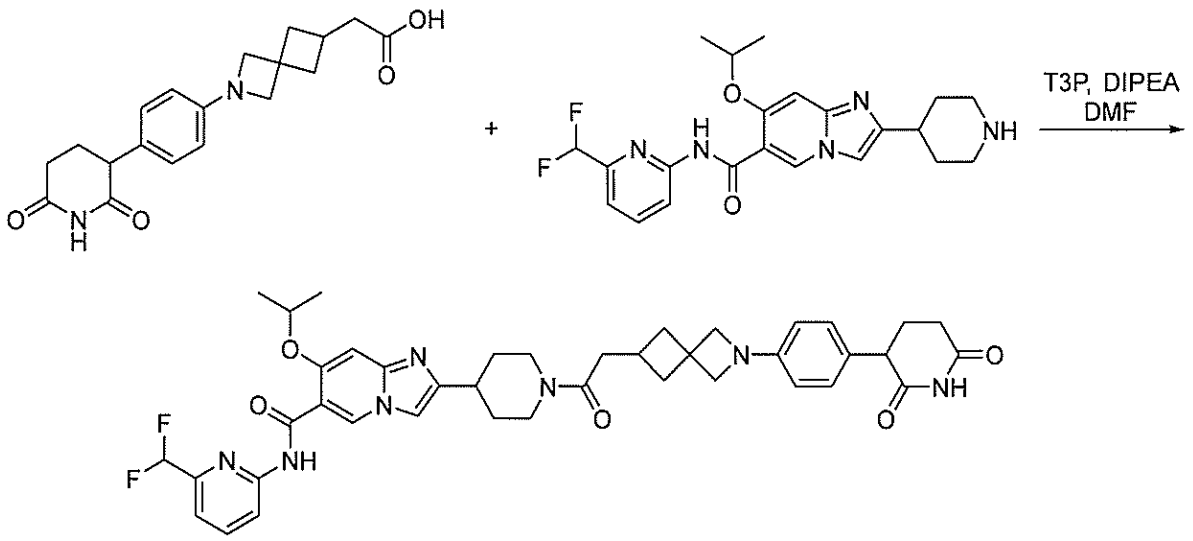


２－［１－［２－［４－［４－（３－フルオロ－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．３９（ｓ，１Ｈ），１０．５１（ｓ，１Ｈ），９．５０（ｓ，１Ｈ），９．２５（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｔ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｔ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｍ，１Ｈ），５．０７（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，３Ｈ），３．８７（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｍ，６Ｈ），２．６９（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｑ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０７（ｍ，５Ｈ），１．７３（ｔ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，７Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，３Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７５０．３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８８４】

実施例９０　Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［２－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの合成

【化２６９】



撹拌した２－［２－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］酢酸（０．１２ｇ、３５０．４８μｍｏｌ）及びＮ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－７－イソプロポキシ－２－（ピペリジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＴＦＡ塩（１５０．５２ｍｇ、２７６．９５μｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１０ｍＬ）に、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピル－プロパン－２－アミン（１３５．８９ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１８３．１４μＬ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより確認された反応完了の後、反応混合物をＧｅｎｅｖａｃ下にて５０℃で濃縮した。次の方法を使用した分取ＨＰＬＣにより、粗化合物を精製した。

【０８８５】

カラム／寸法：Ｘ－ＳＥＬＥＣＴ　Ｃ１８（１９＊２５０、５ｕｍ）

移動相Ａ：０．０５％ＴＦＡ水溶液

移動相Ｂ：１００％アセトニトリル

グラジエント（時間／％Ｂ）：０／１０、３／２０、１６．３／３９．５、１６．４／９８、１８．４／９８、１８．５／１０、２２／１０

流量：１７ｍｌ／分

溶解性：ＴＨＦ＋水。

【０８８６】

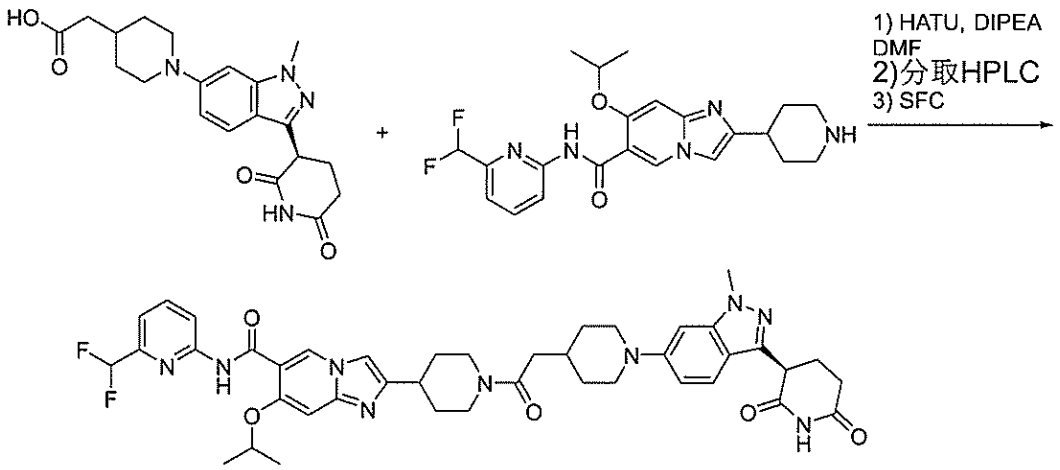
次いで画分を凍結乾燥して、Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［２－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１５ｍｇ、１９．８７ｕｍｏｌ、５．６７％収率）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．８６（ｓ，１Ｈ），１０．７４（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｍ，３Ｈ），６．３６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．９５（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｍ，２Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５０（ｔ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｔ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），２．０１（ｍ，６Ｈ），１．４４（ｍ，１０Ｈ），０．９１（ｓ，１Ｈ）．Ｌ

Ｃ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　７５４．１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８８７】

実施例９１　（Ｒ）－Ｎ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２－（１－（２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの合成

【化２７０】



（Ｒ）－２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）酢酸（１００ｍｇ、２６０．１３μｍｏｌ）及びＮ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－７－イソプロポキシ－２－（ピペリジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１１１．７１ｍｇ、２６０．１３μｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２ｍＬ）に、ＨＡＴＵ（１１８．６９ｍｇ、３１２．１５μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１６８．１０ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、２２６．５５μＬ）を添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって示された反応体の完全な消費の後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／ＴＦＡを含む水）によって精製することで粗生成物が得られた。この粗生成物を、ＳＦＣ（カラム：（Ｓ，Ｓ）Ｗｈｅｌｋ－Ｏ１　１００×４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．、３．５ｕｍ；移動相：相ＡはＣＯ２、相ＢはＩＰＡ＋ＡＣＮ（０．０５％ＤＥＡ）；グラジエント溶出：ＣＯ２中６０％のＩＰＡ＋ＡＣＮ（０．０５％ＤＥＡ）；流量：３ｍＬ／分；検出器：ＰＤＡカラム温度：３５Ｃ；背圧：１００バール）によってさらに精製すると、（Ｒ）－Ｎ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２－（１－（２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（２５．７３ｍｇ、３０．６５μｍｏｌ、１１．７８％収率）が灰色の固体として得られた。

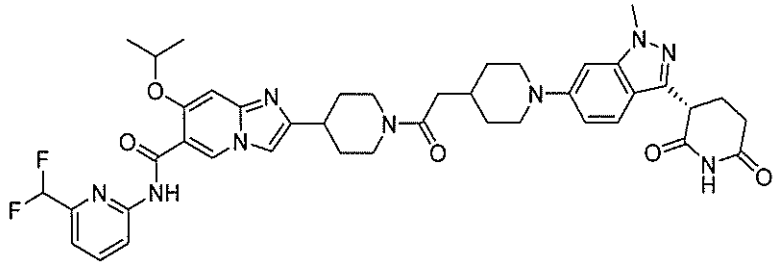
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ　１０．８６（ｓ，２Ｈ）９．１１（ｓ，１Ｈ）８．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）８．０８（ｂｒｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）７．７２（ｓ，１Ｈ）７．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）７．１４（ｓ，１Ｈ）６．７６－７．０３（ｍ，３Ｈ）４．８９－５．０１（ｍ，１Ｈ）４．４８（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ）４．２１－４．３０（ｍ，１Ｈ）４．０１（ｍ，１Ｈ）３．８９（ｓ，３Ｈ）３．７８（ｂｒｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ）３．３０－３．３２（ｍ，１Ｈ）３．１６－３．２２（ｍ，１Ｈ）２．９１－２．９７（ｍ，１Ｈ）２．７１－２．７７（ｍ，３Ｈ）２．６０－２．６３（ｍ，２Ｈ）２．３１－２．３６（ｍ，３Ｈ）２

．１４－２．１８（ｍ，１Ｈ）１．９９－２．０７（ｍ，２Ｈ）１．８８－１．９５（ｍ，１Ｈ）１．８０（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ）１．４９－１．６０（ｍ，２Ｈ）１．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）１．３４－１．３８（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７９６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８８８】

実施例９２　（Ｓ）－Ｎ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２－（１－（２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの合成

【化２７１】



（Ｓ）－２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）酢酸（７０ｍｇ、１８２．０９μｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２ｍＬ）に、ＨＡＴＵ（１０３．８５ｍｇ、２７３．１３μｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピル－プロパン－２－アミン（１１７．６７ｍｇ、９１０．４４μｍｏｌ、１５８．５８μＬ）、及びＮ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－７－イソプロポキシ－２－（ピペリジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１０１．６６ｍｇ、２３６．７２μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。

【０８８９】

ＬＣ－ＭＳにより確認された反応完了の後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（ＧＸ－Ｄ、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ、開始Ｂ：３２終了Ｂ：６２グラジエント時間（分）：８分）によって精製することで粗生成物が得られた。この粗生成物を、ＳＦＣ（ＡＣＳＷＨ－ＰＲＥＰ－ＳＦＣ－Ｂ、ＲＥＧＩＳ（Ｓ，Ｓ）ＷＨＥＬＫ－Ｏ１（２５０ｍｍ×２５ｍｍ、１０ｕｍ）、ＩＰＡ－ＣＡＮ、開始Ｂ：７５終了Ｂ：７５グラジエント時間（分）：１３分）によってさらに精製して、（Ｓ）－Ｎ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２－（１－（２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（４８．６９ｍｇ、５９．３２μｍｏｌ、３２．５８％収率）を灰色の固体として得た。

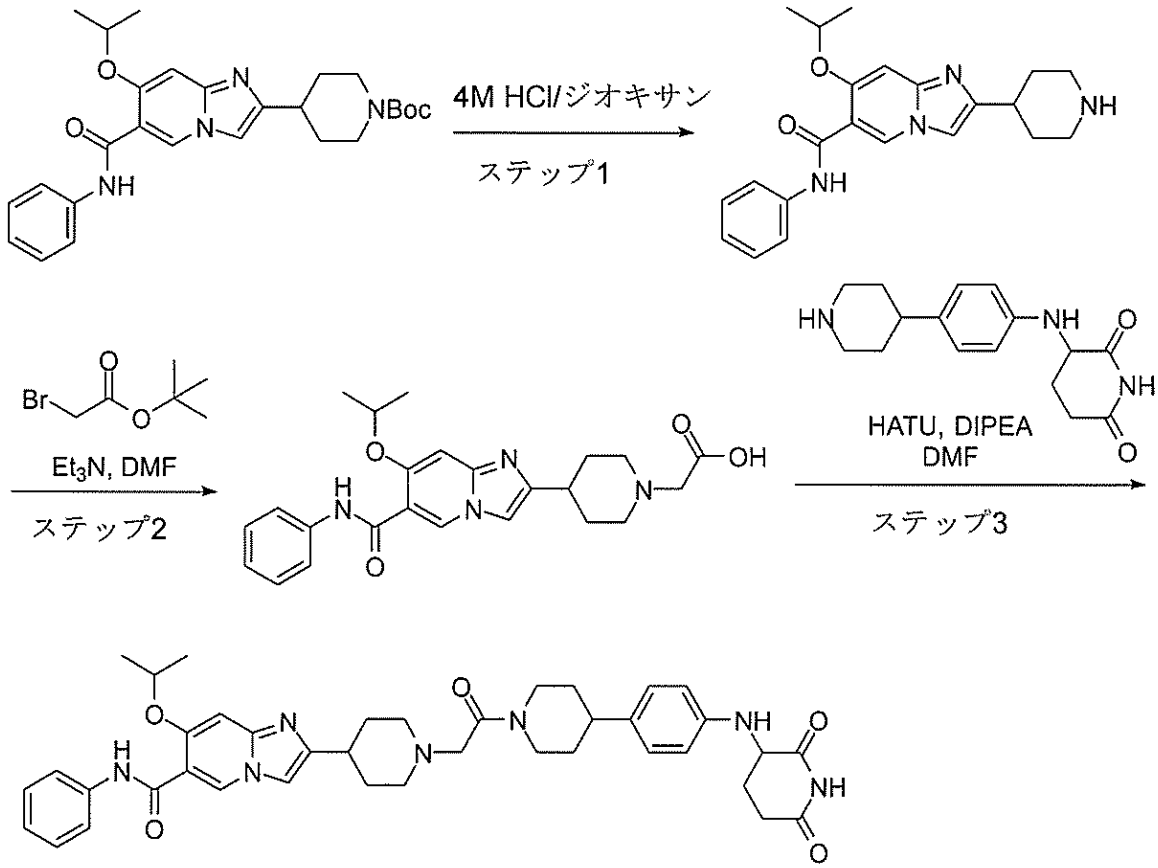
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．９２－１０．７６（ｍ，２Ｈ），９．１６－９．０５（ｍ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｂｒｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），７．０５－６．７２（ｍ，３Ｈ），４．９６（五重線，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５２－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝５．１，９．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８５（ｍ，３Ｈ），３．８２－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．９９－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．５７（ｍ，６Ｈ），２．３７－２．１

９（ｍ，４Ｈ），２．１８－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．４３（ｍ，６Ｈ），１．４１－１．３０（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７９６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８９０】

実施例９３　２－［１－［２－［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－フェニル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの合成

【化２７２】



【０８９１】

ステップ１：

ｔｅｒｔ－ブチル４－［７－イソプロポキシ－６－（フェニルカルバモイル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレートの溶液（４００ｍｇ、８３５．８０μｍｏｌ）に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１．０４ｍＬ）を添加し、反応混合物を３０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって示された反応体の完全な消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。生成物７－イソプロポキシ－Ｎ－フェニル－２－（４－ピペリジル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（３１７ｍｇ、８１６．５７μｍｏｌ、９７．７０％収率）を、さらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ３７９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８９２】

ステップ２：

７－イソプロポキシ－Ｎ－フェニル－２－（４－ピペリジル）イミダゾ［１，２－ａ］

ピリジン－６－カルボキサミド（２５０ｍｇ、６６０．５６μｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（１５４．６１ｍｇ、７９２．６７μｍｏｌ、１１６．２５μＬ）のＤＭＦ溶液（５ｍＬ）に、トリエチルアミン（３３４．２１ｍｇ、３．３０ｍｍｏｌ、４６０．３５μＬ）を添加した。反応混合物を３０℃で５時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって確認された反応体の完全な消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｉｌｉｃａ Ｆｌａｓｈ Ｃｏｌｕｍｎ、６０ｍＬ／分で５０～１００％酢酸エチル／石油エーテルの溶離剤）。化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［７－イソプロポキシ－６－（フェニルカルバモイル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］－１－ピペリジル］アセテート（１１０ｍｇ、２１３．２１μｍｏｌ、３２．２８％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ４９３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８９３】

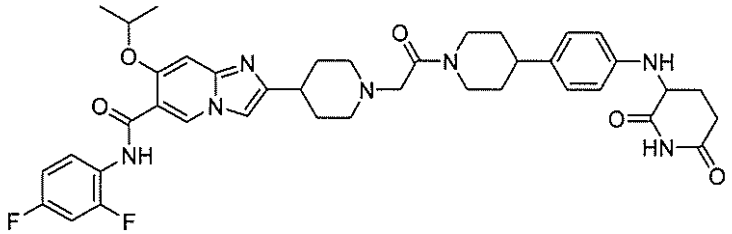
ステップ３：

２－［４－［７－イソプロポキシ－６－（フェニルカルバモイル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］－１－ピペリジル］酢酸（７０ｍｇ、１６０．３７μｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（４ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（２０７．２６ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、２７９．３２μＬ）を添加した。ＨＡＴＵ（９１．４６ｍｇ、２４０．５５μｍｏｌ）を５分後に添加した。反応混合物を０．５時間撹拌した後、３－［４－（４－ピペリジル）アニリノ］ピペリジン－２，６－ジオン（５５．３０ｍｇ、１９２．４４μｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃でさらに３時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって示された反応体の完全な消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮してＤＭＦを除去し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した（ＡＣＳＷＨ－ＧＸ－ｋ／Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ Ｃ１８ ７５×３０ｍｍ×３ｕｍ／水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ／開始Ｂ：８－終了Ｂ：３８／グラジエント時間（分）：７）。化合物２－［１－［２－［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－フェニル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドギ酸塩（４１．１ｍｇ、５４．６６μｍｏｌ、３４．０９％収率）をオフホワイトの固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．７６（ｓ，１Ｈ），１０．１１（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｂｒｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．１７－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），５．６７（ｂｒｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８４（ｔｄ，Ｊ＝６．０，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｂｒｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．１１（ｍ，３Ｈ），３．３８－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．１４－２．９７（ｍ，３Ｈ），２．９２（ｂｒｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７７－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５７（ｍ，３Ｈ），２．２５－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．０９（ｔｄ，Ｊ＝４．３，８．５Ｈｚ，１Ｈ），１．９８（ｂｒｔ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，２Ｈ），１．９１－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．５３（ｂｒｄｄ，Ｊ＝２．８，１２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７０６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８９４】

実施例９４。実施例９４の化合物は、実施例９３の合成に実質的に従って調製した。

【化２７３】



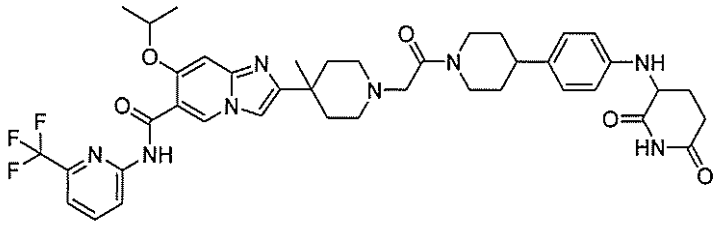
N－（２，４－ジフルオロフェニル）－２－［１－［２－［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．７８（ｓ，１Ｈ），１０．２３－１０．１１（ｍ，１Ｈ），９．６５－９．５０（ｍ，１Ｈ），９．３３－９．２０（ｍ，１Ｈ），８．２３－８．１３（ｍ，１Ｈ），８．０７－７．９４（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．０５－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．６９－６．５９（ｍ，２Ｈ），５．１５－５．０３（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．２４（ｍ，３Ｈ），３．７８－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．８２－２．５３（ｍ，４Ｈ），２．３７－２．１６（ｍ，４Ｈ），２．１２－１．９９（ｍ，３Ｈ），１．９３－１．７５（ｍ，３Ｈ），１．６２－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．４４（Ｓ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７４２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８９５】

実施例９５。実施例９５の化合物は、実施例９３の合成に実質的に従って調製した。

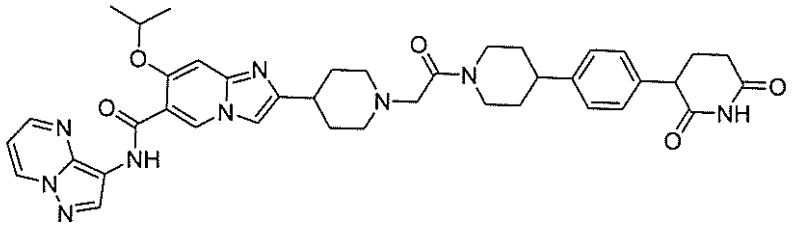
【化２７４】



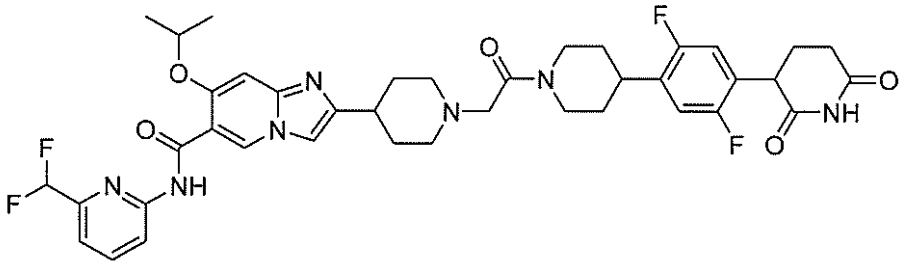
２－［１－［２－［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－エチル］－４－メチル－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．１０（ｓ，１Ｈ）１０．７８（ｓ，１Ｈ），９．５１（ｓ，１Ｈ）９．１０（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．２０－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．６８（ｔ，Ｊ＝２８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．６７（ｓ，２Ｈ），４．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５０－４．３６（ｍ，４Ｈ），３．７６（ｍ，２Ｈ），２．８２（ｍ，４Ｈ），２．７７－２．４３（ｍ，５Ｈ）２．２５－２．０７（ｍ，４Ｈ）１．８１（ｍ，３Ｈ），１．４１－１．２０（ｍ，１１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７８９．４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８９６】
実施例９６。実施例９６の化合物は、実施例９３の合成に実質的に従って調製した。
【化２７５】



２－［１－［２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８３（ｓ，１Ｈ），１０．５２（ｓ，１Ｈ），９．７７－９．５６（ｍ，１Ｈ），９．４２－９．２５（ｍ，１Ｈ），９．１２（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｄｄ，Ｊ＝１．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．１５（ｍ，４Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝４．０，７．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１７－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３１（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．７９（ｍ，４Ｈ），３．３５－３．０８（ｍ，５Ｈ），２．９１－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．１５（ｍ，４Ｈ），２．１５－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．９２－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７３２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０８９７】
実施例９７。実施例９７の化合物は、実施例９３の合成に実質的に従って調製した。
【化２７６】



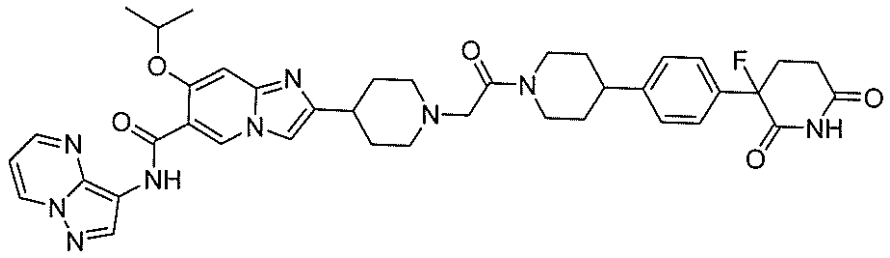
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２，５－ジフルオロ－フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ１１．０６（ｓ，１Ｈ）１０．９２（ｂｒｓ，１Ｈ）９．５９－９．７９（ｍ，１Ｈ）９．１１－９．２５（ｍ，１Ｈ）８．２５－８．４３（ｍ，１Ｈ）８．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）８．００（ｂｒｓ，１Ｈ）７．５１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ）７．４０（ｓ，１Ｈ）７．１３－７．２８（ｍ，２Ｈ）６．７２－７．０８（ｍ，１Ｈ）４．９２－５．０５（ｍ，１Ｈ）４．５０－４．５９（ｍ，１Ｈ）４．３

３－４．４７（ｍ，２Ｈ）４．０３－４．０８（ｍ，１Ｈ）３．６６－３．６７（ｍ，１Ｈ）３．１１－３．３０（ｍ，６Ｈ）２．６５－２．９１（ｍ，３Ｈ）２．２０－２．３７（ｍ，４Ｈ）１．９５－２．１４（ｍ，３Ｈ）１．７９－１．９３（ｍ，２Ｈ）１．６７－１．７７（ｍ，１Ｈ）１．５３－１．６３（ｍ，１Ｈ）１．４３（ｂｒｓ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ７７８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８９８】

実施例９８。実施例９８の化合物は、実施例９３の合成に実質的に従って調製した。

【化２７７】



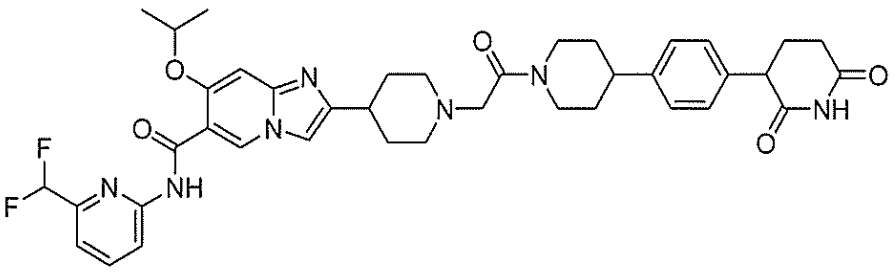
２－［１－［２－［４－［４－（３－フルオロ－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．３６（ｓ，１Ｈ），１０．５１（ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ），９．０９（ｑ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｑ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｑ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，３Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．０６（ｑ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｑ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ，４Ｈ），２．６８（ｑ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，４Ｈ），２．１８（ｓ，２Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝３１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１４．１Ｈｚ，２Ｈ），１．６６（ｍ，３Ｈ），１．５４（ｍ，５Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝３５．２Ｈｚ，１Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ７５０．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８９９】

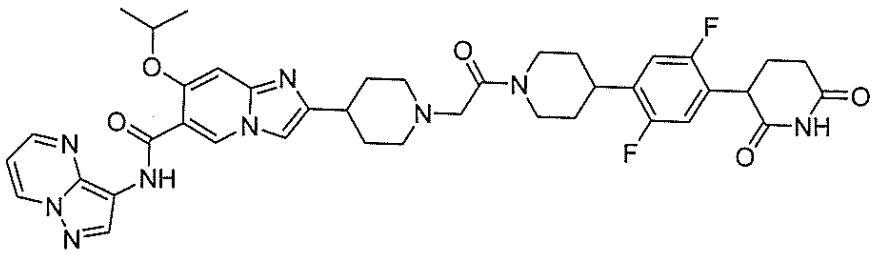
実施例９９。実施例９９の化合物は、実施例９３の合成に実質的に従って調製した。

【化２７８】



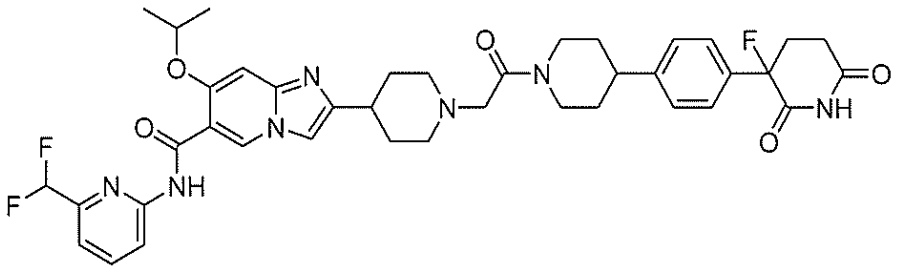
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－エチル

］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．８４（ｄ，Ｊ＝１８．４ Ｈｚ，２Ｈ），９．５２（ｓ，１Ｈ），９．１２（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｑ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝５４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），４．９６（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝１２．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｔ，Ｊ＝６９．４Ｈｚ，６Ｈ），２．１０（ｍ，７Ｈ），１．８４（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｍ，９Ｈ），１．４４（ｍ，７Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^-$）：ｍ／ｚ ７４０．２５［Ｍ－Ｈ］$^-$．
【０９００】
実施例１００。実施例１００の化合物は、実施例９３の合成に実質的に従って調製した。
【化２７９】



２－［１－［２－［４－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２，５－ジフルオロ－フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ｐｐｍ１０．９４（ｓ，１Ｈ）１０．５２（ｓ，１Ｈ）９．５９－９．７４（ｍ，１Ｈ）９．３１－９．３８（ｍ，１Ｈ）９．１２（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ）８．７６（ｓ，１Ｈ）８．５７（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ）８．０４（ｓ，１Ｈ）７．４４（ｓ，１Ｈ）７．１５－７．２５（ｍ，２Ｈ）７．０７－７．１２（ｍ，１Ｈ）５．０７－５．１９（ｍ，１Ｈ）４．５５（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ）４．３３－４．４４（ｍ，３Ｈ）４．０６（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．４Ｈｚ，２Ｈ）３．７８（ｄ，Ｊ＝１４．８ Ｈｚ，１Ｈ）３．６３－３．６９（ｍ，２Ｈ）３．３９－３．５１（ｍ，１Ｈ）３．１６（ｄ，Ｊ＝３．６ Ｈｚ，１Ｈ）２．７８－２．９１（ｍ，２Ｈ）２．７０－２．７７（ｍ，１Ｈ）２．５７（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ）２．２８－２．３４（ｍ，２Ｈ）２．２０－２．２６（ｍ，２Ｈ）１．９６－２．１０（ｍ，３Ｈ）１．８０－１．９１（ｍ，２Ｈ）１．６７－１．７７（ｍ，１Ｈ）１．５５（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ７６８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０９０１】
実施例１０１。実施例１０１の化合物は、実施例９３の合成に実質的に従って調製した。

【化２８０】



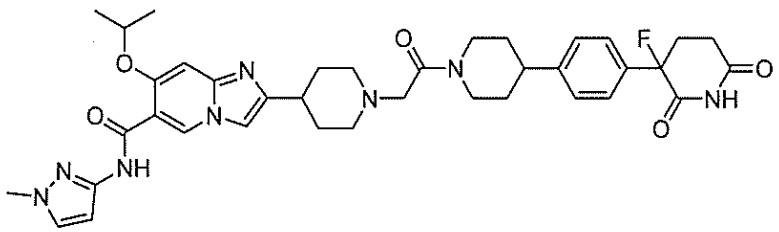
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［４－［４－（３－フルオロ－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．３８（ｓ，１Ｈ），１０．９７（ｓ，１Ｈ），９．５７（ｓ，１Ｈ），９．１６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．２０－６．３５（ｍ，６Ｈ），５．０８（ｍ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｑ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，２Ｈ），３．７０（ｑ，Ｊ＝２２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｍ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２６（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，４Ｈ），２．０５（ｔ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，４Ｈ），１．８９（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４３－１．９０（ｍ，１０Ｈ），１．２４（ｓ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ７６０．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９０２】

実施例１０２。実施例１０２の化合物は、実施例９３の合成に実質的に従って調製した。

【化２８１】



２－［１－［２－［４－［４－（３－フルオロ－２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

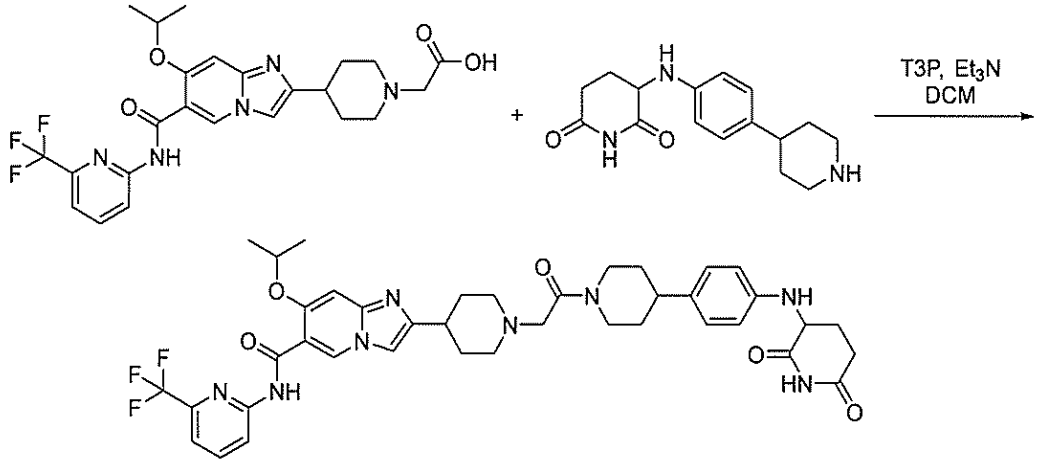
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．３８（ｓ，１Ｈ），１０．５８（ｓ，１Ｈ），９．６２（ｄ，Ｊ＝２２．１Ｈｚ，１Ｈ），９．１２（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－７．６５（ｍ，Ｊ＝２２．９Ｈｚ，６Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｑ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．１１－３．７８（ｍ，７Ｈ），２．８３（ｍ，４Ｈ），２

．４９－１．９０（ｍ，５Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），１．４２（ｍ，７Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ７１３．５１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９０３】

実施例１０３　２－（１－（２－（４－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－７－イソプロポキシ－Ｎ－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの合成

【化２８２】



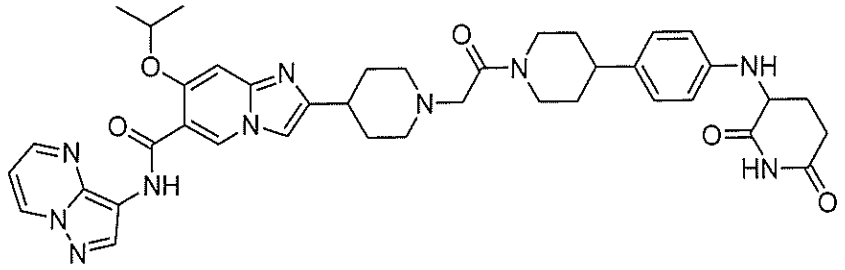
２－［４－［７－イソプロポキシ－６－［［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］カルバモイル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］－１－ピペリジル］酢酸（７０ｍｇ、１３８．４８μｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２ｍＬ）に、Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミン（５６．０５ｍｇ、５５３．９２μｍｏｌ、７７．２１μＬ）、２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリホスホリナン－２，４，６－トリオキシド（１１０．１５ｍｇ、２０７．７２μｍｏｌ、６０重量％）、及び３－（（４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）ピペリジン－２，６－ジオン（５９．６９ｍｇ、２０７．７２μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応体の完全な消費の後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を逆相分取ＨＰＬＣによって精製した（ＡＣＳＷＨ－ＧＸ－Ｎ、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ、水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ、開始Ｂ：２０、終了Ｂ：５０、グラジエント時間（分）：１０分）。化合物２－（１－（２－（４－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－７－イソプロポキシ－Ｎ－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＴＦＡ塩（５４．９１ｍｇ、６１．７８μｍｏｌ、４４．６１％収率）を緑色の固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１８（ｓ，１Ｈ），１０．７７（ｓ，１Ｈ），９．７５－９．５３（ｍ，１Ｈ），９．２０－９．１５（ｍ，１Ｈ），８．５１－８．４０（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．６３（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．０２－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．２６（ｍ，４Ｈ），３．７９－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｂｒｓ，２Ｈ），２．８１－２．６６（ｍ，４Ｈ），２．３５－２．２２（ｍ，３Ｈ），２．１３－２．００（ｍ，４Ｈ），１．９２－１．７４（ｍ，４Ｈ），１．６３－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｂｒｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，６Ｈ）．Ｌ

Ｃ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　７７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９０４】

実施例１０４。実施例１０４の化合物は、実施例１０３の合成に実質的に従って調製した。

【化２８３】



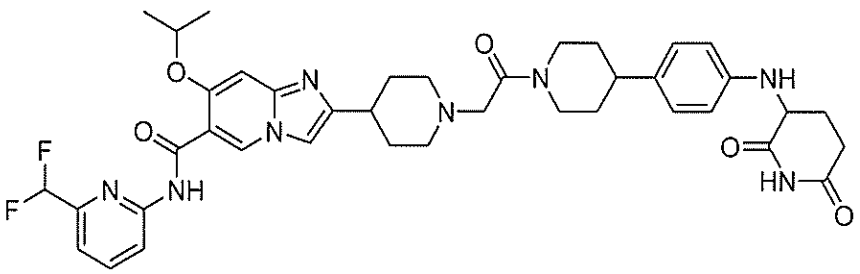
２－［１－［２－［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．７８（ｓ，１Ｈ），１０．５２（ｓ，１Ｈ），９．７６－９．５４（ｍ，１Ｈ），９．４０－９．３１（ｍ，１Ｈ），９．１２（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄｄ，Ｊ＝１．６，４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１０－８．０１（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．１４－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６４（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．２０－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．２８（ｂｒｄｄ，Ｊ＝４．８，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３８－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，４Ｈ），２．８４－２．６２（ｍ，４Ｈ），２．３４－２．２０（ｍ，３Ｈ），２．１３－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．４４－１．３６（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ　７４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９０５】

実施例１０５。実施例１０５の化合物は、実施例１０３の合成に実質的に従って調製した。

【化２８４】



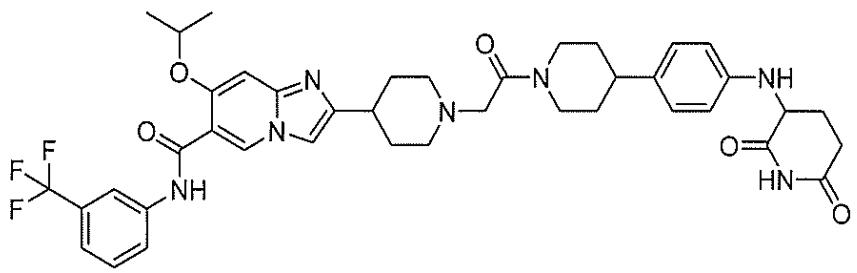
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキ

ソーエチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１１．１１－１１．００（ｍ，１Ｈ），１０．８１－１０．７２（ｍ，１Ｈ），９．７５－９．５５（ｍ，１Ｈ），９．２５－９．１１（ｍ，１Ｈ），８．４４－８．３０（ｍ，１Ｈ），８．１０（ｂｒｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．００－７．９４（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｂｒｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９８－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．６３（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．０６－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．２７（ｍ，４Ｈ），３．７５－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．０６（ｍ，５Ｈ），２．７８－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．３４－２．１８（ｍ，３Ｈ），２．１４－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．９０－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７５７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９０６】

実施例１０６。実施例１０６の化合物は、実施例１０３の合成に実質的に従って調製した。

【化２８５】

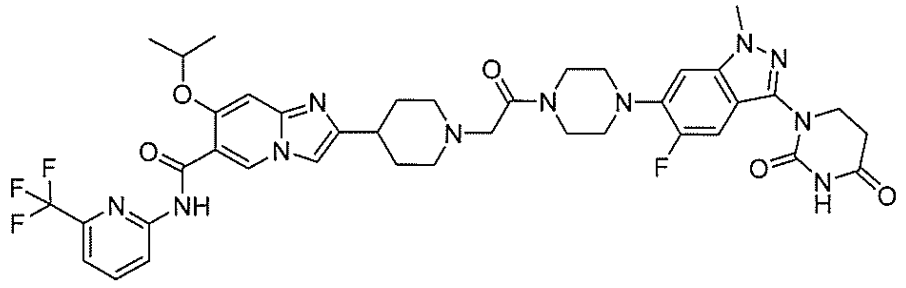


２－［１－［２－［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．７８（ｓ，１Ｈ），１０．６６（ｓ，１Ｈ），９．７０－９．５４（ｍ，１Ｈ），９．１３－９．０７（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８８（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｂｒｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．００－６．９２（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．００－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．２４（ｍ，４Ｈ），３．７５－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．０８（ｍ，５Ｈ），２．８１－２．６２（ｍ，４Ｈ），２．３５－２．１９（ｍ，３Ｈ），２．１４－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．９２－１．７６（ｍ，３Ｈ），１．６４－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｂｒｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９０７】

実施例１０７。実施例１０７の化合物は、実施例１０３の合成に実質的に従って調製した。

【化２８６】

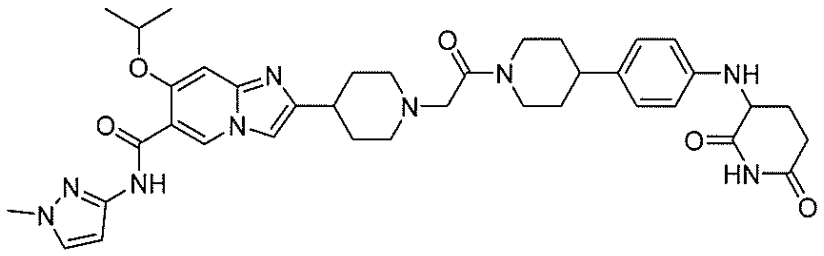


２－［１－［２－［４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１４（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．５５（ｓ，１Ｈ），９．７０－９．４９（ｍ，１Ｈ），９．２４－９．０８（ｍ，１Ｈ），８．５９－８．４０（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０２－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．７８－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．１２（ｍ，１Ｈ），５．０５－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．４１（ｂｒｓ，２Ｈ），３．９８－３．９４（ｍ，３Ｈ），３．９１（ｂｒｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８０－３．７２（ｍ，３Ｈ），３．６５（ｂｒｄｄ，Ｊ＝２．７，９．０Ｈｚ，４Ｈ），３．１４（ｂｒｓ，４Ｈ），２．７５（ｂｒｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），２．３７－２．１９（ｍ，３Ｈ），２．１１－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｂｒｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ８３４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９０８】

実施例１０８。実施例１０８の化合物は、実施例１０３の合成に実質的に従って調製した。

【化２８７】



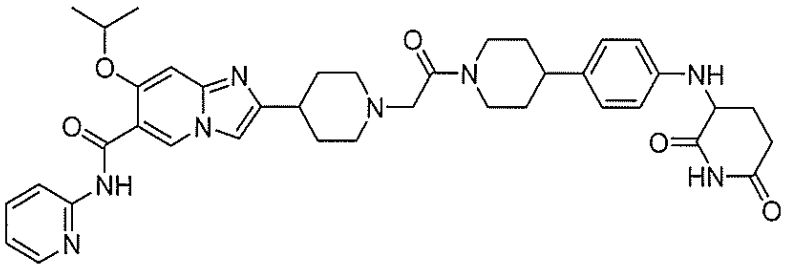
２－［１－［２－［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－（１－メチルピラゾール－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．７８（ｓ，１Ｈ），１０．６３（ｂｒｓ，１Ｈ），９．７５－９．５４（ｍ，１Ｈ），９．２３－９．０８（ｍ，１Ｈ），７．９８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．２８（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．７０－６．５８（ｍ，３Ｈ），５．０６－４．９１（ｍ，１Ｈ），

４．５２（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．２４（ｍ，４Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．２４－３．１３（ｍ，４Ｈ），２．８１－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．３７－２．１８（ｍ，４Ｈ），２．１４－２．００（ｍ，３Ｈ），１．８２（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７２－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．００－０．９２（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　７１０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９０９】

実施例１０９。実施例１０９の化合物は、実施例１０３の合成に実質的に従って調製した。

【化２８８】



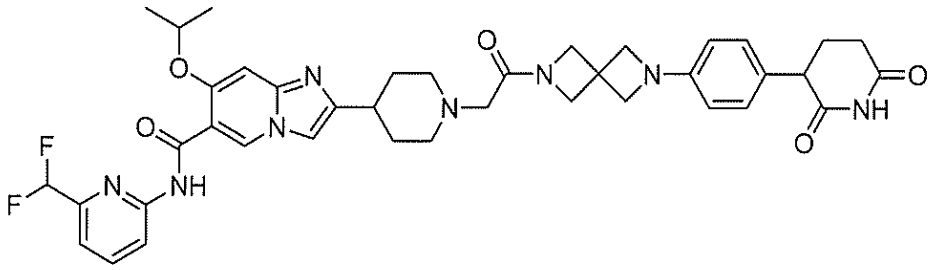
２－［１－［２－［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アミノ］フェニル］－１－ピペリジル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－（２－ピリジル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．７５（ｓ，１Ｈ），１０．６２（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｂｒｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｂｒｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｂｒｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝４．９，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｂｒｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｂｒｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），５．６６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（五重線，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．４３（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｂｒｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｂｒｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７８－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｂｒｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，３Ｈ），２．５４（ｂｒｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，３Ｈ），１．９７（ｂｒｔ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８８－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．５２（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｓ，３Ｈ），１．３９－１．３２（ｍ，１Ｈ），１．２３（ｓ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　７０７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９１０】

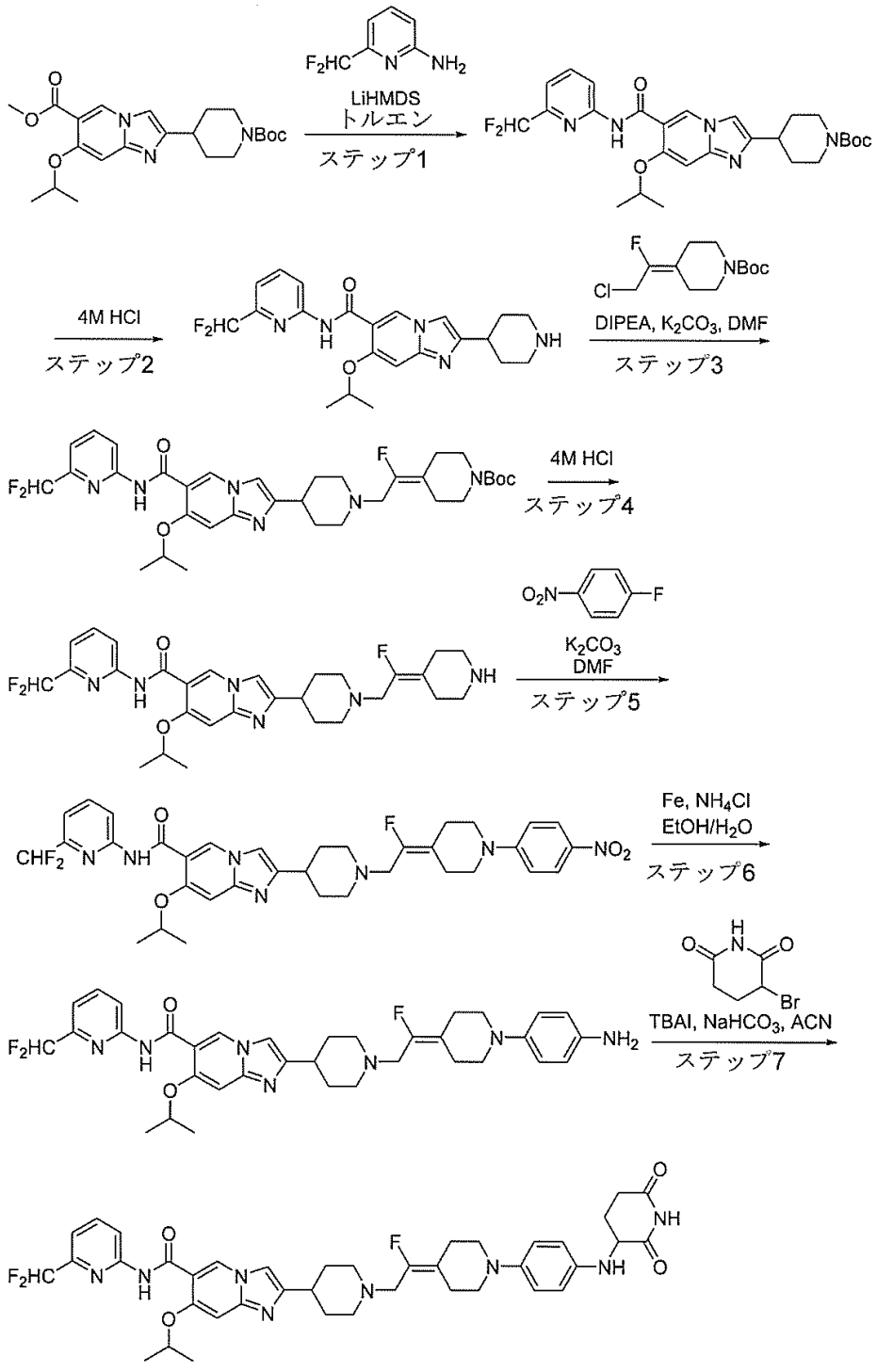
実施例１１０。実施例１１０の化合物は、実施例１０３の合成に実質的に従って調製した。

【化２８９】



【０９１１】
ステップ３では、ＤＩＰＥＡ及びＤＭＦをトリエチルアミン及びＤＣＭの代わりに使用した。
【０９１２】
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［６－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル］－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．８６（ｓ，１Ｈ），１０．７５（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｑ，Ｊ＝３６．７Ｈｚ，２Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．７０（ｑ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０（ｍ，３Ｈ），２．６２（ｍ，３Ｈ），２．０３（ｍ，４Ｈ），１．６７（ｍ，３Ｈ），１．４６（ｍ，９Ｈ），０．９３（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７５５．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０９１３】
実施例１１１　Ｎ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２－（１－（２－（１－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－４－イリデン）－２－フルオロエチル）ピペリジン－４－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの合成

【化２９０】



【０９１４】

ステップ１：

メチル２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキシレート（５ｇ、１１．９８ｍｍｏｌ）及び６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（５．１８ｇ、３５．９３ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（５０ｍＬ）に、リチウムビス（トリメチルシリル）アザニド（１Ｍ、３５．９３ｍＬ）を０℃で窒素雰囲気下にて添加した。この混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで２５℃まで温め、さらに３時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって示された反応体の完全な消費の後、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１

００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１から０／１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４．７９ｇ、８．３２ｍｍｏｌ、６９．４８％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９１５】

ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［６－［［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］カルバモイル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．３２２ｇ、６０８．０３μｍｏｌ）のジオキサン溶液（２ｍＬ）に、ＬＣＭＳによってＨＣｌ（４Ｍ、１．５２ｍＬ）を添加した。ＬＣ－ＭＳにより確認された反応完了の後、溶媒を真空によって除去し、粗生成物をエーテルで粉砕して、Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－７－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＨＣｌ塩（２８０ｍｇ、６００．９６μｍｏｌ、９８．８４％収率）を固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９１６】

ステップ３：

Ｎ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－７－イソプロポキシ－２－（ピペリジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１ｇ、２．３３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（２－クロロ－１－フルオロエチリデン）ピペリジン－１－カルボキシレート（９２１．１６ｍｇ、３．４９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１０ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（９０２．８２ｍｇ、６．９９ｍｍｏｌ、１．２２ｍＬ）を添加した。この混合物を２５℃で２０時間撹拌した。次いで、炭酸カリウム（４８２．７２ｍｇ、３．４９ｍｍｏｌ）を反応物に添加し、混合物を２５℃でさらに２０時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳが反応体の完全な消費を示した後、反応混合物を水（６０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（７０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１から１０／１）によって精製した。生成物ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－（６－（（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－１－フルオロエチリデン）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、１．６７ｍｍｏｌ、７１．９３％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ６５７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９１７】

ステップ４：

ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－［４－［６－［［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］カルバモイル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］－１－ピペリジル］－１－フルオロ－エチリデン］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、１．６７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に、ＨＣｌ（４Ｍ、１０ｍＬ）を添加し、反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって確認された反応体の完全な消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、粗生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。化合物Ｎ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２－（１－（２－フルオロ－２－（ピペリジン－４－イリデン）エチル）ピペリジン－４－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＨＣｌ塩（１ｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８７．０２％収率）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ５５７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９１８】

ステップ５：
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－フルオロ－２－（４－ピペリジリデン）エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１４０ｍｇ、２５１．５２μｍｏｌ）及び１－フルオロ－４－ニトロベンゼン（１０６．４７ｍｇ、７５４．５５μｍｏｌ、８０．０５μＬ）のＤＭＦ溶液（２ｍＬ）に、炭酸カリウム（１０４．２８ｍｇ、７５４．５５μｍｏｌ）を添加し、反応混合物を８５℃で１６時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって確認された反応体の完全な消費の後、反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１から１０／１）によって精製して、Ｎ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２－（１－（２－フルオロ－２－（１－（４－ニトロフェニル）ピペリジン－４－イリデン）エチル）ピペリジン－４－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１１０ｍｇ、１６２．３１μｍｏｌ、６４．５３％収率）を黄色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ６７８．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９１９】

ステップ６：
Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－フルオロ－２－［１－（４－ニトロフェニル）－４－ピペリジリデン］エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１００ｍｇ、１４７．５５μｍｏｌ）を含むH_2O（０．５ｍＬ）及びＥｔＯＨ（２ｍＬ）の溶液に、Ｆｅ（４５．３２ｍｇ、８１１．５５μｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（２３．６８ｍｇ、４４２．６６μｍｏｌ）を添加した。この混合物を８０℃で１６時間撹拌すると、この間に混合物が黄色から褐色に変化した。ＬＣ－ＭＳによって示された反応体の消費の後、反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１から１０／１）によって精製して、化合物２－（１－（２－（１－（４－アミノフェニル）ピペリジン－４－イリデン）－２－フルオロエチル）ピペリジン－４－イル）－Ｎ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（６５ｍｇ、７０．２５μｍｏｌ、４７．６１％収率）を褐色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ６４８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９２０】

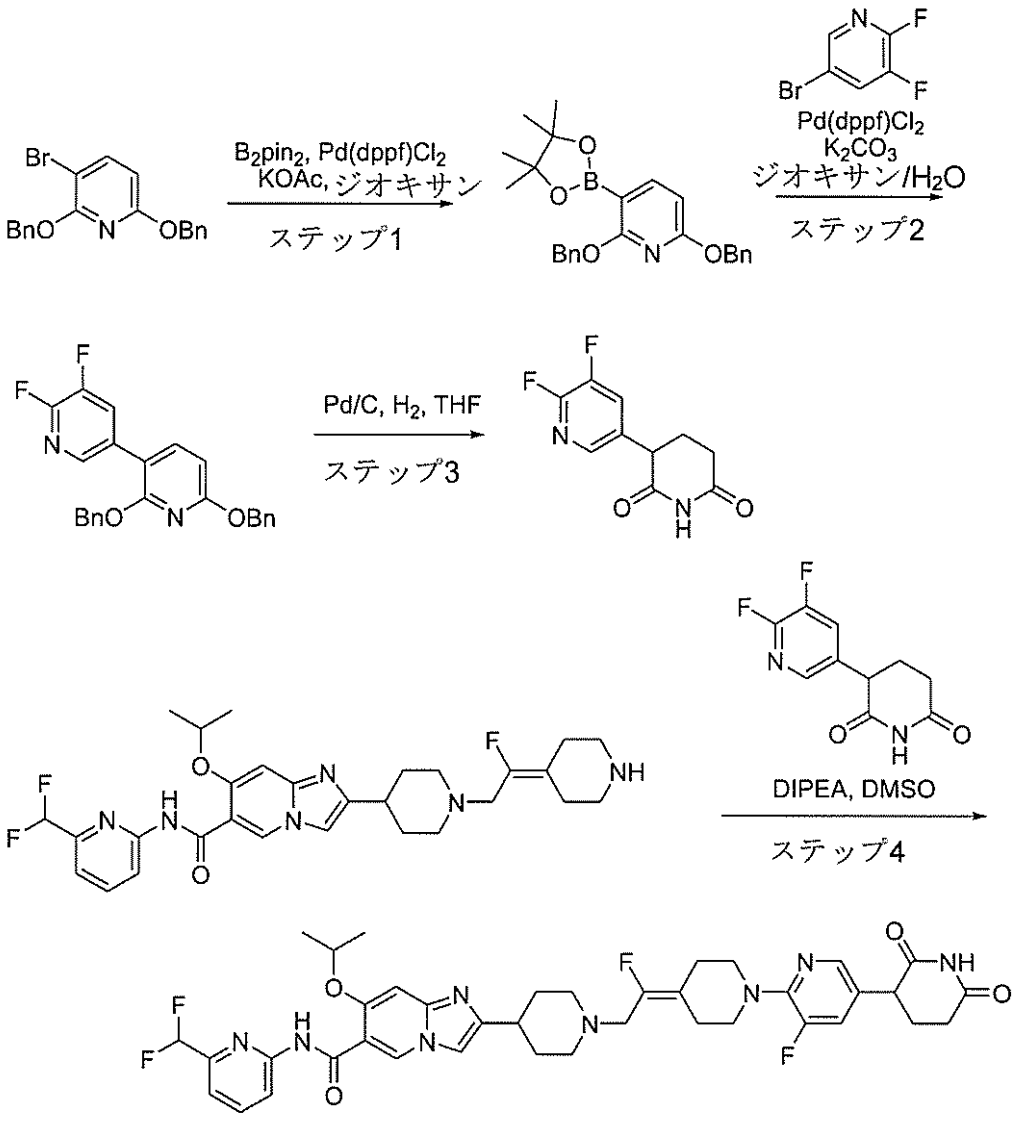
ステップ７：
２－［１－［２－［１－（４－アミノフェニル）－４－ピペリジリデン］－２－フルオロ－エチル］－４－ピペリジル］－Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（６５ｍｇ、１００．３５μｍｏｌ）及び３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（２８．９０ｍｇ、１５０．５３μｍｏｌ）のCH_3CN溶液（２ｍＬ）に、重炭酸ナトリウム（２５．２９ｍｇ、３０１．０５μｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで、３－ブロモピペリジン－２，６－ジオン（２８．９０ｍｇ、１５０．５３μｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃でさらに２０時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳが反応体の完全な消費を示した後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（H_2O／ＴＦＡを含むCH_3CN）によって精製した。化合物Ｎ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２－（１－（２－（１－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－４－イリデン）－２－フルオロエチル）ピペリジン－４－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＴＦＡ塩（６１．７９ｍｇ、７０．７９μｍｏｌ、７０．５４％収率）を灰色の固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４０

０ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ｐｐｍ １１．０６（ｓ，１Ｈ）１０．８２（ｓ，１Ｈ）１０．１１－１０．４４（ｍ，１Ｈ）９．１７（ｓ，１Ｈ）８．３０－８．４２（ｍ，１Ｈ）８．１０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）７．９８（ｂｒｓ，１Ｈ）７．５１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）７．３９（ｓ，１Ｈ）７．１６（ｓ，２Ｈ）６．７７－７．０６（ｍ，１Ｈ）６．７３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）４．９２－５．０４（ｍ，１Ｈ）４．３０－４．３７（ｍ，１Ｈ）４．１６－４．２６（ｍ，２Ｈ）３．６７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，４Ｈ）３．４０（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．４７Ｈｚ，４Ｈ）３．０７－３．２８（ｍ，４Ｈ）２．５５－２．８１（ｍ，６Ｈ）２．２７－２．３９（ｍ，２Ｈ）２．０６－２．１４（ｍ，１Ｈ）１．８３－２．０２（ｍ，３Ｈ）１．４２（ｂｒｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ７５９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９２１】

実施例１１２　Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジリデン］－２－フルオロ－エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの合成

【化２９１】



【０９２２】

ステップ１：
２５０ｍＬの丸底フラスコ内で、２，６－ジベンジルオキシ－３－ブロモ－ピリジン（１５ｇ、４０．５１ｍｍｏｌ）の１，４ジオキサン溶液（１５１．８６ｍＬ）に、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１５．４３ｇ、６０．７７ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（９．９４ｇ、１０１．２９ｍｍｏｌ）を、アルゴン雰囲気下、室温で添加した。反応混合物をアルゴンで２０分間脱気し、その後、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファンジクロロメタンジクロロパラジウム鉄（３．３１ｇ、４．０５ｍｍｏｌ）を添加し、ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳでモニタリングしながら反応物を１００℃で２４時間加熱した。反応完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチル（１５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル２３０～４００メッシュ、０～１０％ＥｔＯＡｃ／ｐｅｔエーテル）によって精製して、２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（９ｇ、１６．６１ｍｍｏｌ、４０．９９％収率）を淡黄色の濃厚液として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４１７．４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９２３】

ステップ２：
２，６－ビス（ベンジルオキシ）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（５ｇ、１１．９８ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２，３－ジフルオロピリジン（２．５６ｇ、１３．１８ｍｍｏｌ）、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（８７６．７０ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム、無水粉末３２５メッシュ（４．９７ｇ、３５．９５ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（５０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）の混合物をN_2で３回脱気した。次いでこの混合物を８０℃で１６時間にわたってN_2雰囲気下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって決定された反応体の完全な消費の後、混合物を水（８０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮することで残渣が得られ、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ｐｅｔエーテル／酢酸エチル＝１０／１から１０／１）によって精製した。化合物２，６－ビス（ベンジルオキシ）－５’，６’－ジフルオロ－３，３’－ビピリジン（２．７ｇ、６．６８ｍｍｏｌ、５５．７２％収率）を黄色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４０５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９２４】

ステップ３：
２，６－ジベンジルオキシ－３－（５，６－ジフルオロ－３－ピリジル）ピリジン（６５０ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２ｍＬ）に、１０重量％パラジウム炭素（１９５．２１ｍｇ、１６０．７３μｍｏｌ）をN_2雰囲気下で添加した。懸濁液をH_2で３回脱気し、次いでH_2（１５Ｐｓｉ）下にて２５℃で４時間撹拌した。ＴＬＣによって示されたように反応体が完全に消費された後、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮することで固体が得られ、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１から１／１）によって精製した。化合物３－（５，６－ジフルオロピリジン－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４００ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、８９．３６％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２２７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９２５】

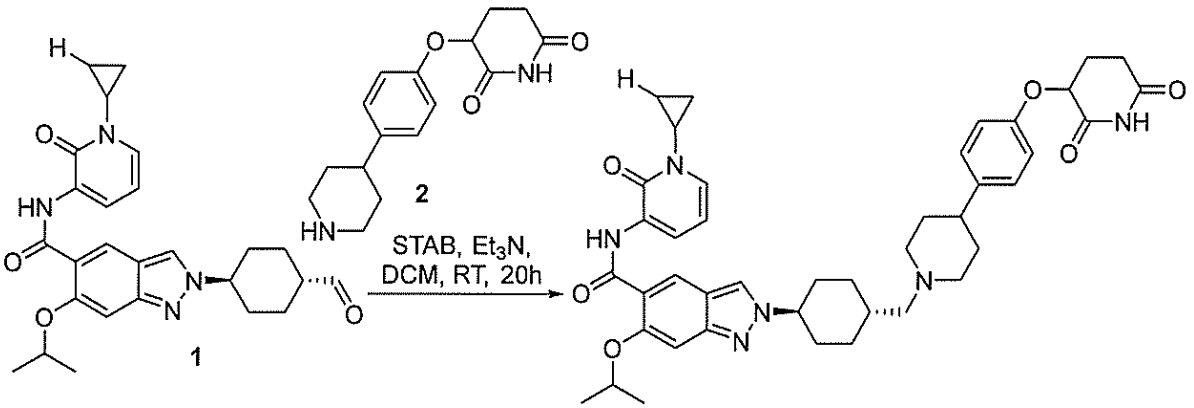
ステップ４：
Ｎ－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２－（１－（２－フルオロ－２－（ピペリジン－４－イリデン）エチル）ピペリジン－４－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１２３．０５ｍｇ、２２１．０６μｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（８５．７１ｍｇ、６６３．１９μｍｏ

ｌ、１１５．５２μＬ）のＤＭＳＯ溶液（１ｍＬ）に、３－（５，６－ジフルオロ－３－ピリジル）ピペリジン－２，６－ジオン（５０ｍｇ、２２１．０６μｍｏｌ）を一度に２５℃で添加した。得られた混合物を１００℃で２時間にわたってマイクロ波条件下で撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。所望の生成物の３０％が検出された後、反応混合物を濾過し、残渣を逆相分取ＨＰＬＣによって精製した（流量：２５ｍＬ／分；グラジエント：７分でＭｅＣＮ中２１～５１％の水（０．１％ギ酸／ＴＦＡ）；カラム：３＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ ７５×３０ｍｍ×３ｕｍ）。化合物Ｎ－［６－（ジフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－［１－［２－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジリデン］－２－フルオロ－エチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドＴＦＡ塩（１８．９４ｍｇ、１８．９０μｍｏｌ、８．５５％収率）を褐色のゴムとして得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０５（ｂｒｓ，１Ｈ），１１．００－１０．９５（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．１６（ｓ，１Ｈ），８．４８－８．２７（ｍ，１Ｈ），８．１４－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．９５－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．９５－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０７－６．７１（ｍ，１Ｈ），５．０５－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１４（ｍ，２Ｈ），４．０９－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｂｒｓ，２Ｈ），３．２２－３．０９（ｍ，４Ｈ），２．７８－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．１４（ｍ，６Ｈ），２．０９－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｂｒｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７６３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９２６】

実施例１１３ Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）オキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドの合成

【化２９２】



撹拌した３－［４－（４－ピペリジル）フェノキシ］ピペリジン－２，６－ジオン２（１．０５ｇ、３．２４ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）のＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）に、ＴＥＡ（２．１９ｇ、２１．６２ｍｍｏｌ、３．０１ｍＬ）を添加し、その後、Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－３－ピリジル）－２－（４－ホルミルシクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキサミド１（１ｇ、２．１６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。次いで、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム（２．２９ｇ、１０．８１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。完了

次第、反応混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、１０％のメタノールを含むＤＣＭ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物（１．５ｇ）を得た。得られた粗製物を分取ＨＰＬＣによって精製して、Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－３－ピリジル）－２－［４－［［４－［４－［（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）オキシ］フェニル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキサミド（実施例１１３）（４３９ｍｇ、５６０．０９μｍｏｌ、２５．９１％収率、ギ酸塩）をオフホワイトの固体として得た。

【０９２７】

分取ＨＰＬＣ条件：カラム／寸法：ＳＵＮＦＩＲＥ　Ｃ１８（１９＊１５０、５ｕｍ）；移動相Ａ：０．０５％ＴＦＡ水溶液；移動相Ｂ：１００％ＡＣＮ；グラジエント（時間／％Ｂ）：０／１５、２／１５、１３／３９．２、１３．１／９８、１６／９８、１６．１／１５、１８／１５．；流量：１７ｍＬ／分。

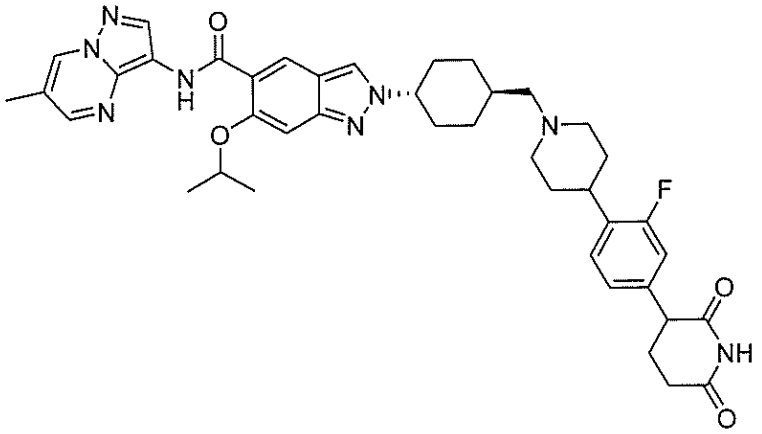
ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７３５．７７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．８９（ｓ，２Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），８．４７－８．４９（ｍ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．２５（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０８－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．９２－５．０２（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．４８（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．５０（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６７－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．６１（ｓ，１Ｈ），２．４３（ｓ，１Ｈ），２．１３－２．１９（ｍ，６Ｈ），１．９０－２．００（ｍ，６Ｈ），１．６１－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．０３－１．１４（ｍ，４Ｈ），０．９０－０．９１（ｍ，２Ｈ）．

【０９２８】

実施例１１４は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化２９３】



２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４－（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－Ｎ－（６－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

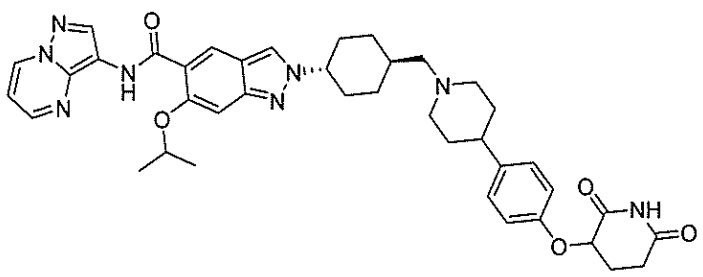
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．８４（ｓ，１Ｈ），１０．７４（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝

９．４Ｈｚ，２Ｈ），５．０３（ｍ，１Ｈ），４．４７（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｑ，１Ｈ），３．４５（ｍ，１Ｈ）２．９９（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｍ，２Ｈ），２．６６（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｓ，４Ｈ），２．２２（ｍ，４Ｈ），１．９８－１．６８（ｍ，１２Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．１２（ｑ，Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７３５．３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９２９】

実施例１１５は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化２９４】



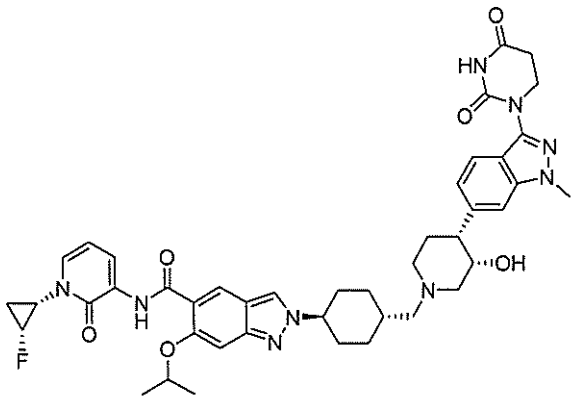
２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）オキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１０．９３（ｓ，１Ｈ），１０．７５（ｓ，１Ｈ），９．０８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｄ，Ｊ＝２３．９Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｍ，３Ｈ），５．１７（ｑ，１Ｈ），５．０４（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｔ，Ｊ＝２６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０６（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｍ，４Ｈ），２．２０（ｍ，４Ｈ），１．９９（ｍ，７Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．５５（ｔ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，６Ｈ），１．２９（ｑ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７１９．４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９３０】

実施例１１６は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化２９５】



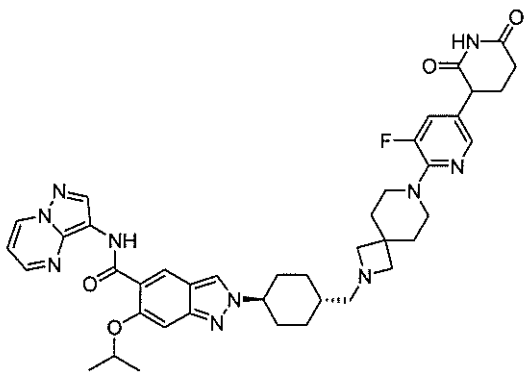
２－（（１Ｓ，４Ｓ）－４－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（２，４－ジオキソテトラ

ヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．８８（ｓ，１Ｈ），１０．５６（ｓ，１Ｈ），８．９１－８．８５（ｂｓ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，２Ｈ），８．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６８－５．５０（ｂｓ，１Ｈ），５．０１－４．９７（ｍ，２Ｈ），４．９９－４．９７（ｂｓ，１Ｈ），４．３８－４．２８（ｂｓ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．９３－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．５０（ｍ，３Ｈ），３．４７－３．１５（ｍ，４Ｈ），３．１４－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６９－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｓ，１Ｈ），２．３３－２．２９（ｂｓ，２Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，６Ｈ），１．５２－１．４５（ｍ，８Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ８０８．２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９３１】

実施例１１７は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化２９６】

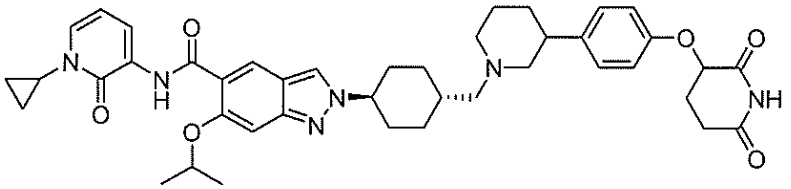


２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（７－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メチル）シクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．８７（ｓ，１Ｈ），１０．７５（ｓ，１Ｈ），９．５５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），９．０８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄｄ，Ｊ＝３．８，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝７．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０３－５．０１（ｍ，１Ｈ），４．６２－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．８３（ｍ，３Ｈ），３．５９－３．１８（ｍ，５Ｈ），２．６９－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．１９（ｍ，３Ｈ），１．９９－１．９０（ｍ，８Ｈ），１．５６－１．２８（ｍ，１０Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７６３．３６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９３２】

実施例１１８は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化２９７】

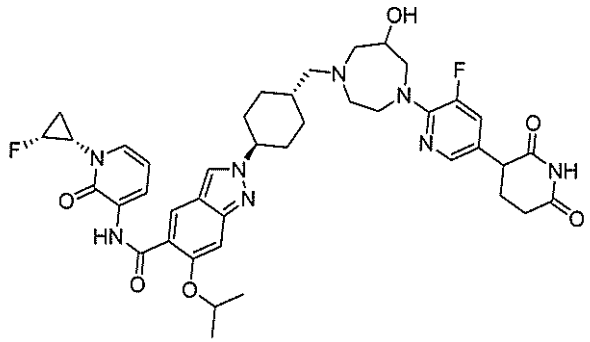


Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（３－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）オキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ７３５．３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－Ｄ６）δ１０．８９（ｓ，２Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ）８．４９－８．４７（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５０－４．３５（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４８（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．６２（ｍ，３Ｈ），２．１８－１．９２（ｍ，６Ｈ），１．９１－１．８８（ｍ，６Ｈ），１．８５－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．４４－１．３０（ｍ，１Ｈ），１．１２－１．０２（ｍ，４Ｈ），０．９２－０．９０（ｍ，２Ｈ）．

【０９３３】

実施例１１９は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化２９８】



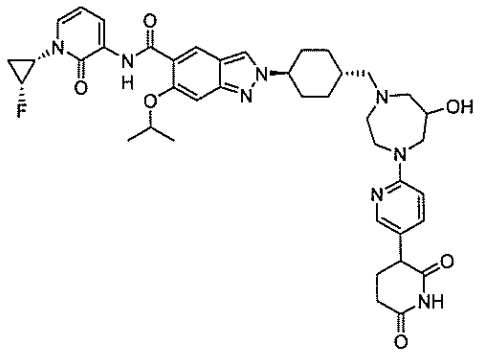
２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）－６－ヒドロキシ－１，４－ジアゼパン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．８６（ｓ，２Ｈ），８．７１（ｂｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．５４－８．５０（ｍ，２Ｈ），７．８５（ｂｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．３２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．１４（ｂｓ，１Ｈ），５．１７－４．９３（ｍ，２Ｈ），４．５３－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．１０－３．３５（ｍ，１０Ｈ），３．２５－

２．９６（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．３６－１．８７（ｍ，９Ｈ），１．６９－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．３９－１．２８（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ７８７．２２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９３４】

実施例１２０は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化２９９】



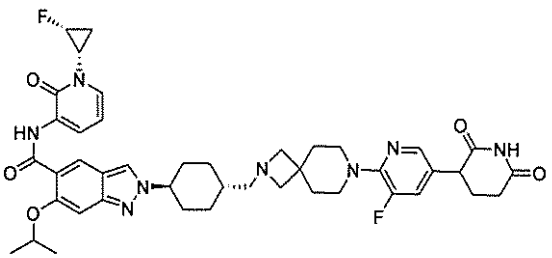
２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）－６－ヒドロキシ－１，４－ジアゼパン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．８７（ｓ，１Ｈ），１０．８４（ｓ，１Ｈ），９．０８－８．７６（ｂｓ，１Ｈ），８．６４－８．５０（ｍ，３Ｈ），８．０３－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－６．８２（ｍ，１Ｈ），６．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｂｓ，１Ｈ），５．１８－４．９４（ｍ，２Ｈ），４．５５－４．３６（ｂｓ，３Ｈ），４．１２－３．７２（ｂｓ，５Ｈ），３．４９－２．９３（ｍ，７Ｈ），２．６８（ｂｓ，１Ｈ），２．５６（ｂｓ，１Ｈ），２．２１（ｂｓ，３Ｈ），２．０４－１．８２（ｂｓ，５Ｈ），１．６９－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ），１．３５－１．２７（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ７６９．２５［Ｍ＋Ｈ］＋

【０９３５】

実施例１２１は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３００】



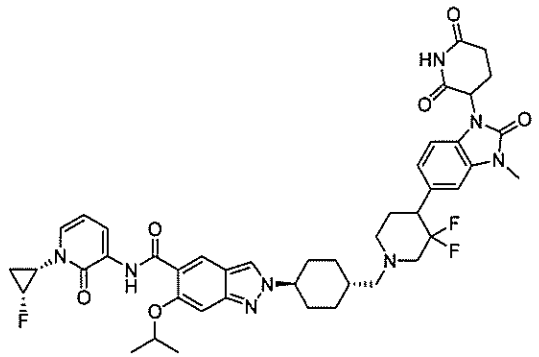
２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（（７－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イ

ル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．８７（ｓ，２Ｈ），９．６１（ｂｓ，１Ｈ），８．５１－８．６０（ｍ，３Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），６．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－５．１７（ｍ，２Ｈ），４．４６－４．５８（ｍ，１Ｈ），３．８３－４．１２（ｍ，５Ｈ），３．１８－３．４６（ｍ，７Ｈ），２．５５－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．２６（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．９５（ｍ，８Ｈ），１．２７－１．５８（ｍ，１２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７９７．５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９３６】

実施例１２２は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３０１】

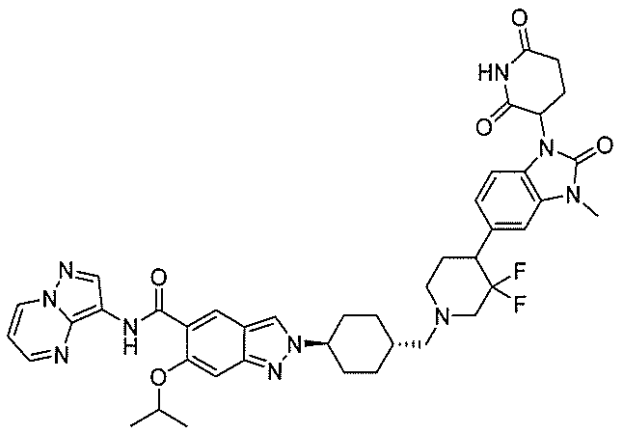


２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（１－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ８４３．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－Ｄ６）δ １１．１０（ｓ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），８．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０８（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３０－５．４５（ｍ，１Ｈ），４．９７－５．０１（ｍ，２Ｈ），４．４３（ｂｒｓ，１Ｈ），２．９１－３．１７（ｍ，７Ｈ），２．６１－２．７２（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．９９（ｍ，６Ｈ），２．０９－１．９５（ｍ，６Ｈ），１．５２－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，６Ｈ），１．３６－１．３４０（ｍ，１Ｈ），１．１６－１．１９（ｍ，３Ｈ）．

【０９３７】

実施例１２３は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３０２】



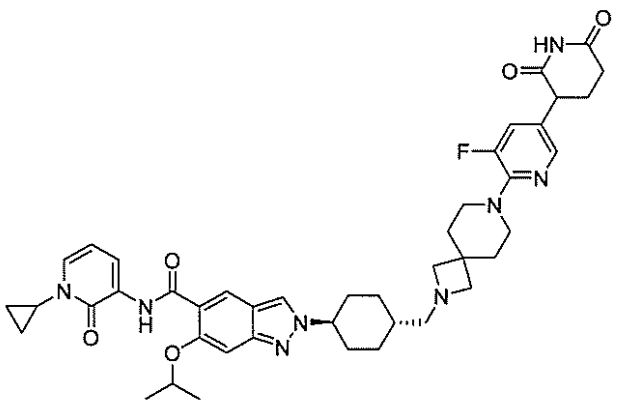
２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４－（１－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １１．１１ （ｓ，１Ｈ），１０．７６ （ｓ，１Ｈ），９．０８（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．８０ （ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．５７ （ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄｄ，Ｊ＝４．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２８ （ｓ，１Ｈ），７．１０－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．０６－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），５．４０－５．３６（ｍ，１Ｈ），５．０７－５．０１（ｍ，１Ｈ），４．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），３．３６（ｓ，４Ｈ），３．１８－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．６５（ｍ，４Ｈ），２．４２（ｓ，１Ｈ），２．２１－２．１９（ｍ，３Ｈ），２．０１－１．９９（ｍ，６Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ８０９．１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

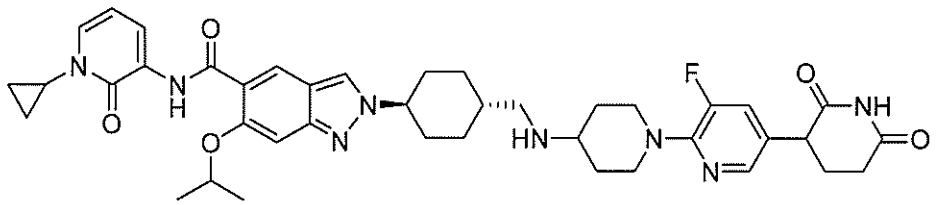
【０９３８】

実施例１２４は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３０３】

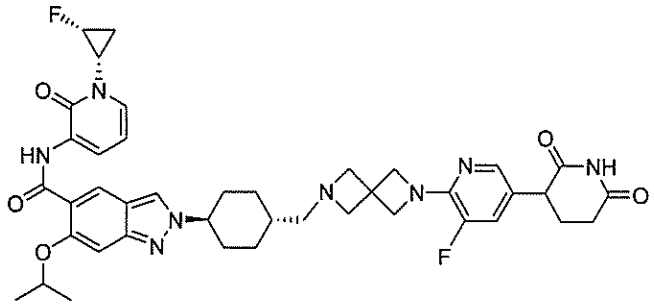


Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（７－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メチル）シクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ Ｄ６）δ １０．８８（ｓ，１Ｈ），１０．８６（ｓ，１Ｈ），９．５７（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．８Ｈｚ，２Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．２６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－５．０３（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．１２（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．９５（ｍ，３Ｈ），３．４６－３．５２（ｍ，３Ｈ），３．１７－３．２０（ｍ，４Ｈ），２．５４－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．２２（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．９９（ｍ，８Ｈ），１．６０（ｂｒｓ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．２４－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．０４－１．０５（ｍ，２Ｈ），０．９０－０．９１（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ７７９．５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０９３９】
実施例１２５は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。
【化３０４】



Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（１－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．８５（ｓ，２Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），８．４８（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３８（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．８２（ｍ，３Ｈ），３．５１－３．４８（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８９（ｍ，３Ｈ），２．６９－２．６３（ｍ，５Ｈ），２．１７－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９７－１．８８（ｍ，７Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．４８（ｓ，１Ｈ），１．１７－１．１４（ｍ，２Ｈ），１．０５－１．０３（ｍ，２Ｈ），１．０２－０．９８（ｍ，２Ｈ），０．９２－０．９０（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７５３．５４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０９４０】
実施例１２６は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３０５】



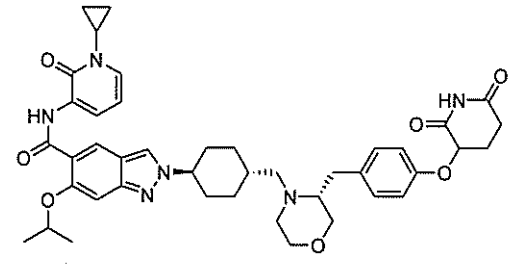
２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（（６－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．８７（ｓ，１Ｈ），１０．８３（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１６－４．９２（ｍ，２Ｈ），４．４６－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｓ，４Ｈ），３．８０（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４２－３．４８（ｍ，５Ｈ），２．５１－２．６８（ｍ，３Ｈ），２．４１（ｂｒｓ，１Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．０１－１．９１（ｍ，５Ｈ），１．６８－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．４９－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．１２－１．１６（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７６９．６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９４１】

実施例１２７は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３０６】



Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（（３Ｓ）－３－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）オキシ）ベンジル）モルホリノ）メチル）シクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

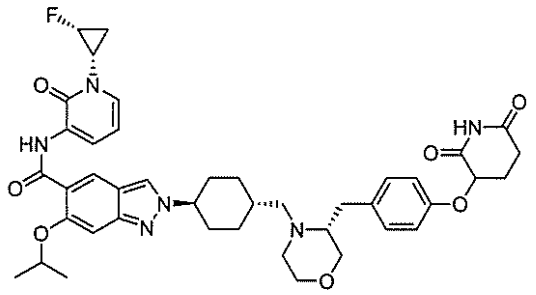
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．８９（ｓ，２Ｈ），８．

５６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），８．４８（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２４（ｓ，２Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｂｒｓ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２０－５．１０（ｍ，１Ｈ），４．９９－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．４５（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｓ，２Ｈ），３．５１－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．７１－２．５１（ｍ，７Ｈ），２．４４－１．７５（ｍ，８Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．１４－１．０２（ｍ，４Ｈ），０．９２－０．９０（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７５１．２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．．

【０９４２】

実施例１２８は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３０７】



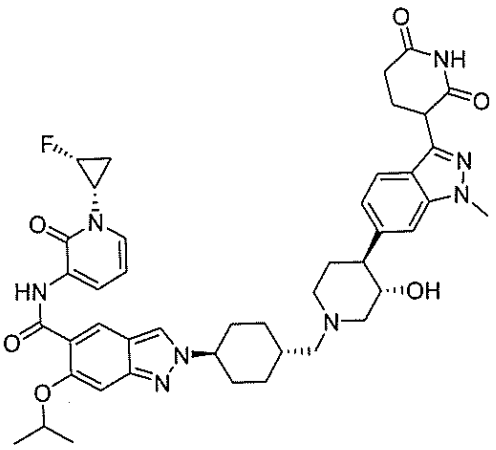
２－（（１Ｒ，４Ｓ）－４－（（（３Ｒ）－３－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）オキシ）ベンジル）モルホリノ）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１０．８８（ｓ，２Ｈ），８．５７－８．４８（ｍ，３Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１４－４．９７（ｍ，３Ｈ），４．４２（ｂｒｓ，１Ｈ），３．６０（ｂｒｓ，２Ｈ），３．４６－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．２５（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．４６（ｍ，７Ｈ），２．２３－２．１２（ｍ，６Ｈ），２．０５－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．６８－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．１５－１．０５（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７６９．６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９４３】

実施例１２９は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３０８】

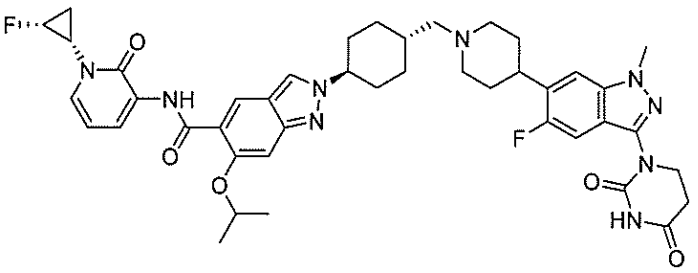


２－（（１Ｓ，４Ｓ）－４－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．８８ （ｓ， １Ｈ），１０．８７ （ｓ，１Ｈ）， ８．８４（ｂｓ， １Ｈ），８．６０ （ｓ，１Ｈ）， ８．５６ （ｓ， １Ｈ），８．５１ （ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．７２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．６５ （ｓ，１Ｈ）， ７．４０（ｄ， Ｊ ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ， ２Ｈ），６．３２ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， １Ｈ），５．６９ － ５．３８ （ｍ， １Ｈ），５．１６ － ４．９４ （ｍ， ２Ｈ），４．５２ （ｂｓ，１Ｈ）， ４．３９－ ４．３２（ｍ， １Ｈ），４．０６ － ３．９７ （ｍ， ３Ｈ），３．５６ （ｂｓ，４Ｈ）， ３．１６（ｂｓ， ３Ｈ），２．８６ － ２．５６ （ｍ， ２Ｈ），２．４７ － ２．１０ （ｍ， ５Ｈ），２．０８ － １．８６ （ｍ， ７Ｈ），１．６９ － １．５３ （ｍ， ２Ｈ），１．５２ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ６Ｈ），１．３８ － １．２０ （ｍ， ２Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ８０７．２５［Ｍ ＋ Ｈ］$^{+}$．

【０９４４】

実施例１３０は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３０９】

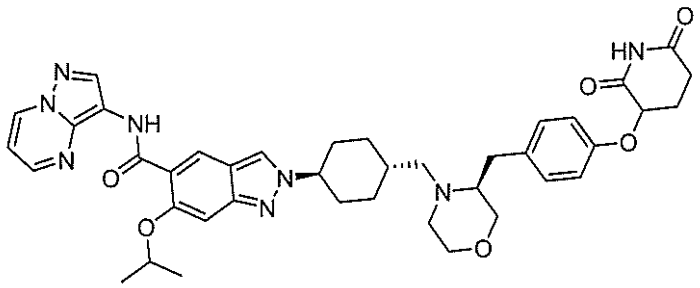


２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フ

ルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．８８ （ｓ， １Ｈ），１０．５７ （ｓ，１Ｈ），８．９１（ｂｒ ｓ， １Ｈ），８．５９ （ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ， １Ｈ），８．５２ （ｄｄ，Ｊ ＝７．４， １．４Ｈｚ， １Ｈ），７．４０－７．４９ （ｍ，３Ｈ），７．２３（ｓ， １Ｈ），６．３１ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１８－５．００ （ｍ，２Ｈ），４．５０（ｂｒ ｓ， １Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｔ，Ｊ ＝ ６．６Ｈｚ， ２Ｈ），３．４５－３．４８ （ｍ，３Ｈ），３．１７－３．２２（ｍ， ３Ｈ），３．０９ （ｂｒｓ， ２Ｈ），２．７４（ｔ，Ｊ ＝６．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．９８－２．３３（ｍ， １１Ｈ），１．７０－１．５２ （ｍ，８Ｈ），１．２９－１．３２（ｍ， ２Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ８１０．１４［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$．

【０９４５】
実施例１３１は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

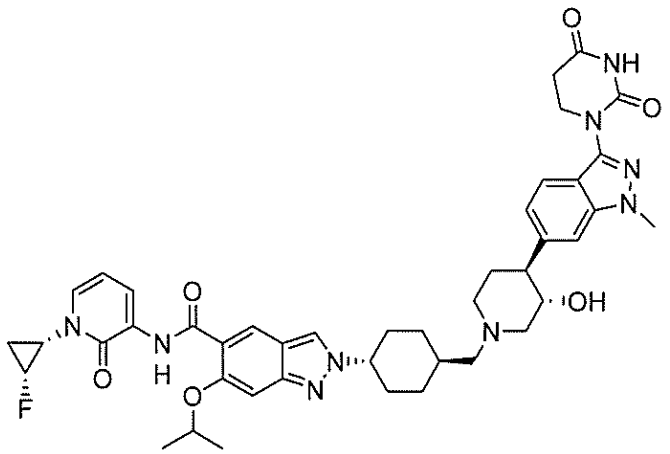
【化３１０】



２－（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（（３Ｒ）－３－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）オキシ）ベンジル）モルホリノ）メチル）シクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．９１ （ｓ， １Ｈ），１０．７５ （ｓ，１Ｈ），９．０７（ｄｄ，Ｊ ＝７．２， １．６Ｈｚ， １Ｈ），８．８０ （ｓ，１Ｈ），８．６２－ ８．５２（ｍ， ３Ｈ），７．２８ （Ｓ，１Ｈ），７．１３－ ６．９３（ｍ， ５Ｈ），５．１６ － ５．０２ （ｍ， ２Ｈ），４．４５ （ｍ，１Ｈ），３．６０（ｓ， ２Ｈ），３．４１ － ３．２５ （ｍ， ２Ｈ），２．９０ － ２．５０ （ｍ， ７Ｈ），２．２９ － １．８９ （ｍ， １０Ｈ），１．６１ － １．６６ （ｍ， １Ｈ），１．５５ （ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， ６Ｈ），１．１５ （ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７３５．５８ ［Ｍ ＋Ｈ］$^+$．

【０９４６】
実施例１３２は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３１１】

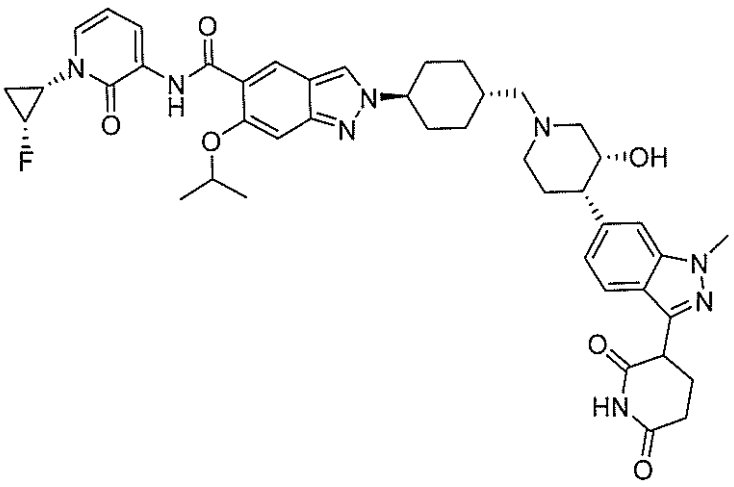


２－（（１Ｓ，４Ｓ）－４－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．８８ （ｓ，１Ｈ），１０．５４ （ｓ，１Ｈ），８．５９ （ｓ，１Ｈ），８．５６ （ｓ，１Ｈ），８．５２ （ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５ （ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２ （ｓ，１Ｈ），７．４１ （ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３ （ｓ，１Ｈ），７．０７ （ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．３５ （ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．９５－５．１２ （ｍ，２Ｈ），３．８９－３．９７ （ｍ，５Ｈ），３．８０－３．８２ （ｍ，１Ｈ），３．４３－３．４８ （ｍ，１Ｈ），２．９０－３．２０ （ｍ，２Ｈ），２．５３－２．７９ （ｍ，４Ｈ），２．１０－２．５０ （ｍ，５Ｈ），１．９３－２．１７ （ｍ，５Ｈ），１．５７－１．８９ （ｍ，３Ｈ），１．５０－１．５２ （ｍ，８Ｈ），１．１７－１．２４ （ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ８０８．７１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０９４７】

実施例１３３は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３１２】

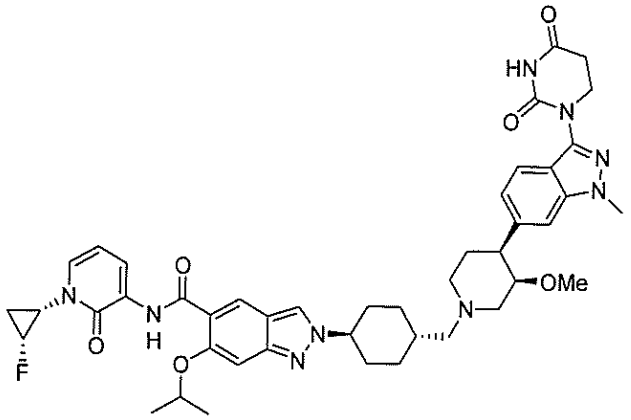


２－（（１Ｒ，４Ｓ）－４－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ：１１．８８ （ｂｒｓ， １Ｈ），１０．８９ （ｓ，２Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５８ （ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４５ （ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝６．４，０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５ （ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．００－４．９７（ｍ，２Ｈ），４．４４－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３１（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．９６（ｍ，４Ｈ），３．８３（ｂｒｓ，１Ｈ），３．５０－３．４６（ｍ，１Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝１０．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．６７－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．３２（ｍ，８Ｈ），２．２３－２．１９（ｍ，３Ｈ），２．０６－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．５０（ｍ，１０Ｈ），１．１５－１．１０（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳ＋）：ｍ／ｚ ８０７．６４ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０９４８】

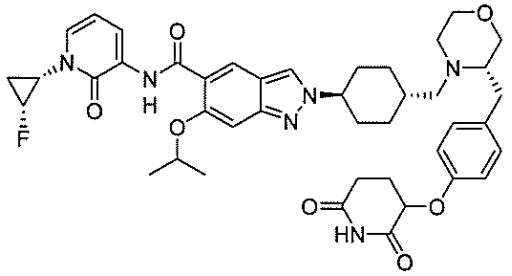
実施例１３４は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３１３】



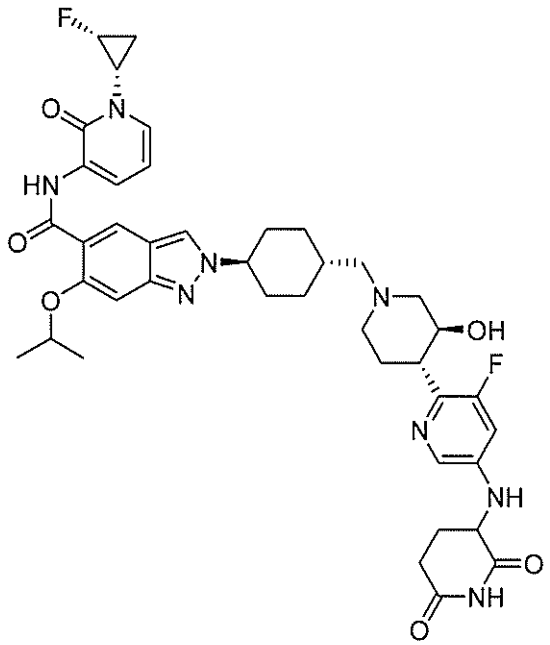
２－（（１Ｒ，４Ｓ）－４－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メトキシピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ－ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．８５（ｓ， １Ｈ），１０．５６ （ｓ，１Ｈ），８．９５（ｂｒ ｓ， １Ｈ），８．５９ （ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ， １Ｈ），８．５２ （ｄｄ，Ｊ＝ ７．６，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．２２ （ｓ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．１８－５．００（ｍ，２Ｈ），４．５８－４．４６ （ｍ，１Ｈ），３．９９－３．８８（ｍ，７Ｈ），３．４８－３．４３ （ｍ，２Ｈ），３．２４－３．１２（ｍ，７Ｈ），３．０４－２．９５ （ｍ，１Ｈ），２．７５（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．５４－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２０ （ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９５（ｍ，６Ｈ），１．５２－１．３２ （ｍ，１０Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳ－）：ｍ／ｚ ８２０．２５ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$

【０９４９】
実施例１３５は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。
【化３１４】



２－（（１Ｓ，４Ｓ）－４－（（（３Ｓ）－３－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）オキシ）ベンジル）モルホリノ）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．９２ （ｓ， １Ｈ），１０．８８ （ｓ，１Ｈ）， ８．５７－８．５１（ｍ， ３Ｈ），７．４０ （ｄ，Ｊ ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．２４（ｓ， １Ｈ），７．１２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８Ｈｚ， ２Ｈ），６．９４ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８Ｈｚ， ２Ｈ），６．３２ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２Ｈｚ， １Ｈ），５．１４－５．１３ （ｍ，１Ｈ）， ５．０１－４．９７（ｍ， ２Ｈ），４．５０－４．３０ （ｍ，１Ｈ）， ３．７２－３．６９（ｂｓ， ２Ｈ）， ３．５４－３．３８（ｍ， ２Ｈ），３．３２－３．２５ （ｍ，２Ｈ）， ２．８８（ｄ， Ｊ＝ ９．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．７１－２．５１ （ｍ，５Ｈ）， ２．２２－２．１２（ｍ， ６Ｈ），２．２０－２．０２ （ｍ，１Ｈ）， １．９３－１．８８（ｍ， ３Ｈ），１．６３－１．５０ （ｍ，９Ｈ）， １．４９－１．３３（ｍ， ２Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳ＋）：ｍ／ｚ ７６９．６８［Ｍ＋Ｈ］＋
【０９５０】
実施例１３６は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３１５】

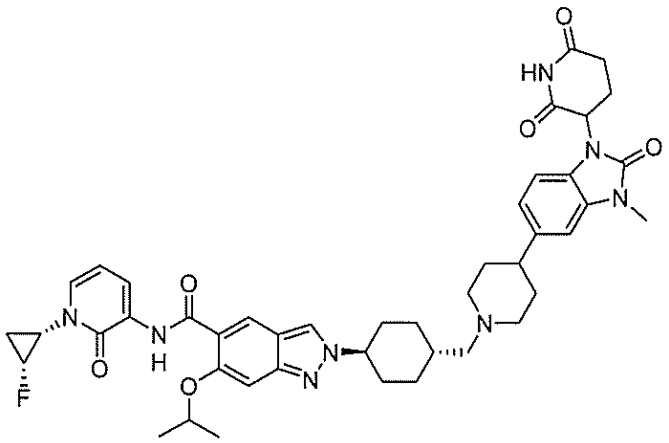


２－（（１Ｓ，４Ｓ）－４－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（５－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．９５（ｓ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），８．５０－８．５９（ｍ，３Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），６．３１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９７－５．００（ｍ，３Ｈ），４．４７－４．４８（ｍ，２Ｈ），４．１０－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．６０（ｍ，３Ｈ），２．９８－３．０９（ｍ，４Ｈ），２．７４－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．６８（ｍ，２Ｈ），１．９３－２．２１（ｍ，１０Ｈ），１．４５－１．５２（ｍ，８Ｈ），１．２６－１．２９（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ［ＥＳ＋］：ｍ／ｚ ７８７．６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０９５１】

実施例１３７は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３１６】

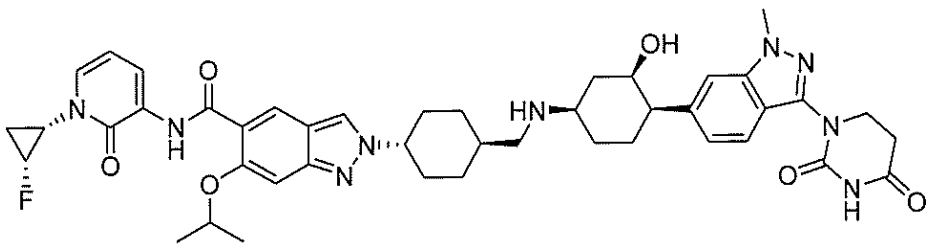


２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（１－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １１．１０（ｓ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．０４－７．０９（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３４－５．３９（ｍ，１Ｈ），５．０１－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｂｒｓ，１Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３５－３．４６（ｍ，４Ｈ），３．０２－３．１５（ｍ，４Ｈ），２．８７－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．５４－２．６８（ｍ，３Ｈ），２．２０－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．７５－２．１５（ｍ，１０Ｈ），１．３５－１．７０（ｍ，８Ｈ），１．２０－１．３４（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ ８０７．７７［Ｍ＋Ｈ］＋

【０９５２】

実施例１３８は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３１７】



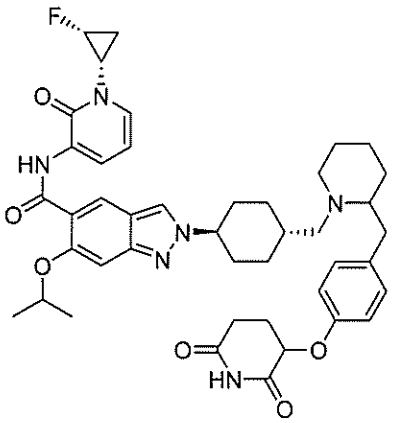
２－（（１Ｒ，４Ｓ）－４－（（（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．９８（ｓ，１Ｈ），１０．５５（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，２Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９４－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），６．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２３（ｓ，１Ｈ），５．０１－４．９６（ｍ，２Ｈ），４．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），４．１３（ｓ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．９７（ｍ，３Ｈ），２．７６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．２０（ｍ，５Ｈ），１．９７－１．９１（ｍ，５Ｈ），１．８８－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，６Ｈ），１．２９－１．２４（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ８２２．８８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９５３】

実施例１３９は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３１８】



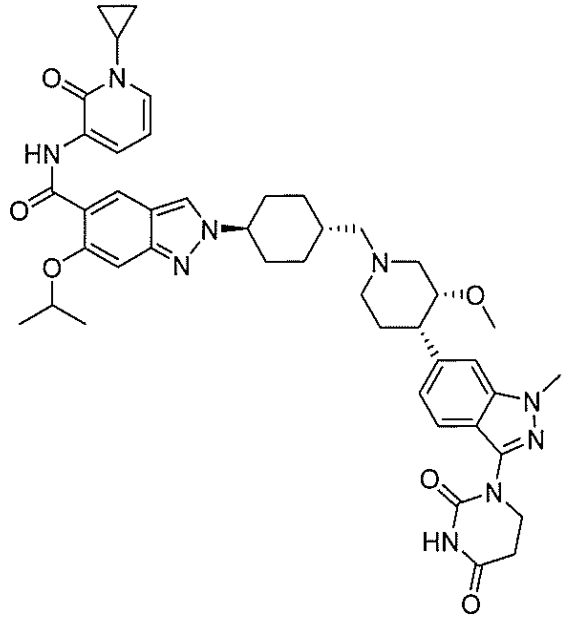
２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（（２－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）オキシ）ベンジル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．８８（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１３－４．９８（ｍ，３Ｈ），４．５６－４．５２（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．５４（ｍ，５Ｈ），２．３９－２．１４（ｍ，６Ｈ），２．１２－２．０９（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．４１（ｍ，１３Ｈ），１．４１－１．１０（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ７６６．９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９５４】

実施例１４０は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３１９】

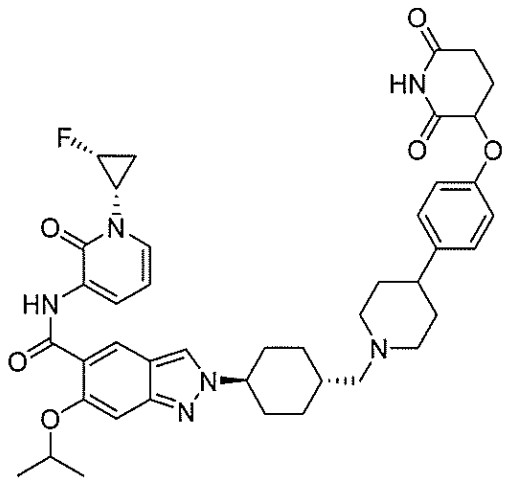


Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メトキシピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．８９（ｓ，１Ｈ），１０．５３（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），８．４８（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３８（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５４－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．３２（ｓ，１Ｈ），３．０６（ｓ，４Ｈ），２．８２－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２０－１．９２（ｍ，１１Ｈ），１．６４－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．１２－１．０２（ｍ，４Ｈ），０．９２－０．９０（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ８０４．７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０９５５】

実施例１４１は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３２０】

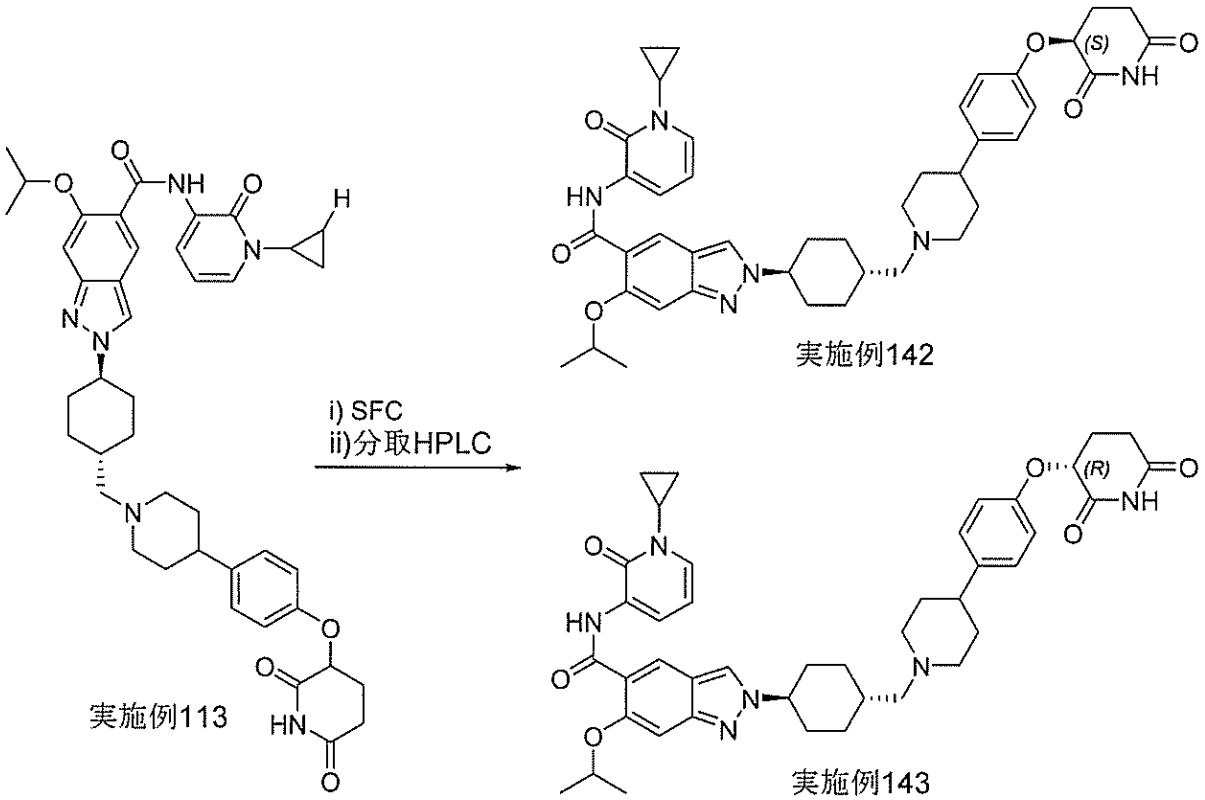


２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）オキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．９３（ｓ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．８８（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．１６（ｍ，３Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．３１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１５－４．９７（ｍ，３Ｈ），４．４９（ｂｒｓ，１Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３０－２．９５（ｍ，５Ｈ），２．７２－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．２２－２．１４（ｍ，４Ｈ），２．１０（ｂｒｓ，８Ｈ），１．７０－１．４０（ｍ，８Ｈ），１．３０－１．２４（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ ７５３．７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０９５６】

実施例１４２　Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（４－（４－（（（Ｓ）－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）オキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド、及び実施例１４３　Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（４－（４－（（（Ｒ）－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）オキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドの合成

【化３２１】



実施例１１３（０．２００ｇ）をＳＦＣによって分離して、単一の立体異性体を得た。ＳＦＣ分離方法が塩基性添加剤の使用を伴っていたため、ＳＦＣ分離中、グルタルイミド開環を回避するためにＴＦＡバッファー中に画分を収集した。両方の立体異性体の絶対配置は決定されなかった。ＳＦＣからの早い溶出ピーク（実施例１４２）をＳ異性体と任意に指定し、遅い溶出ピーク（実施例１４３）をＲ異性体と任意に指定した。ＳＦＣからの画分を分取ＨＰＬＣによってさらに精製して、トリフルオロ酢酸アンモニウム塩を除去した。

【０９５７】

分取ＳＦＣ条件：

カラム／寸法：Ｒ、Ｒ－ＷＨＥＬＫ－０１（３０×２５０）ｍｍ、５μ

％ＣＯ：５０％

％共溶媒：５０％（０．２％７Ｎメタノール性アンモニアＡＣＮ溶液：ＩＰＡ）（１：１）

全流量：１２０ｇ／分

背圧：００バール

温度：３０℃

ＵＶ：３３０ｎｍ

溶解性：ＭｅＯＨ＋ＴＨＦ＋ＡＣＮ

【０９５８】

分取ＨＰＬＣ条件：

カラム／寸法：ＳＵＮＦＩＲＥ　Ｃ１８（１９＊１５０、５ｕｍ）

移動相Ａ：０．０５％ＴＦＡ水溶液

移動相Ｂ：１００％ＡＣＮ

グラジエント（時間／％Ｂ）：０／１５、２／１５、１３／３９．２、１３．１／９８、１６／９８、１６．１／１５、１８／１５

流量：１７ｍｌ／分
溶解性：ＴＨＦ＋ＡＣＮ＋Ｈ２Ｏ

【０９５９】

実施例１４２：
ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７３５．７４［Ｍ＋Ｈ］＋
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．９３－１０．８９（ｍ，２Ｈ），８．８３（ｂｒｓ，１Ｈ），８．５９－８．５５（ｍ，２Ｈ），８．４８（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝７．０，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０９－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．２６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１９－５．１５（ｍ，１Ｈ），５．０１－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．５２（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．４６（ｍ，１Ｈ），２．９５－３．０５（ｍ，４Ｈ），２．７２－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．６２（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２２－２．１４（ｍ，４Ｈ），１．９７－１．９１（ｍ，９Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．３０－１．２４（ｍ，３Ｈ），１．０５－１．０４（ｍ，２Ｈ），０．９１－０．９０（ｍ，２Ｈ）．

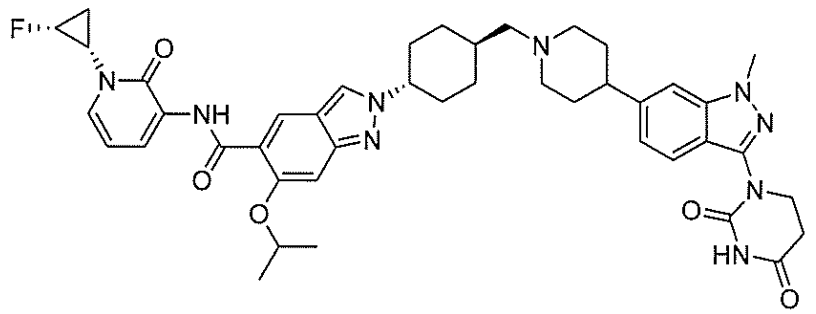
【０９６０】

実施例１４３：
ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７３５．７４［Ｍ＋Ｈ］＋
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．９３－１０．８９（ｍ，２Ｈ），８．８２（ｂｒｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝７．０，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．９６（ｍ，３Ｈ），６．２６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１９－５．１５（ｍ，１Ｈ），５．０１－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｂｒｓ，１Ｈ），３．６６－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．０６（ｂｒｓ，４Ｈ），２．７２－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．１４（ｍ，４Ｈ），２．１５－１．９１（ｍ，９Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．３０－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．０５－１．０４（ｍ，２Ｈ），０．９２－０．９０（ｍ，２Ｈ）．

【０９６１】

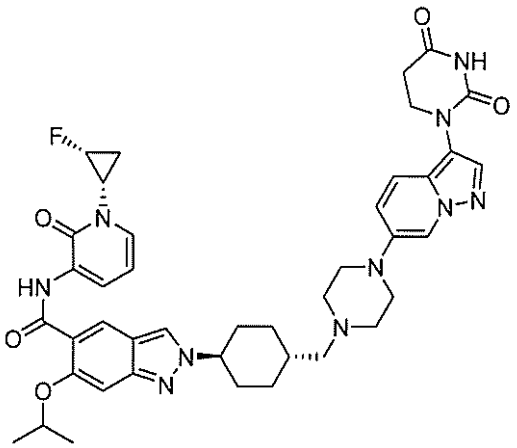
実施例１４４は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３２２】



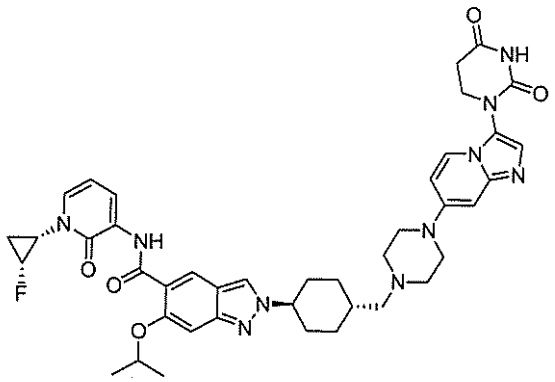
２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－

２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．９１（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｄｄ，Ｊ＝１８．２，７．４Ｈｚ，２Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．４４（ｓ，１Ｈ），３．９７－３．８９（ｍ，６Ｈ），３．４６（ｓ，１Ｈ），３．３３－３．０２（ｍ，２Ｈ），３．３３－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．０３（ｍ，４Ｈ），２．０３－１．５９（ｍ，１２Ｈ），１．５１（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．０Ｈｚ，７Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ７９２．６４［Ｍ＋Ｈ］＋
【０９６２】
実施例１４５は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。
【化３２３】



２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１０．９０（Ｓ，１Ｈ），１０．４０（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），６．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１３－４．９７（ｍ，２Ｈ），４．４６－４．４４（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４８－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．１２（ｍ，４Ｈ），２．７８－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．５０（ｍ，４Ｈ），２．２８－２．１２（ｍ，４Ｈ），２．０２－１．８９（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．４７（ｍ，９Ｈ），１．２１－１．１１（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ７７９．５７［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０９６３】
実施例１４６は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３２４】



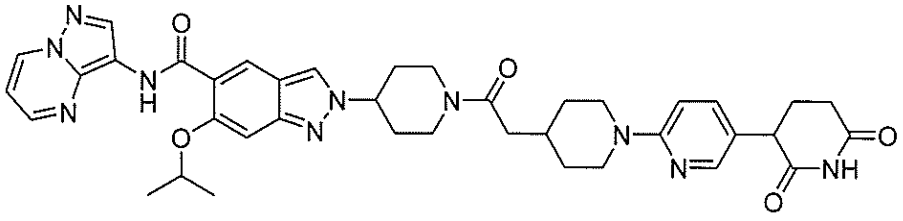
２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．６０（Ｓ，１Ｈ），１０．４０（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），６．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１４－４．９４（ｍ，２Ｈ），４．４６－４．４４（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４８－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．１２（ｍ，４Ｈ），２．７８－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．５０（ｍ，４Ｈ），２．２８－２．１２（ｍ，４Ｈ），２．０２－１．８９（ｍ，４Ｈ），１．７４－１．３９（ｍ，９Ｈ），１．２３－１．０８（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ　７７９．５７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０９６４】

実施例１４７は、実施例６２の合成に実質的に従って調製した。

【化３２５】



２－（１－（２－（１－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－６－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

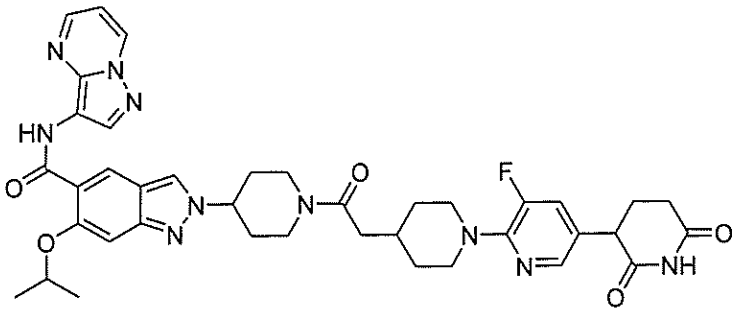
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ：１０．８０（ｓ，１Ｈ），１０．７５（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｑ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，２Ｈ），８．５３（ｑ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝２

．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｑ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｑ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｍ，１Ｈ），４．７６（ｍ，１Ｈ），４．５７（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｍ，２Ｈ），４．０９（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｍ，１Ｈ），３．２２（ｍ，１Ｈ），２．８０（ｍ，３Ｈ），２．６６（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｍ，３Ｈ），１．９６（ｍ，４Ｈ），１．７５（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｍ，６Ｈ），１．１９（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ７３３．１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９６５】

実施例１４８は、実施例６２の合成に実質的に従って調製した。

【化３２６】



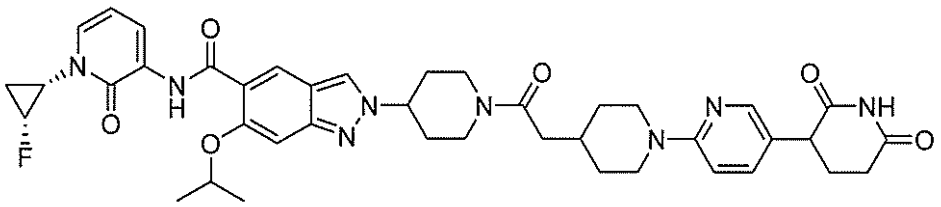
２－（１－（２－（１－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－６－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ：１０．８５（ｓ，１Ｈ），１０．７５（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｑ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，２Ｈ），８．５３（ｑ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｑ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｑ，１Ｈ），５．０４（ｍ，１Ｈ），４．７６（ｍ，１Ｈ），４．５７（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｍ，１Ｈ），２．８３（ｍ，４Ｈ），２．６９（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｍ，３Ｈ），１．９８（ｍ，４Ｈ），１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｍ，６Ｈ），１．３０（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ７５１．１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９６６】

実施例１４９は、実施例６２の合成に実質的に従って調製した。

【化３２７】



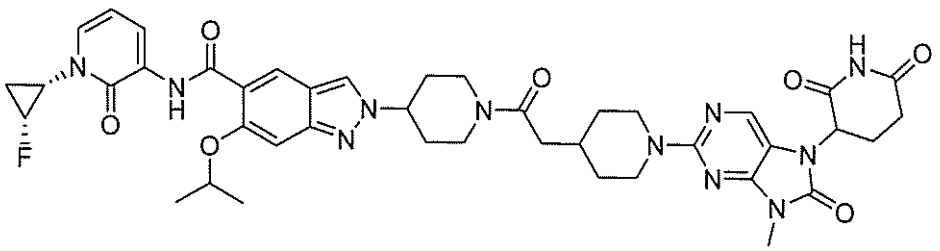
２－（１－（２－（１－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．８０（ｓ，１Ｈ），１０．７９（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，２Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．１７－４．９２（ｍ，２Ｈ），４．８３－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．３４－４．２６（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．７６－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．４９（ｍ，１Ｈ），３．３３（ｂｓ，１Ｈ），２．８４－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．３６（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１１（ｍ，３Ｈ），２．０４－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．８２－１．５６（ｍ，４Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，６Ｈ），１．４９－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．１４（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７６７．３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．．

【０９６７】

実施例１５０は、実施例６２の合成に実質的に従って調製した。

【化３２８】



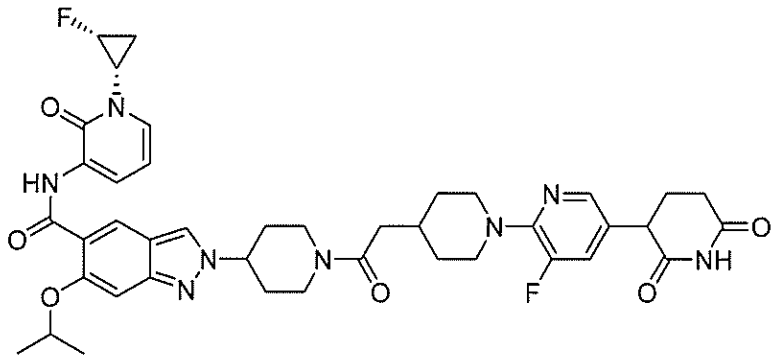
２－（１－（２－（１－（７－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－９－メチル－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １１．１１（ｓ，１Ｈ），１０．８７（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，２Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．３２－５．３４（ｍ，１Ｈ），５．０１－５．１８（ｍ，２Ｈ），４．７５（ｂｒｓ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝１２．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．９９－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．４５（ｍ，４Ｈ），２．５４－２．９４（ｍ，７Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．１６（ｂｒｓ，２Ｈ），２．０１－２．０７（ｍ，４Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝１１．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．５０－１．５２（ｍ，８Ｈ），１．１６－１．１９（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ８３８．３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．．

【０９６８】

実施例１５１は、実施例６２の合成に実質的に従って調製した。

【化３２９】



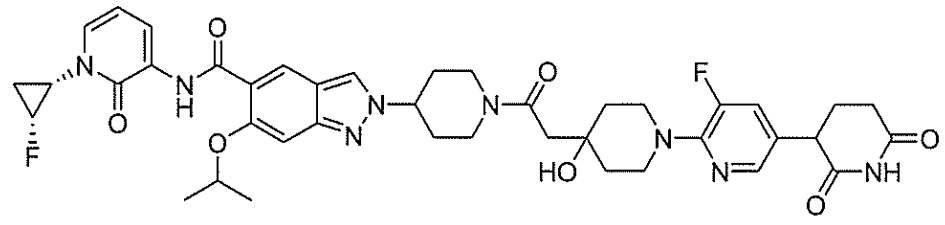
２－（１－（２－（１－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．８５（ｓ，２Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），８．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），６．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１８－４．９５（ｍ，２Ｈ），５．０－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．５１（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８４（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４３（ｓ，１Ｈ），３．２４（ｓ，１Ｈ），２．８９－２．７９（ｍ，４Ｈ），２．５５－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１９－２．１６（ｍ，３Ｈ），２．０１－１．９７（ｍ，４Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５２－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．３８（ｍ，７Ｈ），１．５０－１．３０（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７８５．１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９６９】

実施例１５２は、実施例６２の合成に実質的に従って調製した。

【化３３０】



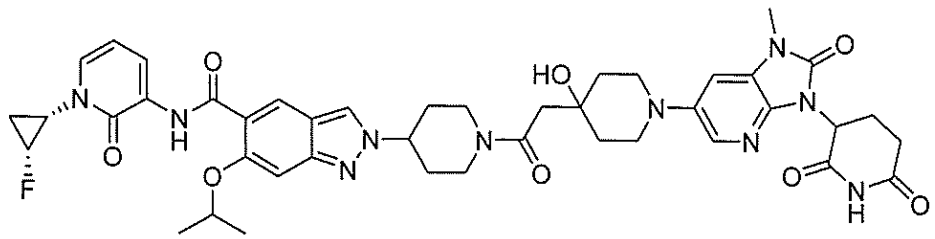
２－（１－（２－（１－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １１．１１（ｓ，１Ｈ），１０．８７（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３２－５．３４（ｍ，１Ｈ），５．０１－５．１８（ｍ，２Ｈ），４．７５（ｂｒｓ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９９－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．４５（ｍ，４Ｈ），２．５４－２．９４（ｍ，７Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１６（ｂｒｓ，２Ｈ），２．０１－２．０７（ｍ，４Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５０－１．５２（ｍ，８Ｈ），１．１６－１．１９（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ８３８．３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９７０】

実施例１５３（５２１６）は、実施例６２（５９１１）の合成に実質的に従って調製した。

【化３３１】



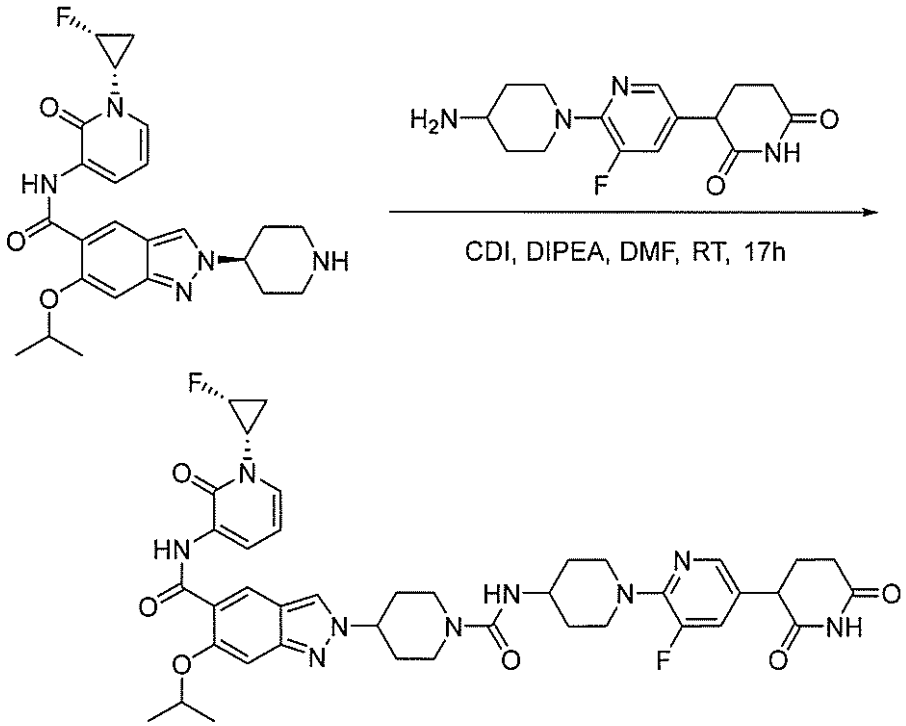
２－（１－（２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １１．０９（ｓ，１Ｈ），１０．８７（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ），８．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），６．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２８－５．３２（ｍ，１Ｈ），５．０１－４．９５（ｍ，３Ｈ），４．７７－４．７０（ｂｓ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４６－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３５（ｓ，５Ｈ），３．３２－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．０９（ｔ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．８１（ｍ，３Ｈ），２．６４－２．５１（ｍ，３Ｈ），２．１６－２．０２（ｍ，５Ｈ），１．７８－１．６９（ｍ，５Ｈ），１．５２－１．４５（ｍ，７Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ８５３．１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９７１】

実施例１５４　２－（１－（（１－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドの合成

【化３３２】



撹拌したＮ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２－（ピペリジン－４－イル）－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド（２００ｍｇ、３５２．４μｍｏｌ、ＴＦＡ塩）のＤＭＦ溶液（３ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（１３６．６４ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ、１８４．１５μＬ）を添加し、その後、ジ（イミダゾール－１－イル）メタノン（６８．５７ｍｇ、４２２．８８μｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。３－（６－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－フルオロピリジン－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１７７．７６ｍｇ、４２２．８８μｍｏｌ、ＴＦＡ塩）を添加し、反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物（３００ｍｇ）を得た。得られた粗製物を分取ＨＰＬＣによって精製して、２－（１－（（１－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド（実施例１５４）（５７．５ｍｇ、６８．１８μｍｏｌ、１９．３５％収率、ギ酸塩）をオフホワイトの固体として得た。

【０９７２】

分取ＨＰＬＣ条件：カラム／寸法：ＬＵＮＡ　ＯＭＥＧＡ　ＰＳ（１９＊２５０）；移動相Ａ：０．０５％ＦＡ水溶液；移動相Ｂ：１００％ＡＣＮ（Ｏｒｇ）；グラジエント（時間／％Ｂ）：０／１０、２／２５、１５．４５／６６、１５．６／９８、１８／９８、１８．１／１０、２０．５／１０；流量：１７ｍＬ／分；溶解性：アセトニトリル＋ＴＨＦ＋水

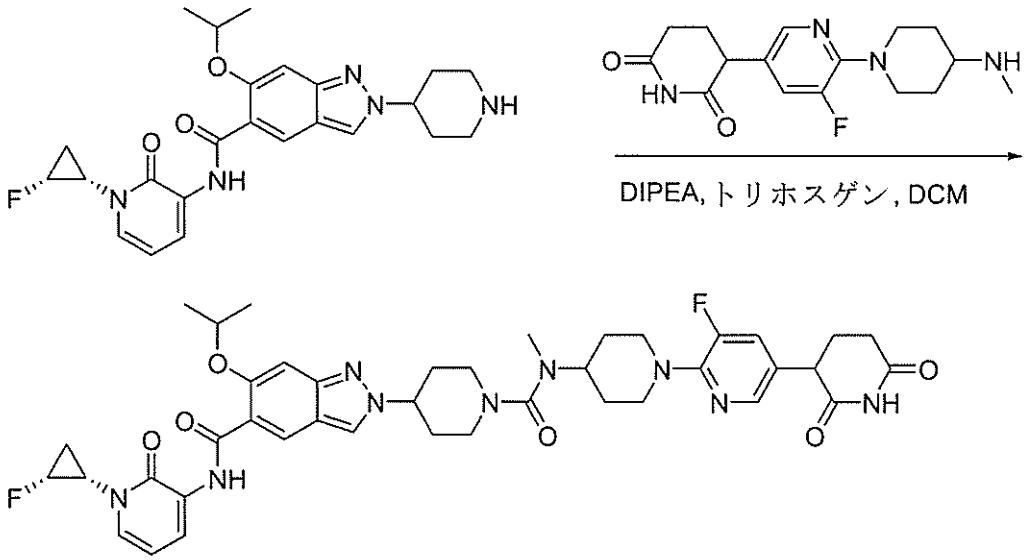
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．８９（ｓ，２Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），８．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），６．４０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈ

ｚ，１Ｈ），５．００－４．９７（ｍ，２Ｈ），４．７０－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９０－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．５２（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．６９（ｍ，４Ｈ），２．６７－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｓ，１Ｈ），２．３２（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０９－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．８１（ｍ，５Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，６Ｈ），１．３８－１．４４（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７８６．０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９７３】

実施例１５５　２－（１－（（１－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）（メチル）カルバモイル）ピペリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミドの合成

【化３３３】



第１の丸底フラスコ内で、撹拌した３－［５－フルオロ－６－［４－（メチルアミノ）－１－ピペリジル］－３－ピリジル］ピペリジン－２，６－ジオン（０．２０ｇ、４６０．４２μｍｏｌ、ＴＦＡ塩）のＤＣＭ溶液（３ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（１．１９ｇ、９．２１ｍｍｏｌ、１．６０ｍＬ）を－１０℃で添加した。冷たい反応混合物に、トリホスゲン（１５０．２９ｍｇ、５０６．４６μｍｏｌ）を－１０℃で添加し、反応混合物を室温まで温め、４時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）及びブライン溶液（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、アシル中間体を得た。

【０９７４】

第２の丸底フラスコ内で、撹拌した６－イソプロポキシ－Ｎ－［２－オキソ－１－［ｒａｃ－（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］－２－（４－ピペリジル）インダゾール－５－カルボキサミド（２０８．８０ｍｇ、４２６．１６μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）のＤＣＭ溶液（３ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（１．１９ｇ、９．２１ｍｍｏｌ、１．６０ｍＬ）を－１０℃で添加し、反応混合物を同じ温度で１０分間撹拌した。この反応混合物を－１０℃で第１の丸底フラスコ内のアシル中間体に滴加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、２－［１－［［１－［５－（２，６－ジオ

キソ－３－ピペリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］－メチル－カルバモイル］－４－ピペリジル］－６－イソプロポキシ－Ｎ－［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］インダゾール－５－カルボキサミド（実施例１５５）（６５ｍｇ、７９．４０μｍｏｌ、１７．２５％収率）をオフホワイトの固体として得た。

【０９７５】

分取ＨＰＬＣ条件：

カラム／寸法：Ｘ－ＳＥＬＥＣＴ　Ｃ１８（１９＊２５０、５ｕｍ）

移動相Ａ：０．１％ＦＡ水溶液

移動相Ｂ：アセトニトリル

グラジエント（時間／％Ｂ）：０／４０、１／４０、９．２７／５８．４、９．３５／１００、１３／１００、１３．１０／４０、１５／４０。

流量：１７ｍｌ／分

溶解性：ＡＣＮ＋ＴＨＦ

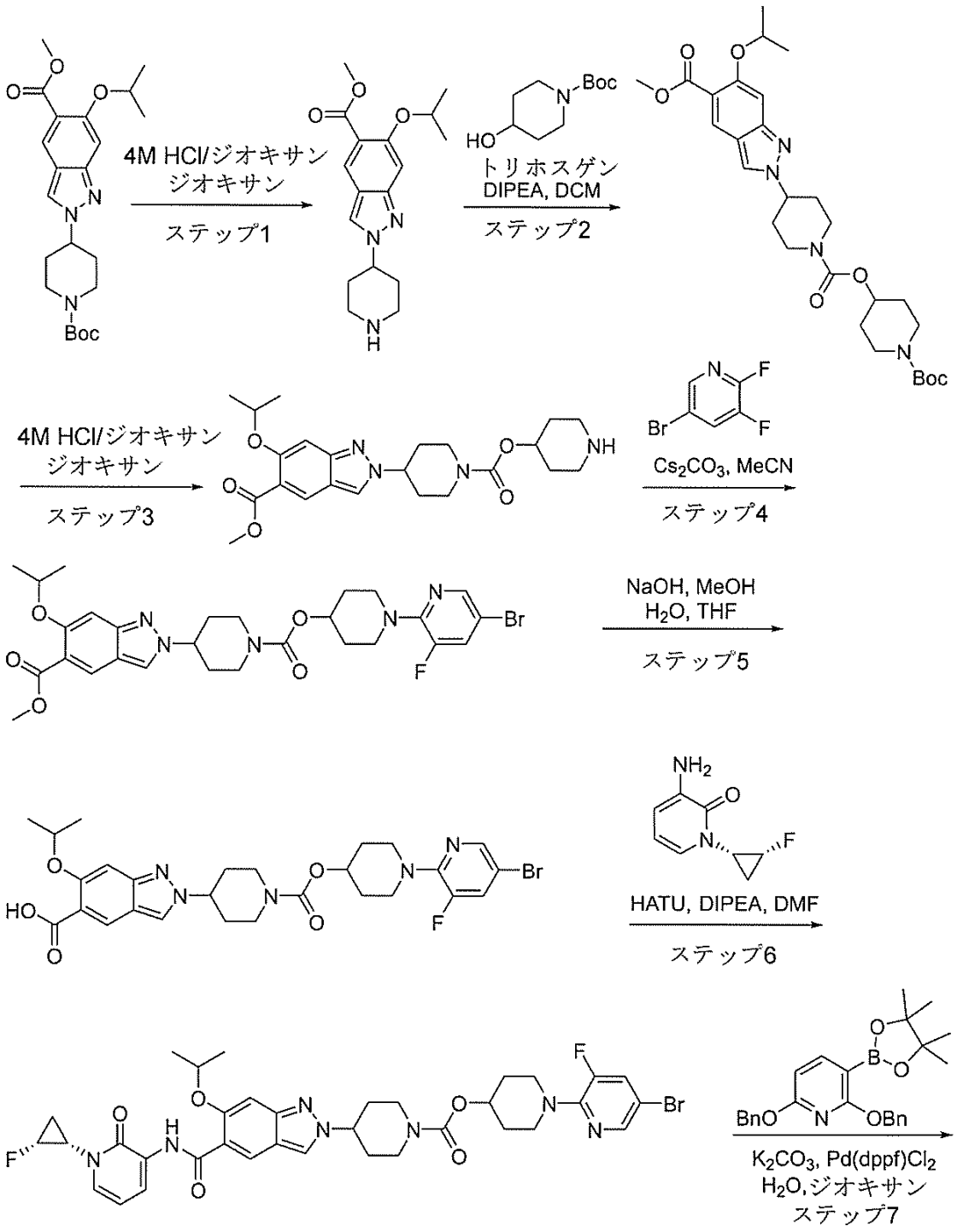
ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ８００．６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．８６（ｓ，２Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），８．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），６．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－４．９７（ｍ，２Ｈ），４．６４－４．５８（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８７－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．４６－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．３２－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８７（ｍ，４Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．５６－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０６（ｍ，４Ｈ），１．７２－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．５０（ｍ，３Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．４７－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．１０－０．９１（ｍ，２Ｈ）．

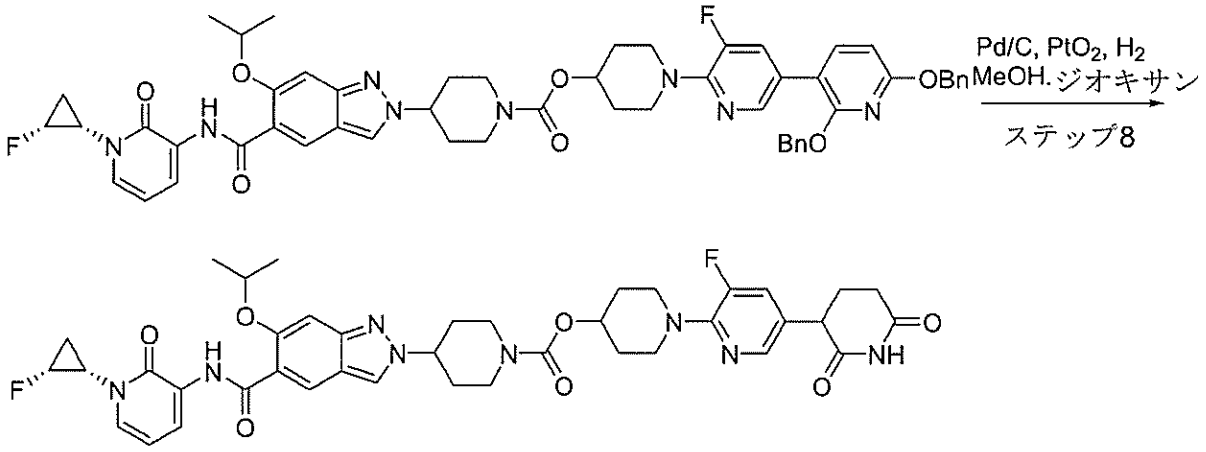
【０９７６】

実施例１５６　１－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル４－（５－（（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルバモイル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【化３３４－１】


4M HCl/ジオキサン
ジオキサン
ステップ1
トリホスゲン
DIPEA, DCM
ステップ2
4M HCl/ジオキサン
ジオキサン
ステップ3
Cs2CO3, MeCN
ステップ4
NaOH, MeOH
H2O, THF
ステップ5
HATU, DIPEA, DMF
ステップ6
K2CO3, Pd(dppf)Cl2
H2O,ジオキサン
ステップ7

【化３３４－２】



【０９７７】

ステップ１：

メチル２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキシレート（２０ｇ、４７．９０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（２０ｍＬ）に、４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（２０ｍＬ）を０℃で添加し、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮することで粗生成物が得られ、これをジエチルエーテル（２００ｍＬ）で粉砕して、メチル６－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）インダゾール－５－カルボキシレート（１６．５ｇ、４５．９０ｍｍｏｌ、９５．８２％収率、ＨＣｌ塩）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ　３１８．３５［Ｍ＋Ｈ］＋

【０９７８】

ステップ２：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（６ｇ、２９．８１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（５０ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（６．９４ｇ、５３．６６ｍｍｏｌ、９．３５ｍＬ）を添加し、３０分間撹拌した。次いで、トリホスゲン（５．３１ｇ、１７．８９ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、同じ温度で２時間撹拌した。別個のフラスコ内で、メチル６－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）インダゾール－５－カルボキシレート（１０．５５ｇ、２９．８１ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を含むＤＣＭ（１００ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（９．６３ｇ、７４．５３ｍｍｏｌ、１２．９８ｍＬ）を添加し、１時間撹拌した後、上記溶液を０℃でゆっくりと添加し、室温で４時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させることで粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー（２３０～４００メッシュシリカ、４０～５０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、メチル２－［１－［（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）オキシカルボニル］－４－ピペリジル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキシレート（５．６ｇ、７．６３ｍｍｏｌ、２５．５９％収率）を淡黄色のゴムとして得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ　５４５．３０［Ｍ＋Ｈ］＋

【０９７９】

ステップ３：

メチル２－［１－［（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）オキシカルボニル］－４－ピペリジル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキシレート（１５０ｍｇ、２７５．４１μｍｏｌ）のジオキサン溶液（３ｍＬ）に、４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（３ｍＬ）を０℃で添加し、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮することで粗生成物が得られ、これをジエチルエーテル（５０ｍＬ）で粉砕して、メチル６－イソプロポキシ－２－［１－（４－ピペリジルオキシカル

ボニル）－４－ピペリジル］インダゾール－５－カルボキシレート（８０ｍｇ、１６２．３５μｍｏｌ、５８．９５％収率、ＨＣｌ塩）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４４５．５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９８０】

ステップ４：

撹拌したメチル６－イソプロポキシ－２－［１－（４－ピペリジルオキシカルボニル）－４－ピペリジル］インダゾール－５－カルボキシレート（３１０ｍｇ、６４４．５１μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）のＭｅＣＮ溶液（８ｍＬ）に、炭酸セシウム（６２９．９８ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１０分間撹拌した。この反応混合物に、５－ブロモ－２，３－ジフルオロ－ピリジン（１５０．０２ｍｇ、７７３．４２μｍｏｌ）を添加し、８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を氷冷水（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を圧力下で還元して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（２３０～４００メッシュシリカ、２５～３０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、メチル２－［１－［［１－（５－ブロモ－３－フルオロ－２－ピリジル）－４－ピペリジル］オキシカルボニル］－４－ピペリジル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキシレート（１７６ｍｇ、２４３．７３μｍｏｌ、３７．８２％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ６１８．５８，６２０．５６［Ｍ，Ｍ＋２］$^+$

【０９８１】

ステップ５：

撹拌したメチル２－［１－［［１－（５－ブロモ－３－フルオロ－２－ピリジル）－４－ピペリジル］オキシカルボニル］－４－ピペリジル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボキシレート（１．５ｇ、２．４３ｍｍｏｌ）を含むメタノール（６０ｍＬ）、水（３０ｍＬ）、ＴＨＦ（３０ｍＬ）の溶液に、水酸化ナトリウム（１９４．０１ｍｇ、４．８５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を真空中で濃縮し、水（２０ｍＬ）でクエンチし、ジエチルエーテル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮することで、２－［１－［［１－（５－ブロモ－３－フルオロ－２－ピリジル）－４－ピペリジル］オキシカルボニル］－４－ピペリジル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボン酸（１．１ｇ、１．６９ｍｍｏｌ、６９．７８％収率）がオフホワイトの固体として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ６０４．３９，６０６．４０［Ｍ，Ｍ＋２］$^+$

【０９８２】

ステップ６：

撹拌した２－［１－［［１－（５－ブロモ－３－フルオロ－２－ピリジル）－４－ピペリジル］オキシカルボニル］－４－ピペリジル］－６－イソプロポキシ－インダゾール－５－カルボン酸（０．２５０ｇ、４１３．５９μｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３．０ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（１０６．９１ｍｇ、８２７．１８μｍｏｌ、１４４．０８μＬ）を添加し、その後、３－アミノ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］ピリジン－２－オン（８４．６３ｍｇ、４１３．５９μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）及びＨＡＴＵ（３１４．５２ｍｇ、８２７．１８μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を氷冷水（５０ｍＬ）で希釈し、固体を濾去することで粗製物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー（２３０～４００メッシュシリカゲル、０～８０％酢酸エチル／ｐｅｔエーテルの溶離剤）によって精製して、［１－（５－ブロモ－３－フルオロ－２－ピリジル）－４－ピペリジル］４－［６－イソプロポキシ－５－［［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］カルバモイル］インダゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．４００ｇ、３９５．３３μｍｏｌ、３１．８６％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ７５５．６７［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$

【０９８３】

ステップ７：
撹拌した［１－（５－ブロモ－３－フルオロ－２－ピリジル）－４－ピペリジル］４－［６－イソプロポキシ－５－［［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］カルバモイル］インダゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、６６．２６μｍｏｌ）及び２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（８２．９５ｍｇ、１９８．７８μｍｏｌ）を含む水（１ｍＬ）及びジオキサン（３ｍＬ）の溶液に、炭酸カリウム（２７．４７ｍｇ、１９８．７８μｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンで１０分間脱気し、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２．４２ｍｇ、３．３１μｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンでさらに５分間脱気し、反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。所望の化合物が、［１－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］４－［６－イソプロポキシ－５－［［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］カルバモイル］インダゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、２２．２８μｍｏｌ、３３．６２％収率）として確認された。

【０９８４】

ステップ８：
撹拌した［１－［５－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］４－［６－イソプロポキシ－５－［［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］カルバモイル］インダゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、２０７．２４μｍｏｌ）を含むメタノール（１．５ｍＬ）及びジオキサン（３．５ｍＬ）の溶液に、パラジウム炭素（０．１００ｇ、９３９．６７μｍｏｌ）及びPtO_2（０．１００ｇ、４４０．３７μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で４８時間にわたり、１５０ｐｓｉ圧力の水素雰囲気下で撹拌した。反応完了次第、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、１０％のメタノールを含むＤＣＭ（１００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を分取ＨＰＬＣによって精製して、［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］４－［６－イソプロポキシ－５－［［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］カルバモイル］インダゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（実施例１５６）（１２．４４ｍｇ、１３．５２μｍｏｌ、６．５２％収率、ＴＦＡ塩）を褐色の固体として得た。

【０９８５】

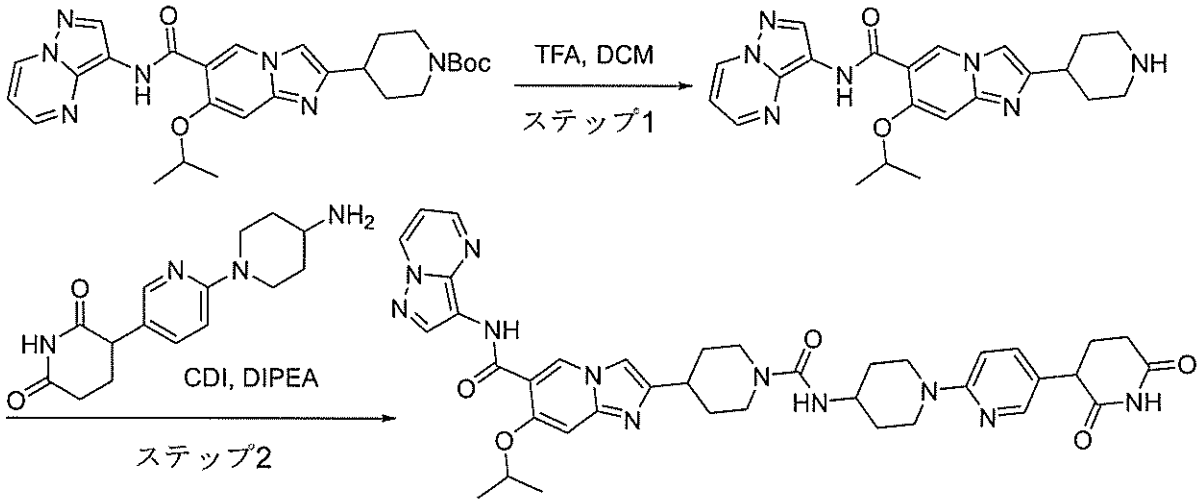
分取ＨＰＬＣ条件：
カラム／寸法：ＬＵＮＡ　Ｃ１８
移動相Ａ：０．１％ＴＦＡ水溶液
移動相Ｂ：１００％アセトニトリル
グラジエント（時間／％Ｂ）：０／２０、２／２０、６／４６、１５．２５／４６、１５．２６／１００、２４／１００、２４．０１／２０、２７／２０
流量：１８ｍｌ／分
溶解性：アセトニトリル＋ＴＨＦ＋水
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．８６（ｓ，１Ｈ），１０．８３（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．２１－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１８－５．００（ｍ，２Ｈ），４．８６（ｂｒｓ，１Ｈ），４．１８－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．１８－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５８（ｍ，２Ｈ），

２．３３－１．９７（ｍ，８Ｈ），１．７１－１．５０（ｍ，１０Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ７８７．１１［Ｍ＋Ｈ］＋

【０９８６】

実施例１５７　２－［１－［［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］－４－ピペリジル］カルバモイル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの合成

【化３３５】



【０９８７】

ステップ１：

撹拌したｔｅｒｔ－ブチル４－［７－イソプロポキシ－６－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イルカルバモイル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１２．７ｇ、２４．４４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１２７ｍＬ）に、ＴＦＡ（３８．９９ｇ、３４１．９５ｍｍｏｌ、２６．３４ｍＬ）を０℃で添加した。反応混合物を室温まで温め、１６時間撹拌した。出発材料が消費された後、溶媒を除去することで残渣が得られ、これをジエチルエーテルで粉砕して、固体沈殿物を得た。ジエチルエーテル層をデカントし、固体を乾燥させ、ＴＨＦ（１００ｍＬ）中で３０分間撹拌した。次いでこの固体を濾過し、乾燥させて、７－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１２ｇ、２１．１０ｍｍｏｌ、８６．３３％収率、トリフルオロ酢酸塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ４２０．３３［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９８８】

ステップ２：

撹拌した３－［６－（４－アミノ－１－ピペリジル）－３－ピリジル］ピペリジン－２，６－ジオン（０．２ｇ、６９３．６２μｍｏｌ）を含むＴＨＦ（１ｍＬ）及びＤＭＦ（１ｍＬ）及びＤＣＭ（１ｍＬ）の混合溶液に、カルボニルジイミダゾール（１３４．９６ｍｇ、８３２．３４μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２６８．９３ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ、３６２．４４μＬ）を添加し、反応混合物を１０分間撹拌した。化合物７－イソプロポキシ－２－（４－ピペリジル）－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１４８．０２ｍｇ、２７７．４５μｍｏｌ、ＴＦＡ塩）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を水（５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗製

物を分取ＨＰＬＣによって精製して、２－［１－［［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－２－ピリジル］－４－ピペリジル］カルバモイル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（実施例１５７）（０．０４２ｇ、５２．８２μｍｏｌ、７．６２％収率、ギ酸塩）を得た。

【０９８９】

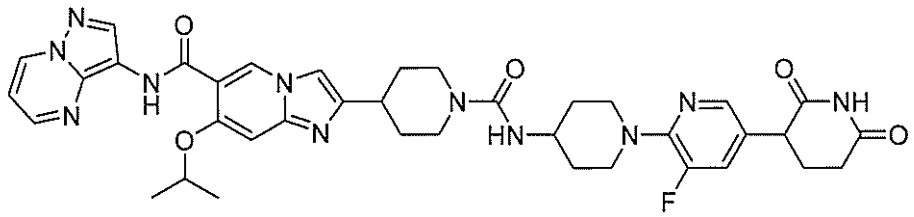
分取ＨＰＬＣ条件：カラム／寸法：Ｘ　ＢＩＲＤＧＥ　Ｃ１８（１９＊２５０）ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：５ｍＭ　ＡＡ水溶液；移動相Ｂ：アセトニトリル；グラジエント（時間／％Ｂ）：０／２０、２／２０、１５／５２．２、１５．１／９８、１８／９８、１８．１／２０、２１／２０；流量：１７ｍｌ／分；溶解性：ＡＣＮ＋水。

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．８０（ｓ，１Ｈ），１０．５１（ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ），９．０９（ｑ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｑ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｑ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｑ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．２５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｑ，１Ｈ），２．８３（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｍ１Ｈ），２．１８（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｓ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７３４．１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９９０】

実施例１５８は、実施例１５７の合成に実質的に従って調製した。

【化３３６】



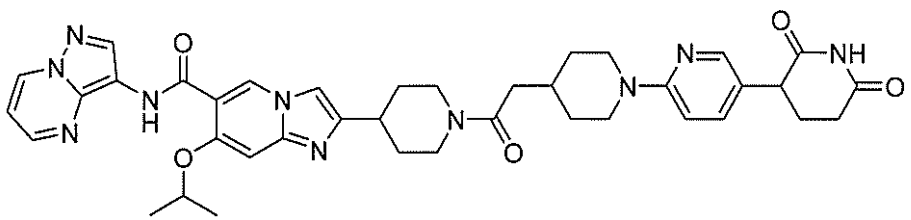
２－（１－（（１－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－イル）－７－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．８５（ｓ，１Ｈ），１０．５１（ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ），９．０９（ｑ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｍ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｑ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｑ，１Ｈ），６．２８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｍ，１Ｈ），４．００（ｑ，１Ｈ），３．８４（ｑ，１Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８６（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．２４（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７５２．３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９９１】

実施例１５９は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化３３７】

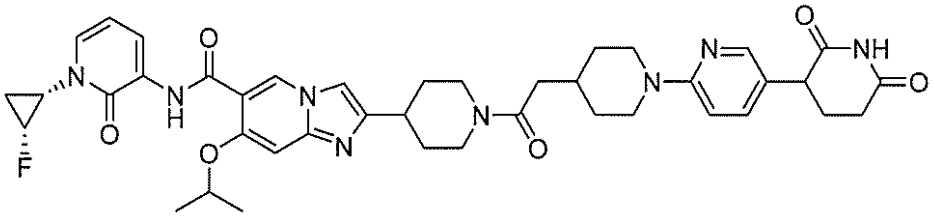


２－（１－（２－（１－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－７－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ：１３．８８（ｓ，１Ｈ），１０．８２（ｓ，１Ｈ），１０．５０（ｓ，１Ｈ），９．３０（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｑ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｑ，１Ｈ），７．９３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｑ，１Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），５．１３（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｍ，２Ｈ），４．０３（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｍ，３Ｈ），２．３２（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．７６（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｍ，８Ｈ），１．２０（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７３３．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９９２】

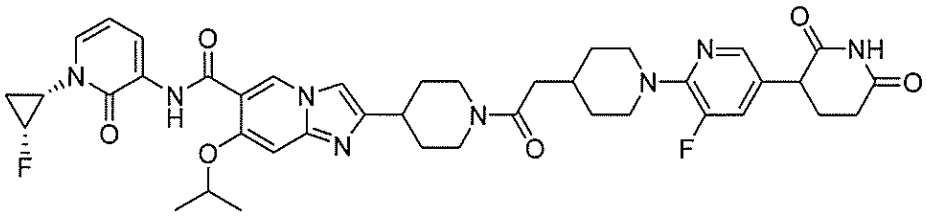
実施例１６０は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化３３８】

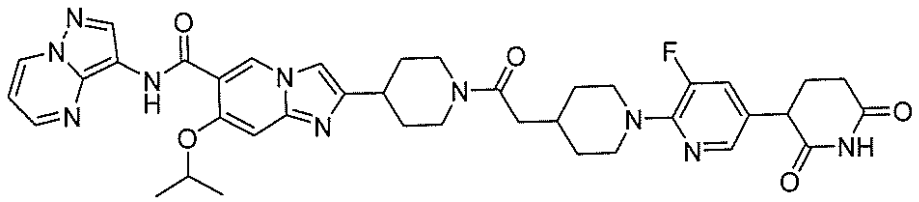


２－（１－（２－（１－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ：１０．７６（ｍ，２Ｈ），９．２０（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｑ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｑ，１Ｈ），７．３６（ｑ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．３４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｍ，２Ｈ），４．４６（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｍ，１Ｈ），２．９３（ｍ，１Ｈ），２．７２（ｍ，４Ｈ），２．５４（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｍ，４Ｈ），１．７１－１．２４（ｍ，１４Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７６７．７３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９９３】
実施例１６１は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。
【化３３９】

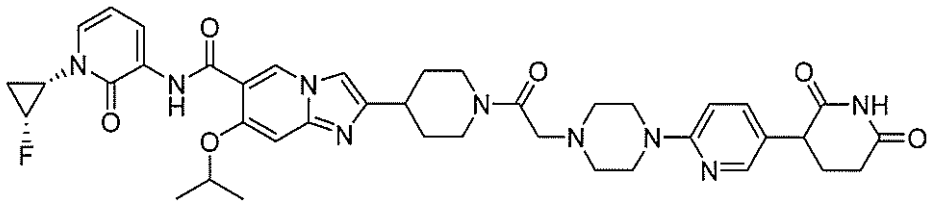


２－（１－（２－（１－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．８５ （ｓ，１Ｈ），１０．７４ （ｓ，１Ｈ），９．１７ （ｓ，１Ｈ），８．５１ （ｍ，１Ｈ），７．８６ （ｓ，１Ｈ），７．７４ （ｓ，１Ｈ），７．４２ （ｍ，１Ｈ），７．１６ （ｓ，１Ｈ），６．３４ （ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．０５ （ｍ，２Ｈ），４．４６ （ｍ，１Ｈ），３．９１ （ｍ，４Ｈ），３．４６ （ｍ，１Ｈ），３．１８ （ｍ，１Ｈ），２．８０－２．５４ （ｍ，６Ｈ），２．２７ （ｍ，３Ｈ），２．００ （ｍ，４Ｈ），１．７５ （ｍ，２Ｈ），１．５５ （ｍ，１１Ｈ），１．２９ （ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{-}$）：ｍ／ｚ７８３ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．
【０９９４】
実施例１６２は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。
【化３４０】

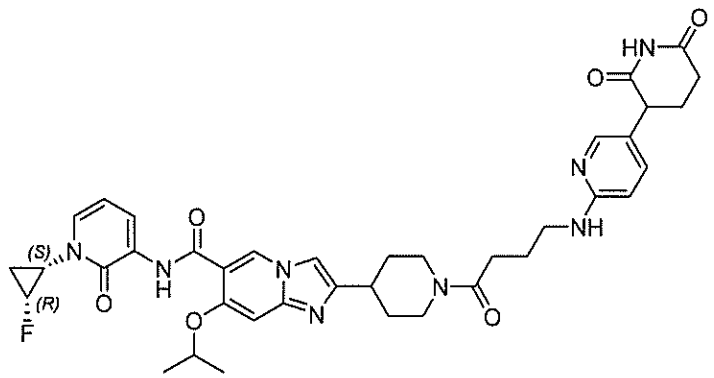


２－（１－（２－（１－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－７－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ （４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ：１０．８４（ｓ，１Ｈ），１０．５１ （ｓ，１Ｈ），９．１９（ｓ，１Ｈ），９．０９ （ｑ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．５４ （ｑ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．８６ （ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．４２ （ｑ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．０６ （ｑ，１Ｈ），５．０５（ｍ，１Ｈ），４．４６ （ｍ，１Ｈ），３．９１（ｍ，４Ｈ），３．１７ （ｍ，１Ｈ），２．８１（ｍ，５Ｈ），２．５５ （ｍ，２Ｈ），２．２７（ｍ，３Ｈ），１．９９（ｍ，４Ｈ），１．７６ （ｍ，２Ｈ），１．５４（ｍ，６Ｈ），１．２９ （ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７５１．７３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９９５】
実施例１６３は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。
【化３４１】



２－（１－（２－（４－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ： １０．８０（ｓ， １Ｈ），１０．７４ （ｓ，１Ｈ）， ９．１７（ｓ， １Ｈ），８．４７ （ｑ，１Ｈ）， ７．９５（ｄ， Ｊ ＝２．３ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．７４（ｓ， １Ｈ），７．４１ （ｍ，２Ｈ）， ７．１６（ｓ， １Ｈ），６．８１ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８Ｈｚ， １Ｈ），６．３３ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２Ｈｚ， １Ｈ），５．０５ （ｍ，２Ｈ）， ４．４１（ｄ， Ｊ ＝１２．６ Ｈｚ，１Ｈ）， ４．１６（ｄ， Ｊ ＝１２．４ Ｈｚ，１Ｈ）， ３．７４（ｑ， １Ｈ），３．４５ （ｄ，Ｊ ＝ １２．７Ｈｚ， ６Ｈ），３．１３ （ｑ，２Ｈ）， ２．９４（ｓ，１Ｈ），２．７０ （ｍ，２Ｈ）， ２．４９（ｓ， ３Ｈ），２．１４ （ｍ，１Ｈ），１．９７（ｍ， ３Ｈ），１．６６ （ｓ，２Ｈ）， １．５１（ｍ， １０Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）： ｍ／ｚ ７６８．２２ ［Ｍ ＋ Ｈ］＋
【０９９６】
実施例１６４は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。
【化３４２】



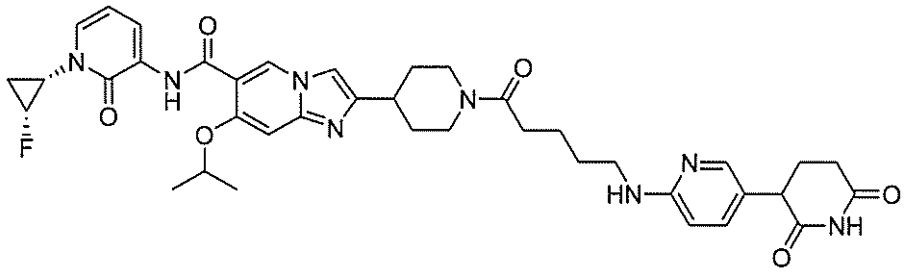
２－（１－（４－（（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ： １０．７４ （ｄ， ２Ｈ）， ９．１７ （ｓ， １Ｈ）， ８．４８－８．４６ （ｄｄ， Ｊ＝２， ７．６Ｈｚ， １Ｈ），７．７８ （ｄ， Ｊ＝２Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７２ （ｓ， １Ｈ）， ７．４３ （ｄ， Ｊ

＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），６．４７（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０３－５．０１（ｍ，２Ｈ），４．４４（ｄ，１Ｈ），３．９２（ｄ，１Ｈ），３．６５－３．６１（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１２Ｈｚ，１Ｈ），３．４６－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，３Ｈ），２．９０（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．１８－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．７７－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．４２（ｍ，１０Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ：７２７．６１（Ｍ＋Ｈ）＋

【０９９７】

実施例１６５は、実施例６８の合成に実質的に従って調製した。

【化３４３】



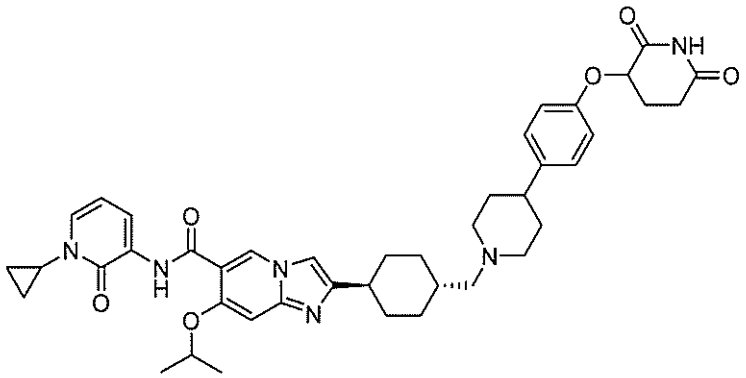
２－（１－（５－（（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）ペンタノイル）ピペリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．７４（ｄ，２Ｈ），９．１７（ｓ，１Ｈ），８．４８－８．４６（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），６．４５－６．４０（ｍ，２Ｈ），６．３３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０１（ｍ，２Ｈ），４．４４（ｄ，１Ｈ），３．９２（ｄ，１Ｈ），３．６６－３．６１（ｄｄ，Ｊ＝５，１１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４６－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１５（ｍ，３Ｈ），２．９０（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．４９－３２（ｍ，４Ｈ），２．１９－１．９５（ｍ，４Ｈ），１．６７（ｓ，３Ｈ），１．６５－１．４２（ｍ，１０Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ＋）：ｍ／ｚ ７４１．２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０９９８】

実施例１６６は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３４４】

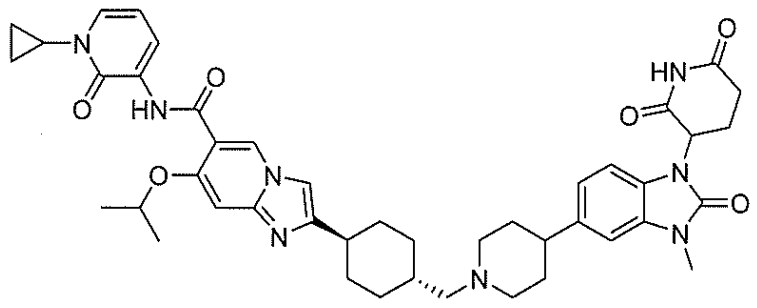


Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４－（４－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）オキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ：１０．９１（ｓ，１Ｈ），１０．７６（ｓ，１Ｈ），９．１７（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝３０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｑ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｍ，３Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．２７（ｍ，１Ｈ），５．１５（ｍ，１Ｈ），５．０３（ｍ，１Ｈ），３．４９（ｍ，１Ｈ），３．１１（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｍ，６Ｈ），２．５９（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｍ，５Ｈ），１．９１（ｄ，２Ｈ），１．７２（ｍ，５Ｈ），１．５２（ｍ，８Ｈ），１．０５（ｍ，３Ｈ），０．９０（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７３５．５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９９】

実施例１６７は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３４５】



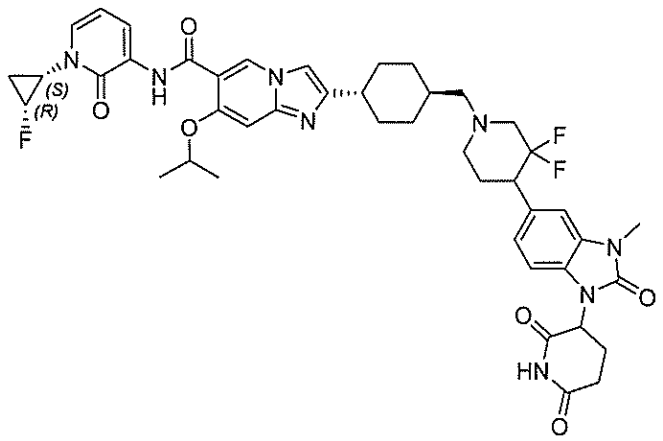
Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４－（１－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ：１１．１０（ｓ，１Ｈ），１０．６８（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．８６（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），７．２１－７．００（ｍ，３Ｈ），６．３２（ｔ，Ｊ＝７．

２Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｍ，１Ｈ），５．１８（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｍ，２Ｈ），３．５０（ｍ，１Ｈ），３．３５（ｍ，３Ｈ），２．８９（ｍ，９Ｈ），２．１４－１．７９（ｍ，１１Ｈ），１．５２（ｍ，７Ｈ），１．２１（ｍ，１Ｈ），１．０５（ｍ，２Ｈ），０．９１（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ７８９．５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０００】

実施例１６８は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３４６】



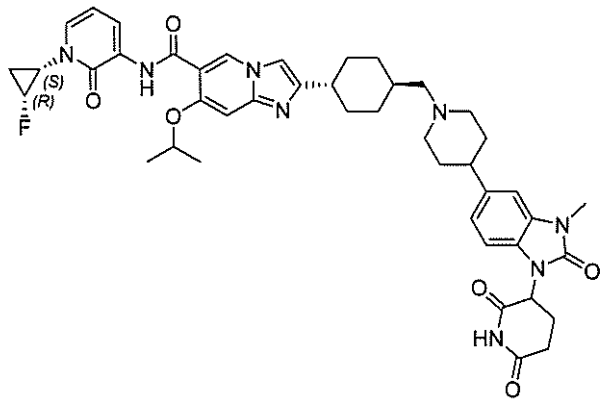
２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（１－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ：１１．１０（ｓ，１Ｈ），１０．７５（ｓ，１Ｈ），９．１７（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｍ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．０７（ｍ，４Ｈ），６．３４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｍ，１Ｈ），５．０５（ｍ，２Ｈ），３．４６（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｍ，４Ｈ），２．９３（ｍ，２Ｈ），２．６６（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｍ，３Ｈ），２．０５（ｍ，４Ｈ），１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｍ，４Ｈ）１．４５（ｍ，９Ｈ），１．０４（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ８４３．７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１００１】

実施例１６９は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３４７】

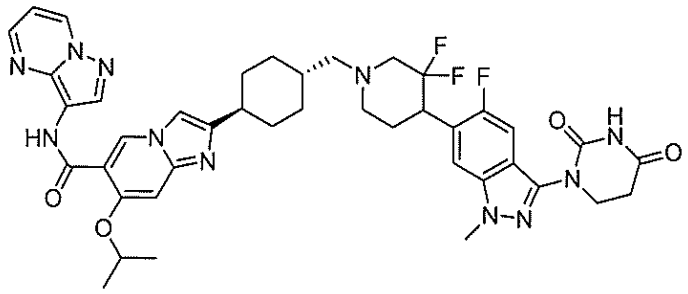


２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（１－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ：１１．１０（ｓ，１Ｈ），１０．６３（ｓ，１Ｈ），９．４７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝２１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｍ，１Ｈ），６．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｍ，１Ｈ），５．１０（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｍ，２Ｈ），３．４７（ｍ，１Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），３．０５（ｍ，４Ｈ），２．８９（ｍ，３Ｈ），２．６９（ｍ，２Ｈ），２．１４－１．９（ｍ，１０Ｈ），１．７０－１．５７（ｍ，９Ｈ），１．４９－１．２２（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ８０７．４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１００２】

実施例１７０は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３４８】



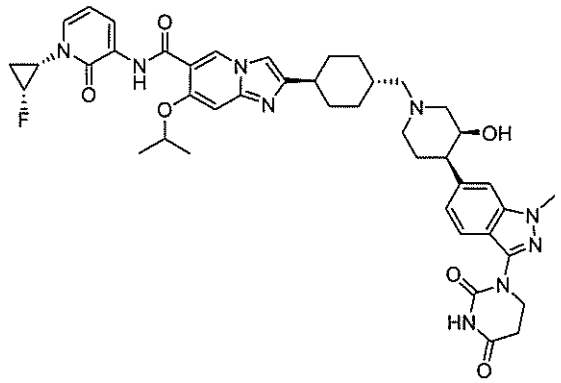
２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－７－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１０．５７（ｓ，１Ｈ），１０．５２（ｓ，１Ｈ），９．１９（ｓ，１Ｈ），９．０９（ｑ，１Ｈ），８．７７

（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｑ，１Ｈ），７．７７（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｍ，１Ｈ），５．０５（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｍ，２Ｈ），３．５２（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｍ，１Ｈ），２．７５（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｍ，７Ｈ），１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８４（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｍ，９Ｈ），１．０７（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ８１２．２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１００３】

実施例１７１は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３４９】



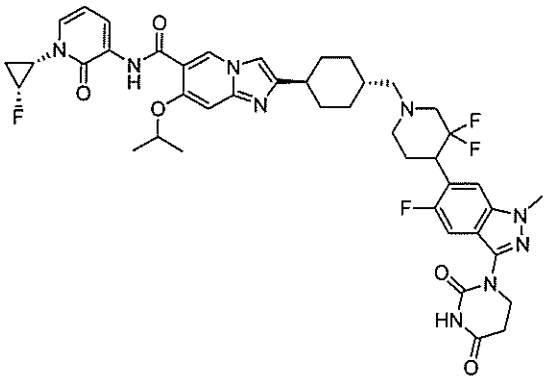
２－（（１Ｓ，４Ｓ）－４－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ：１０．６６（ｓ，１Ｈ），１０．５６（ｓ，１Ｈ），９．４０（ｓ，１Ｈ），８．８８（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｑ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｍ，１Ｈ），５．１６（ｍ，２Ｈ），４．９８（ｍ，１Ｈ），４．２２－３．９５（ｍ，５Ｈ），３．０７（ｍ，８Ｈ），２．７６（ｍ，３Ｈ），２．５９（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｍ，４Ｈ），１．５６（ｍ，９Ｈ），１．２４（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ８０８．３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１００４】

実施例１７２は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３５０】



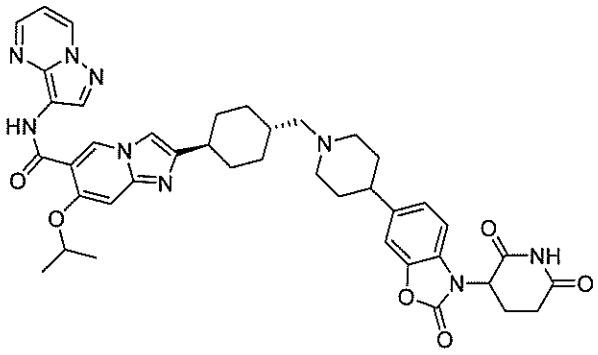
２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ：１０．６０（ｄ，Ｊ＝２４．５Ｈｚ，２Ｈ），９．４３（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝３４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｍ，３Ｈ），６．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｍ，３Ｈ），３．９２（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｍ，６Ｈ），２．７７（ｍ，３Ｈ），２．４５（ｍ，２Ｈ），２．００（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｍ，１５Ｈ），１．１９（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ８４６．３１［Ｍ＋Ｈ］＋

【１００５】

実施例１７３は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３５１】



２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－７－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

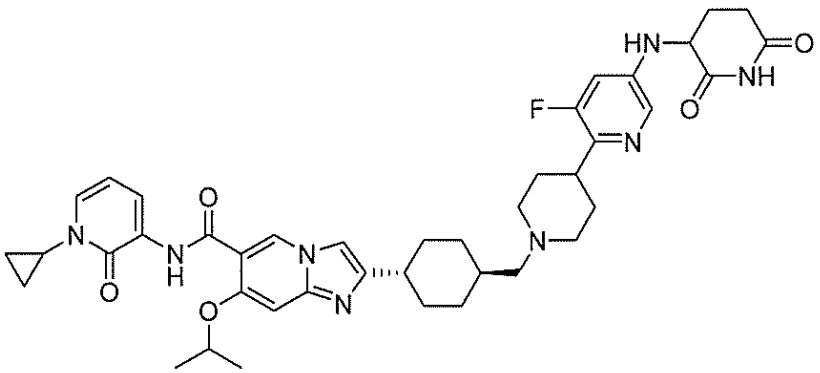
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ：１１．２０（ｓ，１Ｈ），１０．５２（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），９．１８（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１

Ｈ），９．０９（ｑ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｑ，１Ｈ），８．４０（ｓ，３Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝３０．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．２１－７．１２（ｍ，４Ｈ），５．３４（ｍ，１Ｈ），５．０５（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｍ，４Ｈ），２．６３（ｍ，４Ｈ），２．２１（ｍ，４Ｈ），２．００（ｍ，４Ｈ），１．８１（ｍ，９Ｈ），１．５４（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７６０．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１００６】

実施例１７４は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３５２】



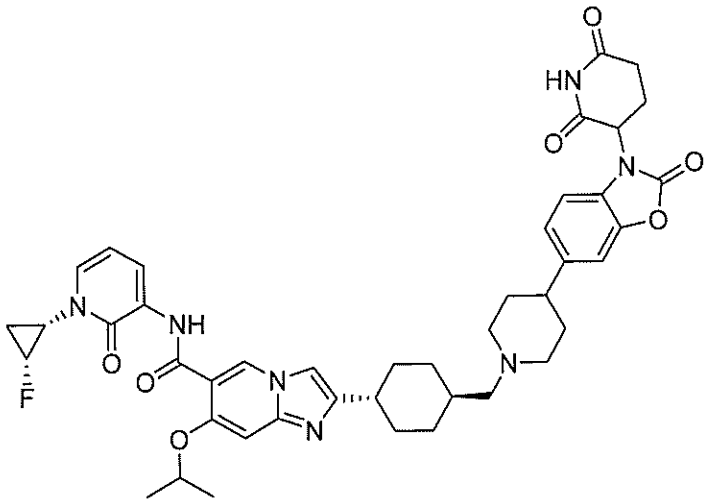
Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４－（５－（（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）アミノ）－３－フルオロピリジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．８４（ｓ，１Ｈ），１０．６６（ｓ，１Ｈ），９．４３（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｑ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝４３．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３８－６．９３（ｍ，４Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２０（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．０９（ｍ，８Ｈ），２．６９（ｍ，２Ｈ），２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｍ，８Ｈ），１．５７（ｍ，９Ｈ），１．２１（ｍ，２Ｈ），１．０６（ｍ，２Ｈ），０．９１（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７５３．２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１００７】

実施例１７５は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３５３】

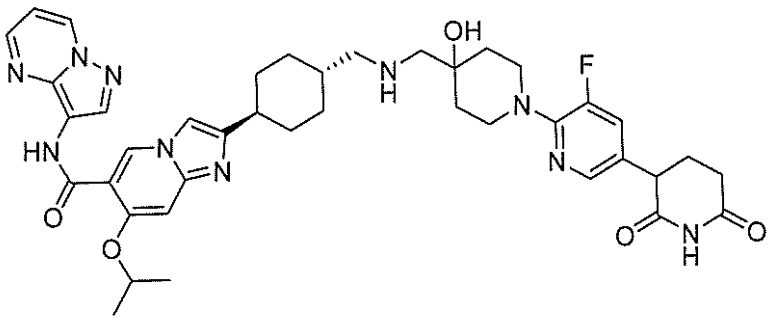


２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ：１１．２０（ｓ，１Ｈ），１０．７５（ｓ，１Ｈ），９．１７（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝３０．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｍ，３Ｈ），６．３４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｍ，１Ｈ），５．０５（ｍ，２Ｈ），３．３２（ｍ，６Ｈ），２．８９（ｍ，５Ｈ），２．５１－１．７５（ｍ，２０Ｈ），１．４８（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７９４．１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１００８】

実施例１７６は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３５４】



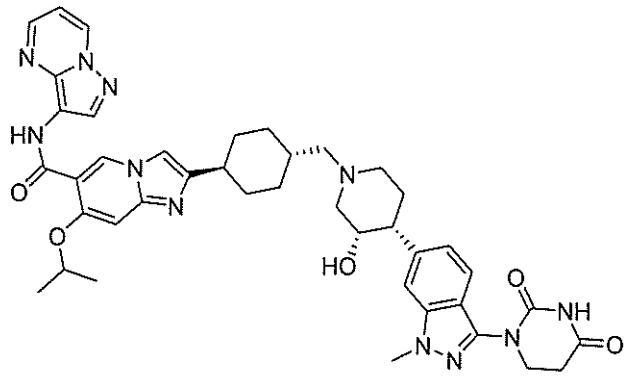
２－［４－［［［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ヒドロキシ－４－ピペリジル］メチルアミノ］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ：１０．８７（ｓ，１Ｈ），１

０．５０（ｓ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），９．１２（ｑ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｑ，１Ｈ），８．２３（ｓ，２Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝２６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｑ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｑ，１Ｈ），５．２５（ｓ，１Ｈ），５．１３（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｍ，２Ｈ），３．３２（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｍ，４Ｈ），２．５６（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｍ，２Ｈ），１．９７（ｍ，４Ｈ），１．７１－１．５４（ｍ，１１Ｈ），１．２０（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７６７．１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１００９】

実施例１７７は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３５５】



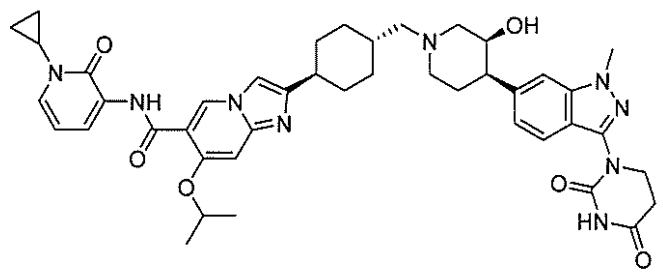
２－（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－７－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ：１０．５３（ｍ，２Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ），９．１２（ｑ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｑ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝３０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｍ，２Ｈ），５．６５（ｍ，１Ｈ），５．１４（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｍ，３Ｈ），３．８９（ｍ，２Ｈ），３．１０－２．７６（ｍ，１０Ｈ），２．６０（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｍ，４Ｈ），１．５５（ｍ，８Ｈ），１．２４（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ７７４．４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

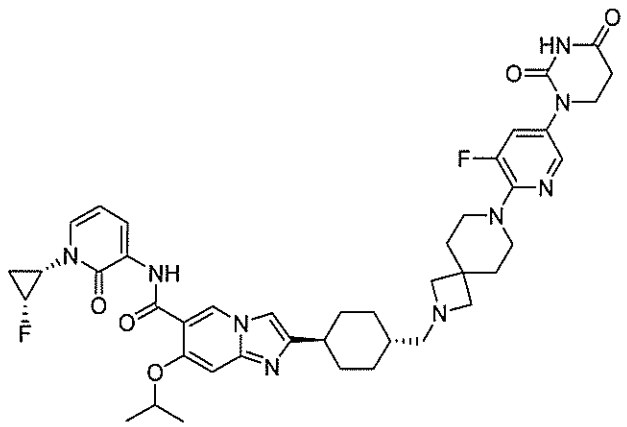
【１０１０】

実施例１７８は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３５６】



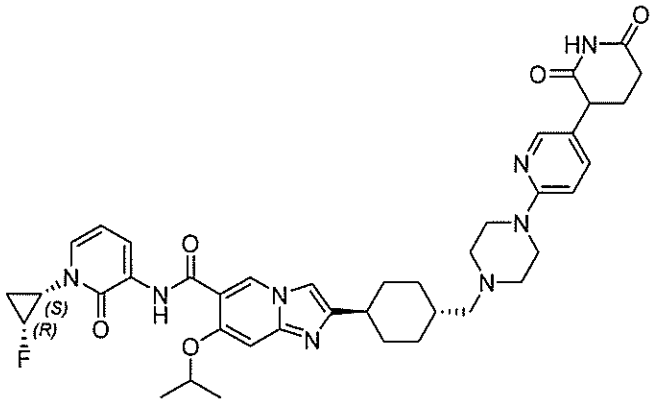
Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ：１０．７６ （ｓ，１Ｈ），１０．５３ （ｓ，１Ｈ），９．１６（ｓ，１Ｈ），８．４２ （ｍ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝２８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５２ （ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３１ （ｑ，１Ｈ），７．１３（ｍ，２Ｈ），６．２９（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｍ，１Ｈ），３．９３ （ｍ，６Ｈ），３．８２（ｍ，１Ｈ），３．５０ （ｍ，１Ｈ），２．９７（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｍ，３Ｈ），２．５８（ｍ，１Ｈ），２．３７ （ｍ，２Ｈ），２．１９（ｍ，３Ｈ），２．０７ （ｍ，２Ｈ），１．９７（ｍ，３Ｈ），１．７７ （ｍ，２Ｈ），１．５２ （ｍ，６Ｈ），１．４３（ｍ，２Ｈ），１．０４ （ｍ，３Ｈ），０．９０（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７９０．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【１０１１】
実施例１７９は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。
【化３５７】



２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（（７－（５－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．６３ （ｓ，１Ｈ），１０．４６ （ｓ，１Ｈ），９．７１（ｓ，１Ｈ），９．４５ （ｄ，Ｊ＝３．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０２ （ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．６３（ｑ，１Ｈ），７．５０ （ｄ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），６．３８ （ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．３０－４．９５（ｍ，２Ｈ），４．０８ （ｑ，２Ｈ），４．００－３．５３（ｍ，４Ｈ），３．６５－３．３５ （ｍ，３Ｈ），３．３３－３．１８（ｍ，３Ｈ），３．１６ （ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７１－２．６６ （ｍ，２Ｈ），２．２２－２．０３（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，２Ｈ），２．００－１．８２ （ｍ，５Ｈ），１．７５－１．４２（ｍ，１１ Ｈ），１．３２－１．１３（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７９８．８１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【１０１２】

実施例１８０は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３５８】



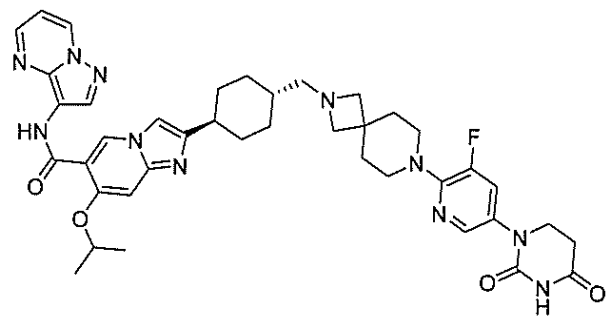
２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．８４ （ｓ， １Ｈ），１０．６４ （ｓ，１Ｈ），９．４６（ｓ， １Ｈ），９．３５ （ｓ，１Ｈ），８．４８（ｑ， １Ｈ），８．０３ （ｄ，Ｊ ＝２．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｑ， ２Ｈ），７．４３ （ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ， Ｊ ＝ ８．９Ｈｚ， １Ｈ），６．３８ （ｔ，Ｊ ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．３０－ ４．８９（ｍ， ２Ｈ），４．３７ （ｄ，Ｊ ＝１３．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｑ， １Ｈ），３．７６－３．６１ （ｍ，２Ｈ），３．５０－３．４０（ｍ， １Ｈ），３．２１ （ｔ，Ｊ ＝１１．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｓ， ４Ｈ），２．８３ （ｔ，Ｊ ＝１２．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．７５－２．６７（ｍ， ２Ｈ），２．３５－２．１５ （ｍ，３Ｈ），２．０８－１．８７（ｍ， ４Ｈ），１．７２－１．４１ （ｍ，９ Ｈ），１．１９ （ｔ，Ｊ ＝１１．９ Ｈｚ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７３９．２６ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１０１３】

実施例１８１は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３５９】



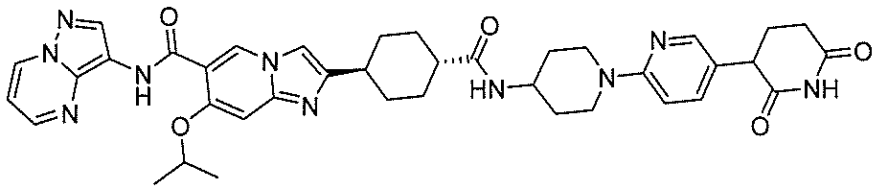
２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（７－（５－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メチル）シクロヘキシル）－７－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラ

ゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）： δ １０．４８ （ｄ， Ｊ ＝ １３．３ Ｈｚ， ２Ｈ）， ９．６８ （ｓ， １Ｈ）， ９．３６ （ｄ， Ｊ ＝ ５．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ９．１２ （ｄ， Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．７５ （ｓ， １Ｈ）， ８．５７ （ｄ， Ｊ ＝ ３．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０２ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．６３ （ｄ， Ｊ ＝ １４．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４０ （ｓ， １Ｈ）， ７．１０ （ｑ， １Ｈ）， ５．１５ （ｔ， Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．０９ （ｔ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．８９ （ｑ， ３Ｈ）， ３．４１ （ｓ， ２Ｈ）， ３．３０ （ｓ， ２Ｈ）， ３．２２－３．１７ （ｍ， ３Ｈ）， ２．８１ （ｄ， Ｊ ＝ １１．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．７２ （ｄ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．１２ （ｄ， Ｊ ＝ １１．１ Ｈｚ， １Ｈ）， １．９２ （ｄ， Ｊ ＝ ２６．８ Ｈｚ， ６Ｈ）， １．７－１．６２ （ｍ， １Ｈ）， １．５４ －１．４２ （ｍ， ８ Ｈ）， １．１８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， ２Ｈ）． ＬＣＭＳ （ＥＳ$^+$）： ｍ／ｚ ７６４．２５ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１０１４】

実施例１８２は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３６０】

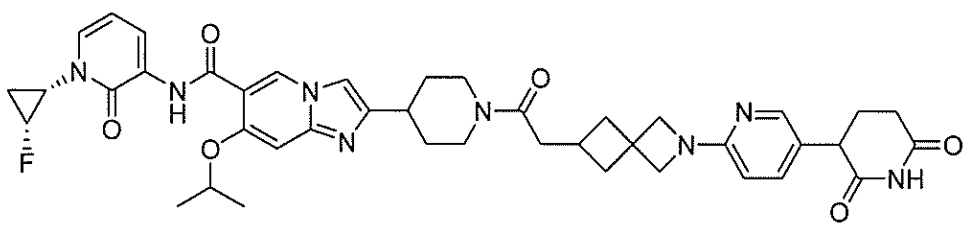


２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（１－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）カルバモイル）シクロヘキシル）－７－イソプロポキシ－Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ： １１．１２（ｓ， １Ｈ），９．５０ （ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ， １Ｈ），８．７８ （ｄ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， １Ｈ），８．３８ （ｄ，Ｊ ＝ ４．３ Ｈｚ， １Ｈ），８．２５ （ｄ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ， １Ｈ），６．８１ （ｍ，１Ｈ）， ５．４０（ｑ， １Ｈ），５．１８ （ｄ，Ｊ ＝ ８２．１ Ｈｚ， １Ｈ），４．７７ （ｄ，Ｊ ＝ １８．５ Ｈｚ， １Ｈ），４．１６ （ｄ，Ｊ ＝ １１．５ Ｈｚ， １Ｈ），３．７８ （ｑ，１Ｈ）， ２．７５（ｍ， １Ｈ），１．９９ （ｍ，１Ｈ）， １．７２（ｓ， １Ｈ），１．４６ （ｍ，１Ｈ）， ０．９８（ｓ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳ$^+$）： ｍ／ｚ ７３３．２７ ［Ｍ ＋Ｈ］$^+$

【１０１５】

実施例１８３は、実施例４７の合成に実質的に従って調製した。

【化３６１】

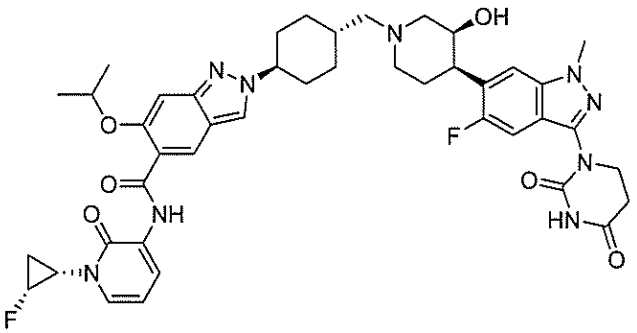


２－（１－（２－（２－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１０．７９（ｓ，１Ｈ），１０．７４（ｓ，１Ｈ），９．１７（ｓ，１Ｈ），８．４８－８．４６（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），６．３５－６．３１（ｍ，２Ｈ），５．０４（ｍ，２Ｈ），４．４４（ｄ，１Ｈ），３．９４（ｍ，３Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４６－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．１５（ｔ，１Ｈ），２．９２（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２２－１．８７（ｍ，６Ｈ），１．５９－１．４２（ｍ，１１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ７７９．１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１０１６】

実施例１８４は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３６２】

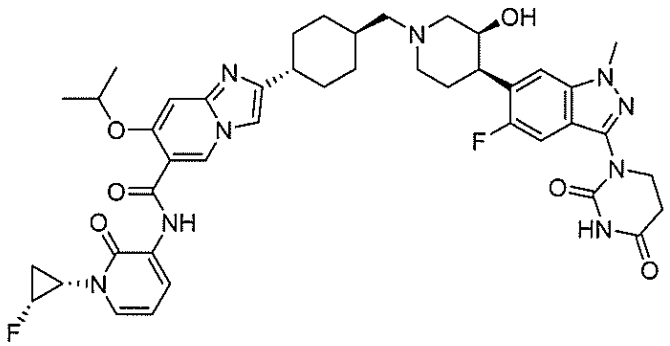


２－（（１Ｓ，４Ｓ）－４－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１０．８６（ｓ，１Ｈ），１０．５４（ｓ，１Ｈ），８．５１－８．５７（ｍ，３Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），６．３０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２０－４．９９（ｍ，２Ｈ），４．４５（ｂｒｓ，１Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８１－３．８２（ｍ，１Ｈ），２．９８－３．０５（ｍ，４Ｈ），２．７４（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９１－２．２３（ｍ，１０Ｈ），１．７２－１．６５（ｍ，１１Ｈ），１．１２－１．１５（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ８２６．５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１０１７】

実施例１８５は、実施例１５の合成に実質的に従って調製した。

【化３６３】



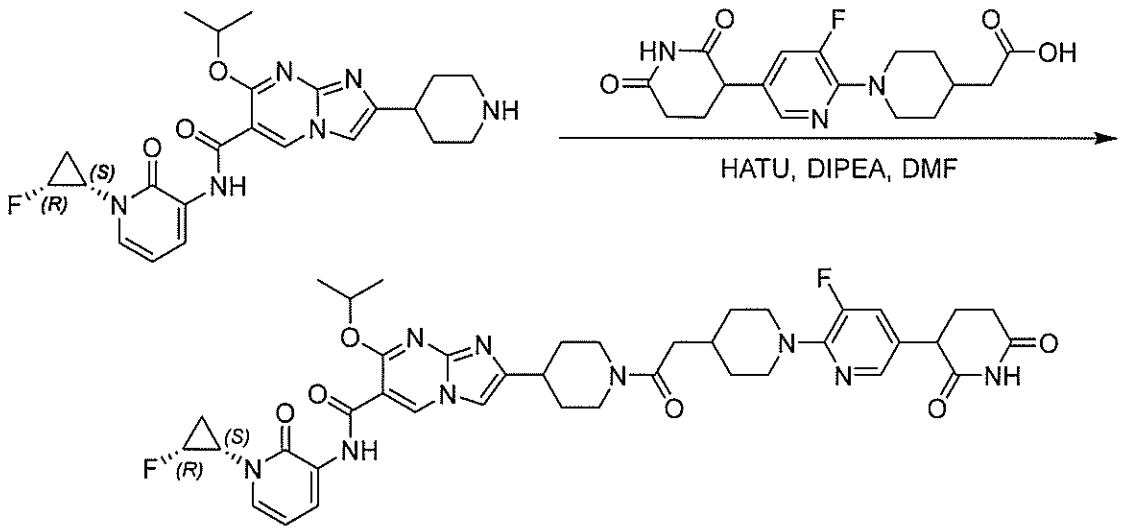
２－（（１Ｓ，４Ｓ）－４－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１０．６６（ｓ，１Ｈ），１０．５７（ｓ，１Ｈ），９．４１（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｑ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．４９－７．３８（ｍ，４Ｈ），６．３７（ｔ，１Ｈ），５．７４（ｓ，１Ｈ），５．２９－４．９５（ｍ，３Ｈ），４．１７（ｓ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．２０（ｍ，５Ｈ），３．０５（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．６２（ｍ，４Ｈ），２．１５（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．４０（ｍ，１１Ｈ），１．２３（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ８２６．５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１０１８】

実施例１８６　２－（１－（２－（１－（５－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミドの合成

【化３６４】



撹拌した７－イソプロポキシ－Ｎ－［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］－２－（４－ピペリジル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド（２４５．３８ｍｇ、４３１．６１μｍｏｌ、ＴＦＡ塩）及び２－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］酢酸（０．２００ｇ、４３１．６１μｍｏｌ、ＴＦＡ塩）のＤＭＦ溶液（２ｍＬ）に、ＤＩＰＥＡ（１６７．３５ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、２２５．５４μＬ）及びＨＡＴＵ（１８０．５２ｍｇ、４７４．７７μｍｏｌ）を０℃で添加した。反応物を室温まで温め、２５℃で３時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ、これを分取ＨＰＬＣによって精製して、２－［１－［２－［１－［５－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－フルオロ－２－ピリジル］－４－ピペリジル］アセチル］－４－ピペリジル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド（０．１ｇ、１２７．１０μｍｏｌ、２９．４５％収率）を白色の固体として得た。

【１０１９】

分取ＨＰＬＣ条件：

カラム／寸法：Ｘ－ＢＲＩＤＧＥ　Ｃ１８（１９＊２５０＊５μ）

移動相Ａ：１０ＭＭ　ＡＡ水溶液

移動相Ｂ：１００％アセトニトリル

グラジエント（時間％Ｂ）：０／１０、２／２０、１３．５０／５８、１３．６０／９８、１６／９８、１６．１０／１０、１９／１０

流量：１７ｍＬ／分

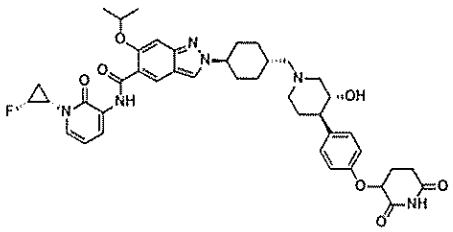
溶解性：水＋アセトニトリル

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．９８（ｓ，１Ｈ），１０．６８（ｓ，１Ｈ），９．４８（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｍ，２Ｈ），６．３４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｍ，１Ｈ），５．００（ｍ，１Ｈ），４．４４（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｍ，３Ｈ），３．８１（ｍ，１Ｈ），３．４７（ｍ，１Ｈ），２．９１（ｍ，１Ｈ），２．５０（ｍ，７Ｈ），２．２２（ｍ，２Ｈ），１．９６（ｍ，４Ｈ），１．７４（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｍ，１０Ｈ），１．３１（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７８６．５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

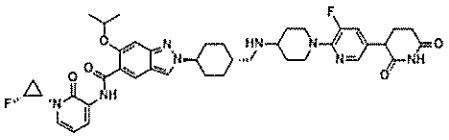
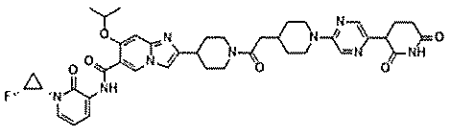
【１０２０】

以下の実施例は、上記の実施例と同様に行った：

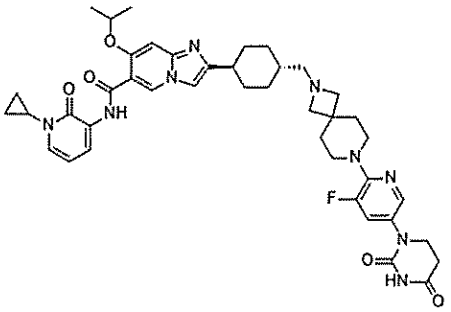
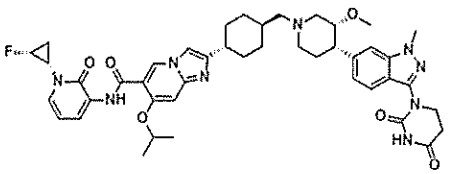
【表１－１】

実施例番号	構造	LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$	NMR
187		769.63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 - 8.50 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.40 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.31 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 5.14 (bs, 1H), 5.04 - 4.94 (m, 2H), 3.58 - 3.40 (bs, 2H), 3.06 (bs, 1H), 2.84 (bs, 1H), 2.76 - 2.53 (m, 4H), 2.33 - 2.04 (bs, 7H), 1.99 - 1.82 (m, 5H), 1.68 - 1.56 (bs, 4H), 1.52 (d, J= 11.6 Hz, 6H).

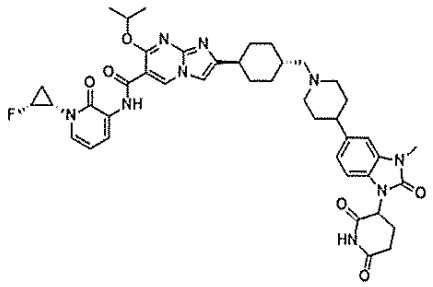
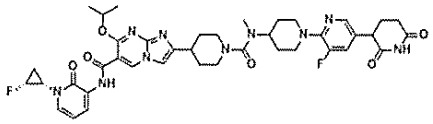
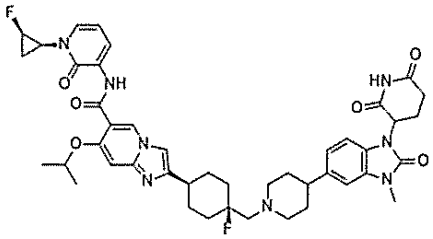
【表１－２】

188		753.54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.85 (s, 2H), 8.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.48 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 14.4, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.99 - 4.97 (m, 1H), 4.45 - 4.38 (m, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 3H), 3.51 - 3.48 (m, 1H), 2.95 - 2.89 (m, 3H), 2.69 - 2.63 (m, 5H), 2.17 - 2.14 (m, 1H), 1.99 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 7H), 1.52 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.48 (s, 1H), 1.17-1.14 (m, 2H), 1.05 - 1.03 (m, 2H), 1.02 - 0.98 (m, 2H), 0.92 - 0.90 (m, 2H).
189		768.24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.74 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (dd, J= 7.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.33 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 5.01 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.98 (m,1H), 3.89 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.90 (m, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.75 (d, J= 11.2 Hz, 2H), 1.47 (m, 10 H), 1.17 (m, 3H)

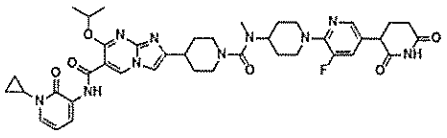
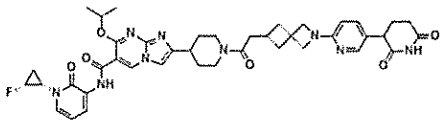
【表１－３】

190		780.66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.65 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.43 (q, J = 2.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.63 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 7.70-7.35 (m, 2H), 6.32 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.31-5.20 (m, 1H), 4.10 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.60-3.40 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.75 (q, J = 14.8 Hz, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.11 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.00-1.82 (m, 5H), 1.75-1.35 (m, 9H), 1.25-1.08 (m, 2H), 1.05 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 0.91 (q, J = 5.5 Hz, 2H).
191		822.22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.66 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.48 (q, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.93 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.48 (q, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.56 (q, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.25 (d, J = 9.9 Hz, 1H).

【表１－４】

192		808.67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 10.64 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.03-2.9 (m, 6H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.03 -1.8 (m, 10H), 1.60-1.54 (m, 10H), 1.21 (m, 2H).
193		801.17	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 10.88 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 6.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.62-5.61 (m, 1H), 5.15-4.95 (m, 1H), 4.03 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.60 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 5H), 2.70-2.67 (m, 4H), 2.55-2.54 (m, 1H), 2.81-2.20 (m, 1H), 2.00-1.98 (m, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 5H), 1.58-1.55 (m, 6H), 1.48-1.41 (m, 1H).
194		825.66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.48 (q, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.33 (q, 1H), 5.05 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.03 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.22 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.72 (q, 1H), 1.52 (q, 1H).

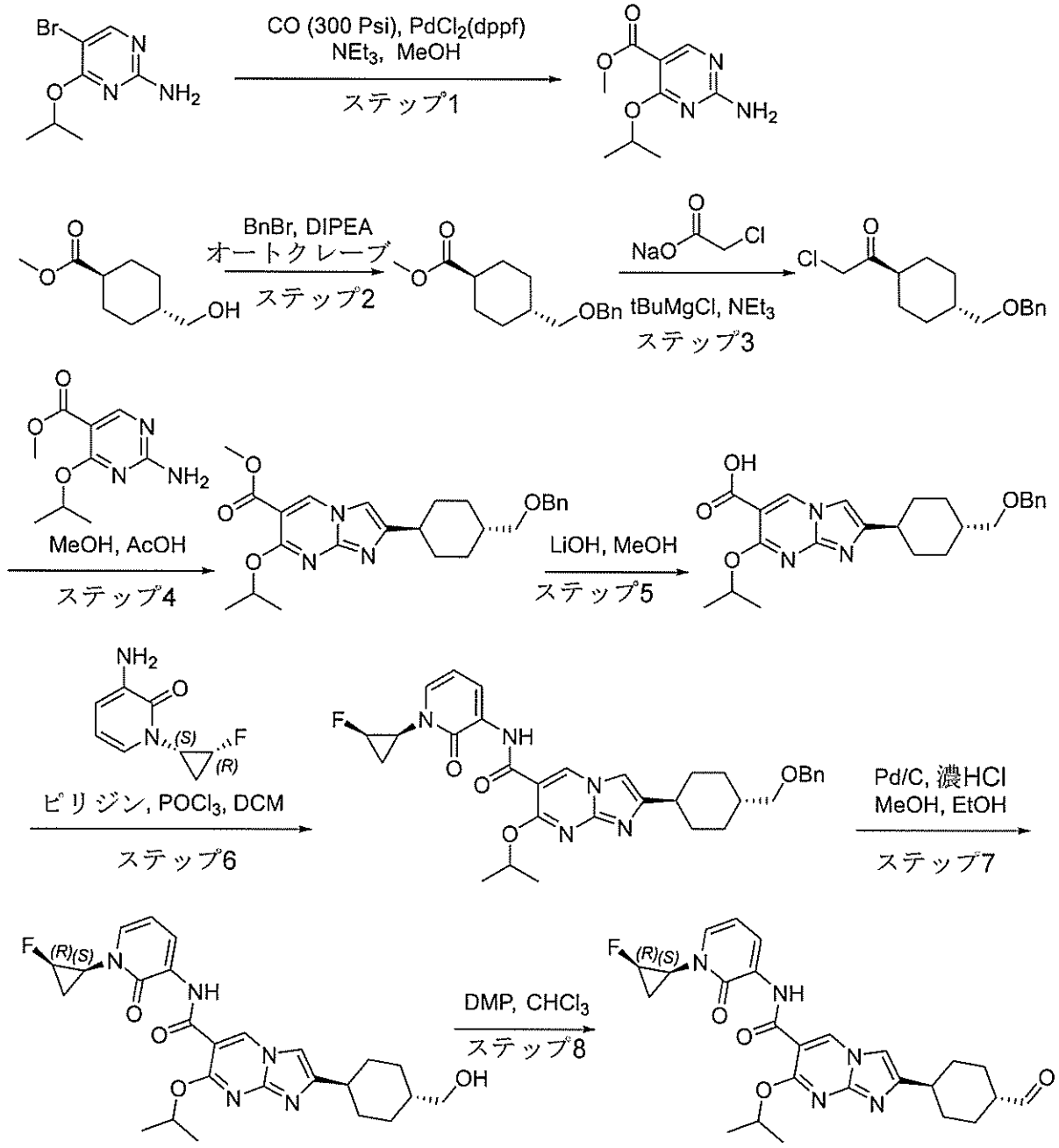
【表１－５】

195		783.19	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 10.90 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 7.2Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 14.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 6.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.62-5. 60 (m, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.88- 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 5H), 2.72 - 2.66 (m, 4H), 2.50 - 2.49 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 3H), 1.82 1.79 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 4H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.05 - 1.04 (m, 2H), 0.93 - 0.90 (m, 2H).
196		780.62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 10.85 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 14.4, 7.6 Hz, 2H), 5.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.19-4.95 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.71 (dd, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 3.48-3.47 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.33-2.32 (m, 2H), 2.25-2.13 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 4H), 1.58-1.42 (m, 12H).

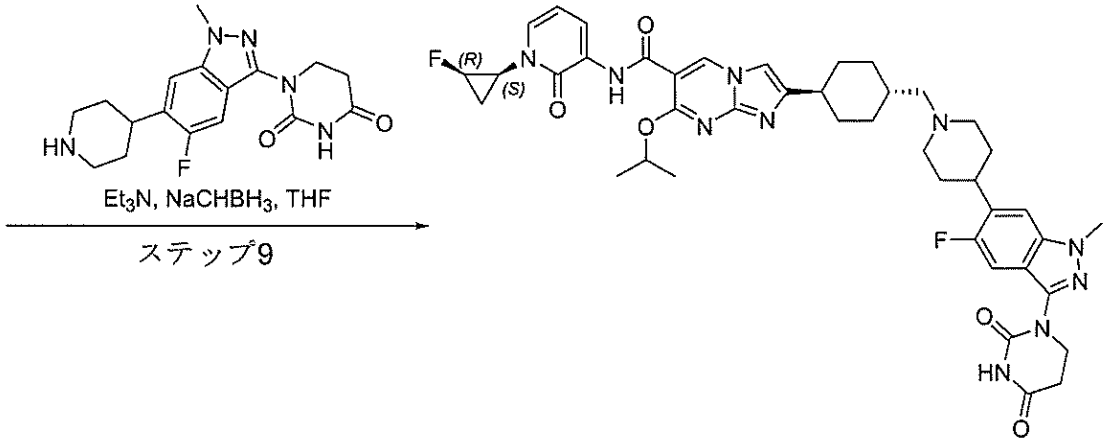
【１０２１】

実施例１９７　２－［４－［［４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－Ｎ－［１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－２－オキソ－３－ピリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミドの合成

【化３６５－１】


CO (300 Psi), PdCl2(dppf)
NEt3, MeOH
ステップ1
BnBr, DIPEA
オートクレーブ
ステップ2
tBuMgCl, NEt3
ステップ3
MeOH, AcOH
ステップ4
LiOH, MeOH
ステップ5
ピリジン, POCl3, DCM
ステップ6
Pd/C, 濃HCl
MeOH, EtOH
ステップ7
DMP, CHCl3
ステップ8

【化３６５－２】



【１０２２】

ステップ１：

Ｐａｒｒオートクレーブ（２Ｌ）に、５－ブロモ－４－イソプロポキシ－ピリミジン－２－アミン（５０ｇ、２１５．４５ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（７００ｍＬ）を投入し、N_2ガスで１０分間パージした。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４．７２ｇ、６．４６ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（２６．１６ｇ、２５８．５ｍｍｏｌ、３６ｍＬ）を添加し、反応混合物にＣＯガス（３００ｐｓｉ）を充填し、得られた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、酢酸エチル（５００ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮することで粗生成物が得られ、これを、シリカゲル（１００～２００メッシュ）、及び溶離剤としてのＰｅｔエーテル中３０～６０％のＥｔＯＡｃを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル２－アミノ－４－イソプロポキシピリミジン－５－カルボキシレート（３１ｇ、１２９．３２ｍｍｏｌ、６０％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ２１２．３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１０２３】

ステップ２：

２Ｌのオートクレーブに、メチル４－（ヒドロキシエチル）シクロヘキサンカルボキシレート（２００ｇ、１．１６ｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（４５８ｍＬ ２．５５ｍｏｌ）、臭化ベンジル（３３７．２ｇ、１．９７ｍｏｌ、２３４ｍＬ）を室温で投入し、１３０℃で８時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を水（５００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この粗生成物を、シリカゲル（１００～２００メッシュ）、及び溶離剤としての石油エーテル中５～１０％の酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル４－（ベンジルオキシ－メチル）シクロヘキサンカルボキシレート（２３０ｇ、７６％収率）を黄色の液体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．３１（ｍ，５Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．２３（ｄ，Ｊ＝８，２Ｈ），２．２３（ｍ，１Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝１１．６ ２Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝１１．６ ２Ｈ），１．５４（ｓ，１Ｈ），１．２９（ｍ，２Ｈ），１．０１（ｍ，２Ｈ）．

【１０２４】

ステップ３：

撹拌したメチル４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキサンカルボキシレート（１００ｇ、３８１．１８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１Ｌ）に、トリエチルアミン（１５４．２９ｇ、１．５２ｍｏｌ、２１２．５２ｍＬ）及びクロロ酢酸ナトリウム（１７７．６０ｇ

、１．５２ｍｏｌ）を－２０℃で添加し、１時間撹拌した。次いで、ｔｅｒｔ－ブチルマグネシウムクロリド溶液（ＴＨＦ中で２Ｍ、７６２ｍＬ）を１時間かけて同じ温度で滴加した。反応混合物をこの温度で４時間撹拌させた。出発材料の完全な消費の後、反応物を冷たい飽和塩化アンモニウム溶液（４００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（５００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、１－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－２－クロロ－エタノン（９０ｇ、８５％収率）を灰色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．３１ （ｍ，５Ｈ），４．６３（ｓ， ２Ｈ），４．４５ （ｄ， Ｊ＝ １２，３Ｈ），３．２５（ｍ， ２Ｈ），２．４９ （ｍ，１Ｈ），１．８５（ｍ， ４Ｈ），１．５４ （ｓ，１Ｈ），１．２９（ｍ，２Ｈ），１．０１ （ｍ，２Ｈ）．

【１０２５】

ステップ４：

撹拌したメチル２－アミノ－４－イソプロポキシ－ピリミジン－５－カルボキシレート（２０ｇ、９４．６９ｍｍｏｌ）及び１－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－２－クロロ－エタノン（６０．００ｇ、２１３．６８ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（１４０ｍＬ）に、酢酸（８．３９ｇ、１３９．７５ｍｍｏｌ、８．００ｍＬ）を添加し、混合物を窒素ガスで１０分間パージした。反応混合物を１００℃で４８時間撹拌した。反応完了次第、反応混合物を減圧下で濃縮することで粗化合物が得られ、これを逆相カラムクロマトグラフィー（Ｃ１８カラム、ＭｅＣＮ中０．１％のギ酸（０～６５％）によって精製した。画分を合わせ、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキシレート（２４ｇ、４２．７０ｍｍｏｌ、４５％収率）を淡褐色の半固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４３８．２６［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$

【１０２６】

ステップ５：

撹拌したメチル２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキシレート（４ｇ、９．１４ｍｍｏｌ）を含むメタノール（４０ｍＬ）、ＴＨＦ（４０ｍＬ）、及び水（２０ｍＬ）の溶液を０℃に冷却した後、水酸化リチウム一水和物、９８％（１．１５ｇ、２７．４３ｍｍｏｌ、７６２．１３μＬ）を添加し、反応混合物を５０℃で１時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を水（４０ｍＬ）に溶解し、ｐＨ＝５～６になるまで２Ｎ ＨＣｌで酸性化し、１０％のメタノールを含むＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸（２．５ｇ、５．３５ｍｍｏｌ、５８．５％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ ４２４．３７［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$

【１０２７】

ステップ６：

撹拌した２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボン酸（２．５ｇ、５．９０ｍｍｏｌ）、３－アミノ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］ピリジン－２－オン塩酸塩（１．４５ｇ、７．０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２５ｍＬ）に、ピリジン（４．５８ｇ、５７．８７ｍｍｏｌ、４．６８ｍＬ）を０℃で添加し、反応混合物を０℃で５分間撹拌した。次いで、三塩化ホスホリル（３．３７ｇ、２１．９６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、２時間室温で撹拌した。出発材料の完全な消費の後、水（１００ｍＬ）を反応混合物に添加し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、２－［４－（ベンジ

ルオキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（８．０ｇ、１３．４１ｍｍｏｌ、６２．９６％収率）が褐色の固体として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　５７４．５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１０２８】

ステップ７：

撹拌した２－［４－（ベンジルオキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド（３．７５ｇ、６．５４ｍｍｏｌ）を含むメタノール（３７．５ｍＬ）及びエタノール（７５ｍＬ）の溶液に、１０％パラジウム炭素（５０％ウェットベース）（３．７５ｇ、３５．２３ｍｍｏｌ）及び塩酸（３６％ｗ／ｗ水溶液）（２３８．３４ｍｇ、６．５４ｍｍｏｌ、２９７．９２μＬ）を添加し、反応物を２５℃で２時間にわたり水素雰囲気下で撹拌した。反応完了次第、１０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（１００ｍＬ）を使用して反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、１０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶解し、$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［２－オキソ－１－［ｒａｃ－（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド（２ｇ、３．７２ｍｍｏｌ、５６．９５％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４８４．２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１０２９】

ステップ８：

撹拌した２－［４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド（１ｇ、２．０７ｍｍｏｌ）のクロロホルム溶液（１０ｍＬ）に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（１．４３ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）を０～５℃で添加し、２時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、反応物を冷たい飽和重炭酸ナトリウム溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル（２０ｍＬ）で粉砕して、２－（４－ホルミルシクロヘキシル）－７－イソプロポキシ－Ｎ－［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド（０．８ｇ、１．５１ｍｍｏｌ、７３．１０％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ$^+$）：ｍ／ｚ　４８２．６４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１０３０】

ステップ９：

撹拌した２－（４－ホルミルシクロヘキシル）－７－イソプロポキシ－Ｎ－［２－オキソ－１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－３－ピリジル］イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド（１２５ｍｇ、２５９．６０μｍｏｌ）及び１－（５－フルオロ－１－メチル－６－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ジヒドロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１１９．２６ｍｇ、２５９．６０μｍｏｌ、ＴＦＡ塩）のＴＨＦ溶液（５ｍＬ）に、トリエチルアミン、９９％（１３１．３４ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、１８０．９１μＬ）を添加し、６５℃で３時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（８１．５６ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌した。出発材料の完全な消費の後、ＴＨＦを減圧下で除去し、水（５ｍＬ）を残渣に添加し、約１５分間撹拌した。次いでこれを濾過し、得られた固体を分取ＨＰＬＣによって精製して、２－［４－［［４－［３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－Ｎ－

［１－［（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル］－２－オキソ－３－ピリジル］－７－イソプロポキシ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド（０．０５ｇ、６０．５２μｍｏｌ、２３．３１％収率）をオフホワイトの固体として得た。

【１０３１】

分取ＨＰＬＣ法：

カラム／寸法：ＳＵＮＦＩＲＥ　ｃ１８（１９＊１５０ｍｍ＊５μｍ）

移動相Ａ：０．１％ＦＡ水溶液

移動相Ｂ：アセトニトリル

グラジエント（時間／％Ｂ）：０／１０、２／１０、８／３０、１２／３０、１２．１０／１００

流量：１８ｍＬ／分

溶解性：ＭｅＣＮ＋ＴＨＦ

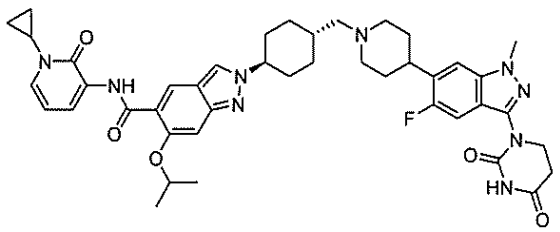
ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ８１１．５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ＝ １０．６９（ｓ，１Ｈ），１０．５４（ｓ，１Ｈ），９．４６（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ）６．３５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６５－５．６３（ｍ，１Ｈ），５．１９－４．９５（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４８－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｄ，２Ｈ），２．９８－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．８０（ｍ，１０Ｈ），１．６０－１．５３（８Ｈ），１．４７－１．４１（ｍ，３Ｈ），１．０６－１．０３（ｍ，２Ｈ）．

【１０３２】

実施例１９８は、実施例１１３の合成に実質的に従って調製した。

【化３６６】



Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－６－イソプロポキシ－２Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド

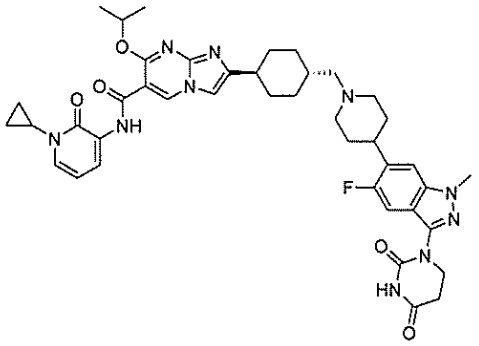
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．９８（ｓ，１Ｈ），１０．５５（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．２７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｓ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５１（ｓ，１Ｈ），３．００－２．５１（ｍ，５Ｈ），２．５０－２．０７（ｍ，４Ｈ），２．０５－１．６７（ｍ，１１Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，４Ｈ），０．９１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ ７９２．６７［Ｍ

＋Ｈ］＋．

【１０３３】

実施例１９９は、実施例１９７の合成に実質的に従って調製した。

【化３６７】



Ｎ－（１－シクロプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－６－カルボキサミド

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．７１ （ｓ，１Ｈ），１０．５５ （ｓ，１Ｈ），９．４５（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｑ，１Ｈ），７．６１ （ｑ，２Ｈ），７．３５（ｍ，２Ｈ），６．３０ （ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｍ，１Ｈ），４．００ （ｓ，３Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），３．５１ （ｍ，１Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，２Ｈ），２．８５ （ｓ，１Ｈ），２．７５（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５８ （ｓ，１Ｈ），２．２１（ｑ，２Ｈ），２．０６ （ｑ，６Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，３Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１９．７Ｈｚ，３Ｈ），１．５５（ｔ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，６Ｈ），１．４２（ｑ，３Ｈ），１．０５ （ｑ，２Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳ$^{+}$）：ｍ／ｚ７９３．５９ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０３４】

Ｖ．生物学的活性

アッセイ１。ＩＲＡＫ４分解アッセイ、ＨｉＢｉＴ法

選択された化合物を、ＨｉＢｉＴ法を使用したＩＲＡＫ４分解アッセイにおいて試験した。ＤＣ$_{50}$値を表１に示す。

【１０３５】

材料

フェノールレッド不含のダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）及びウシ胎仔血清（ＦＢＳ）は、Ｇｉｂｃｏ（Ｇｒａｎｄ Ｉｓｌａｎｄ，ＮＹ，ＵＳＡ）から購入した。Ｎａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）ＨｉＢｉＴ Ｌｙｔｉｃ Ａｓｓａｙ Ｓｙｓｔｅｍは、Ｐｒｏｍｅｇａ（Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ，ＵＳＡ）から購入した。細胞培養フラスコ及び３８４ウェルマイクロプレートは、ＶＷＲ（Ｒａｄｎｏｒ，ＰＡ，ＵＳＡ）から入手した。２９３Ｔ細胞株は、２９３Ｔ細胞（Ｓｙｎｔｈｅｇｏ，Ｒｅｄｗｏｏｄ Ｃｉｔｙ，ＣＡ，ＵＳＡ）内でＩＲＡＫ４遺伝子のＣ末端にＨｉＢｉＴ融合タグをノックインすることによってエンジニアリングした。

【１０３６】

ＩＲＡＫ４分解分析

Ｎａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）ＨｉＢｉＴ Ｌｙｔｉｃ Ａｓｓａｙキットを使用した

発光シグナルの数量化によって、ＩＲＡＫ４の分解を測定した。最も高い用量を１０ｍＭに設定した１１点半対数希釈系列を使用して、試験化合物を３８４ウェルプレートに二連で加えた。次いで、ＨｉＢｉＴタグ付きＩＲＡＫ４を発現する２９３Ｔ細胞を、ウェル毎に細胞１０，０００個の細胞密度で３８４ウェルプレートに加えた。プレートを５％CO_2で３７℃に６時間保った。ＤＭＳＯのみで処置した細胞をネガティブコントロールとし、アッセイ培地のみを含有するウェルをバックグラウンドコントロールとした。６時間のインキュベーション後、Ｎａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）ＨｉＢｉＴ Ｌｙｔｉｃ Ａｓｓａｙ試薬を細胞に加えた。ＥｎＶｉｓｉｏｎ（商標）Ｍｕｌｔｉｌａｂｅｌ Ｒｅａｄｅｒ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ，Ｓａｎｔａ Ｃｌａｒａ，ＣＡ，ＵＳＡ）を使用して発光を取得した。

【１０３７】

表１は、ｉｎ ｖｉｔｒｏ ＩＲＡＫアッセイにおける選択された本開示の化合物の活性を示し、各化合物番号は、本明細書に記載される実施例１～１９６に定める化合物の番号付けに対応する。

【１０３８】

「＋＋＋＋＋」は、１０ｎＭ未満のDC_{50}値を表す。

【１０３９】

「＋＋＋＋」は、１０ｎＭ～１００ｎＭのDC_{50}値を表す。

【１０４０】

「＋＋＋」は、１００ｎＭ超～５００ｎＭのDC_{50}値を表す。

【１０４１】

「＋＋」は、５００ｎＭ超～１０００ｎＭのDC_{50}値を表す。

【１０４２】

「＋」は、１０００ｎＭ超のDC_{50}値を表す

【表２－１】

表1

実施例	DC_{50}
1	+++
2	++++
3	+++
4	++
5	++
6	+++
7	+++
8	+
9	++
10	++++
11	++++
12	+++
13	++++
14	++
15	++++
16	++++
17	++++
18	++++
19	+++++
20	++++

【表２－２】

21	++++
22	++++
23	++++
24	++++
25	+++
26	+++
27	++++
28	++++
29	++++
30	+++++
31	++++
32	+++
33	+++
34	+++
35	++++
36	+++
37	++++
38	+++++
39	++++
40	+++
41	++++
42	+++
43	++++
44	++++
45	+++
46	++++
47	+++++
48	+++++
49	+++++
50	+++++

【表２－３】

51	+++++
52	+++++
53	++++
54	+++
55	+++++
56	+++++
57	+++++
58	++++
59	++++
60	+++
61	+++
62	+++++
63	++++
64	++
65	++++
66	++++
67	+++++
68	++++
69	+++++
70	+++++
71	++++
72	++++
73	+++++
74	++++
75	++++
76	++++
77	++++
78	++++
79	++++
80	++++

【表２－４】

81	++++
82	++++
83	++++
84	++++
85	++++
86	++++
87	+++++
88	++++
89	+++++
90	++++
91	++++
92	++++
93	+++
94	+++
95	+++
96	++++
97	++++
98	++++
99	++++
100	++++
101	++++
102	++++
103	++++
104	+++++
105	++++
106	+++
107	++++
108	++++
109	++++
110	++++

【表２－５】

111	++++
112	++++
113	+++++
114	++++
115	+++++
116	+++++
117	+++++
118	++++
119	+++++
120	+++++
121	+++++
122	+++++
123	+++++
124	+++++
125	+++++
126	+++++
127	++++
128	+++++
129	+++++
130	+++++
131	++++
132	+++++
133	+++++
134	+++++
135	+++++
136	+++++
137	+++++
138	+++++
139	+++++
140	+++++

【表２－６】

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	++++

【表２－７】

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	+++++

【１０４３】

アッセイ２。ＩＫＺＦ１分解アッセイ、ＨｉＢｉＴ法

選択された本開示の化合物を、ＨｉＢｉＴ法を使用したＩＫＺＦ１分解アッセイにおいて試験した。その結果を表２に示す。

【１０４４】

材料

ＲＰＭＩフェノールレッド不含培地及びウシ胎仔血清（ＦＢＳ）は、Ｇｉｂｃｏ（Ｇｒａｎｄ　Ｉｓｌａｎｄ，ＮＹ，ＵＳＡ）から購入した。Ｎａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）ＨｉＢｉＴ　Ｌｙｔｉｃ　Ａｓｓａｙ　Ｓｙｓｔｅｍは、Ｐｒｏｍｅｇａ（Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ，ＵＳＡ）から購入した。ＮＣＩＨ９２９細胞（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－９０６８　Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡ，ＵＳＡ）からＣＲＩＳＰＲを介してＨｉＢｉＴ融合タグを有するＩＫＺＦ１を内因的に発現させて、ＮＣＩＨ９２９（ＨｉＢｉＴ－ＩＫＺＦ１）細胞株を

インハウスで生成した。細胞培養フラスコ及び３８４ウェルマイクロプレートは、ＶＷＲ（Ｒａｄｎｏｒ，ＰＡ，ＵＳＡ）から入手した。

【１０４５】

ＩＫＺＦ１分解分析

Ｎａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）ＨｉＢｉＴ　Ｌｙｔｉｃ　Ａｓｓａｙキットを使用した発光シグナルの数量化に基づいて、ＩＫＺＦ１の分解を判定した。本開示の試験化合物、及びポジティブコントロールとしてのポマリドミド（ＰＯＭＡＬＹＳＴ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ　Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹ，ＵＳＡ）を、１１点の半対数滴定で１０μＭの最高濃度から二連で３８４ウェルプレートに加えた。ＨｉＢｉＴタグ付きＩＫＺＦ１を発現するＮＣＩＨ９２９細胞を、３８４ウェルプレート内で１０％のＦＢＳ及び０．０５ｍＭの２－メルカプトエタノールを含有するＲＰＭＩ培地中に、ウェル毎に細胞１５０００個の細胞密度で加えた。プレートを５％CO_2で３７℃に６時間保った。試験化合物の非存在下で処置した細胞はネガティブコントロールであり、培地のみを含有するウェルはポジティブコントロールであった。６時間のインキュベーション後、Ｎａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）ＨｉＢｉＴ　Ｌｙｔｉｃ　Ａｓｓａｙ試薬を指定のウェルに加えた。ＥｎＶｉｓｉｏｎ（登録商標）Ｍｕｌｔｉｌａｂｅｌ　Ｒｅａｄｅｒ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ，Ｓａｎｔａ　Ｃｌａｒａ，ＣＡ，ＵＳＡ）において発光を取得した。

【１０４６】

表２は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ　ＩＫＺＦ１アッセイにおける選択された本開示の化合物の活性を示し、各化合物番号は、本明細書に記載される実施例１～１９７に定める化合物の番号付けに対応する。

【表３】

表２

実施例	DC_{50} (nM)
23	N/A
31	N/A
38	N/A
41	N/A
47	N/A
48	N/A
49	N/A
50	N/A
52	N/A
53	N/A
55	N/A
68	N/A
69	N/A
70	N/A
71	N/A
73	N/A
81	N/A
87	N/A
96	N/A
98	N/A
104	N/A
105	N/A
108	N/A
113	N/A
114	N/A
115	N/A
120	N/A
121	N/A
122	N/A
123	N/A
125	N/A
128	N/A
129	N/A
142	N/A
147	N/A
153	N/A
159	N/A
162	N/A

「N/A」は、試験した最も高い濃度で有意な活性が検出されなかったことを意味する。

【１０４７】

表２に記載した本開示の試験化合物を最高１０μＭの濃度で用いてＮＣＩＨ９２９．１１細胞を６時間処置した後、ＩＫＺＦ１タンパク質レベルに対する有意な影響は観察されなかったが、ポジティブコントロールのポマリドミドは、６時間において４４ｎＭのＤＣ５０でＩＫＺＦ１の９０％の分解を誘導した。

【１０４８】

アッセイ３。雄ビーグル犬における薬物動態（ＰＫ）

本発明の２つの化合物の血漿中の薬物動態（ＰＫ）プロファイルを、単一用量ＩＶ（５ｍｇ／ｋｇ）及びＰＯ（１０ｍｇ／ｋｇ）投与後の雄ビーグル犬において判定した。この

研究は、非ＧＬＰ条件下で行い、別段の記載がない限り、すべての分析試薬は標準的な実験試薬グレードであった。

【１０４９】

雄ビーグル犬は、コントロールされた環境で個別に収容及び飼養した。Ｐｅｄｉｇｒｅｅ（登録商標）標準犬用固形飼料（Ｐｅｄｉｇｒｅｅ Ｉｎｄｉａ Ｐｒｉｖａｔｅ Ｌｔｄ，Ｔｅｌａｎｇａｎａ，Ｉｎｄｉａ）を日１回提供した。飲水は不断で利用可能とした。動物部屋の環境コントロールは、２２～２５℃の温度範囲、４０～７０％の相対湿度範囲、及び１２時間明／１２時間暗サイクルを維持するように設定した。担当獣医によって認定された体重１０±１ｋｇの正常で健康な動物を選択し、研究開始前に最低３日間順化させた。イヌは、頸部領域に挿入されたチップ番号によって識別された。研究プロトコルは、施設内動物倫理委員会（ＩＡＥＣ）によって審査され、承認された。

【１０５０】

実施例４８に記載した２－［４－［［４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］メチル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（「化合物４８」）、及び実施例１６９に記載した２－（（１Ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（１－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（「化合物１６９」）の各々を、当該化合物を撹拌しながらポリエチレングリコール（ＰＥＧ４００）（１０％）に溶解し、その後、水中で１１．１１％の２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリン（ＨＰβＣＤ）（９０％）をゆっくりと添加することによって製剤した。ビヒクル用量は、ＰＥＧ４００（１０％）及び水中で１１．１１％のＨＰ－β－ＣＤ（９０％）であった。製剤及びビヒクルは投薬日に新しく調製し、使用時まで室温で保管した。

【１０５１】

すべての動物を薬物投与前に秤量した。動物を各被験化合物について静脈内（ＩＶ）群及び経口（ＰＯ）群に分け、各群３匹とした。ビヒクル投薬群もＩＶ群及びＰＯ群を含み、各群３匹で計６群、計１８匹とした。動物を診察台上で横臥位にして胸部を物理的に拘束した。ＩＶ用量は橈側皮静脈への静脈内ボーラス注射によって投与し、ＰＯ用量は胃管を介して投与した。投薬量は、ＩＶ群では１ｍＬ／ｋｇであり、ＰＯ群では２ｍＬ／ｋｇであった。投薬濃度は、ＩＶ群及びＰＯ群の両方でそれぞれ５ｍｇ／ｍＬであった。動物を一晩絶食させ、投薬４時間後に食餌を与えた。投与後、動物を疾病の兆候または処置への反応の有無について規則的間隔で観察した。このほかに、動物を臨床兆候の有無について日２回観察し、適宜記録した。

【１０５２】

ビヒクル処置群から、投薬前、ならびに２、８、２４、４８、７２及び９６時間の時点で、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）単離のために、全血を収集した。両方の被験化合物のＩＶ及びＰＯ投薬群について、投薬前、ならびに０．０３３、０．０８３、０．１６７、０．３３、１、２、４、６、８、２４、４８、７２及び９６時間の時点で、血漿単離のために全血を収集した。使用した抗凝固溶液は、６％（ｖ／ｖ）クエン酸ナトリウム（２００ｍＭ、ｐＨ４．７９）（予冷済みチューブ）であった。投薬前、２、８、２４、４８、７２及び９６時間で収集した、ＩＶ及びＰＯの両方の化合物処置投薬群からの全血を、ＰＢＭＣ単離に供した。

【１０５３】

ＰＢＭＣ単離のために上記で指定した特定の時点で収集された全血を、以下のアッセイ４に記載するようなＰＢＭＣ単離手順に直ちに供した。

【１０５４】

サンプル調製では、およそ１～２ｍＬの全血を末梢静脈から採取し、リチウムヘパリンを含有するラベル付きチューブに収集し、次いで氷上で保管した。血液サンプルは、１５分以内に、１５４０ｇで１０分間にわたり４℃で血漿を分離するために遠心分離した。血漿を分離し、予めラベルが付けられた微量遠心分離チューブに移し、バイオアナリシスまで－８０±１０℃で直ちに凍結した。サンプルを試験項目、群、動物番号、及び収集時点によって識別した。血液サンプルの収集については、０．５時間に対して±２分、１～８時間に対して±５分間、２４時間に対して±１５分間の時間枠を許容し、逸脱とはみなさなかった。

【１０５５】

すべてのサンプルを、ＥｘｉｏｎＬＣ（商標）ＡＤ高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）システム（ＡＢ Ｓｃｉｅｘ ＬＬＣ，Ｆｒａｍｉｎｇｈａｍ，ＭＡ）と、その後のＳＣＩＥＸ Ｔｒｉｐｌｅ Ｑｕａｄ（商標）４５００（ＡＢ Ｓｃｉｅｘ ＬＬＣ，Ｆｒａｍｉｎｇｈａｍ，ＭＡ）を用いたタンデム質量分光法分析（ＭＳ／ＭＳ）によって分析した。Ｍｉｌｌｉ－Ｑ（登録商標）水（ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，Ｂｕｒｌｉｎｇｔｏｎ，ＭＡ）中の０．１％ギ酸を含む１０ｍＭ酢酸アンモニウムを水性（Ａ）移動相とし、１００％メタノールを有機（Ｂ）移動相として用いて、Ｋｉｎｅｔｅｘ（登録商標）５μｍ ＥＶＯ Ｃ１８カラム（５０×４．６ｍｍ）（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ，Ｉｎｃ．，Ｔｏｒｒａｎｃｅ，ＣＡ）でサンプルを分解した。流量は１ｍＬ／分に設定した。ＬＣグラジエントプログラムには、０分で９５％Ａの初期条件で、１分で５％Ａに切り替え、２．５分まで保持した後、２．６分で９５％Ａの初期条件に戻り、９５％Ａで３．０分まで保持する条件を含めた。

【１０５６】

ポジティブエレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）法を、質量分光法による分析物及び内部標準の検出のために使用した。化合物４８の選択的反応モニタリング（ＳＲＭ）条件は、Ｑ１ ｍ／ｚ ７７３．１、Ｑ３ ｍ／ｚ ３８９、デクラスタリング電位（ＤＰ）１００Ｖ、及び衝突エネルギー（ＣＥ）５７ｅＶであった。化合物１６９のＳＲＭ条件は、Ｑ１ ｍ／ｚ ８０７．５、Ｑ３ ｍ／ｚ ７６５．６、ＤＰ ８０Ｖ、及びＣＥ ４９ｅＶであった。ＴＡ及び内部標準の他のＭＳ／ＭＳ条件には、コリジョンセルイグジット電位（ＣＸＰ）１０、衝突ガス（ＣＡＤ）ＭＥＤＩＵＭ、カーテンガス（ＣＵＲ）４０、ネブライザーガス（ＧＳ１）５５、ヒーターガス（ＧＳ２）６５、イオンスプレー電圧（Ｖ）５５００、温度（ＴＥＭ）５５０、及びインターフェースヒーター（ＩＨＥ）ＯＮが含まれた。

【１０５７】

サンプルのバイオアナリシスのために、血漿サンプルを分析するためのＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法を、バイオアナリシスガイドラインに従って策定した。サンプルバッチ前に９つの較正標準を１セット実行した。較正範囲はすべてのサンプルで１～１０００ｎｇ／ｍＬであった。較正標準は、逆算された濃度が２０％を超えて逸脱しなければ許容可能とした。最も低い標準が除外される場合には、研究サンプルの報告された濃度測定値が、その次に低い許容可能な標準を超えなければならない。最も高い標準が除外される場合には、報告される最も高い較正標準は、２番目に高い標準である。研究サンプル濃度が定量上限（ＵＬＯＱ）を超えた場合、研究サンプルをブランクマトリックスで希釈し、処理し、分析した。

【１０５８】

クオリティコントロール（ＱＣ）サンプルは、少なくとも３つの濃度、すなわち、ＬＱＣ（最も低い標準濃度の５倍以下）、ＨＱＣ（最も高い標準濃度の７５％以上）、及びＭＱＣ（低濃度と高濃度の間）で調製した。少なくとも６つのＱＣサンプル（二連で３つの濃度）及び１セットのＱＣ（ＬＱＣ、ＭＱＣ、及びＨＱＣ）サンプルをサンプルバッチの前後に分析した。各ＱＣの逆算された濃度は、研究前検証が行われなかった場合、公称濃度の２０％以内であった。いずれのＱＣレベルも完全には破棄しなかった。分析ランを合格とするために、較正標準及びＱＣの少なくとも２／３が規定の合格基準を満たした。

【１０５９】

ＡＵＣ$_{0-24}$、ＡＵＣ$_{last}$、ＡＵＣ$_{0-inf}$、ＡＵＣ$_{Extra}$（％）、Ｃ$_{max}$、Ｃ$_{max_D}$、Ｔ$_{1/2}$、Ｔ$_{max}$、ＭＲＴ、Ｃ$_0$、Ｖｄ、Ｃｌ、％Ｆのような薬物動態パラメータを、各動物について、Ｐｈｏｅｎｉｘ（登録商標）ソフトウェアバージョン８．１（Ｃｅｒｔａｒａ，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，ＮＪ，ＵＳＡ）を用いたノンコンパートメントモデルによって計算した。計算されたパラメータのすべての値は、有効数字４桁までの値±ＳＤとして報告されている。

【１０６０】

雄ビーグル犬における化合物４８についての本ＰＫ研究の結果を、以下の表３及び表４ならびに図１に示し、化合物１６９についての結果を、以下の表５及び表６ならびに図２に示す。

【表４】

表３

雄ビーグル犬における化合物４８の５ｍｇ／ｋｇのＩＶ投薬後の薬物動態パラメータ計算値

	5 mg/kg IV				
値	C_0 (ng/mL)	$T_{1/2}$ (時)	Vdss (L/kg)	Cl (ml/分/kg)	AUC_{last} (時*ng/mL)
平均	4180	34.47	58.45	46.32	1719
SD	796.7	15.95	14.65	3.904	208.8

【表５】

表４

雄ビーグル犬における化合物４８の１０ｍｇ／ｋｇのＰＯ投薬後の薬物動態パラメータ計算値

	10 mg/kg PO		
値	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (時*ng/mL)	%F
平均	33.88	241.5	7.023
SD	11.50	158.9	4.621

【表６】

表５

雄ビーグル犬における化合物１６９の５ｍｇ／ｋｇのＩＶ投薬後の薬物動態パラメータ計算値

	5 mg/kg IV				
値	C_0 (ng/mL)	$T_{1/2}$ (時)	Vdss (L/kg)	Cl (ml/分/kg)	AUC_{last} (時*ng/mL)
平均	3161	42.48	57.97	35.04	2211
SD	1274	10.05	12.71	3.046	216.6

【表７】

表６
雄ビーグル犬における化合物１６９の１０ｍｇ／ｋｇのＰＯ投薬後の薬物動態パラメータ計算値

	10 mg/kg PO		
値	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (時*ng/mL)	%F
平均	32.22	472.5	10.69
SD	14.38	53.78	1.216

【１０６１】
アッセイ４。雄ビーグル犬における薬力学（ＰＤ）
アッセイ３において収集された全血時点サンプルからの雄ビーグル犬ＰＭＢＣの薬力学（ＰＤ）バイオマーカー分析を行った。
【１０６２】
ＰＢＭＣの単離では、上記のアッセイ３に記載した全血時点サンプルを直ちに処理することにより、ＰＢＭＣの高い生存率を確実にした。すべてのサンプルを１８℃～２０℃で処理した。新たに収集した全血（２ｍＬ）を等量のリン酸緩衝食塩水と混合した。この混合物を数回反転させて、十分な混合を確実にした。Ｈｉｓｔｏｐａｑｕｅ（登録商標）（型番１０７７１、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）のボトルを数回反転させて、培地の均一性を確実にした。無菌シリンジを使用して、２ｍＬのＨｉｓｔｏｐａｑｕｅ（登録商標）培地を抜き出し、無菌遠心分離チューブに加えた。全血－ＰＢＳサンプル（４ｍｌ）を、混合することなく、Ｈｉｓｔｏｐａｑｕｅ（登録商標）培地の上に注意深く重層した。ブレーキをオフにして、チューブを６００ｇで３０～４０分間にわたり１８℃～２０℃で遠心分離した。無菌ピペットを使用して、血漿及び血小板を含有する上層をゆっくりと引き出し、ＰＢＭＣ細胞層を乱さずに界面に残した。無菌ピペットを使用して、ＰＢＭＣ層を無菌遠心分離チューブに移した。ＰＢＭＣを遠心分離チューブ内で３容量（約６ｍＬ）のハンクス平衡塩類溶液（ＨＢＳＳ）（Ｇｉｂｃｏ，Ｇｒａｎｄ Ｉｓｌａｎｄ，ＮＹ）で洗浄した。細胞をピペットに穏やかに吸引吐出することによって細胞を懸濁させた。チューブを２５０ｇで１０～１５分間にわたり１８℃～２０℃で遠心分離し、上清を廃棄した。次いで、ＰＢＭＣを６～８ｍｌのＨＢＳＳに再懸濁させた。細胞計数のために、細胞懸濁液をトリパンブルー染料で１：１に希釈し、よく混合した。細胞数（生及び死）を計数し、細胞生存率を計算した。各ＰＢＭＣサンプルの細胞数及び細胞生存率を記録した。チューブを５００ｇで１０分間にわたり１８℃～２０℃で再び遠心分離した。上清を除去し、細胞ペレットを－８０℃で凍結させた。
【１０６３】
Ｅ２２０集束超音波機（Ｃｏｖａｒｉｓ，Ｗｏｂｕｒｎ，ＭＡ，ＵＳＡ）を使用して４℃の水浴において１５０ワットで１０秒間超音波処理することにより、凍結済みのイヌＰＢＭＣ細胞ペレットを２ペレット容量の溶解バッファー（１００ｍＭ重炭酸トリエチルアンモニウム（ＴＥＡＢ）、４％ＳＤＳ、１×Ｒｏｃｈｅプロテアーゼ阻害剤カクテル）中で均質化した。次いで、溶解物を１８，０００ｇで２０分間にわたり４℃で遠心分離することによって清澄化し、タンパク質濃度をビシンコニン酸（ＢＣＡ）アッセイ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ，ＵＳＡ）によって判定した。
【１０６４】
タンパク質消化のために、各サンプルから等量のタンパク質を取った。タンパク質を１０ｍＭ ＤＴＴによって７０℃で１０分間還元し、２５ｍＭヨードアセトアミドによって暗所で３０分間アルキル化した。Ｓ－Ｔｒａｐ（商標）法（Ｐｒｏｔｉｆｉ，Ｆａｒｍｉ

ｎｇｄａｌｅ，ＮＹ，ＵＳＡ）を用いてトリプシン消化を３７℃で一晩行った。簡単に説明すると、１０％（ｗ／ｗ）のトリプシンを含有する１００ｍＭ　ＴＥＡＢ中で９０％のＭｅＯＨとサンプルを混合し、インハウスで充填したＳ－Ｔｒａｐマイクロカラムにロードした。１００ｍＭ　ＴＥＡＢ中で９０％のＭｅＯＨによってサンプルを洗浄し、１００ｍＭ　ＴＥＡＢ中で１６時間にわたり３７℃で消化させた。得られたペプチドに、５つの重標識ＩＲＡＫ４ペプチド（Ｖｉｖｉｔｉｄｅ，ＬＬＣ，Ｇａｒｄｎｅｒ，ＭＡ，ＵＳＡ）を各々２ｆｍｏｌ（カラムローディング）でスパイクし、Ｃ１８　ＳｔａｇｅＴｉｐを使用して脱塩し、ＳｐｅｅｄＶａｃで乾燥させ、ｎａｎｏＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析まで－８０℃に保った。

【１０６５】

ＥＡＳＹ－ｎＬＣ　１２００（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）に連結したＱ　Ｅｘａｃｔｉｖｅ　ＨＦ質量分析計で構成されたｎａｎｏＬＣ－ＭＳ／ＭＳプラットフォームにおいて、ペプチド分析を行った。ペプチドをＥＡＳＹ－Ｓｐｒａｙ（商標）Ｃ１８カラム（５０ｃｍ×７５μｍ、２μｍ）（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）にて５０℃で分離した。移動相は、０．１％ギ酸水溶液（Ａ）、及び８０％アセトニトリル、０．１％ギ酸（Ｂ）であった。２７５ｎＬ／分の流量で２％から４５％のＢの有効な８０分のグラジエントによる１００分法でペプチドを溶出させた。ペプチドを１，８００Ｖのスプレー電圧でイオン化した。軽質及び重質のＩＲＡＫ４ペプチド（以下の表７）の５つのペアを含む並列反応モニタリング（ＰＲＭ）モードで質量分析データを取得した。ＭＳ２では、５ｅ５のＡＧＣ及び１５０ｍｓの最大ＩＴで３０，０００の解像度を設定し、質量幅（ｉｓｏｌａｔｉｏｎ　ｗｉｎｄｏｗ）を１．０Ｔｈに設定した。重標識ペプチドを使用して（Ｎ）ＣＥを最適化した。

【表８】

表７

軽質及び重質のイヌＩＲＡＫ４ペプチドの５つのペア

ペプチド	質量[m/z]	電荷状態[z]	極性	(N)CE
Light1_NVTNNFDERPISLGGNK (配列番号 1)	625.6500	3	正	26
Heavy1_NVTNNFDERPISLGGNK (配列番号 1)	628.3214	3	正	26
Light2_VSDFGLAR (配列番号 2)	432.7323	2	正	18
Heavy2_VSDFGLAR (配列番号 2)	437.7365	2	正	18
Light3_SANILLDEDFTAK (配列番号 3)	718.8670	2	正	21
Heavy3_SANILLDEDFTAK (配列番号 3)	722.8741	2	正	21
Light4_FHSFSFYELK (配列番号 4)	435.5485	3	正	18
Heavy4_FHSFSFYELK (配列番号 4)	438.2199	3	正	18
Light5_IVGTTAYMAPEALR (配列番号 5)	746.8951	2	正	25
Heavy5_IVGTTAYMAPEALR (配列番号 5)	751.8992	2	正	25

【１０６６】

ペプチドの数量化はＳｋｙｌｉｎｅで処理した。少なくとも５つの遷移を選択し、合計してピーク強度を生成した。各ペプチドのＬ／Ｈ強度比をコントロールの平均に対して正

規化し、すべてのペプチドを各動物について平均して、ＩＲＡＫ４相対存在度レベルを得た。

【１０６７】

ＩＲＡＫ４定量に関する薬力学分析結果を、以下の表８及び図３に示す。

【表９】

表８

	ビヒクルからのIRAK4の変化	
時間 (時)	化合物 48	化合物 169
0	+12%	-11%
2	-51%	-57%
24	-97%	-97%
48	-95%	-96%
96	-95%	-95%

【１０６８】

アッセイ５。雄カニクイザルにおける薬物動態

本発明の２つの化合物の血漿中の薬物動態（ＰＫ）プロファイルを、単一用量ＩＶ（５ｍｇ／ｋｇ）及びＰＯ（１０ｍｇ／ｋｇ）投与後の雄カニクイザルにおいて判定した。この研究は、非ＧＬＰ条件下で行い、別段の記載がない限り、すべての分析試薬は標準的な実験試薬グレードであった。この研究は、Ａｎｉｍａｌ Ｗｅｌｆａｒｅ Ａｃｔ、ｔｈｅ Ｇｕｉｄｅ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ ｏｆ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌｓに準拠して、ＩＡＣＵＣガイドラインに従って実行した。

【１０６９】

非ナイーブの雄カニクイザルは、ヒトでの使用を意図した化合物のＰＫ研究を支持するのに許容される種である。これらの動物は、Ｈａｉｎａｎ Ｊｉｎｇａｎｇ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌ Ｃｏ．Ｌｔｄ（Ｎａｙａｎｇｘｉｎｔａｎ Ｆｕｃｈｅｎｇ Ｔｏｗｎ，Ｑｉｏｎｇｓｈａｎ Ｄｉｓｔｒｉｃｔ，Ｈａｉｋｏｕ Ｈａｉｎａｎ Ｐｒｏｖｉｎｃｅ，Ｐ．Ｒ．Ｃｈｉｎａ）または別の適格な供給源によって供給された。動物は、生存中、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｕｎｃｉｌの「Ｇｕｉｄｅ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ ｏｆ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌｓ」に従ったステンレス鋼メッシュケージに個々に収容した。動物には認可されたサルの食餌およそ１２０ｇを日２回与えた。これらの量は、群の飼料消費または群もしくは個体の個々の体重変化、及び／または認可された食餌の変化に基づいて、必要に応じて調整した。さらに、動物には栄養強化として果実を連日与え、すべての動物に逆浸透（ＲＯ）水を不断で利用可能とした。ＲＯ水を３か月毎に分析し、すべての飼料バッチを使用前に分析した。飼料及び水の分析の記録を施設の記録に維持した。部屋（複数可）を４０～７０％の相対湿度範囲（この範囲からの３時間を超える偏移はすべて逸脱として記録した）及び１８～２６℃の温度範囲（この範囲からの偏移はすべて逸脱として記録した）にコントロールしてモニタリングし、１時間毎に１０～２０回の換気を行った。研究活動により中断が必要であった場合を除き、部屋は１２時間の明／暗サイクルとした。体重２ｋｇ以上かつ２歳以上の正常で健康な動物を研究のために選択した。これらのサルは、胸部のユニークな皮膚タトゥーによって識別した。

【１０７０】

実施例４８に記載した２－［４－［［４－［１－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－３－メチル－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－イル］－１－ピペリジル］メチ

ル］シクロヘキシル］－７－イソプロポキシ－Ｎ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（「化合物４８」）、及び実施例１６９に記載した２－（（１Ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（１－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－Ｎ－（１－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－フルオロシクロプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－７－イソプロポキシイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（「化合物１６９」）の各々を、当該化合物を撹拌しながらポリエチレングリコール（ＰＥＧ４００）（１０％）に溶解し、その後、水中で１１．１１％の２－ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリン（ＨＰβＣＤ）（９０％）をゆっくりと添加することによって製剤した。ビヒクル用量は、ＰＥＧ４００（１０％）及び水中で１１．１１％のＨＰ－β－ＣＤ（９０％）であった。製剤及びビヒクルは投薬日に新しく調製し、使用時まで室温で保管した。

【１０７１】

すべての動物を薬物投与前に秤量した。動物を各被験化合物について静脈内（ＩＶ）群及び経口（ＰＯ）群に分け、各群３匹とした。ビヒクル投薬群はＩＶ群及びＰＯ群を含み、各群３匹で計６群、計１８匹とした。ＩＶ用量は、橈側皮静脈または伏在静脈への静脈内ボーラス注射によって投与した。投薬に使用した静脈は、投薬後最初の４時間の血液サンプル収集には使用しなかった。ＰＯ用量は経鼻胃管によって投与した。３ｍＬのビヒクル（経鼻胃管の容量のおよそ３倍）を使用して、経鼻胃ＰＯ用量をフラッシュした。いずれのチューブも同じサイズであり、動物間で変化なく、フラッシュ容量が同等となるように同じ長さに切断した。投薬量は、ＩＶ群では２．５ｍＬ／ｋｇであり、ＰＯ群では５ｍＬ／ｋｇであった。投薬濃度は、ＩＶ群及びＰＯ群の両方で２ｍｇ／ｍＬであった。給餌条件は、ＰＯ群では一晩絶食としたが、ＩＶ群では絶食させなかった。投与後、動物を疾病の兆候または処置への反応の有無について規則的間隔で観察した。このほかに、動物を臨床兆候の有無について日２回観察し、適宜記録した。

【１０７２】

ビヒクル処置群については、バイオマーカー分析を全血及びＰＢＭＣにおいて２、８、２４、４８、７２及び９６時間の時点で実行した。両方の被験化合物について、ＩＶ投薬群からは０．０３３、０．０８３、０．１６７、０．３３、１、２、４、６、８、２４、４８、７２、及び９６時間の時点で、ＰＯ投薬群からは０．１６７、０．３３、１、２、４、６、８、２４、４８、７２、及び９６時間の時点で、血漿単離のために全血を収集した。化合物処置群については、バイオマーカー分析を全血及びＰＢＭＣにおいて２、８、２４、４８、７２及び９６時間の時点で実行した。

【１０７３】

ＰＢＭＣ単離のために上記で指定した特定の時点で収集された全血を、以下のアッセイ６に記載するようなＰＢＭＣ単離手順に直ちに供した。

【１０７４】

サンプル調製については、０．５ｍＬの血液をＰＫバイオアナリシスに利用し、２ｍＬをＰＢＭＣ単離及びＩＲＡＫ４分析に利用した。血漿ＰＫサンプル、及びＰＢＭＣ単離のために指定された全血について、抗凝固溶液はエチレンジアミン四酢酸二カリウム塩（Ｋ２－ＥＤＴＡ）であった。

【１０７５】

ＰＫサンプルのバイオアナリシスのために、氷上の５μＬの０．５Ｍ　Ｋ２－ＥＤＴＡを含有するラベル付きチューブＥｐｐｅｎｄｏｒｆ（登録商標）Ｐｒｏｔｅｉｎ　ＬｏＢｉｎｄチューブ（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ，Ｅｎｆｉｅｌｄ，ＣＴ，ＵＳＡ）に、およそ０．５ｍＬの全血を収集した。収集の１時間以内に、サンプルを３，２００ｇで１０分間にわたり２～８℃で遠心分離した。得られた０．２ｍＬの血漿サンプルを、２μＬの２０％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００を含有するラベル付きＥｐｐｅｎｄｏｒｆ（登録商標）Ｐｒｏｔｅｉｎ　ＬｏＢｉｎｄチューブに移し、バイオアナリシスまで－８０℃で保管した。サン

プルを各０．１ｍＬのアリコート２つに分け、一方をバイオアナリシスに供し、他方をバックアップとして取っておいた。

【１０７６】

ＰＫサンプルのバイオアナリシスでは、すべてのサンプルを、高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）と、その後のＳＣＩＥＸ　Ｔｒｉｐｌｅ　Ｑｕａｄ（商標）６５００＋（Ｓｃｉｅｘ，Ｆｒａｍｉｎｇｈａｍ，ＭＡ，ＵＳＡ）を用いたタンデム質量分光法分析（ＭＳ／ＭＳ）によって分析した。２ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液／ＡＣＮ（９５：５ｖ／ｖ）を水性（Ａ）移動相とし、２ｍＭ酢酸アンモニウム水／ＡＣＮ（５：９５ｖ／ｖ）を有機（Ｂ）相として用いて、ＸＳＥＬＥＣＴ　ＣＳＨ　Ｃ１８　２．５μｍ　Ｃｏｌｕｍｎ　ＸＰ（２．１×５０ｍｍ）（Ｗａｔｅｒｓ，Ｍｉｌｆｏｒｄ，ＭＡ，ＵＳＡ）でサンプルを分解した。流量は０．６ｍＬ／分に設定した。ＬＣグラジエントプログラムには、０分で９５％Ａの初期条件で、０．２分まで保持し、１．２分で５％Ａに切り替え、１．４分まで保持した後、１．４１で９５％Ａの初期条件に戻り、１．６分まで９５％Ａで保持する条件を含めた。カラム温度は５０．０℃に維持した。ポジティブエレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）法を、質量分光法による分析物及び内部標準の検出のために使用した。化合物４８の選択反応モニタリング（ＳＲＭ）条件は、Ｑ１　ｍ／ｚ　７７３．６０、Ｑ３　ｍ／ｚ　３８９．２０、デクラスタリング電位（ＤＰ）１００Ｖ、及び衝突エネルギー（ＣＥ）５５ｅＶであった。化合物１６９のＳＲＭ条件は、Ｑ１　ｍ／ｚ　８０７．６０、Ｑ３　ｍ／ｚ　４２３．３０、デラスタリング電位（ＤＰ）１１０Ｖ、及び衝突エネルギー（ＣＥ）５５ｅＶであった。ベラパミルのＳＲＭ条件は、Ｑ１　ｍ／ｚ　４５５．２０、Ｑ３　ｍ／ｚ　１６４．９０であった。ラベタロールのＳＲＭ条件は、Ｑ１　ｍ／ｚ　３２９．１０、Ｑ３　ｍ／ｚ　１６１．９０であった。ＴＡ及び内部標準の他のＭＳ／ＭＳ条件には、コリジョンセルイグジット電位（ＣＸＰ）１６、衝突ガス（ＣＡＤ）１０、カーテンガス（ＣＵＲ）４０、ネブライザーガス（ＧＳ１）５０、ヒーターガス（ＧＳ２）５０、イオンスプレー電圧（Ｖ）５５００、温度（ＴＥＭ）５５０、及びインターフェースヒーター（ＩＨＥ）ＯＮが含まれた。

【１０７７】

血漿サンプルのバイオアナリシスでは、すべての血漿サンプル及びブランクマトリックスを水中で２０％のＴｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００と混合し、Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００の最終濃度は、生体内（ｉｎ－ｌｉｆｅ）試験の始めで０．２％であった。すべてのサンプル、すなわち、未知、較正標準、クオリティコントロール及び希釈クオリティコントロール（あれば）、シングルブランク、ならびにダブルブランクのサンプルの２０μＬアリコートを、９６ウェルプレートにおいて４００μＬの内部標準１（ＩＳ１）でクエンチした。ＩＳ１は、アセトニトリル（ＡＣＮ）中に、ラベタロール、トルブタミド、ベラパミル、デキサメタゾン、グリブリド及びセレコキシブを各々１００ｎｇ／ｍＬの濃度で含有する。ダブルブランクサンプルを４００μＬのＡＣＮでクエンチした。プレートを８００ｒｐｍで１０分間ボルテックス処理し、次いで３２２０ｇで１５分間にわたり４℃で遠心分離した。次いで、上清の５０μＬアリコートを別の清浄な９６ウェルプレートに移し、３２２０ｇで５分間にわたり４℃で遠心分離し、サンプルをＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析に直接供した。

【１０７８】

用量策定濃度の検証のために、６つの較正標準からなる較正曲線を用いてＬＣ－ＵＶ法を策定した。分析ランの合格基準は、６つの較正標準のうちの５つがＬＣ－ＵＶ法の使用によって公称値の±２０％以内でなければならないこととした。

【１０７９】

ＰＫサンプルのバイオアナリシスのために、血漿サンプルを分析するためのＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法を、非ＧＬＰ準拠のバイオアナリシスガイドラインに従って策定した。この方法の較正曲線は６つの較正標準からなり、較正範囲は１．００～３０００ｎｇ／ｍＬである。定量下限（ＬＬＯＱ）を含め、少なくとも６つの非ゼロ較正標準での較正曲線をこの方法に適用した。７５％以上の較正標準の線形性は、血漿中のそれらの公称値の±２０％以

内である。較正曲線上のＬＬＯＱ及びＵＬＯＱなどのエンドポイントが除外された場合、較正曲線を切断した。切断された較正曲線は、最初のＳＴＤの少なくとも７５％からなるべきである。低濃度、中濃度、及び高濃度からなるＱＣのセットをこの方法に適用した。６７％以上のＱＣの精度は、血漿に関するそれらの公称値の±２０％以内になるように逆算される。特異度の合格基準については、シングルブランクマトリックス中の平均濃度計算値は、≦５０％ＬＬＯＱでなければならない。感度の合格基準は生物学的マトリックスに応じて設定し、血漿については≦２ｎｇ／ｍＬ、血漿以外のマトリックスについては≦４ｎｇ／ｍＬとした。

【１０８０】

AUC_{0-24}、AUC_{last}、AUC_{0-inf}、AUC_{Extra}（％）、C_{max}、C_{max_D}、$T_{1/2}$、T_{max}、ＭＲＴ、C_0、Ｖｄ、Ｃｌ、及び％Ｆのような薬物動態パラメータを、個々の動物について、Ｐｈｏｅｎｉｘ ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ ６．３ソフトウェアプログラムを用いたノンコンパートメントモデルによって計算した。計算されたパラメータのすべての値は、有効数字４桁までの値±ＳＤとして報告されている。

【１０８１】

雄カニクイザルにおける化合物４８についての本ＰＫ研究の結果を、以下の表９及び表１０ならびに図４に示し、化合物１６９についての結果を、以下の表１１及び表１２ならびに図５に示す。

【表１０】

表９

雄カニクイザルにおける化合物４８の５ｍｇ／ｋｇのＩＶ投薬後の薬物動態パラメータ計算値

	5 mg/kg IV				
値	C_0 (ng/mL)	$T_{1/2}$ (時)	Vdss (L/kg)	Cl (ml/分/kg)	AUC_{last} (時*ng/mL)
平均	5973	44.2	70.3	48.6	1740
SD	3013	53.6	77.7	13.7	662

【表１１】

表１０

雄カニクイザルにおける化合物４８の１０ｍｇ／ｋｇのＰＯ投薬後の薬物動態パラメータ計算値

	10 mg/kg PO		
値	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (時*ng/mL)	%F
平均	18.3	84.3	2.42
SD	4.53	45.7	-

【表１２】

表１１
雄カニクイザルにおける化合物１６９の５ｍｇ／ｋｇのＩＶ投薬後の薬物動態パラメータ計算値

	5 mg/kg IV				
値	C_0 (ng/mL)	$T_{1/2}$ (時)	Vdss (L/kg)	Cl (ml/分/kg)	AUC_{last} (時*ng/mL)
平均	10287	44.3	32.6	17.0	4679
SD	3684	34.9	21.1	3.24	1281

【表１３】

表１２
雄カニクイザルにおける化合物１６９の１０ｍｇ／ｋｇのＰＯ投薬後の薬物動態パラメータ計算値

	10 mg/kg PO		
値	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (時*ng/mL)	%F
平均	101	1019	10.8
SD	61.4	470	

【１０８２】
アッセイ６。雄カニクイザルにおける薬力学（ＰＤ）
ＰＢＭＣ単離のために、およそ１ｍＬの血液サンプルをＫ２－ＥＤＴＡと共にＢＤ Ｖａｃｕｔａｉｎｅｒ（登録商標）ＥＤＴＡ Ｔｕｂｅｓ（型番３６６４３、Ｂｅｃｔｏｎ，Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ ａｎｄ Ｃｏ．，Ｆｒａｎｋｌｉｎ Ｌａｋｅｓ，ＮＪ，ＵＳＡ）に収集し、室温（ＲＴ）で保管した。血液を室温のＰＢＳで１：１に希釈した。５回のピペット操作により、チューブ内容物を穏やかに混合した。ＰＢＳ／血液混合物を１５ｍＬのファルコンチューブ内で２ｍｌのＦｉｃｏｌｌ（登録商標）Ｐａｑｕｅ Ｐｌｕｓ（型番１７－１４４０－０３、Ｃｙｔｉｖａ，Ｍａｒｌｂｏｒｏｕｇｈ，ＭＡ，ＵＳＡ）の上に注意深く重層し、次いで、加速度を６に設定し、ブレーキを０に設定して、室温で３０分間にわたり６００ｇで遠心分離した。血漿とＰＢＭＣを含有するＦｉｃｏｌｌ（登録商標）Ｐａｑｕｅ Ｐｌｕｓとの間の中央の「曇った」界面を１５ｍＬチューブに移し、１０ｍＬのＰＢＳで１回洗浄し、次いで室温で１０分間にわたり２５０ｇで遠心分離した。細胞ペレットを崩さずに上清を廃棄した。赤血球がまだ存在する場合は、１ｍＬの溶解バッファーを加え、室温で２分間インキュベートし、次いで１０ｍＬのＰＢＳを加えて溶解を終了させ、次いで室温で５分間にわたり２５０ｇで遠心分離した。細胞ペレットを崩さずに上清を廃棄し、分析まで－８０℃で保管した。
【１０８３】
細胞計数のために、細胞懸濁液をトリパンブルー染料で１：１に希釈し、よく混合した。細胞数（生及び死）を計数し、細胞生存率を計算した。各ＰＢＭＣサンプルの細胞数及び細胞生存率を記録した。
【１０８４】
ＭＳＤ分析用のサンプル調製のために、２００万個の細胞を、ホスファターゼ及びプロテアーゼ阻害剤を添加した１００μＬのＲＩＰＡ溶解抽出バッファー（型番８９９００、

ＴｈｅｒｍｏＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ，ＵＳＡ）による４℃で３０分間の溶解に供した。ホスファターゼ及びプロテアーゼ阻害剤を含むＲＩＰＡ溶解抽出バッファーを調製するためには、ｃＯｍｐｌｅｔｅ（商標）１錠、ＰｈｏｓＳＴＯＰ（商標）１錠、ホスファターゼ阻害剤カクテル２及び３各１００μＬ（それぞれ型番１１８３６１５３００１、４９０６８４５００１、Ｐ５７２６及びＰ００４４、すべてＳｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ，ＵＳＡ）を、１０ｍＬのＲＩＰＡバッファーと混合した。溶解したＰＢＭＣサンプルを分析まで－８０℃で保管した。サンプルをＭＳＤ分析に供する前に完全に解凍した。データは、比較のために、タンパク質濃度及びＰＢＭＣ細胞数を別々に使用して正規化した。

【１０８５】

サンプル中のＩＲＡＫ４のバイオマーカー検出には、ＥＬＩＳＡベースの方法である、ＭＳＤ（登録商標）またはＭｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（登録商標）バイオマーカーアッセイ技術を利用した。

【１０８６】

捕捉またはコーティングのステップでは、１００μＬのＩＲＡＫ４モノクローナル抗体（２Ｈ９）（Ｆｉｓｈｅｒ、型番ＭＡ５－１５８８３）を９６ウェルＭＳＤマルチアレイ９６ウェルプレート（ＭＳＤ型番Ｌ１５ＸＡ－３、ＭＳＤマルチアレイ９６ウェルプレート）に加えた。プレートを密封し、２～８℃で一晩インキュベートした。５×３００μＬ／ウェルでトリス緩衝食塩水洗浄バッファーを用いてプレートを洗浄した。３００μＬのブロッキングバッファー（０．１％ＰＢＳＴ中３％ＢＳＡ）（Ｗｕｘｉ、型番ＢＢ－２０２１１１１２－ＹＪＣ）を添加した。プレートを密封し、振盪せずに室温で２時間±１０分間インキュベートした。５×３００μＬ／ウェルでトリス緩衝食塩水洗浄バッファーを用いてプレートを洗浄した。１００μＬの標準及びサンプルを各ウェルに加えた。プレートを密封し、５００ｒｐｍで振盪しながら室温で１時間±１０分間インキュベートした。５×３００μＬ／ウェルでトリス緩衝食塩水洗浄バッファーを用いてプレートを洗浄した。ＩＲＡＫ４抗体を含有する１００μＬの検出溶液（型番４３６３、Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｄａｎｖｅｒｓ，ＭＡ，ＵＳＡ）を各ウェルに加えた。プレートを密封し、５００ＲＰＭで振盪しながら室温で１時間±１０分間インキュベートした。５×３００μＬ／ウェルでトリス緩衝食塩水洗浄バッファーを用いてプレートを洗浄した。Ｓｕｌｆｏ－Ｔａｇ標識抗ウサギ抗体（ヤギ）（型番Ｒ３２ＡＢ－１、Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ，Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ，ＭＤ，ＵＳＡ）を含有する１００μＬのスルホタグ溶液を各ウェルに加えた。プレートを密封し、５００ＲＰＭで振盪しながら室温で１時間±１０分間インキュベートした。５×３００μＬ／ウェルでトリス緩衝食塩水洗浄バッファーを用いてプレートを洗浄した。読み取り前に、１５０μＬのＭＳＤリードバッファー（Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ，Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ，ＭＤ，ＵＳＡ）を各ウェルに加えた。

【１０８７】

ＩＲＡＫ４定量に関する薬力学分析結果を、以下の表１３及び図６に示す。

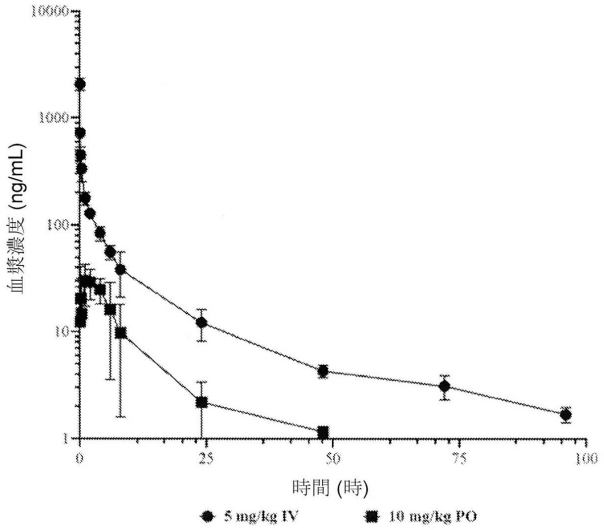
【表１４】

表１３

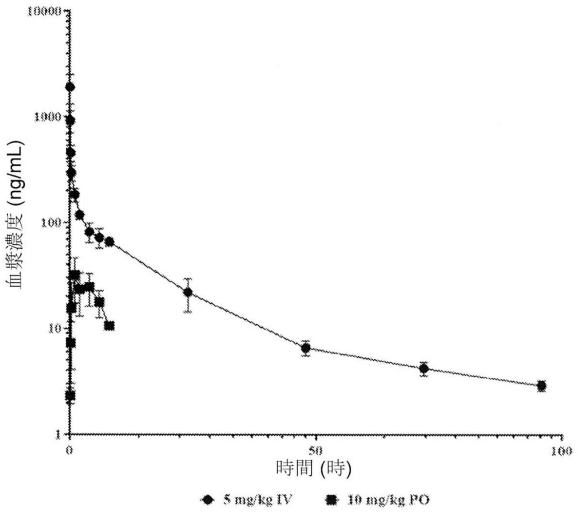
時間（時）	ビヒクルからのIRAK4の変化	
	化合物48	化合物169
2	-50%	-62%
8	-87%	-83%
24	-96%	-97%
48	-94%	-97%
72	-94%	-94%
96	-87%	-90%

【図面】

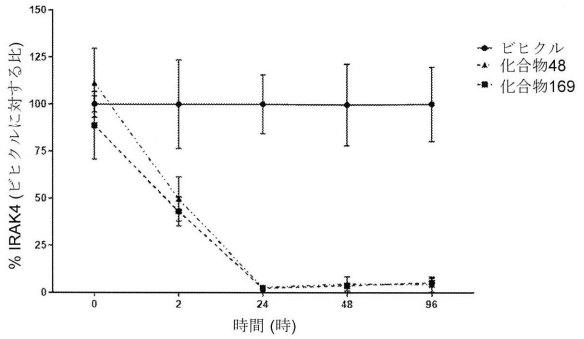
【図１】



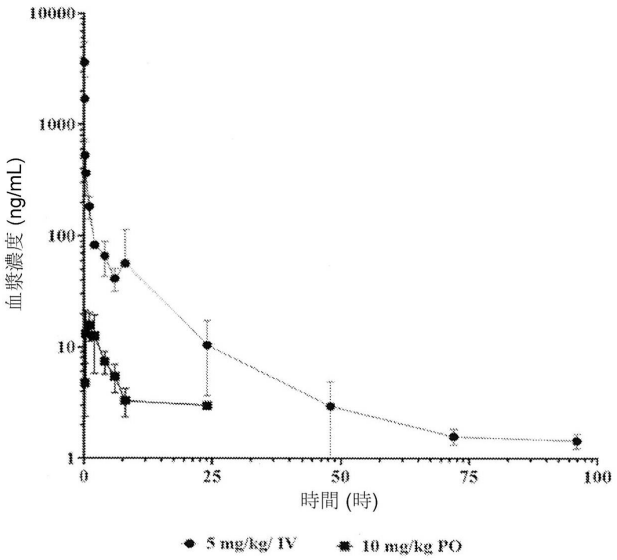
【図２】



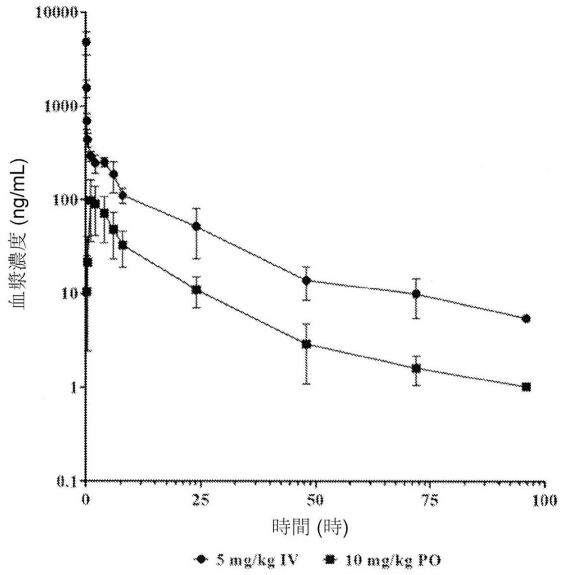
【図３】



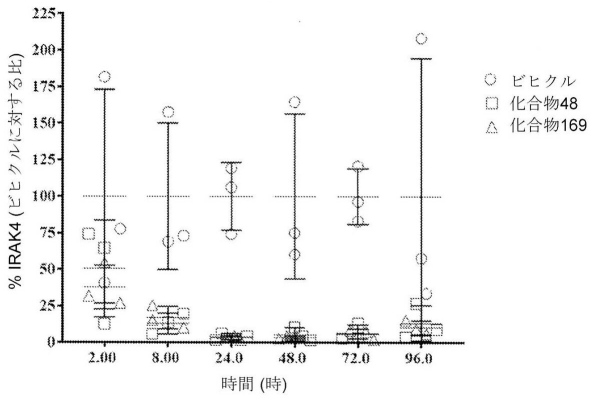
【図４】



【図５】



【図６】



【配列表】

<u>20245275700000001.xml</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/073522

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D487/04 C07D519/00 A61K31/5025 A61K31/519
A61P35/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021/011868 A1 (KYMERA THERAPEUTICS INC [US]) 21 January 2021 (2021-01-21) Building blocks are there, the general assembling is different. The present mandatory substituent CONHR1 is not attached at the IRAK moiety The DSM moiet is a bicycle -----	2-62
A	WO 2021/127561 A1 (C4 THERAPEUTICS INC [US]) 24 June 2021 (2021-06-24) cited in the application Summary of the invention; Formula (I) Examples 99, 102 relevant for the right hand portion of the present cpds DSM, claim 45 ----- -/--	2-62

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 November 2022	23/11/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Goss, Ilaria

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/073522

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/073522

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.: 1(completely); 2-62(partially)
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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:

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 an 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.:

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 Application No. PCT/US2022/073522

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1(completely); 2-62(partially)

1 The present application contains 62 claims, of which one is the main independent compound's claim. There is no clear definition for the single "building blocks" defining the compound of Formula (A) as IRAK-L-DSM.
-
IRAK is an IRAK4 building moiety which is structurally defined in claim 1, however
- L is just stated to be a generic linker that covalently attaches IRAK to DSM and
- the latter is defined as a degradation signaling moiety that is covalently attached to the linker L.
The examples provided show specific structural features as well as common features as to the single definition of L, IRAK and DSM. Furthermore with regard to the DSM definition given in claim 1 and reported above, the claim does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not defined. The claim attempts to define the subject-matter in terms of the result to be achieved. Such a definition is only allowable under specific conditions. In this instance, however, such a formulation is not allowable because it appears possible to define the subject-matter in more concrete structural terms, viz. in terms of how the effect "degradation signaling" is to be achieved.
The same applies for the vary vague term "linker" which is structurally better defined in the dependent claims.

2 There are so many dependent claims, and they are further drafted in such a broad way that the claims as a whole are not in compliance with the provisions of clarity and conciseness of Article 6 PCT, as it is particularly burdensome for a skilled person to establish the subject-matter for which protection is sought. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search will be performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search (PCT Guidelines 9.19 and 9.25).
In particular, claim 1 is simple defined by the IRAK4 generic structure and document WO2020263967 already anticipates the whole present left hand side of the molecule, a linker is present or absent in the general formula (I') and the substituent R1 is anticipating the subject-matter claimed in view of the lack of clarity referred to above for the group DSM in claim 1. The present claim must be interpreted in the broadest possible way and this permits to several disclosures to fall under the general, unclear definition of claim 1.

3 The search has been proposed to be based on the subject-matter that, as far as can be understood, could reasonably be expected to be unitarily claimed later in the procedure, can be expected to overcome the novelty objection re the document referred to above (the WO document is only an example) and could be based on an inventive step when considering the generalized definition of the examples provided and tested as being

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

reasonable.
Claim 2 better reflects the IRAK4 moiety in terms of plausible disclosure of the IRAK building block.
Claim 45 is considered exactly reflecting what has been exemplified as DSM group.
Claim 54 is the better basis for the definition of the linker.
These claims and the corresponding dependent claims, represent the matter for which protection is sought is reasonable defined and the matter plausible disclosed.

3.1 The applicant commented on that and suggested another reasonable, unitary and concise combination of claims on which the search has been based, namely claims 2 combined with claim 33 and claim 45.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/073522

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/263967 A1 (BIOGEN MA INC [US]) 30 December 2020 (2020-12-30) Formula (IB) -> Present left hand side the same, whenever B2 is N General formulae and examples potency data Table	2-62
A	WO 2020/263980 A1 (BIOGEN MA INC [US]) 30 December 2020 (2020-12-30) IRAK4 inhibitors; relevant for present left hand side part Building blocks; claims 1-8,35-40	2-62
A,P	WO 2022/140425 A1 (BIOGEN MA INC [US]) 30 June 2022 (2022-06-30) IRAK4 inhibitors Formula (I) Present eft hand side building blocks; page 251 - page 259	2-62
A,P	WO 2021/158634 A1 (KYMERA THERAPEUTICS INC [US]) 12 August 2021 (2021-08-12) Exemplary Compounds, general formulae	2-62

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/073522

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021011868 A1	21-01-2021	NONE	
WO 2021127561 A1	24-06-2021	AU 2020405237 A1	07-07-2022
		BR 112022011827 A2	30-08-2022
		CA 3154073 A1	24-06-2021
		CN 114901277 A	12-08-2022
		CO 2022008604 A2	08-07-2022
		EP 4076450 A1	26-10-2022
		IL 293999 A	01-08-2022
		KR 20220119415 A	29-08-2022
		TW 202136265 A	01-10-2021
		WO 2021127561 A1	24-06-2021
WO 2020263967 A1	30-12-2020	AR 119244 A1	01-12-2021
		AU 2020304036 A1	06-01-2022
		BR 112021026369 A2	17-05-2022
		CA 3145043 A1	30-12-2020
		CL 2021003458 A1	19-08-2022
		CN 114585609 A	03-06-2022
		CO 2022000657 A2	29-04-2022
		CR 20220036 A	04-05-2022
		EP 3990432 A1	04-05-2022
		IL 289167 A	01-02-2022
		JP 2022539374 A	08-09-2022
		KR 20220042132 A	04-04-2022
		MA 56392 A	04-05-2022
		PE 20220517 A1	07-04-2022
		TW 202116735 A	01-05-2021
		UY 38765 A	29-01-2021
		WO 2020263967 A1	30-12-2020
WO 2020263980 A1	30-12-2020	AR 119234 A1	01-12-2021
		AU 2020301230 A1	06-01-2022
		BR 112021026350 A2	10-05-2022
		CA 3145040 A1	30-12-2020
		CL 2021003452 A1	19-08-2022
		CN 114245796 A	25-03-2022
		CO 2022000659 A2	29-04-2022
		CR 20220037 A	03-06-2022
		EP 3990454 A1	04-05-2022
		IL 289164 A	01-02-2022
		JP 2022539373 A	08-09-2022
		KR 20220027196 A	07-03-2022
		MA 56390 A	04-05-2022
		PE 20220578 A1	20-04-2022
		TW 202115075 A	16-04-2021
		UY 38766 A	29-01-2021
		WO 2020263980 A1	30-12-2020
WO 2022140425 A1	30-06-2022	NONE	
WO 2021158634 A1	12-08-2021	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*19/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02		
Ａ６１Ｐ	*37/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02		
Ａ６１Ｐ	*13/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		
Ａ６１Ｐ	*19/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/10		
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｐ	*25/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28		
Ａ６１Ｐ	*25/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16		
Ａ６１Ｐ	*9/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10		
Ａ６１Ｐ	*19/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/06		
Ａ６１Ｐ	*31/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04		
Ａ６１Ｐ	*7/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00		
Ａ６１Ｐ	*37/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08		
Ａ６１Ｐ	*3/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10		
Ａ６１Ｐ	*11/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06		
Ａ６１Ｐ	*25/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/08		
Ａ６１Ｐ	*9/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00		
Ａ６１Ｐ	*1/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04		
Ａ６１Ｋ	*47/54 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/54		
Ｃ０７Ｄ	*487/04 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	487/04	１４２	
Ｃ０７Ｄ	*401/14 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	401/14		ＣＳＰ
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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）

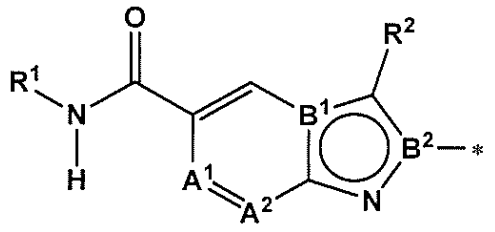
１．ＴＲＩＴＯＮ

弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100196243
弁理士　運 敬太
(72)発明者　ガッキアン，ケビン・エム
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２，ケンブリッジ，ビニー・ストリート ２２５，バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド
(72)発明者　ピーターソン，エミリー・アン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２，ケンブリッジ，ビニー・ストリート ２２５，バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド
(72)発明者　ガオ，ファン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２，ケンブリッジ，ビニー・ストリート ２２５，バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド
(72)発明者　エバンス，ライアン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２，ケンブリッジ，ビニー・ストリート ２２５，バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者　ステファン，エリック
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２，ケンブリッジ，ビニー・ストリート ２２５，バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド
(72)発明者　ヤップ，ジェレミー・エル
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０１７７６，サドバリー，パインウッド・アベニュー ８
(72)発明者　アンダーソン，コーリー・ドン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１３５，ブライトン，ノース・クレセント・サーキット ２４
(72)発明者　オシェイ，モーガン・ウェルゼル
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４５１，ウォルサム，ブルースター・ロード ９１
(72)発明者　アーン，ジェ・ヤング
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４４，サマービル，ベイ・ステート・アベニュー １２，ナンバー ２
(72)発明者　ナスベスチャク，クリストファー・ジー
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１８０，ストーンハム，フィリップス・ロード １５
(72)発明者　ヘンダーソン，ジェームズ・エイ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４９３，ウェストン，トレイルサイド・ロード ４１

Ｆターム（参考）　4C076　AA95 CC01 CC11 CC14 CC16 CC21 CC27 CC41 DD60 EE59
FF70
4C086　AA01 AA02 AA03 CB05 GA07 GA08 MA01 MA04 NA13 NA14
ZA02 ZA06 ZA16 ZA33 ZA45 ZA51 ZA61 ZA66 ZA81 ZA89 ZA94
ZA96 ZA97 ZB07 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZC21 ZC35 ZC41

【要約の続き】



(I)

【選択図】　なし