

明 細 書

発明の名称：アザベンゾイミダゾール化合物及び医薬

技術分野

[0001] 本発明は、新規なアザベンゾイミダゾール化合物、若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

背景技術

[0002] アセチルコリン（ACh）は、副交感神経や運動神経の末端から放出され、アセチルコリン受容体（AChR）に結合することで神経刺激を伝達する神経伝達物質である。アセチルコリン受容体はGタンパク質共役型のムスカリン受容体とイオンチャネル型のニコチン受容体とに大別される。ムスカリン受容体はM1～M5の5つのサブタイプに分類される。サブタイプM3のムスカリン受容体（以下、「M3受容体」という場合がある。）は主に膀胱、消化管、瞳孔、唾液腺、涙腺等で発現し、膀胱、消化管、瞳孔の収縮、唾液及び涙液の分泌等に関与することが報告されている（非特許文献1、2参照）。

[0003] そして、M3受容体シグナルを増強する作用を有する化合物は膀胱・尿路系疾患、消化管疾患、口腔疾患、及び眼疾患等の予防剤又は治療剤として有用であると期待されている（非特許文献3～6参照）。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Pharmacological Reviews, 1998, Vol. 50, No. 2, p. 279-290

非特許文献2：British Journal of Pharmacology, 2006, Vol. 148, No. 5, p. 565-578

非特許文献3：Arabian Journal of Urology,

2013, Vol. 11, No. 4, p. 319-330

非特許文献4: Clinics in Colon and Rectal Surgery., 2012, Vol. 25, p. 12-19

非特許文献5: Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2009, Vol. 10, No. 16, p. 2663-2677

非特許文献6: Journal of Inflammation, 2017, Nov 21, 14:26

非特許文献7: Trends in Pharmacological Sciences, 2017, Vol. 38, No. 9, p. 837-847

非特許文献8: Nature, 2012, Vol. 482, p. 552-556

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] Gタンパク質共役型の受容体において、内因性のアゴニストが結合するオルソステリック部位とは異なるアロステリック部位の構造が多数報告されており、近年、このアロステリック部位に大きな注目が集まっている（非特許文献7参照）。アロステリック部位に結合するリガンドによっては、受容体の構造を変化させ、内因性のアゴニストと受容体との結合力を増加させる。これにより、受容体に対して内因性のアゴニスト刺激依存的なシグナルレベルを増強することができる。本明細書において、このようにアロステリック部位に結合することにより内因性のアゴニストに起因する受容体のシグナルレベルを増強するリガンドをポジティブアロステリックモジュレーター（Positive Allosteric Modulator: PAM）と呼ぶ。すなわち、ポジティブアロステリックモジュレーターとは、内因性のアゴニストが結合するオルソステリック部位とは異なるアロステリック部位に結合してアゴニストのシグナルを増強するリガンドを意味する。

[0006] また近年、M3 受容体についても内因性のアゴニスト（アセチルコリン、ムスカリン）が結合するオルソステリック部位とは異なるアロステリック部位が報告されている（非特許文献8参照）。M3 受容体のPAM（以下、「M3 PAM」とする。）は、M3 受容体に対して内因性のアゴニスト刺激依存的なシグナルレベルを増強できると考えられる。このため、M3 PAMはより生理的な条件の下でM3 受容体のシグナルレベルを増強でき、M3 受容体が関与する疾患に対する治療上有望であることが期待される。

[0007] 本発明は、M3 PAM活性を有する化合物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

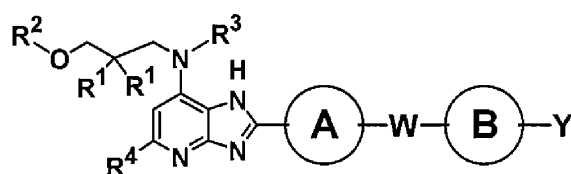
[0008] 本発明者らは、鋭意研究の結果、下記の式〔1〕で示されるアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物（明細書中、「本発明化合物」と称する場合がある。）がM3 PAM活性を有することを見出し、本発明を完成した。

[0009] すなわち、本発明は、以下の（項1）～（項4）の発明を挙げることができる。

（項1）

次の式〔1〕：

[化1]



[1]

[式中、R¹は、水素原子、若しくはアルキルであるか、又は2つのR¹が隣接する炭素原子と一緒にあって、3～7員のシクロアルキル、若しくは酸素を含有する非芳香族複素環を形成してもよく、

R²は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルが置換したアル

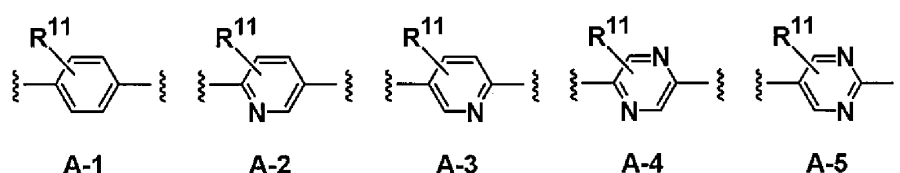
キル、又はアルコキシアルキルであり、

R^3 は水素原子、アルキル、又はアルコキシアルキルであり、

R^4 はアルキル、トリハロアルキル、アルコキシ、シアノ、及びシクロアルキルからなる群から選択される1個若しくは2個の基で置換されていてもよい
ピリジル、又はトリハロアルキル、ハロゲン、アルコキシ、及びシクロアルキルからなる群から選択される1個～3個の基で置換されていてもよいフェニルであり、

Aは、以下のA-1、A-2、A-3、A-4、又はA-5：

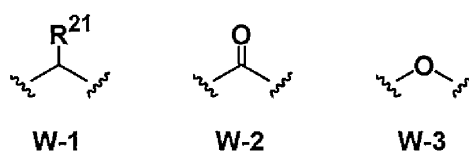
[化2]



(各基の左側の結合手は式[1]のアザベンゾイミダゾールの2位に結合し、右側の結合手は式[1]のWに結合し、 R^{11} は水素原子、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、及びニトロから選択される基である。)で表される基であり、

Wは、結合手、又は以下のW-1、W-2、若しくはW-3：

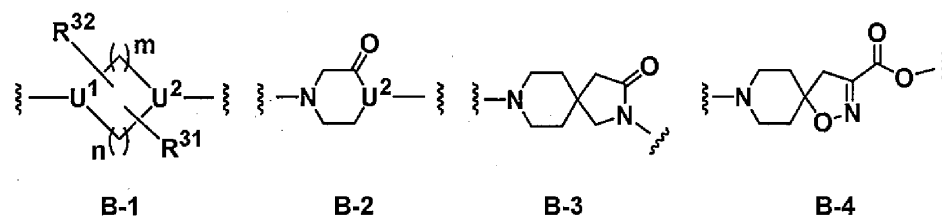
[化3]



(R^{21} は水素原子、又はアルキルである。)で表される基であり、

Bは、以下のB-1、B-2、B-3、又はB-4：

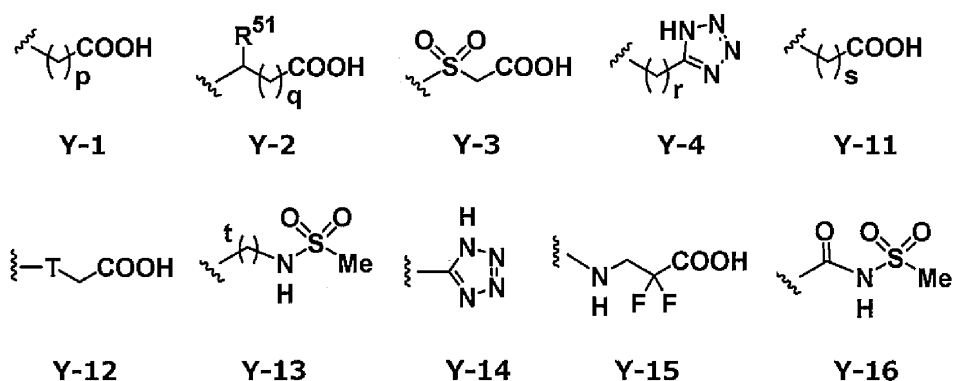
[化4]



(各基の左側の結合手は式 [1] の W に結合し、右側の結合手は式 [1] の Y に結合し、U¹は窒素原子、又はC R⁴¹であり、U²は窒素原子、又はC R⁴²であり、R⁴¹及びR⁴²はそれぞれ独立して水素原子、アルキル、ハロゲン、又は水酸基であり、m、及びnはそれぞれ1、2又は3であり、R³¹及びR³²は、それぞれ独立して水素原子、アルキル、ハロゲン、若しくはアルコキシアルキルであるか、又はR³¹とR³²は、隣接する炭素原子と一緒に、アルキレン架橋を形成してもよく(R³¹及びR³²は、U¹、及びU²以外の置換可能な任意の位置に置換する。)、

Yは水素原子、又は以下のY-1～Y-4、若しくはY-11～Y-16：

[化5]



(R⁵¹はアルキルであり、pは1、2、又は3であり、qは0、1、又は2であり、rは1、2、又は3であり、TはO、S、SO₂、又はNR⁶¹であり

、ここで R^{61} は水素原子、アルキルであり、 s は0、1、2、又は3であり、 t は0、又は1である。)で表される基であり、以下の(a)～(d)のいずれかの場合から選択される。

(a) Wが結合手である場合

- ・ BがB-1又はB-2であって、 U^2 が窒素原子であるとき、
YはY-1、Y-2、Y-3、又はY-4であり、
- ・ BがB-1、B-2であって、 U^2 が CR^{42} であるとき (R^{42} は前記と同義である)、

U^1 は窒素原子であり、

YはY-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15、又はY-16であり、

- ・ BがB-3、又はB-4であるとき、

Yは水素原子であり、

(b) WがW-1である場合

- ・ BがB-1であり、

U^1 が窒素原子であり、

U^2 が窒素原子のとき、YはY-1、Y-2、Y-3、又はY-4であり、

- ・ BがB-1であり、

U^1 が窒素原子であり、

- ・ U^2 が CR^{42} のとき (R^{42} は前記と同義である)、

YはY-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15、又はY-16であり、

(c) WがW-2である場合

- ・ BがB-1又はB-2であり、

U^1 が窒素原子であり、

U^2 が窒素原子のとき、YはY-1、Y-2、Y-3、又はY-4であり、

- ・ BがB-1又はB-2であり、

U^1 が窒素原子であり、

U^2 が CR^{42} のとき (R^{42} は前記と同義である)、
YはY-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15、又はY-16で
あり、
・ BがB-3又はB-4のとき、Yは水素原子であり、
(d) WがW-3である場合、
・ BはB-1であり、
 U^1 は CR^{41} であり (R^{41} は前記と同義である)、
 U^2 が窒素原子のとき、
YはY-1、Y-2、Y-3、又はY-4である。)]
で表されるアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容される塩
、又はその溶媒和物。

(項2)

(項1)に記載のアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容
される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

(項3)

(項1)、又は(項2)のいずれかに記載のアザベンゾイミダゾール化合
物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含
有するM3 PAM。

(項4)

(項1)～(項3)のいずれかに記載のアザベンゾイミダゾール化合物若
しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有す
る、

M3受容体が関与する、膀胱・尿路系疾患における排尿障害若しくは蓄尿
障害、緑内障又は糖尿病の予防剤又は治療剤。

発明の効果

[0010] 本発明によると、M3 PAM活性を有するアザベンゾイミダゾール化合物
を提供することができる。

発明を実施するための形態

- [0011] 以下、本明細書で用いられる各用語の定義について詳述する。
- [0012] 「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を表す。
- [0013] 「アルキル」としては、例えば、直鎖又は分枝鎖の1個～10個の炭素原子、好ましくは1個～8個の炭素原子、より好ましくは1個～6個の炭素原子を有するアルキルを挙げることができる。具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*sec*-ペンチル、1-エチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、*tert*-ペンチル、2-メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、*sec*-ヘキシル、1-エチルブチル、イソヘキシル、ネオヘキシル、1,1-ジメチルブチル、テキシル、2-エチルブチル、1,2,2-トリメチルプロピル、2,2-ジメチルブチル、*n*-ヘプチル、イソヘプチル、*n*-オクチル、及びイソオクチル等を挙げることができる。
- [0014] 「アルコシアルキル」、及び「シクロアルキルが置換したアルキル」のアルキル部分としては、上記と同様の「アルキル」を挙げることができる。
- [0015] 「トリハロアルキル」は、上記「アルキル」に上記「ハロゲン」が3個置換した基を示す。具体的には、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、及びトリフルオロエチル等を挙げることができる。
- [0016] 「アルコキシ」は、上記「アルキル」が酸素原子に結合した基を表す。例えば、直鎖又は分枝鎖の1個～8個の炭素原子、好ましくは1個～6個の炭素原子を有するアルコキシを挙げることができる。具体的には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、*n*-ヘプチルオキシ、及び*n*-オクチルオキシ等を挙げることができる。
- [0017] 「アルコシアルキル」のアルコキシ部分としては、上記と同様の「アルコキシ」を挙げることができる。

- [0018] 「アルキレン」とは、炭素数 1～6 の直鎖又は分枝状の 2 価の炭化水素基を有するアルキレンを挙げることができる。具体的には、メチレン、エチレン、及びプロピレン等を挙げることができる。
- [0019] 「シクロアルキル」としては、例えば、炭素数が 3 個～10 個であって、1～3 環性の飽和炭化水素基を挙げることができる。炭素数 3 個～6 個であって、単環のシクロアルキルが好ましい。具体的には、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、ビスシクロ [2. 1. 0] ペンチル、ビスシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、及びビスシクロ [2. 2. 2] オクチル等を挙げることができる。
- [0020] 「シクロアルキルが置換したアルキル」のシクロアルキル部分としては、上記と同様の「シクロアルキル」を挙げることができる。
- [0021] 「酸素を含有する非芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子を含有する、3～8 員の非芳香族複素環基、より好ましくは 5～7 員の非芳香族複素環基を挙げることができる。具体的には、オキサニル (1-オキサニル、2-オキサニル)、オキサニル (1-オキサニル、2-オキサニル、3-オキサニル)、及びオキセパニル (1-オキセパニル、2-オキセパニル、3-オキセパニル) 等を挙げることができる。
- [0022] 以下、式 [1] の各記号について説明する。
- [0023] 式 [1] における R¹ は、水素原子、若しくはアルキルであるか、又は 2 つの R¹ が隣接する炭素原子と一緒にあって、3～7 員のシクロアルキル、若しくは酸素を含有する非芳香族複素環を形成してもよい。
- [0024] R¹ にかかる「アルキル」としては、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチルが好ましく、メチル、エチルがより好ましい。
- [0025] R¹ にかかる「シクロアルキル」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルが好ましく、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルがより好ましい。
- [0026] R¹ にかかる「酸素を含有する非芳香族複素環基」としては、1-オキサニル

ル、2-オキサニル、3-オキサニルが好ましく、3-オキサニルがより好ましい。

[0027] 式[1]における R^2 は、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルが置換したアルキル、又はアルコキシアルキルである。

[0028] R^2 にかかる「アルキル」としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチルが好ましく、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチルがより好ましい。

[0029] R^2 にかかる「シクロアルキル」としては、シクロプロピル、シクロブチルが好ましい。

[0030] R^2 にかかる、「シクロアルキルが置換したアルキル」のシクロアルキルとしては、シクロブチル、シクロペンチルが好ましく、シクロブチルがより好ましい。

[0031] R^2 にかかる、「シクロアルキルが置換したアルキル」のアルキルとしてはメチル、エチルが好ましくメチルがより好ましい。

[0032] R^2 にかかる「アルコキシアルキル」のアルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシが好ましく、メトキシ、エトキシがより好ましい。

[0033] R^2 にかかる「アルコキシアルキル」のアルキルとしては、メチル、エチル、プロピルが好ましく、メチル、エチルがより好ましい。

[0034] 式[1]における R^3 は、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルが置換したアルキル、又はアルコキシアルキルである。

[0035] R^3 にかかる「アルキル」としては、メチル、エチル、*n*-プロピルが好ましく、メチル、エチルがより好ましい。

[0036] R^3 にかかる「アルコキシアルキル」のアルキルとしてはメチル、エチル、プロピルが好ましく、メチル、エチルがより好ましい。

[0037] R^3 にかかる「アルコキシアルキル」のアルコキシとしては、メトキシ、エトキシが好ましく、メトキシがより好ましい。

[0038] 式[1]における R^4 は、アルキル、トリハロアルキル、アルコキシ、シア

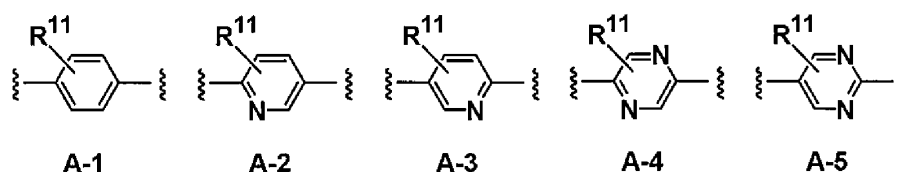
ノ、及びシクロアルキルからなる群から選択される1個若しくは2個の基で置換されていてもよいピリジル、又はトリハロアルキル、ハロゲン、アルコキシ、及びシクロアルキルからなる群から選択される1個～3個の基で置換されていてもよいフェニルである。

- [0039] R^4 にかかる、1個又は2個のアルキルで置換されていてもよいピリジルにおける「アルキル」としては、メチル、エチル、 n -プロピルが好ましい。
- [0040] R^4 にかかる、1個又は2個のアルキルで置換されていてもよいピリジルにおける「トリハロアルキル」としては、トリフルオロメチルが好ましい。
- [0041] R^4 にかかる、1個又は2個のアルコキシで置換されていてもよいピリジルにおける「アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 n -ブトキシが好ましく、エトキシがより好ましい。
- [0042] R^4 にかかる、1個又は2個のシクロアルキルで置換されていてもよいピリジルにおける「シクロアルキル」としては、シクロプロピル、シクロブチルが好ましく、シクロプロピルがより好ましい。
- [0043] R^4 にかかる、1個～3個のトリハロアルキルで置換されていてもよいフェニルにおける「トリハロアルキル」としては、トリフルオロメチルが好ましい。
- [0044] R^4 にかかる、1個～3個のハロゲンで置換されていてもよいフェニルにおける「ハロゲン」としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子が好ましく、フッ素原子がより好ましい。
- [0045] R^4 にかかる、1個～3個のアルコキシで置換されていてもよいフェニルにおける「アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシが好ましく、メトキシ、エトキシがより好ましい。
- [0046] R^4 にかかる、フェニルに置換していてもよい「シクロアルキル」としては、シクロプロピル、シクロブチルが好ましく、シクロプロピルがより好ましい。
- [0047] R^4 としては、上記アルキル、トリハロアルキル、アルコキシ、シアノ、及

びシクロアルキルからなる群から選択される 1 つの基、並びにトリハロアルキルで置換されたピリジルが好ましい。

[0048] 式 [1] における A は、下記 A-1、A-2、A-3、A-4、又は A-5 で表される基である。

[化6]



[0049] 式 [1] における R¹¹ は、水素原子、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、及びニトロから選択される基である。

[0050] R¹¹ にかかる「ハロゲン」としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子が好ましく、塩素原子、フッ素原子がより好ましい。

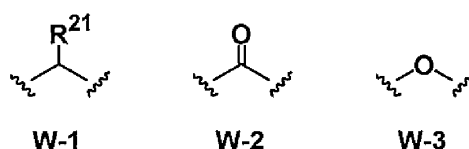
[0051] R¹¹ にかかる「アルキル」としては、メチル、エチル、n-プロピルが好ましく、メチル、エチルがより好ましい。

[0052] R¹¹ にかかる「アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシが好ましく、メトキシがより好ましい。

[0053] 式 [1] における A としては、A-4 が好ましい。

[0054] 式 [1] における W は結合手 (a bond)、又は以下の W-1、W-2、若しくは W-3 から選択される。

[化7]



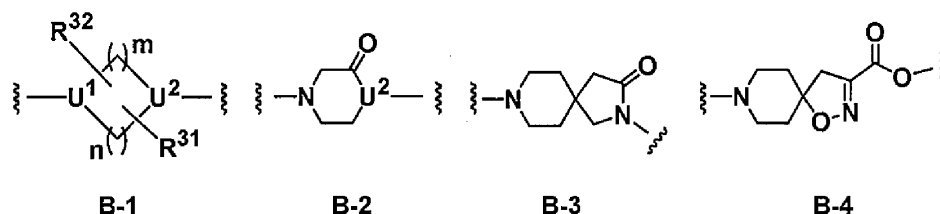
[0055] W-1 における R²¹ は、水素原子、アルキルから選択される基である。

[0056] R^{21} にかかる「アルキル」としてはメチル、エチルが好ましく、メチルがより好ましい。

[0057] 式[1]におけるWとしては、結合手(a bond)が好ましい。

[0058] Bは、以下のB-1、B-2、B-3、又はB-4から選択される。

[化8]



(B-1～B-4各基の左側の結合手は式[1]のWに結合し、右側の結合手は式[1]のYに結合する。)

[0059] U^1 は窒素原子、又は CR^{41} を表し、 U^2 は窒素原子、又は CR^{42} を表す。

[0060] R^{41} 、及び R^{42} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル、ハロゲン、又は水酸基を表す。

[0061] R^{41} 、及び R^{42} にかかる「アルキル」としてはメチル、エチルが好ましく、メチルがより好ましい。

[0062] m、及びnはそれぞれ1、2又は3である。

[0063] R^{31} 及び R^{32} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル、ハロゲン、若しくはアルコシアルキルであり、又は R^{31} と R^{32} は、隣接する炭素原子と一緒にあって、アルキレン架橋を形成してもよい。

R^{31} 、及び R^{32} は、 U^1 、及び U^2 以外の置換可能な任意の位置に置換する。

[0064] R^{31} 、及び R^{32} にかかる「アルキル」としては、メチル、エチルが好ましく、メチルがより好ましい。

[0065] R^{31} 、及び R^{32} にかかる「ハロゲン」としては、フッ素原子が好ましい。

[0066] R^{31} 、及び R^{32} にかかる「アルコシアルキル」の「アルキル」としては

、メチル、エチル、*n*-プロピルが好ましく、メチル、エチルがより好ましい。

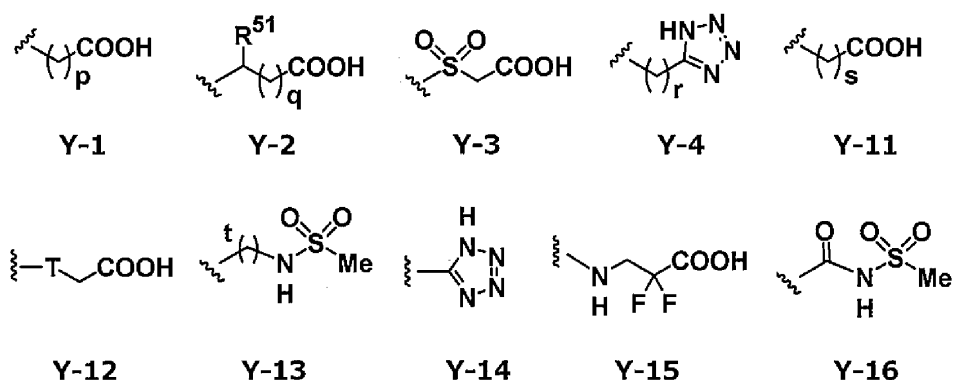
[0067] R^{31} 、及び R^{32} にかかる「アルコキシアルキル」のアルコキシとしては、メトキシ、エトキシが好ましく、メトキシがより好ましい。

[0068] R^{31} と R^{32} が一緒になって形成するアルキレン架橋としては、炭素数1～3の直鎖のアルキレン架橋が好ましく、メチレン架橋、又はエチレン架橋がより好ましい。

[0069] 式[1]におけるBとしては、B-1、B-2、B-4が好ましく、B-1、B-4がより好ましく、B-1がさらに好ましい。

[0070] Yは水素原子、又は以下のY-1～Y-4、若しくはY-11～Y-16から選択される。

[化9]



[0071] R^{51} はアルキルであり、 p は1、2、又は3であり、 q は0、1、又は2であり、 r は1、2、又は3であり、 T はO、S、 SO_2 、又は NR^{61} であり、ここで R^{61} は水素原子、アルキルであり、 s は0、1、2、又は3であり、 t は0、又は1である。

[0072] R^{51} 、及び R^{61} にかかる「アルキル」としては、メチル、エチル、*n*-プロピルが好ましく、メチル、エチルがより好ましい。

[0073] 式[1]におけるYとしては、Y-1、Y-2、Y-3、Y-11、Y-

12、Y-15が好ましい。

[0074] 式[1]におけるW、B、及びYの組み合わせとしては、

(a) Wが結合手である場合

・ BがB-1又はB-2であって、 U^2 が窒素原子であるとき、

YはY-1、Y-2、Y-3、又はY-4であり、Y-1、Y-2、Y-3が好ましい。

・ BがB-1、B-2であって、 U^2 が CR^{42} であるとき (R^{42} は前記と同義である)、

U^1 は窒素原子であり、

YはY-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15、又はY-16であり、Y-11、Y-12、Y-15が好ましい。

・ BがB-3、又はB-4であるとき、

Yは水素原子であり、

(b) WがW-1である場合

・ BがB-1であり、

U^1 が窒素原子であり、

U^2 が窒素原子のとき、YはY-1、Y-2、Y-3、又はY-4であり、Y-1、Y-2、Y-3が好ましい。

・ BがB-1であり、

U^1 が窒素原子であり、

U^2 が CR^{42} のとき (R^{42} は前記と同義である)、YはY-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15、又はY-16であり、Y-11、Y-12、Y-15が好ましい。

(c) WがW-2である場合

・ BがB-1又はB-2であり、

U^1 が窒素原子であり、

U^2 が窒素原子のとき、YはY-1、Y-2、Y-3、又はY-4であり、Y-1、Y-2、Y-3が好ましい。

・ B が B-1 又は B-2 であり、

U¹ が窒素原子であり、

U² が C R⁴² のとき (R⁴² は前記と同義である)、Y は Y-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15、又は Y-16 であり、Y-11、Y-12、Y-15 が好ましい。

・ B が B-3 又は B-4 であり、

Y は水素原子であり、

(d) W が W-3 である場合、

・ B は B-1 であり、

U¹ は C R⁴¹ であり (R⁴¹ は前記と同義である)、

U² は窒素原子であり、

Y は Y-1、Y-2、Y-3、又は Y-4 であり、Y-1、Y-2、Y-3 が好ましい。

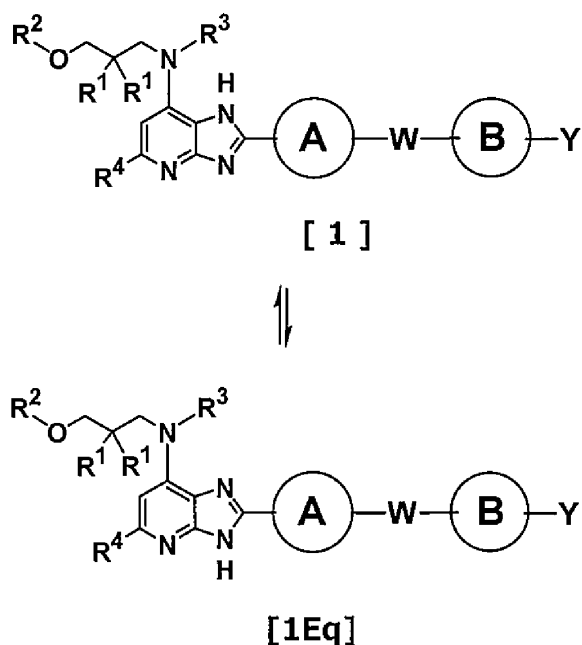
[0075] 本発明化合物は、公知化合物又は容易に合成可能な中間体から、例えば、以下に述べる方法、後述する実施例又は公知の方法に準じて製造することができる。本発明化合物の製造において、原料が反応に影響を及ぼす置換基を有する場合には、原料をあらかじめ公知の方法により適当な保護基で保護した後、反応を行うのが一般的である。保護基は、反応後に、公知の方法により除去され得る。

[0076] 本発明にかかるアザベンゾイミダゾール化合物は、そのまま医薬として使用することができるが、公知の方法により医薬上許容される塩、溶媒和物、又は塩の溶媒和物の形にして使用することもできる。医薬上許容される塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの鉱酸の塩、酢酸、リンゴ酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩、若しくはリチウム、カリウム、ナトリウムなどのアルカリ金属の塩、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属の塩、アンモニウム塩などの有機塩基の塩を挙げることができる。これらの塩は、通常行われる方法

によって形成させることができる。

- [0077] 溶媒和物は、有機溶媒との溶媒和物、水和物を含有する。医薬上許容される溶媒和物としては、例えば、アルコール和物（例えば、エタノール和物などを挙げることができる）、水和物を挙げることができる。水和物としては、例えば、一水和物、二水和物などを挙げることができる。溶媒和物を形成する時は、任意の種類及び数の溶媒と配位していてもよく、医薬上許容される塩が溶媒和物を形成していてもよい。
- [0078] 例えば、本発明化合物が塩酸塩である場合、本発明にかかるアザベンゾイミダゾール化合物を塩化水素のアルコール溶液、塩化水素の酢酸エチル溶液、塩化水素の1,4-ジオキサン溶液、塩化水素のシクロペンチルメチルエーテル溶液、又は塩化水素のジエチルエーテル溶液に溶解することにより得ることができる。
- [0079] 本発明化合物のうち、不斉炭素有するものは、各立体異性体及びそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。立体異性体は、例えば、ラセミ体から、その塩基性を利用して光学活性な酸（酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸等）を用いて公知の方法により光学分割するか、予め調製した光学活性な化合物を原料に用いて製造することもできる。その他、キラルカラムを用いた光学分割や不斉合成により製造することもできる。
- [0080] 本発明における式〔1〕は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。例えば、下記に示す通り、互変異性体〔1 E q〕や立体異性体も含有する。

[化10]



(式中、各記号は前記と同義である。)

[0081] 本発明化合物 [1] 及びその塩は、それ自身公知の化合物又は公知の化合物から容易に調製可能な中間体から、例えば下記の方法、後述する実施例又は公知の方法に準じて製造することができる。

[0082] 以下の製造方法における各工程で用いられる溶媒、試薬及び原料が市販されている場合には、市販品をそのまま使用することができる。また、後述の製造方法における各工程で得られた化合物や、用いられる原料は、塩を形成していてもよく、公知の方法によって他の種類の塩、又は遊離体に変換することができる。逆に以下の製造方法における各工程で得られた化合物や、用いられる原料が遊離体である場合には、公知の方法によって目的とする塩に変換することができる。かかる塩の例としては、前述の本発明化合物に用いられる塩と同様のものを挙げることができる。

[0083] 本発明化合物の製造において、原料が反応に影響を及ぼし得る置換基を有

する場合には、これらの置換基に、あらかじめ公知の方法により保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。このような保護基としては、例えば、ウッツ(Wuts)及びグリーン(Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons Inc.、2006年、又はコシエンスキー(P. J. Kocienski)著、「Protecting Groups」、第3版、Thieme、2005年に示される保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。

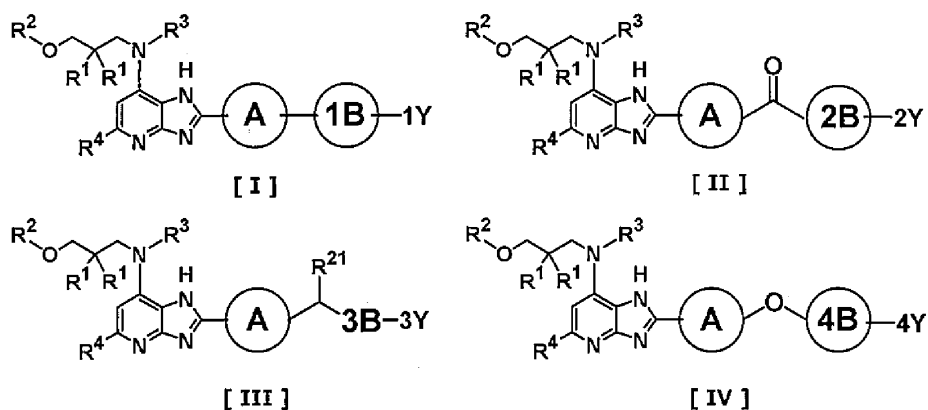
[0084] 以下の製造方法の各工程で得られた化合物は、常法に従い、溶媒抽出、濃縮、蒸留、昇華、再結晶、再沈殿、クロマトグラフィーなどの方法を用いて単離若しくは精製することができ、あるいは、反応混合物若しくは粗生成物の状態で次の工程に使用することもできる。

[0085] 以下の製造方法における各工程の反応は、特に記載の無い限り、公知の方法、例えば、ラロック(R. C. Larock)著「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition」、John Wiley & Sons Inc.、1999年、日本化学会編「実験化学講座」、第4版、丸善、1992年、カーティー(L. Kuerti)及びザコー(B. Czako)著、富岡清監訳「人名反応に学ぶ有機合成戦略」、化学同人、2006年、ツヴァイフェル(G. S. Zweifel)及びナンツ(M. H. Nantz)著、檜山爲次郎訳「最新有機合成法・設計と戦略」化学同人、2009年などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法などを適宜改良したり、組み合わせて使用することによって行われる。

[0086] 本発明化合物[1]は、Wの種類により以下の化合物[1]、[11]、[111]、又は[1V]で構成され、以下に示す方法によって製造するこ

とができるが、本発明化合物、及びその原料の製造法は以下の例に限定されるものではない。

[化11]



(式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{21} 、 A 、及び後述の $B-1$ 、 $B-2$ 、 $B-3$ 、 $B-4$ 、 U^1 、 U^2 、 CR^{41} 、 CR^{42} 、 $Y-1$ 、 $Y-2$ 、 $Y-3$ 、 $Y-4$ 、 $Y-11$ 、 $Y-12$ 、 $Y-13$ 、 $Y-14$ 、 $Y-15$ 、 $Y-16$ は前記と同義である。

・[I]において、 $1B$ が $B-1$ 又は $B-2$ であって、 U^2 が窒素原子であるとき、 $1Y$ は $Y-1$ 、 $Y-2$ 、 $Y-3$ 、又は $Y-4$ であり、 $1B$ が $B-1$ 、 $B-2$ であって、 U^2 が CR^{42} であるとき、 U^1 は窒素原子であり、 $1Y$ は $Y-11$ 、 $Y-12$ 、 $Y-13$ 、 $Y-14$ 、 $Y-15$ 、又は $Y-16$ であり、 $1B$ が $B-3$ 、又は $B-4$ であるとき、 $1Y$ は水素原子である。

・[II]において、 $2B$ が $B-1$ 又は $B-2$ であって、 U^1 が窒素原子であり、 U^2 が窒素原子であるとき、 $2Y$ は $Y-1$ 、 $Y-2$ 、 $Y-3$ 、又は $Y-4$ であり、 $2B$ が $B-1$ 、又は $B-2$ であって、 U^1 が窒素原子であり、 U^2 が CR^{42} であるとき、 $2Y$ は $Y-11$ 、 $Y-12$ 、 $Y-13$ 、 $Y-14$ 、 $Y-15$ 又は $Y-16$ であり、 $2B$ が $B-3$ 又は $B-4$ であるときは、 $2Y$ は水素原子であり、

・[III]において、 $3B$ が $B-1$ であって、 U^1 が窒素原子であり、 U^2

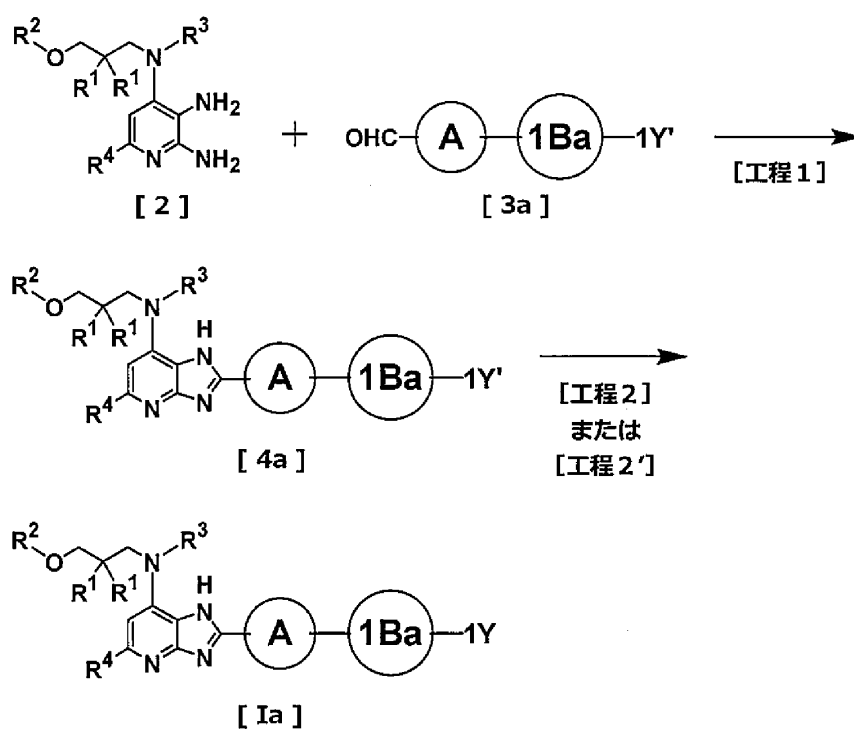
が窒素原子のとき、3 YはY-1、Y-2、Y-3又はY-4であり、3 BがB-1であって、U¹が窒素原子であり、U²がCR⁴²のとき、3 YはY-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15、又はY-16である。

・ [I V] において、4 BはB-1であり、U¹はCR⁴¹であり、U²は窒素原子であり、4 YはY-1、Y-2、Y-3、又はY-4である。)

[0087] 製法1：化合物 [I a] (Wが結合手である場合) の製法 (その1)

[0088] 化合物 [I] において、1 BがB-1、若しくはB-2であり、1 YがY-1、Y-2、Y-3、Y-4、Y-11、Y-12、Y-14、及びY-15から選択される基である場合、又は1 BがB-4であり、1 Yが水素原子である場合は、以下の方法によって製造することができる。

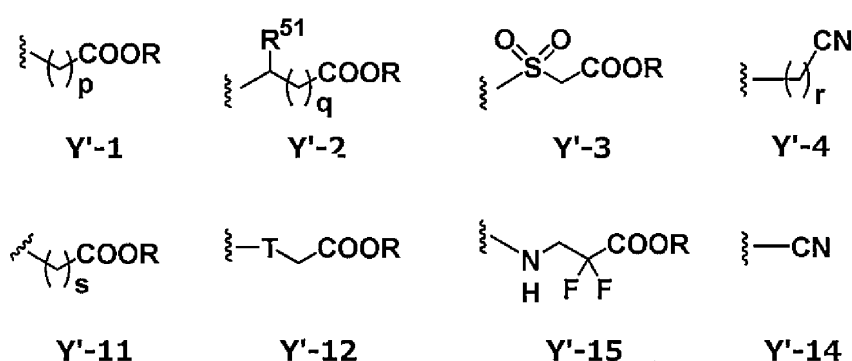
[化12]



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、及びAは前記と同義である。1 Y' は、(i) アルキル、(ii) Y-1、Y-2、Y-3、Y-11、Y-12、Y-

15 それぞれに対するエステル体である、以下のY' - 1、Y' - 2、Y' - 3、Y' - 11、Y' - 12、Y' - 15で表される基、又は、(iii) Y - 4、Y - 14それぞれの前駆体であるY' - 4、Y' - 14で表される基である。但し、1BaがB - 1、又はB - 2である場合、1Y' はY' - 1、Y' - 2、Y' - 3、Y' - 11、Y' - 12、又はY' - 15であり、1BaがB - 4である場合、1Y' はアルキルである。)

[化13]



(式中、p、q、r、s、T、R⁵¹、及び1Baは前記と同義である。Rはアルキルを表し、例えばメチル、又はエチルを挙げることができる。)

[0089] 工程 1

本工程は、化合物[2]と市販、又は公知の方法に準じて製造できる化合物[3a]との縮合環化により化合物[4a]を製造する工程であって、それ自体公知の方法に準じて行うことができる。

[0090] 本工程で使用する化合物[3a]の量は、化合物[2]に対して0.5モル当量～2モル当量の範囲内が適当である。

[0091] 本工程は酸化剤の存在下で行う。使用する酸化剤としては、例えば亜ジチオン酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウムなどを挙げることができる。

[0092] 酸化剤は、化合物[2]に対して、1モル当量～5モル当量の範囲内が適

当である。

[0093] 本工程で使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン（以下、「THF」という）、エチレングリコールジメチルエーテル（以下、「DME」という）などのエーテル類、ジメチルホルムアミド（以下、「DMF」という）、ジメチルアセトアミド（以下、「DMA」という）、N-メチルピロリドン（以下、「NMP」という）などのアミド類、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシド（以下、「DMSO」という）、アセトニトリル、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0094] 反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、20℃～200℃、好ましくは50℃～180℃の範囲内で行うことができる。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

[0095] 反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.5時間～24時間の範囲内が適当である。

[0096] 工程2

本工程は、工程1によって得られた化合物[4a]の1Y'がエステル体である場合に選択され、かかるエステル部分を適当な酸又は塩基の存在下、適当な溶媒中で加水分解することにより、化合物[1a]を得る工程である。

[0097] 本工程において、使用される酸としては塩酸、硫酸のような無機酸、トリフルオロ酢酸（以下、「TFA」という。）、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸のような有機酸を挙げることができる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの無機塩基を挙げることができる。

[0098] 本工程において、酸、又は塩基の使用量は化合物[4a]に対して1モル当量～10モル当量の範囲内が適当である。必要に応じて、化合物[4a]に対して過剰量の酸、又は塩基を用いてもよい。

- [0099] 使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール類、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、DMEなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトンなどのケトン類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。
- [0100] 反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、20℃～200℃、好ましくは20℃～100℃の範囲内で行うことができる。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。
- [0101] 反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常0.5時間～4日間の範囲内が適当である。
- [0102] 工程2'
- 本工程は、工程1で得られた化合物[4a]の1Y'がニトリル体である場合に選択され、かかるニトリル体と、アジド化合物及び適当なアミン塩とを反応させることでテトラゾール基を有する化合物[1a]を得る工程である。
- [0103] 本工程において、使用するアジド化合物及びアミン塩の量は、化合物[4a]に対して1モル当量～10モル当量の範囲内が適当である。
- [0104] 使用しうるアジド化合物としては、例えばナトリウムアジドなどを挙げることができる。
- [0105] 使用しうるアミン塩としては、塩化アンモニウム、トリエチルアミン塩酸塩などを挙げることができる。
- [0106] 使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、DMF、DMA、NMPなどのアミド類、DMSO、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。
- [0107] 反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常80℃～200℃の範囲内で行うことができる。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。
- [0108] 反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1

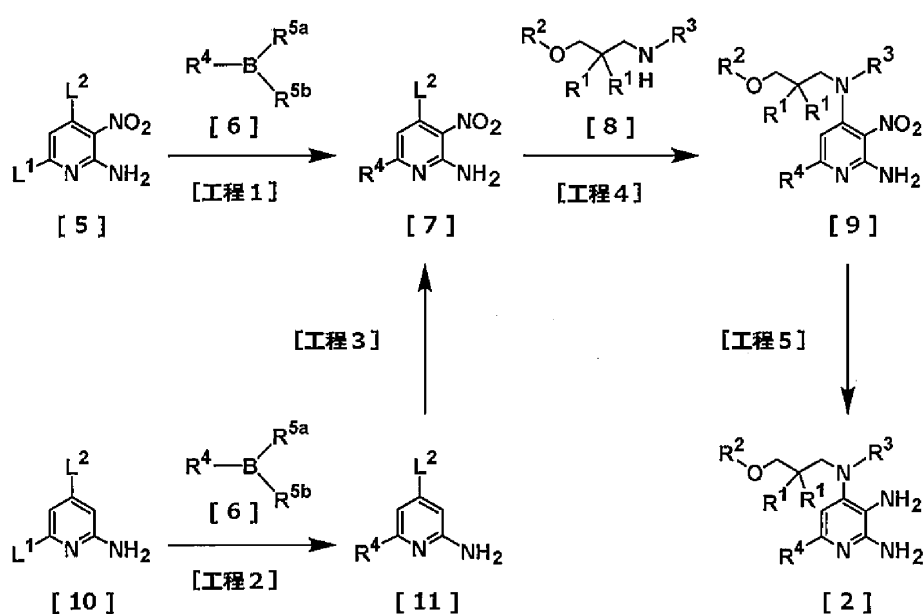
時間～４８時間の範囲内が適当である。

[0109] なお、本工程２’は、後述の化合物〔ⅠⅠ〕、〔ⅠⅠⅠ〕、及び〔ⅠⅤ〕に対応するテトラゾール化合物の合成にも適用することができる。

[0110] 化合物〔２〕の製法

原料化合物であるジアミン化合物〔２〕は、例えば、次に挙げる製法に従って製造することができる。

[化14]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、前記と同義である。 R^{5a} 、及び R^{5b} は、いずれもヒドロキシ基を表すか、又は R^{5a} と R^{5b} が一緒になって、 $-O-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-O-$ 、 $-O-(CH_2)_3-O-$ 、若しくは $O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$ であり、 L^1 、 L^2 は脱離基であり、 L^1 、 L^2 の例としては、例えば、塩素原子、臭素原子などを挙げることができる。)

[0111] 工程 1

本工程は、化合物〔５〕に対し、パラジウム触媒、及び塩基存在下、市販

若しくは公知の方法によって製造しうるホウ素化合物〔6〕との反応、いわゆるクロスカップリング反応により化合物〔7〕を得る工程である。

[0112] 使用する化合物〔6〕の量は、化合物〔5〕に対して、1モル当量～3モル当量の範囲内が適当である。

[0113] 使用するパラジウム触媒としては、例えば、トリス（ジベンジリデンアセトン）ビスパラジウム・クロロホルム付加体（以下、「 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 」という）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ビスパラジウム（以下、「 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 」という）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（以下、「 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 」という）、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ージクロロパラジウム（II）・ジクロロメタン付加体（以下、「 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 」という）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（以下、「 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 」という）、[1, 1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン]ージクロロパラジウム（II）（以下、「 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ 」という）、ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（以下、「 $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ 」という）、酢酸パラジウム（II）（以下、「 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 」という）などを挙げることができる。

[0114] 使用するパラジウム触媒の量は、例えば、化合物〔5〕に対して0.01モル当量～0.3モル当量の範囲内が適当である。

[0115] 使用する塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウムなどの無機塩基を挙げることができる。

[0116] 使用する塩基の量は、化合物〔5〕に対して、例えば、1モル当量～4モル当量の範囲内が適当である。

[0117] 本工程において、必要に応じて適当な配位子を使用してもよい。使用する配位子の例としては、例えば、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（以下、「 dppf 」という）、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 (以下、「X a n t p h o s」という)、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 (以下、「X P h o s」という)、2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (以下、「B I N A P」という)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジイソプロピルビフェニル (以下、「R u P h o s」という)、トリフェニルホスフィン (以下、「P P h₃」という)、トリシクロヘキシルホスフィン (以下、「P C y₃」という) などを挙げるができる。

[0118] 使用する配位子の量は、例えば、パラジウム触媒に対して、1 モル当量～5 モル当量の範囲内が適当である。

[0119] 本工程において、使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1, 4 - ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、DMF、DMA、NMPなどのアミド類、エタノール、2 - プロパノール、t e r t - ブタノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げるができる。

[0120] 反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、20℃～200℃の範囲内が適当である。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

[0121] 反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.1 時間～24 時間の範囲内が適当である。

[0122] また、化合物 [7] は、以下の工程2 及び工程3 を経由して製造することもできる。

[0123] 工程2

本工程は、化合物 [10] と、化合物 [6] とのパラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応であり、前記工程1 と同様の反応条件で実施することができる。

[0124] 工程3

本工程は、適当なニトロ化剤存在下、化合物 [11] をニトロ化して化合

物〔7〕を得る工程であり、ニトロ化反応として公知の方法に準じて実施することができる。

[0125] 使用するニトロ化剤としては、例えば、硝酸、発煙硝酸、硝酸銅、硝酸ナトリウム、硝酸カリウムなどを挙げることができる。

[0126] 使用するニトロ化剤の量は、化合物〔11〕に対して、1モル当量～1.1モル当量の範囲内が適当である。

[0127] 本工程において、使用する溶媒としては、使用する試薬の種類によって選択されるが、例えば、濃硫酸、濃塩酸などを挙げることができる。

[0128] 反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、0℃～40℃の範囲内、より好ましくは5℃～15℃の範囲内が適当である。

[0129] 反応時間は、使用する原料及び試薬の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.5時間～12時間の範囲内、より好ましくは1時間～3時間の範囲内が適当である。

[0130] 工程4

本工程は化合物〔7〕と市販、又は公知の方法に従って製造できる化合物〔8〕との反応により、芳香族アミノ化合物〔9〕を得る工程である。

[0131] 化合物〔7〕は、適当な酸との塩、例えば、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の形態で用いてもよい。

[0132] 化合物〔8〕の使用量としては、化合物〔7〕に対して0.5モル当量～1.5モル当量の範囲内が適当である。

[0133] 本工程において、必要に応じて塩基を使用することができる。使用しうる塩基としては、例えば、トリエチルアミン（以下、「TEA」という）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（以下、「DIEA」という）、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕-7-ウンデセン（以下、「DBU」という）などの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基を挙げることができる。

[0134] 塩基の使用量としては、例えば、化合物〔7〕に対して1モル当量～10モル当量の範囲内が適当である。

[0135] 使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、DMF、DMAなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、2-プロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール類、DMSO、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0136] 反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、20℃～200℃の範囲内が適当である。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

[0137] 反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.5時間～24時間の範囲内が適当である。

[0138] また、化合物[5]を原料として化合物[9]を製造する場合、工程1と工程4の順番を入れ替えても化合物[9]を得ることができる。その場合の反応条件は、前記、工程1、及び工程4の反応条件と同様である。

[0139] 工程5

本工程は、化合物[9]のニトロ基を還元することにより、芳香族ジアミン化合物[2]を得る工程であり、それ自体公知の方法に準じて行うことができる。本還元反応は、例えば、適当な溶媒中、還元鉄と塩化アンモニウム等を使用する鉄還元、亜鉛粉末と塩化アンモニウム又は酢酸等を使用する亜鉛還元等を行うことで達成される。

[0140] 本還元反応で使用する還元剤としては、還元鉄、亜鉛粉末、塩化スズ(II)等を挙げることができる。

[0141] 本工程において、使用する還元剤の量は、化合物[9]に対して1モル当量～10モル当量の範囲内が適当である。

[0142] 本還元反応において上記の金属試薬を使用する場合、通常、酸を使用する。使用する酸としては、塩酸、酢酸、塩化アンモニウム等を挙げることができる。

[0143] 本工程において、使用する酸の量は、化合物[9]に対して1モル当量～

10モル当量の範囲内が適当である。

[0144] 本工程において、使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、1,4-ジオキサンなどの炭化水素類、THF、DMEなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類、アセトンなどのケトン類、アセトニトリルなどのニトリル類、DMFなどのアミド類、又はメタノール、エタノール、2-プロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

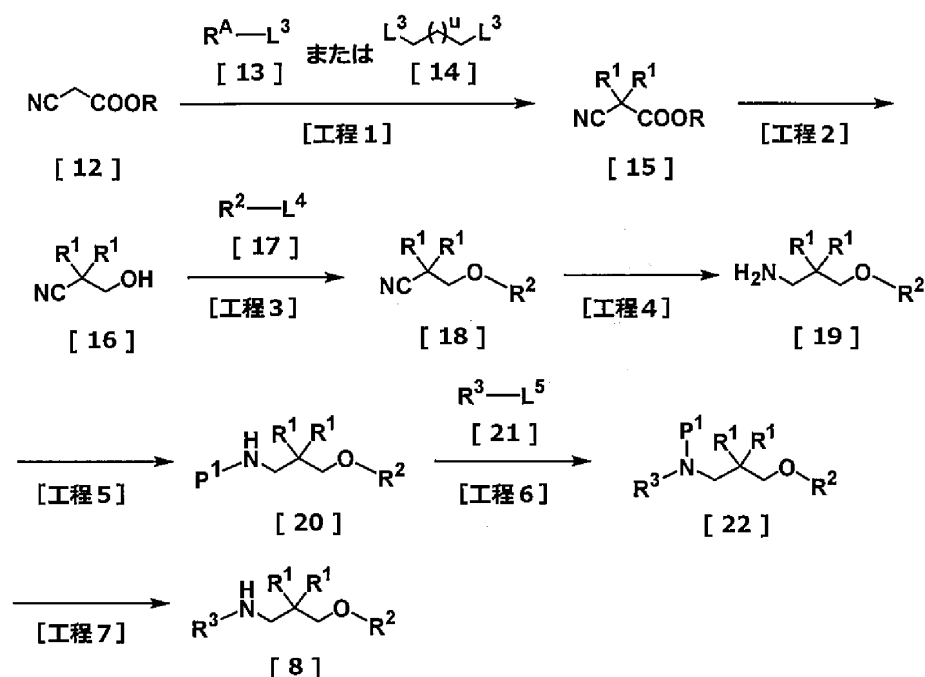
[0145] 反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、0℃～200℃の範囲内が適当である。

[0146] 反応時間は、使用する原料及び試薬の種類、反応温度によって異なるが、通常、1時間～24時間の範囲内が適当である。

[0147] 化合物[8]の製法

上記化合物[2]の原料である化合物[8]は、例えば、次に挙げる製法に従って製造することができる。

[0148] [化15]



(式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、前記と同義である。 R^A はアルキルであり、 R^1 と同様のアルキルである。 R はアルキルであり、 R の例としては、例えば、メチル、エチル等を挙げることができる。 u は0、1、2、3又は4であり、 L^3 、 L^4 、及び L^5 は脱離基を表し、 L^3 、 L^4 、及び L^5 の例としては、例えば、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子などを挙げることができる。 P^1 は保護基を表し、例えばtert-ブトキシカルボニル(以下、「Boc」という)、ベンジルオキシカルボニル(以下、「Cbz」という)、ベンジル(以下、「Bn」という)、p-メトキシベンジル(以下、「PMB」という)、2-ニトロベンゼンスルホニル(以下、「Ns」という)、及び4-トルエンスルホニル(以下、「Ts」という)等を挙げることができる。)

[0149] 工程1

本工程は、シアノ酢酸エステル[12]を塩基存在下、アルキル化剤である[13]、又は[14]を用いて化合物[15]を得る工程であり、それ自体公知の方法に準じて行うことができる。

[0150] 使用するアルキル化剤としては、例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、1,3-ジブロモプロパン、1,4-ジブロモブタン、1,5-ジブロモペンタンなどを挙げることができる。

[0151] 使用するアルキル化剤の量は、アルキル化剤[13]を使用する場合は、化合物[12]に対して2モル当量～2.5モル当量の範囲内が適当であり、アルキル化剤[14]を使用する場合は、化合物[12]に対して1モル当量～1.3モル当量の範囲内が適当である。

[0152] 使用する塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、DBUなどを挙げることができる。

[0153] 使用する塩基の量は、化合物[12]に対して2モル当量～5モル当量の範囲内が適当である。

[0154] 反応溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、DMF、DMAなどのアミド類、THFなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、DMSO、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0155] 反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、20℃～150℃の範囲内が適当である。

[0156] 反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.5時間～24時間の範囲内が適当である。

[0157] 工程2

本工程は、化合物[15]のエステル部分を還元剤により還元して化合物[16]を得る工程である。

[0158] 使用する還元剤としては、例えば、水素化ホウ素リチウムなどを挙げることができる。水素化ホウ素リチウムは、塩化リチウム、及び水素化ホウ素ナトリウムを反応系中で混合して調製することもできる。

[0159] 使用する還元剤の使用量は、化合物[15]に対し1モル当量～5モル当量の範囲内が適当である。

[0160] 水素化ホウ素リチウムを、上述の方法により反応系中で調製する場合の、塩化リチウム及び水素化ホウ素ナトリウムの使用量は、化合物[15]に対し1モル当量～5モル当量の範囲内が適当である。

[0161] 本工程で使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、THF、1,4-ジオキサン、DMEなどのエーテル類、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0162] 反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、-10℃～80℃の範囲内が適当である。

[0163] 反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.1時間～24時間の範囲内が適当である。

[0164] 工程3

本工程は、化合物〔16〕の水酸基を、塩基存在下、アルキル化剤〔17〕を用いてアルキル化し、化合物〔18〕を得る工程であり、アルキル化反応として公知の方法に準じて行うことができる。

[0165] 使用するアルキル化剤としては、例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、1-ブロモブタン、1-ヨードブタン、1-ブロモ-2-メトキシエタンなどを挙げることができる。

[0166] 使用するアルキル化剤の量は、化合物〔12〕に対して1モル当量～1.5モル当量の範囲内が適当である。

[0167] 使用する塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、DBUなどを挙げることができる。

[0168] 使用する塩基の量は、化合物〔12〕に対して1モル当量～2モル当量の範囲内が適当である。

[0169] 本工程で使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、DMF、DMAなどのアミド類、THFなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、DMSO、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0170] 反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、0℃～150℃の範囲内が適当である。

[0171] 反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1時間～48時間の範囲内が適当である。

[0172] 工程4

本工程は、化合物〔18〕のニトリルを還元してアミン化合物〔19〕を得る工程であり、ニトリルの還元反応としてそれ自体公知の方法（例えば、日本化学会編「実験化学講座」、第4版、丸善、1992年、第20巻（有機合成Ⅱ アルコール・アミン）、p. 280-282、及び第26巻（有機合成VⅡⅡ）、p. 190-260、The Journal of

Organic Chemistry, 1986, Vol. 51, Issue 21, p. 4000-4005、Tetrahedron, 2003, Vol. 59, Issue 29, p. 5417-5423などを参照。)に準じて行うことができる。

[0173] ニトリルを還元する方法としては、例えば、酸化白金(IV)、白金、ラネーニッケル、白金-炭素(以下、「Pt-C」という)、パラジウム-炭素(以下、「Pd-C」という)などを触媒として水素添加する方法、又は水素化リチウムアルミニウム、水素化アルミニウム、水素化ホウ素リチウム、又は水素化ホウ素ニッケルなどを用いて還元する方法を挙げることができる。

[0174] 工程5

本工程は、化合物[19]のアミノ基に保護基を導入する反応であって、前記、ウッツ(Wuts)及びグリーン(Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons Inc.、2006年、又はコシエンスキー(P. J. Kocienski)著、「Protecting Groups」、第3版、Thieme、2005年を参照して実施することができる。

[0175] 工程6

本工程は、化合物[20]のアミノ基をアルキル化して化合物[22]を得る工程であり、上記工程3と同様の方法により製造することができる。

[0176] 工程7

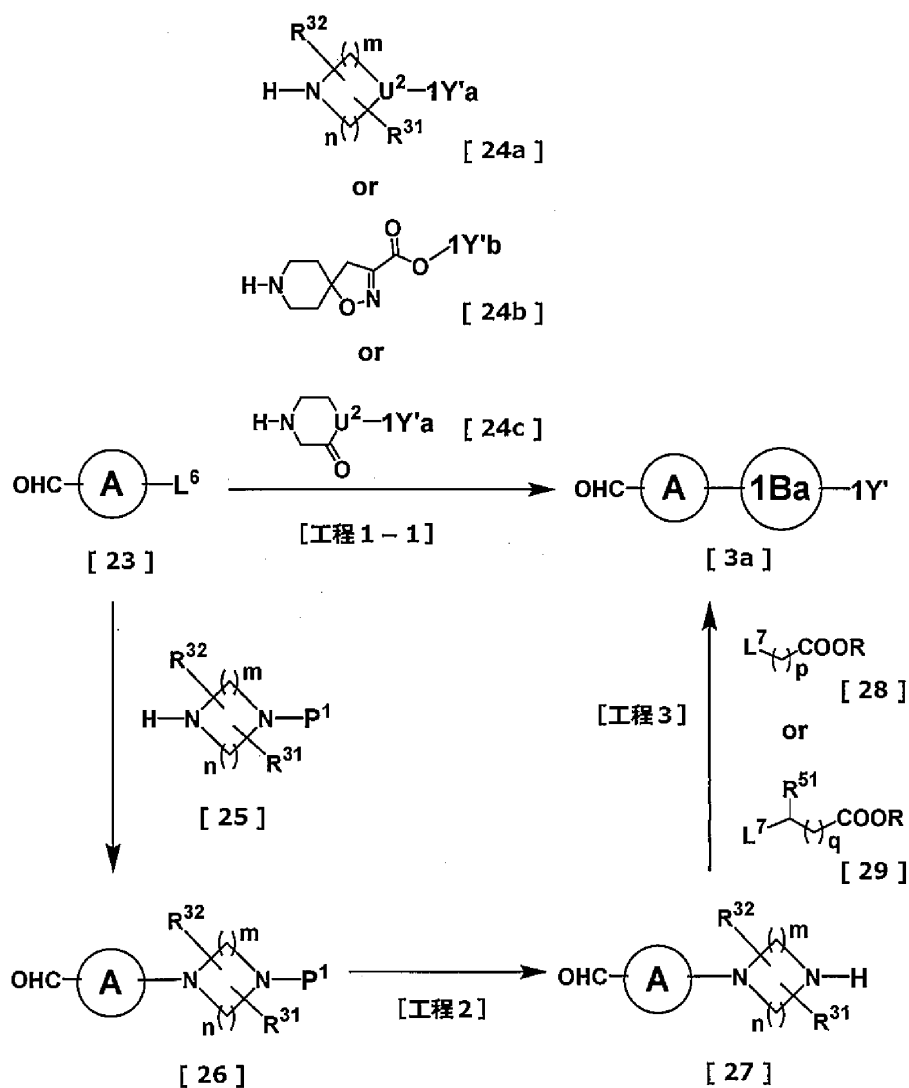
本工程は、化合物[22]の保護基を脱保護して化合物[8]を得る工程であって、前記、ウッツ(Wuts)及びグリーン(Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons Inc.、2006年、又はコシエンスキー(P. J. Kocienski)著、「Protecting Groups」、第3版、Thieme

、2005年を参照して製造することができる。

[0177] 化合物 [3 a] の製法

原料化合物である化合物 [3 a] は、例えば、次に示す方法に従って製造することができる。

[化16]



(式中、A、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{51} 、m、n、p、q、1Ba、 U^2 、及び P^1 は前記と同義である。1Y' aは $\text{Y}'-1$ 、 $\text{Y}'-2$ 、 $\text{Y}'-3$ 、 $\text{Y}'-4$ 、

$Y' - 11$ 、 $Y' - 12$ 、 $Y' - 14$ 、又は $Y' - 15$ 、であり、 $1Y' b$ はアルキルである。Rはアルキルであり、Rとしては、メチル、エチルなどを挙げることができる。 L^6 、及び L^7 は脱離基であり、 L^6 の例としては、フッ素原子、塩素原子等を挙げることができ、 L^7 の例としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を挙げることができる。)

[0178] 工程 1 - 1

本工程は化合物 [23] と市販、若しくは公知の方法に従って製造できる化合物 [24a]、[24b]、又は [24c] とを反応させて芳香族アミノ化合物 [3a] を得る工程である。

[0179] 化合物 [24a]、[24b]、又は [24c] は、適当な酸との塩、例えば、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の形態で用いてもよい。

[0180] 化合物 [24a]、[24b]、又は [24c] の使用量としては、化合物 [23] に対して1モル当量～2モル当量の範囲内が適当である。

[0181] 本工程において、必要に応じて塩基を使用することができる。使用しうる塩基としては、例えば、TEA、DIEA、DBUなどの有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、カリウムtert-ブトキシドなどの無機塩基を挙げることができる。

[0182] かかる塩基の使用量としては、例えば、化合物 [23] に対して1モル当量～10モル当量の範囲内が適当である。

[0183] 本工程で使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、DMF、DMAなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、2-プロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール類、DMSO、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0184] 反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、20℃～200℃の範囲内で行うことができる。なお、必要に応じてマイクロウ

エーブ反応装置を用いてもよい。

[0185] 反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.5時間～24時間の範囲内が適当である。

[0186] 工程1-2

本工程は、化合物[23]と、市販、又は公知の化合物[25]から化合物[26]を得る工程であり、上記化合物[3a]の製法、工程1-1と同様の方法で製造することができる。

[0187] 工程2

本工程は、化合物[26]の保護基P¹を脱保護して化合物[27]を得る工程であって、前記化合物[8]の製法、工程7と同様の方法で製造することができる。

[0188] 工程3

本工程はアミン部分のアルキル化反応であって、化合物[27]と、市販品、又はそれ自体公知の方法に準じて製造できる化合物[28]、又は化合物[29]を反応させ、化合物[3a]を得る工程である。

[0189] 使用する化合物[28]、又は化合物[29]の量は、化合物[27]の量に対して1モル当量～2モル当量の範囲内が適当である。

[0190] 本工程において、必要に応じて塩基を使用することができる。使用する塩基としては、例えばTEA、DIPAなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基を挙げることができる。

[0191] かかる塩基の量は、化合物[27]の量に対して、1モル当量～5モル当量の範囲内が適当である。

[0192] 用いられる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、DMF、DMA、NMPなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

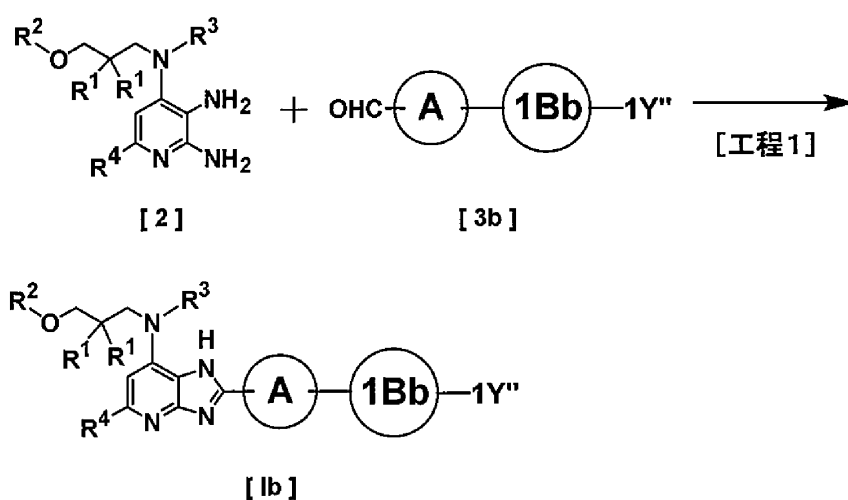
[0193] 反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常0℃～150℃の範囲内が適当である。

[0194] 反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1時間～24時間の範囲内が適当である。

[0195] 化合物 [1b] の製法

化合物 [1] において、1BがB-1、又はB-2であり、1YがY-13、Y-16である場合、または1BがB-3であり、1Yが水素原子である場合は、以下のようにして製造することができる。

[化17]



(式中、A、R¹、R²、R³、及びR⁴は前記と同義である。1Y''はY-13、又はY-16であり、1BbはB-1又はB-2である。)

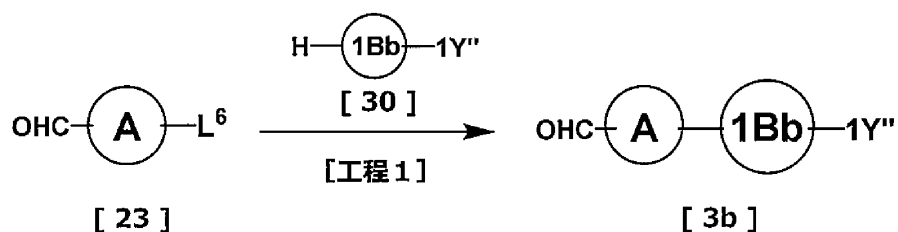
[0196] 工程 1

本工程は、上記化合物 [3b] を、化合物 [2] と反応させることにより、化合物 [1b] を得る工程であり、製法 1 の工程 1 と同様の方法で製造することができる。

[0197] 化合物 [3b] の製法

化合物 [3b] は、以下のように製造することができる。

[化18]



(式中、A、1 B b、Y' '、L⁶は前記と同義である。)

[0198] 工程 1

本工程は、化合物 [2 3] と化合物 [3 0] との芳香族アミノ化反応であり、化合物 [3 a] の製法工程 1 - 1 と同様の方法で製造することができる。

[0199] 化合物 [3 5] 、および [3 8] の製法

化合物 [3 a] のうち、式 [3 5] (前記C R^{4 1}のR^{4 1}が水酸基の場合)、及び式 [3 8] (前記C R^{4 1}のR^{4 1}がフッ素 (ハロゲン) の場合) で表される化合物は、以下に示す方法でも製造することができる。

(式中、A、 R^{31} 、 R^{32} 、m、及びnは前記と同義である。1 Y' cはY' - 1、Y' - 2である。L⁸は脱離基であり、L⁸の例としては、臭素原子、又はヨウ素原子を挙げることができる。P²は保護基を表し、P²としては、Boc基、Cbz基等を挙げることができる。)

[0200] 工程 1

本工程は、塩基存在下、化合物 [3 1] と化合物 [3 2] とを反応させることにより化合物 [3 3] を得る工程である。

[0201] 反応は通常、適当な溶媒中、化合物 [3 1] を、適当な塩基と反応させた後、化合物 [3 2] と反応させることによって行われる。

[0202] 使用する化合物 [3 2] の量は、化合物 [3 1] に対し、0.5モル当量～2モル当量の範囲内が適当である。

[0203] 使用する塩基としては、例えば、イソプロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムクロリド・塩化リチウム錯体、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等のような有機金属試薬を挙げることができる。

[0204] かかる有機金属試薬の使用量は、化合物 [3 1] に対し、1モル当量～2モル当量の範囲内が適当である。

[0205] 使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、n-ヘキサン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0206] 本工程において、反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、-80℃～100℃の範囲内が適当である。

[0207] 反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1時間～24時間の範囲内が適当である。

[0208] 工程 2 - a

本工程は、化合物 [3 3] のアセタール基と、P²を脱保護して化合物 [3

4] を得る工程であり、前記、ウッツ(Wut s)及びグリーン(Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons Inc.、2006年、又はコシエンスキー(P. J. Kocienski)著、「Protecting Groups」、第3版、Thieme、2005年を参照して製造することができる。

[0209] 工程3-a

本工程は、アミンのアルキル化反応により化合物[35]を得る工程であって、化合物[3a]の製法における工程3と同様の方法で製造することができる。

[0210] 工程2-b

本工程は、フッ素化試薬存在下、化合物[33]の水酸基をフッ素化して化合物[36]を得る工程である。

[0211] 使用するフッ素化試薬の例としては、例えば、(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド(以下、「DAST」という)、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド、4-tert-ブチル-2,6-ジメチルアミノサルファートリフルオリドなどのような求電子フッ素化試薬が一般的である。

[0212] 使用するフッ素化試薬の量は、化合物[33]に対し、1モル当量～1.5モル当量の範囲内が適当である。

[0213] 使用する溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類などを挙げることができる。

[0214] 本工程において、反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、0℃～100℃の範囲内が適当である。

[0215] 反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1時間～24時間の範囲内が適当である。

[0216] 工程3-b

本工程は、化合物[36]のアセタール基と、P²を脱保護して化合物[3

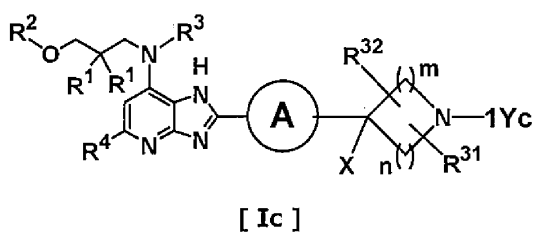
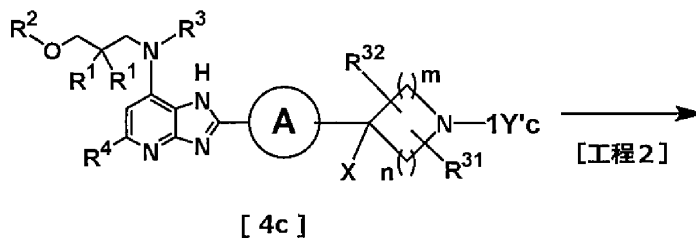
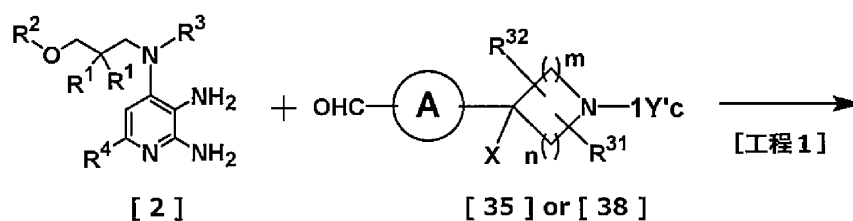
7]を得る工程であって、上記工程2-aと同様の方法で製造することができる。

[0217] 工程 4 - b

本工程は、アミンのアルキル化反応により化合物〔３８〕を得る工程であって、化合物〔３ a〕の製法の工程３と同様の方法で製造することができる。

[0218] 上記化合物〔35〕、及び〔38〕は、製法１の工程１に従い、化合物〔2〕と反応させることにより、化合物〔1a〕に対応する化合物〔1c〕に導くことができる。

[化20]



(式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R³¹、R³²、m、n、1 Y' c、1 Y cは前記と同義である。Xは水酸基、又はフッ素原子を表す。)

[0219] 工程 1 本工程は化合物 [2] と化合物 [35]、または化合物 [38] と

の

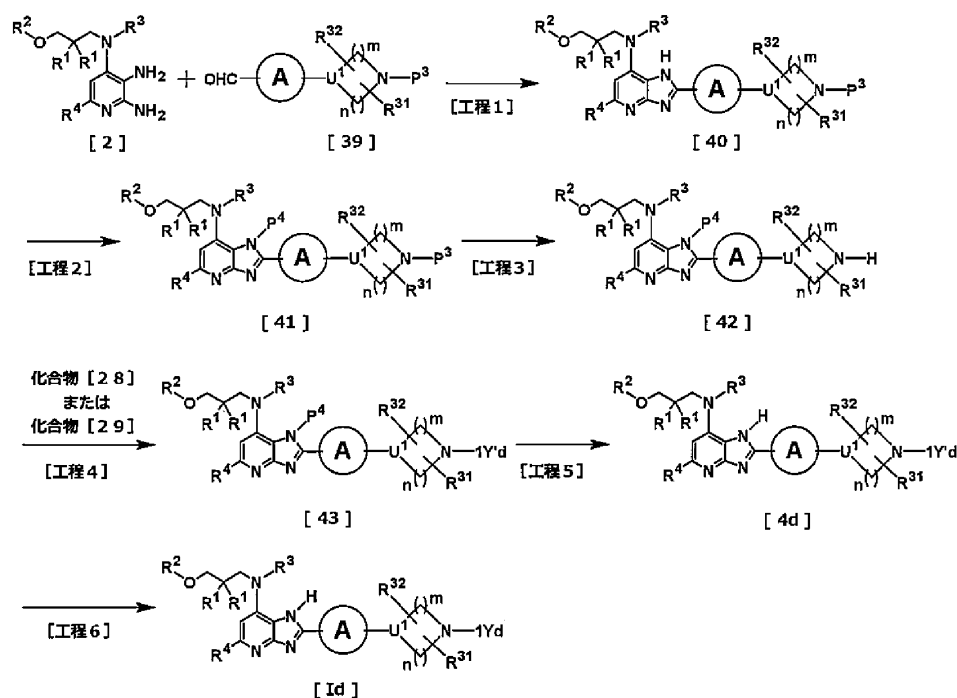
縮合環化によって化合物〔4 c〕を得る工程であって、製法 1 の工程 1 と同様の方法で製造することができる。

[0220] 工程 2

本工程は化合物〔4 c〕を加水分解することにより化合物〔1 c〕を得る工程であって、製法 1 の工程 2 と同様の方法で製造することができる。

[0221] 製法 2 : 化合物〔1 d〕の製法

[化21]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{31} 、 R^{32} 、 U^1 、 m 、 n 、 A は前記と同義である。 $1Yd$ は $Y-1$ 、 $Y-2$ 、 $Y-3$ 、 $Y-4$ であり、 $1Y'-d$ は $Y'-1$ 、 $Y'-2$ 、 $Y'-3$ 、 $Y'-4$ である。 P^3 、 P^4 は保護基であり、 P^3 は塩基性条件下で脱保護される保護基、例えば、トリフルオロアセチル基等が好ましく、 P^4 は塩基性条件下で脱保護されない保護基、例えば 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEM) 基等が好ましい)

[0222] 本製法は製法1の別法である。すなわち、以下に示す通り、化合物[2]と化合物[39]を縮合環化して化合物[1]の基本構造を有する化合物[40]とした後にYを導入する方法である。

[0223] 工程1

本工程は、化合物[2]と化合物[39]との縮合環化によって化合物[40]を得る工程であって、製法1の工程1に準じて製造することができる。

[0224] 工程2

本工程は、化合物[40]のアザベンゾイミダゾールのイミダゾール部分に保護基を導入する反応であって、前記、ウッツ(Wut s)及びグリーン(Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons Inc.、2006年、又はコシエンスキー(P. J. Kocienski)著、「Protecting Groups」、第3版、Thieme、2005年を参照して製造することができる。

[0225] なお、本工程において、使用する保護化試薬や溶媒などの条件により、保護基がアザベンゾイミダゾールの1位に導入された化合物、又はアザベンゾイミダゾールの3位に導入された化合物、若しくはそれらの混合物が得られる場合があるが、混合物のまま次の反応に使用することができる。

[0226] また、本工程で導入される保護基 P^4 は、次工程(第3工程)の、 P^3 を脱保護する条件で脱保護されない保護基 P^4 の選択、又は／及び反応条件が必要であり、そのような P^3 と P^4 の組み合わせとしては、例えば P^4 が2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)の場合、 P^3 はトリフルオロアセチル基、又はBnを挙げることができる。

[0227] 工程3

本工程は、化合物[41]の P^3 を脱保護して化合物[42]を得る工程であり、前記、ウッツ(Wut s)及びグリーン(Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic

Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons Inc.、2006年、又はコシエンスキー (P. J. Kocienski) 著、「Protecting Groups」、第3版、Thieme、2005年を参照して製造することができる。

[0228] 工程4

本工程は、化合物[42]のアミンをアルキル化し、化合物[43]を得る工程であって、化合物[3a]の製法の工程3と同様の方法で製造することができる。

[0229] 工程5

本工程は、化合物[43]のP⁴を脱保護して化合物[4d]を得る工程であり、前記、ウッツ(Wuts)及びグリーン(Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons Inc.、2006年、又はコシエンスキー (P. J. Kocienski) 著、「Protecting Groups」、第3版、Thieme、2005年を参照して製造することができる。

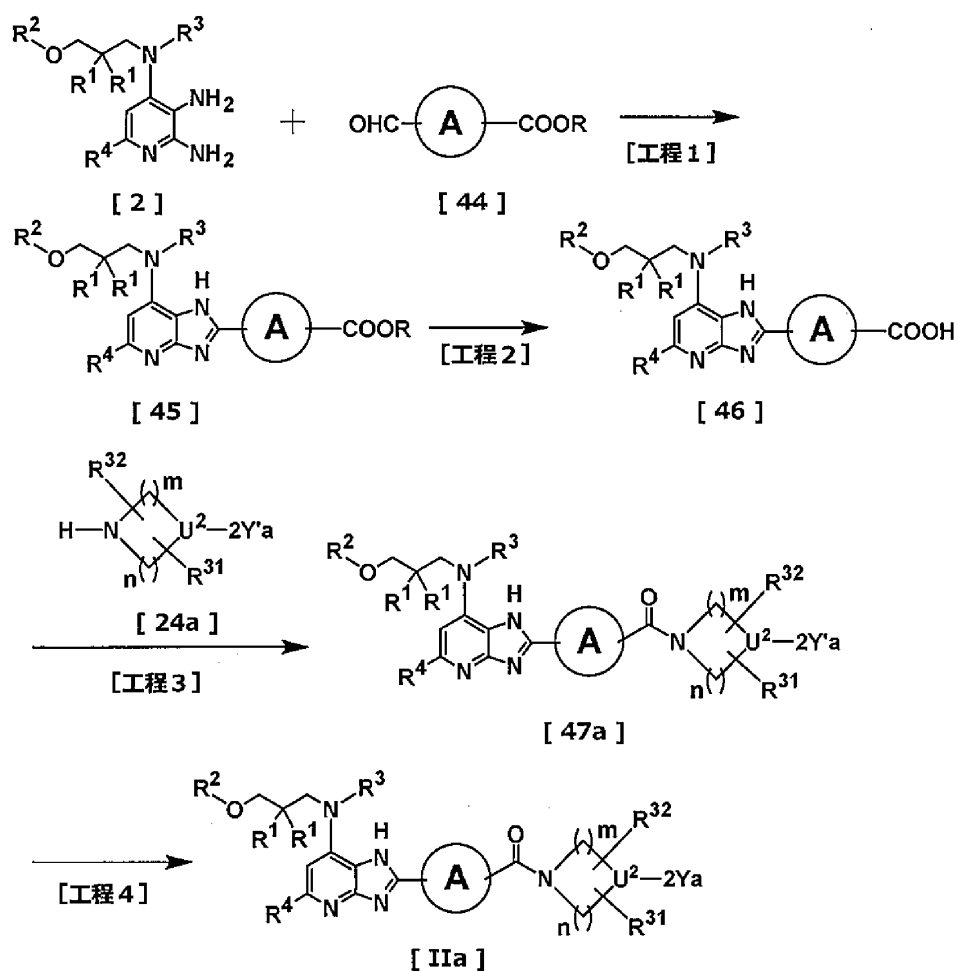
[0230] 工程6

本工程は化合物[4d]を加水分解することにより、化合物[Id]を得る工程であり、製法1の工程2と同様にして製造することができる。

[0231] なお、本製法2は、後述の化合物[II]、[III]、及び[IV]にも適用することができる。

[0232] 製法3：化合物[IIa] (WがW-2の場合) の製法

[化22]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R 、 A 、 R^{31} 、 R^{32} 、 m 、 n 、及び U^2 は、前記と同義である。2Y aは、Y-1、Y-2、Y-3、Y-4、Y-11、Y-12、Y-14、及びY-15であり、2Y' aは、Y'-1、Y'-2、Y'-3、Y'-4、Y'-11、Y'-12、Y'-14、及びY'-15である。)

[0233] 本製法は式[1]で表される本発明化合物のうち、式[IIa]で表される化合物を製造する方法である。

[0234] 工程1

本工程は、化合物〔２〕と市販、又は公知の方法に準じて製造できる化合物〔４４〕との縮合環化によって化合物〔４５〕を得る工程であって、製法１の工程１と同様の方法で製造することができる。

[0235] 工程２

本工程は化合物〔４５〕を加水分解することにより、化合物〔４６〕を得る工程である。本工程は、製法１の工程２と同様の方法で製造することができる。

[0236] 工程３

本工程は縮合剤存在下、化合物〔４６〕、又はその反応性誘導体と、アミン化合物〔２４〕とを縮合することにより化合物〔４７〕を得る工程である。

[0237] 化合物〔４６〕の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸ブロミド）、混合酸無水物、イミダゾリド、活性アミドなど、アミド縮合反応に通常用いられるものを挙げることができる。

[0238] 本工程で使用する縮合剤、アミン化合物〔２４ a〕の使用量としては、化合物〔４６〕に対してそれぞれ１モル当量～３モル当量の範囲内が適当である。

[0239] 本工程で使用する縮合剤としては、例えば、１，１′－カルボニルジイミダゾール（以下、「CDI」という）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（以下、「EDCI」という）、ジイソプロピルカルボジイミド（以下、「DIC」という）、シアノホスホン酸ジエチル、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－N，N，N′，N′－テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート（以下、「HBTU」という）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－N，N，N′，N′－テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート（以下、「HATU」という）などを挙げるができる。

[0240] 本工程において、必要に応じて塩基を使用することができる。使用しうる塩基としては、例えば、TEA、DIPEA、N，N－ジメチルアニリン、

DBUなどの有機塩基を挙げることができる。

[0241] かかる塩基の使用量は化合物[46]に対して1モル当量～10モル当量の範囲内が適当である。

[0242] 本工程において、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（以下、「HOBt」という。）、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール（以下、「HOAt」という。）等の添加剤を加えることもできる。

[0243] 本工程で前記添加剤を使用する場合、かかる添加剤の使用量としては、化合物[46]に対して0.1モル当量～3モル当量の範囲内が適当である。

[0244] 用いられる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、DMF、DMAなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0245] 反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、-20℃～150℃の範囲内が適当である。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

[0246] 反応時間は、使用する原料の種類や反応温度によって異なるが、通常、0.1時間～72時間の範囲内が適当である。

[0247] 工程4

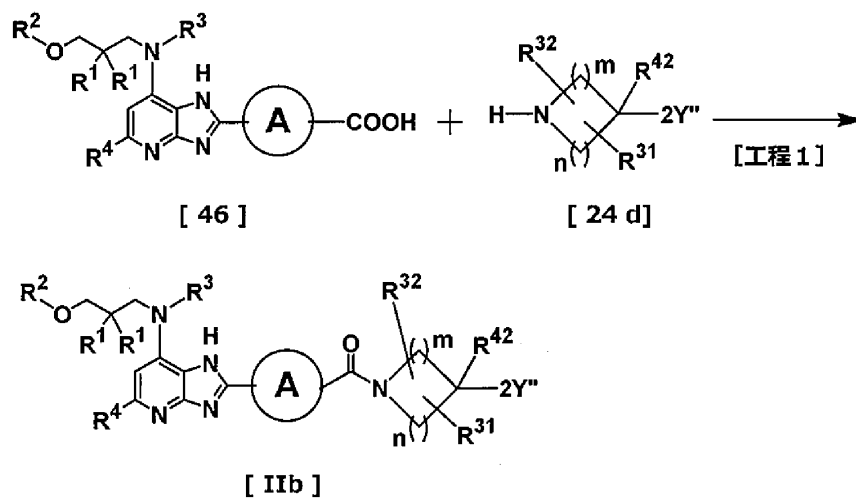
本工程は、化合物[47a]を加水分解することにより、化合物[11a]を得る工程であって、製法1の工程2と同様の方法で製造することができる。

[0248] 化合物[47a]において、2Y'aがY'-4、及びY'-14（ニトリル体）の場合、製法1工程2'と同様の方法により、2YaがそれぞれY-4、及びY-14である化合物[11a]（テトラゾール体）に導くことができる。

[0249] また、製法3の工程3に従い、下記の化合物[24d]と、化合物[46]

」を反応させることで、化合物〔I b〕に対応する化合物〔I I b〕を製造することができる。

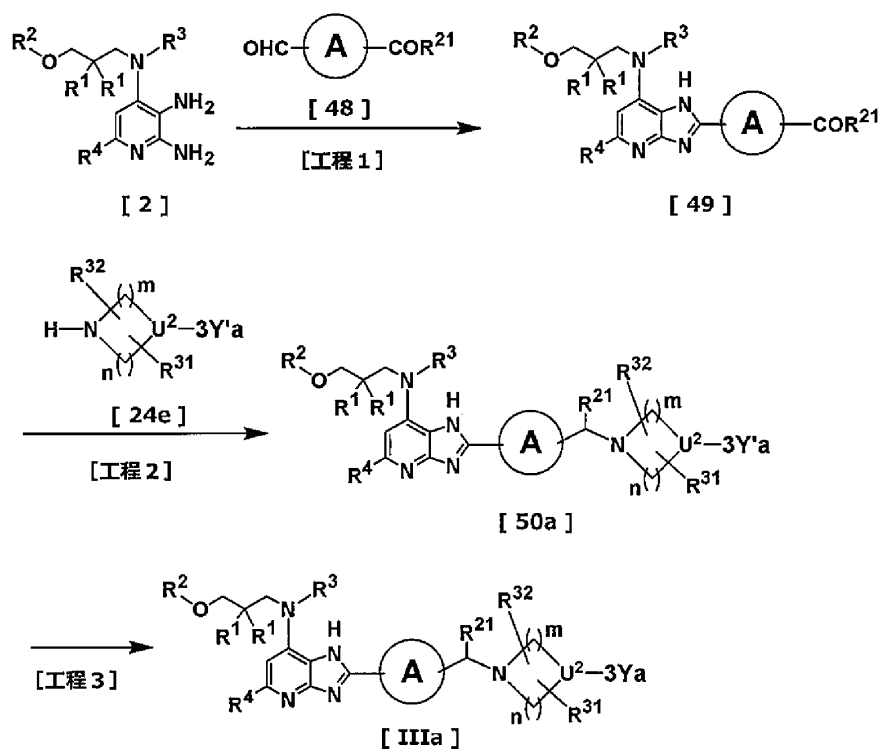
[化23]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{42} 、 A 、 m 、及び n は、前記と同義である。 $2Y''$ は $Y-13$ 、又は $Y-16$ である。)

[0250] 製法4：化合物 [I I I a] (WがW-1であり、R²¹がアルキルである場合) の製法

[化24]



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R³¹、R³²、R²¹、A、U²、m、及びnは前記と同義である。3Y'aは、Y-1、Y-2、Y-3、Y-4、Y-11、Y-12、Y-14、及びY-15であり、3Y'aは、Y'-1、Y'-2、Y'-3、Y'-4、Y'-11、Y'-12、Y'-14、及びY'-15である。)

[0251] 本製法は式[1]で表される本発明化合物のうち、式[IIIa] (R²¹がアルキルである場合)で表される化合物を製造する方法である。

[0252] 工程 1

本工程は、化合物[2]と市販、又は公知の方法に準じて製造できる化合物[48]との縮合環化により化合物[49]を得る工程であって、製法1の工程1と同様の方法により製造することができる。

[0253] 工程 2

本工程は、化合物〔49〕と化合物〔24e〕との還元的アミノ化反応により化合物〔50〕を得る工程であって、還元的アミノ化反応として公知の方法に準じて行うことができる。本工程は、イミン形成（第1工程）とイミン部分の還元（第2工程）を段階的に行う。第1工程と第2工程をワンポットで行うこともできる。

[0254] 第1工程は、化合物〔24e〕と化合物〔49〕を反応させてイミン体を得る工程である。

[0255] 第1工程で使用する化合物〔24e〕の量は、化合物〔49〕に対して1モル当量～2.5モル当量の範囲内が適当である。

[0256] 第1工程において、必要に応じて酸、若しくは適当なルイス酸を使用することができる。反応に使用しうる酸としては、例えば、酢酸などを挙げることができる。使用しうるルイス酸としては、例えば、オルトチタン酸テトライソプロピルなどを挙げることができる。

[0257] 第1工程において、酸を使用する場合、使用する酸の量は、化合物〔49〕の量に対して2モル当量～3モル当量の範囲内が適当である。

[0258] 第1工程において、ルイス酸を使用する場合、使用するルイス酸の量は、化合物〔49〕の量に対して1.5モル当量～2モル当量の範囲内が適当である。

[0259] 第1工程において、使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0260] 第1工程において、反応温度は使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、0℃～100℃の範囲内が適当である。

[0261] 第1工程において、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.1時間～48時間の範囲内が適当である。

[0262] 第2工程は、還元剤を反応させることによって化合物〔50a〕を得る工程である。

[0263] 第2工程で使用する還元剤としては、例えば、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどを挙げることができる。

[0264] 第2工程で使用する還元剤の量は、化合物[49]に対し、1モル当量～2モル当量の範囲内が適当である。

[0265] 第2工程で使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0266] 第2工程において、反応温度は使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、0℃～100℃の範囲内が適当である。

[0267] 第2工程において、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1時間～24時間の範囲内が適当である。

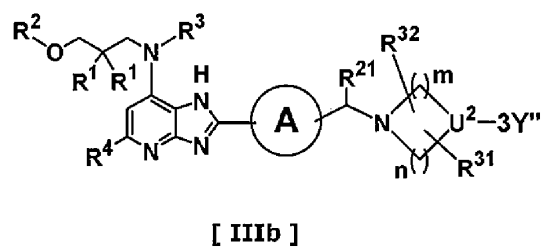
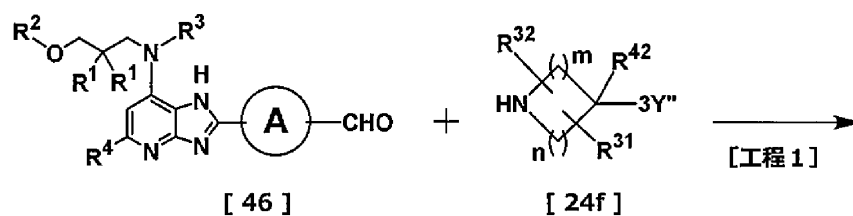
[0268] 工程3

本工程は、化合物[50a]を加水分解することにより化合物[111a]を得る工程であり、製法1の工程2と同様の方法により製造することができる。

[0269] 化合物[50a]において、3Y'aがY'-4、及びY'-14（ニトリル体）の場合、製法1工程2'と同様の方法により、3YaがそれぞれY-4、及びY-14である化合物[111a]（テトラゾール体）に導くことができる。

[0270] また、下記の化合物[24f]を、製法4の工程2に従い、化合物[46]と反応させることにより、化合物[1b]に対応する化合物[111b]に導くことができる。

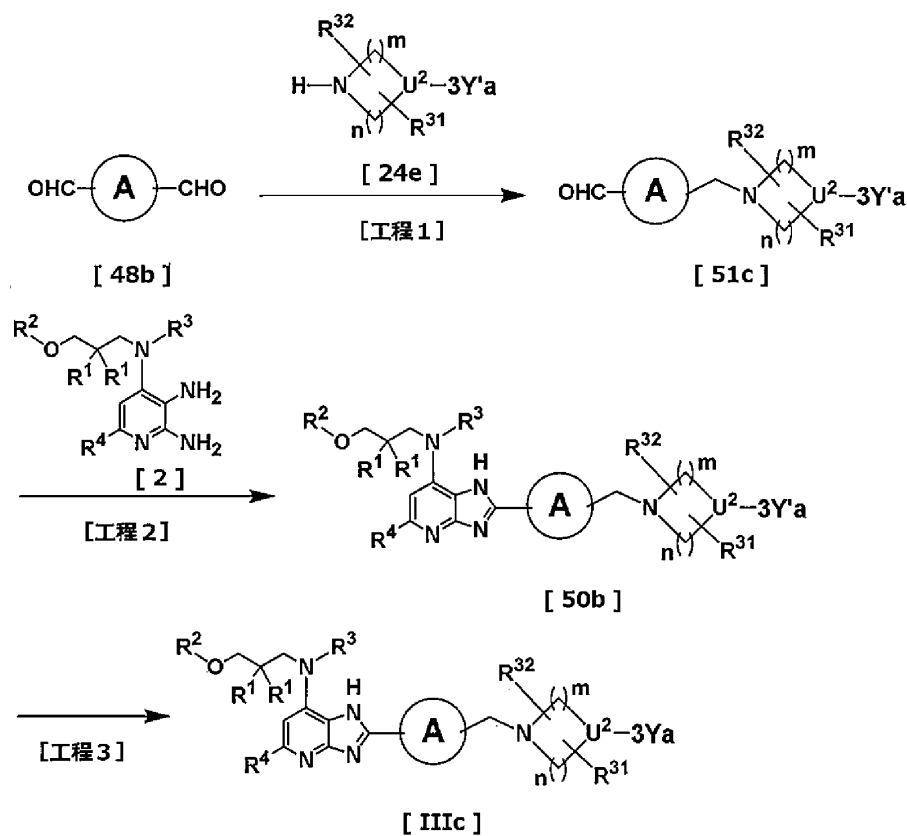
[化25]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{42} 、 A 、 m 、及び n は、前記と同義である。 $3Y''$ は $Y-13$ 、又は $Y-16$ である。)

[0271] 製法5：化合物 [IIIc] (W が $W-1$ であって、 R^{21} が水素原子である場合) の製法

[化26]



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R³¹、R³²、R²¹、A、U²、3Y'、3Y、m、及びnは前記と同義である。)

[0272] 本製法は式[1]で表される本発明化合物のうち、式[IIIc] (R²¹が水素原子である場合)で表される化合物を製造する方法である。

[0273] 工程1

本工程は、化合物[48b]と化合物[24e]との還元的アミノ化反応により化合物[51c]を得る工程であって、製法4の工程2と同様の方法で製造することができる。

[0274] 工程2

本工程は、化合物[2]と化合物[51c]との反応により化合物[50b]

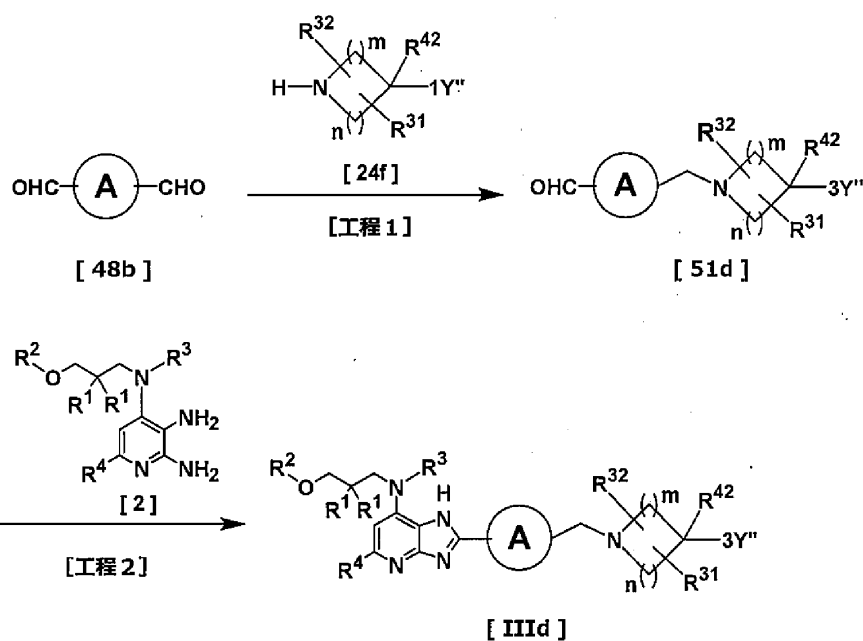
b] を得る工程であって、製法4の工程1と同様の方法により製造することができる。

[0275] 工程3

本工程は、化合物[50b]を加水分解することにより化合物[111c]を得る工程であり、製法1の工程2と同様の方法により製造することができる。

[0276] また、下記の化合物[24f]を、製法1の工程1に従い、化合物[2]と反応させることにより、化合物[1b]に対応する化合物[111d]に導くことができる。

[化27]

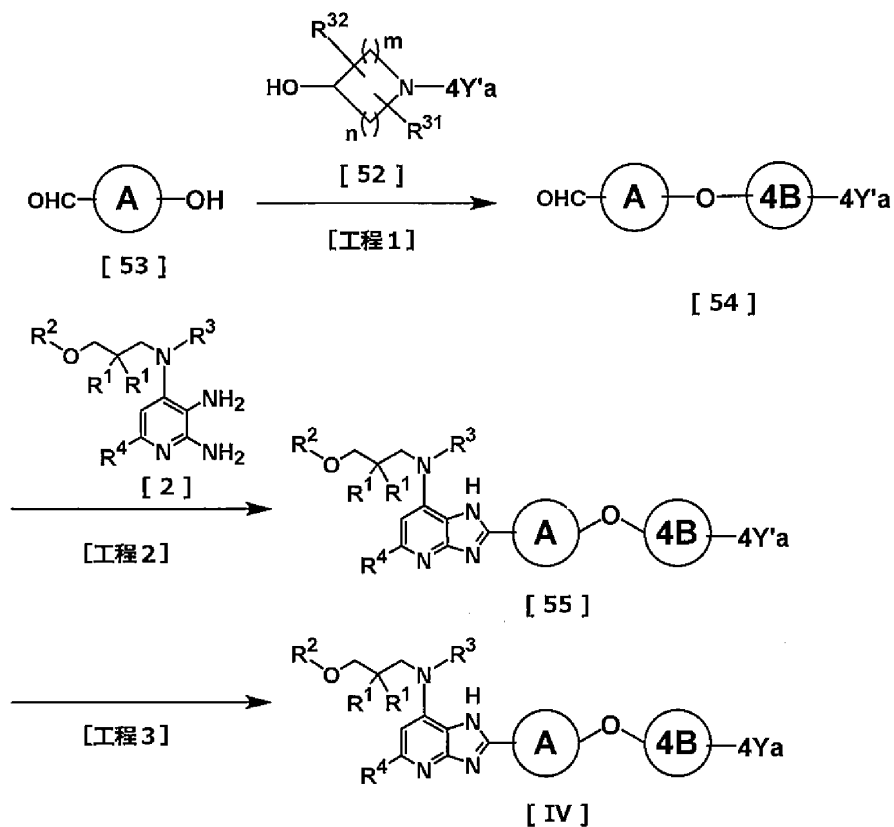


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{42} 、A、 $3\text{Y}''$ 、m、及び n は前記と同義である。)

[0277] 製法6：化合物[1V] (WがW-3である場合)の製法

[0278]

[化28]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{31} 、 R^{32} 、A、4B、 m 、及び n は前記と同義である。4Y aはY-1、Y-2、又はY-3であり、4Y' aはY'-1、Y'-2、又はY'-3である。)

[0279] 工程 1

本工程は、化合物 [52] と化合物 [53] の光延反応により、エーテル化合物 [54] を得る工程であり、公知の方法に準じて行うことができる。

[0280] 本工程は通常、適当な溶媒中、アゾジカルボン酸エステル試薬とホスフィン試薬の存在下で行う。

[0281] 使用する化合物 [53] の量は、化合物 [52] に対して0.5モル当量～1.5モル当量の範囲内が適当である。

[0282] 使用するアゾジカルボン酸エステル試薬の例としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル（以下、「DEAD」という）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（以下、「DIAD」という）、ビス（2-メトキシエチル）アゾジカルボキシレート（以下、「DMEAD」という）などを挙げるができる。

使用するホスフィン試薬の例としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどを挙げるができる。

[0283] 使用するアゾジカルボン酸エステル試薬の量は、化合物〔52〕に対して1モル当量～2モル当量の範囲内が適当である。

[0284] 使用するホスフィン試薬の量は、化合物〔52〕に対して1モル当量～2モル当量の範囲内が適当である

[0285] 使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、又はこれらの混合溶媒を挙げるができる。

[0286] 本工程において、反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、0℃～100℃の範囲内が適当である。

[0287] 反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.5時間～24時間の範囲内が適当である。

[0288] なお、本工程において、化合物〔52〕の代わりに、化合物〔52〕の4Y'aを、前述の保護基P¹とした原料〔52'〕を用いることもできる。その場合、工程1で、化合物〔54〕の4Y'aが保護基P¹で置換された化合物〔54'〕が得られる。かかる化合物〔54'〕に対して、前述の化合物〔3a〕の製法における、工程2及び工程3と同様の方法を用いることにより、化合物〔54〕へと導くことができる。

[0289] 工程2

本工程は、化合物〔54〕と化合物〔2〕との縮合環化により化合物〔55〕を得る工程であって、製法1の工程1と同様の方法で製造することができる。

[0290] 工程 3

本工程は、化合物〔55〕を加水分解することにより、化合物〔1V〕を得る工程であり、製法1の工程2と同様の方法により製造することができる。

[0291] 蓄尿及び排尿は膀胱及び尿道の働きによって調節される。膀胱平滑筋（排尿筋）の弛緩及び尿道括約筋の収縮によって尿禁制が維持され、蓄尿が行われる。一方、膀胱平滑筋の収縮及び尿道平滑筋の弛緩によって排尿が行われる。排尿時には、膀胱を支配する副交感神経である骨盤神経の神経終末からアセチルコリンが放出される。放出されたアセチルコリンが膀胱平滑筋のM3受容体に結合することによって膀胱平滑筋が収縮する。

[0292] 例えば過活動膀胱等によって蓄尿障害が生じると蓄尿時に尿を保持できない。また、例えば低活動膀胱等によって排尿障害が生じると排尿時に十分に尿を排出できない。さらに、排尿障害では排尿後の残尿が認められる場合がある。残尿量が増加すると、頻尿等の症状が生じる場合がある。すなわち、蓄尿障害と排尿障害とが重なって発症する場合がある（Current Urology Report, 2016, 17:17を参照）。

[0293] 本発明化合物は、M3受容体が関与している疾患、特に、膀胱収縮が関与する膀胱・尿路系疾患、消化管収縮が関与する消化器疾患、唾液分泌が関与する口腔疾患、涙液分泌又は瞳孔収縮が関与する眼疾患等の予防又は治療に使用することができる。本発明化合物は、膀胱・尿路系疾患における排尿障害や蓄尿障害、眼疾患における緑内障、糖尿病の予防又は治療に特に有用である。ここで、糖尿病とは、M3受容体が関与しているインスリン分泌能（Cell Metabolism, 2006, Vol. 3, p. 449-461を参照）が低下している糖尿病をいう。

[0294] 本発明化合物による予防又は治療が特に有用である排尿障害や蓄尿障害としては、例えば、低活動膀胱、低緊張性膀胱、無収縮膀胱、排尿筋低活動、神経因性膀胱、尿道弛緩不全、排尿筋－外尿道括約筋協調不全、過活動膀胱、頻尿、夜間頻尿、尿失禁、前立腺肥大症、間質性膀胱炎、慢性前立腺炎及

び尿路結石等における排尿障害や蓄尿障害を挙げることができる。

[0295] 本発明化合物は、低活動膀胱、低緊張性膀胱、無収縮膀胱、排尿筋低活動、前立腺肥大症及び神経因性膀胱における排尿障害や蓄尿障害の予防又は治療に特に有用である。例えば低活動膀胱では、排尿時の膀胱排尿筋の収縮力の低下により排尿障害が生じるが、本発明化合物によれば排尿時の膀胱排尿筋の収縮力を向上させ、排尿を促進させることができる。

[0296] 本発明化合物は、特定の原因による、低活動膀胱、低緊張性膀胱、無収縮膀胱、及び排尿筋低活動の予防又は治療に特に有用である。特定の原因としては、神経疾患（多系統萎縮症、パーキンソン病、多発性硬化症、脊髄損傷、腰椎椎間板ヘルニアなど）、糖尿病、骨盤内手術、前立腺肥大症及び加齢等を挙げることができる。

[0297] アセチルコリンは眼の毛様体筋のM3受容体を介して毛様体筋を収縮させる。毛様体筋の収縮によってシュレム管が開き、シュレム管を介して房水が排出される。これにより、眼圧が低下する。本発明化合物による予防又は治療が特に有用である緑内障としては、例えば、原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、原発閉塞隅角緑内障等を挙げることができる。

[0298] 本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物をそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば、0.001%～99.5%、好ましくは0.1%～90%含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与される。

[0299] 担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。本発明に係る医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。医薬組成物は、組織内投与、経口投与、静脈内投与、局所投与（経皮投与、点眼、腹腔内、胸腔内等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。

[0300] 医薬としての用量は、年齢、体重、疾病の種類、程度等の患者の状態、投与経路、本発明化合物の種類、塩か否か、塩の種類などを考慮した上で調整

することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明化合物又はその医薬上許容される塩の有効成分量として、経口投与の場合、1日あたり、0.01 mg～5 g／成人の範囲内、好ましくは、1 mg～500 mg／成人の範囲内が適当である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。通常、1日1回若しくは数回に分けて投与するか、又は静脈内投与の場合は、急速投与するか若しくは24時間以内で持続的に投与することができる。

[0301] 本発明化合物の一つ以上の水素、炭素及び／又は他の原子は、それぞれ水素、炭素及び／又は他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 及び ^{36}Cl 、すなわち水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素及び塩素が包含される。かかる同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、本発明化合物のすべての放射性標識体を包含する。

[0302] 以下に、比較例、実施例、及び試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明をこれに限定するものではない。

[0303] 実施例、参考例および後記の表中、以下の略号を使用する。

R E x : 参考例

P R E x : 参照参考例

E x : 実施例番号

P E x : 参照実施例

T F A : トリフルオロ酢酸

P t - C : 白金-炭素

P d - C : パラジウム-炭素

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$: トリス(ジベンジリデンアセトン)ビスパラジウム・クロロホルム付加体

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: トリス(ジベンジリデンアセトン)ビスパラジウム

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$: [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフ

イノ)フェロセン]ージクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン付加体

Pd(OAc)₂:酢酸パラジウム(II)

dppf:1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

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

RuPhos:2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロピルビフェニル

PPh₃:トリフェニルホスフィン

Boc:tert-ブトキシカルボニル

Bn:ベンジル

Ts:4-トルエンスルホニル

SEM:2-(トリメチルシリル)エトキシメチル

DAST:(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド

HATU:O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

DEAD:アゾジカルボン酸ジエチル

DMF:ジメチルホルムアミド

DMSO:ジメチルスルホキシド

DIPEA:N,N-ジイソプロピルエチルアミン

TEA:トリエチルアミン

DBU:1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン

CDCl₃:重クロロホルム

DMSO-d₆:重ジメチルスルホキシド

TLC:薄層クロマトグラフィー

MS:マスマスペクトロメトリー

LCMS:高速液体クロマト質量分析

ESI:電子衝撃イオン化法(Electron Spray Ionization)

M : モル濃度 (mol/L)

[0304] MSは、LCMSにより測定した。イオン化法としては、ESI法を用いた。観測された質量分析の値をm/zで表す。

[0305] LCMSの測定条件は以下の通りである。

分析機器 : ACQUITY UPLC MS/PDA システム (ウォータース社製) 質量分析計 : Waters 3100 MS検出器

フォトダイオードアレイ検出器 : ACQUITY PDA 検出器 (UV検出波長 : 210~400nm)

カラム : Acquity BEH C18, 1.7 μ m, 2.1 $\times$ 50mm

流速 : 0.5 mL/min

カラム温度 : 40°C

溶媒 ;

A液 : 0.1%ギ酸/H₂O (v/v ; 以下、同様)

B液 : 0.1%ギ酸/アセトニトリル

[0306] ¹H NMRスペクトルは、JNM-ECS400型核磁気共鳴装置 (株式会社JEOL RESONANCE製) により測定した。観測されたピークを化学シフト値 δ (ppm) で表す (s = シングレット、d = ダブルット、t = トリプレット、q = カルテット、brs = ブロードシングレット、m = マルチプレット、dd = ダブルダブルット、dt = ダブルトリプレット)。

[0307] マイクロ波実験は、Initiator 60 (Biotage製) を使用した。40-250°Cの温度を達成でき、20バールまでの圧力に達しうる。

[0308] 本明細書における化合物名は、IUPACの規則に準拠した命名ソフトウェア、ACD/NAME (登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.) を使用するか、ChemBioDraw (バージョン14.0、Cambridge Soft社製) を使用するか、又はIUPAC命名法に準じて命名したものである。

[0309] 化合物名のr及びs (小文字) は、IUPAC規則に従って、擬似不斉炭

素原子の立体化学を示す。

[0310] 参考例 1 N- {[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}エタ
ンアミン 塩酸塩

[工程 1] tert-ブチル {[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}カルバメートの製造

1-(メトキシメチル)シクロペンタン-1-カルボニトリル (33 g) をエタノール (250 mL) に溶解し脱気後、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら塩化水素 (4 M 酢酸エチル溶液、65 mL)、酸化白金 (I V) (0.27 g) を加え、水素雰囲気下 (0.45 MPa) 室温で2日間攪拌した。不溶物を濾別後、溶媒を減圧留去した。残留物をメタノール (300 mL) に溶解し、室温で攪拌しながら、塩化ニッケル (II) 6水和物 (5.65 g)、二炭酸ジ-tert-ブチル (68 g) を加えた後、氷冷下攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム (63 g) を30分かけて分割添加し、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、不溶物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (40 g) を得た。

[工程 2] tert-ブチル エチル {[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}カルバメートの製造

工程1で得た、tert-ブチル {[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}カルバメート (2.0 g) をDMF (20 mL) に溶解し、室温で攪拌しながら60%水素化ナトリウム (0.99 g) を加え、同温で10分間攪拌した。これにヨウ化エチル (2.0 mL) を添加し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈して酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (2.1 g) を得た。

[工程3] N- { [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} エタンアミン 塩酸塩の製造

工程2で得た、tert-ブチル エチル { [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} カルバメート (2.09 g) の酢酸エチル (8 mL) 溶液を室温で攪拌し、塩化水素 (4 M 酢酸エチル溶液、5.8 mL) を加え、同温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をヘキサン (30 mL) に懸濁させ沈殿を濾取、ヘキサンで洗浄後乾燥し、標記化合物 (1.45 g) を得た。

参考例2 1- { 1 - [(2-メトキシエトキシ) メチル] シクロペンチル } -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

[工程1] 1- [(2-メトキシエトキシ) メチル] シクロペンタン-1-カルボニトリルの製造

1- (ヒドロキシメチル) シクロペンタン-1-カルボニトリル (1.0 g) のDMF (40 mL) 溶液に、室温攪拌下、60%水素化ナトリウム (697 mg) を添加し、同温で30分間攪拌した。ここに1-ブromo-2-メトキシエタン (2.2 g) を加え、室温で攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (1.3 g) を得た。

[工程2] 1- { 1 - [(2-メトキシエトキシ) メチル] シクロペンチル } メタンアミン 塩酸塩の製造

工程1で得た、1- [(2-メトキシエトキシ) メチル] シクロペンタン-1-カルボニトリル (1.3 g) のエタノール (24 mL) 溶液を脱気後、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら塩化水素 (4 M 酢酸エチル溶液、3.5 mL)、酸化白金 (IV) (32 mg) を加え、水素雰囲気下 (0.45 MPa)、室温で2日間攪拌した。不溶物を濾別後、溶媒を減圧下留去した。残留物を乾燥し、標記化合物 (1.4 g) を得た。

[工程3] *tert*-ブチル ({1- [(2-メトキシエトキシ) メチル] シクロペンチル} メチル) メチルカルバメートの製造

工程2で得た、1- {1- [(2-メトキシエトキシ) メチル] シクロペンチル} メタンアミン 塩酸塩 (1.4 g) のジクロロメタン (13 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら、トリエチルアミン (1.9 mL)、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (1.6 g) を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物を水、酢酸エチルで希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をDMF (13 mL) に溶解し、室温で攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (0.41 g) を添加し、同温で1時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、ヨウ化メチル (0.58 mL) を滴下した。滴下終了後、室温へと昇温し、終夜攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (1.87 g) を得た。

[工程4] 1- {1- [(2-メトキシエトキシ) メチル] シクロペンチル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩の製造

工程3で得た、*tert*-ブチル ({1- [(2-メトキシエトキシ) メチル] シクロペンチル} メチル) メチルカルバメート (1.87 g) の酢酸エチル (6.2 mL) 溶液を室温で攪拌し、塩化水素 (4 M 酢酸エチル溶液、7.8 mL) を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、標記化合物 (1.45 g) を得た。

参考例3 1- [1- (ブトキシメチル) シクロペンチル] -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

[工程1] 1- (ブトキシメチル) シクロペンタン-1-カルボニトリルの製造

参考例2の工程1に準じた方法により、1-ブロモ-2-メトキシエタンの代わりに1-ヨードブタンを用いて、標記化合物を得た。

[工程2] tert-ブチル { [1- (ブトキシメチル) シクロペンチル] メチル} カルバメートの製造

工程1で得た、1- (ブトキシメチル) シクロペンタン-1-カルボニトリル (0.19 g) のメタノール (2.6 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.46 g)、塩化ニッケル (II) 6水和物 (0.25 g) を加えた後、氷冷下攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム (0.28 g) を分割添加し、室温で10時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (0.24 g) を得た。

[工程3] tert-ブチル { [1- (ブトキシメチル) シクロペンチル] メチル} メチルカルバメートの製造

工程2で得た、tert-ブチル { [1- (ブトキシメチル) シクロペンチル] メチル} カルバメート (0.24 g) をDMF (1.7 mL) に溶解し、氷冷攪拌下、60%水素化ナトリウム (48 mg) を添加し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、ヨウ化メチル (0.078 mL) を滴下した。滴下終了後、室温へと昇温し、終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (59 mg) を得た。

[工程4] 1- [1- (ブトキシメチル) シクロペンチル] -N-メチルメタンアミン 塩酸塩の製造

参考例1の工程3に準じた方法により、tert-ブチル エチル { [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} カルバメートの代わりに、工程3で得た、tert-ブチル { [1- (ブトキシメチル) シクロペンチル] メチル} メチルカルバメートを用いて、標記化合物 (47 mg) を得た。

参考例4 1-[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]-N-メチルメ
タンアミン 塩酸塩

[工程1] 1-(エトキシメチル)シクロペンタン-1-カルボニトリルの製造

参考例2の工程1に準じた方法により、1-ブロモ-2-メトキシエタンの代わりにヨウ化エチルを用いて、標記化合物を得た。

[工程2] tert-ブチル {[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}メチルカルバメートの製造

水素化アルミニウムリチウム(11.4g)をTHF(800mL)に懸濁し、氷冷撹拌下、工程1で得た、1-(エトキシメチル)シクロペンタン-1-カルボニトリル(46.0g)のTHF(200mL)溶液を滴下した。滴下終了後、室温で2時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、水(11.4mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(11.4mL)、水(34.2mL)を順次滴下した。滴下終了後、室温で2時間撹拌し、不溶物をセライトで濾別し、THF(220mL)で3回洗浄した。かかる濾液に、室温で撹拌しながら、トリエチルアミン(46.0mL)、二炭酸ジ-tert-ブチル(72.1g)を加え、同温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をDMF(600mL)に溶解し、氷冷撹拌下、60%水素化ナトリウム(14.4g)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、ヨウ化メチル(22.5mL)を滴下した。滴下終了後、室温で15時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、水で希釈後、酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(71.2g)を得た。

[工程3] 1-[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩の製造

参考例 1 の工程 3 に準じた方法により、*tert*-ブチル エチル { [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } カルバメートの代わりに、工程 2 で得た、*tert*-ブチル { [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル } メチルカルバメートを用いて、標記化合物 (50.3 g) を得た。

[0311] 参考例 5 1- [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

[工程 1] *tert*-ブチル { [1- (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] メチル } カルバメートの製造

[1- (アミノメチル) シクロペンチル] メタノール (50.7 g) の THF (304 mL) 溶液に、氷冷攪拌下、トリエチルアミン (60.2 mL) を添加した。ここに、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (94.2 g) の THF (101 mL) 溶液を滴下した。滴下終了後、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサン (1:9) (700 mL) で希釈し、室温で 3 時間攪拌した。不溶物を濾取、ヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (49.2 g) を得た。また、濾液について溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 (15.9 g) を得た。

[工程 2] *tert*-ブチル { [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } メチルカルバメートの製造

工程 1 で得た、*tert*-ブチル { [1- (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] メチル } カルバメート (58 g) の DMF (505 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら、ヨウ化メチル (47 mL) を添加した。続いて、氷冷攪拌下、60% 水素化ナトリウム (30 g) を分割添加した。氷冷下で 30 分間攪拌後、室温に昇温して終夜攪拌した。反応混合物に、氷冷下、水 (800 mL) を滴下し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（68 g）を得た。

[工程3] 1-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩の製造

参考例1の工程3に準じた方法により、tert-ブチル エチル {[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}カルバメートの代わりに、工程2で得た、tert-ブチル {[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}メチルカルバメート用いて、標記化合物（52 g）を得た。

参考例6 4-クロロ-6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-2-アミン

[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸（0.6 g）、4,6-ジクロロピリジン-2-アミン（0.45 g）、炭酸カリウム（1.2 g）に1,4-ジオキサン（9.6 mL）、水（2.4 mL）を加え脱気後、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂（118 mg）を添加し、80℃で3時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（0.5 g）を得た。

参考例7 4-クロロ-6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ニトロピリジン-2-アミン

4-クロロ-6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-2-アミン（0.5 g）に氷冷下、濃硫酸（2.5 mL）を加え、ここに硝酸カリウム（165 mg）を分割添加した。氷冷下、15分間攪拌後、室温で4時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、4 M 水酸化ナトリウム水溶液（25 mL）を添加後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（0.3

5 g) を得た。

参考例 8 6-クロロ-N⁴-(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-N⁴-メチル-3-ニトロピリジン-2, 4-ジアミン

4, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン (6.3 g)、3-メトキシ-N, 2, 2-トリメチルプロパン-1-アミン 塩酸塩 (6.6 g)、D I P E A (16 mL)、及び2-プロパノール (100 mL) の混合物を60℃で1時間攪拌した。室温へ冷却後、水 (50 mL) を加え、沈殿を濾取し、2-プロパノール、水で順次洗浄後、乾燥して標記化合物 (8.0 g) を得た。

参考例 9 6'-シクロプロピル-N⁴-{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N⁴-メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル)[2, 3'-ビピリジン]-4, 6-ジアミン

6-クロロ-N⁴-{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N⁴-メチル-3-ニトロピリジン-2, 4-ジアミン (2.5 g)、2-シクロプロピル-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-(トリフルオロメチル)ピリジン (2.7 g)、炭酸カリウム (3.0 g)、1, 4-ジオキサン (29 mL) 及び水 (11 mL) の混合物を脱気し、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.24 g) を添加した。これを95℃で2時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (3.5 g) を得た。

[0312] 参考例 10 2'-エトキシ-N⁴-{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N⁴-メチル-6'-(トリフルオロメチル)[2, 4'-ビピリジン]-4, 5, 6-トリアミン

6-クロロ-N⁴-{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N⁴-メチル-3-ニトロピリジン-2, 4-ジアミン (0.70 g)、2

ーエトキシー4ー(4, 4, 5, 5ーテトラメチルー1, 3, 2, ージオキサボロランー2ーイル)ー6ー(トリフルオロメチル)ピリジン(0.78 g)、炭酸カリウム(0.85 g)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(67 mg)、1, 4ージオキサン(8.2 mL)及び水(3.1 mL)の混合物を脱気し、アルゴン雰囲気下、90℃で2時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2'ーエトキシーN⁴ー{[1ー(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}ーN⁴ーメチルー5ーニトロー6'ー(トリフルオロメチル)[2, 4'ービピリジン]ー4, 6ージアミンを得た。これを2ープロパノール(6.8 mL)、水(3.4 mL)、塩化アンモニウム(0.33 g)、亜鉛粉末(0.67 mg)と混合し、室温で1時間攪拌した。不溶物をセライトで濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(0.83 g)を得た。

参考例11 6ー[3ーフルオロー5ー(トリフルオロメチル)フェニル]ーN⁴ー({1ー[(2ーメトキシエトキシ)メチル]シクロペンチル}メチル)ーN⁴ーメチルピリジンー2, 3, 4ートリアミン

4ークロロー6ー[3ーフルオロー5ー(トリフルオロメチル)フェニル]ー3ーニトロピリジンー2ーアミン(100 mg)、1ー{1ー[(2ーメトキシエトキシ)メチル]シクロペンチル}ーNーメチルメタンアミン塩酸塩(78 mg)、2ープロパノール(1 mL)の混合物に、室温で攪拌しながらDIPEA(0.16 mL)を加え、90℃で2時間攪拌した。ここに還元鉄(粉末状、50 mg)、塩化アンモニウム(48 mg)、水(0.5 mL)を加え、同温で16時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を酢酸エチルで希釈した。不溶物をセライトで濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精

製し、標記化合物（126 mg）を得た。

参考例 12 2'-エトキシ-N⁴-{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N⁴-メチル-6'-(トリフルオロメチル)[2,4'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン

2'-エトキシ-N⁴-{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N⁴-メチル-5-ニトロ-6'-(トリフルオロメチル)[2,4'-ビピリジン]-4,6-ジアミン(684 mg)、2-プロパノール(7.5 mL)、及び水(2.5 mL)の混合物に、室温で塩化アンモニウム(234 mg)、還元鉄(粉末状、244 mg)を加え、90℃で終夜撹拌した。反応液を室温に冷却後、酢酸エチル、水で希釈し、不溶物をセライトにて濾別した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(570 mg)を得た。

参考例 13 6'-シクロプロピル-N⁴-{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N⁴-メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン

6'-シクロプロピル-N⁴-{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N⁴-メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,6-ジアミン(5.8 g)、塩化アンモニウム(1.9 g)、2-プロパノール(39 mL)、水(20 mL)の混合物に、室温で撹拌しながら、亜鉛粉末(3.9 g)を加え、50℃で4時間撹拌した。室温へ冷却後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトで濾別した。濾液を減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(5.3 g)を得た。

参考例 14 エチル [4-(4-ホルミルフェニル)ピペラジン-1-イル]アセテート

エチル (4-フェニルピペラジン-1-イル)アセテート(1.1 g)のDMF(10 mL)溶液に、室温で撹拌しながら、オキシ塩化リン(1.

3 mL) を添加し、100℃の油浴中で1時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (1.1 g) を得た。

[0313] 参考例 15 エチル 3-[(3R)-4-(4-ホルミルフェニル)-3-メチルピペラジン-1-イル] プロパノエート

[工程1] エチル 3-[(3R)-3-メチル-4-フェニルピペラジン-1-イル] プロパノエートの製造

(2R)-2-メチル-1-フェニルピペラジン 二塩酸塩 (1.5 g)、炭酸水素ナトリウム (1.8 g)、エタノール (30 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、エチル 3-ブromopropanoate (0.92 mL) を添加し、80℃で4時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトで濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (1.52 g) を得た。

[工程2] エチル 3-[(3R)-4-(4-ホルミルフェニル)-3-メチルピペラジン-1-イル] プロパノエートの製造

参考例 14 に準じた方法により、エチル (4-フェニルピペラジン-1-イル) アセテートの代わりに、工程 1 で得た、エチル 3-[(3R)-3-メチル-4-フェニルピペラジン-1-イル] プロパノエートを用いて、標記化合物 (1.35 g) を得た。

参考例 16 エチル {4-[(4-ホルミルフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル} アセテート

テレフタルアルデヒド (467 mg)、エチル (ピペラジン-1-イル) アセテート (300 mg)、ジクロロメタン (10 mL) の混合物に、氷冷下攪拌しながら、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (517 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、飽和

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（236 mg）を得た。

参考例 17 メチル {1-[(4-ホルミルフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル} アセテート

テレフタルアルデヒド（416 mg）、メチル（ピペリジン-4-イル）アセテート 塩酸塩（300 mg）、ジクロロメタン（10 mL）、DIPPA（0.268 mL）の混合物を室温で1時間撹拌した。ここに、氷冷下撹拌しながら、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（460 mg）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（196 mg）を得た。

参考例 18 エチル 3-[[4-(5-ホルミルピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]プロパノエート

[工程1] tert-ブチル 4-[[5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-2-イル]-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート]の製造

2-ブロモ-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン（1.0 g）のTHF（15 mL）溶液に、アルゴン雰囲気下、-78℃で撹拌しながら、n-ブチルリチウム（1.6 M ヘキサン溶液、3.0 mL）を滴下し、同温度で30分間撹拌した。ここにtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート（1.1 g）のTHF（5 mL）溶液を滴下し、-78℃から室温へ昇温しながら1時間撹拌した。反応混合物を水、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。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残

留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（0.7 g）を得た。

[工程2] エチル 3-〔4-（5-ホルミルピリジン-2-イル）-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル〕プロパノエートの製造

工程1で得た、tert-ブチル 4-〔5-（1,3-ジオキソラン-2-イル）ピリジン-2-イル〕-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（200 mg）、THF（2 mL）と4 M 塩酸（2 mL）を混合後、室温で終夜攪拌し、次に60℃で8時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残留物をアセトニトリル（4 mL）と混合し、室温で攪拌しながら、DIPEA（0.494 mL）、エチル 3-ブロモプロパノエート（0.146 mL）を加え、60℃で3時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（107 mg）を得た。

参考例19 tert-ブチル 4-〔6-（1,3-ジオキソラン-2-イル）ピリジン-3-イル〕-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

5-ブロモ-2-（1,3-ジオキソラン-2-イル）ピリジン（1.0 g）のTHF（15 mL）溶液に、アルゴン雰囲気下、-45℃で攪拌しながら、イソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム錯体（1 M、THF溶液、4.8 mL）を滴下し、0℃へ昇温して30分間攪拌した。これを-45℃に冷却し、tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート（1.1 g）のTHF（5 mL）溶液を滴下し、-45℃から室温へ昇温しながら2時間攪拌した。反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（1.3 g）を得た。

参考例20 エチル 〔4-（6-ホルミルピリジン-3-イル）-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル〕アセテート

tert-ブチル 4-[6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-3-イル]-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg)、THF (1.5 mL) と 4 M 塩酸 (1.5 mL) を混合後、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残留物をジクロロメタン (2 mL) と混合し、室温で攪拌しながら、DIPEA (0.30 mL)、ブromo酢酸エチル (0.038 mL) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (45 mg) を得た。

[0314] 参考例 21 *tert*-ブチル 4-[6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-3-イル]-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-[6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-3-イル]-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg) のジクロロメタン溶液 (3 mL) を、氷浴下で攪拌しながら、DAST (0.0834 mL) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水と酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (120 mg) を得た。

参考例 22 エチル 3-[4-フルオロ-4-(6-ホルミルピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]プロパノエート

参考例 18 の工程 2 に準じた方法により、*tert*-ブチル 4-[5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-2-イル]-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートの代わりに、*tert*-ブチル 4-[6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-3-イル]-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、標記化合物 (42 mg) を得た。

参考例 23 エチル 3-[(3R)-4-(5-ホルミルピラジン-2-

イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] プロパノエート

[工程1] tert - ブチル (3R) - 4 - (5 - ホルミルピラジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレートの製造

5 - クロロピラジン - 2 - カルバルデヒド (350 mg)、tert - ブチル (3R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (541 mg)、DIP EA (1.28 mL)、及び THF (4.9 mL) の混合物を 70℃ で 3 時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水と酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (755 mg) を得た。

[工程2] エチル 3 - [(3R) - 4 - (5 - ホルミルピラジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] プロパノエートの製造

tert - ブチル (3R) - 4 - (5 - ホルミルピラジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (816 mg) を、酢酸エチル (5.3 mL) に溶解し、室温で攪拌しながら、塩化水素 (4M 酢酸エチル溶液、5.3 mL) を加え、同温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残留物をアセトニトリル (5 mL) と混合し、室温で攪拌しながら、DIP EA (2.31 mL)、エチル 3 - ブロモプロパノエート (0.442 mL) を加え、70℃ で 4 時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (676 mg) を得た。

参考例 24 エチル [4 - (4 - ホルミルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル] アセテート

[工程1] tert - ブチル 4 - [4 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フェニル] - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

2 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 3 - ジオキソラン (1.0 g) の THF (15 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、-78℃ で攪拌しながら、n -

ブチルリチウム（1.6 M ヘキサン溶液、3.0 mL）を滴下し、同温度で30分間攪拌した。ここにtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート（1.1 g）のTHF（5 mL）溶液を滴下し、-78℃から室温へ昇温しながら1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（1.5 g）を得た。

〔工程2〕 エチル [4-(4-ホルミルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル] アセテートの製造

工程1で得た、tert-ブチル 4-[4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（100 mg）、1,4-ジオキサン（2 mL）と塩化水素（4 M 酢酸エチル溶液、2 mL）を混合後、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残留物をジクロロメタン（2 mL）と混合し、室温で攪拌しながら、DIEA（0.297 mL）、ブromo酢酸エチル（0.038 mL）を加え、同温で6時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（72 mg）を得た。

参考例25 エチル [4-(4-ホルミルフェノキシ)ピペリジン-1-イル] アセテート

エチル (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) アセテート（100 mg）、4-ヒドロキシベンズアルデヒド（130 mg）、THF（2.67 mL）の混合物に、PPh₃（210 mg）、DEAD（0.36 mL）を加え、50℃で4時間攪拌後、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物（246 mg）を得た。

[0315] 参考例26 エチル 3-[4-(4-ホルミルフェノキシ)ピペリジン-

1-イル] プロパノエート

4-[(ピペリジン-4-イル) オキシ] ベンズアルデヒド 塩酸塩 (200 mg)、アセトニトリル (2.1 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、DIPEA (0.716 mL)、エチル 3-ブロモプロパノエート (0.137 mL) を加え、70℃で3時間攪拌した。室温へ冷却後、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (158 mg) を得た。

参考例 27 エチル [4-(3-クロロ-4-ホルミルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] アセテート

[工程1] tert-ブチル 4-(3-クロロ-4-ホルミルフェノキシ) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg)、2-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (171 mg)、THF (5 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、PPh₃ (391 mg) を加え、氷冷下で、DEAD (0.68 mL) を添加し、室温まで昇温して3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (105 mg) を得た。

[工程2] 2-クロロ-4-[(ピペリジン-4-イル) オキシ] ベンズアルデヒド 塩酸塩

工程1で得た、tert-ブチル 4-(3-クロロ-4-ホルミルフェノキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (105 mg) の酢酸エチル (1.5 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら、塩化水素 (4 M 酢酸エチル溶液、0.231 mL) を加え、同温で2時間攪拌した。ここにメタノール (0.77 mL) を加え、室温で2時間、40℃で2時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物に塩化水素 (4 M 酢酸エチル溶液、0.231 mL) を追加し、同温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、乾燥して標記化

合物（85 mg）を得た。

〔工程3〕 エチル [4-（3-クロロ-4-ホルミルフェノキシ）ピペリジン-1-イル] アセテートの製造

工程2で得た、2-クロロ-4-〔（ピペリジン-4-イル）オキシ〕ベンズアルデヒド 塩酸塩（85 mg）とアセトニトリル（2 mL）の混合物に、室温で攪拌しながら、DIPEA（0.27 mL）、ブromo酢酸エチル（0.045 mL）を加え、同温で6時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（77 mg）を得た。

参考例28 エチル 3-〔（1R, 3s, 5S）-3-（4-ホルミルフェノキシ）-8-アザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-イル〕プロパノエート

〔工程1〕 tert-ブチル（1R, 3r, 5S）-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシレートの製造

（1R, 3r, 5S）-8-アザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-オール（1.0 g）、ジクロロメタン（30 mL）、トリエチルアミン（2.2 mL）の混合物に、氷冷攪拌下、二炭酸ジ-tert-ブチル（2.1 g）を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、有機層を飽和クエン酸水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物にヘキサンを加え、析出した沈殿を濾取、ヘキサンの洗浄後乾燥し、標記化合物（1.6 g）を得た。

〔工程2〕 tert-ブチル（1R, 3s, 5S）-3-（4-ホルミルフェノキシ）-8-アザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシレートの製造

参考例27の工程1に準じた方法により、tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートの代わりに、工程1で得た、tert-ブチル（1R, 3r, 5S）-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシレートを用い、2-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに、4-ヒドロキシベンズアルデヒドを

用いて、標記化合物を得た。

[工程3] エチル 3-[(1R, 3s, 5S)-3-(4-ホルミルフェノキシ)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]プロパノエートの製造

工程2で得た、tert-ブチル (1R, 3s, 5S)-3-(4-ホルミルフェノキシ)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (0. 774 g)、メタノール (5 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、塩化水素 (4 M 酢酸エチル溶液、2. 92 mL) を加え、同温で攪拌した。TLCで反応の完結を確認後、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をアセトニトリル (3 mL) で希釈し、室温で攪拌しながら、DIPEA (1. 05 mL)、エチル 3-ブロモプロパノエート (0. 186 mL) を添加し、70℃で終夜攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (0. 353 g) を得た。

参考例29 エチル {[(1R, 3r, 5S)-8-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]オキシ} アセテート

[工程1] tert-ブチル (1R, 3r, 5S)-3-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレートの製造

tert-ブチル (1R, 3r, 5S)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (790 mg) のジクロロメタン (8. 7 mL) 溶液に、酢酸ロジウム (II) 二量体 (23 mg)、ジアゾ酢酸エチル (1. 46 mL) を添加し、室温で2時間攪拌した。ここにジアゾ酢酸エチル (0. 731 mL) を追加し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物

(1.08 g)を得た。

[工程2] エチル {[(1R, 3r, 5S) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] オキシ} アセテート 塩酸塩の製造

工程1で得た、tert - ブチル (1R, 3r, 5S) - 3 - (2 - エトキシ - 2 - オキシエトキシ) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (1.08 g) をエタノール (5 mL) と混合し、塩化水素 (4 M 酢酸エチル溶液、2.6 mL) を加え、80℃で1時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物にヘキサンを加え、析出した固体を濾取、ヘキサンで洗浄後乾燥し、標記化合物 (0.567 g) を得た。

[工程3] エチル {[(1R, 3r, 5S) - 8 - (5 - ホルミルピラジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] オキシ} アセテートの製造

工程2で得た、エチル {[(1R, 3r, 5S) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] オキシ} アセテート 塩酸塩 (0.281 g)、5 - クロロピラジン - 2 - カルバルデヒド (0.150 g)、DIP EA (0.728 mL)、及び THF (2.1 mL) の混合物を70℃で5時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (0.258 g) を得た。

参考例30 エチル {[(1R, 3s, 5S) - 8 - (5 - ホルミルピラジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] オキシ} アセテート

[工程1] tert - ブチル (1R, 3s, 5S) - 3 - [(4 - ニトロベンゾイル) オキシ] - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレートの製造

tert - ブチル (1R, 3r, 5S) - 3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (0.790 g) の

THF (10 mL) 溶液に、4-ニトロ安息香酸 (0.871 g)、 PPh_3 (1.37 g) を加え、氷冷下、DEAD (40% トルエン溶液、2.05 mL) を滴下した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (1.05 g) を得た。

[工程2] tert-ブチル (1R, 3s, 5S) -3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートの製造

工程1で得た、tert-ブチル (1R, 3s, 5S) -3-[(4-ニトロベンゾイル) オキシ] -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (1.05 g)、THF (6 mL)、水 (2 mL) の混合物に、水酸化リチウム-水和物 (0.176 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物 (0.660 g) を得た。

[工程3] tert-ブチル (1R, 3s, 5S) -3-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ) -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートの製造

参考例29の工程1に準じた方法により、tert-ブチル (1R, 3r, 5S) -3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートの代わりに、工程2で得た、tert-ブチル (1R, 3s, 5S) -3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートを用いて、標記化合物を得た。

[工程4] エチル {[(1R, 3s, 5S) -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] オキシ} アセテート 塩酸塩の製造

参考例29の工程2に準じた方法により、tert-ブチル (1R, 3r, 5S) -3-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ) -8-アザビシク

ロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートの代わりに、工程3で得た、tert-ブチル (1R, 3s, 5S) -3-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートを用いて、標記化合物を得た。

[工程5] エチル { [(1R, 3s, 5S) -8-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} アセテートの製造

参考例29の工程3に準じた方法により、エチル { [(1R, 3r, 5S) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} アセテート 塩酸塩の代わりに、工程4で得た、エチル { [(1R, 3s, 5S) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} アセテート 塩酸塩を用いて、標記化合物 (0.319g) を得た。

[0316] 参考例31 エチル 3-[4-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル] プロパノエート

[工程1] tert-ブチル 4-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレートの製造

tert-ブチル 3, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (500mg)、エタノール (1.17mL)、アクリル酸エチル (0.684mL) の混合物を90℃で終夜攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (650mg) を得た。

[工程2] エチル 3-(2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル) プロパノエート 二塩酸塩の製造

参考例29の工程2に準じた方法により、tert-ブチル (1R, 3r, 5S) -3-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートの代わりに、工程1で得た、tert-ブチル 4-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレートを用いて、標記化合物を得

た。

[工程3] エチル 3- [4- (5-ホルミルピラジン-2-イル)-2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル] プロパノエートの製造

参考例29の工程3に準じた方法により、エチル { [(1R, 3r, 5S)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} アセテート 塩酸塩の代わりに、工程2で得た、エチル 3- (2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル) プロパノエート 二塩酸塩を用いて、標記化合物 (564mg) を得た。

参考例32 エチル 3- [4- (6-ホルミルピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル] プロパノエート

[工程1] エチル 3- {4- [6- (1, 3-ジオキサラン-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペラジン-1-イル} プロパノエートの製造

5-ブロモ-2- (1, 3-ジオキサラン-2-イル) ピリジン (1g)、エチル 3- (ピペラジン-1-イル) プロパノエート (1.62g)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.199g)、XPhos (0.414g)、炭酸セシウム (4.25g)、及び1, 4-ジオキサン (20mL) の混合物を脱気し、アルゴン雰囲気下、100℃で終夜撹拌した。室温へ冷却後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトにて不溶物を濾別した。濾液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (1.53g) を得た。

[工程2] エチル 3- [4- (6-ホルミルピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル] プロパノエートの製造

工程1で得た、エチル 3- {4- [6- (1, 3-ジオキサラン-2-イル) ピリジン-3-イル] ピペラジン-1-イル} プロパノエート (1.20g)、p-トルエンスルホン酸 (1.36g)、アセトン (15mL)、水 (5mL) の混合物を60℃で3時間撹拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム

で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (0.734 g) を得た。

参考例 33 エチル 3-[(3R)-4-(5-ホルミルピリジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート

[工程1] tert-ブチル (3R)-4-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-2-イル]-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの製造

2-ブロモ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン (100 mg)、tert-ブチル (3R)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (95.8 mg)、RuPhos (40.6 mg)、Pd(OAc)₂ (9.76 mg)、ナトリウム tert-ブトキシド (62.7 mg)、1,4-ジオキサン (2.2 mL) の混合物を脱気し、アルゴン雰囲気下、120℃で2時間撹拌した。室温へ冷却後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (72.6 mg) を得た。

[工程2] エチル 3-[(3R)-4-(5-ホルミルピリジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエートの製造

工程1で得た、tert-ブチル (3R)-4-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-2-イル]-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (72 mg) をアセトン (1 mL)、4 M 塩酸 (1 mL) と混合し、60℃で3時間撹拌した。室温へ冷却後、溶媒を減圧下留去し、残留物をアセトニトリル (1 mL) で希釈した。ここに室温で撹拌しながら、DIPEA (0.18 mL)、エチル 3-ブロモプロパノエート (0.053 mL) を加え、60℃で3時間撹拌した。室温へ冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (42 mg) を得た。

参考例 34 エチル 1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)ピペリジン

－４－カルボキシレート

５－クロロピラジン－２－カルバルデヒド（０．４９ｇ）、エチル ピペリジン－４－カルボキシレート（０．５４ｇ）、DMSO（１０ｍＬ）、及び炭酸水素ナトリウム（１．４ｇ）の混合物を、７０℃で１７時間撹拌した。室温に冷却後、氷冷し、水、２Ｍ 塩酸（６ｍＬ）、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（０．７９ｇ）を得た。

参考例３５ エチル ２，２－ジフルオロ－３－{〔１－（５－ホルミルピラジン－２－イル）ピペリジン－４－イル〕アミノ}プロパノエート

〔工程１〕 tert－ブチル ４－〔（３－エトキシ－２，２－ジフルオロ－３－オキソプロピル）アミノ〕ピペリジン－１－カルボキシレートの製造

tert－ブチル ４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（２１０ｍｇ）、エチル ３－アミノ－２，２－ジフルオロプロパノエート 塩酸塩（１００ｍｇ）、ジクロロメタン（３ｍＬ）、及び酢酸（０．０９１ｍＬ）の混合物を室温で撹拌し、ここにナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（２２４ｍｇ）を加え、同温で３日間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離後、水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を合一して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物（１７６ｍｇ）を得た。

〔工程２〕 エチル ２，２－ジフルオロ－３－〔（ピペリジン－４－イル）アミノ〕プロパノエート 二塩酸塩の製造

参考例２９の工程２に準じた方法により、tert－ブチル （１Ｒ，３ｒ，５Ｓ）－３－（２－エトキシ－２－オキソエトキシ）－８－アザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－８－カルボキシレートの代わりに、工程１で得た、tert－ブチル ４－〔（３－エトキシ－２，２－ジフルオロ－３－

オキソプロピル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、標記化合物を得た。

[工程3] エチル 2, 2-ジフルオロ-3- { [1- (5-ホルミルピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] アミノ} プロパノエートの製造

参考例29の工程3に準じた方法により、エチル { [(1R, 3r, 5S) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} アセテート 塩酸塩の代わりに、工程2で得た、エチル 2, 2-ジフルオロ-3- [(ピペリジン-4-イル) アミノ] プロパノエート 二塩酸塩を用いて、標記化合物 (91mg) を得た。

[0317] 参考例36 エチル N- [(3S, 4R) -3-フルオロ-1- (5-ホルミルピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] グリシネート

[工程1] tert-ブチル (3S, 4R) -4- [(2-エトキシ-2-オキソエチル) アミノ] -3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートの製造

tert-ブチル (3S, 4R) -4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (500mg) のアセトニトリル (2.86mL) 溶液に、ブromo酢酸エチル (0.253mL)、DIPEA (0.792mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (588mg) を得た。

[工程2] エチル N- [(3S, 4R) -3-フルオロピペリジン-4-イル] グリシネート 二塩酸塩

参考例29の工程2に準じた方法により、tert-ブチル (1R, 3r, 5S) -3- (2-エトキシ-2-オキソエトキシ) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートの代わりに、工程1で得た、tert-ブチル (3S, 4R) -4- [(2-エトキシ-2-オキソエチル) アミノ] -3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、標記化合物を得た。

[工程3] エチル N-[(3S, 4R)-3-フルオロ-1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]グリシネートの製造

参考例29の工程3に準じた方法により、エチル {[(1R, 3r, 5S)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]オキシ}アセテート 塩酸塩の代わりに、工程2で得た、エチル N-[(3S, 4R)-3-フルオロピペリジン-4-イル]グリシネート 二塩酸塩を用いて、標記化合物(113mg)を得た。

参考例37 エチル N-[(3S, 4R)-3-フルオロ-1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルグリシネート

エチル N-[(3S, 4R)-3-フルオロ-1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]グリシネート(84mg)、DMF(1.4mL)、炭酸カリウム(112mg)、及びヨウ化メチル(0.025mL)の混合物を、室温で終夜撹拌した。ここにヨウ化メチル(0.025mL)を追加して終夜撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(27mg)を得た。

参考例38 エチル 3-[4-(3-フルオロ-5-ホルミルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート

[工程1] tert-ブチル 4-(3-フルオロ-5-ホルミルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの製造

tert-ブチル 4-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(500mg)のTHF(10mL)溶液を脱気し、アルゴン雰囲気下、0℃で撹拌しながら、イソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム錯体(1M THF溶液、1.67mL)を加え、室温で3時間撹拌した。イソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム錯体(1M THF溶液、0.42mL)を追加し、室温で1時間

攪拌した。ここに、氷冷下攪拌しながら、DMF (0.216 mL) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、希塩酸を加え中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (269 mg) を得た。

[工程2] エチル 3- [4- (3-フルオロ-5-ホルミルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパノエートの製造

工程1で得た、tert-ブチル 4- (3-フルオロ-5-ホルミルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (180 mg)、酢酸エチル (2 mL)、塩化水素 (4 M 酢酸エチル溶液、2 mL) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残留物をアセトニトリル (3 mL) で希釈し、室温で攪拌しながら、DIPEA (0.50 mL)、エチル 3-ブロモプロパノエート (0.11 mL) を加え、70℃で4時間攪拌した。室温に放冷後、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (131 mg) を得た。

参考例39 エチル [4- (3-フルオロ-5-ホルミルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] アセテート

参考例38の工程2に準じた方法により、エチル 3-ブロモプロパノエートの代わりに、ブロモ酢酸エチルを用いて、標記化合物 (65 mg) を得た。

参考例40 エチル 3- [4- (5-ホルミルピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパノエート

エチル 3- (ピペラジン-1-イル) プロパノエート (0.142 mL)、5-クロロピラジン-2-カルバルデヒド (100 mg)、炭酸カリウム (485 mg)、DMSO (3.5 mL) の混合物を、90℃で2時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物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。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（138 mg）を得た。

[0318] 参考例 4 1 エチル { [1 - (5 - ホルミルピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ} アセテート

5 - クロロピラジン - 2 - カルバルデヒド（0.55 g）、エチル [（ピペリジン - 4 - イル）オキシ] アセテート 塩酸塩（0.92 g）、THF（7.7 mL）、DIPEA（2.7 mL）の混合物を、70℃で4時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物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。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（1.0 g）を得た。

参考例 4 2 [4 - (5 - ホルミルピラジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] アセトニトリル

5 - クロロピラジン - 2 - カルバルデヒド（0.10 g）、（ピペラジン - 1 - イル）アセトニトリル 2 塩酸塩（0.14 g）、アセトニトリル（1.6 mL）、DIPEA（0.39 mL）の混合物を、マイクロウェーブ反応装置を用い、150℃で1時間撹拌した。室温に冷却後、水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（91 mg）を得た。

参考例 4 3 エチル 1 - (5 - {5 - [2 - エトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - [(3 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート

2' - エトキシ - N⁴ - (3 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - N⁴ - メチル - 6' - (トリフルオロメチル) [2, 4' - ビピリジン] - 4, 5, 6 - トリアミン（50 mg）、エチル 1 - (5 - ホルミルピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート（32 mg）、亜ジチオン酸

ナトリウム（51 mg）及びDMF（1 mL）の混合物を100℃で8時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（75 mg）を得た。

参考例44 エチル 1-（5-（5-（2-エトキシ-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-7-（（1-（メトキシメチル）シクロペンチル）メチル）（メチル）アミノ）-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル）ピラジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキシレート

2'-エトキシ-N⁴-（（1-（メトキシメチル）シクロペンチル）メチル）-N⁴-メチル-6'-（トリフルオロメチル）[2,4'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン（50 mg）、エチル 1-（5-ホルミルピラジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキシレート（31 mg）、亜ジチオン酸ナトリウム（48 mg）及びDMF（1 mL）の混合物を100℃で8時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（75 mg）を得た。

参考例45 エチル 1-（5-（5-（6-シクロプロピル-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-7-（（1-（エトキシメチル）シクロペンチル）メチル）（メチル）アミノ）-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル）ピラジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキシレート

6'-シクロプロピル-N⁴-（（1-（エトキシメチル）シクロペンチル）メチル）-N⁴-メチル-5'-（トリフルオロメチル）[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン（50 mg）、エチル 1-（5-ホルミルピラジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキシレート（30 mg）、亜ジチオン酸ナトリウム（23 mg）及びDMF（0.72 mL）の混合物を100℃で8時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（76 mg）を得た。

[0319] 参考例 4 6 エチル { [1 - (5 - {5 - [2 - シクロプロピル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ} アセテート

2' - シクロプロピル - N⁴ - { [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} - N⁴ - メチル - 6' - (トリフルオロメチル) [2, 4' - ビピリジン] - 4, 5, 6 - トリアミン (115 mg)、エチル { [1 - (5 - ホルミルピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ} アセテート (79 mg)、亜ジチオン酸ナトリウム (112 mg) 及び DMF (2.6 mL) の混合物を、100℃で5時間攪拌した。室温へ冷却後、水、飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチル - ヘキサンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (142 mg) を得た。

参考例 4 7 エチル 3 - [4 - (5 - {5 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] プロパノエート

2' - フルオロ - N⁴ - { [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} - N⁴ - メチル - 5' - (トリフルオロメチル) [2, 3' - ビピリジン] - 4, 5, 6 - トリアミン (30 mg)、エチル 3 - [4 - (5 - ホルミルピラジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] プロパノエート (21 mg)、亜ジチオン酸ナトリウム (30 mg) 及び DMF (1 mL) の混合物を、100℃で3時間攪拌した。室温へ冷却後、水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合一し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、

標記化合物（1.7 mg）を得た。

参考例 48 エチル 3-〔4-（5-〔5-〔6-シクロプロピル-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-（メトキシメチル）シクロヘキシル〕メチル〕（メチル）アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕ピラジン-2-イル〕ピペラジン-1-イル〕プロパノエート

6'-シクロプロピル-N⁴-〔〔1-（メトキシメチル）シクロヘキシル〕メチル〕-N⁴-メチル-5'-（トリフルオロメチル）〔2, 3'-ビピリジン〕-4, 5, 6-トリアミン（1.12 g）、エチル 3-〔4-（5-ホルミルピラジン-2-イル）ピペラジン-1-イル〕プロパノエート（0.742 g）、亜ジチオン酸ナトリウム（1.05 g）及びDMF（24 mL）の混合物を、110℃で4時間攪拌した。室温へ冷却後、亜ジチオン酸ナトリウム（1.05 g）を追加し、100℃で3時間攪拌した。室温へ冷却後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（1.24 g）を得た。

参考例 49 エチル 3-〔（3R）-4-（5-〔5-〔6-シクロプロピル-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-（メトキシメチル）シクロヘキシル〕メチル〕（メチル）アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕ピラジン-2-イル〕-3-メチルピペラジン-1-イル〕プロパノエート

6'-シクロプロピル-N⁴-〔〔1-（メトキシメチル）シクロヘキシル〕メチル〕-N⁴-メチル-5'-（トリフルオロメチル）〔2, 3'-ビピリジン〕-4, 5, 6-トリアミン（1.8 g）、エチル 3-〔（3R）-4-（5-ホルミルピラジン-2-イル）-3-メチルピペラジン-1-イル〕プロパノエート（1.3 g）、亜ジチオン酸ナトリウム（1.4 g）及びDMF（3.9 mL）の混合物を、100℃で6時間攪拌した。室温へ

冷却後、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後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（1.6 g）を得た。

参考例 50 エチル 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート

6'-シクロプロピル-N⁴-{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N⁴-メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン(38 mg)、エチル 3-[(2S)-4-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート(29 mg)、亜ジチオン酸ナトリウム(36 mg)及びDMA(0.82 mL)の混合物を、110℃で11時間攪拌した。室温へ冷却後、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(48 mg)を得た。

[0320] 参考例 51 エチル 1-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート

2'-エトキシ-N⁴-{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-6'-(トリフルオロメチル)[2,4'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン(35 mg)、エチル 1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート(23 mg)、亜ジチオン酸ナトリウム(28 mg)及びDMF(1 mL)の混合物を100℃で3時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(46 mg)を得た。

参考例 5 2 エチル [4-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-3-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]アセテート

6'-シクロプロピル-N⁴-{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N⁴-メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン(35.6 mg)、エチル [4-(3-フルオロ-4-ホルミルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]アセテート(25.7 mg)、亜ジチオン酸ナトリウム(34.5 mg)及びDMF(0.79 mL)の混合物を110℃で終夜攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(40.7 mg)を得た。

参考例 5 3 エチル 1-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート

2'-エトキシ-N⁴-{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N⁴-メチル-6'-(トリフルオロメチル)[2,4'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン(2.30 g)、エチル 1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート(1.45 g)、亜ジチオン酸ナトリウム(2.30 g)及びDMF(26 mL)の混合物を110℃で4.5時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(3.06 g)を得た。

参考例 5 4 エチル 3-[4-フルオロ-4-(6-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメ

チル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピリジン-3-イル) ピペリジン-1-イル] プロパノエート

6- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -N⁴- { [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} -N⁴-メチルピリジン-2, 3, 4-トリアミン (50 mg)、エチル 3- [4-フルオロ-4- (6-ホルミルピリジン-3-イル) ピペリジン-1-イル] プロパノエート (41 mg)、亜ジチオン酸ナトリウム (42 mg) 及びDMF (1 mL) の混合物を100℃で7時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (38 mg) を得た。

参考例55 エチル 3- [4- (5- {5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパノエート

6'-エトキシ-N⁴- { [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} -N⁴-メチル-5'- (トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン]-4, 5, 6-トリアミン (61 mg)、エチル 3- [4- (5-ホルミルピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパノエート (45 mg)、亜ジチオン酸ナトリウム (34 mg) 及びDMF (1.4 mL) の混合物を110℃で3時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (41 mg) を得た。

[0321] 参考例56 エチル 3- [(3R)-4- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパノエート

6'-シクロプロピル-N⁴- { [1- (エトキシメチル) シクロペンチル

〕メチル} -N⁴-メチル-5'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン]-4, 5, 6-トリアミン (1.5 g)、エチル 3-[(3R)-4-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル] プロパノエート (1.1 g)、亜ジチオン酸ナトリウム (1.1 g) 及びDMF (15 mL) の混合物を110℃で3時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (1.9 g) を得た。

参考例57 エチル {[(1R, 3r, 5S)-8-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]オキシ}アセテート

2'-エトキシ-N⁴-{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N⁴-メチル-6'-(トリフルオロメチル) [2, 4'-ビピリジン]-4, 5, 6-トリアミン (50 mg)、エチル {[(1R, 3r, 5S)-8-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]オキシ}アセテート (37 mg)、亜ジチオン酸ナトリウム (48 mg) 及びDMF (0.5 mL) の混合物を110℃で10時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (85 mg) を得た。

参考例58 エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル] プロパノエート

2'-シクロプロピル-N⁴-{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N⁴-メチル-6'-(トリフルオロメチル)[2,4'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン(50 mg)、エチル 3-[(3R)-4-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート(36 mg)、亜ジチオン酸ナトリウム(47 mg)及びDMF(0.5 mL)の混合物を110℃で8時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(76 mg)を得た。

参考例59 エチル [4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]アセテート

6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N⁴-{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N⁴-メチルピリジン-2,3,4-トリアミン(30 mg)、エチル [4-(4-ホルミルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]アセテート(89 mg)、亜ジチオン酸ナトリウム(32 mg)及びDMF(2 mL)の混合物を100℃で3時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(38 mg)を得た。

参考例60 エチル 1-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート

6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N⁴-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-N⁴-メチルピリジン-2,3,4-トリアミン(95 mg)、エチル 1-(4-ホルミルフェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート(68 mg)、ピロ亜硫酸ナトリウム(59 mg)及びアセトニトリル(2.4 mL)の混合物を、マイクロウェーブ反

応装置を用いて、180℃で1.5時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(150mg)を得た。

[0322] 参考例61 1-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N⁴-{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N⁴-メチルピリジン-2,3,4-トリアミン(182mg)、1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル(95mg)、亜ジチオン酸ナトリウム(192mg)及びDMF(4.4mL)の混合物を90℃で23時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(247mg)を得た。

参考例181 エチル 8-(4-{7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-エン-3-カルボキシレート

N⁴-{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N⁴-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-2,3,4-トリアミン(70mg)、エチル 8-(4-ホルミルフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-エン-3-カルボキシレート(59mg)、亜ジチオン酸ナトリウム(77mg)及びDMF(2.1mL)の混合物を90℃で終夜攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水で

希釈し、15分間攪拌した。析出した沈殿を濾取し、水で洗浄して粗生成物を得た。かかる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(123mg)を得た。

[0323] 実施例1 1-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

エチル 1-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート(75mg)のエタノール(1mL)溶液に1M 水酸化ナトリウム水溶液(0.56mL)を加え、50℃で2時間攪拌した。室温へ冷却後、水で希釈し、1M 塩酸で中和した。析出した沈殿を濾取、乾燥して標記化合物(62mg)を得た。

実施例2 1-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

エチル 1-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート(75mg)のエタノール(1mL)溶液に1M 水酸化ナトリウム水溶液(0.54mL)を加え、50℃で2時間攪拌した。室温へ冷却後、水で希釈し、1M 塩酸で中和した。析出した沈殿を濾取、乾燥して標記化合物(63mg)を得た。

実施例3 1-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメ

チル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸

エチル 1- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート (76 mg)、エタノール (0.54 mL)、THF (0.54 mL)、及び水 (0.18 mL) の混合物に、水酸化リチウム-水和物 (23 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、水で希釈後、6M 塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、標記化合物 (40 mg) を得た。

実施例4 { [1- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ} 酢酸

エチル { [1- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ} アセテート (141 mg)、THF (0.78 mL)、メタノール (0.78 mL)、及び水 (0.78 mL) の混合物に、水酸化リチウム-水和物 (32.8 mg) を加え、室温で30分間攪拌後、50℃で終夜攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、残留物に水を加えて希釈した。ここに、室温で攪拌しながら、2M 塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、水で洗浄後、乾燥して標記化合物 (133 mg) を得た。

実施例5 3- [4- (5- {5- [2-エトキシ-5- (トリフルオロメ

チル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸
 エチル 3-[4-(5-{5-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパノエート (17.6 mg)、エタノール (0.5 mL)、水 (0.25 mL)、及び THF (0.25 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、水酸化リチウム-水和物 (5.1 mg) を加え、室温で終夜攪拌し、70℃で5時間攪拌した。室温に冷却後、溶媒を減圧下留去し、残留物を水で希釈した。ここに、室温で攪拌しながら、2M 塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、水で洗浄後、乾燥して標記化合物 (13.9 mg) を得た。

[0324] 実施例6 3-[4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸

エチル 3-[4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパノエート (1.24 g)、THF (8.4 mL)、メタノール (8.4 mL)、及び水 (8.4 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、水酸化リチウム-水和物 (0.285 g) を加え、50℃で終夜攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を水で希釈し、室温で攪拌しながら、2M 塩酸 (3.4 mL) を加え中和した。析出した沈殿を濾取し、水で洗浄後、乾燥して標記化合物 (1.14 g) を得た。

実施例 7 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸

エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート (1.6 g)、エタノール (11 mL)、及び 4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.7 mL) の混合物を、50℃で 1 時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を水で希釈し、6 M 塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、水で洗浄後、乾燥して標記化合物 (1.44 g) を得た。

実施例 8 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸

エチル 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート (96.7 mg)、THF (0.74 mL)、メタノール (0.74 mL)、及び水 (0.74 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、水酸化リチウム水和物 (21.8 mg) を加え、同温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物を水で希釈後、2 M 塩酸で中和した。析出した沈殿を濾取し、水で洗浄後、乾

燥して標記化合物（76.3 mg）を得た。

実施例9 1-（5-（5-〔2-エトキシ-6-（トリフルオロメチル）
ピリジン-4-イル〕-7-（〔1-（メトキシメチル）シクロペンチル
〕メチル〕アミノ）-1H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-2-イル〕
ピラジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボン酸

エチル 1-（5-（5-〔2-エトキシ-6-（トリフルオロメチル）
 ピリジン-4-イル〕-7-（〔1-（メトキシメチル）シクロペンチル
 〕メチル〕アミノ）-1H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-2-イル〕
 ピラジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキシレート（45 mg）、エ
 タノール（0.5 mL）、及び水（0.5 mL）の混合物に、室温で攪拌し
 ながら、4 M 水酸化ナトリウム水溶液（0.082 mL）を加え、50℃
 で1時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水で希釈し、6 M 塩酸で
 中和した。析出した沈殿を濾取し、水で洗浄後、乾燥して標記化合物（38
 mg）を得た。

実施例10 〔4-（4-（5-〔6-シクロプロピル-5-（トリフルオ
ロメチル）ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-（メトキシメチル）シク
ロペンチル〕メチル〕（メチル）アミノ〕-1H-イミダゾ〔4,5-b〕
ピリジン-2-イル〕-3-フルオロフェノキシ）ピペリジン-1-イル]
酢酸

エチル 〔4-（4-（5-〔6-シクロプロピル-5-（トリフルオロ
 メチル）ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-（メトキシメチル）シクロ
 ペンチル〕メチル〕（メチル）アミノ〕-1H-イミダゾ〔4,5-b〕ピ
 リジン-2-イル〕-3-フルオロフェノキシ）ピペリジン-1-イル〕ア
 セテート（39.5 mg）のエタノール（1.1 mL）溶液に、室温で攪拌
 しながら、2 M 水酸化ナトリウム水溶液（0.134 mL）を加え、同温
 で4時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、2 M 塩酸で中和した。析出
 した沈殿を濾取し、水で洗浄後、乾燥して標記化合物（35.6 mg）を得
 た。

[0325] 実施例 1 1 1- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 2塩酸塩

[工程 1] 1- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸の製造

エチル 1- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート (285 mg)、エタノール (8 mL)、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.1 mL) の混合物を 50℃で 1 時間撹拌した。室温へ冷却後、溶媒を減圧下濃縮し、残留物を水で希釈し、1 M 塩酸で中和した。析出した沈殿を濾取し、乾燥して、標記化合物 (245 mg) を得た。

[工程 2] 1- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 2塩酸塩の製造

工程 1 で得た、1- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 (245 mg) を酢酸エチル (8 mL) で希釈し、室温で撹拌しながら、塩化水素 (4 M 酢酸エチル溶液、0.47 mL) を加え、同温で 1 時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物をジエチルエーテルで希釈して、不溶物を濾取、

ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物（244 mg）を得た。

実施例 12 3-[4-フルオロ-4-(6-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]プロパン酸 3塩酸塩

エチル 3-[4-フルオロ-4-(6-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]プロパノエート (37 mg)、2M 塩酸 (1 mL) の混合物を 60℃で3時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物を酢酸エチルで希釈して室温で撹拌した。不溶物を濾取、乾燥して標記化合物 (32 mg) を得た。

実施例 13 3-[4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸 2塩酸塩

[工程1] 3-[4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸の製造

エチル 3-[4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート (41 mg)、THF (0.38 mL)、水 (0.38 mL)、及びエタ

ノール（0.38 mL）の混合物に、室温で攪拌しながら、水酸化リチウム一水和物（9.7 mg）を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物に6 M 塩酸を加えて中和し、析出した沈殿を濾取、水洗して標記化合物（38 mg）を得た。

[工程2] 3-[4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸

2 塩酸塩の製造

工程1で得た、3-[4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸（36 mg）、及び酢酸エチル（0.52 mL）の混合物に、室温で攪拌しながら、塩化水素（4 M 酢酸エチル溶液、0.066 mL）を加え、同温で2時間攪拌した。生じた沈殿を濾取、酢酸エチルで洗浄し、標記化合物（38 mg）を得た。

実施例14 3-[(3R) -4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム

[工程1] 3-[(3R) -4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸の製造

エチル 3-[(3R) -4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-

(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート (1.82 g)、エタノール (9 mL)、及び水 (9 mL)の混合物に、室温で攪拌しながら4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、6 M 塩酸で中和した。反応混合物を室温で終夜攪拌後、析出した沈殿を濾取し、水で洗浄後乾燥して、標記化合物 (1.73 g)を得た。

[工程2] 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウムの製造

工程1で得た、3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸 (1.20 g)、及びメタノール (30 mL)の混合物に、室温で攪拌しながら、ナトリウムメトキシド (0.5 M メタノール溶液、3.32 mL)を加え、同温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物をジエチルエーテル (20 mL)で希釈して、室温で3時間攪拌した。ここにヘキサン (20 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾取し、ジエチルエーテル-ヘキサン (1:1)で洗浄後乾燥し、標記化合物 (1.16 g)を得た。

実施例15 { [(1R, 3r, 5S)-8-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-8-アザ

ビスクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} 酢酸ナトリウム

[工程1] { [(1R, 3r, 5S) - 8 - (5 - {5 - [2-エトキシ-6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) - 8-アザビスクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} 酢酸の製造

エチル { [(1R, 3r, 5S) - 8 - (5 - {5 - [2-エトキシ-6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) - 8-アザビスクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} アセテート (85 mg) のエタノール (1 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら 1M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.53 mL) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 2M 塩酸を加えて中和し、溶媒を減圧下留去後、残留物を水で希釈した。析出した沈殿を濾取し、水、ヘキサン-酢酸エチル (7 : 3) で順次洗浄後、乾燥して標記化合物 (59 mg) を得た。

[工程2] { [(1R, 3r, 5S) - 8 - (5 - {5 - [2-エトキシ-6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) - 8-アザビスクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} 酢酸ナトリウムの製造

工程1で得た、{ [(1R, 3r, 5S) - 8 - (5 - {5 - [2-エトキシ-6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) - 8-アザビスクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} 酢酸 (58 mg)、メタノール (1 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、ナトリウムメ

トキシド (0.5 M メタノール溶液、0.16 mL) を加え、同温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物をジエチルエーテル-ヘキサン (1 : 1) で希釈後、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾取、ジエチルエーテル-ヘキサン (1 : 1) で洗浄後乾燥し、標記化合物 (56 mg) を得た。

[0326] 実施例 16 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム

[工程1] 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸の製造

エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート (76 mg) のエタノール (1 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.50 mL) を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物に 2 M 塩酸を加えて中和し、反応混合物を減圧下濃縮後、残留物を水で希釈した。析出した沈殿を濾取し、水で洗浄後、乾燥して標記化合物 (68 mg) を得た。

[工程2] 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウムの製造

工程 1 で得た、3-[(3R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロヘキシル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸(68 mg)、メタノール(1 mL)の混合物に、室温で攪拌しながら、ナトリウムメトキシド(0.5 M メタノール溶液、0.19 mL)を加え、同温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物をジエチルエーテル-ヘキサン(1:1)で希釈後、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾取、ジエチルエーテル-ヘキサン(1:1)で洗浄後乾燥し、標記化合物(63 mg)を得た。

実施例 17 [4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]酢酸ナトリウム

[工程 1] [4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]酢酸の製造

エチル [4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]アセテート 38 mg のエタノール(1 mL)溶液に、室温で攪拌しながら 1 M 水酸化ナトリウム水溶液(0.28 mL)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物に 2 M 塩酸を加えて中和し、水で希釈した。析出した沈殿を濾取し、水で洗浄後、乾燥して標記化合物(32 mg)を得た。

[工程 2] [4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル

｝（メチル）アミノ〕－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－２－イル
 ｝フェノキシ）ピペリジン－１－イル〕酢酸ナトリウムの製造

工程１で得た、４－（４－〔５－〔３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル〕－７－〔〔１－（メトキシメチル）シクロブチル〕メチル〕（メチル）アミノ〕－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－２－イル〕フェノキシ）ピペリジン－１－イル〕酢酸（３２ｍｇ）、メタノール（２ｍＬ）の混合物に、室温で攪拌しながら、ナトリウムメトキシド（０．５Ｍメタノール溶液、０．０９８ｍＬ）を加え、同温で１時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物をジエチルエーテル－ヘキサン（１：１）で希釈後、室温で１時間攪拌した。不溶物を濾取、ジエチルエーテル－ヘキサン（１：１）で洗浄後乾燥し、標記化合物（２３ｍｇ）を得た。

実施例１８ １－（４－〔５－〔６－エトキシ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル〕－７－〔〔１－（メトキシメチル）シクロブチル〕メチル〕（メチル）アミノ〕－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－２－イル〕フェニル）ピペリジン－４－カルボン酸

〔工程１〕 エチル １－（４－〔５－〔６－エトキシ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル〕－７－〔〔１－（メトキシメチル）シクロブチル〕メチル〕（メチル）アミノ〕－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－２－イル〕フェニル）ピペリジン－４－カルボキシレートの製造

６’－エトキシ－Ｎ^４－〔〔１－（メトキシメチル）シクロブチル〕メチル〕－Ｎ^４－メチル－５’－（トリフルオロメチル）〔２，３’－ビピリジン〕－４，５，６－トリアミン（５０ｍｇ）、エチル １－（４－ホルミルフェニル）ピペリジン－４－カルボキシレート（３３ｍｇ）、亜ジチオン酸ナトリウム（４０ｍｇ）及びDMF（１ｍＬ）の混合物を１００℃で７時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（５７ｍｇ）を得た。

〔工程２〕 １－（４－〔５－〔６－エトキシ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル〕－７－〔〔１－（メトキシメチル）シクロブチル

メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-カルボン酸の製造

工程1で得た、エチル 1- (4- {5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-カルボキシレート (58 mg)、THF (0.5 mL)、及び水 (0.5 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.11 mL) を加え、50℃で2時間攪拌した。ここにエタノール (0.5 mL) を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却後、水で希釈し、1 M 塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取、水で洗浄して乾燥し、標記化合物 (52 mg) を得た。

実施例19 [4- (6- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] - 7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} ピリジン-3-イル) - 4-ヒドロキシピペリジン-1-イル] 酢酸 3塩酸塩

[工程1] エチル [4- (6- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] - 7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} ピリジン-3-イル) - 4-ヒドロキシピペリジン-1-イル] アセテートの製造

6- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] - N⁴- { [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} - N⁴-メチルピリジン-2, 3, 4-トリアミン (50 mg)、エチル [4- (6-ホルミルピリジン-3-イル) - 4-ヒドロキシピペリジン-1-イル] アセテート (39 mg)、亜ジチオン酸ナトリウム (42 mg) 及びDMF (1 mL) の混合物を100℃で7時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（52 mg）を得た。

[工程2] [4-(6-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]酢酸の製造

工程1で得た、エチル [4-(6-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]アセテート（52 mg）、THF（0.5 mL）、及び水（0.5 mL）の混合物に、室温で攪拌しながら、4 M 水酸化ナトリウム水溶液（0.095 mL）を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却後、水で希釈し、1 M 塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取、水で洗浄して乾燥し、標記化合物（39 mg）を得た。

[工程3] [4-(6-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]酢酸 3 塩酸塩の製造

工程2で得た、[4-(6-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]酢酸（38 mg）、酢酸エチル（1 mL）の混合物に、室温で攪拌しながら、塩化水素（4 M 酢酸エチル溶液、0.072 mL）を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾取、酢酸エチルで洗浄して乾燥し、標記化合物（41 mg）を得た。

実施例 20 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム

[工程1] エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエートの製造

6'-シクロプロピル-N⁴-{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N⁴-メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン(50mg)、エチル 3-[(3R)-4-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート(38mg)、亜ジチオン酸ナトリウム(39mg)及びDMF(0.5mL)の混合物を110℃で3時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(75mg)を得た。

[工程2] 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸の製造

工程1で得た、エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート(75mg)、THF(

0.5 mL)、及び水(0.5 mL)の混合物に、室温で攪拌しながら、4 M 水酸化ナトリウム水溶液(0.127 mL)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却後、水で希釈し、1 M 塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取、水で洗浄して乾燥し、標記化合物(66 mg)を得た。

[工程3] 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウムの製造

工程2で得た、3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸(65 mg)、メタノール(2 mL)の混合物に、室温で攪拌しながら、ナトリウムメトキシド(0.5 M メタノール溶液、0.184 mL)を加え、同温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物をジエチルエーテル-ヘキサン(1:1)で希釈後、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾取、ジエチルエーテル-ヘキサン(1:1)で洗浄後乾燥し、標記化合物(65 mg)を得た。

[0327] 実施例21 1-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル) (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸

エチル 1-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル) (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート(131 mg)、THF(2.4 mL

）、及び水（0.82 mL）の混合物に、室温で攪拌しながら、4 M 水酸化ナトリウム水溶液（0.255 mL）を加え、70℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却後、水で希釈し、6 M 塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、標記化合物（122 mg）を得た。

実施例 22 [4-（5-（5-[6-シクロプロピル-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]-7-[（1-（メトキシメチル）シクロペンチル）メチル]（メチル）アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-3-フルオロピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル]酢酸ナトリウム

[工程1] エチル [4-（5-（5-[6-シクロプロピル-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]-7-[（1-（メトキシメチル）シクロペンチル）メチル]（メチル）アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-3-フルオロピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル]アセテートの製造

6'-シクロプロピル-N⁴-（1-（メトキシメチル）シクロペンチル）メチル]-N⁴-メチル-5'-（トリフルオロメチル）[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン（50 mg）、エチル [4-（3-フルオロ-5-ホルミルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル]アセテート（33 mg）、亜ジチオン酸ナトリウム（39 mg）及びDMF（0.5 mL）の混合物を110℃で3時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（68 mg）を得た。

[工程2] [4-（5-（5-[6-シクロプロピル-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]-7-[（1-（メトキシメチル）シクロペンチル）メチル]（メチル）アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-3-フルオロピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル]酢酸の製造

工程1で得た、エチル [4-（5-（5-[6-シクロプロピル-5-

(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}-3-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]アセテート(67 mg)、THF(0.5 mL)、及び水(0.5 mL)の混合物に、室温で攪拌しながら、4M 水酸化ナトリウム水溶液(0.116 mL)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却後、水で希釈し、1M 塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取、水で洗浄して乾燥し、標記化合物(59 mg)を得た。

[工程3] [4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}-3-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]酢酸ナトリウムの製造

工程2で得た、[4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}-3-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]酢酸(59 mg)、メタノール(2 mL)の混合物に、室温で攪拌しながら、ナトリウムメトキシド(0.5M メタノール溶液、0.169 mL)を加え、同温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物をジエチルエーテル-ヘキサン(1:1)で希釈後、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾取、ジエチルエーテル-ヘキサン(1:1)で洗浄後乾燥し、標記化合物(56 mg)を得た。

実施例23 5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N-メチル-2-{5-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-イル}-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-7-アミン

1 - (5 - {5 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (50 mg) の DMF (1 mL) 溶液に、氷冷攪拌下、塩化アンモニウム (13.2 mg)、及びナトリウムアジド (16 mg) を順次加え、100℃で3日間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却後、水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (7.4 mg) を得た。

実施例 24 8 - (4 - {5 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} フェニル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン

6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N⁴ - { [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} - N⁴ - メチルピリジン - 2, 3, 4 - トリアミン (25 mg)、4 - (3 - オキソ - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) ベンズアルデヒド (17 mg)、ピロ亜硫酸ナトリウム (16 mg) 及びアセトニトリル (0.6 mL) の混合物を、マイクロウェーブ反応装置を用いて、180℃で1時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (16 mg) を得た。

実施例 25 1 - (5 - {5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) - N - (メタンシルホニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

6' - シクロプロピル - N⁴ - { [1 - (エトキシメチル) シクロペンチル

] メチル} -N⁴-メチル-5'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ピペリジン]-4, 5, 6-トリアミン (42 mg)、1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-N-(メタンスルホニル) ピペリジン-4-カルボキサミド (30 mg)、亜ジチオン酸ナトリウム (39 mg) 及びDMF (0.9 mL) の混合物を110℃で5時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水で希釈し、生じた固体を濾取、水で洗浄した。かかる固体をジエチルエーテル-ヘキサン (1:1, 2 mL) で希釈し、室温で終夜攪拌した。不溶物を濾取し、ジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) で洗浄後、乾燥し、標記化合物 (57 mg) を得た。

[0328] 実施例 26 [4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-1-イル] 酢酸

[工程1] 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-1-イル] エタン-1-オンの製造

6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル]-N⁴-{[1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル}-N⁴-メチルピリジン-2, 3, 4-トリアミン (300 mg)、4-[1-(トリフルオロアセチル) ピペリジン-4-イル] ベンズアルデヒド (228 mg)、亜ジチオン酸ナトリウム (253 mg) 及びDMF (3.5 mL) の混合物を100℃で7時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (442 mg) を得た。

[工程2] 2, 2, 2-トリフルオロ-1-{4-[4-(5-[3-フ

ルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ] -3- { [2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル} -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル)フェニル] ピペリジン-1-イル} エタン-1-オン、及びその異性体である、2, 2, 2-トリフルオロ-1-[4-[4-(5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ] -1- { [2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル} -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル)フェニル] ピペリジン-1-イル} エタン-1-オンの製造

工程1で得た、2, 2, 2-トリフルオロ-1-[4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-1-イル] エタン-1-オン (430mg) のジクロロメタン (5mL) 溶液に、氷冷攪拌下、DIPEA (0.16mL)、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン (0.13mL) を添加し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (484mg) を得た。

[工程3] 5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} -N-メチル-2-[4-(ピペリジン-4-イル)フェニル]-3-{ [2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル} -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-7-アミン、及びその異性体である、5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} -N-メチル-2-[4-(ピペリジン-4-イル)フェニル]-1-{ [2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル} -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-7-アミンの製造

工程2で得た、2, 2, 2-トリフルオロ-1- {4- [4- (5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -3- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル) フェニル] ピペリジン-1-イル} エタン-1-オン、及びその異性体である、2, 2, 2-トリフルオロ-1- {4- [4- (5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル) フェニル] ピペリジン-1-イル} エタン-1-オン (480 mg)、炭酸カリウム (410 mg) にメタノール (4.5 mL)、水 (0.5 mL) を加え、70℃で2時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (391 mg) を得た。

[工程4] エチル [4- (4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-1-イル] アセテートの製造

工程3で得た、5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- { [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} -N-メチル-2- [4- (ピペリジン-4-イル) フェニル] -3- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-7-アミン、及びその異性体である、5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- { [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} -N-メチル-2- [4- (ピペリジン-4-イル) フェニル] -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1 H-イミダ

ゾ [4, 5-b] ピリジン-7-アミン (70 mg)、エタノール (1 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、炭酸水素ナトリウム (11 mg)、ブ
ロモ酢酸エチル (0.012 mL) を加え、80℃で2時間攪拌した。室温
へ冷却後、濃硫酸 (0.026 mL) を加え、80℃で1時間攪拌した。室
温へ冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、
標記化合物 (58 mg) を得た。

[工程5] [4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル } (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル } フェニル)ピペリジン-1-イル]酢酸の製造

工程4で得た、エチル [4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル } (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル } フェニル)ピペリジン-1-イル]アセテート (55 mg)、エタノール (0.5 mL)、水 (0.5 mL) の混合物に、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.1 mL) を加え、50℃で1時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水で希釈し、1 M 塩酸を加え析出した沈殿を濾取し、水で洗浄後乾燥して標記化合物 (45 mg) を得た。

実施例27 2-[4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル } (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル } フェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸 2塩酸塩

[工程1] 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル } (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル } フェニル)ピペラジン-1-イル]エタ
ン-1-オンの製造

実施例26の工程1に準じた方法により、4-[1-(トリフルオロアセ

チル) ピペリジン-4-イル] ベンズアルデヒドの代わりに、4-[4-(トリフルオロアセチル) ピペラジン-1-イル] ベンズアルデヒドを用いて、標記化合物を得た。

[工程2] 2, 2, 2-トリフルオロ-1-{4-[4-(5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ]-3-{ [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル) フェニル] ピペラジン-1-イル} エタン-1-オン、及びその異性体である、2, 2, 2-トリフルオロ-1-{4-[4-(5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ]-1-{ [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル) フェニル] ピペラジン-1-イル} エタン-1-オンの製造

実施例26の工程2に準じた方法により、2, 2, 2-トリフルオロ-1-[4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-1-イル] エタン-1-オンの代わりに、工程1で得た、2, 2, 2-トリフルオロ-1-[4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペラジン-1-イル] エタン-1-オンを用いて、標記化合物を得た。

[工程3] 5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル]-N-{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル} -N-メチル-2-[4-(ピペラジン-1-イル) フェニル]-3-{ [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-

7-アミン、及びその異性体である、5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N-メチル-2-[4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-7-アミンの製造

実施例26の工程3に準じた方法により、2, 2, 2-トリフルオロ-1-{4-[4-(5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]}-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]ピペラジン-1-イル}エタン-1-オン、及びその異性体である、2, 2, 2-トリフルオロ-1-{4-[4-(5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]ピペラジン-1-イル}エタン-1-オンの代わりに、工程2で得た、2, 2, 2-トリフルオロ-1-{4-[4-(5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]}-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]ピペラジン-1-イル}エタン-1-オン、及びその異性体である、2, 2, 2-トリフルオロ-1-{4-[4-(5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)フェニル]ピペラジン-1-イル}エタン-1-オンを用いて、標記化合物を得た。

[工程4] エチル 2-{4-[4-(5-[3-フルオロ-5-(トリ

フルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 3 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 3 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル) フェニル] ピペラジン-1-イル} プロパノエート、及びその異性体である、エチル 2 - {4 - [4 - (5 - [3 - フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル) フェニル] ピペラジン-1-イル} プロパノエートの製造

工程3で得た、5 - [3 - フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - { [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} - N - メチル-2 - [4 - (ピペラジン-1-イル) フェニル] - 3 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 3 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-7-アミン、及びその異性体である、5 - [3 - フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - { [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} - N - メチル-2 - [4 - (ピペラジン-1-イル) フェニル] - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-7-アミン (95 mg)、NMP (1 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら炭酸カリウム (48 mg)、2-ブロモプロピオン酸エチル (0.035 mL) を加え、100℃で4時間加熱攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (67 mg) を得た。

[工程5] エチル 2 - [4 - (4 - {5 - [3 - フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペラジン-1-イル] プロパノエートの製造

工程4で得た、エチル 2 - {4 - [4 - (5 - [3 - フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シク

ロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 3 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 3 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン- 2 - イル) フェニル] ピペラジン- 1 - イル} プロパノエート、及びその異性体である、エチル 2 - { 4 - [4 - (5 - [3 - フルオロ- 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン- 2 - イル) フェニル] ピペラジン- 1 - イル} プロパノエート (6 5 m g) のジクロロメタン (0 . 5 m L) 溶液に、室温で攪拌しながら、T F A (0 . 5 m L) を加え 2 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (4 7 m g) を得た。

[工程 6] 2 - [4 - (4 - { 5 - [3 - フルオロ- 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン- 2 - イル) フェニル] ピペラジン- 1 - イル] プロパン酸 2 塩酸塩の製造

工程 5 で得た、エチル 2 - [4 - (4 - { 5 - [3 - フルオロ- 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン- 2 - イル) フェニル] ピペラジン- 1 - イル] プロパノエート (4 0 m g) 、エタノール (0 . 5 m L) 、水 (0 . 5 m L) の混合物に、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 1 5 m L) を加え、7 0 °C で 1 時間加熱攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水で希釈し、1 M 塩酸を加え析出した沈殿を濾取し、固体を得た。得られた固体と酢酸エチル (1 m L) の混合物に、室温で攪拌しながら、塩化水素 (4 M 酢酸エチル溶液、0 . 0 5 2 m L) を加え 1 時間攪拌した。沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して標記化合物 (2 5 m g) を得た。

実施例 2 8 1 - (4 - { 5 - [3 - フルオロ- 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} -

(メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル}
ベンゾイル) ピペリジン-4-カルボン酸

[工程1] メチル 4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル } (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル } ベンゾエートの製造

6- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -N⁴- { [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル } -N⁴-メチルピリジン-2, 3, 4-トリアミン (200 mg)、4-ホルミル安息香酸メチル (84 mg)、亜ジチオン酸ナトリウム (211 mg) 及びDMF (2 mL) の混合物を100℃で2時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (193 mg) を得た。

[工程2] 4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル } (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} 安息香酸の製造

工程1で得た、メチル 4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル } (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ベンゾエート (193 mg)、エタノール (2.5 mL) の混合物に、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.7 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、1M 塩酸 (1.7 mL) を加え析出した沈殿を濾取し、水で洗浄後乾燥して標記化合物 (182 mg) を得た。

[工程3] エチル 1- (4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル } (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ベンゾイル) ピペリジン-4-カルボキシレートの製造

工程2で得た、4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} 安息香酸 (40 mg)、DMF (1 mL) の混合物に、DIPEA (0.038 mL)、HATU (34 mg)、エチル ピペリジン-4-カルボキシレート (0.014 mL) を添加し、室温で終夜攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (25 mg) を得た。

[工程4] 1- (4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ベンゾイル) ピペリジン-4-カルボン酸の製造

実施例26の工程5に準じた方法により、エチル [4- (4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-1-イル] アセテートの代わりに、工程3で得た、エチル 1- (4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ベンゾイル) ピペリジン-4-カルボキシレートを用いて、標記化合物 (19 mg) を得た。

実施例29 {4- [1- (4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) エチル] ピペラジン-1-イル} 酢酸 3塩酸塩

[工程1] 1- (4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル}

フェニル) エタン-1-オンの製造

実施例26の工程1に準じた方法により、4-[1-(トリフルオロアセチル) ピペリジン-4-イル] ベンズアルデヒドの代わりに、1-ホルミル-4-アセチルベンゼンを用いて、標記化合物を得た。

[工程2] エチル {4-[1-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) エチル] ピペラジン-1-イル} アセテートの製造

工程1で得た、1-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) エタン-1-オン (50 mg)、1-ピペラジン酢酸エチル (32 mg)、オルトチタン酸テトライソプロピル (0.055 mL)、酢酸 (0.016 mL)、及びジクロロメタン (1 mL) を混合し、室温で終夜攪拌した。ここに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (39 mg) を添加し、同温で終夜攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (38 mg) を得た。

[工程3] {4-[1-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) エチル] ピペラジン-1-イル} 酢酸 3塩酸塩の製造

工程2で得た、エチル {4-[1-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) エチル] ピペラジン-1-イル} アセテート (36 mg)、THF (0.5 mL)、水 (0.5 mL) の混合物に、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.065 mL) を加え、50℃で1時間攪

拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水で希釈し、1 M 塩酸を加え析出した沈殿を濾取し、固体を得た。得られた固体と酢酸エチル（1 mL）の混合物に、室温で攪拌しながら、塩化水素（4 M 酢酸エチル溶液、0.056 mL）を加え1時間攪拌した。沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して標記化合物（28 mg）を得た。

[0329] 実施例 89 3-[4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸 2塩酸塩

[工程1] 3-[4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸の製造

エチル 3-[4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート（49 mg）、THF（0.45 mL）、水（0.45 mL）、及びエタノール（0.45 mL）の混合物に、室温で攪拌しながら、水酸化リチウム水和物（11 mg）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に6 M 塩酸を加え中和し、水で希釈して析出した固体を濾取した。かかる固体をヘキサン-酢酸エチル（1:1）で洗浄し、標記化合物（21 mg）を得た。

[工程2] 実施例 89 3-[4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4

, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸 2 塩酸塩の製造

工程1で得た、3-[4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸 (21 mg)、酢酸エチル (0.3 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、塩化水素 (4 M 酢酸エチル溶液、0.038 mL) を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して、標記化合物 (23 mg) を得た。

実施例109 3-[(2S) -4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -2-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸ナトリウム

[工程1] 3-[(2S) -4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -2-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸の製造

エチル 3-[(2S) -4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{(1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -2-メチルピペラジン-1-イル] プロパノエート (59 mg)、THF (0.85 mL)、メタノール (0.85 mL)、及び水 (0.85 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、水酸化リチウム-水和物 (14 mg) を加え、同温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物を水で希釈後、2 M 塩酸で中和した。析出した

沈殿を濾取、水で洗浄後、乾燥して標記化合物（54 mg）を得た。

〔工程2〕 3-[(2S)-4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウムの製造

工程1で得た、3-[(2S)-4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸（51 mg）、メタノール（1.5 mL）の混合物に、室温で攪拌しながら、ナトリウムメトキシド（0.5 M メタノール溶液、0.15 mL）を加え、同温で10分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物にジエチルエーテル-ヘキサン（1:1）を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を除去し、不溶物をジエチルエーテル-ヘキサン（1:1）で洗浄後、乾燥して標記化合物（52 mg）を得た。

以下に記載する表1～表109に、参考例及び実施例化合物を示す。なお、表中、参照参考例とは、当該化合物が、その番号に該当する参考例番号の化合物の製造法に準じた方法により、対応する原料を用いて製造したことを表し、例えば、参照参考例の番号が1である参考例化合物は、参考例1に準じた方法によって製造したことを意味する。表中、参照実施例とは、当該化合物が、その番号に該当する実施例番号の化合物の製造法に準じた方法により、対応する原料を用いて製造したことを表し、例えば、参照実施例の番号が1である実施例化合物は、実施例1に準じた方法によって製造したことを意味する。また、表中、化学名とは、当該参考例及び実施例の番号に対応する化合物の名称を表し、物理化学的データとは、かかる化合物の機器分析データを表し、例えば、質量分析データ（m/z値）、¹H NMRデータ（ピークのδ（ppm））、元素分析データ（C、H、Nの組成（%））などが

該当する。

[0330]

[表1]

REx	PREx	化学名	Data
1	1	N-([1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル)エタンアミン塩酸塩	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.14 (br s, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 4H), 1.48-1.43 (m, 4H), 1.20 (t, 3H)
2	2	1-{1-[1-(2-メトキシエトキシ)メチル]シクロペンチル]-N-メチルメタンアミン}塩酸塩	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl ₃) δ : 3.65-3.63 (m, 2H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.00 (dd, 2H), 2.70 (t, 3H), 1.77-1.57 (m, 8H)
3	3	1-[1-(ブトキシメチル)シクロペンチル]-N-メチルメタンアミン塩酸塩	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl ₃) δ : 3.52-3.49 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.75 (br s, 3H), 1.81-1.28 (m, 12H), 0.96-0.88 (m, 3H)
4	4	1-[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]-N-メチルメタンアミン塩酸塩	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl ₃) δ : 3.58 (dd, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.74 (t, 3H), 1.76-1.58 (m, 8H), 1.21 (t, 3H)
5	5	1-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]-N-メチルメタンアミン塩酸塩	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl ₃) δ : 3.42 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.75 (t, 3H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 6H)

[0331] [表2]

REx	PREx	化学名	Data
6	6	4-クロロ-6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-2-アミン	MS (ESI+) m/z : 291.0 (M+H) +
7	7	4-クロロ-6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ニトロピリジン-2-アミン	MS (ESI+) m/z : 235.9 (M+H) +
8	8	6-クロロ-N ⁴ -(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 303.6 (M+H) +
9	9	6'-シクロプロピル-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N ⁴ -メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 494.4 (M+H) +
10	10	2'-エトキシ-N ⁴ -{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-6'-(トリフルオロメチル)[2,4'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 468.4 (M+H) +
11	11	6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -({1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]シクロペンチル}メチル)-N ⁴ -メチルピリジン-2,3,4-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 471.7 (M+H) +

[0332] [表3]

REx	PREx	化学名	Data
1 2	1 2	2'-エトキシ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチル-6'-(トリフルオロメチル)[2,4'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 440. 2 (M+H) +
1 3	1 3	6'-シクロプロピル-N ⁴ -{[1-(エトキシメチル)シクロベンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 464. 3 (M+H) +
1 4	1 4	エチル [4-(4-ホルミルフェニル)ピペラジン-1-イル] アセテート	MS (ESI+) m/z : 277. 1 (M+H) +
1 5	1 5	エチル 3-[(3R)-4-(4-ホルミルフェニル)-3-メチルピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 305. 1 (M+H) +
1 6	1 6	エチル {4-[(4-ホルミルフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル} アセテート	MS (ESI+) m/z : 291. 1 (M+H) +
1 7	1 7	メチル {1-[(4-ホルミルフェニル)メチル]ピペラジン-4-イル} アセテート	MS (ESI+) m/z : 276. 1 (M+H) +
1 8	1 8	エチル 3-[4-(5-ホルミルピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 307. 1 (M+H) +
1 9	1 9	tert-ブチル 4-[6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-3-イル]-4-ヒドロキシピペラジン-1-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 351. 6 (M+H) +

[0333] [表4]

REx	PREx	化学名	Data
20	20	エチル [4-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]アセテート	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.08 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 4.22 (q, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.70 (dt, 2H), 2.29 (dt, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.30 (t, 2H)
21	21	tert-ブチル 4-[6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-3-イル]-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 353.3 (M+H) +
22	22	エチル 3-[4-フルオロ-4-(6-ホルミルピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 309.1 (M+H) +
23	23	エチル 3-[(3R)-4-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 307.1 (M+H) +
24	24	エチル [4-(4-ホルミルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]アセテート	MS (ESI+) m/z : 292.1 (M+H) +

[0334] [表5]

REx	PREx	化学名	Data
25	25	エチル [4-(4-ホルミルフェノキシ)ピペリジン-1-イル] アセテート	MS (ESI+) m/z : 292. 3 (M+H) +
26	26	エチル 3-[4-(4-ホルミルフェノキシ)ピペリジン-1-イル] プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 306. 2 (M+H) +
27	27	エチル [4-(3-クロロ-4-ホルミルフェノキシ)ピペリジン-1-イル] アセテート	MS (ESI+) m/z : 326. 1 (M+H) +
28	28	エチル 3-[(1R, 3s, 5S)-3-(4-ホルミルフェノキシ)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル] プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 332. 2 (M+H) +
29	29	エチル {[(1R, 3r, 5S)-8-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル] オキシ} アセテート	MS (ESI+) m/z : 320. 1 (M+H) +
30	30	エチル {[(1R, 3s, 5S)-8-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル] オキシ} アセテート	MS (ESI+) m/z : 320. 6 (M+H) +
31	31	エチル 3-[4-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 321. 6 (M+H) +

[0335] [表6]

REx	PREx	化学名	Data
3 2	3 2	エチル 3-[4-(6-ホルミルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 292.5 (M+H) +
3 3	3 3	エチル 3-[(3R)-4-(5-ホルミルピリジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 306.3 (M+H) +
3 4	3 4	エチル 1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 264.2 (M+H) +
3 5	3 5	エチル 2,2-ジフルオロ-3-{[1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 343.6 (M+H) +
3 6	3 6	エチル N-[(3S, 4R)-3-フルオロ-1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]グリシネート	MS (ESI+) m/z : 311.2 (M+H) +
3 7	3 7	エチル N-[(3S, 4R)-3-フルオロ-1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルグリシネート	MS (ESI+) m/z : 325.6 (M+H) +
3 8	3 8	エチル 3-[4-(3-フルオロ-5-ホルミルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 310.1 (M+H) +

[0336] [表7]

REx	PREx	化学名	Data
3 2	3 2	エチル 3-[4-(6-ホルミルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 292.5 (M+H) +
3 3	3 3	エチル 3-[(3R)-4-(5-ホルミルピリジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 306.3 (M+H) +
3 4	3 4	エチル 1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 264.2 (M+H) +
3 5	3 5	エチル 2,2-ジフルオロ-3-{[1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 343.6 (M+H) +
3 6	3 6	エチル N-[(3S, 4R)-3-フルオロ-1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]グリシネート	MS (ESI+) m/z : 311.2 (M+H) +
3 7	3 7	エチル N-[(3S, 4R)-3-フルオロ-1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルグリシネート	MS (ESI+) m/z : 325.6 (M+H) +
3 8	3 8	エチル 3-[4-(3-フルオロ-5-ホルミルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 310.1 (M+H) +

[0337] [表8]

REx	PREx	化学名	Data
45	45	エチル 1- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z : 708.0 (M+H) +
46	46	エチル { [1- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ} アセテート	MS(ESI+)m/z : 724.4 (M+H) +
47	47	エチル 3- [4- (5- {5- [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS(ESI+)m/z : 700.4 (M+H) +
48	48	エチル 3- [4- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS(ESI+)m/z : 736.6 (M+H) +

[0338] [表9]

REx	PREx	化学名	Data
49	49	エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 750.8 (M+H) +
50	50	エチル 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 780.5 (M+H) +
51	51	エチル 1-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-([1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 683.7 (M+H) +
52	52	エチル [4-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]ピペリジン-1-イル]アセテート	MS(ESI+)m/z: 740.2 (M+H) +

[0339] [表10]

REx	PREx	化学名	Data
5 3	5 3	エチル 1- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z : 683.9 (M+H) +
5 4	5 4	エチル 3-[4-フルオロ-4-(6-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピリジン-3-イル) ピペリジン-1-イル] プロパノエート	MS(ESI+)m/z : 701.3 (M+H) +
5 5	5 5	エチル 3-[4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS(ESI+)m/z : 712.5 (M+H) +
5 6	5 6	エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS(ESI+)m/z : 751.0 (M+H) +

[0340] [表11]

REx	PREx	化学名	Data
57	57	エチル {[(1R, 3r, 5S)-8-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]オキシ}アセテート	MS (ESI+) m/z : 754.0 (M+H) +
58	58	エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 751.0 (M+H) +
59	59	エチル [4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]アセテート	MS (ESI+) m/z : 684.6 (M+H) +
60	60	エチル 1-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 642.8 (M+H) +

[0341] [表12]

REx	PREx	化学名	Data
6 1	6 1	1-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル	MS (ESI+) m/z : 609.9 (M+H) +
6 2	5	1-[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 9.16 (br s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.62-1.39 (m, 10H)
6 3	8	6-クロロ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 315.5 (M+H) +
6 4	8	6-クロロ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 329.1 (M+H) +
6 5	8	6-クロロ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 343.5 (M+H) +
6 6	8	6-クロロ-N ⁴ -{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 343.2 (M+H) +

[0342] [表13]

REx	PREx	化学名	Data
67	8	6-クロロ-N ⁴ -エチル-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 343.6 (M+H) +
68	8	6-クロロ-N ⁴ -{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -エチル-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 357.2 (M+H) +
69	8	6-クロロ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 315.4 (M+H) +
70	9	N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチル-3-ニトロ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-2,4-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 425.6 (M+H) +
71	9	6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 443.6 (M+H) +
72	9	6-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 431.7 (M+H) +
73	9	6-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 443.1 (M+H) +

[0343] [表14]

REx	PREx	化学名	Data
7 4	9	6-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 457.7 (M+H) +
7 5	9	6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 507.7 (M+H) +
7 6	9	6-[3-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 483.8 (M+H) +
7 7	9	6-[4-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 479.3 (M+H) +
7 8	9	N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 426.4 (M+H) +
7 9	9	2'-フルオロ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 444.6 (M+H) +

[0344] [表15]

REx	PREx	化学名	Data
80	9	2'-フルオロ-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} -N ⁴ -メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン] -4, 6-ジアミン	MS (ESI+), m/z : 458. 2 (M+H) +
81	9	6-アミノ-4-{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ]-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン] -6'-カルボニトリル	MS (ESI+) m/z : 465. 3 (M+H) +
82	9	6'-エトキシ-N ⁴ -(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) -N ⁴ -メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン] -4, 6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 458. 6 (M+H) +
83	9	6'-エトキシ-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル} -N ⁴ -メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン] -4, 6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 470. 2 (M+H) +
84	9	6'-エトキシ-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} -N ⁴ -メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン] -4, 6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 484. 1 (M+H) +
85	9	6'-エトキシ-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} -N ⁴ -メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン] -4, 6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 498. 7 (M+H) +
86	9	2'-エトキシ-N ⁴ -(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) -N ⁴ -メチル-5-ニトロ-6'-(トリフルオロメチル) [2, 4'-ビピリジン] -4, 6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 458. 7 (M+H) +

[0345] [表16]

REx	PREx	化学名	Data
87	9	2'-エトキシ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5-ニトロ-6'-(トリフルオロメチル)[2,4'-ビピリジン]-4,6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 470.2 (M+H) +
88	9	2'-エトキシ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5-ニトロ-6'-(トリフルオロメチル)[2,4'-ビピリジン]-4,6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 484.7 (M+H) +
89	9	2'-エトキシ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N ⁴ -メチル-5-ニトロ-6'-(トリフルオロメチル)[2,4'-ビピリジン]-4,6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 498.7 (M+H) +
90	9	6'-シクロプロピル-N ⁴ -(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-N ⁴ -メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 454.7 (M+H) +
91	9	6'-シクロプロピル-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,6-ジアミン	MS (ESI+) m/z ; 466.7 (M+H) +
92	9	6'-シクロプロピル-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 480.6 (M+H) +

[0346] [表17]

REx	PREx	化学名	Data
9 3	9	6'-シクロプロピル-N ⁴ -{ [1-(エトキシメチル) シクロペンチル] メチル } -N ⁴ -メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン] -4, 6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 494. 3 (M+H) +
9 4	9	6'-シクロプロピル-N ⁴ -エチル-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } -5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン] -4, 6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 494. 4 (M+H) +
9 5	9	5'-シクロプロピル-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル } -N ⁴ -メチル-5-ニトロ-6'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン] -4, 6-ジアミン	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 8. 89 (s, 1H), 7. 95 (d, 1H), 6. 90 (s, 1H), 6. 17 (br s, 2H), 3. 58 (s, 2H), 3. 40 (s, 2H), 3. 21 (s, 3H), 2. 93 (s, 3H), 2. 31-2. 24 (m, 1H), 2. 03-1. 82 (m, 6H), 1. 17-1. 12 (m, 2H), 0. 90-0. 86 (m, 2H)
9 6	9	5'-シクロプロピル-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } -N ⁴ -メチル-5-ニトロ-6'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン] -4, 6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 480. 2 (M+H) +

[0347] [表18]

REx	PREx	化学名	Data
97	9	5'-シクロプロピル-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N ⁴ -メチル-5-ニトロ-6'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 494.2 (M+H) +
98	9	N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5-ニトロ-5',6'-ビス(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 508.2 (M+H) +
99	9	2'-シクロプロピル-N ⁴ -(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-N ⁴ -メチル-5-ニトロ-6'-(トリフルオロメチル)[2,4'-ビピリジン]-4,6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 454.7 (M+H) +
100	9	2'-シクロプロピル-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5-ニトロ-6'-(トリフルオロメチル)[2,4'-ビピリジン]-4,6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 466.7 (M+H) +
101	9	2'-シクロプロピル-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5-ニトロ-6'-(トリフルオロメチル)[2,4'-ビピリジン]-4,6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 480.6 (M+H) +
102	9	N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-6-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 455.6 (M+H) +
103	9	N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5-ニトロ-6'-プロピル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 468.7 (M+H) +

[0348] [表19]

REx	PREx	化学名	Data
104	9	2'-エトキシ-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-5-ニトロ-6'-(トリフルオロメチル) [2,4'-ビピリジン]-4,6-ジアミン	MS (ESI+) m/z : 470.6 (M+H) +
105	12	N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-2,3,4-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 395.7 (M+H) +
106	11	6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-N ⁴ -メチルピリジン-2,3,4-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 401.7 (M+H) +
107	13	6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチルピリジン-2,3,4-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 413.6 (M+H) +
108	11	6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチルピリジン-2,3,4-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 427.3 (M+H) +
109	11	6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N ⁴ -メチルピリジン-2,3,4-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 441.4 (M+H) +
110	11	N ⁴ -{ [1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -メチルピリジン-2,3,4-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 441.7 (M+H) +

[0349] [表20]

REx	PREx	化学名	Data
1 1 1	1 1	N ⁴ -{[1-(ブトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -メチルピリジン-2,3,4-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 469.5 (M+H) +
1 1 2	1 2	6-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-N ⁴ -メチルピリジン-2,3,4-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 401.2 (M+H) +
1 1 3	1 2	6-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチルピリジン-2,3,4-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 413.7 (M+H) +
1 1 4	1 2	6-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチルピリジン-2,3,4-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 427.7 (M+H) +
1 1 5	1 2	6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチルピリジン-2,3,4-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 477.7 (M+H) +
1 1 6	1 2	6-[3-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチルピリジン-2,3,4-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 453.3 (M+H) +
1 1 7	1 2	6-[4-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチルピリジン-2,3,4-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 449.7 (M+H) +

[0350] [表21]

REx	PREx	化学名	Data
118	12	N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 396.6 (M+H) +
119	12	2'-フルオロ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 414.2 (M+H) +
120	12	2'-フルオロ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 428.2 (M+H) +
121	12	5,6-ジアミノ-4-{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-6'-カルボニトリル	MS (ESI+) m/z : 435.3 (M+H) +
122	13	6'-エトキシ-N ⁴ -(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-N ⁴ -メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 428.7 (M+H) +
123	13	6'-エトキシ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 440.6 (M+H) +
124	13	6'-エトキシ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 454.7 (M+H) +

[0351] [表22]

REx	PREx	化学名	Data
125	12	6'-エトキシ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N ⁴ -メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.74 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.51 (q, 2H), 4.23 (br s, 2H), 3.72 (br s, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.46-1.24 (m, 13H)
126	13	2'-エトキシ-N ⁴ -(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-N ⁴ -メチル-6'-(トリフルオロメチル)[2,4'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 428.4 (M+H) +
127	13	2'-エトキシ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-6'-(トリフルオロメチル)[2,4'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 454.4 (M+H) +
128	12	2'-エトキシ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N ⁴ -メチル-6'-(トリフルオロメチル)[2,4'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 468.7 (M+H) +

[0352] [表23]

REx	PREx	化学名	Data
129	12	6'-シクロプロピル-N ⁴ -(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-N ⁴ -メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS(ESI+)m/z: 424.3 (M+H) +
130	12	6'-シクロプロピル-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS(ESI+)m/z: 436.3 (M+H) +
131	13	6'-シクロプロピル-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS(ESI+)m/z: 450.6 (M+H) +
132	13	6'-シクロプロピル-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N ⁴ -メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS(ESI+)m/z: 464.5 (M+H) +
133	12	6'-シクロプロピル-N ⁴ -エチル-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS(ESI+)m/z: 464.7 (M+H) +
134	10	6'-シクロプロピル-N ⁴ -{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -エチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS(ESI+)m/z: 478.6 (M+H) +
135	12	5'-シクロプロピル-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチル-6'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビピリジン]-4,5,6-トリアミン	MS(ESI+)m/z: 436.6 (M+H) +

[0353] [表24]

REx	PREx	化学名	Data
136	12	5'-シクロプロピル-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} -N ⁴ -メチル-6'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン] -4, 5, 6-トリアミン	MS(ESI+)m/z: 450.3 (M+H) +
137	12	5'-シクロプロピル-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} -N ⁴ -メチル-6'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン] -4, 5, 6-トリアミン	MS(ESI+)m/z: 464.3 (M+H) +
138	12	N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} -N ⁴ -メチル-5', 6'-ビス(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン] -4, 5, 6-トリアミン	MS(ESI+)m/z: 478.2 (M+H) +
139	12	2'-シクロプロピル-N ⁴ -(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) -N ⁴ -メチル-6'-(トリフルオロメチル) [2, 4'-ビピリジン] -4, 5, 6-トリアミン	MS(ESI+)m/z: 424.7 (M+H) +
140	12	2'-シクロプロピル-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル} -N ⁴ -メチル-6'-(トリフルオロメチル) [2, 4'-ビピリジン] -4, 5, 6-トリアミン	MS(ESI+)m/z: 436.7 (M+H) +
141	13	2'-シクロプロピル-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} -N ⁴ -メチル-6'-(トリフルオロメチル) [2, 4'-ビピリジン] -4, 5, 6-トリアミン	MS(ESI+)m/z: 450.6 (M+H) +
142	10	2'-シクロプロピル-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} -N ⁴ -メチル-6'-(トリフルオロメチル) [2, 4'-ビピリジン] -4, 5, 6-トリアミン	MS(ESI+)m/z: 464.8 (M+H) +

[0354] [表25]

REx	PREx	化学名	Data
1 4 3	1 3	N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル}-6-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル) フェニル]-N ⁴ -メチルピリジン-2, 3, 4-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 425. 6 (M+H) +
1 4 4	1 3	N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル}-N ⁴ -メチル-6'-プロピル-5'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン]-4, 5, 6-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 438. 7 (M+H) +
1 4 5	1 3	2'-エトキシ-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル}-6'-(トリフルオロメチル) [2, 4'-ビピリジン]-4, 5, 6-トリアミン	MS (ESI+) m/z : 440. 6 (M+H) +
1 4 6	1 4	エチル 3-[4-(4-ホルミルフェニル) ピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 291. 1 (M+H) +
1 4 7	4 0	エチル 8-(4-ホルミルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-3-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 317. 1 (M+H) +
1 4 8	3 4	4-(3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) ベンズアルデヒド	MS (ESI+) m/z : 259. 1 (M+H) +
1 4 9	4 0	メチル N-[1-(4-ホルミルフェニル) ピペリジン-4-イル]-N-メチルグリシネート	MS (ESI+) m/z : 293. 2 (M+H) +

[0355] [表26]

REx	PREx	化学名	Data
150	40	エチル N- [1- (4-ホルミルフェニル) ピペリジン-4-イル] グリシネート	MS (ESI+) m/z : 291.6 (M+H) +
151	40	メチル { [1- (4-ホルミルフェニル) ピペリジン-4-イル] オキシ} アセテート	MS (ESI+) m/z : 278.2 (M+H) +
152	40	エチル 1- (3-フルオロ-4-ホルミルフェニル) ピペリジン-4-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 280.6 (M+H) +
153	40	エチル 1- (4-ホルミル-3-メチルフェニル) ピペリジン-4-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 276.5 (M+H) +
154	27	エチル [4- (3-フルオロ-4-ホルミルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] アセテート	MS (ESI+) m/z : 310.2 (M+H) +
155	41	メチル { [1- (5-ホルミルピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ} アセテート	MS (ESI+) m/z : 280.1 (M+H) +
156	41	エチル 3- [(2S) -4- (5-ホルミルピラジン-2-イル) -2- (メトキシメチル) ピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 337.2 (M+H) +
157	40	エチル [4- (5-ホルミルピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] アセテート	MS (ESI+) m/z : 279.3 (M+H) +
158	40	エチル 4-フルオロ-1- (5-ホルミルピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 282.1 (M+H) +
159	40	メチル 3- [4- (5-ホルミルピラジン-2-イル) -2-オキソピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 293.2 (M+H) +
160	40	エチル [4- (5-ホルミルピラジン-2-イル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] アセテート	MS (ESI+) m/z : 293.1 (M+H) +

[0356] [表27]

REx	PREx	化学名	Data
161	41	エチル 3-[(2S)-4-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 307.6 (M+H) +
162	42	1-(5-ホルミルピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボニトリル	MS (ESI+) m/z : 217.4 (M+H) +
163	40	メチル 4-[4-(5-ホルミルピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブタノエート	MS (ESI+) m/z : 293.2 (M+H) +
164	40	エチル N-[1-(5-ホルミルピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] グリシネート	MS (ESI+) m/z : 293.1 (M+H) +
165	23	エチル 3-[(3S)-4-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 307.6 (M+H) +
166	41	N-{2-[4-(5-ホルミルピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] エチル}メタンスルホンアミド	MS (ESI+) m/z : 314.6 (M+H) +
167	41	エチル 3-[4-(5-ホルミルピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブタノエート	MS (ESI+) m/z : 307.2 (M+H) +
168	42	3-[4-(5-ホルミルピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパンニトリル	MS (ESI+) m/z : 246.5 (M+H) +
169	23	エチル [(3R)-4-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル] アセテート	MS (ESI+) m/z : 293.1 (M+H) +
170	31	エチル 3-[(2R, 6S)-4-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 321.7 (M+H) +

[0357] [表28]

REx	PREx	化学名	Data
171	41	エチル 3-[(2R)-4-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 307.8 (M+H) +
172	41	メチル [4-(5-ホルミルピラジン-2-イル)ピペラジン-1-スルホニル]アセテート	MS (ESI+) m/z : 329.1 (M+H) +
173	41	エチル {[1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-3,3-ジメチルピペリジン-4-イル]オキシ}アセテート	MS (ESI+) m/z : 322.1 (M+H) +
174	41	エチル {[1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル]オキシ}アセテート	MS (ESI+) m/z : 308.6 (M+H) +
175	41	エチル {[1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]スルファニル}アセテート	MS (ESI+) m/z : 310.2 (M+H) +
176	34	1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-N-(メタンスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	MS (ESI+) m/z : 313.1 (M+H) +
177	32	エチル [4-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]アセテート	MS (ESI+) m/z : 292.6 (M+H) +
178	38	エチル 3-[(3R)-4-(3-フルオロ-5-ホルミルピリジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 324.6 (M+H) +
179	41	メチル 1-(5-ホルミルピラジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 266.4 (M+H) +

[0358] [表29]

REx	PREx	化学名	Data
180	49	メチル 4-ヒドロキシ-1-(5-{7- [1-(メトキシメチル)シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ)-5-[3-(ト リフルオロメチル)フェニル]-1H-イミ ダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピ ラジン-2-イル) ピペリジン-4-カル ボキシレート	MS (ESI+) m/z : 640.9 (M+H) +
181	181	エチル 8-(4-{7-[1-(メト キシメチル)シクロブチル]メチル} (メチ ル) アミノ)-5-[3-(トリフルオロメ チル)フェニル]-1H-イミダゾ [4, 5 -b] ピリジン-2-イル} フェニル)-1 -オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-3-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 691.4 (M+H) +
182	45	エチル 1-(5-{7-[1-(メト キシメチル)シクロブチル]メチル} (メチ ル) アミノ)-5-[4-メトキシ-3- (トリフルオロメチル)フェニル]-1H- イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル }ピラジン-2-イル)ピペリジン-4- カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 668.7 (M+H) +
183	46	エチル 8-(4-{7-[1-(メト キシメチル)シクロブチル]メチル} (メチ ル) アミノ)-5-[5-(トリフルオロメ チル)ピリジン-3-イル]-1H-イミダ ゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェ ニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5]デカ-2-エン-3-カルボキシ レート	MS (ESI+) m/z : 692.4 (M+H) +

[0359] [表30]

REx	PREx	化学名	Data
184	181	メチル 1-(4-{7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル](メチル)アミノ}-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピロリジン-3-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 608.3 (M+H) +
185	45	エチル {4-[(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)メチル]ピペラジン-1-イル}アセテート	MS (ESI+) m/z : 683.8 (M+H) +
186	181	エチル 3-[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 685.3 (M+H) +
187	181	エチル [4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]アセテート	MS (ESI+) m/z : 671.3 (M+H) +

[0360] [表31]

REx	PREx	化学名	Data
188	181	エチル 4-フルオロ-1- (5- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 674.8 (M+H) +
189	45	エチル [4- (6- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル] アセテート	MS (ESI+) m/z : 670.3 (M+H) +
190	181	メチル N- [1- (4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-イル] -N-メチルグリシネート	MS (ESI+) m/z : 683.9 (M+H) +
191	181	エチル [4- (4- {7- [{1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ) -5- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペラジン-1-イル] アセテート	MS (ESI+) m/z : 652.8 (M+H) +

[0361] [表32]

REx	PREx	化学名	Data
192	46	エチル 1- (5- {5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 883.9 (M+H) +
193	45	エチル [4- (4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) -4-ヒドロキシピペリジン-1-イル] アセテート	MS (ESI+) m/z : 684.3 (M+H) +
194	181	メチル 3- [4- (5- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -2-オキソピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 685.8 (M+H) +
195	181	エチル 3- [4- (5- {5- [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS (ESI+) m/z : 686.3 (M+H) +

[0362] [表33]

REx	PREx	化学名	Data
196	181	エチル [4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]アセテート	MS(ESI+)m/z: 685.9 (M+H) +
197	181	エチル 3-[(2S)-4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 700.0 (M+H) +
198	181	メチル 4-[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブタノエート	MS(ESI+)m/z: 685.6 (M+H) +
199	181	エチル N-[1-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]グリシネート	MS(ESI+)m/z: 685.9 (M+H) +
200	181	メチル {[1-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}アセテート	MS(ESI+)m/z: 670.9 (M+H) +

[0363] [表34]

REx	PREx	化学名	Data
201	181	メチル { [1- (5- {5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ] アセテート	MS(ESI+)m/z : 699.9 (M+H) +
202	181	エチル N- [1- (4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-イル] グリシネート	MS(ESI+)m/z : 683.9 (M+H) +
203	181	エチル [4- (6- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピリジン-3-イル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] アセテート	MS(ESI+)m/z : 684.5 (M+H) +
204	181	エチル [4- (5- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] アセテート	MS(ESI+)m/z : 673.9 (M+H) +
205	181	エチル [4- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル] アセテート	MS(ESI+)m/z : 723.0 (M+H) +

[0364] [表35]

REx	PREx	化学名	Data
206	181	エチル 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 727.0 (M+H) +
207	45	エチル 3-[4-(5-{7-[[{1-(エトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 713.5 (M+H) +
208	45	エチル 3-[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 743.5 (M+H) +
209	181	メチル {[1-(5-{5-[6-シクロブチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[{1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]オキシ}アセテート	MS(ESI+)m/z: 709.4 (M+H) +

[0365] [表36]

REx	PREx	化学名	Data
210	181	エチル 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 736.9 (M+H) +
211	49	エチル 1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 693.9 (M+H) +
212	181	エチル 1-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 665.9 (M+H) +
213	181	エチル 1-(4-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 692.0 (M+H) +

[0366] [表37]

REx	PREx	化学名	Data
214	181	エチル 1-(4-{5-[5, 6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 719.9 (M+H) +
215	43	エチル 1-(4-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 696.0 (M+H) +
216	43	エチル 1-(4-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロプロピル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 667.9 (M+H) +
217	43	エチル 1-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 692.0 (M+H) +
218	46	エチル 1-(4-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル]-3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 714.0 (M+H) +

[0367] [表38]

REx	PREx	化学名	Data
219	43	エチル 1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 679.9 (M+H) +
220	43	エチル 1-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 698.0 (M+H) +
221	43	エチル 1-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 671.9 (M+H) +
222	43	エチル 1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 667.9 (M+H) +
223	43	エチル 1-(5-{5-[3-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 696.9 (M+H) +

[0368] [表39]

REx	PREx	化学名	Data
2 2 4	4 6	エチル 1- (4- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} -3-フルオロフェニル) ピペリジン-4-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 713.9 (M+H) +
2 2 5	4 3	エチル 1- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 711.9 (M+H) +
2 2 6	4 3	エチル 1- (4- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 709.8 (M+H) +
2 2 7	4 3	エチル 1- (5- {5- [5-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 679.8 (M+H) +

[0369] [表40]

REx	PREx	化学名	Data
2 2 8	4 3	エチル 1-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 693.8 (M+H) +
2 2 9	4 3	エチル 1-(5-{5-[5-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 707.9 (M+H) +
2 3 0	4 3	エチル 1-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 711.9 (M+H) +
2 3 1	4 3	エチル 1-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 705.9 (M+H) +

[0370] [表41]

REx	PREx	化学名	Data
232	45	エチル 1-(4-{7-[{1-(エトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 709.6 (M+H) +
233	45	エチル 1-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{1-(エトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(エチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 721.8 (M+H) +
234	46	エチル 1-(4-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 699.8 (M+H) +
235	46	エチル 1-(4-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-3-メチルフェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 695.8 (M+H) +

[0371] [表42]

REx	PREx	化学名	Data
236	50	エチル 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 780.8 (M+H) +
237	49	エチル 1-(5-{7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-5-[6-プロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 681.9 (M+H) +
238	45	エチル 3-[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 699.9 (M+H) +
239	45	エチル 3-[4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 727.0 (M+H) +

[0372] [表43]

REx	PREx	化学名	Data
240	49	エチル 3-[4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 699.4 (M+H) +
241	181	エチル 3-[4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 696.9 (M+H) +
242	181	エチル 3-[4-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 695.0 (M+H) +
243	181	エチル 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 711.0 (M+H) +

[0373] [表44]

REx	PREx	化学名	Data
2 4 4	1 8 1	メチル { [1- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ} アセテート	MS (ESI+)m/z : 683.9 (M+H) +
2 4 5	4 5	メチル { [1- (5- {5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ} アセテート	MS (ESI+)m/z : 713.4 (M+H) +
2 4 6	4 9	エチル 3- [4- (5- {5- [5, 6-ビス (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル) ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS (ESI+)m/z ; 750.9 (M+H) +
2 4 7	4 9	エチル 3- [4- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS (ESI+)m/z ; 723.0 (M+H) +

[0374] [表45]

REx	PREx	化学名	Data
248	46	エチル 3-[4-(4-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 697.4 (M+H) +
249	49	エチル 3-[4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル) (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 700.9 (M+H) +
250	46	エチル 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル) (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 715.0 (M+H) +
251	181	エチル 3-[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブタノエート	MS(ESI+)m/z: 699.9 (M+H) +

[0375] [表46]

REx	PREx	化学名	Data
252	181	エチル 3-[4-(4-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]フェニル]ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 721.0 (M+H) +
253	181	エチル 3-[4-(4-{5-[5,6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]フェニル]ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 749.0 (M+H) +
254	181	エチル 3-[(2S)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 737.0 (M+H) +
255	181	エチル 3-[(2S)-4-(5-{5-[5,6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 764.9 (M+H) +

[0376] [表47]

REx	PREx	化学名	Data
256	181	メチル [1-(5-{5-[5,6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]オキシ]アセテート	MS(ESI+)m/z: 737.9 (M+H) +
257	46	エチル 3-[4-(4-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 699.0 (M+H) +
258	46	エチル 3-[(2S)-4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 688.0 (M+H) +
259	46	エチル 3-[(2S)-4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 699.9 (M+H) +

[0377] [表48]

REx	PREx	化学名	Data
260	46	メチル { [1-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ} アセテート	MS(ESI+)m/z : 686.9 (M+H) +
261	181	エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[5, 6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z : 764.9 (M+H) +
262	48	エチル 2,2-ジフルオロ-3-{[1-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}プロパノエート	MS(ESI+)m/z : 735.9 (M+H) +
263	181	エチル N-[(3S, 4R)-1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]グリシネート	MS(ESI+)m/z : 741.0 (M+H) +

[0378] [表49]

REx	PREx	化学名	Data
264	43	エチル 3-[4-(5-{5-[2-シクロ プロピル-6-(トリフルオロメチル) ピリジ ン-4-イル]-7-[{ [1-(メトキシメ チル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミ ノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン -2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン -1-イル] ブタノエート	MS(ESI+)m/z : 723.0 (M+H) +
265	46	エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[6 -エトキシ-5-(トリフルオロメチル) ピリ ジン-3-イル]-7-[{ [1-(メトキシ メチル) シクロブチル] メチル} (メチル) ア ミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジ ン-2-イル} ピラジン-2-イル)-3-メ チルピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS(ESI+)m/z : 726.4 (M+H) +
266	46	メチル { [1-(5-{5-[6-エトキシ -5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3- イル]-7-[(3-メトキシ-2, 2-ジメ チルプロピル) (メチル) アミノ]-1H-イ ミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピ ラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オ キシ} アセテート	MS(ESI+)m/z : 687.9 (M+H) +
267	46	エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[4 -フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェ ニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル) シ クロペンチル] メチル} (メチル) アミノ]- 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2- イル} ピラジン-2-イル)-3-メチルピペ ラジン-1-イル] プロパノエート	MS(ESI+)m/z : 713.9 (M+H) +

[0379] [表50]

REx	PREx	化学名	Data
268	43	エチル N-[(3S, 4R)-1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-N-メチルグリシネート	MS(ESI+)m/z: 755.0 (M+H) +
269	45	エチル 3-[4-(5-{7-[[1-(ブトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 742.0 (M+H) +
270	43	エチル 3-[(2R, 6S)-4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 729.0 (M+H) +
271	43	エチル 3-[(2R, 6S)-4-(5-{5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 778.0 (M+H) +

[0380] [表51]

REx	PREx	化学名	Data
272	43	メチル { [1- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ} アセテート	MS (ESI+)m/z : 714.0 (M+H) +
273	43	エチル 3- [(2R) -4- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -2-メチルピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS (ESI+)m/z : 737.0 (M+H) +
274	46	エチル 3- [(3R) -4- (5- {5- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパノエート	MS (ESI+)m/z : 687.9 (M+H) +
275	43	エチル { [1- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ} アセテート	MS (ESI+)m/z : 710.0 (M+H) +

[0381] [表52]

REx	PREx	化学名	Data
276	45	エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 727.0 (M+H) +
277	45	エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 715.0 (M+H) +
278	45	エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 723.0 (M+H) +
279	45	エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 711.0 (M+H) +

[0382] [表53]

REx	PREx	化学名	Data
280	45	エチル 3-[(2R)-4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 727.0 (M+H) +
281	45	エチル 3-[(2R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 723.0 (M+H) +
282	45	エチル 3-[(2R)-4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 715.0 (M+H) +
283	45	エチル 3-[(2R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 711.0 (M+H) +

[0383] [表54]

REx	PREx	化学名	Data
284	46	エチル [(3R)-4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]アセテート	MS(ESI+)m/z: 700.0 (M+H) +
285	43	エチル 3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 741.0 (M+H) +
286	43	エチル {[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]オキシ}アセテート	MS(ESI+)m/z: 739.7 (M+H) +
287	43	エチル {[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]オキシ}アセテート	MS(ESI+)m/z: 749.4 (M+H) +

[0384] [表55]

REx	PREx	化学名	Data
288	45	メチル [4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-スルホニル]アセテート	MS(ESI+)m/z: 758.4 (M+H) +
289	46	エチル [(3R)-4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]アセテート	MS(ESI+)m/z: 701.0 (M+H) +
290	46	エチル [(3R)-4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]アセテート	MS(ESI+)m/z: 674.0 (M+H) +
291	46	エチル [(3R)-4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロプロピル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]アセテート	MS(ESI+)m/z: 685.9 (M+H) +

[0385] [表56]

REx	PREx	化学名	Data
292	46	エチル [(3R)-4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[{1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]アセテート	MS(ESI+)m/z: 700.0 (M+H) +
293	45	エチル 3-[(2R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[{1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 737.0 (M+H) +
294	43	エチル 3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[{1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 755.1 (M+H) +
295	43	エチル {[1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[{1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3,3-ジメチルピペラジン-4-イル]オキシ}アセテート	MS(ESI+)m/z: 752.0 (M+H) +

[0386] [表57]

REx	PREx	化学名	Data
296	45	エチル 1-(4-{5-[6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[{1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 676.4 (M+H) +
297	46	エチル 3-[(2R)-4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[{1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 741.0 (M+H) +
298	46	エチル [(3R)-4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[{1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]アセテート	MS(ESI+)m/z: 727.0 (M+H) +
299	43	エチル {[1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[{1-(メトキシメチル)シクロヘキシル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]オキシ}アセテート	MS(ESI+)m/z: 738.0 (M+H) +

[0387] [表58]

REx	PREx	化学名	Data
300	43	エチル { [1- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] ピラジン-2-イル] -4-メチルピペリジン-4-イル] オキシ} アセテート	MS (ESI+) m/z : 738.0 (M+H) +
301	43	エチル { [(1R, 3r, 5S) -8- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] ピラジン-2-イル] -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} アセテート	MS (ESI+) m/z : 764.0 (M+H) +
302	43	エチル { [1- (5- {5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロプロピル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] ピラジン-2-イル] -4-メチルピペリジン-4-イル] オキシ} アセテート	MS (ESI+) m/z : 728.0 (M+H) +
303	43	エチル 1- (4- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] フェニル) ピペリジン-4-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 706.0 (M+H) +

[0388] [表59]

REx	PREx	化学名	Data
304	45	エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 741.0 (M+H) +
305	45	エチル 3-[(2R)-4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 741.0 (M+H) +
306	43	エチル 3-[4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 737.0 (M+H) +
307	46	エチル 1-(5-{5-[4-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 692.9 (M+H) +

[0389] [表60]

REx	PREx	化学名	Data
308	46	エチル 1-(4-{5-[4-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z: 690.9 (M+H) +
309	43	エチル {[1-(5-{5-[5-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]オキシ}アセテート	MS(ESI+)m/z: 723.9 (M+H) +
310	43	エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[5-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 736.9 (M+H) +
311	43	エチル {[(1R, 3s, 5S) -8-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]ピラジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]オキシ}アセテート	MS(ESI+)m/z: 763.9 (M+H) +

[0390] [表61]

REx	PREx	化学名	Data
3 1 2	4 3	エチル 3-[4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[{1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 750.9 (M+H) +
3 1 3	4 9	エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[{1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピリジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 735.9 (M+H) +
3 1 4	4 6	エチル [(3R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[{1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]アセテート	MS(ESI+)m/z: 736.3 (M+H) +
3 1 5	4 6	エチル [(3R)-4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[{1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]アセテート	MS(ESI+)m/z: 740.9 (M+H) +

[0391] [表62]

REx	PREx	化学名	Data
316	43	エチル 3-[4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 754.9 (M+H) +
317	43	エチル 3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 764.9 (M+H) +
318	43	エチル {1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3,3-ジメチルピペラジン-4-イル]オキシ]アセテート	MS(ESI+)m/z: 765.9 (M+H) +
319	43	エチル 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-(エチル{1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 750.9 (M+H) +

[0392] [表63]

REx	PREx	化学名	Data
3 2 0	4 3	エチル { [(1 R, 3 s, 5 S) -8- (5- { 5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} アセテート	MS (ESI+) m/z : 753.5 (M+H) +
3 2 1	4 3	エチル 1- (5- { 5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート	MS (ESI+) m/z : 707.9 (M+H) +
3 2 2	4 3	エチル { [1- (5- { 5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] スルファニル} アセテート	MS (ESI+) m/z : 739.8 (M+H) +
3 2 3	4 3	エチル { [1- (5- { 5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] スルファニル} アセテート	MS (ESI+) m/z : 729.8 (M+H) +

[0393] [表64]

REx	PREx	化学名	Data
3 2 4	4 3	エチル [4-(4-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-イル]アセテート	MS(ESI+)m/z: 711.8 (M+H) +
3 2 5	4 3	エチル [4-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-イル]アセテート	MS(ESI+)m/z: 721.8 (M+H) +
3 2 6	4 3	エチル 3-[4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 698.6 (M+H) +
3 2 7	4 3	エチル [4-(3-クロロ-4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-イル]アセテート	MS(ESI+)m/z: 755.5 (M+H) +

[0394] [表65]

REx	PREx	化学名	Data
3 2 8	4 3	エチル 3-[4-(4-{5-[6-シクロ プロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジ ン-3-イル]}-7-[1-(メトキシメ チル)シクロペンチル]メチル}(メチル)ア ミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジ ン-2-イル}フェノキシ)ピペリジン-1- イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 735.5 (M+H) +
3 2 9	4 3	エチル 3-[(1R,3s,5S)-3-(4- -{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフ ルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7- [1-(メトキシメチル)シクロペンチル] メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4,5-b]ピリジン-2-イル}フェノキ シ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ ン-8-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z: 761.5 (M+H) +
3 3 0	6 1	[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(ト リフルオロメチル)フェニル]}-7-[1- (メトキシメチル)シクロブチル]メチル (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5- b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イ ル)ピペラジン-1-イル]アセトニトリル	MS(ESI+)m/z: 624.9 (M+H) +
3 3 1	6 1	3-[4-(5-{5-[3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[1- (メトキシメチル)シクロブチル]メチル (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5- b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イ ル)ピペラジン-1-イル]プロパンニトリル	MS(ESI+)m/z: 638.9 (M+H) +

[0395] [表66]

Ex	PEx	化学名
1	1	1-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
2	2	1-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
3	3	1-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
4	4	{[1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]オキシ}酢酸
5	5	3-[4-(5-{5-[2-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸
6	6	3-[4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸
7	7	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸

[0396] [表67]

Ex	PEx	化学名
8	8	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸
9	9	1-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]}-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
10	10	[4-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]ピペリジン-1-イル]酢酸
11	11	1-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]}-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 2塩酸塩
12	12	3-[4-フルオロ-4-(6-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]プロパン酸 3塩酸塩
13	13	3-[4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸 2塩酸塩

[0397] [表68]

Ex	PEx	化学名
1 4	1 4	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
1 5	1 5	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]オキシ}酢酸ナトリウム
1 6	1 6	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
1 7	1 7	[4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]酢酸ナトリウム
1 8	1 8	1-(4-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸
1 9	1 9	[4-(6-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]酢酸3塩酸塩

[0398] [表69]

Ex	PEx	化学名
20	20	3-[(3R)-4-(5-{6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル}-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
21	21	1-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸
22	22	[4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-3-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]酢酸ナトリウム
23	23	5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N-メチル-2-{5-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-イル}-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン
24	24	8-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン
25	25	1-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]ピラジン-2-イル)-N-(メタンスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド
26	26	[4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-1-イル]酢酸

[0399] [表70]

Ex	PEx	化学名
27	27	2-[4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸 2塩酸塩
28	28	1-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ベンゾイル)ピペリジン-4-カルボン酸
29	29	{4-[1-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)エチル]ピペラジン-1-イル}酢酸 3塩酸塩
30	9	4-ヒドロキシ-1-(5-{7-[{{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
31	7	8-(4-{7-[{{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-エン-3-カルボン酸
32	4	1-(5-{7-[{{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-5-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
33	7	8-(4-{7-[{{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-5-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-エン-3-カルボン酸

[0400] [表71]

Ex	PEx	化学名
34	1	1-(4-{7-[{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピロリジン-3-カルボン酸
35	9	{4-[4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル}メチル}ピペラジン-1-イル}酢酸
36	10	3-[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸
37	10	[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]酢酸
38	10	4-フルオロ-1-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
39	9	[4-(6-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル]酢酸
40	10	N-[1-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルグリシン

[0401] [表72]

Ex	PEx	化学名
4 1	8	[4-(4-{7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-5-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]フェニル)ピペラジン-1-イル]酢酸
4 2	1	1-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
4 3	2 1	[4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]フェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]酢酸
4 4	7	3-[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]ピラジン-2-イル)-2-オキソピペラジン-1-イル]プロパン酸
4 5	7	3-[4-(5-{5-[2-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸
4 6	1 0	[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]ピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]酢酸
4 7	1 0	3-[(2S)-4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸

[0402] [表73]

Ex	PEx	化学名
48	10	4-[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブタン酸
49	10	N-[1-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]グリシン
50	10	{[1-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}酢酸
51	10	{[1-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]オキシ}酢酸
52	10	N-[1-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]グリシン
53	10	[4-(6-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]酢酸
54	10	[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]酢酸

[0403] [表74]

Ex	PEx	化学名
5 5	1 0	[4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[([1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]酢酸
5 6	1 0	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[([1-(メトキシメチル)シクロプロピル]メチル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸
5 7	9	3-[4-(5-{7-[([1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル)(メチル)アミノ]-5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸
5 8	9	3-[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[([1-(2-メトキシエトキシ)メチル]シクロペンチル]メチル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸
5 9	1 0	{[1-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[([1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]オキシ}酢酸
6 0	1 0	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[([1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸
6 1	1	1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[([1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

[0404] [表75]

Ex	PEx	化学名
6 2	1 0	1- (4- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-カルボン酸
6 3	1 0	1- (4- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-カルボン酸
6 4	1 0	1- (4- {5- [5, 6-ビス (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-カルボン酸
6 5	1	1- (4- {5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-カルボン酸
6 6	1	1- (4- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-カルボン酸
6 7	1	1- (4- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-カルボン酸
6 8	4	1- (4- {5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} -3-フルオロフェニル) ピペリジン-4-カルボン酸

[0405] [表76]

Ex	PEx	化学名
69	1	1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
70	1	1-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
71	1	1-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
72	1	1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
73	1	1-(5-{5-[3-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
74	4	1-(4-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸
75	1	1-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

[0406] [表77]

Ex	PEx	化学名
7 6	1	1-(4-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]}-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロヘキシル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸
7 7	1	1-(5-{5-[5-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
7 8	1	1-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
7 9	1	1-(5-{5-[5-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロヘキシル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
8 0	1	1-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロヘキシル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
8 1	1 0	1-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{{1-(エトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸
8 2	7	1-(4-{7-[{{1-(エトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]}-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸

[0407] [表78]

Ex	PEx	化学名
8 3	7	1-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(エチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
8 4	4	1-(4-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}-3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸
8 5	1 0	1-(4-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}-3-メチルフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸
8 6	8	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸
8 7	1	1-(5-{7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-5-[6-プロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
8 8	1 1	3-[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸 3塩酸塩
8 9	8 9	3-[4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸 2塩酸塩

[0408] [表79]

Ex	PEx	化学名
9 0	8 9	3-[4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸 3塩酸塩
9 1	1 5	3-[4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{{3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
9 2	1 7	3-[4-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{{3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
9 3	1 7	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{{3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
9 4	1 7	{{1-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{{3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル}オキシ}酢酸ナトリウム
9 5	1 4	{{1-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル}オキシ}酢酸ナトリウム
9 6	1 4	3-[4-(5-{5-[5,6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム

[0409] [表80]

Ex	PEx	化学名
97	14	3-[4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]}-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
98	89	3-[4-(4-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸 2塩酸塩
99	15	3-[4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{{3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
100	15	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{{3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
101	17	3-[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロブチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブタン酸ナトリウム
102	17	3-[4-(4-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]}-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
103	17	3-[4-(4-{5-[5,6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム

[0410] [表81]

Ex	PEx	化学名
104	17	3-[(2S)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
105	17	3-[(2S)-4-(5-{5-[5, 6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
106	17	[1-(5-{5-[5, 6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]オキシ]酢酸ナトリウム
107	15	3-[4-(4-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
108	15	3-[(2S)-4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
109	109	3-[(2S)-4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム

[0411] [表82]

Ex	PEx	化学名
110	15	{ [1- (5- {5- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ} 酢酸ナトリウム
111	15	3- [(3R)-4- (5- {5- [5, 6-ビス (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸ナトリウム
112	17	2, 2-ジフルオロ-3- { [1- (5- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] アミノ} プロパン酸ナトリウム
113	17	{ [(3S, 4R)-1- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-フルオロピペリジン-4-イル] アミノ} 酢酸ナトリウム
114	15	3- [4- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブタン酸ナトリウム
115	15	3- [(3R)-4- (5- {5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸ナトリウム

[0412] [表83]

Ex	PEx	化学名
116	15	{ [1-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]オキシ}酢酸ナトリウム
117	15	3-[(3R)-4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
118	17	{[(3S,4R)-1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル](メチル)アミノ}酢酸ナトリウム
119	109	3-[4-(5-{7-[[1-(ブトキシメチル)シクロペンチル]メチル](メチル)アミノ]-5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
120	15	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
121	17	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム

[0413] [表84]

Ex	PEx	化学名
1 2 2	1 7	{ [1 - (5 - {5 - [2 - エトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ} 酢酸ナトリウム
1 2 3	1 5	3 - [(2 R) - 4 - (5 - {5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] プロパン酸ナトリウム
1 2 4	1 5	3 - [(3 R) - 4 - (5 - {5 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [(3 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] プロパン酸ナトリウム
1 2 5	1 7	{ [1 - (5 - {5 - [2 - シクロプロピル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ} 酢酸ナトリウム
1 2 6	1 4	3 - [(3 R) - 4 - (5 - {5 - [2 - エトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] プロパン酸ナトリウム
1 2 7	1 4	3 - [(3 R) - 4 - (5 - {5 - [2 - エトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - [(3 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] プロパン酸ナトリウム

[0414] [表85]

Ex	PEx	化学名
1 2 8	1 4	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
1 2 9	1 4	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
1 3 0	1 4	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
1 3 1	1 4	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
1 3 2	1 4	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
1 3 3	1 4	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム

[0415] [表86]

Ex	PEx	化学名
134	15	[(3R)-4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]酢酸ナトリウム
135	15	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
136	15	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]オキシ}酢酸ナトリウム
137	15	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]オキシ}酢酸ナトリウム
138	109	[4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-スルホン]酢酸ナトリウム
139	15	[(3R)-4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]酢酸ナトリウム

[0416] [表87]

Ex	PEx	化学名
140	15	[(3R)-4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]酢酸ナトリウム
141	15	[(3R)-4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]酢酸ナトリウム
142	15	[(3R)-4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]酢酸ナトリウム
143	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
144	15	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
145	15	{[1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル](メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3,3-ジメチルピペラジン-4-イル]オキシ}酢酸ナトリウム

[0417] [表88]

Ex	PEx	化学名
146	109	1-(4-{5-[6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸ナトリウム
147	15	3-[(2R)-4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
148	15	[(3R)-4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]酢酸ナトリウム
149	15	{{1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロヘキシル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル}オキシ}酢酸ナトリウム
150	15	{{1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロペンチル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル}オキシ}酢酸ナトリウム
151	15	{{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{{1-(メトキシメチル)シクロヘキシル}メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}オキシ}酢酸ナトリウム

[0418] [表89]

Ex	PEx	化学名
1 5 2	1 5	{ [1- (5- {5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -4-メチルピペリジン-4-イル] オキシ} 酢酸ナトリウム
1 5 3	1 5	1- (4- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-カルボン酸ナトリウム
1 5 4	1 4	3- [(3R) -4- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸ナトリウム
1 5 5	1 4	3- [(2R) -4- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -2-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸ナトリウム
1 5 6	1 5	3- [4- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸ナトリウム
1 5 7	1 5	1- (5- {5- [4-シクロプロピル-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸ナトリウム

[0419] [表90]

Ex	PEx	化学名
1 5 8	1 5	1 - (4 - { 5 - [4 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸ナトリウム
1 5 9	1 5	{ [1 - (5 - { 5 - [5 - シクロプロピル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } 酢酸ナトリウム
1 6 0	1 5	3 - [(3 R) - 4 - (5 - { 5 - [5 - シクロプロピル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] プロパン酸ナトリウム
1 6 1	1 5	{ [(1 R, 3 s, 5 S) - 8 - (5 - { 5 - [2 - シクロプロピル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル } (メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } ピラジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] オキシ } 酢酸ナトリウム
1 6 2	1 5	3 - [4 - (5 - { 5 - [2 - シクロプロピル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } ピラジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] プロパン酸ナトリウム
1 6 3	1 0 9	3 - [(3 R) - 4 - (5 - { 5 - [2 - シクロプロピル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] プロパン酸ナトリウム

[0420] [表91]

Ex	PEx	化学名
1 6 4	1 5	[(3R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]酢酸ナトリウム
1 6 5	1 5	[(3R)-4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]酢酸ナトリウム
1 6 6	1 5	3-[4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
1 6 7	1 5	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
1 6 8	1 5	{[1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3,3-ジメチルピペリジン-4-イル]オキシ}酢酸ナトリウム
1 6 9	1 7	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-(エチル{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム

[0421] [表92]

Ex	PEx	化学名
170	17	{ [(1R, 3s, 5S) - 8 - (5 - { 5 - [2-エトキシ-6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} 酢酸ナトリウム
171	10	1 - (5 - { 5 - [6-シクロプロピル-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸
172	17	{ [1 - (5 - { 5 - [2-シクロプロピル-6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] スルファニル} 酢酸ナトリウム
173	17	{ [1 - (5 - { 5 - [2-エトキシ-6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] スルファニル} 酢酸ナトリウム
174	17	[4 - (4 - { 5 - [2-エトキシ-6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェノキシ) ピペリジン-1-イル] 酢酸ナトリウム
175	17	[4 - (4 - { 5 - [6-シクロプロピル-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェノキシ) ピペリジン-1-イル] 酢酸ナトリウム
176	17	3 - [4 - (4 - { 5 - [3-フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェノキシ) ピペリジン-1-イル] プロパン酸ナトリウム

[0422] [表93]

Ex	PEx	化学名
177	17	[4-(3-クロロ-4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]酢酸ナトリウム
178	17	3-[4-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
179	17	3-[(1R,3s,5S)-3-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェノキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロパン酸ナトリウム
180	18	[4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]酢酸
181	18	1-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸
182	18	1-(4-{5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸
183	18	1-(4-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]}-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸

[0423] [表94]

Ex	PEx	化学名
184	18	1-(4-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]}-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸
185	18	1-(4-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]}-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸
186	19	{1-[(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[(1-(メトキシメチル)シクロブチル)メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}酢酸 2塩酸塩
187	19	3-[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[(1-(メトキシメチル)シクロブチル)メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]プロパン酸 3塩酸塩
188	19	3-[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸 3塩酸塩
189	19	3-[4-(6-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[(1-(メトキシメチル)シクロヘキシル)メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸 3塩酸塩
190	19	3-[4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸 3塩酸塩

[0424] [表95]

Ex	PEx	化学名
191	19	3-[4-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸 2塩酸塩
192	19	3-[4-(4-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸 2塩酸塩
193	19	3-[4-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸 2塩酸塩
194	20	3-[4-(5-{5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
195	20	3-[4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
196	20	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
197	20	3-[(3S)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム

[0425] [表96]

Ex	PEx	化学名
198	20	[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]酢酸ナトリウム
199	20	[(3R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]酢酸ナトリウム
200	20	[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]酢酸ナトリウム
201	20	3-[4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
202	20	[(3R)-4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]酢酸ナトリウム
203	20	[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]酢酸ナトリウム

[0426] [表97]

Ex	PEx	化学名
204	20	1-(4-{5-[4-エトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸ナトリウム
205	20	1-(4-{5-[5-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸ナトリウム
206	20	3-[(3R)-4-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
207	20	3-[(3R)-4-(4-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
208	20	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-3-フルオロピリジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸ナトリウム
209	23	5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N-メチル-2-(5-{4-[(1H-テトラゾール-5-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}ピラジン-2-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン

[0427] [表98]

Ex	PEx	化学名
2 1 0	2 3	5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N-メチル-2-(5-{4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}ピラジン-2-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-アミン
2 1 1	2 4	N-{2-[4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル}ピペラジン-1-イル]エチル}メタンスルホン酸アミド
2 1 2	2 6	3-[4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]フェニル}ピペリジン-1-イル]プロパン酸
2 1 3	2 8	[4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]ベンゾイル}ピペラジン-1-イル]酢酸

[0428]

[表99]

Ex	Data
1	MS (ESI+) m/z : 643.9 (M+H) +
2	MS (ESI+) m/z : 669.9 (M+H) +
3	MS (ESI+) m/z : 679.4 (M+H) +
4	MS (ESI+) m/z : 695.9 (M+H) +
5	MS (ESI+) m/z : 698.5 (M+H) +
6	MS (ESI+) m/z : 708.9 (M+H) +
7	MS (ESI+) m/z : 722.8 (M+H) +
8	MS (ESI+) m/z : 752.8 (M+H) +
9	MS (ESI+) m/z : 655.7 (M+H) +
10	MS (ESI+) m/z : 712.1 (M+H) +
11	MS (ESI+) m/z : 655.9 (M+H) + 元素分析値 $C_{32}H_{39}Cl_2F_3N_8O_4 + 0.8H_2O$ として 計算値 (%) C : 51.80 H : 5.52 N : 15.10 実測値 (%) C : 51.83 H : 5.50 N : 14.90
12	MS (ESI+) m/z : 673.3 (M+H) +
13	MS (ESI+) m/z : 684.4 (M+H) + 元素分析値 $C_{33}H_{42}Cl_2F_3N_9O_4 + 2.1H_2O$ として 計算値 (%) C : 49.90 H : 5.86 N : 15.87 実測値 (%) C : 49.79 H : 6.06 N : 15.49
14	MS (ESI+) m/z : 722.9 (M+H) + 元素分析値 $C_{37}H_{45}F_3N_9NaO_3 + 3H_2O$ として 計算値 (%) C : 55.70 H : 6.44 N : 15.80 実測値 (%) C : 55.92 H : 6.82 N : 15.53
15	MS (ESI+) m/z : 726.0 (M+H) + 元素分析値 $C_{36}H_{42}F_3N_8NaO_5 + 4H_2O$ として 計算値 (%) C : 52.81 H : 6.16 N : 13.69 実測値 (%) C : 52.93 H : 5.76 N : 13.70
16	MS (ESI+) m/z : 723.0 (M+H) + 元素分析値 $C_{37}H_{45}F_3N_9NaO_3 + 3H_2O$ として 計算値 (%) C : 55.70 H : 6.44 N : 15.80 実測値 (%) C : 55.33 H : 6.29 N : 15.65

[0429] [表100]

Ex	Data
17	MS (ESI+) m/z : 656.7 (M+H) +
18	MS (ESI+) m/z : 653.9 (M+H) +
19	MS (ESI+) m/z : 657.3 (M+H) + 元素分析値 $C_{33}H_{36}F_4N_6O_4 \cdot 3HCl + 1.2H_2O$ として 計算値 (%) C : 50.32 H : 5.30 N : 10.67 実測値 (%) C : 50.37 H : 5.49 N : 10.56
20	MS (ESI+) m/z : 709.0 (M+H) + 元素分析値 $C_{36}H_{43}F_3N_9NaO_3 + 3.9H_2O$ として 計算値 (%) C : 54.05 H : 6.40 N : 15.76 実測値 (%) C : 53.95 H : 6.15 N : 15.54
21	MS (ESI+) m/z : 614.8 (M+H) +
22	MS (ESI+) m/z : 698.0 (M+H) + 元素分析値 $C_{35}H_{39}F_4N_8NaO_3 + 3.8H_2O$ として 計算値 (%) C : 53.40 H : 5.97 N : 14.24 実測値 (%) C : 53.14 H : 5.66 N : 14.09
23	MS (ESI+) m/z : 652.7 (M+H) +
24	MS (ESI+) m/z : 651.3 (M+H) +
25	MS (ESI+) m/z : 756.7 (M+H) +
26	MS (ESI+) m/z : 640.3 (M+H) +
27	MS (ESI+) m/z : 655.3 (M+H) +
28	MS (ESI+) m/z : 654.7 (M+H) +
29	MS (ESI+) m/z : 669.4 (M+H) +
30	MS (ESI+) m/z : 626.3 (M+H) +
31	MS (ESI+) m/z : 663.3 (M+H) +
32	MS (ESI+) m/z : 640.8 (M+H) +
33	MS (ESI+) m/z : 664.8 (M+H) +
34	MS (ESI+) m/z : 594.5 (M+H) +
35	MS (ESI+) m/z : 655.3 (M+H) +
36	MS (ESI+) m/z : 657.3 (M+H) +
37	MS (ESI+) m/z : 643.8 (M+H) +
38	MS (ESI+) m/z : 646.7 (M+H) +

[0430] [表101]

Ex	Data
39	MS (ESI+) m/z : 642.8 (M+H) +
40	MS (ESI+) m/z : 669.9 (M+H) +
41	MS (ESI+) m/z : 624.8 (M+H) +
42	MS (ESI+) m/z : 655.8 (M+H) +
43	MS (ESI+) m/z : 656.3 (M+H) +
44	MS (ESI+) m/z : 671.3 (M+H) +
45	MS (ESI+) m/z : 684.8 (M+H) +
46	MS (ESI+) m/z : 657.9 (M+H) +
47	MS (ESI+) m/z : 671.6 (M+H) +
48	MS (ESI+) m/z : 671.9 (M+H) +
49	MS (ESI+) m/z : 657.8 (M+H) +
50	MS (ESI+) m/z : 656.4 (M+H) +
51	MS (ESI+) m/z : 685.3 (M+H) +
52	MS (ESI+) m/z : 655.4 (M+H) +
53	MS (ESI+) m/z : 656.9 (M+H) +
54	MS (ESI+) m/z : 645.9 (M+H) +
55	MS (ESI+) m/z : 694.9 (M+H) +
56	MS (ESI+) m/z : 698.9 (M+H) +
57	MS (ESI+) m/z : 685.4 (M+H) +
58	MS (ESI+) m/z : 715.5 (M+H) +
59	MS (ESI+) m/z : 695.4 (M+H) +
60	MS (ESI+) m/z : 708.9 (M+H) +
61	MS (ESI+) m/z : 685.9 (M+H) +
62	MS (ESI+) m/z : 637.9 (M+H) +
63	MS (ESI+) m/z : 663.9 (M+H) +
64	MS (ESI+) m/z : 691.9 (M+H) +
65	MS (ESI+) m/z : 667.9 (M+H) +
66	MS (ESI+) m/z : 649.9 (M+H) +
67	MS (ESI+) m/z : 663.9 (M+H) +
68	MS (ESI+) m/z : 685.9 (M+H) +

[0431] [表102]

Ex	Data
69	MS (ESI+) m/z : 651.9 (M+H) +
70	MS (ESI+) m/z : 669.9 (M+H) +
71	MS (ESI+) m/z : 643.9 (M+H) +
72	MS (ESI+) m/z : 639.9 (M+H) +
73	MS (ESI+) m/z : 668.8 (M+H) +
74	MS (ESI+) m/z : 685.8 (M+H) +
75	MS (ESI+) m/z : 683.8 (M+H) +
76	MS (ESI+) m/z : 681.8 (M+H) +
77	MS (ESI+) m/z : 651.8 (M+H) +
78	MS (ESI+) m/z : 665.8 (M+H) +
79	MS (ESI+) m/z : 679.8 (M+H) +
80	MS (ESI+) m/z : 683.8 (M+H) +
81	MS (ESI+) m/z : 677.9 (M+H) +
82	MS (ESI+) m/z : 681.6 (M+H) +
83	MS (ESI+) m/z : 693.8 (M+H) +
84	MS (ESI+) m/z : 671.8 (M+H) +
85	MS (ESI+) m/z : 667.8 (M+H) +
86	MS (ESI+) m/z : 753.2 (M+H) +
87	MS (ESI+) m/z : 653.9 (M+H) +
88	MS (ESI+) m/z : 671.6 (M+H) +
89	MS (ESI+) m/z : 698.9 (M+H) + 元素分析値 $C_{34}H_{44}Cl_2F_3N_9O_4 + 3.5H_2O$ として 計算値 (%) C : 48.98 H : 6.17 N : 15.12 実測値 (%) C : 48.74 H : 5.86 N : 14.94
90	MS (ESI+) m/z : 671.3 (M+H) + 元素分析値 $C_{33}H_{41}Cl_3F_4N_8O_3 + 0.5H_2O$ として 計算値 (%) C : 50.23 H : 5.37 N : 14.20 実測値 (%) C : 49.98 H : 5.72 N : 13.94

[0432] [表103]

Ex	Data
9 1	MS (ESI+) m/z : 668.9 (M+H) + 元素分析値 $C_{33}H_{39}F_3N_9NaO_3 + 3.5H_2O$ として 計算値 (%) C : 52.65 H : 6.16 N : 16.75 実測値 (%) C : 52.60 H : 6.18 N : 16.54
9 2	MS (ESI+) m/z : 667.0 (M+H) +
9 3	MS (ESI+) m/z : 683.0 (M+H) +
9 4	MS (ESI+) m/z : 669.9 (M+H) +
9 5	MS (ESI+) m/z : 699.9 (M+H) +
9 6	MS (ESI+) m/z : 722.9 (M+H) +
9 7	MS (ESI+) m/z : 694.9 (M+H) +
9 8	MS (ESI+) m/z : 669.9 (M+H) + 元素分析値 $C_{35}H_{42}Cl_2F_4N_6O_3 + 0.5H_2O$ として 計算値 (%) C : 56.00 H : 5.77 N : 11.20 実測値 (%) C : 55.92 H : 5.57 N : 11.15
9 9	MS (ESI+) m/z : 672.9 (M+H) +
1 0 0	MS (ESI+) m/z : 682.9 (M+H) +
1 0 1	MS (ESI+) m/z : 671.9 (M+H) +
1 0 2	MS (ESI+) m/z : 693.0 (M+H) +
1 0 3	MS (ESI+) m/z : 720.9 (M+H) +
1 0 4	MS (ESI+) m/z : 709.0 (M+H) +
1 0 5	MS (ESI+) m/z : 736.9 (M+H) +
1 0 6	MS (ESI+) m/z : 723.9 (M+H) +
1 0 7	MS (ESI+) m/z : 670.3 (M+H) +
1 0 8	MS (ESI+) m/z : 659.9 (M+H) +
1 0 9	MS (ESI+) m/z : 671.9 (M+H) +
1 1 0	MS (ESI+) m/z : 672.9 (M+H) +
1 1 1	MS (ESI+) m/z : 736.9 (M+H) +
1 1 2	MS (ESI+) m/z : 707.9 (M+H) +
1 1 3	MS (ESI+) m/z : 713.0 (M+H) +
1 1 4	MS (ESI+) m/z : 695.0 (M+H) +

[0433] [表104]

Ex	Data
115	MS (ESI+) m/z : 698.9 (M+H) + 元素分析値 $C_{34}H_{41}F_3N_9NaO_4 + 2.5H_2O$ として 計算値 (%) C : 53.40 H : 6.06 N : 16.48 実測値 (%) C : 53.34 H : 6.30 N : 16.33
116	MS (ESI+) m/z : 673.9 (M+H) + 元素分析値 $C_{32}H_{38}F_3N_8NaO_5 + 3.5H_2O$ として 計算値 (%) C : 50.72 H : 5.99 N : 14.79 実測値 (%) C : 50.72 H : 5.85 N : 14.65
117	MS (ESI+) m/z : 685.9 (M+H) +
118	MS (ESI+) m/z : 727.0 (M+H) +
119	MS (ESI+) m/z : 714.0 (M+H) + 元素分析値 $C_{36}H_{43}F_4N_8NaO_3 + 4.5H_2O$ として 計算値 (%) C : 53.00 H : 6.42 N : 13.74 実測値 (%) C : 52.66 H : 6.27 N : 13.64
120	MS (ESI+) m/z : 701.0 (M+H) +
121	MS (ESI+) m/z : 749.9 (M+H) +
122	MS (ESI+) m/z : 699.9 (M+H) +
123	MS (ESI+) m/z : 708.9 (M+H) + 元素分析値 $C_{36}H_{43}F_3N_9NaO_3 + 2.8H_2O$ として 計算値 (%) C : 55.42 H : 6.28 N : 16.16 実測値 (%) C : 55.41 H : 6.59 N : 16.17
124	MS (ESI+) m/z : 659.9 (M+H) + 元素分析値 $C_{32}H_{37}F_4N_8NaO_3 + 5H_2O$ として 計算値 (%) C : 49.87 H : 6.15 N : 14.54 実測値 (%) C : 49.52 H : 5.76 N : 14.43
125	MS (ESI+) m/z : 682.0 (M+H) +
126	MS (ESI+) m/z : 699.0 (M+H) +
127	MS (ESI+) m/z : 687.0 (M+H) +
128	MS (ESI+) m/z : 695.0 (M+H) +
129	MS (ESI+) m/z : 683.0 (M+H) +
130	MS (ESI+) m/z : 699.0 (M+H) +

[0434] [表105]

Ex	Data
131	MS (ESI+) m/z : 695.0 (M+H) +
132	MS (ESI+) m/z : 687.0 (M+H) +
133	MS (ESI+) m/z : 683.0 (M+H) +
134	MS (ESI+) m/z : 672.4 (M+H) + 元素分析値 $C_{32}H_{39}F_3N_9NaO_4 + 4.5H_2O$ として 計算値 (%) C : 49.61 H : 6.25 N : 16.27 実測値 (%) C : 49.52 H : 5.89 N : 16.28
135	MS (ESI+) m/z : 713.0 (M+H) +
136	MS (ESI+) m/z : 712.0 (M+H) +
137	MS (ESI+) m/z : 722.0 (M+H) +
138	MS (ESI+) m/z : 744.5 (M+H) + 元素分析値 $C_{34}H_{39}F_3N_9NaO_5S + 3H_2O$ として 計算値 (%) C : 49.81 H : 5.53 N : 15.38 実測値 (%) C : 49.66 H : 5.39 N : 15.30
139	MS (ESI+) m/z : 673.0 (M+H) +
140	MS (ESI+) m/z : 645.9 (M+H) +
141	MS (ESI+) m/z : 657.9 (M+H) +
142	MS (ESI+) m/z : 671.9 (M+H) +
143	MS (ESI+) m/z : 709.0 (M+H) +
144	MS (ESI+) m/z : 727.0 (M+H) +
145	MS (ESI+) m/z : 724.0 (M+H) +
146	MS (ESI+) m/z : 648.9 (M+H) +
147	MS (ESI+) m/z : 713.0 (M+H) +
148	MS (ESI+) m/z : 699.0 (M+H) +
149	MS (ESI+) m/z : 709.8 (M+H) +
150	MS (ESI+) m/z : 709.8 (M+H) +
151	MS (ESI+) m/z : 736.0 (M+H) +
152	MS (ESI+) m/z : 700.0 (M+H) +
153	MS (ESI+) m/z : 677.9 (M+H) +
154	MS (ESI+) m/z : 712.9 (M+H) +

[0435] [表106]

Ex	Data
155	MS (ESI+) m/z : 712.8 (M+H) +
156	MS (ESI+) m/z : 708.9 (M+H) +
157	MS (ESI+) m/z : 664.8 (M+H) +
158	MS (ESI+) m/z : 662.8 (M+H) +
159	MS (ESI+) m/z : 695.8 (M+H) +
160	MS (ESI+) m/z : 708.9 (M+H) +
161	MS (ESI+) m/z : 735.8 (M+H) +
162	MS (ESI+) m/z : 722.8 (M+H) +
163	MS (ESI+) m/z : 707.9 (M+H) + 元素分析値 $C_{37}H_{44}F_3N_8NaO_3 + 3.4H_2O$ として 計算値 (%) C : 56.25 H : 6.48 N : 14.18 実測値 (%) C : 56.10 H : 6.10 N : 13.96
164	MS (ESI+) m/z : 708.8 (M+H) +
165	MS (ESI+) m/z : 712.9 (M+H) +
166	MS (ESI+) m/z : 726.9 (M+H) +
167	MS (ESI+) m/z : 736.8 (M+H) +
168	MS (ESI+) m/z : 737.8 (M+H) +
169	MS (ESI+) m/z : 722.9 (M+H) +
170	MS (ESI+) m/z : 725.9 (M+H) +
171	MS (ESI+) m/z : 679.8 (M+H) +
172	MS (ESI+) m/z : 711.8 (M+H) +
173	MS (ESI+) m/z : 701.7 (M+H) +
174	MS (ESI+) m/z : 683.6 (M+H) +
175	MS (ESI+) m/z : 693.9 (M+H) +
176	MS (ESI+) m/z : 670.5 (M+H) +
177	MS (ESI+) m/z : 727.5 (M+H) +
178	MS (ESI+) m/z : 707.5 (M+H) +
179	MS (ESI+) m/z : 733.5 (M+H) +
180	MS (ESI+) m/z : 641.3 (M+H) +
181	MS (ESI+) m/z : 649.9 (M+H) +

[0436] [表107]

Ex	Data
182	MS (ESI+) m/z : 690. 9 (M+H) +
183	MS (ESI+) m/z : 668. 9 (M+H) +
184	MS (ESI+) m/z : 637. 9 (M+H) +
185	MS (ESI+) m/z : 641. 9 (M+H) +
186	MS (ESI+) m/z : 654. 3 (M+H) +
187	MS (ESI+) m/z : 671. 3 (M+H) +
188	MS (ESI+) m/z : 645. 5 (M+H) +
189	MS (ESI+) m/z : 684. 9 (M+H) +
190	MS (ESI+) m/z : 694. 9 (M+H) +
191	MS (ESI+) m/z : 693. 0 (M+H) + 元素分析値 $C_{37}H_{44}F_3N_7O_3 \cdot 2HCl + 2.6H_2O$ として 計算値 (%) C : 54. 67 H : 6. 36 N : 12. 08 実測値 (%) C : 54. 77 H : 6. 47 N : 11. 96
192	MS (ESI+) m/z : 711. 0 (M+H) + 元素分析値 $C_{37}H_{46}F_3N_7O_4 \cdot 2HCl + 2.7H_2O$ として 計算値 (%) C : 53. 45 H : 6. 47 N : 11. 79 実測値 (%) C : 53. 48 H : 6. 40 N : 11. 74
193	MS (ESI+) m/z : 707. 0 (M+H) + 元素分析値 $C_{38}H_{46}F_3N_7O_3 \cdot 2HCl + 2.5H_2O$ として 計算値 (%) C : 55. 40 H : 6. 49 N : 11. 90 実測値 (%) C : 55. 34 H : 6. 34 N : 11. 79
194	MS (ESI+) m/z : 722. 0 (M+H) +
195	MS (ESI+) m/z : 680. 9 (M+H) + 元素分析値 $C_{34}H_{39}F_3N_9NaO_3 + 2.3H_2O$ として 計算値 (%) C : 54. 95 H : 5. 91 N : 16. 96 実測値 (%) C : 55. 29 H : 6. 27 N : 16. 82
196	MS (ESI+) m/z : 695. 0 (M+H) + 元素分析値 $C_{35}H_{41}F_3N_9NaO_3 + 2.6H_2O$ として 計算値 (%) C : 55. 13 H : 6. 11 N : 16. 53 実測値 (%) C : 55. 42 H : 6. 41 N : 16. 32

[0437] [表108]

Ex	Data
197	MS (ESI+) m/z : 694.9 (M+H) +
198	MS (ESI+) m/z : 709.0 (M+H) + 元素分析値 $C_{36}H_{43}F_3N_9NaO_3 + 4.1H_2O$ として 計算値 (%) C : 53.80 H : 6.42 N : 15.69 実測値 (%) C : 53.50 H : 6.03 N : 15.47
199	MS (ESI+) m/z : 680.9 (M+H) + 元素分析値 $C_{34}H_{39}F_3N_9NaO_3 + 3.6H_2O$ として 計算値 (%) C : 53.27 H : 6.08 N : 16.45 実測値 (%) C : 53.08 H : 5.82 N : 16.20
200	MS (ESI+) m/z : 680.9 (M+H) + 元素分析値 $C_{34}H_{39}F_3N_9NaO_3 + 4.1H_2O$ として 計算値 (%) C : 52.65 H : 6.13 N : 16.25 実測値 (%) C : 52.31 H : 5.80 N : 16.09
201	MS (ESI+) m/z : 712.0 (M+H) + 元素分析値 $C_{36}H_{41}F_4N_8NaO_3 + 4.2H_2O$ として 計算値 (%) C : 53.49 H : 6.16 N : 13.86 実測値 (%) C : 53.25 H : 5.89 N : 13.70
202	MS (ESI+) m/z : 684.4 (M+H) + 元素分析値 $C_{33}H_{39}F_3N_9NaO_4 + 5H_2O$ として 計算値 (%) C : 49.81 H : 6.21 N : 15.84 実測値 (%) C : 49.96 H : 5.82 N : 15.92
203	MS (ESI+) m/z : 709.0 (M+H) + 元素分析値 $C_{36}H_{43}F_3N_9NaO_3 + 3.6H_2O$ として 計算値 (%) C : 54.29 H : 6.12 N : 15.80 実測値 (%) C : 54.41 H : 6.37 N : 15.86
204	MS (ESI+) m/z : 666.8 (M+H) +
205	MS (ESI+) m/z : 677.9 (M+H) +
206	MS (ESI+) m/z : 720.9 (M+H) + 元素分析値 $C_{39}H_{47}F_3N_7NaO_3 + 3.7H_2O$ として 計算値 (%) C : 57.94 H : 6.78 N : 12.13 実測値 (%) C : 57.95 H : 6.74 N : 12.00

[0438] [表109]

Ex	Data
207	MS (ESI+) m/z : 724.9 (M+H) + 元素分析値 $C_{37}H_{45}F_3N_7NaO_3 + 4H_2O$ として 計算値 (%) C : 56.70 H : 6.54 N : 12.07 実測値 (%) C : 56.41 H : 6.78 N : 12.45
208	MS (ESI+) m/z : 725.8 (M+H) + 元素分析値 $C_{37}H_{43}F_4N_8NaO_3 + 3.5H_2O$ として 計算値 (%) C : 54.88 H : 6.22 N : 13.84 実測値 (%) C : 54.80 H : 6.06 N : 13.68
209	MS (ESI+) m/z : 667.9 (M+H) +
210	MS (ESI+) m/z : 681.9 (M+H) +
211	MS (ESI+) m/z : 743.9 (M+H) +
212	MS (ESI+) m/z : 654.4 (M+H) +
213	MS (ESI+) m/z : 669.3 (M+H) +

[0439] 以下に、本発明に用いられる化合物の生物試験例を示す。

[0440] 各実施例の化合物の薬理活性を以下の試験により調べた。なお、以下の説明で、各実施例の化合物を各「被験化合物」という場合がある。

[0441] <試験例1 : M3 PAM活性の評価>

ヒトムスカリンM3受容体遺伝子 (GenBank登録番号 : NM_000740.2) を導入してM3受容体を安定発現したCHO-K1細胞 (以下、「M3R発現細胞」と称する場合がある) を37℃、5%CO₂の条件下で増殖用培地を用いて継代培養した。増殖用培地として、最終濃度10%の非働化ウシ胎児血清 (Cat. No. 172012、Sigma社製)、最終濃度2 mMのGlutaMAX (登録商標) (Cat. No. 35050、GIBCO社製)、最終濃度20 U/mLのペニシリン及び20 μg/

mLのストレプトマイシン（ペニシリן-ストレプトマイシン混合溶液、Cat. No. 26253-84、ナカライテスク株式会社製）、最終濃度0.2 mg/mLのG418（Cat. No. 16513-26、ナカライテスク株式会社製）を含むalpha Modified Eagle Minimum Essential Medium (α -MEM、D8042、Sigma社製）を用いた。

- [0442] 細胞内 Ca^{2+} 濃度の測定の前日に、増殖用培地にM3R発現細胞を懸濁し、40,000個/ウェルとなるように黒色透明底の96ウェルプレート（Cat. No. 215006、Corvair Sciences社製）に播種した。96ウェルプレートに播種したM3R発現細胞を37℃、5%CO₂の条件下で一晩培養した。
- [0443] カルシウム測定アッセイキット（Screen Quest Fluor-8 Medium Removal Calcium Assay Kit、Cat. No. 36309、AAT Bioquest社製）を用いて、添付説明書に準じてM3R発現細胞内の Ca^{2+} 濃度を測定した。測定日に増殖用培地を除去し、96ウェルプレートに100 μ L/ウェルのローディングバッファーを加え、37℃、5%CO₂条件下で30分間培養した後に、室温で30分間静置した。これにより、可視光励起のカルシウム指示薬（Fluor-8（登録商標）、AAT Bioquest社製）をM3R発現細胞に負荷した。ローディングバッファーとして、カルシウム指示薬を含む緩衝液を用いた。緩衝液として、最終濃度20 mMのHEPES（Cat. No. 340-01371、株式会社同仁化学研究所製）及び最終濃度2.5 mMのprobenecid（165-15472、和光純薬株式会社製）を含むpH7.4のハンス平衡塩類溶液（HBSS緩衝液）を用いた。なお、ハンス平衡塩類溶液は10×HBSS（Cat. No. 14065-056、GIBCO社製）を超純水で10倍希釈して調製した。
- [0444] その後、96ウェルプレートを蛍光スクリーニングシステム（FLIPR TETRA（登録商標）、Molecular Devices社製）の

中に移し、被験化合物による細胞内 Ca^{2+} 濃度依存性の蛍光強度を測定した。なお、蛍光強度の測定において、励起波長を $470-495\text{ nm}$ とし、蛍光波長を $515-575\text{ nm}$ とした。

[0445] 96 ウェルプレートに被験化合物を含む媒体又は媒体のみを添加し、2 分間蛍光強度を測定した。媒体として HBS S 緩衝液を用いた。なお、被験化合物はジメチルスルホキシドに溶解させた後に HBS S 緩衝液に加えた。この時、ジメチルスルホキシドの最終濃度を 2.5 % にした。また、被験化合物の最終濃度を $0-30\text{ }\mu\text{M}$ の範囲で可変した。その後、最大活性の約 20 % の作用を与える EC_{20} (20 % Effective Concentration) のアセチルコリンを添加し、蛍光強度を 1 分間測定した。この時、 EC_{20} は約 $10-30\text{ nM}$ の範囲であった。

[0446] 被験化合物に替えて HBS S 緩衝液のみを添加して最終濃度 $100\text{ }\mu\text{M}$ のアセチルコリンを添加した場合の蛍光強度 L_b を 100 % とし、 EC_{20} のアセチルコリン存在下で被験化合物に替えて HBS S 緩衝液のみを添加した場合の蛍光強度 L_a を 0 % とした。また、被験化合物を添加した場合の蛍光強度を L_c とし、被験化合物による蛍光強度の増強率 G_r (単位: %) を下記の式 (1) により算出した。増強率 G_r に基づいて被験化合物の M3 PAM 活性を評価した。

[0447]
$$G_r = 100 \times (L_c - L_a) / (L_b - L_a) \cdots (1)$$

[0448] 被験化合物の各濃度における増強率 G_r に基づいて統計プログラム (SAS システム、SAS Institute Japan) を用いて、ロジスティック式より増強率 G_r の EC_{50} (50 % Effective Concentration) を推定した。本試験の結果を表 110 ~ 表 115 に示す。増強率 G_r の EC_{50} が低いほど M3 PAM 活性が高いと判断した。

[0449]

[表110]

被験化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)	被験化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)
1	2.14	21	3.67
2	2.59	22	1.39
3	3.04	23	5.73
4	0.288	24	7.42
5	2.83	25	3.48
6	1.40	26	0.566
7	0.923	27	1.52
8	4.92	28	9.98
9	3.06	29	3.01
10	4.58	30	2.39
11	2.66	31	1.85
12	2.86	32	6.67
13	0.500	33	5.23
14	2.17	34	9.42
15	0.557	35	1.46
16	2.07	36	1.24
17	4.58	37	0.930
18	5.24	38	0.690
19	4.74	39	1.00
20	2.33	40	1.03

[0450] [表111]

被験化合物 (実施例番号)	E C ₅₀ (nM)	被験化合物 (実施例番号)	E C ₅₀ (nM)
4 1	4. 9 9	6 1	3. 3 5
4 2	0. 9 4 9	6 2	4. 2 2
4 3	1. 7 0	6 3	3. 4 5
4 4	2. 6 4	6 4	3. 6 3
4 5	8. 1 3	6 5	2. 8 6
4 6	4. 4 0	6 6	3. 1 7
4 7	2. 2 5	6 7	2. 8 1
4 8	4. 8 6	6 8	1. 9 6
4 9	1. 4 4	6 9	2. 1 0
5 0	1. 5 4	7 0	1. 6 8
5 1	0. 5 3 8	7 1	1. 8 9
5 2	1. 4 2	7 2	1. 2 7
5 3	2. 9 7	7 3	6. 3 6
5 4	5. 3 6	7 4	5. 5 8
5 5	0. 4 2 5	7 5	7. 2 3
5 6	1. 0 2	7 6	8. 6 3
5 7	1. 1 1	7 7	4. 8 6
5 8	2. 5 4	7 8	2. 4 3
5 9	0. 4 9 8	7 9	4. 3 3
6 0	0. 4 1 4	8 0	4. 1 8

[0451] [表112]

被験化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)	被験化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)
81	4.68	101	2.70
82	9.98	102	0.581
83	7.91	103	0.582
84	4.82	104	0.605
85	7.00	105	0.935
86	1.55	106	0.140
87	4.27	107	0.489
88	2.00	108	1.04
89	0.879	109	1.59
90	2.05	110	0.761
91	0.279	111	1.93
92	0.552	112	6.51
93	0.596	113	0.444
94	0.409	114	1.48
95	0.266	115	2.46
96	0.466	116	0.417
97	0.283	117	2.67
98	1.45	118	0.871
99	0.415	119	2.08
100	0.379	120	0.558

[0452] [表113]

被験化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)	被験化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)
121	1.98	141	2.00
122	0.585	142	3.63
123	0.784	143	0.784
124	2.25	144	1.38
125	0.695	145	3.14
126	1.99	146	4.77
127	4.23	147	0.331
128	1.58	148	0.648
129	2.52	149	0.310
130	1.57	150	1.21
131	1.37	151	6.81
132	1.31	152	1.43
133	1.14	153	4.87
134	0.503	154	2.86
135	0.391	155	0.768
136	1.92	156	0.376
137	1.98	157	2.78
138	0.548	158	9.08
139	0.248	159	1.12
140	1.61	160	4.93

[0453] [表114]

被験化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)	被験化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)
161	1.48	181	2.43
162	2.77	182	1.57
163	3.55	183	1.61
164	4.22	184	2.35
165	1.73	185	2.26
166	1.11	186	9.64
167	2.64	187	4.96
168	4.72	188	3.62
169	5.25	189	1.49
170	2.10	190	0.168
171	6.39	191	0.269
172	4.52	192	0.912
173	3.78	193	0.826
174	3.41	194	0.703
175	0.617	195	0.422
176	3.09	196	0.563
177	1.68	197	1.06
178	1.75	198	0.820
179	0.761	199	0.966
180	0.381	200	0.694

[0454] [表115]

被験化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)	被験化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)
201	5.26	208	9.35
202	1.57	209	4.65
203	1.13	210	2.19
204	9.56	211	3.64
205	9.98	212	0.846
206	2.66	213	4.74
207	4.14		

[0455] 表110～表115に示すように、被験化合物はいずれも高いM3 PAM活性を示すことがわかった。

[0456] なお、アセチルコリン非存在下で被験化合物単独の添加では蛍光強度は上昇しなかった。これにより、被験化合物はM3受容体アゴニスト活性を示さないことがわかった。

[0457] <試験例2：麻酔ラット骨盤神経電気刺激誘発膀胱内圧上昇における作用>
In vivoにおける神経刺激依存的な膀胱収縮の作用として、ラットを用いた骨盤神経電気刺激誘発膀胱内圧上昇に対する被験化合物の作用を以下の方法で測定した。

[0458] SD系雌性ラット（日本エスエルシー株式会社）に対して、1200 mg/kgのウレタン（和光純薬工業株式会社製）を皮下投与して麻酔し、その後ラットの下腹部を正中線にて切開した。両側の尿管を結紮切断した後、膀胱内圧測定用のカニューレ（PE-60、BECTON DICKINSON社製）を外尿道口より膀胱内に挿入し、縫合糸により固定した。膀胱内

に挿入したカニユーレを介して約200 μ Lの生理食塩水を注入した後、他方を圧力トランスデューサーに接続して膀胱内圧を測定した。

- [0459] 実体顕微鏡観察下にラットの膀胱近傍の骨盤神経を剥離して神経刺激用電極(K2-14015M-PT、株式会社ブレインサイエンス・イデア製)を留置した。ラットの腹腔内には流動パラフィン(26114-75、ナカライテスク株式会社製)を満たした。術後安定期間をおいた後、電気刺激装置(SEN-7203、日本光電工業株式会社製)を用いて骨盤神経を電気刺激して膀胱内圧上昇を惹起させた。この時、刺激頻度を8 Hz、パルス幅を0.3 m秒、刺激時間を10秒間とした。電気刺激装置において、膀胱内圧の上昇幅が10 V刺激時の約50~70%になるように電圧を調整した。
- [0460] その後、10分間隔の電気刺激を繰り返し、電気刺激による膀胱内圧上昇が3回以上安定した後に、被験化合物(投与量 0.3 mg/kg)、ジスチグミン臭化物(投与量 0.03、0.1 mg/kg)又は媒体を大腿静脈に留置したカテーテルを介して1.0 mL/kgで単回静脈内投与し、被験化合物の膀胱内圧上昇に対する作用を1時間測定した。媒体として生理食塩水を用い、被験化合物はジメチルスルホキシドに溶解させた後に媒体に加えた。この時、ジメチルスルホキシドの最終濃度を10%とした。
- [0461] 反応データ(膀胱内圧)をデータ収集・解析システム(PowerLab(登録商標)、ADInstruments社製)を介してパーソナルコンピュータに取り込み、解析用ソフト(LabChart(登録商標)、ADInstruments社製)にて解析した。各電気刺激に対して膀胱内圧上昇のAUC(膀胱内圧の推移の曲線下面積)を算出し、被験化合物投与前の値(AUC)に対する変化率Rc(単位:%)を下記の式(2)により算出した。式(2)において、Abは被験化合物投与前のAUCを示し、Aaは被験化合物投与後のAUCを示す。そして、被験化合物投与後1時間の間での最大作用(最大の変化率Rc)を被験化合物の作用とした。変化率Rcが大きいほど、膀胱収縮力を増強する作用が大きく膀胱内圧上昇作用が大きい。本試験の結果を表116に示す。

[0462] $R_c = 100 \times (A_a - A_b) / A_b \cdots (2)$

[0463]

[表116]

被験化合物（実施例番号）	変化率（％）
1	325.6
2	330.7
3	311.0
4	122.8
6	570.8
7	608.5
8	374.0
10	82.6
11	270.4
14	400.0
15	275.9
16	182.5
20	249.3
37	91.2
38	98.1
42	119.1
68	133.1

[0464] 被験化合物はいずれも膀胱収縮力増強作用を示した。なお、ジスチグミン臭化物も膀胱収縮力増強作用を示したが、0.1 mg/kgでニコチン性の副作用（繊維束攣縮）が観察された。

[0465] また、本試験にて評価した被験化合物はいずれもラットに電気刺激を与えない状態では膀胱内圧上昇を惹起しなかった。これにより、被験化合物単独では膀胱内圧上昇作用を示さないことが確認された。

- [0466] 以上より、表 1 1 6 に記載の被験化合物は、ラットにおいて、被験化合物単独では膀胱内圧上昇作用を示さないが、骨盤神経電気刺激誘発膀胱内圧上昇を増強する作用を有することが確認された。
- [0467] 上記のように、被験化合物は、*in vitro*において、M3 PAM活性を有することが確認された。また、被験化合物は、*in vivo*においても神経刺激依存的に膀胱内圧上昇を増強することが確認された。
- [0468] さらに、被験化合物は単独ではM3受容体に対するアゴニスト作用を示さず神経刺激依存的な膀胱収縮増強作用を有する。これにより、M3 PAM活性を有する被験化合物はより生理的な条件の下でM3受容体のシグナルレベルを増強でき、M3受容体に関与する疾患に対する治療上有望であることが期待される。また、被験化合物は、既存の薬剤（例えばジスチグミン臭化物）に報告されるコリン作動性由来の副作用（コリン作動性クリーゼ）を回避できる可能性があり、より安全性に優れた治療薬となり得る。
- [0469] <試験例 3：ラット腰部脊柱管狭窄症モデルにおける作用>
8週齢のSD系雌性ラット（日本クレア株式会社）に対して、40 mg/kgのケタミン（ケタール（登録商標）、第一三共株式会社製）及び5 mg/kgのキシラジン（セラクター（登録商標）、バイエル薬品株式会社製）の混合麻酔を腹腔内投与し、ラットを麻酔する。麻酔下でラットの背部を切開し、第5腰椎弓及び第6腰椎弓を露出させる。
- [0470] 第5腰椎弓に直径約1.5 mmの穴を穿孔し、シリコーンゴム（株式会社コクゴ製）の小片を第5腰椎と第6腰椎との間の硬膜外腔に挿入する。これにより、ラットの馬尾神経を圧迫する。馬尾神経を圧迫したラットを以下、処置ラットという場合がある。なお、小片は縦3.5 mm、横5.0 mm、厚み0.5 mmに形成する。小片の挿入後に切開部分を縫合して切開部分を閉じる。その後に、処置ラットに抗生物質（注射用ピクシリン、1匹につき100 mg、明治製菓株式会社製）を全身投与する。
- [0471] 馬尾神経圧迫処置2週間後に、処置ラットに対して一定量の注射用水（以下、「水」という）を経口投与にて負荷した後に、処置ラットを代謝ケージ

(株式会社夏目製作所製)に入れ、水負荷開始から6時間内の排尿量を測定する。水負荷の1時間前に0.5%メチルセルロース水溶液(媒体)に溶解した被験化合物、ジスチグミン臭化物又は媒体のみを処置ラットに単回経口投与する。排尿量を電子天秤(GX-200、株式会社エー・アンド・デイ製)により測定し、データ収集・解析システム(PowerLab(登録商標)、ADInstruments社製)を介してパーソナルコンピュータに取り込み、解析用ソフト(LabChart(登録商標)、ADInstruments社製)にて解析する。なお、代謝ケージの大きさは幅230mm、長さ220mm、高さ150mmとする。

[0472] 水負荷後6時間までの総排尿量を評価する。さらに、水負荷開始の6時間後に処置ラットを代謝ケージから出し、処置ラットの下腹部を指で押すことで指圧排尿を行い、残尿量を測定する。

[0473] 試験例1及び試験例2に記載のとおり、本発明化合物は、M3 PAM活性を示し、*in vivo*モデルに対して有効であることから、例えば、低活動膀胱、低緊張性膀胱、無収縮膀胱、排尿筋低活動及び神経因性膀胱における排尿障害や蓄尿障害の予防剤又は治療剤として有用である。

[0474] 製剤例1

錠剤(内服錠)

処方1錠80mg中

実施例1の本発明化合物	5.0mg
トウモロコシ澱粉	46.6mg
結晶セルロース	24.0mg
メチルセルロース	4.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.4mg

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

産業上の利用可能性

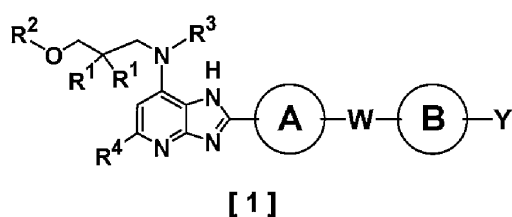
[0475] 本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、M3 PAM活性を示すことから、M3受容体が関与する、膀胱・尿路系疾患における排尿障害若しくは

蓄尿障害、緑内症又は糖尿病の予防剤又は治療剤として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 次の式 [1] :

[化1]



[式中、

R¹は、水素原子、若しくはアルキルであるか、又は2つのR¹が隣接する炭素原子と一緒にあって、3～7員のシクロアルキル、若しくは酸素を含有する非芳香族複素環を形成してもよく、

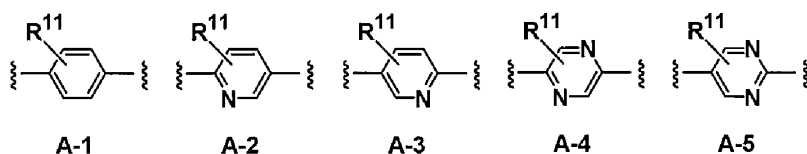
R²は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルが置換したアルキル、又はアルコキシアルキルであり、

R³は水素原子、アルキル、又はアルコキシアルキルであり、

R⁴はアルキル、トリハロアルキル、アルコキシ、シアノ、及びシクロアルキルからなる群から選択される1個若しくは2個の基で置換されていてもよいピリジル、又はトリハロアルキル、ハロゲン、アルコキシ、及びシクロアルキルからなる群から選択される1個～3個の基で置換されていてもよいフェニルであり、

Aは、以下のA-1、A-2、A-3、A-4、又はA-5 :

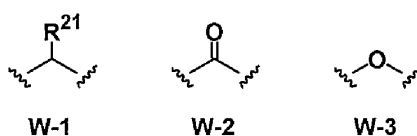
[化2]



(各基の左側の結合手は式 [1] のアザベンゾイミダゾールの 2 位に結合し、右側の結合手は式 [1] の W に結合し、 R^{11} は水素原子、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、及びニトロから選択される基である。) で表される基であり、

W は、結合手、又は以下の W-1、W-2、若しくは W-3 :

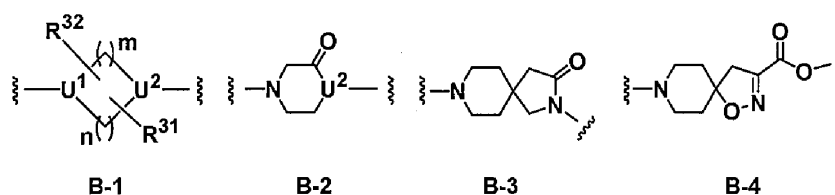
[化3]



(R^{21} は水素原子、又はアルキルである。) で表される基であり、

B は、以下の B-1、B-2、B-3、又は B-4 :

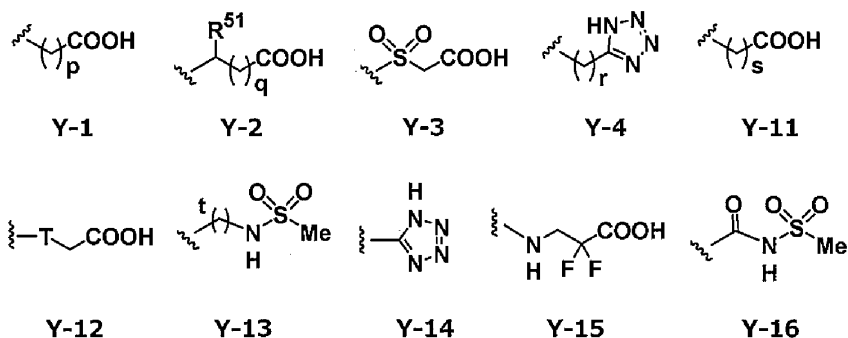
[化4]



(各基の左側の結合手は式 [1] の W に結合し、右側の結合手は式 [1] の Y に結合し、 U^1 は窒素原子、又は C R^{41} であり、 U^2 は窒素原子、又は C R^{42} であり、 R^{41} 及び R^{42} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル、ハロゲン、又は水酸基であり、m、及び n はそれぞれ 1、2 又は 3 を表し、 R^{31} 及び R^{32} は、それぞれ独立して水素原子、アルキル、ハロゲン、若しくはアルコキシアルキルを表すか、又は R^{31} と R^{32} は、隣接する炭素原子と一緒に、アルキレン架橋を形成してもよく (R^{31} 及び R^{32} は、 U^1 、及び U^2 以外の置換可能な任意の位置に置換する。)、

Yは水素原子、又は以下のY-1～Y-4、若しくはY-11～Y-16:

[化5]



(R^{51} はアルキルであり、 p は1、2、又は3であり、 q は0、1、又は2であり、 r は1、2、又は3であり、 T はO、S、 SO_2 、又は NR^{61} であり、ここで R^{61} は水素原子、アルキルであり、 s は0、1、2、又は3であり、 t は0、又は1である。)で表される基をであり、以下の(a)～(d)のいずれかの場合から選択される。

(a) Wが結合手である場合

- ・ BがB-1又はB-2であって、 U^2 が窒素原子であるとき、
YはY-1、Y-2、Y-3、又はY-4であり、
- ・ BがB-1、B-2であって、 U^2 が CR^{42} であるとき (R^{42} は前記と同義である。)、
 U^1 は窒素原子であり、
YはY-11、Y-12、Y-13、Y-14、Y-15、又はY-16であり、
- ・ BがB-3、又はB-4であるとき、
Yは水素原子であり、

(b) WがW-1である場合

- ・ BがB-1であり、

U^1 が窒素原子であり、

U^2 が窒素原子のとき、 Y は $Y-1$ 、 $Y-2$ 、 $Y-3$ 、又は $Y-4$ であり、

・ B が $B-1$ であり、

U^1 が窒素原子であり、

U^2 が CR^{42} のとき (R^{42} は前記と同義である。)、

Y は $Y-11$ 、 $Y-12$ 、 $Y-13$ 、 $Y-14$ 、 $Y-15$ 、又は $Y-16$ であり、

(c) W が $W-2$ である場合

・ B が $B-1$ 又は $B-2$ であり、

U^1 が窒素原子であり、

U^2 が窒素原子のとき、

Y は $Y-1$ 、 $Y-2$ 、 $Y-3$ 、又は $Y-4$ であり、

・ B が $B-1$ 又は $B-2$ であり、

U^1 が窒素原子であり、

U^2 が CR^{42} のとき (R^{42} は前記と同義である。)、

Y は $Y-11$ 、 $Y-12$ 、 $Y-13$ 、 $Y-14$ 、 $Y-15$ 、又は $Y-16$ であり、

・ B が $B-3$ 又は $B-4$ であり、

Y は水素原子であり、

(d) W が $W-3$ である場合、

・ B は $B-1$ であり、

U^1 は CR^{41} であり (R^{41} は前記と同義である。)、

U^2 が窒素原子のとき、

Y は $Y-1$ 、 $Y-2$ 、 $Y-3$ 、又は $Y-4$ である。)]

で表されるアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[請求項2]

W が結合手である、請求項1に記載のアザベンゾイミダゾール化合

物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[請求項3]

以下の(1)、(2)、又は(3)の場合である；

(1) BがB-1又はB-2であり、

U²が窒素原子であり、

YがY-1、Y-2、又はY-3であるか、

(2) Bが、B-1又はB-2であり、

U²がC R^{4.2}であり、

YがY-1 1、Y-1 2、又はY-1 5であるか、

(3) Bが、B-4であり、Yが水素原子である、請求項1または2に記載のアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[請求項4]

R⁴がアルキル、トリハロアルキル、アルコキシ、シアノ、及びシクロアルキルからなる群から選択される1つの基、並びにトリハロアルキルで置換されたピリジルである、請求項3に記載のアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[請求項5]

AがA-4である、請求項4に記載のアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

[請求項6]

アザベンゾイミダゾール化合物が次の(1)～(213)のいずれかに記載の化合物である、請求項1～5のいずれかに記載のアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

(1) 1-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸、

(2) 1-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル

) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(3) 1- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(4) { [1- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ} 酢酸、

(5) 3- [4- (5- {5- [2-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(6) 3- [4- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(7) 3- [(3 R) -4- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イ

ル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] プロパン酸、

(8) 3 - [(2S) - 4 - (5 - {5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) - 2 - (メトキシメチル) ピペラジン - 1 - イル] プロパン酸、

(9) 1 - (5 - {5 - [2 - エトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} アミノ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

(10) [4 - (4 - {5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} - 3 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] 酢酸、

(11) 1 - (5 - {5 - [2 - エトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

(12) 3 - [4 - フルオロ - 4 - (6 - {5 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル] プロパン酸、

(13) 3 - [4 - (5 - {5 - [6 - エトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4

, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(14) 3-[(3R) -4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-[{ [1-(エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(15) { [(1R, 3r, 5S) -8-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} 酢酸、

(16) 3-[(3R) -4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(17) [4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] -7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェノキシ) ピペリジン-1-イル] 酢酸、

(18) 1-(4-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(19) [4-(6-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] -7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル

] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピリジン-3-イル) - 4-ヒドロキシピペリジン-1-イル] 酢酸、

(20) 3- [(3R) - 4- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) - 3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(21) 1- (4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] - 7- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(22) [4- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} - 3-フルオロピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] 酢酸、

(23) 5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] - N- { [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} - N-メチル-2- {5- [4- (1 H-テトラゾール-5-イル) ピペリジン-1-イル] ピラジン-2-イル} - 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-7-アミン、

(24) 8- (4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] - 7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、

(25) 1- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオ

ロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -N- (メタンシルホニル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

(26) [4- (4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-1-イル] 酢酸、

(27) 2- [4- (4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(28) 1- (4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ベンゾイル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(29) {4- [1- (4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b]] ピリジン-2-イル} フェニル) エチル] ピペラジン-1-イル} 酢酸、

(30) 4-ヒドロキシ-1- (5- {7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -5- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(31) 8- (4- {7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -5- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-イミダゾ [4, 5-b]] ピリジン-2-イル} フェニル) エチル] ピペラジン-1-イル} 酢酸、

ル] メチル} (メチル) アミノ] - 5 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} フェニル) - 1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-3-カルボン酸、

(32) 1 - (5 - {7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 5 - [4-メトキシ-3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(33) 8 - (4 - {7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} フェニル) - 1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-3-カルボン酸、

(34) 1 - (4 - {7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 5 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピロリジン-3-カルボン酸、

(35) {4 - [(4 - {5 - [3-フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} フェニル) メチル] ピペラジン-1-イル} 酢酸、

(36) 3 - [4 - (5 - {5 - [3-フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(37) [4 - (5 - {5 - [3-フルオロ-5 - (トリフルオロメ

チル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル } (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル } ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] 酢酸、

(3 8) 4-フルオロ-1- (5 - { 5 - [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル } (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル } ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(3 9) [4 - (6 - { 5 - [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル } (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル } ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル] 酢酸、

(4 0) N - [1 - (4 - { 5 - [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル } (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル } フェニル) ピペリジン-4-イル] - N-メチルグリシン、

(4 1) [4 - (4 - { 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル } (メチル) アミノ] - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル } フェニル) ピペラジン-1-イル] 酢酸、

(4 2) 1 - (5 - { 5 - [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル } (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル } ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(43) [4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]酢酸、

(44) 3-[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-オキソピペラジン-1-イル]プロパン酸、

(45) 3-[4-(5-{5-[2-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸、

(46) [4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]酢酸、

(47) 3-[(2S)-4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸、

(48) 4-[4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]

ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]
ブタン酸、

(49) N-[1-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]グリシン、

(50) {[1-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}酢酸、

(51) {[1-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]オキシ}酢酸、

(52) N-[1-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-イル]グリシン、

(53) [4-(6-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]酢酸、

(54) [4-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピ

ル) (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) - 1, 4-ジアゼパン-1-イル]

酢酸、

(55) [4 - (5 - {5 - [6-シクロプロピル-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) - 1, 4-ジアゼパン-1-イル] 酢酸、

(56) 3 - [(2S) - 4 - (5 - {5 - [6-エトキシ-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) - 2-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(57) 3 - [4 - (5 - {7 - [{ [1 - (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 5 - [3-フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(58) 3 - [4 - (5 - {5 - [3-フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [({1 - [(2-メトキシエトキシ) メチル] シクロペンチル} メチル) (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(59) { [1 - (5 - {5 - [6-シクロプロピル-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-4-イル] オキシ} 酢酸、

(60) 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸、

(61) 1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]}-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸、

(62) 1-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸、

(63) 1-(4-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]}-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸、

(64) 1-(4-{5-[5, 6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸、

(65) 1-(4-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸、

、

(66) 1 - (4 - {5 - [2 - シクロプロピル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

(67) 1 - (4 - {5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

(68) 1 - (4 - {5 - [6 - エトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} - 3 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

(69) 1 - (5 - {5 - [2 - シクロプロピル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

(70) 1 - (5 - {5 - [6 - エトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

(71) 1 - (5 - {5 - [6 - エトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [(3 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピ

リジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(72) 1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(73) 1-(5-{5-[3-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(74) 1-(4-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}-3-フルオロフェニル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(75) 1-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(76) 1-(4-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル) アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}フェニル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(77) 1-(5-{5-[5-シクロプロピル-6-(トリフルオ

ロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(78) 1- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(79) 1- (5- {5- [5-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(80) 1- (5- {5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(81) 1- (4- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(82) 1- (4- {7- [{ [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-カルボン酸

、

(83) 1 - (5 - {5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (エチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

(84) 1 - (4 - {5 - [6 - エトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} - 3 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

(85) 1 - (4 - {5 - [6 - エトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} - 3 - メチルフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

(86) 3 - [(2 S) - 4 - (5 - {5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) - 2 - (メトキシメチル) ピペラジン - 1 - イル] プロパン酸

、

(87) 1 - (5 - {7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 5 - [6 - プロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

(88) 3 - [4 - (5 - {5 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオ

ロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(89) 3 - [4 - (5 - {5 - [6 - エトキシ-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(90) 3 - [4 - (5 - {5 - [4 - フルオロ-3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(91) 3 - [4 - (5 - {5 - [6 - シクロプロピル-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7 - [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(92) 3 - [4 - (4 - {5 - [6 - シクロプロピル-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7 - [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(93) 3 - [(2S) - 4 - (5 - {5 - [6 - シクロプロピル-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7 - [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -

2-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(94) { [1- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ} 酢酸、

(95) { [1- (5- {5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ} 酢酸、

(96) 3- [4- (5- {5- [5, 6-ビス (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(97) 3- [4- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(98) 3- [4- (4- {5- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(99) 3- [4- (5- {5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [(3-メトキシ-2, 2-

ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(100) 3- [(2S) - 4- (5- {5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) - 2-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(101) 3- [4- (5- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] - 7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブタン酸、

(102) 3- [4- (4- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(103) 3- [4- (4- {5- [5, 6-ビス (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(104) 3- [(2S) - 4- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) - 2-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(105) 3-[(2S) -4-(5-{5-[5, 6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸、

(106) [1-(5-{5-[5, 6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]オキシ}酢酸、

(107) 3-[4-(4-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸、

(108) 3-[(2S) -4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸、

(109) 3-[(2S) -4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸、

(110) { [1-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b

] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル
] オキシ} 酢酸、

(111) 3-[(3R) -4-(5-{5-[5,6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸、

(112) 2,2-ジフルオロ-3-{ [1-(5-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}プロパン酸、

(113) { [(3S,4R) -1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]アミノ}酢酸、

(114) 3-[4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブタン酸、

(115) 3-[(3R) -4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸、

(116) { [1-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオ

ロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ} 酢酸、

(117) 3- [(3R) -4- (5- {5- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(118) { [(3S, 4R) -1- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-フルオロピペリジン-4-イル] (メチル) アミノ} 酢酸、

(119) 3- [4- (5- {7- [{ [1- (ブトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(120) 3- [(2R, 6S) -4- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(121) 3- [(2R, 6S) -4- (5- {5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ

[4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(1 2 2) { [1- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ} 酢酸、

(1 2 3) 3- [(2 R) -4- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -2-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(1 2 4) 3- [(3 R) -4- (5- {5- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(1 2 5) { [1- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ} 酢酸、

(1 2 6) 3- [(3 R) -4- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(1 2 7) 3- [(3 R) -4- (5- {5- [2-エトキシ-6-

(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル] -7- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(128) 3- [(3R) -4- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(129) 3- [(3R) -4- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(130) 3- [(2R) -4- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -2-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(131) 3- [(2R) -4- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -2-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(132) 3- [(2R) -4- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -2-

メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(133) 3-[(2R) -4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7-[(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -2-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(134) [(3R) -4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-[(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] 酢酸、

(135) 3-[(2R, 6S) -4-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(136) { [(1R, 3r, 5S) -8-(5-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} 酢酸、

(137) { [(1R, 3r, 5S) -8-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} 酢酸、

(138) [4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]}-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-スルホニル]酢酸、

(139) [(3R)-4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]}-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]酢酸、

(140) [(3R)-4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]酢酸、

(141) [(3R)-4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]酢酸、

(142) [(3R)-4-(5-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]}-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]酢酸、

(143) 3-[(2R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]}-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]

－1 H－イミダゾ [4, 5－b] ピリジン－2－イル} ピラジン－2－イル)－2－メチルピペラジン－1－イル] プロパン酸、

(1 4 4) 3－ [(2 R, 6 S)－4－(5－{5－[2－エトキシ－6－(トリフルオロメチル) ピリジン－4－イル]－7－[{ [1－(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ]－1 H－イミダゾ [4, 5－b] ピリジン－2－イル} ピラジン－2－イル)－2, 6－ジメチルピペラジン－1－イル] プロパン酸、

(1 4 5) { [1－(5－{5－[2－シクロプロピル－6－(トリフルオロメチル) ピリジン－4－イル]－7－[{ [1－(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ]－1 H－イミダゾ [4, 5－b] ピリジン－2－イル} ピラジン－2－イル)－3, 3－ジメチルピペリジン－4－イル] オキシ} 酢酸、

(1 4 6) 1－(4－{5－[6－シアノ－5－(トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル]－7－[{ [1－(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ]－1 H－イミダゾ [4, 5－b] ピリジン－2－イル} フェニル) ピペリジン－4－カルボン酸、

(1 4 7) 3－ [(2 R)－4－(5－{5－[6－エトキシ－5－(トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル]－7－[{ [1－(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ]－1 H－イミダゾ [4, 5－b] ピリジン－2－イル} ピラジン－2－イル)－2－メチルピペラジン－1－イル] プロパン酸、

(1 4 8) [(3 R)－4－(5－{5－[6－エトキシ－5－(トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル]－7－[{ [1－(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ]－1 H－イミダゾ [4, 5－b] ピリジン－2－イル} ピラジン－2－イル)－3－メチルピペラジン－1－イル] 酢酸、

(1 4 9) { [1－(5－{5－[2－シクロプロピル－6－(トリ

フルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ} 酢酸、

(150) { [1- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -4-メチルピペリジン-4-イル] オキシ} 酢酸、

(151) { [(1R, 3r, 5S) -8- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} 酢酸、

(152) { [1- (5- {5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -4-メチルピペリジン-4-イル] オキシ} 酢酸、

(153) 1- (4- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(154) 3- [(3R) -4- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H

ーイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル)
)-3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(155) 3-[(2R) -4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル)
)-2-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(156) 3-[4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(157) 1-(5-{5-[4-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル) フェニル] -7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(158) 1-(4-{5-[4-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル) フェニル] -7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(159) { [1-(5-{5-[5-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-[{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] オキシ} 酢酸、

(160) 3-[(3R) -4-(5-{5-[5-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-[{ [1

ー (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ]
ー 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2
-イル) - 3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(161) { [(1R, 3s, 5S) - 8- (5- {5- [2-シクロ
プロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 7
- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル
) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピ
ラジン-2-イル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3
-イル] オキシ} 酢酸、

(162) 3- [4- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (ト
リフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 7- [{ [1- (メトキ
シメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イ
ミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -
2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(163) 3- [(3R) - 4- (5- {5- [2-シクロプロピル
-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 7- [{ [1
- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ]
- 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピリジン-2
-イル) - 3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(164) [(3R) - 4- (5- {5- [2-シクロプロピル-6
- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 7- [{ [1- (メ
トキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] - 1
H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イ
ル) - 3-メチルピペラジン-1-イル] 酢酸、

(165) [(3R) - 4- (5- {5- [2-エトキシ-6- (ト
リフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 7- [{ [1- (メトキ
シメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イ
ミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -

3-メチルピペラジン-1-イル] 酢酸、

(166) 3-[4-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル]プロパン酸、

(167) 3-[(2R, 6S)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル]プロパン酸、

(168) { [1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3, 3-ジメチルピペラジン-4-イル]オキシ} 酢酸、

(169) 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-(エチル { [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸、

(170) { [(1R, 3s, 5S)-8-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1]オクタン-3-イル]オキシ} 酢酸、

(171) 1 - (5 - {5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

(172) { [1 - (5 - {5 - [2 - シクロプロピル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] スルファニル} 酢酸、

(173) { [1 - (5 - {5 - [2 - エトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] スルファニル} 酢酸、

(174) [4 - (4 - {5 - [2 - エトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} フェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] 酢酸、

(175) [4 - (4 - {5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} フェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] 酢酸、

(176) 3 - [4 - (4 - {5 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b

] ピリジン-2-イル} フェノキシ) ピペリジン-1-イル] プロパン酸、

(177) [4-(3-クロロ-4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル] 酢酸、

(178) 3-[4-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル] プロパン酸、

(179) 3-[(1R, 3s, 5S)-3-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェノキシ)-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-8-イル] プロパン酸、

(180) [4-(4-{5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペラジン-1-イル] 酢酸、

(181) 1-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸、

(182) 1-(4-{5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)

フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

(183) 1 - (4 - {5 - [2 - エトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

(184) 1 - (4 - {5 - [2 - シクロプロピル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - [(3 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

(185) 1 - (4 - {5 - [2 - エトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - [(3 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

(186) {1 - [(4 - {5 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} フェニル) メチル] ピペリジン - 4 - イル} 酢酸、

(187) 3 - [4 - (5 - {5 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H-イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル] プロパン酸、

(188) 3 - [4 - (5 - {5 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフル

オロメチル) フェニル] - 7 - [(3 - メトキシ - 2, 2 - ジメチル
プロピル) (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリ
ジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] プロ
パン酸、

(189) 3 - [4 - (6 - {5 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフル
オロメチル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロ
ヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 -
b] ピリジン - 2 - イル} ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イ
ル] プロパン酸、

(190) 3 - [4 - (5 - {5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (ト
リフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキ
シメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イ
ミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) ピ
ペラジン - 1 - イル] プロパン酸、

(191) 3 - [4 - (4 - {5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (ト
リフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキ
シメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イ
ミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} フェニル) ピペラジン -
1 - イル] プロパン酸、

(192) 3 - [4 - (4 - {5 - [6 - エトキシ - 5 - (トリフル
オロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチ
ル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ
[4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} フェニル) ピペラジン - 1 - イ
ル] プロパン酸、

(193) 3 - [4 - (4 - {5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (ト
リフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキ
シメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イ
ミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} フェニル) ピペラジン -

1-イル] プロパン酸、

(194) 3-[4-(5-{5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(195) 3-[4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(196) 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(197) 3-[(3S)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(198) [(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル] 酢酸、

(199) [(3R)-4-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{[1-(

メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H
- イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル
) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] 酢酸、

(200) [(3R) - 4 - (5 - {5 - [6 - シクロプロピル - 5
- (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メ
トキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H
- イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル
) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] 酢酸、

(201) 3 - [4 - (5 - {5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (ト
リフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキ
シメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イ
ミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} - 3 - フルオロピリジン
- 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] プロパン酸、

(202) [(3R) - 4 - (5 - {5 - [6 - エトキシ - 5 - (ト
リフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (メトキ
シメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミ
ダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イル) - 3
- メチルピペラジン - 1 - イル] 酢酸、

(203) [(3R) - 4 - (5 - {5 - [6 - シクロプロピル - 5
- (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - [{ [1 - (エ
トキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] - 1
H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} ピラジン - 2 - イ
ル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] 酢酸、

(204) 1 - (4 - {5 - [4 - エトキシ - 3 - (トリフルオロメ
チル) フェニル] - 7 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチ
ル] メチル} (メチル) アミノ] - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピ
リジン - 2 - イル} フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

(205) 1 - (4 - {5 - [5 - シクロプロピル - 6 - (トリフル

オロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(206) 3- [(3R)-4-(4-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(207) 3- [(3R)-4-(4-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(208) 3- [(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} -3-フルオロピリジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(209) 5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] -N- { [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} -N-メチル-2-(5-{4-[(1H-テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン-1-イル} ピラジン-2-イル) -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-7-アミン、

(210) 5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] -N- { [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} -N-メチル-2-(5-{4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル

) エチル} ピペラジン-1-イル} ピラジン-2-イル) -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-7-アミン、

(211) N- {2- [4- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] エチル} メタンスルホン酸アミド、

(212) 3- [4- (4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} フェニル) ピペリジン-1-イル] プロパン酸、又は

(213) [4- (4- {5- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ベンゾイル) ピペラジン-1-イル] 酢酸。

[請求項7]

アザベンゾイミダゾール化合物が次の(1) ~ (12)のいずれかに記載の化合物である、請求項1 ~ 6のいずれかに記載のアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

(1) 1- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(2) 1- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-

b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(3) 1-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸、

(4) {[1-(5-{5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]オキシ}酢酸、

(5) 3-[4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸、

(6) 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル]プロパン酸、

(7) 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}ピラジン-2-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル]プロパン酸、

(8) 1-(5-{5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル

) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロブチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸、

(9) 3- [(3 R) -4- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、

(10) { [(1 R, 3 r, 5 S) -8- (5- {5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] オキシ} 酢酸、

(11) 3- [(3 R) -4- (5- {5- [2-シクロプロピル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸、又は

(12) 3- [(3 R) -4- (5- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- [{ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピラジン-2-イル) -3-メチルピペラジン-1-イル] プロパン酸。

[請求項8]

請求項1～7のいずれかに記載のアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

- [請求項9] 請求項1～7のいずれかに記載のアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有するM3 PAM。
- [請求項10] 請求項1～7のいずれかに記載のアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する、
M3受容体が関与する、膀胱・尿路系疾患における排尿障害、若しくは蓄尿障害、緑内障又は糖尿病の予防剤又は治療剤。
- [請求項11] M3受容体が関与する膀胱・尿路系疾患における排尿障害又は蓄尿障害が、低活動膀胱、低緊張性膀胱、無収縮膀胱、排尿筋低活動、神経因性膀胱、尿道弛緩不全又は排尿筋－外尿道括約筋協調不全によるものである、請求項10に記載の予防剤又は治療剤。