(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2022-526890
(P2022-526890A)
(43)公表日　令和4年5月27日(2022.5.27)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 213/74	*(2006.01)*	C07D	213/74		4C050
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	4C055
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/00		4C063
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00		4C071
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D	401/12	CSP	4C072

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全589頁）　最終頁に続く

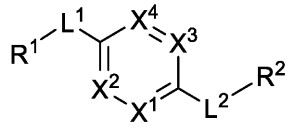
(21)出願番号　特願2021-556713(P2021-556713)
(86)(22)出願日　令和2年3月20日(2020.3.20)
(85)翻訳文提出日　令和3年11月15日(2021.11.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/023913
(87)国際公開番号　WO2020/198026
(87)国際公開日　令和2年10月1日(2020.10.1)
(31)優先権主張番号　62/822,486
(32)優先日　平成31年3月22日(2019.3.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/934,930
(32)優先日　令和1年11月13日(2019.11.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　519149010
ユマニティ セラピューティクス，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州，ケンブリッジ，スイート ２シー，メモリアル ドライブ ７９０
(74)代理人　110002572
特許業務法人平木国際特許事務所
(72)発明者　ル ブルドネック，ベルトラン
アメリカ合衆国 ０１５３２ マサチューセッツ州，ノースバラ，モヒカン アベニュー ２
(72)発明者　ルーカス，マシュー
アメリカ合衆国 ０２４２１ マサチューセッツ州，レキシントン，パーカー ス
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　化合物及びその使用

(57)【要約】
本発明は、神経障害及び原発性脳癌の治療に有用な化合物を特徴とする。本発明の化合物は、単独でまたは他の薬学的に活性な剤との組み合わせで、神経障害及び原発性脳癌の治療または予防に使用することができる。
【選択図】なし

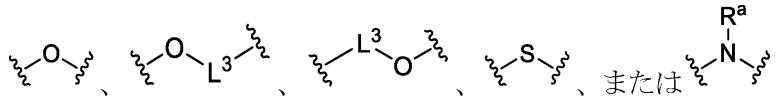
【特許請求の範囲】
【請求項１】
表２中の化合物４７６～６８３のいずれか１つの構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。
【請求項３】
神経障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、請求項１に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項２に記載の医薬組成物の有効量を投与することを含む、前記方法。
【請求項４】
タンパク質に関連する細胞の毒性を阻害する方法であって、請求項１に記載の化合物、または請求項２に記載の医薬組成物の有効量を投与することを含む、前記方法。
【請求項５】
前記毒性が、α－シヌクレイン関連毒性である、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記毒性が、ＡｐｏＥ４関連毒性である、請求項４に記載の方法。
【請求項７】
前記細胞が、哺乳動物の神経細胞である、請求項４～６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
ステアロイル－ＣｏＡデサチュラーゼ（ＳＣＤ）関連障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、請求項１に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項２に記載の医薬組成物の有効量を投与することを含む、前記方法。
【請求項９】
前記ＳＣＤ関連障害が、ＳＣＤ５関連障害である、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
請求項１に記載の化合物、または請求項２に記載の医薬組成物の有効量を細胞と接触させることを含む、ＳＣＤ５を阻害する方法。
【請求項１１】
請求項１に記載の化合物、または請求項２に記載の医薬組成物の有効量を細胞と接触させることを含む、ＳＣＤ１を阻害する方法。
【請求項１２】
原発性脳癌の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、式Ｉの構造：
【化１】



式Ｉ

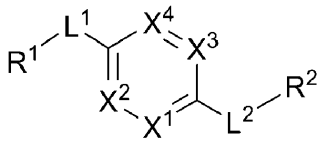
（式中、
Ｒ１は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルであり、
Ｌ１は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキレン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキレン、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニレン、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルキニレン、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６カルボシクリレン、

【化２】



であり、
Ｒａは、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルであり、
Ｌ３は、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリレンであり、
Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、及びＸ４のそれぞれは、独立して、ＮまたはＣＨであり、
Ｌ２は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキレンまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキレンであり、
Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリールである）
を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、前記方法。
【請求項１３】
前記化合物、またはその薬学的に許容される塩が、表１中の化合物１～４７５のいずれか１つまたは表２中の化合物４７６～６８３のいずれか１つの構造を有する、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記原発性脳癌が神経膠腫である、請求項１２または１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記神経膠腫が星細胞腫である、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
前記星細胞腫が膠芽腫である、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記がんが、１つ以上の化学療法剤に対して耐性があると決定または予測される、請求項１２～１６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８】
前記がんが、１つ以上の化学療法剤に反応していない、請求項１２～１７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１９】
１つ以上の化学療法剤が、テモゾロミド、カルムスチン、ベバシズマブ、ロムスチン、エベロリムス、ビンクリスチン、またはプロカルバジンからなる群から選択される、請求項１７または１８に記載の方法。
【請求項２０】
１つ以上の化学療法剤がテモゾロミドである、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記対象が、１つ以上の追加の治療的介入を更に受ける、請求項１２～２０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２】
１つ以上の追加の治療的介入が、手術、放射線、及び／または１つ以上の追加の化学療法剤を含む、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
１つ以上の追加の治療的介入が１つ以上の化学療法剤である、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
１つ以上の化学療法剤が、テモゾロミド、カルムスチン、ベバシズマブ、ロムスチン、エベロリムス、ビンクリスチン、またはプロカルバジンからなる群から選択される、請求項

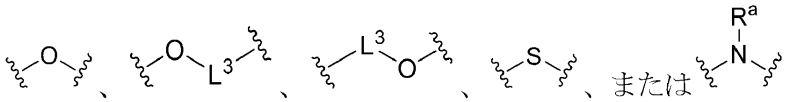
２３に記載の方法。
【請求項２５】
１つ以上の化学療法剤がテモゾロミドである、請求項２４に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
パーキンソン病（ＰＤ）及びアルツハイマー病（ＡＤ）などの一般的な進行性神経障害に対して奏効する疾患修飾療法を創出できないのは、疾患を引き起こす分子変動についての理解が不十分であることに加えて、安定したモデル系の蓄積が限定されていることが一因となっている。多くの方面で、これらの障害の進行を止めることができる薬剤を見出すための進歩がなされている。しかしながら、全てではないが、これらの疾患の多くに対する現在の治療法によってもたらされる軽減はわずかである。特に、このような疾患に苦しむ人々の生活の質を改善するために、神経変性疾患を治療するためのより良い方法及び組成物が必要とされている。
【０００２】
更に、脳及び神経系のがんは、最も治療が難しいものの１つである。これらのがんを有する患者の予後は、腫瘍の種類及び部位、ならびにその成長段階による。多くの種類の脳癌では、症状発生後の平均余命が数ヶ月または１～２年である。治療は、主に、外科的除去及び放射線療法からなる。化学療法もまた使用されるが、好適な化学療法剤の範囲は限られている。既知の化学療法を手術及び放射線と併用しても、手術及び放射線のみで得られる生存期間を大きく超えて延ばすことはほとんどない。
【０００３】
したがって、原発性脳癌及び神経変性疾患を含む、脳の疾患の経過に変化を与え得る治療法の開発が求められている。
【発明の概要】
【０００４】
本発明は、ＳＣＤ（例えば、ＳＣＤ１及び／またはＳＣＤ５）の活性を調節する化合物、そのような化合物を含む医薬組成物、ならびに原発性脳癌及びタンパク質のミスフォールディング及び／または凝集に関連する毒性などの、タンパク質によって引き起こされる毒性に関連する疾患及び障害（例えば、ＰＤまたはＡＤなどの神経障害）の治療に対して、ＳＣＤの活性を調節するためにそのような化合物及び組成物を利用する方法を特徴とする。
【０００５】
一態様において、本開示は、式Ｉの構造：
【化１】



式Ｉ

（式中、
Ｒ１は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルであり、
Ｌ１は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキレン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキレン、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニレン、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルキニレン、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６カルボシクリレン、

【化２】

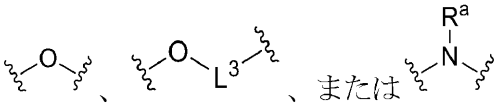


であり、
Ｒａは、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルであり、
Ｌ３は、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリレンであり、
Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、及びＸ４のそれぞれは、独立して、ＮまたはＣＨであり、
Ｌ２は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキレンまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキレンであり、
Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリールである）を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。

【０００６】

いくつかの実施形態において、Ｌ１は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキレン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキレン、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニレン、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルキニレン、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６カルボシクリレン、

【化３】



である。

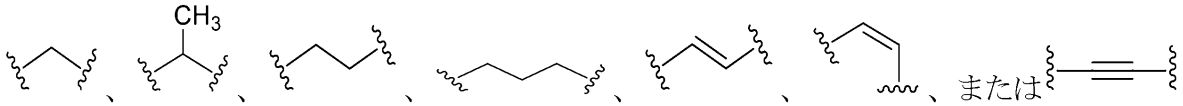
【０００７】

いくつかの実施形態において、Ｌ１は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキレン、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニレン、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルキニレンである。

【０００８】

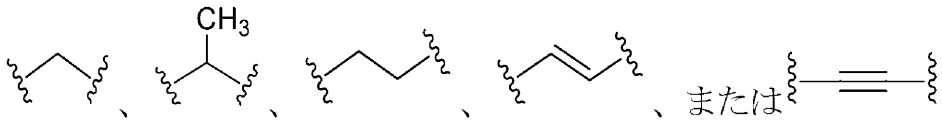
いくつかの実施形態において、Ｌ１は、

【化４】



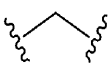
である。いくつかの実施形態において、Ｌ１は、

【化５】



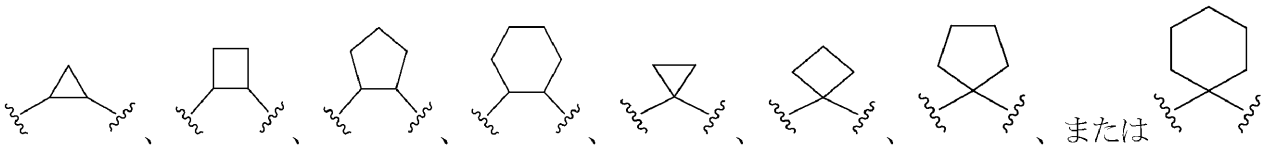
である。いくつかの実施形態において、Ｌ１は、

【化６】

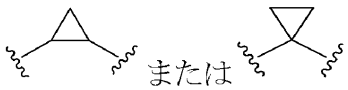


である。

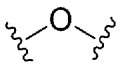
【０００９】
いくつかの実施形態において、Ｌ１は、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６カルボシクリレンである。
【００１０】
いくつかの実施形態において、Ｌ１は、
【化７】



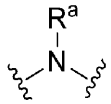
である。いくつかの実施形態において、Ｌ１は、
【化８】



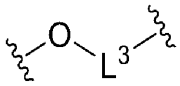
である。
【００１１】
いくつかの実施形態において、Ｌ１は、
【化９】



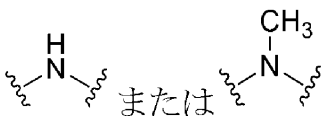
である。いくつかの実施形態において、Ｌ１は、
【化１０】



である。いくつかの実施形態において、Ｌ１は、
【化１１】

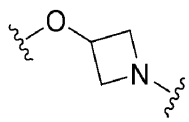


である。
【００１２】
いくつかの実施形態において、Ｌ１は、
【化１２】



である。いくつかの実施形態において、Ｌ１は、

【化１３】



である。

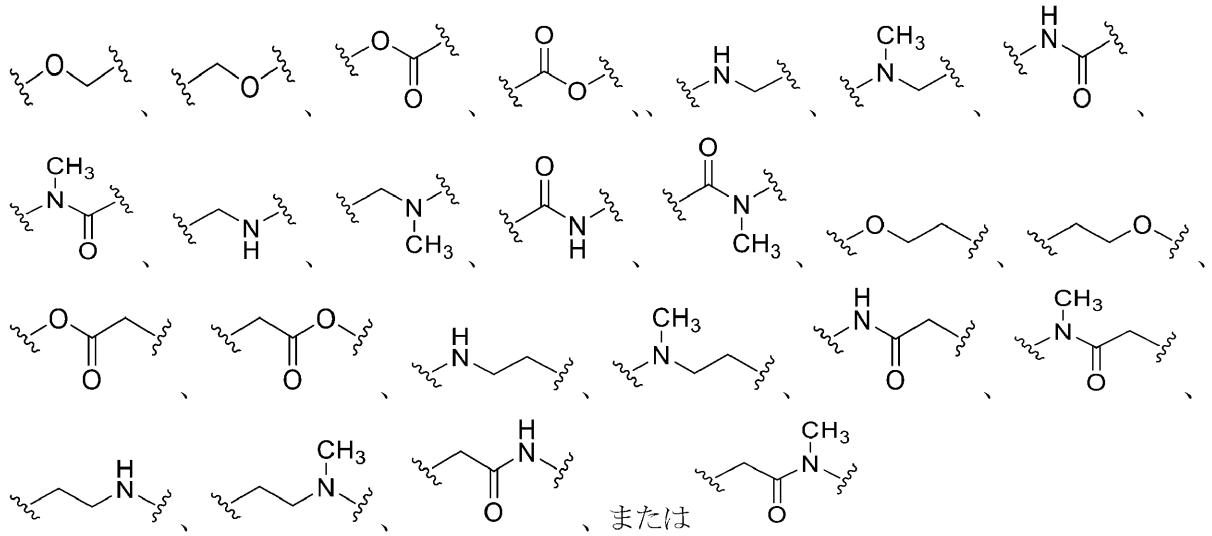
【００１３】

いくつかの実施形態において、Ｌ１は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキレンである。

【００１４】

いくつかの実施形態において、Ｌ１は、

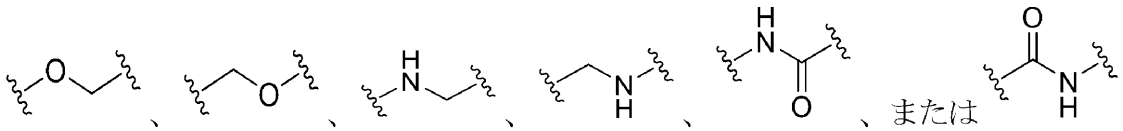
【化１４】



である。いくつかの実施形態において、

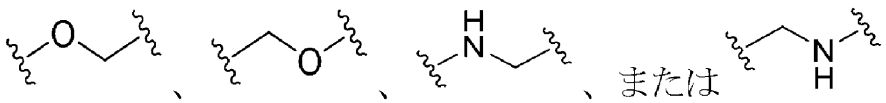
Ｌ１は、

【化１５】



である。いくつかの実施形態において、Ｌ１は、

【化１６】



である。

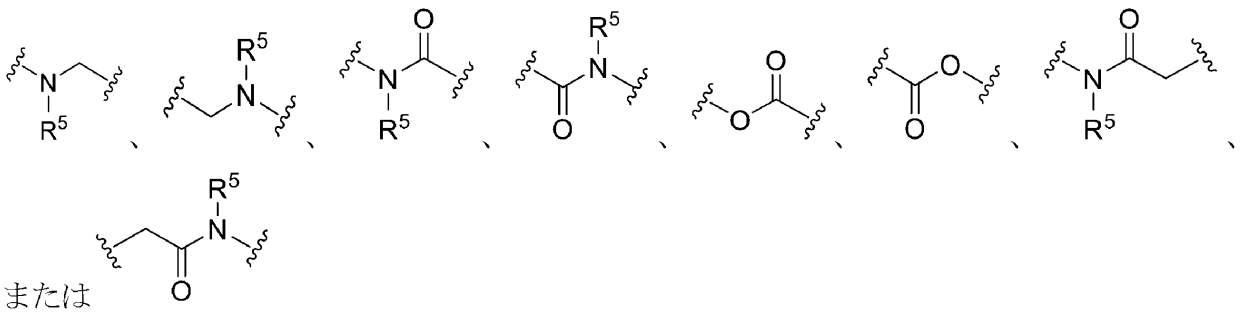
【００１５】

いくつかの実施形態において、Ｌ２は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキルである。

【００１６】

いくつかの実施形態において、Ｌ２は、

【化１７】

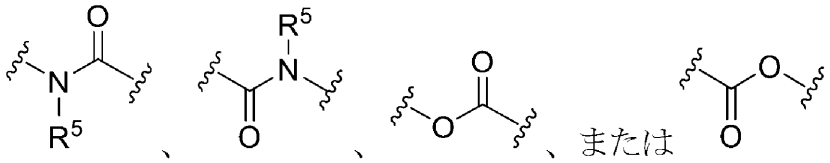


であり、式中、Ｒ５は、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。

【００１７】

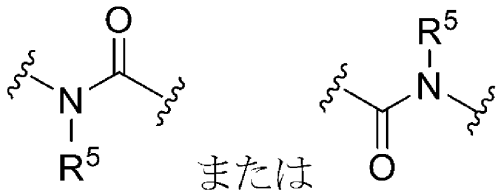
いくつかの実施形態において、Ｌ２は、

【化１８】



である。いくつかの実施形態において、Ｌ２は、

【化１９】



である。

【００１８】

いくつかの実施形態において、Ｒ５は、ＨまたはＣＨ３である。いくつかの実施形態において、Ｒ５は、Ｈである。

【００１９】

いくつかの実施形態において、Ｘ１は、Ｎである。いくつかの実施形態において、Ｘ１は、ＣＨである。

【００２０】

いくつかの実施形態において、Ｘ２は、Ｎである。いくつかの実施形態において、Ｘ２は、ＣＨである。

【００２１】

いくつかの実施形態において、Ｘ３は、Ｎである。いくつかの実施形態において、Ｘ３は、ＣＨである。

【００２２】

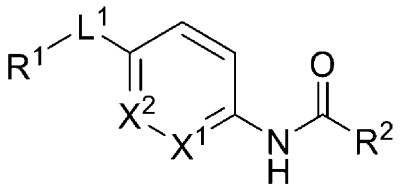
いくつかの実施形態において、Ｘ４は、Ｎである。いくつかの実施形態において、Ｘ４は、ＣＨである。

【００２３】

いくつかの実施形態において、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、及びＸ４のうちの多くとも２つは、Ｎである。

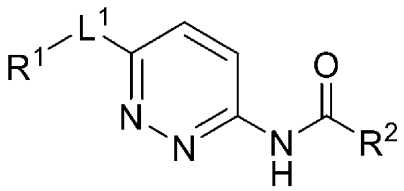
【００２４】

いくつかの実施形態において、化合物は、式Ｉａの構造：
【化２０】



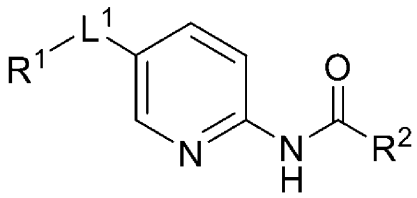
式Ｉａ

またはその薬学的に許容される塩を有する。
【００２５】
いくつかの実施形態において、化合物は、式Ｉｂの構造：
【化２１】



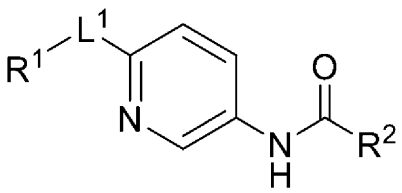
式Ｉｂ

またはその薬学的に許容される塩を有する。
【００２６】
いくつかの実施形態において、化合物は、式Ｉｃの構造：
【化２２】



式Ｉｃ

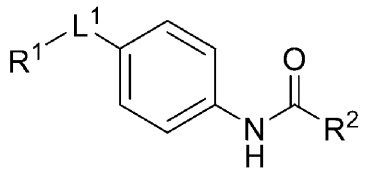
またはその薬学的に許容される塩を有する。
【００２７】
いくつかの実施形態において、化合物は、式Ｉｄの構造：
【化２３】



式Ｉｄ

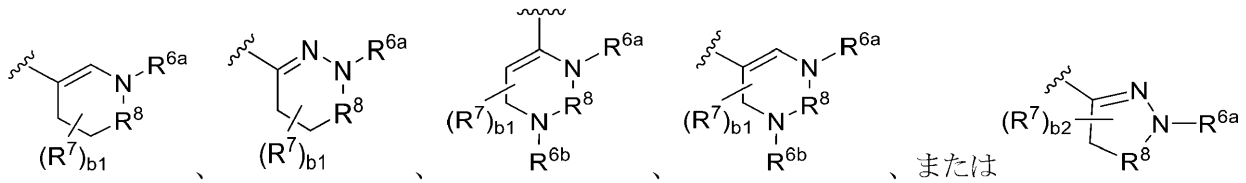
またはその薬学的に許容される塩を有する。

【００２８】
いくつかの実施形態において、化合物は、式Ｉｅの構造：
【化２４】



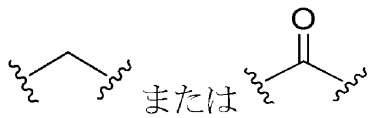
式Ｉｅ

またはその薬学的に許容される塩を有する。
【００２９】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリールである。
【００３０】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリールである。
【００３１】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルまたは任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリールである。
【００３２】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルである。
【００３３】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ５ヘテロシクリルである。
【００３４】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化２５】



であり、
式中、ｂ１は、０、１、２、３、または４であり、
ｂ２は、０、１、または２であり、
Ｒ６ａは、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、または任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６カルボシクリルであり、
Ｒ６ｂは、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、または任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６カルボシクリルであり、
各Ｒ７は、独立して、ハロまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルであり、
Ｒ８は、

【化２６】



である。

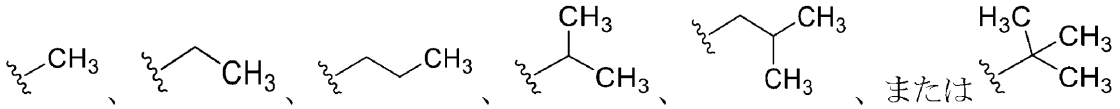
【００３５】

いくつかの実施形態において、Ｒ６ａは、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。

【００３６】

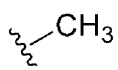
いくつかの実施形態において、Ｒ６ａは、Ｈ、

【化２７】



である。いくつかの実施形態において、Ｒ６ａは、Ｈまたは

【化２８】



である。

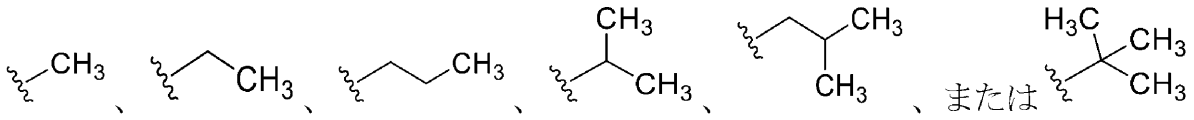
【００３７】

いくつかの実施形態において、Ｒ６ｂは、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。

【００３８】

いくつかの実施形態において、Ｒ６ｂは、Ｈ、

【化２９】

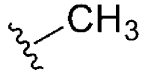


である。

【００３９】

いくつかの実施形態において、Ｒ６ｂは、Ｈまたは

【化３０】

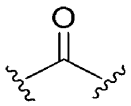


である。

【００４０】

いくつかの実施形態において、Ｒ８は、

【化３１】

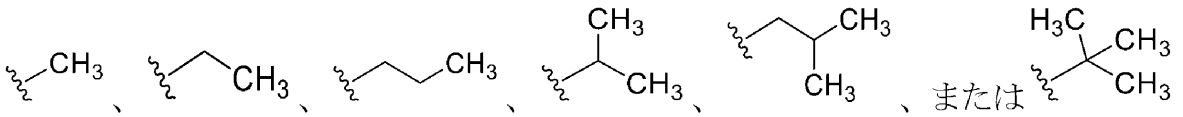


である。

【００４１】

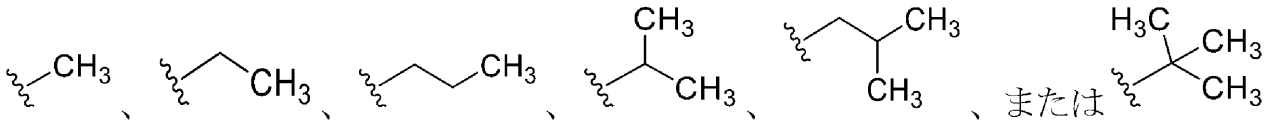
いくつかの実施形態において、各Ｒ^{7}は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、

【化３２】



である。いくつかの実施形態において、各Ｒ^{7}は、独立して、

【化３３】



である。

【００４２】

いくつかの実施形態において、ｂ１は、０または１である。いくつかの実施形態において、ｂ１は、０である。いくつかの実施形態において、ｂ１は、１である。

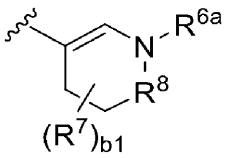
【００４３】

いくつかの実施形態において、ｂ２は、０または１である。いくつかの実施形態において、ｂ２は、０である。いくつかの実施形態において、ｂ２は、１である。

【００４４】

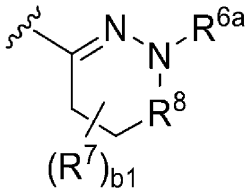
いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は、

【化３４】



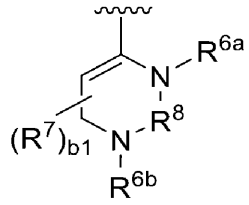
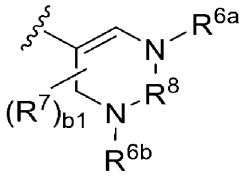
である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は、

【化３５】



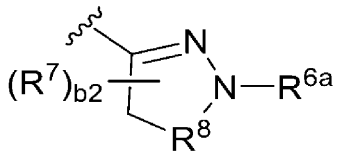
である。いくつかの実施形態において、

【化３６】


、

。

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化３７】

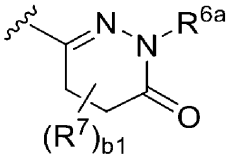


である。

【００４５】

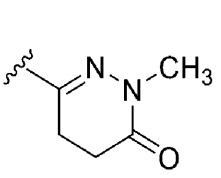
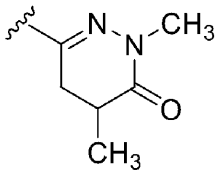
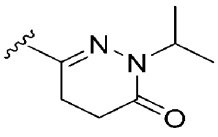
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化３８】



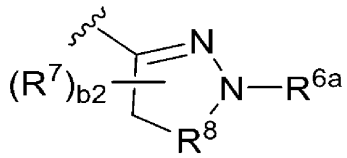
である。いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化３９】


、

、または


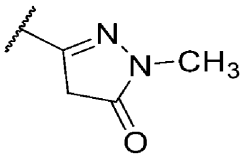
である。いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化４０】

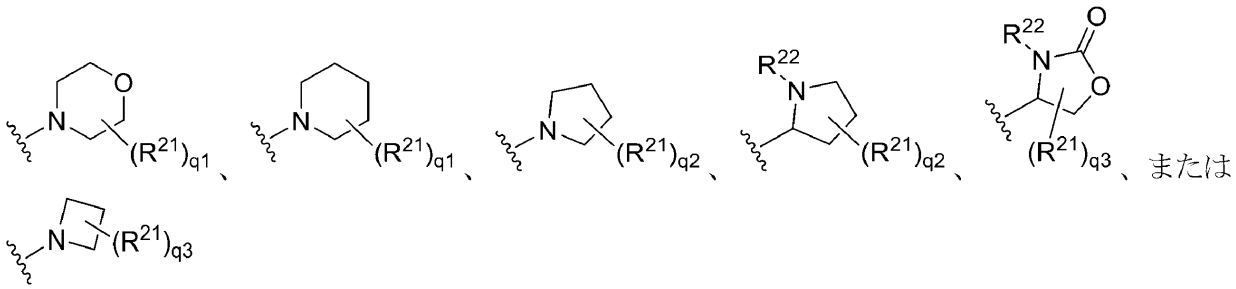


である。いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

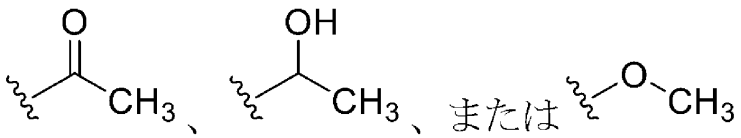
【化４１】



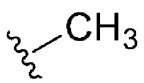
である。
【００４６】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化４２】



であり、
式中、
ｑ１は、０、１、２、３、４、５、または６であり、
ｑ２は、０、１、２、３、または４であり、
ｑ３は、０、１、または２であり、
各Ｒ２１は、独立して、ヒドロキシル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、もしくは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキルであるか、またはＲ２１基のうちの２つは、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリルもしくは任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルを形成するように結合し、
Ｒ２２は、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。
【００４７】
いくつかの実施形態において、各Ｒ２１は、独立して、
【化４３】

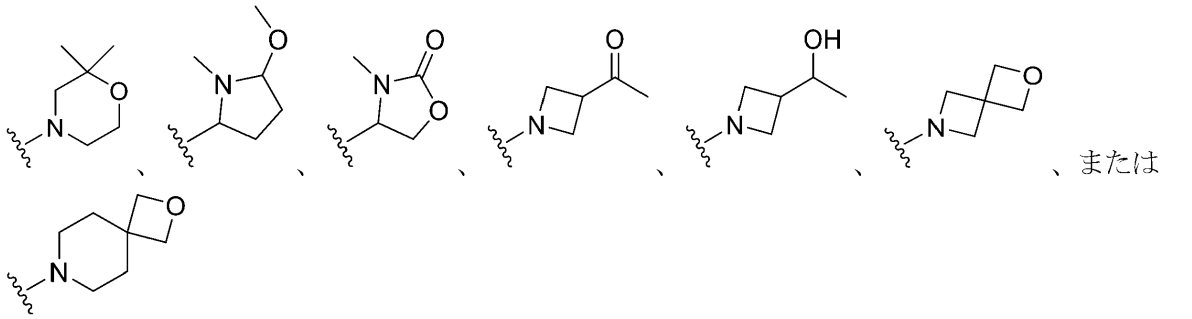


である。
【００４８】
いくつかの実施形態において、Ｒ２２は、Ｈまたは
【化４４】



である。
【００４９】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化４５】



である。

【００５０】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリールである。

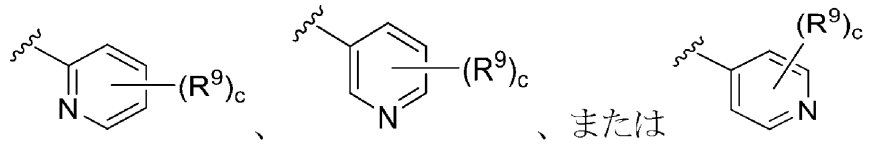
【００５１】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ５ヘテロアリールである。

【００５２】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化４６】



であり、

式中、

ｃは、０、１、２、３、または４であり、

各Ｒ９は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。

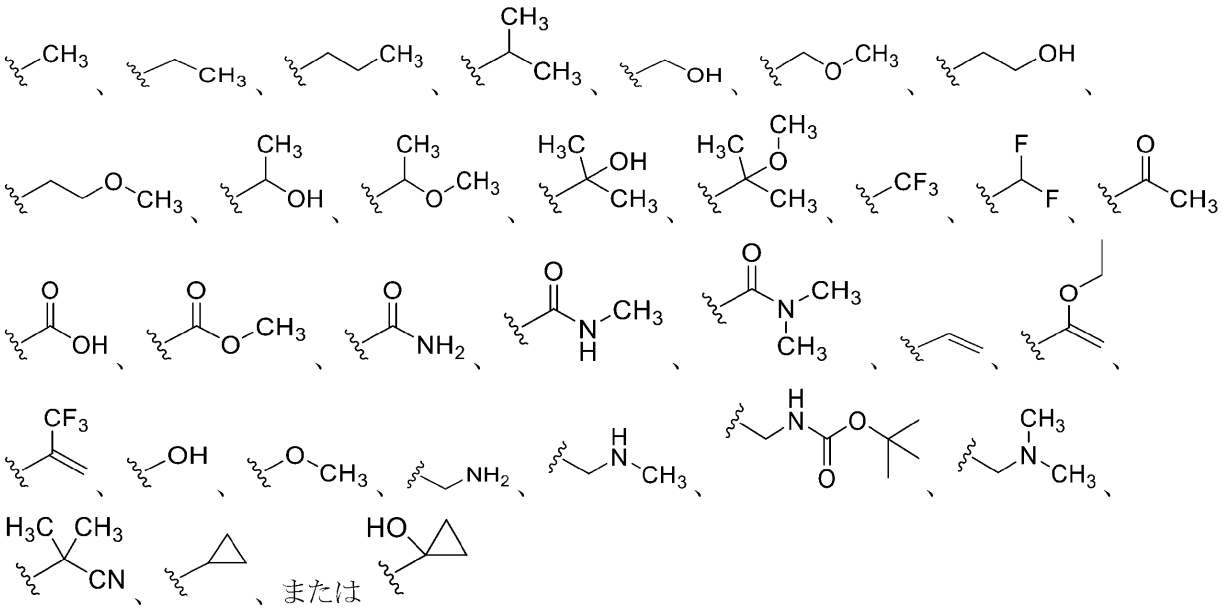
【００５３】

いくつかの実施形態において、各Ｒ９は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、ＯＨ、またはＮＨ２である。

【００５４】

いくつかの実施形態において、各Ｒ９は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、

【化４７】



である。

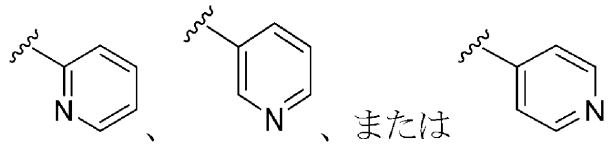
【００５５】

いくつかの実施形態において、ｃは、０、１、または２である。いくつかの実施形態において、ｃは、０である。いくつかの実施形態において、ｃは、１である。いくつかの実施形態において、ｃは、２である。

【００５６】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

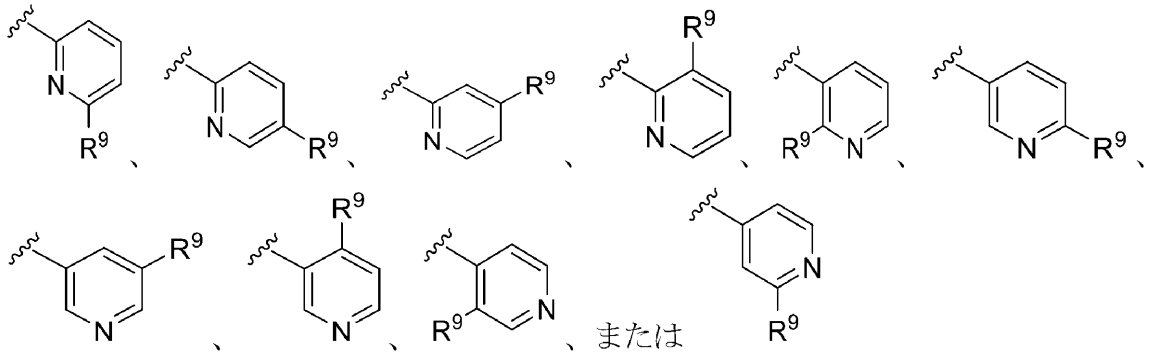
【化４８】



である。いくつかの実施形態において、

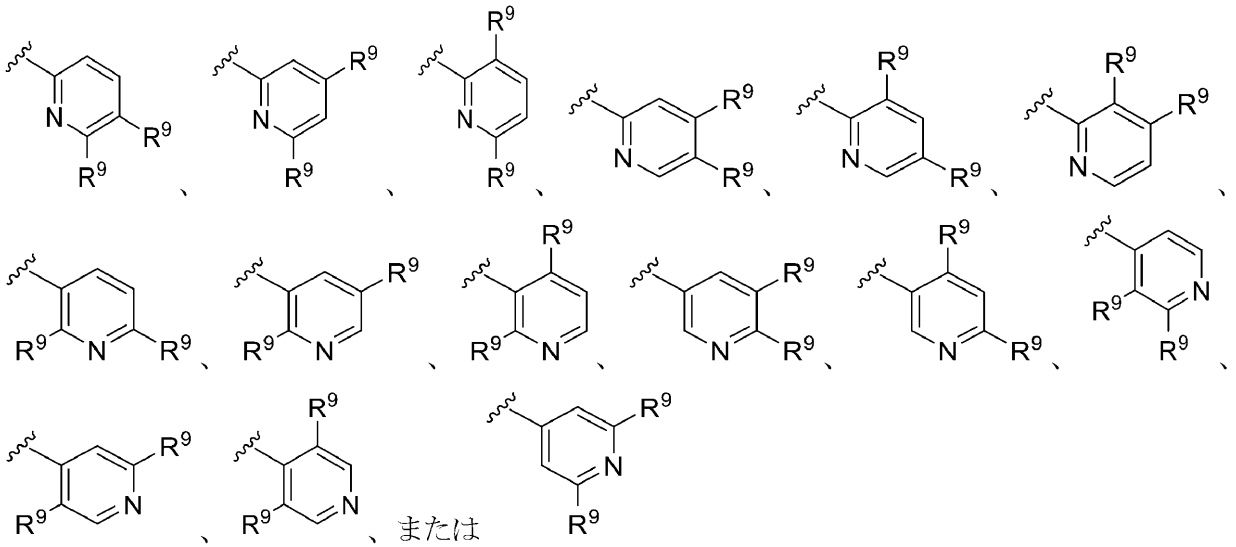
Ｒ２は、

【化４９】



である。いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化５０】

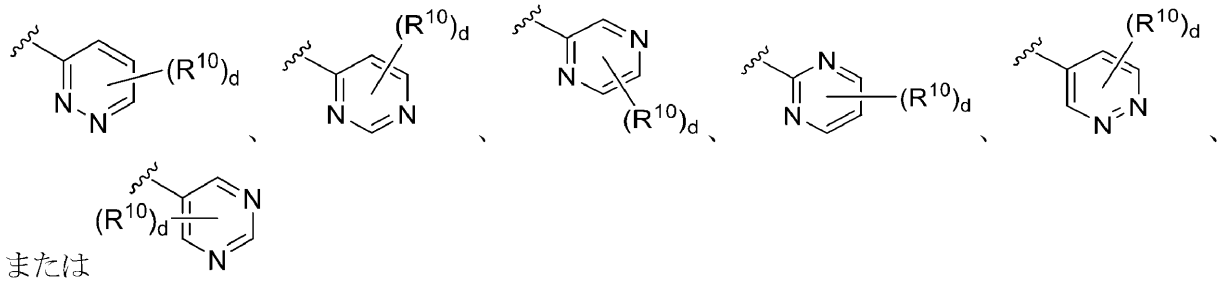


である。

【００５７】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化５１】



であり、

式中、

ｄは、０、１、２、または３であり、

各Ｒ１０は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。

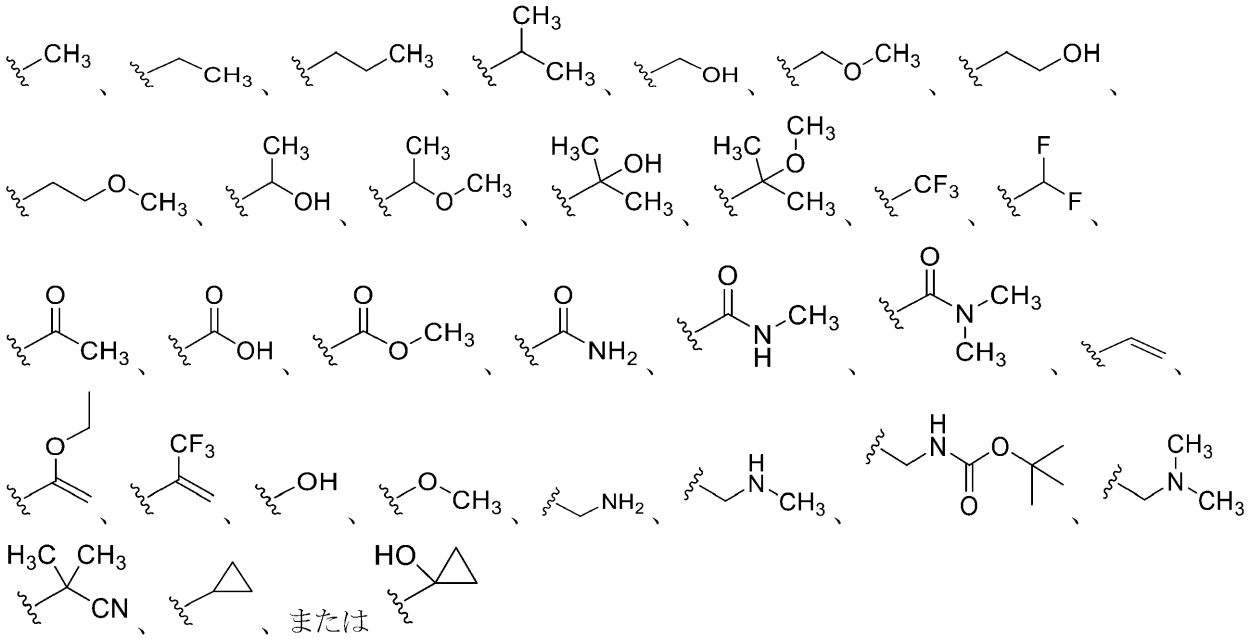
【００５８】

いくつかの実施形態において、各Ｒ１０は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、ＯＨ、またはＮＨ２である。

【００５９】

いくつかの実施形態において、各Ｒ１０は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、

【化５２】



である。

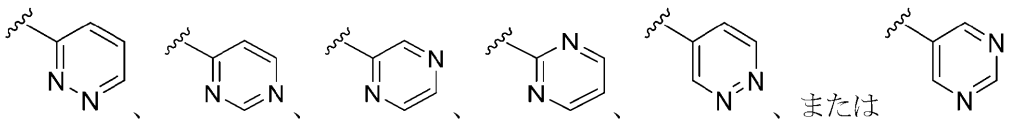
【００６０】

いくつかの実施形態において、ｄは、０、１、または２である。いくつかの実施形態において、ｄは、０である。いくつかの実施形態において、ｄは、１である。いくつかの実施形態において、ｄは、２である。

【００６１】

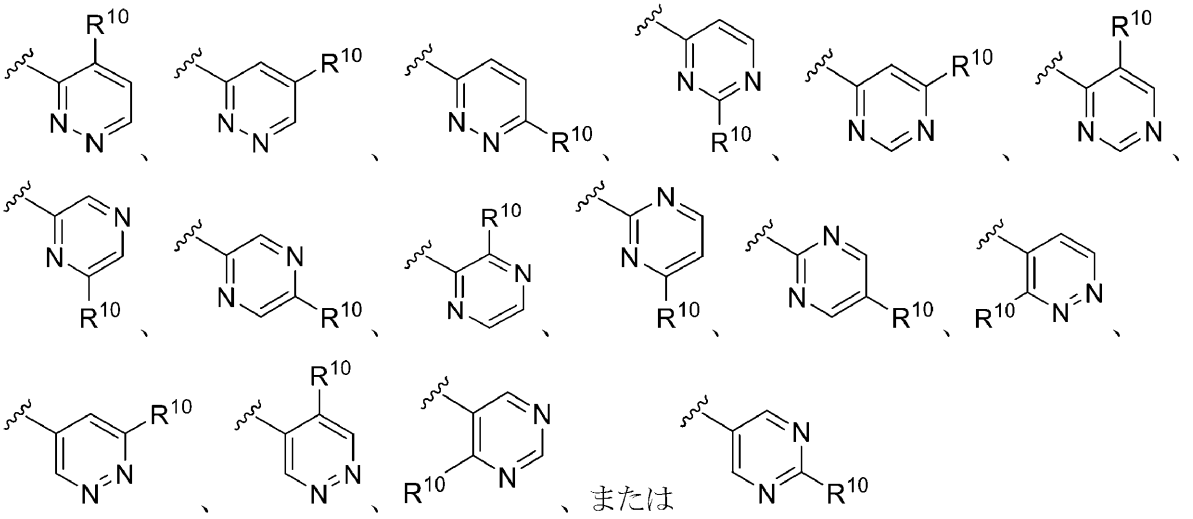
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化５３】



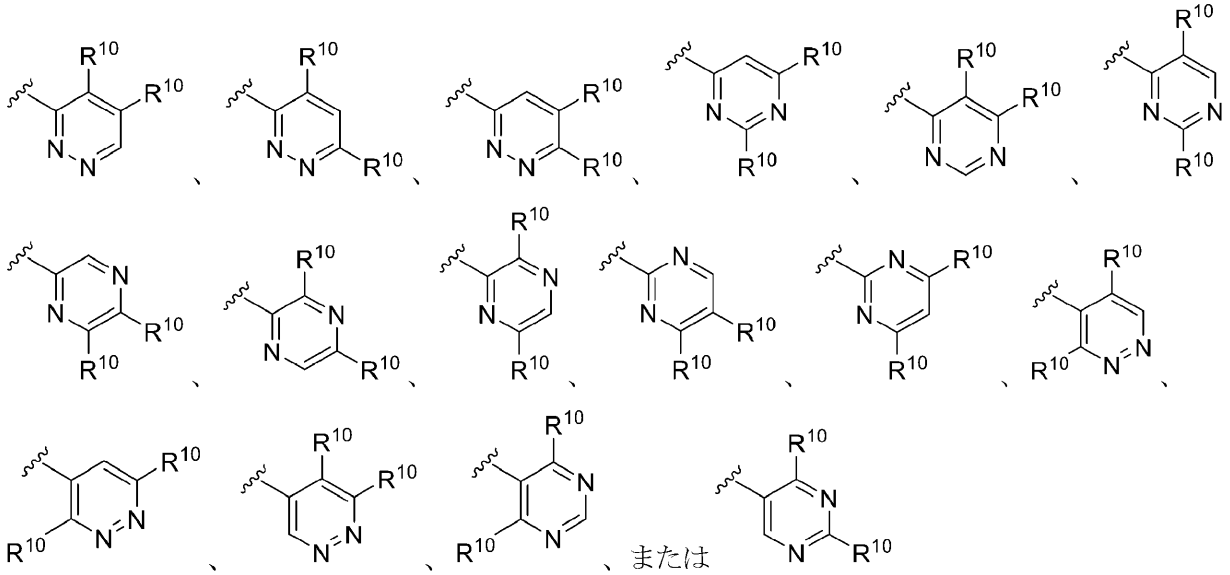
である。いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化５４】



である。いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化５５】

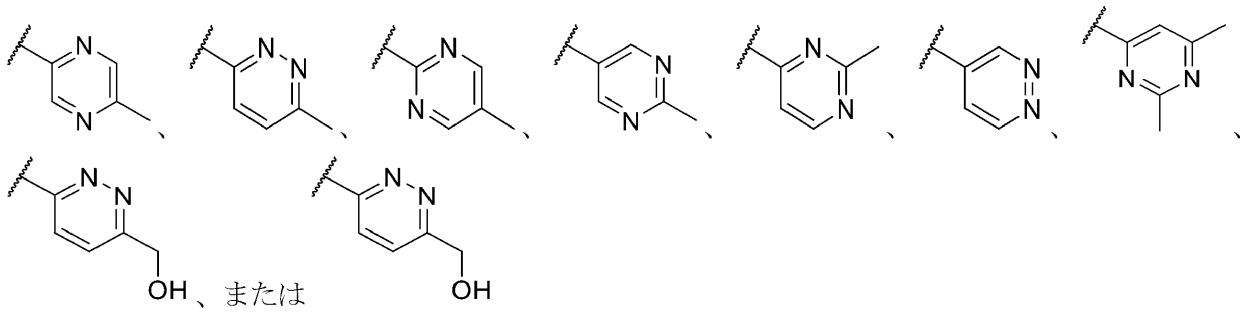


である。

【００６２】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化５６】

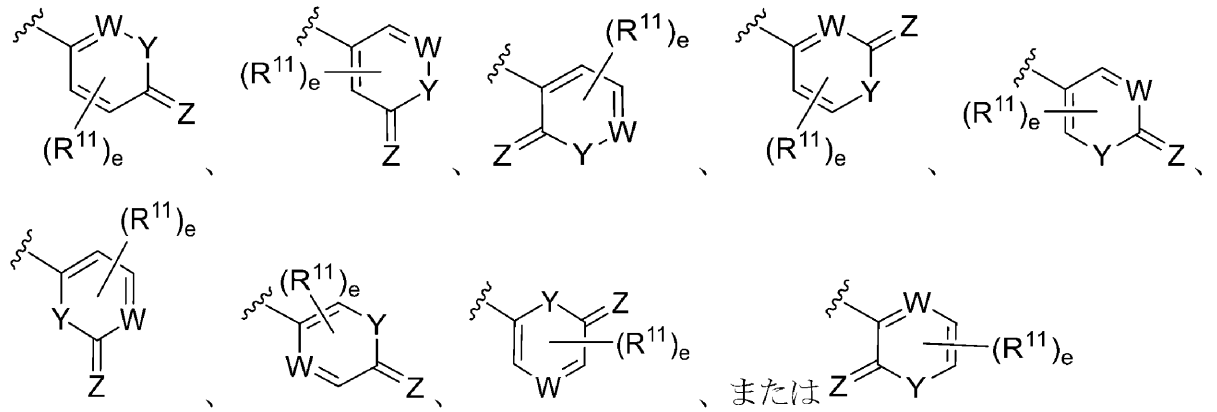


である。

【００６３】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化５７】



であり、

式中、
ｅは、０、１、または２であり、
各Ｒ１１は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、
Ｗは、ＣＨまたはＮであり、
Ｙは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＹ１であり、
ＲＹ１は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルであり、
Ｚは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＺ１であり、
ＲＺ１は、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。

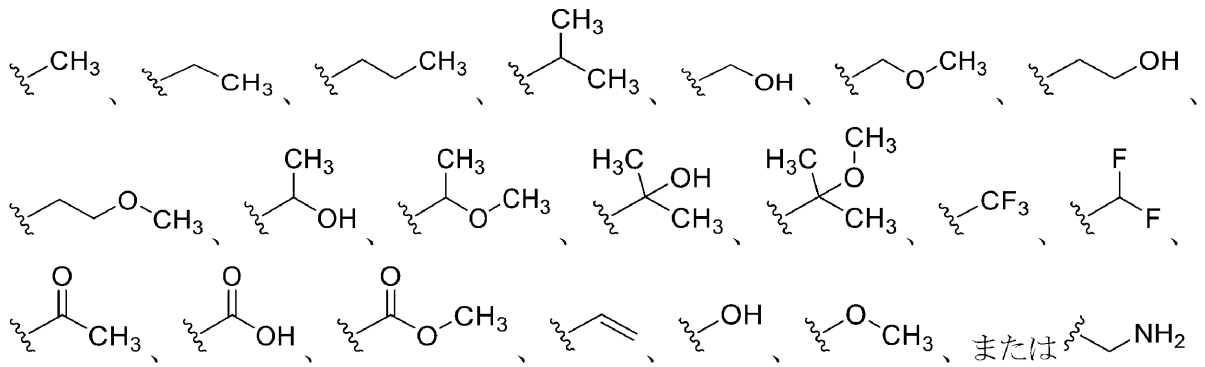
【００６４】

いくつかの実施形態において、各Ｒ１１は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、ＯＨ、またはＮＨ２である。

【００６５】

いくつかの実施形態において、各Ｒ１１は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、

【化５８】



である。

【００６６】

いくつかの実施形態において、Ｗは、ＣＨである。いくつかの実施形態において、Ｗは、Ｎである。

【００６７】

いくつかの実施形態において、Ｙは、ＮＲＹ１である。

【００６８】

いくつかの実施形態において、ＲＹ１は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、または任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリルである。

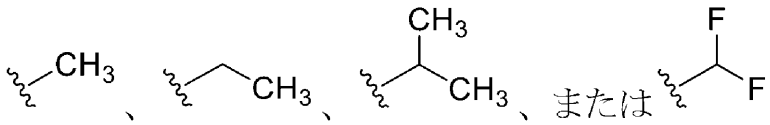
【００６９】

いくつかの実施形態において、ＲＹ１は、Ｈである。いくつかの実施形態において、ＲＹ１は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。

【００７０】

いくつかの実施形態において、ＲＹ１は、

【化５９】



である。

【００７１】

いくつかの実施形態において、R^{Y1}は、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリルである。

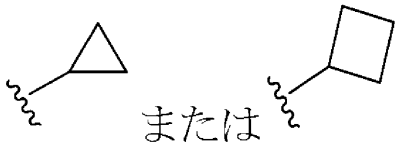
【００７２】

いくつかの実施形態において、R^{Y1}は、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６カルボシクリルである。

【００７３】

いくつかの実施形態において、R^{Y1}は、

【化６０】



である。

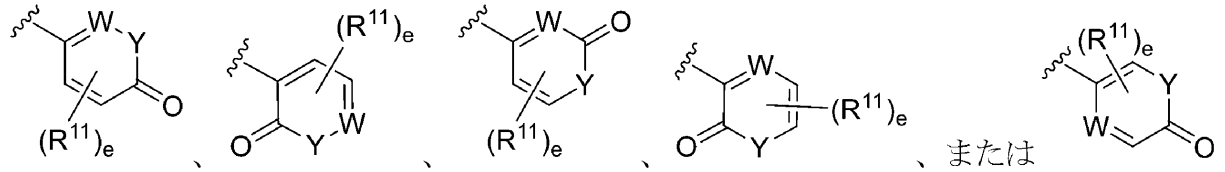
【００７４】

いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｏである。

【００７５】

いくつかの実施形態において、R^{2}は、

【化６１】



である。

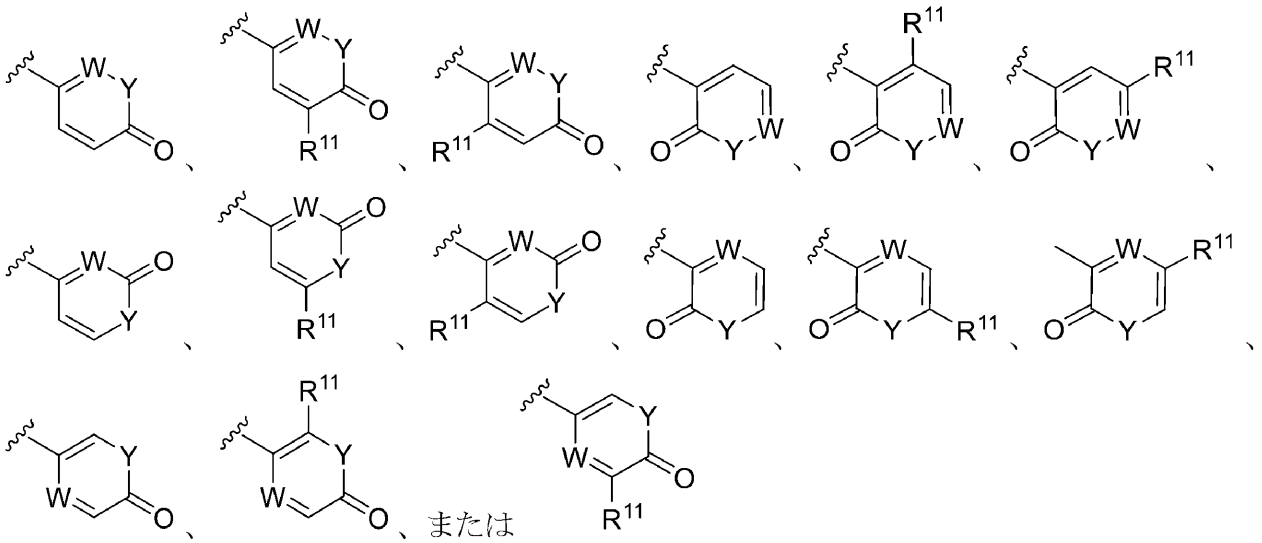
【００７６】

いくつかの実施形態において、ｅは、０または１である。いくつかの実施形態において、ｅは、０である。いくつかの実施形態において、ｅは、１である。

【００７７】

いくつかの実施形態において、R^{2}は、

【化６２】

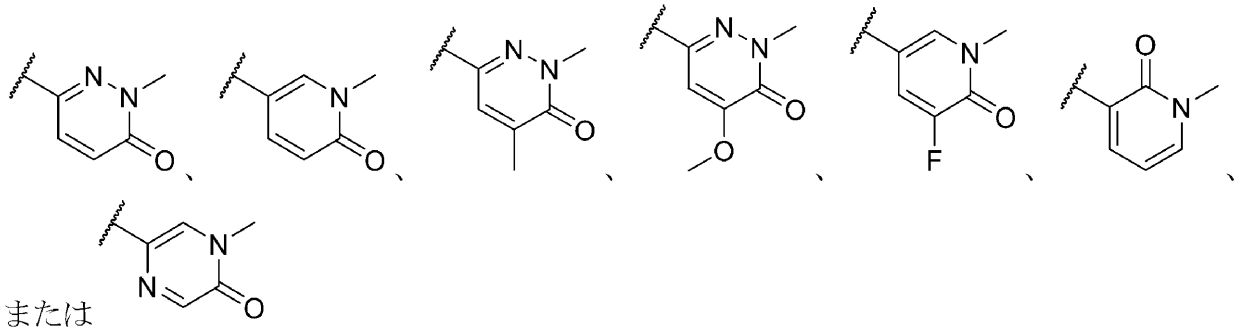


である。

【００７８】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化６３】

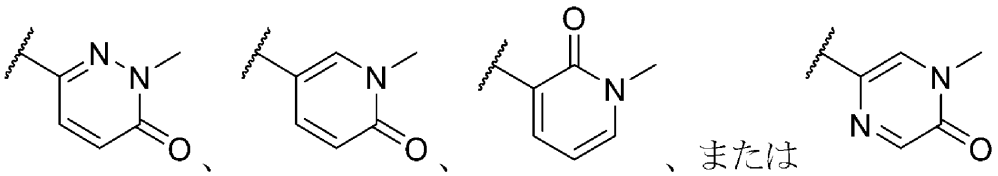


である。

【００７９】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化６４】

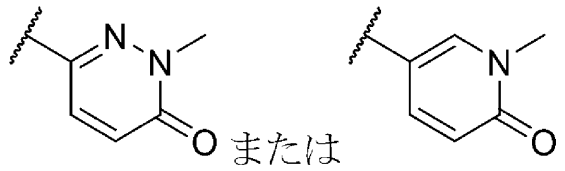


である。

【００８０】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化６５】

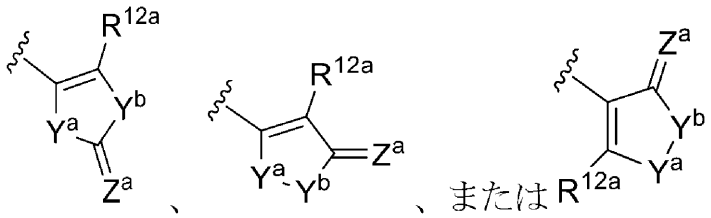


である。

【００８１】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化６６】



であり、

式中、

Ｒ１２ａは、Ｈ、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、

Ｙａ及びＹｂのそれぞれは、独立して、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＹ２であり、

ＲＹ２は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルであり、

Ｚａは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＺ２であり、

ＲＺ２は、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。

【００８２】

いくつかの実施形態において、Ｒ１２ａは、Ｈである。

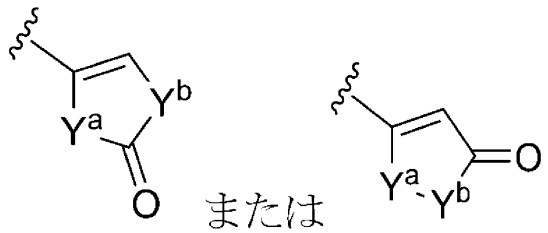
【００８３】

いくつかの実施形態において、Ｚａは、Ｏである。

【００８４】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化６７】

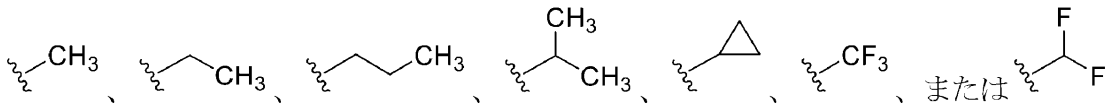


である。

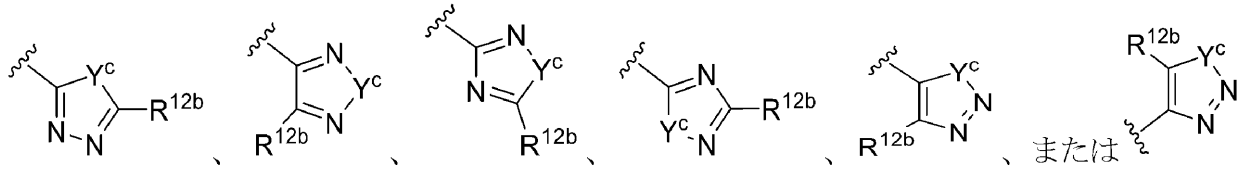
【００８５】

いくつかの実施形態において、Ｙａ及びＹｂのそれぞれは、ＮＲＹ２である。

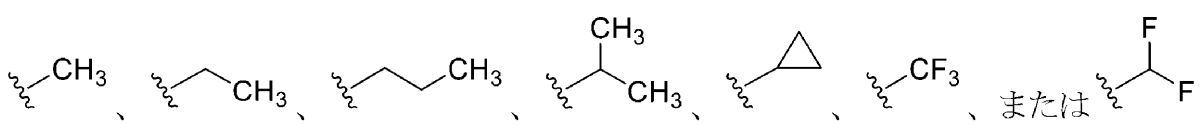
【００８６】
いくつかの実施形態において、R^{Y2}は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、または任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリルである。
【００８７】
いくつかの実施形態において、R^{Y2}は、Ｈ、
【化６８】



である。
【００８８】
いくつかの実施形態において、R^{2}は、
【化６９】

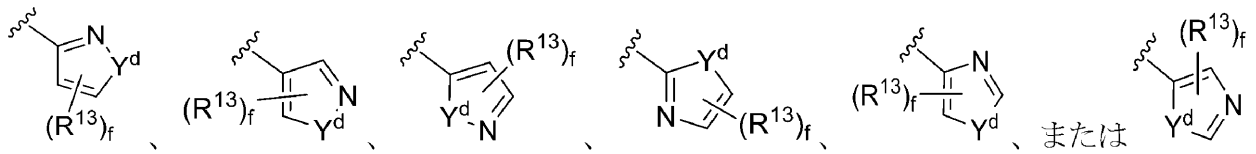


であり、
式中、
R^{12b}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、NO_2、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはNH_2であり、
Y^cは、Ｏ、Ｓ、またはNR^{Y3}であり、
R^{Y3}は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルである。
【００８９】
いくつかの実施形態において、R^{12b}は、Ｈである。
【００９０】
いくつかの実施形態において、Y^cは、NR^{Y3}である。
【００９１】
いくつかの実施形態において、R^{Y3}は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、または任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリルである。
【００９２】
いくつかの実施形態において、R^{Y3}は、Ｈ、
【化７０】



である。
【００９３】
いくつかの実施形態において、R^{2}は、

【化７１】



であり、
式中、
ｆは、０、１、または２であり、
各Ｒ１３は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、
Ｙｄは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＹ４であり、
ＲＹ４は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルである。

【００９４】
いくつかの実施形態において、各Ｒ１３は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、ＯＨ、またはＮＨ２である。

【００９５】
いくつかの実施形態において、各Ｒ１３は、独立して、ハロ、ＣＮ、または任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。

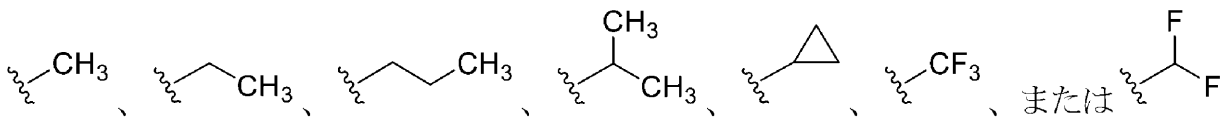
【００９６】
いくつかの実施形態において、ｆは、０または１である。いくつかの実施形態において、ｆは、０である。いくつかの実施形態において、ｆは、１である。

【００９７】
いくつかの実施形態において、Ｙｄは、ＮＲＹ４である。

【００９８】
いくつかの実施形態において、ＲＹ４は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、または任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリルである。

【００９９】
いくつかの実施形態において、ＲＹ４は、Ｈ、

【化７２】

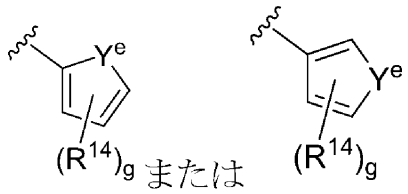


である。

【０１００】
いくつかの実施形態において、Ｙｄは、Ｏである。

【０１０１】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化７３】



であり、
式中、
ｇは、０、１、２、３または４であり、
各Ｒ１４は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、
Ｙｅは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＹ５であり、
ＲＹ５は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルである。

【０１０２】

いくつかの実施形態において、Ｒ１４は、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、ＯＨ、またはＮＨ２である。

【０１０３】

いくつかの実施形態において、Ｒ１４は、ハロ、ＣＮ、または任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、ｇは、０、１、または２である。いくつかの実施形態において、ｇは、０である。いくつかの実施形態において、ｇは、１である。いくつかの実施形態において、ｇは、２である。

【０１０５】

いくつかの実施形態において、Ｙｅは、ＮＲＹ５である。

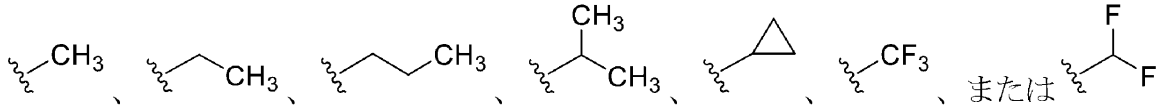
【０１０６】

いくつかの実施形態において、ＲＹ５は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、または任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリルである。

【０１０７】

いくつかの実施形態において、ＲＹ５は、

【化７４】

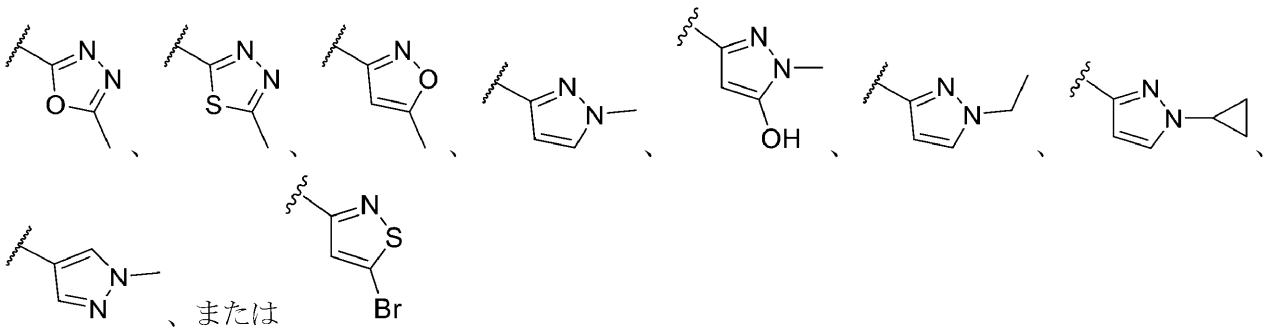


である。

【０１０８】

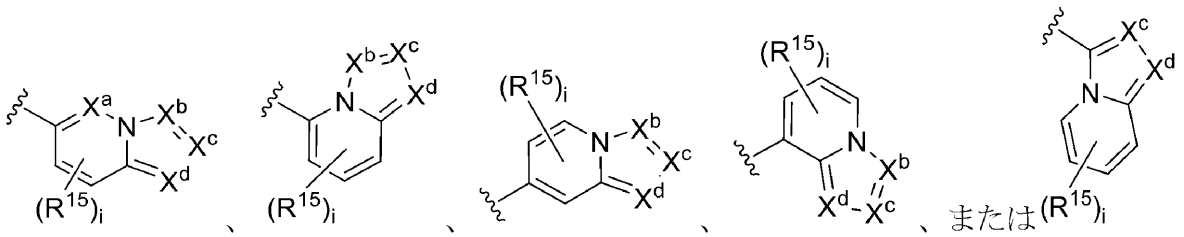
いくつかの実施形態において、Ｙｅは、Ｏである。いくつかの実施形態において、Ｙｅは、Ｓである。

【０１０９】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化７５】



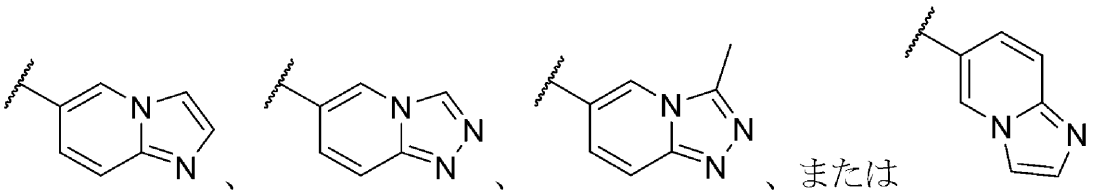
、または

である。
【０１１０】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化７６】



であり、
式中、
Ｘａ、Ｘｂ、Ｘｃ、及びＸｄのそれぞれは、独立して、ＮまたはＣＲ１７であり、
各Ｒ１７は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、
ｉは、０、１、２、または３であり、
各Ｒ１５は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。
【０１１１】
いくつかの実施形態において、各Ｒ１５は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。
【０１１２】
いくつかの実施形態において、ｉは、０または１である。いくつかの実施形態において、ｉは、０である。いくつかの実施形態において、ｉは、１である。
【０１１３】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化７７】

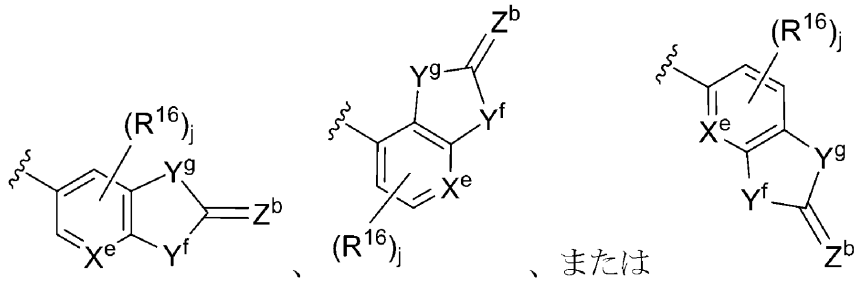


である。

【０１１４】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化７８】



であり、

式中、

Ｘｅは、ＮまたはＣＲ１８であり、

Ｒ１８は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、

ｊは、０、１、または２であり、

各Ｒ１６は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、

Ｙｆ及びＹｇのそれぞれは、独立して、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＹ６であり、

ＲＹ６は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルであり、

Ｚｂは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＺ３であり、

ＲＺ３は、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。

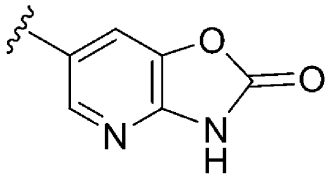
【０１１５】

いくつかの実施形態において、各Ｒ１６は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。

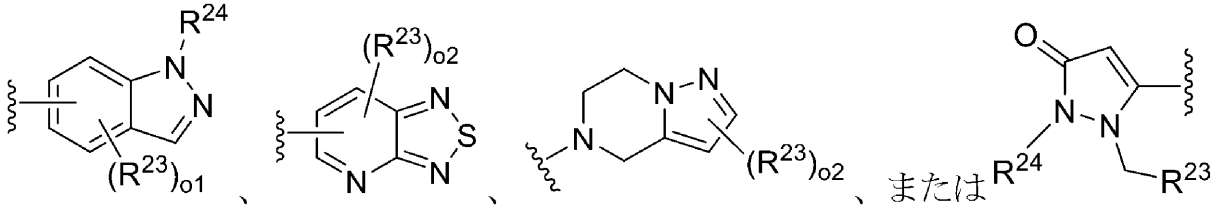
【０１１６】

いくつかの実施形態において、ｊは、０または１である。いくつかの実施形態において、ｊは、０である。いくつかの実施形態において、ｊは、１である。

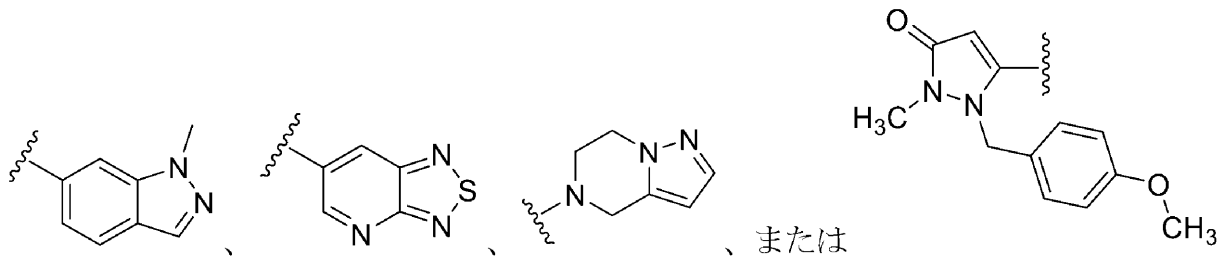
【０１１７】
いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｏである。
【０１１８】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化７９】



である。
【０１１９】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化８０】

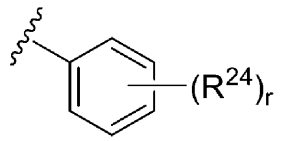


であり、
式中、
ｏ１は、０、１、２、または３であり、
ｏ２は、０、１、または２であり、
各Ｒ２３は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、
Ｒ２４は、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。
【０１２０】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化８１】

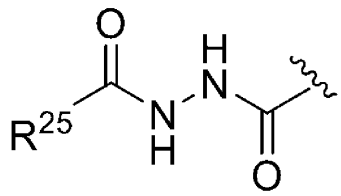


である。
【０１２１】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリールである。
【０１２２】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化８２】

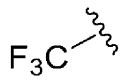


であり、
式中、
ｒは、０、１、２、３、または４であり、
各Ｒ２４は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、任意選択で置換されたスルホン、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。
【０１２３】
いくつかの実施形態において、各Ｒ２４は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。
【０１２４】
いくつかの実施形態において、各Ｒ２４は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。
【０１２５】
いくつかの実施形態において、ｒは、０、１、または２である。いくつかの実施形態において、ｒは、０である。いくつかの実施形態において、ｒは、１である。いくつかの実施形態において、ｒは、２である。
【０１２６】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキルである。
【０１２７】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化８３】



であり、式中、Ｒ２５は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキルである。
【０１２８】
いくつかの実施形態において、Ｒ２５は、

【化８４】



である。

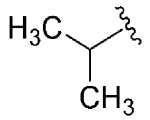
【０１２９】

いくつかの実施形態において、Ｒ１は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。

【０１３０】

いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

【化８５】



である。

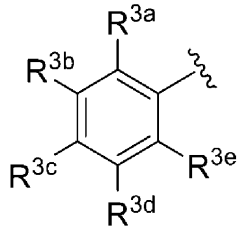
【０１３１】

いくつかの実施形態において、Ｒ１は、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリールである。

【０１３２】

いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

【化８６】



であり、

式中、

Ｒ３ａ、Ｒ３ｂ、Ｒ３ｃ、Ｒ３ｄ、及びＲ３ｅのそれぞれは、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、もしくはＮＨ２であるか、またはＲ３ａ及びＲ３ｂ、Ｒ３ｂ及びＲ３ｃ、Ｒ３ｃ及びＲ３ｄ、もしくはＲ３ｄ及びＲ３ｅは、それぞれが結合している原子と一緒になって、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリルもしくは任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルを形成するように結合する。

【０１３３】

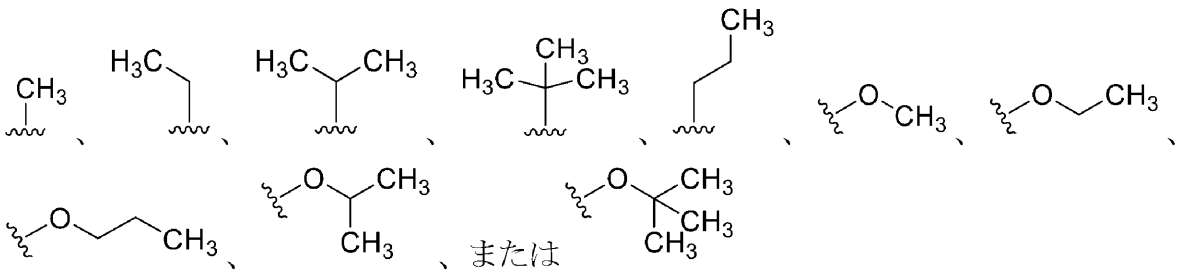
いくつかの実施形態において、Ｒ３ａ、Ｒ３ｂ、Ｒ３ｃ、Ｒ３ｄ、及びＲ３ｅのそれぞれは、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。

【０１３４】

いくつかの実施形態において、Ｒ３ａ、Ｒ３ｂ、Ｒ３ｃ、Ｒ３ｄ、及びＲ３ｅのそれぞれ

は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、

【化８７】

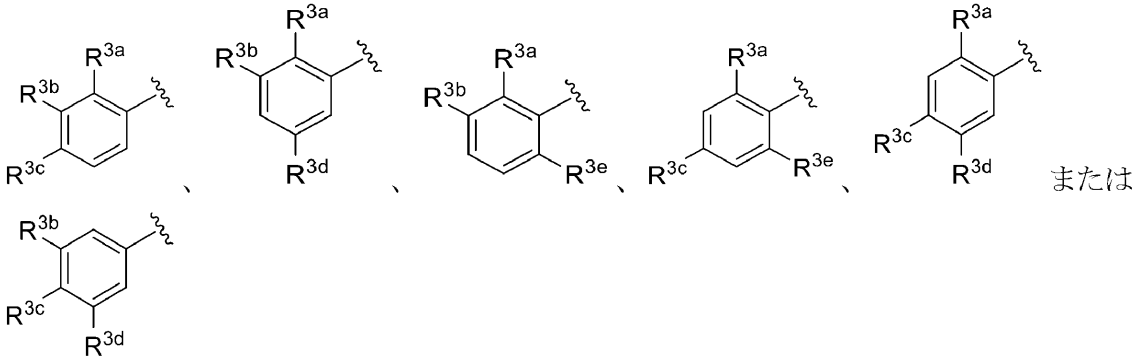


である。

【０１３５】

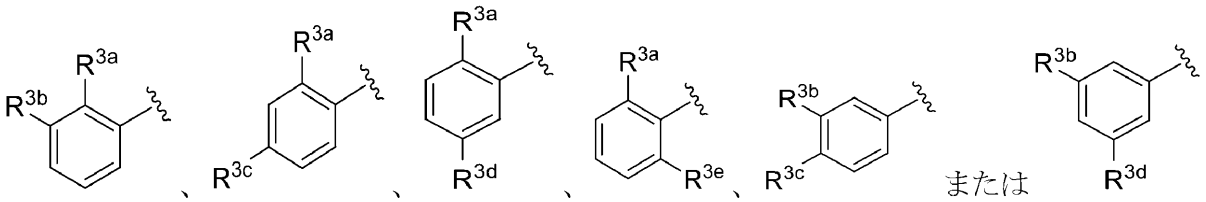
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

【化８８】



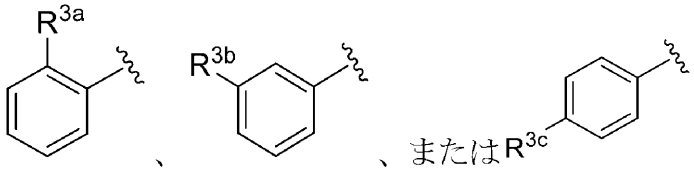
である。いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

【化８９】



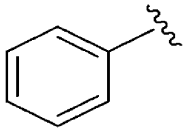
である。いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

【化９０】

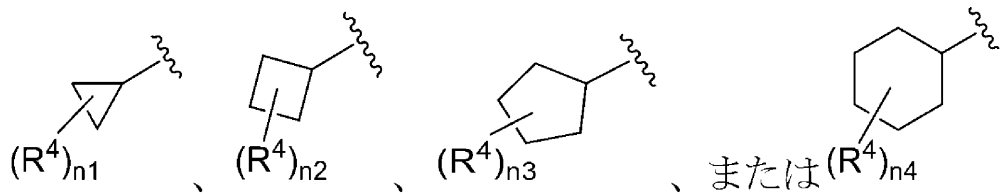


である。いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

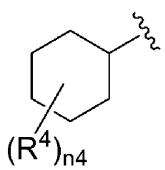
【化９１】



である。
【０１３６】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、フェニル、３－フルオロ－フェニル、４－フルオロ－フェニル、３－クロロ－フェニル、４－クロロ－フェニル、２－メトキシ－フェニル、３－メトキシ－フェニル、４－メトキシ－フェニル、３，４－ジ－フルオロ－フェニル、３，４－ジクロロ－フェニル、３，５－ジ－フルオロ－フェニル、３，５－ジクロロ－フェニル、３－クロロ－４－フルオロ－フェニル、４－クロロ－３－フルオロ－フェニル、３－クロロ－４－ニトリル－フェニル、３－ニトリル－４－フルオロ－フェニル、３－トリフルオロメチル－フェニル、４－トリフルオロメチル－フェニル、３－ブロモ－フェニル、３－シクロプロピル－フェニル、３－シアノ－５－フルオロ－フェニル、３－クロロ－５－フルオロ－フェニル、３－クロロ－５－シアノ－フェニル、３－クロロ－５－メトキシ－フェニル、または１，３－ジヒドロイソベンゾフランである。
【０１３７】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリルである。
【０１３８】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０シクロアルキルである。
【０１３９】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、
【化９２】

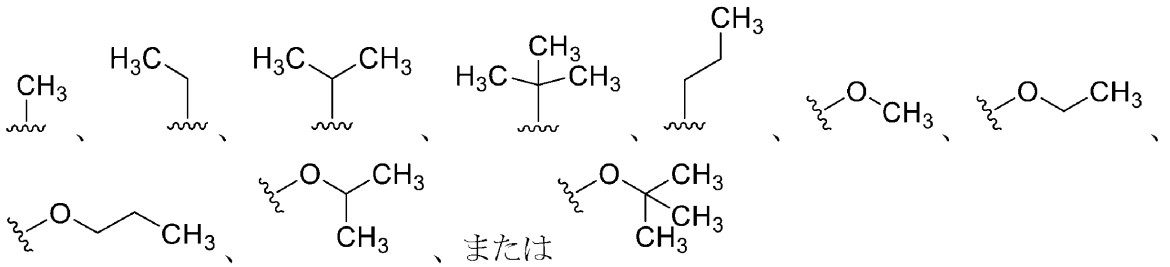


であり、
式中、
ｎ１は、０、１、２、または３であり、
ｎ２は、０、１、２、３、または４であり、
ｎ３は、０、１、２、３、４、または５であり、
ｎ４は、０、１、２、３、４、５、または６であり、
各Ｒ４は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。
【０１４０】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、
【化９３】

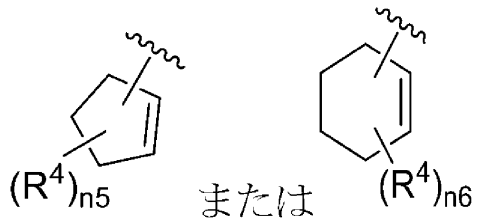


である。

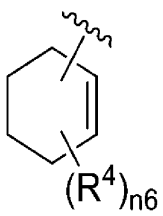
【０１４１】
いくつかの実施形態において、各Ｒ４は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。
【０１４２】
いくつかの実施形態において、各Ｒ４は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、
【化９４】



である。
【０１４３】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、任意選択で置換されたシクロアルケニルである。
【０１４４】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、
【化９５】

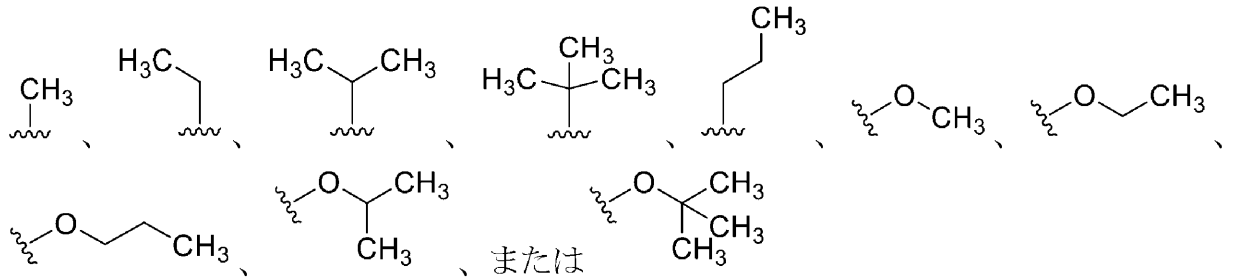


であり、
式中、
ｎ５は、０、１、２、３、または４であり、
ｎ６は、０、１、２、３、４、または５であり、
各Ｒ４は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。
【０１４５】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、
【化９６】

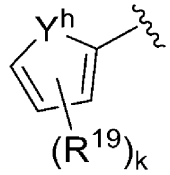


である。

【０１４６】
いくつかの実施形態において、各Ｒ４は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。
【０１４７】
いくつかの実施形態において、各Ｒ４は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、
【化９７】

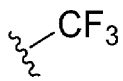


である。
【０１４８】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアリールである。
【０１４９】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、
【化９８】



であり、
式中、ｋは、０、１、２、または３であり、
各Ｒ１９は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、
Ｙｈは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＹ７であり、
ＲＹ７は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルである。
【０１５０】
いくつかの実施形態において、各Ｒ１９は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。
【０１５１】
いくつかの実施形態において、各Ｒ１９は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、または

【化９９】



である。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、Ｙｈは、Ｓである。

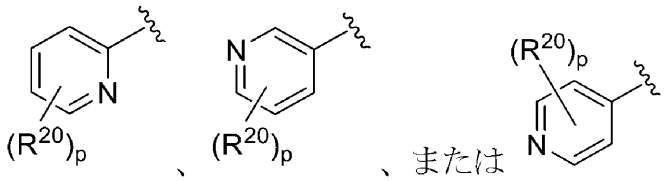
【０１５３】

いくつかの実施形態において、ｋは、０または１である。いくつかの実施形態において、ｋは、０である。いくつかの実施形態において、ｋは、１である。

【０１５４】

いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

【化１００】



であり、

式中、ｐは、０、１、２、３、または４であり、

各Ｒ２０は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。

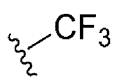
【０１５５】

いくつかの実施形態において、各Ｒ２０は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。

【０１５６】

いくつかの実施形態において、各Ｒ２０は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、または

【化１０１】



である。

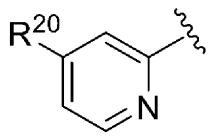
【０１５７】

いくつかの実施形態において、ｐは、０または１である。いくつかの実施形態において、ｐは、０である。いくつかの実施形態において、ｐは、１である。

【０１５８】

いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

【化１０２】



である。

【０１５９】

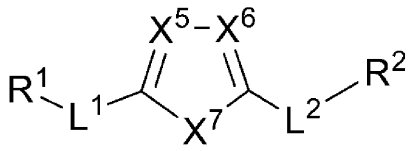
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、５－クロロピリジン－３－イル、５－トリフルオロメチル－ピリジン－３－イル、４－トリフルオロメチル－ピリジン－２－イル、５－フルオロピリジン－３－イル、または５－フルオロピリジン－３－イルである。

【０１６０】

一態様において、本開示は、式ＩＩの構造：

【０１６１】

【化１０３】



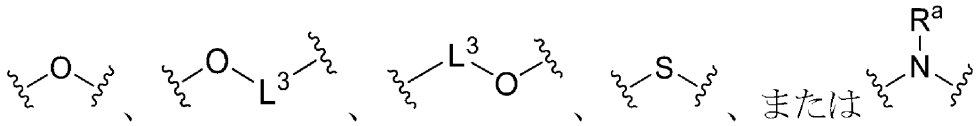
式ＩＩ

（式中、

Ｒ１は、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルであり、

Ｌ１は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキレン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキレン、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニレン、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルキニレン、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６カルボシクリレン、

【化１０４】



であり、

Ｒａは、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルであり、

Ｌ３は、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリレンであり、

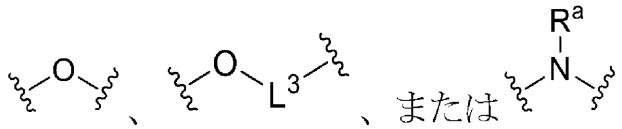
Ｘ５及びＸ６のそれぞれは、独立して、ＮまたはＣＨであり、

Ｘ７は、Ｏ、Ｓ、またはＮＲｂであり、

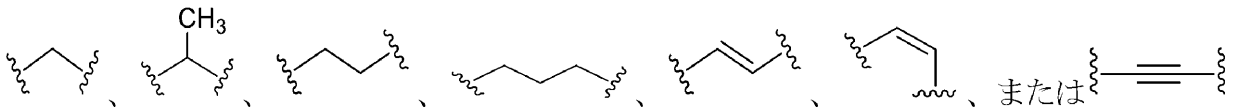
Ｒｂは、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルであり、

Ｌ２は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキレンまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキレンであり、Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリールである）を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。

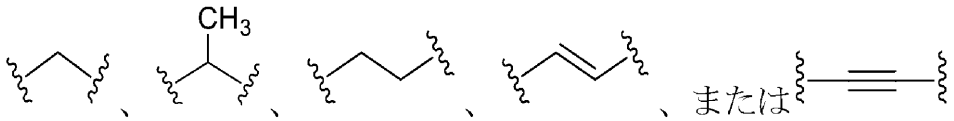
【０１６２】
いくつかの実施形態において、Ｌ１は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキレン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキレン、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニレン、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルキニレン、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６カルボシクリレン、
【化１０５】



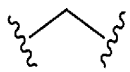
である。
【０１６３】
いくつかの実施形態において、Ｌ１は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキレン、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニレン、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルキニレンである。
【０１６４】
いくつかの実施形態において、Ｌ１は、
【化１０６】



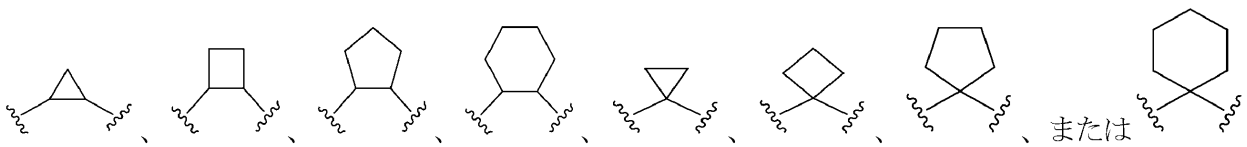
である。いくつかの実施形態において、Ｌ１は、
【化１０７】



である。いくつかの実施形態において、Ｌ１は、
【化１０８】

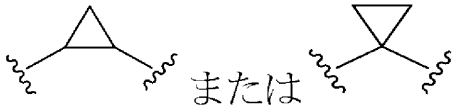


である。
【０１６５】
いくつかの実施形態において、Ｌ１は、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６カルボシクリレンである。
【０１６６】
いくつかの実施形態において、Ｌ１は、
【化１０９】



である。いくつかの実施形態において、Ｌ１は、

【化１１０】

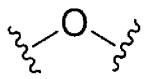


である。

【０１６７】

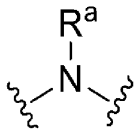
いくつかの実施形態において、Ｌ^{1}は、

【化１１１】



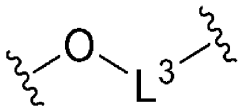
である。いくつかの実施形態において、Ｌ^{1}は、

【化１１２】



である。いくつかの実施形態において、Ｌ^{1}は、

【化１１３】

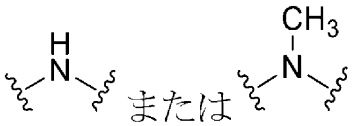


である。

【０１６８】

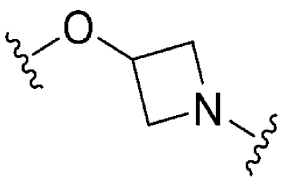
いくつかの実施形態において、Ｌ^{1}は、

【化１１４】



である。いくつかの実施形態において、Ｌ^{1}は、

【化１１５】

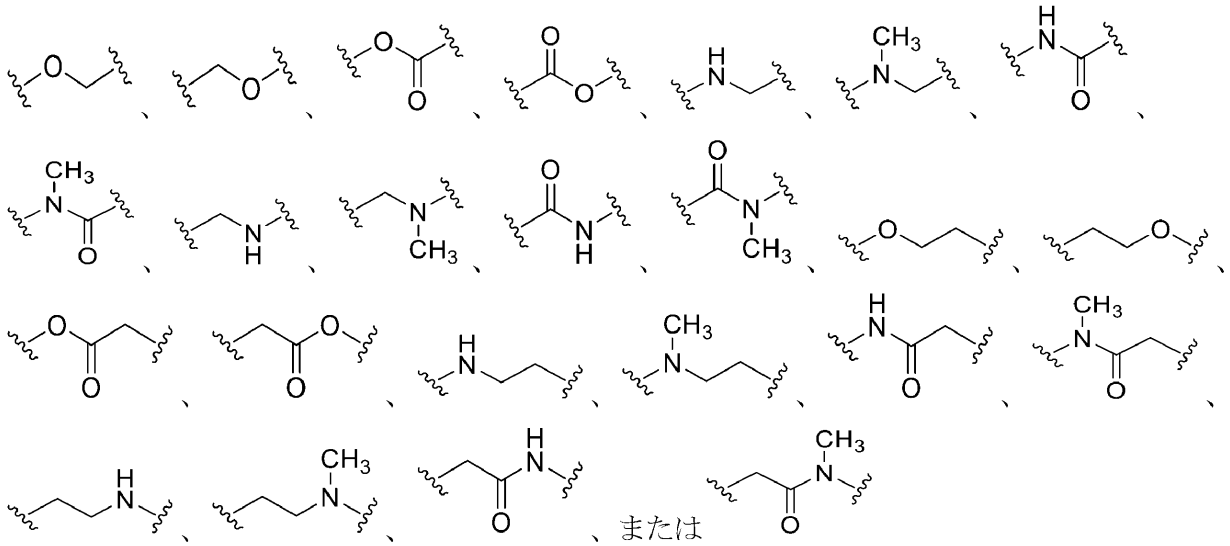


である。

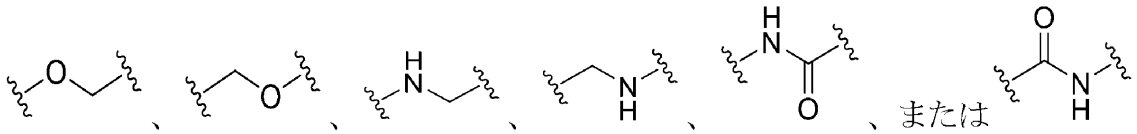
【０１６９】

いくつかの実施形態において、Ｌ^{1}は、任意選択で置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキレンである。

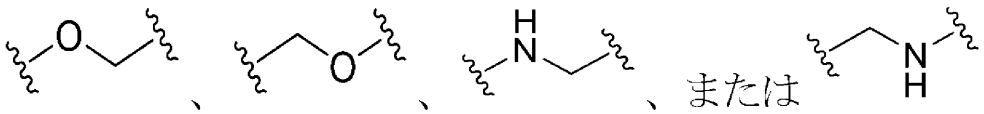
【０１７０】
いくつかの実施形態において、Ｌ１は、
【化１１６】



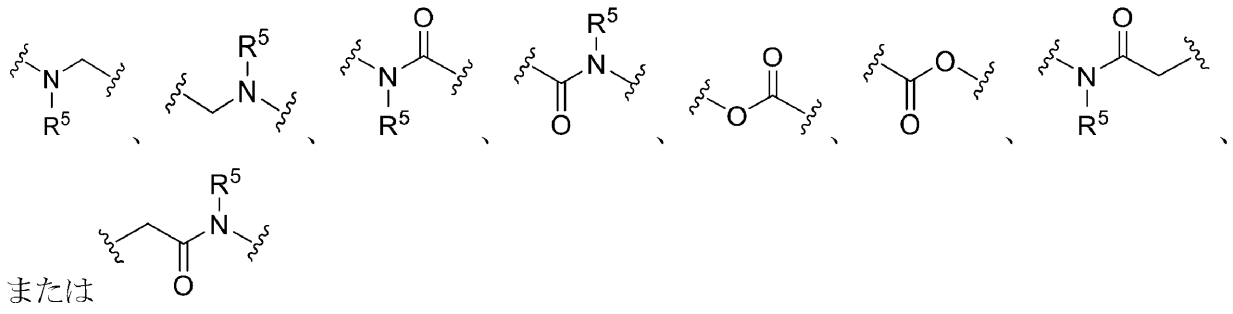
である。いくつかの実施形態において、
Ｌ１は、
【化１１７】



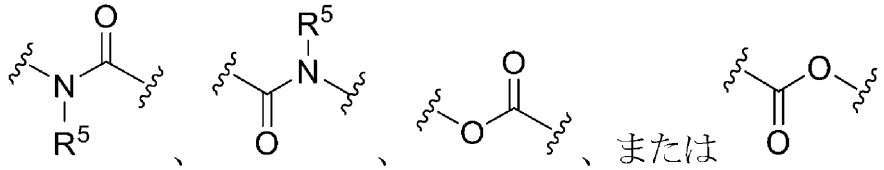
である。いくつかの実施形態において、Ｌ１は、
【化１１８】



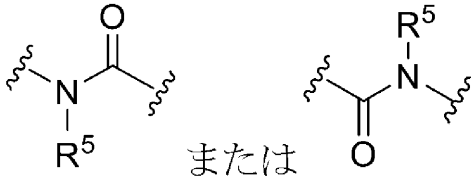
である。
【０１７１】
いくつかの実施形態において、Ｌ２は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキルである。
【０１７２】
いくつかの実施形態において、Ｌ２は、
【化１１９】



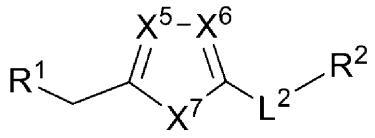
であり、式中、R^5は、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。
【０１７３】
いくつかの実施形態において、L^2は、
【化１２０】



である。いくつかの実施形態において、L^2は、
【化１２１】



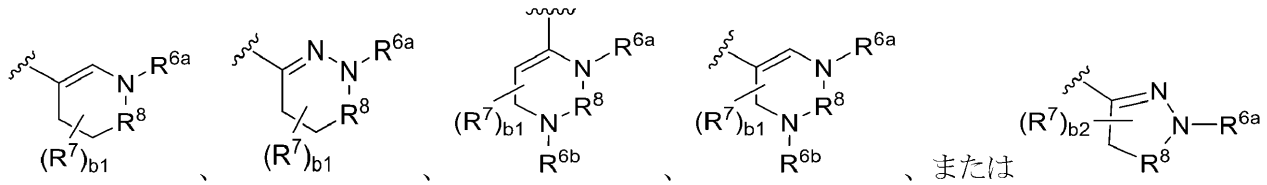
である。
【０１７４】
いくつかの実施形態において、R^5は、ＨまたはＣＨ３である。いくつかの実施形態において、R^5は、Ｈである。
【０１７５】
いくつかの実施形態において、X^5は、ＣＨである。いくつかの実施形態において、X^5は、Ｎである。
【０１７６】
いくつかの実施形態において、X^6は、ＣＨである。いくつかの実施形態において、X^6は、Ｎである。
【０１７７】
いくつかの実施形態において、X^7は、Ｓである。
【０１７８】
いくつかの実施形態において、化合物は、式ＩＩａの構造：
【化１２２】



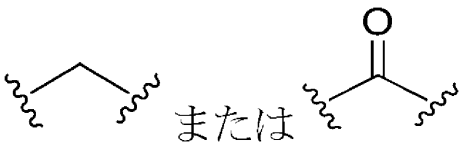
式ＩＩａ

またはその薬学的に許容される塩を有する。
【０１７９】
いくつかの実施形態において、R^2は、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリールである。
【０１８０】
いくつかの実施形態において、R^2は、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリールである。

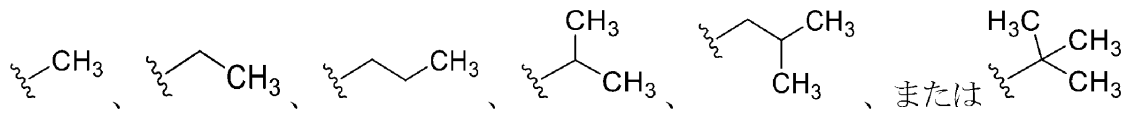
【０１８１】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルまたは任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリールである。
【０１８２】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルである。
【０１８３】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ５ヘテロシクリルである。
【０１８４】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化１２３】



であり、
式中、ｂ１は、０、１、２、３、または４であり、
ｂ２は、０、１、または２であり、
Ｒ６ａは、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、または任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６カルボシクリルであり、
Ｒ６ｂは、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、または任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６カルボシクリルであり、
各Ｒ７は、独立して、ハロまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルであり、
Ｒ８は、
【化１２４】

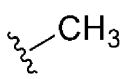


である。
【０１８５】
いくつかの実施形態において、Ｒ６ａは、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。
【０１８６】
いくつかの実施形態において、Ｒ６ａは、Ｈ、
【化１２５】



である。いくつかの実施形態において、Ｒ６ａは、Ｈまたは

【化１２６】



である。

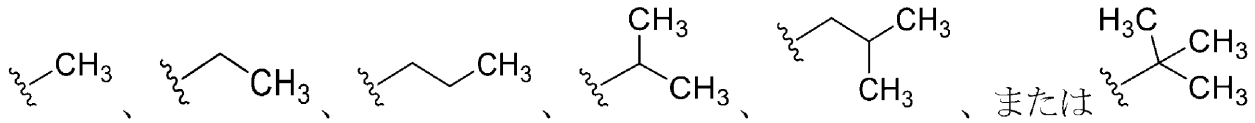
【０１８７】

いくつかの実施形態において、Ｒ６ｂは、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。

【０１８８】

いくつかの実施形態において、Ｒ６ｂは、Ｈ、

【化１２７】

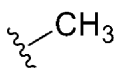


である。

【０１８９】

いくつかの実施形態において、Ｒ６ｂは、Ｈまたは

【化１２８】

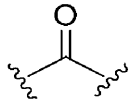


である。

【０１９０】

いくつかの実施形態において、Ｒ８は、

【化１２９】

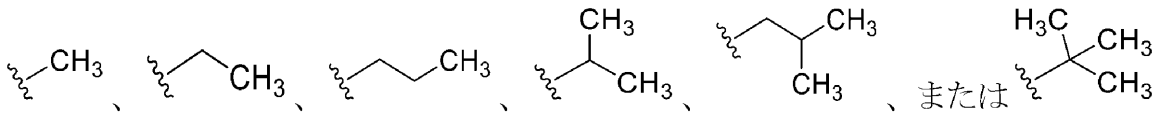


である。

【０１９１】

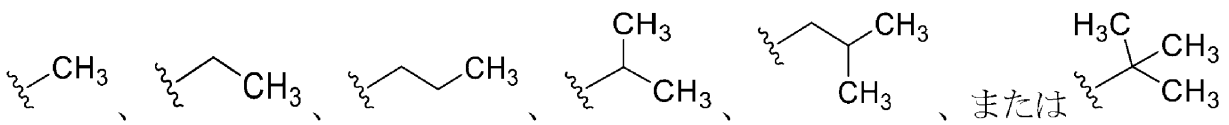
いくつかの実施形態において、各Ｒ７は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、

【化１３０】



である。いくつかの実施形態において、各Ｒ７は、独立して、

【化１３１】

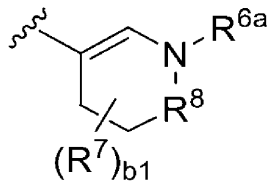


である。

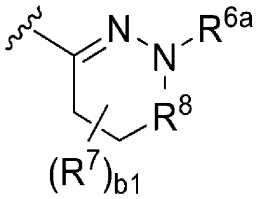
【０１９２】

いくつかの実施形態において、ｂ１は、０または１である。いくつかの実施形態において

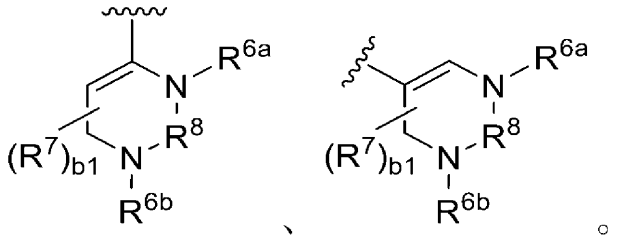
、ｂ１は、０である。いくつかの実施形態において、ｂ１は、１である。
【０１９３】
いくつかの実施形態において、ｂ２は、０または１である。いくつかの実施形態において、ｂ２は、０である。いくつかの実施形態において、ｂ２は、１である。
【０１９４】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化１３２】



である。いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化１３３】

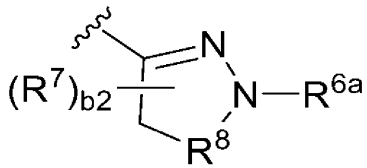


である。いくつかの実施形態において、
【化１３４】



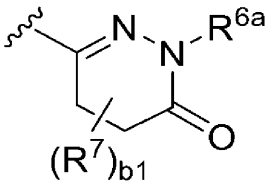
、 。

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化１３５】



である。
【０１９５】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１３６】

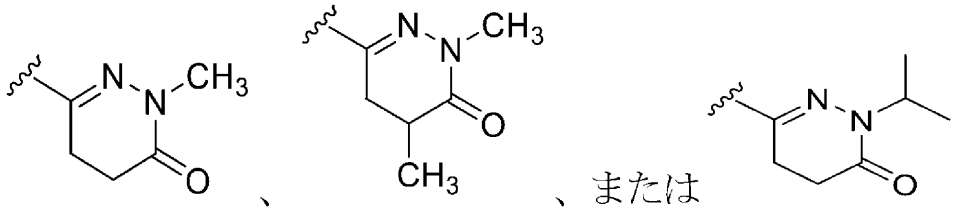


である。

【０１９６】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１３７】



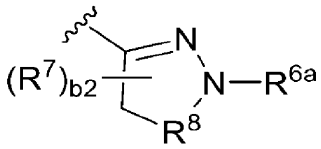
、 、 、または

である。

【０１９７】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１３８】

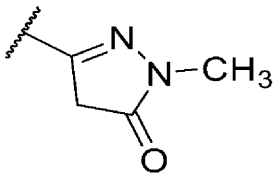


である。

【０１９８】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１３９】

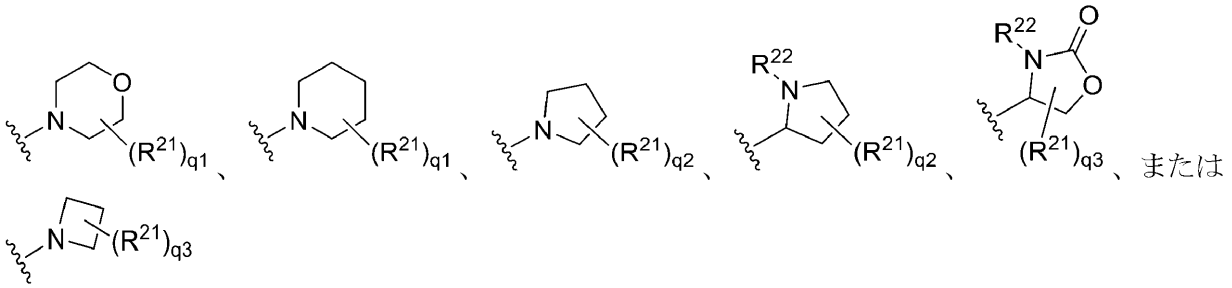


である。

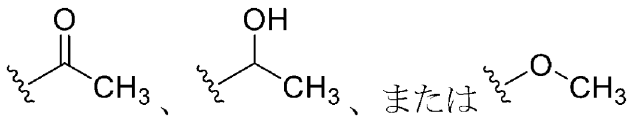
【０１９９】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

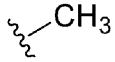
【化１４０】



であり、
式中、
ｑ１は、０、１、２、３、４、５、または６であり、
ｑ２は、０、１、２、３、または４であり、
ｑ３は、０、１、または２であり、
各Ｒ２１は、独立して、ヒドロキシル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、もしくは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキルであるか、またはＲ２１基のうちの２つは、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリルもしくは任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルを形成するように結合し、
Ｒ２２は、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。
【０２００】
いくつかの実施形態において、各Ｒ２１は、独立して、
【化１４１】

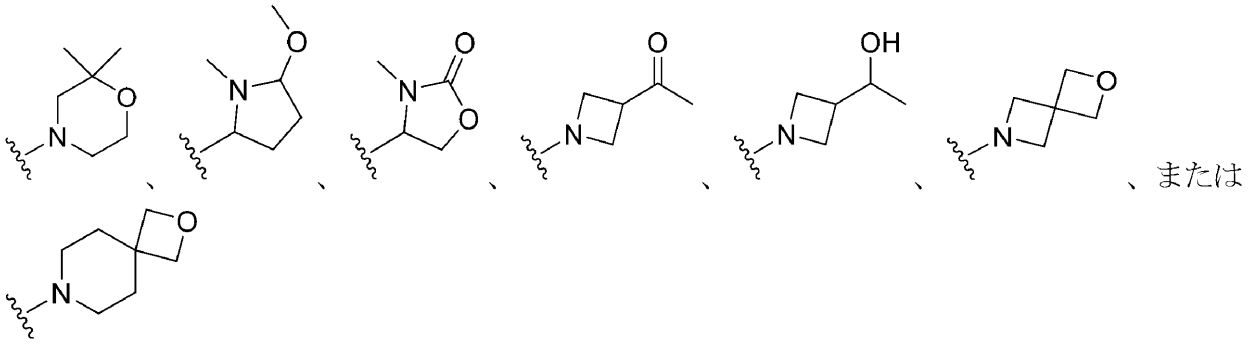


である。
【０２０１】
いくつかの実施形態において、Ｒ２２は、Ｈまたは
【化１４２】



である。
【０２０２】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１４３】



である。

【０２０３】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリールである。

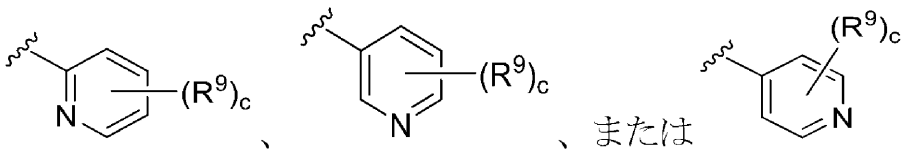
【０２０４】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ５ヘテロアリールである。

【０２０５】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１４４】



であり、

式中、

ｃは、０、１、２、３、または４であり、

各Ｒ９は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。

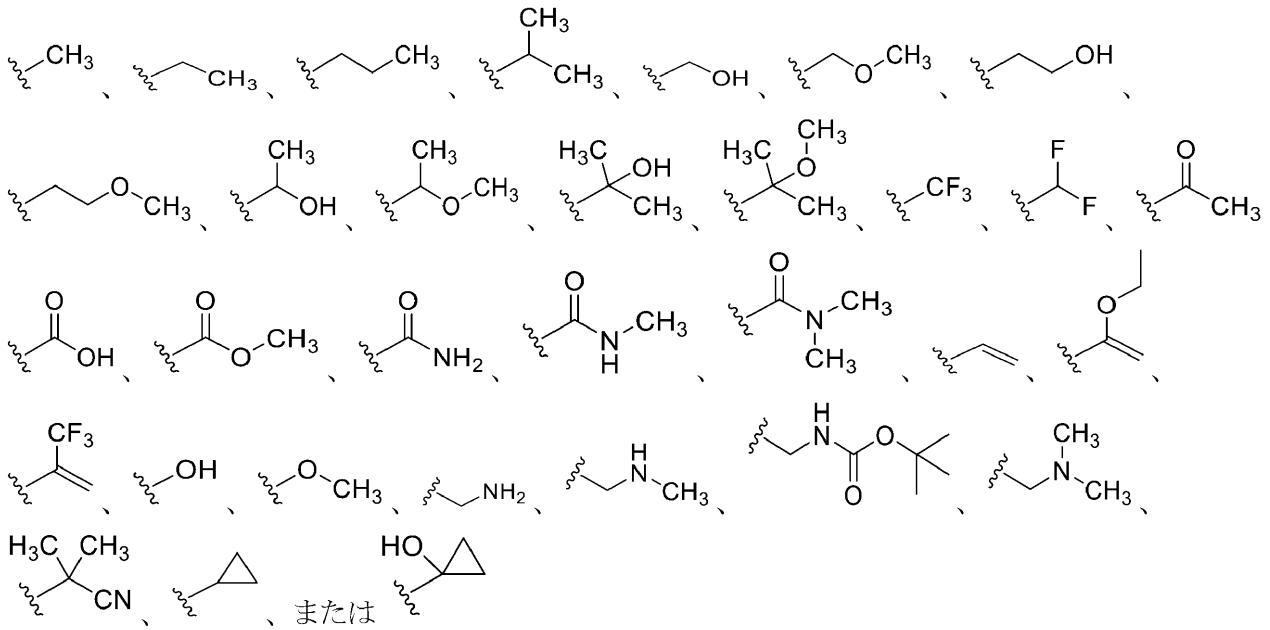
【０２０６】

いくつかの実施形態において、各Ｒ９は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、ＯＨ、またはＮＨ２である。

【０２０７】

いくつかの実施形態において、各Ｒ９は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、

【化１４５】



である。

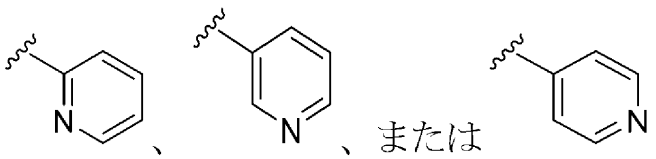
【０２０８】

いくつかの実施形態において、ｃは、０、１、または２である。いくつかの実施形態において、ｃは、０である。いくつかの実施形態において、ｃは、１である。いくつかの実施形態において、ｃは、２である。

【０２０９】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

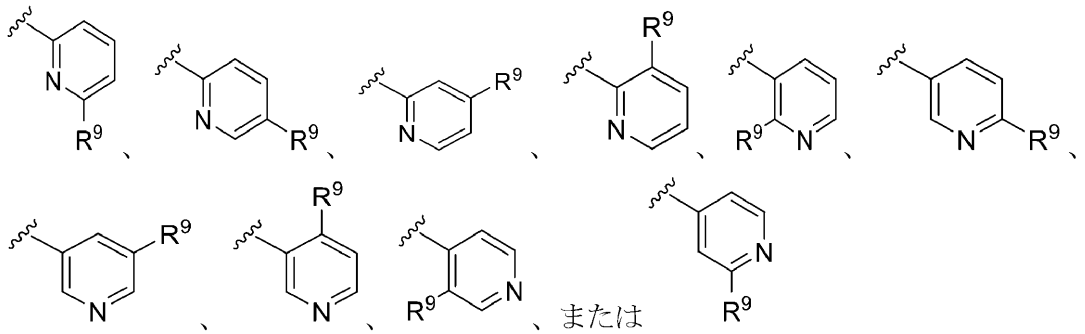
【化１４６】



である。いくつかの実施形態において、

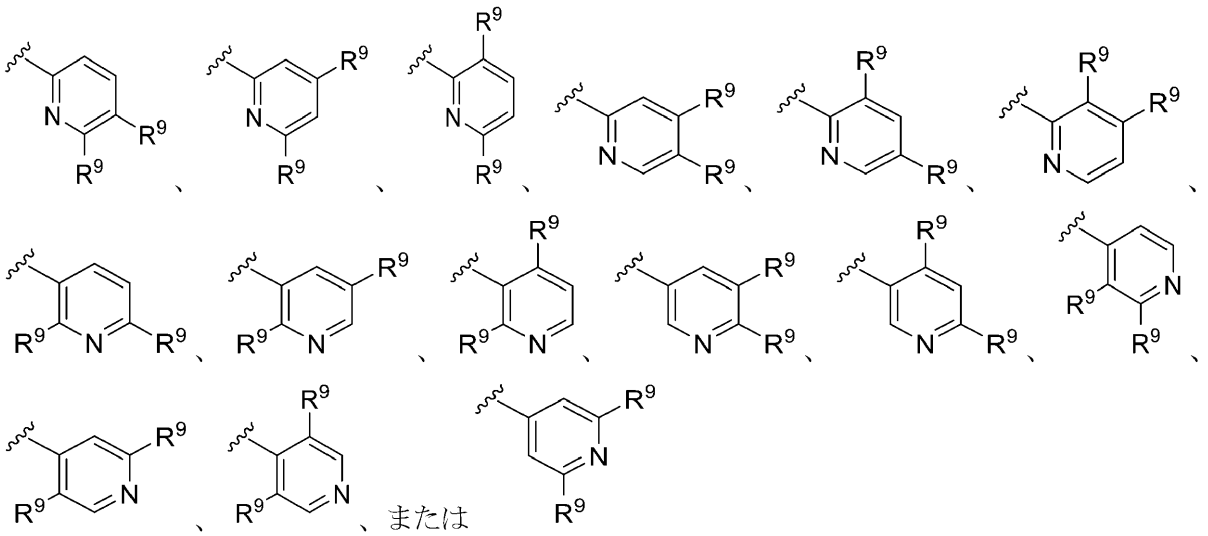
Ｒ２は、

【化１４７】



である。いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１４８】

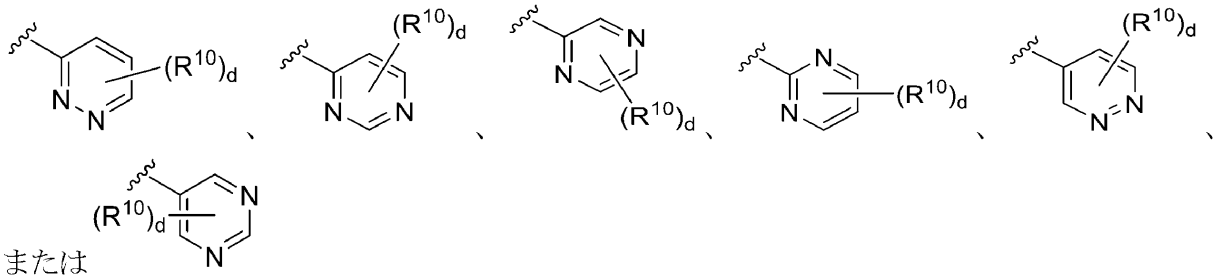


である。

【０２１０】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１４９】



であり、

式中、

ｄは、０、１、２、または３であり、

各Ｒ１０は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。

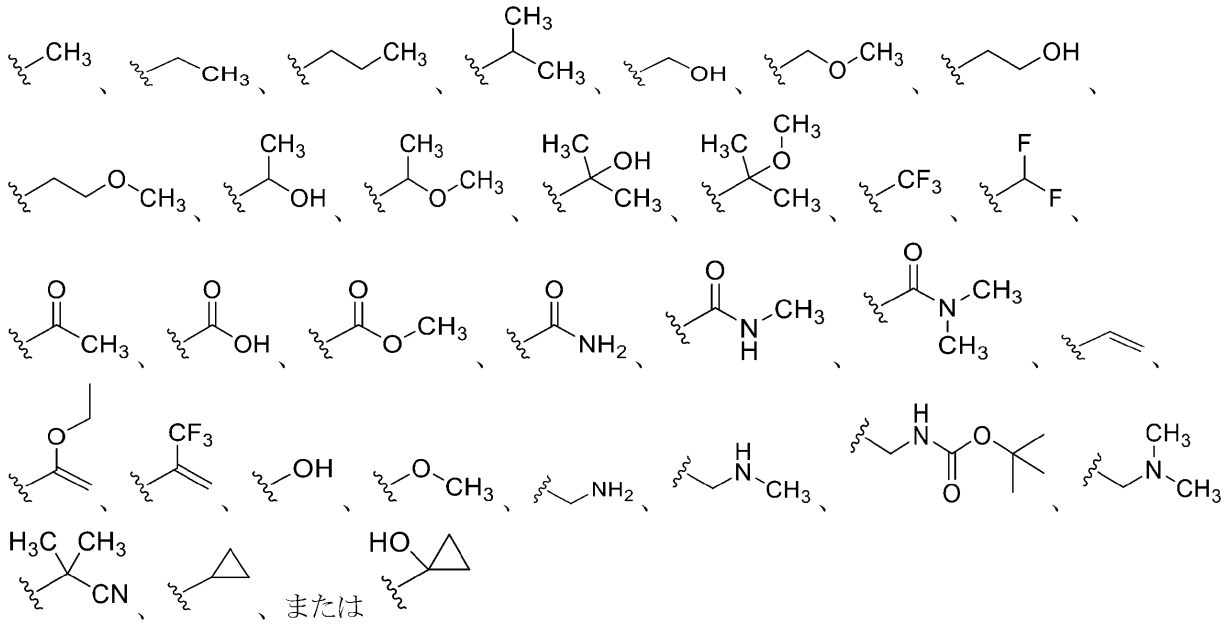
【０２１１】

いくつかの実施形態において、各Ｒ１０は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、ＯＨ、またはＮＨ２である。

【０２１２】

いくつかの実施形態において、各Ｒ１０は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、

【化１５０】



である。

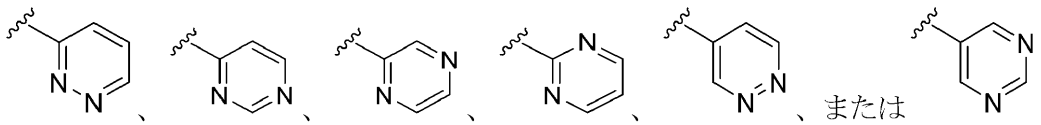
【０２１３】

いくつかの実施形態において、ｄは、０、１、または２である。いくつかの実施形態において、ｄは、０である。いくつかの実施形態において、ｄは、１である。いくつかの実施形態において、ｄは、２である。

【０２１４】

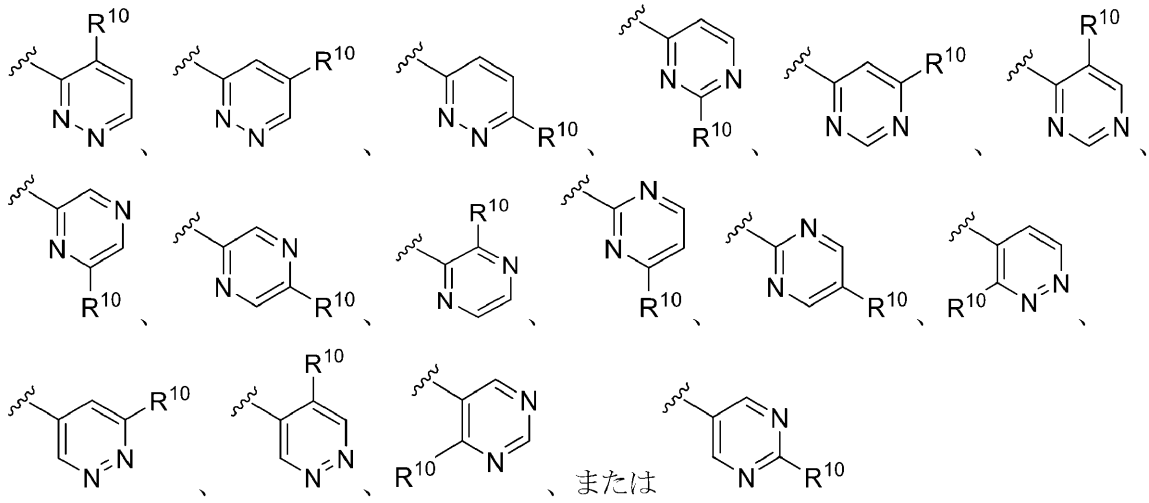
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１５１】



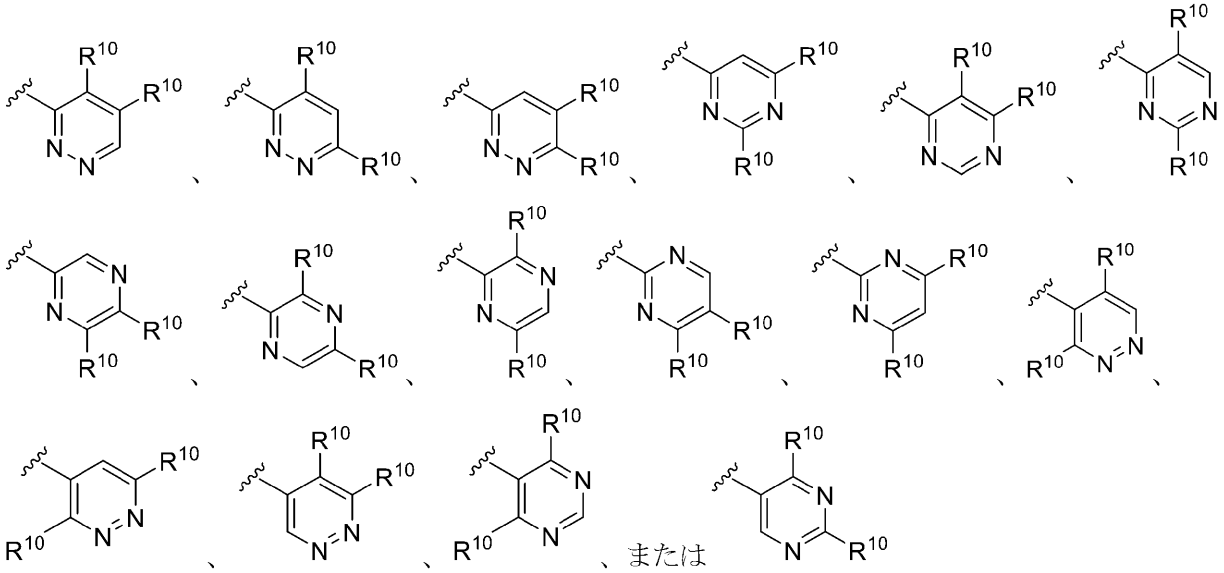
である。いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１５２】



である。いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１５３】

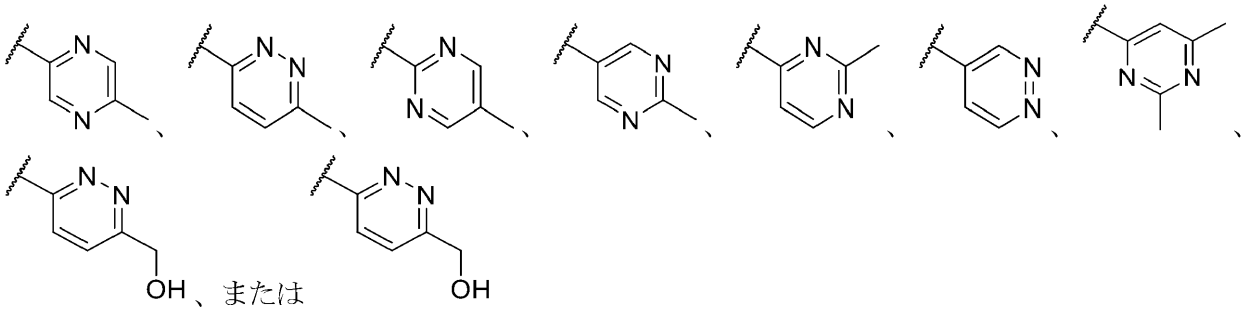


である。

【０２１５】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１５４】

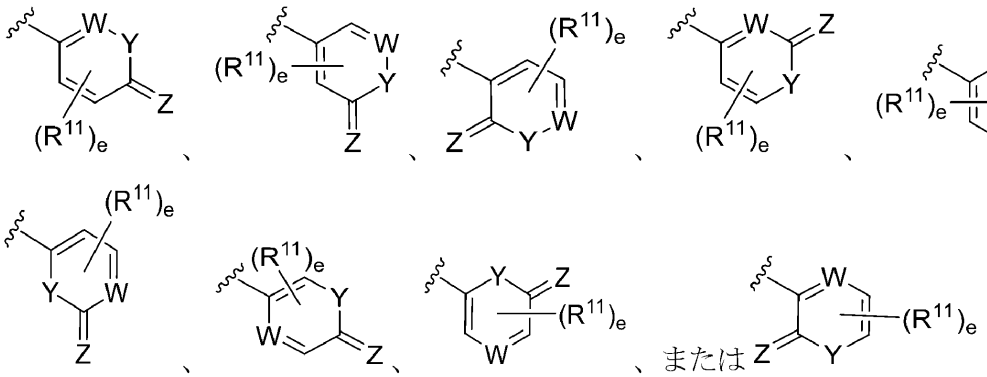


である。

【０２１６】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１５５】



であり、

式中、

ｅは、０、１、または２であり、
各Ｒ１１は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、
Ｗは、ＣＨまたはＮであり、
Ｙは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＹ１であり、
ＲＹ１は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルであり、
Ｚは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＺ１であり、
ＲＺ１は、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。

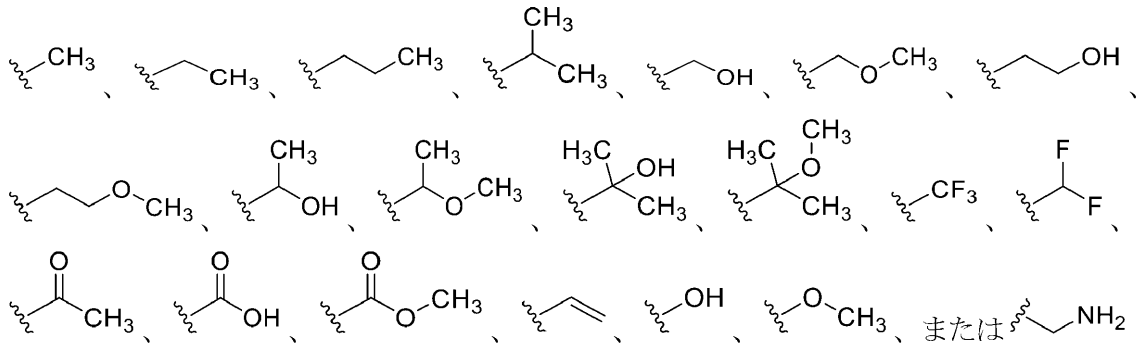
【０２１７】

いくつかの実施形態において、各Ｒ１１は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、ＯＨ、またはＮＨ２である。

【０２１８】

いくつかの実施形態において、各Ｒ１１は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、

【化１５６】



である。

【０２１９】

いくつかの実施形態において、Ｗは、ＣＨである。いくつかの実施形態において、Ｗは、Ｎである。

【０２２０】

いくつかの実施形態において、Ｙは、ＮＲＹ１である。

【０２２１】

いくつかの実施形態において、ＲＹ１は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、または任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリルである。

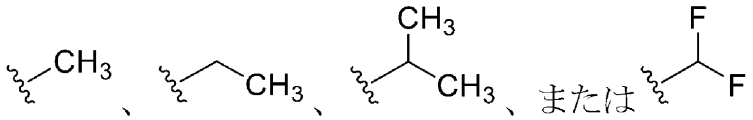
【０２２２】

いくつかの実施形態において、ＲＹ１は、Ｈである。いくつかの実施形態において、ＲＹ１は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。

【０２２３】

いくつかの実施形態において、ＲＹ１は、

【化１５７】



である。

【０２２４】

いくつかの実施形態において、R^{Y1}は、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリルである。

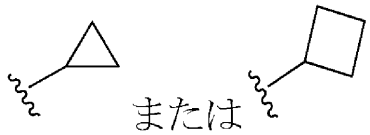
【０２２５】

いくつかの実施形態において、R^{Y1}は、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６カルボシクリルである。

【０２２６】

いくつかの実施形態において、R^{Y1}は、

【化１５８】



である。

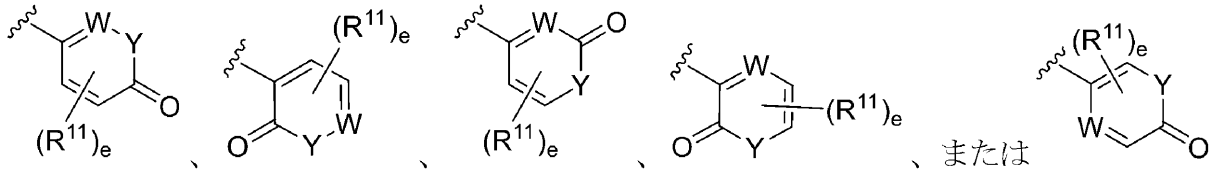
【０２２７】

いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｏである。

【０２２８】

いくつかの実施形態において、R^{2}は、

【化１５９】



である。

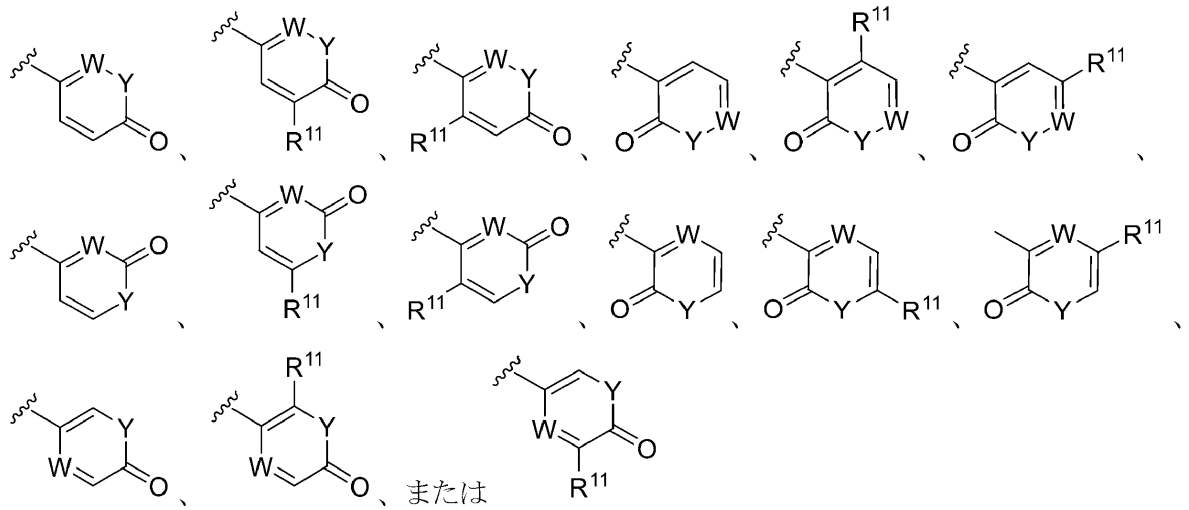
【０２２９】

いくつかの実施形態において、ｅは、０または１である。いくつかの実施形態において、ｅは、０である。いくつかの実施形態において、ｅは、１である。

【０２３０】

いくつかの実施形態において、R^{2}は、

【化１６０】

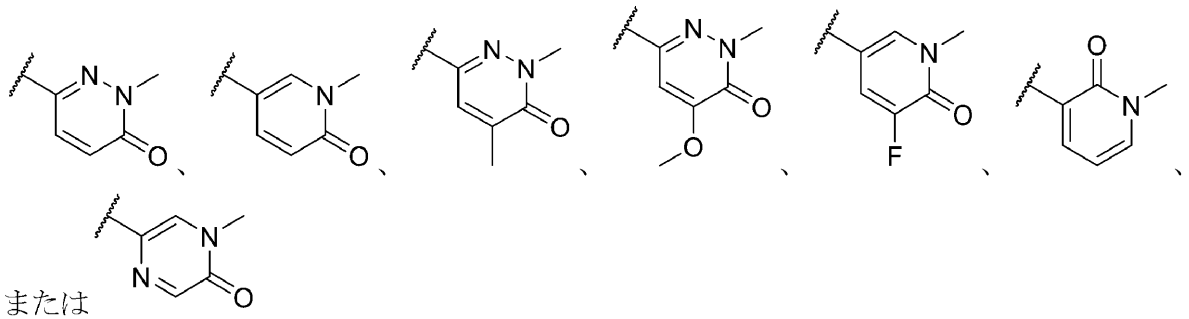


である。

【０２３１】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１６１】

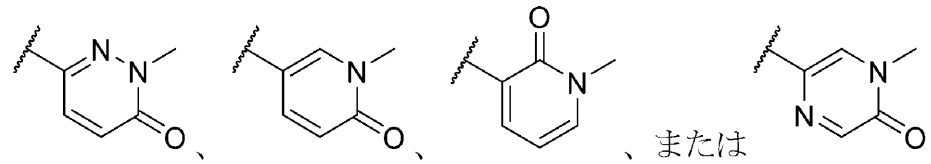


である。

【０２３２】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１６２】

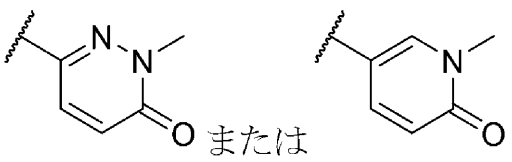


である。

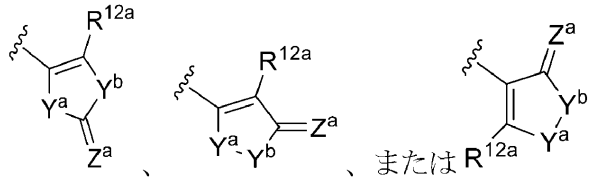
【０２３３】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１６３】



である。
【０２３４】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化１６４】

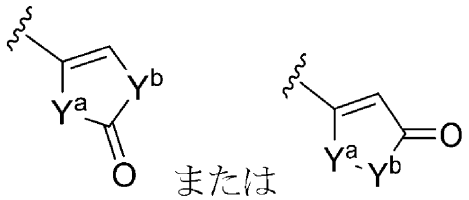


、

、

または

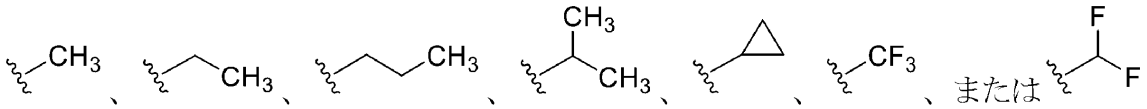
であり、
式中、
Ｒ１２ａは、Ｈ、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、
Ｙａ及びＹｂのそれぞれは、独立して、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＹ２であり、
ＲＹ２は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルであり、
Ｚａは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＺ２であり、
ＲＺ２は、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。
【０２３５】
いくつかの実施形態において、Ｒ１２ａは、Ｈである。
【０２３６】
いくつかの実施形態において、Ｚａは、Ｏである。
【０２３７】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化１６５】



または

である。
【０２３８】
いくつかの実施形態において、Ｙａ及びＹｂのそれぞれは、ＮＲＹ２である。
【０２３９】
いくつかの実施形態において、ＲＹ２は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、または任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリルである。
【０２４０】
いくつかの実施形態において、ＲＹ２は、Ｈ、

【化１６６】

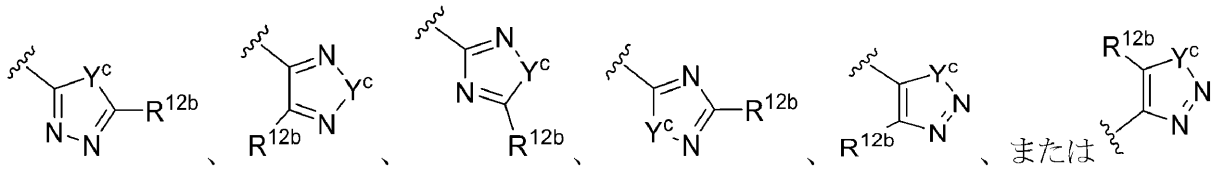


である。

【０２４１】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１６７】



であり、

式中、

Ｒ１２ｂは、Ｈ、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、

Ｙｃは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＹ３であり、

ＲＹ３は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルである。

【０２４２】

いくつかの実施形態において、Ｒ１２ｂは、Ｈである。

【０２４３】

いくつかの実施形態において、Ｙｃは、ＮＲＹ３である。

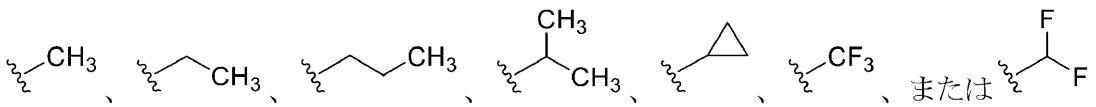
【０２４４】

いくつかの実施形態において、ＲＹ３は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、または任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリルである。

【０２４５】

いくつかの実施形態において、ＲＹ３は、Ｈ、

【化１６８】

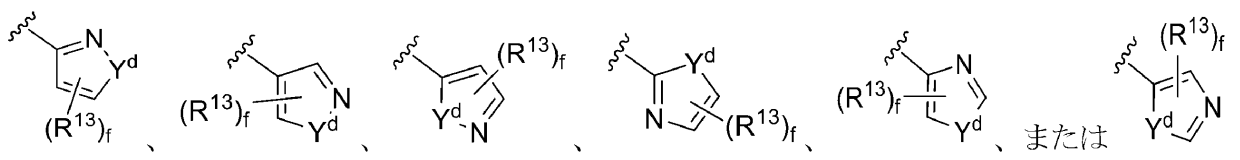


である。

【０２４６】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１６９】



であり、
式中、
ｆは、０、１、または２であり、
各Ｒ１３は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、
Ｙｄは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＹ４であり、
ＲＹ４は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルである。

【０２４７】

いくつかの実施形態において、各Ｒ１３は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、ＯＨ、またはＮＨ２である。

【０２４８】

いくつかの実施形態において、各Ｒ１３は、独立して、ハロ、ＣＮ、または任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。

【０２４９】

いくつかの実施形態において、ｆは、０または１である。いくつかの実施形態において、ｆは、０である。いくつかの実施形態において、ｆは、１である。

【０２５０】

いくつかの実施形態において、Ｙｄは、ＮＲＹ４である。

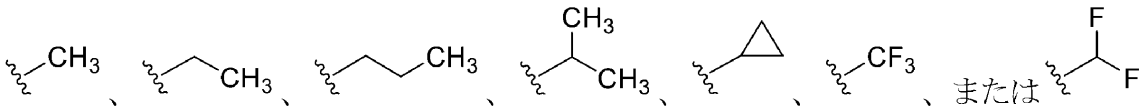
【０２５１】

いくつかの実施形態において、ＲＹ４は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、または任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリルである。

【０２５２】

いくつかの実施形態において、ＲＹ４は、Ｈ、

【化１７０】



である。

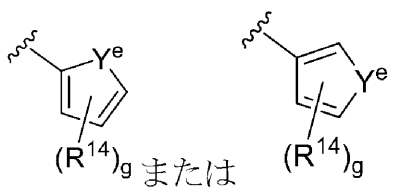
【０２５３】

いくつかの実施形態において、Ｙｄは、Ｏである。

【０２５４】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１７１】



であり、

式中、
ｇは、０、１、２、３または４であり、
各Ｒ１４は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、
Ｙｅは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＹ５であり、
ＲＹ５は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルである。

【０２５５】
いくつかの実施形態において、Ｒ１４は、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、ＯＨ、またはＮＨ２である。

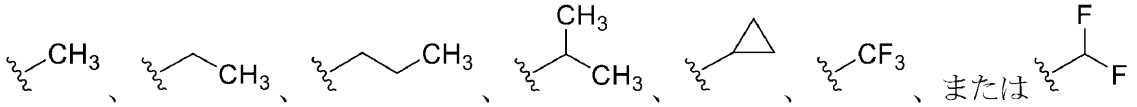
【０２５６】
いくつかの実施形態において、Ｒ１４は、ハロ、ＣＮ、または任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。

【０２５７】
いくつかの実施形態において、ｇは、０、１、または２である。いくつかの実施形態において、ｇは、０である。いくつかの実施形態において、ｇは、１である。いくつかの実施形態において、ｇは、２である。

【０２５８】
いくつかの実施形態において、Ｙｅは、ＮＲＹ５である。

【０２５９】
いくつかの実施形態において、ＲＹ５は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、または任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリルである。

【０２６０】
いくつかの実施形態において、ＲＹ５は、
【化１７２】

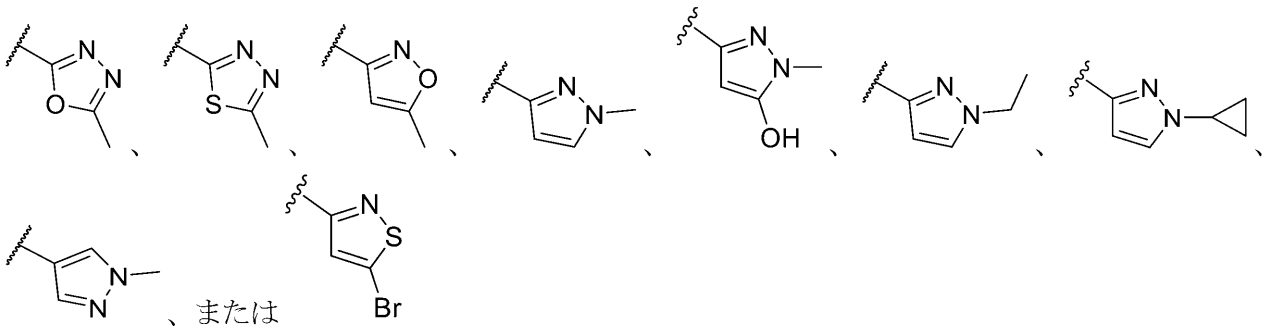


である。

【０２６１】
いくつかの実施形態において、Ｙｅは、Ｏである。いくつかの実施形態において、Ｙｅは、Ｓである。

【０２６２】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１７３】

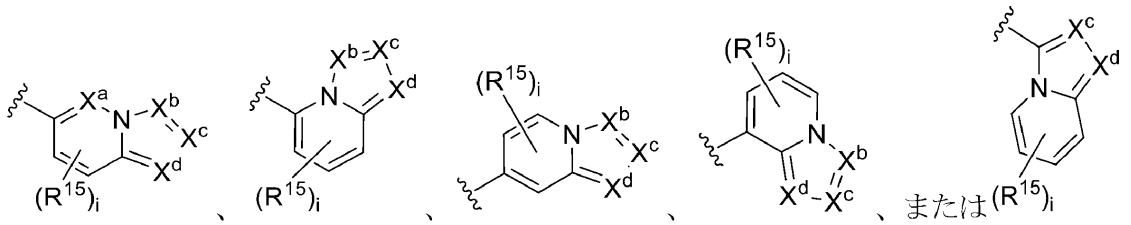


である。

【０２６３】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１７４】



であり、

式中、

Ｘａ、Ｘｂ、Ｘｃ、及びＸｄのそれぞれは、独立して、ＮまたはＣＲ１７であり、

各Ｒ１７は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、

ｉは、０、１、２、または３であり、

各Ｒ１５は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。

【０２６４】

いくつかの実施形態において、各Ｒ１５は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。

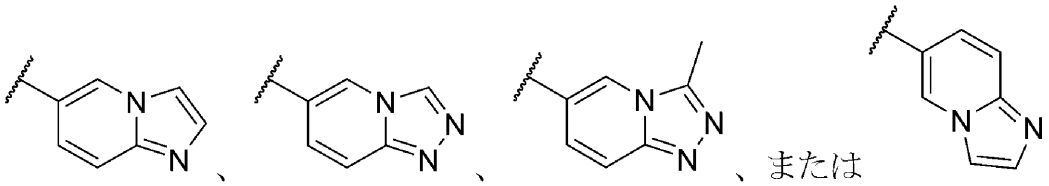
【０２６５】

いくつかの実施形態において、ｉは、０または１である。いくつかの実施形態において、ｉは、０である。いくつかの実施形態において、ｉは、１である。

【０２６６】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１７５】

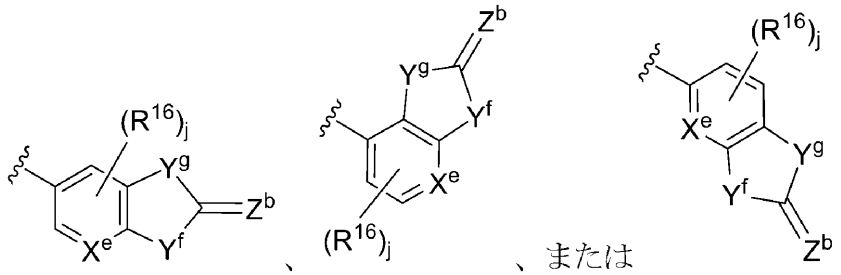


である。

【０２６７】

いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

【化１７６】



であり、

式中、

Ｘｅは、ＮまたはＣＲ１８であり、

Ｒ１８は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、

ｊは、０、１、または２であり、

各Ｒ１６は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、

Ｙｆ及びＹｇのそれぞれは、独立して、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＹ６であり、

ＲＹ６は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルであり、

Ｚｂは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＺ３であり、

ＲＺ３は、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。

【０２６８】

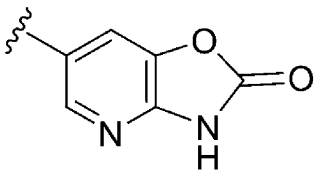
いくつかの実施形態において、各Ｒ１６は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。

【０２６９】

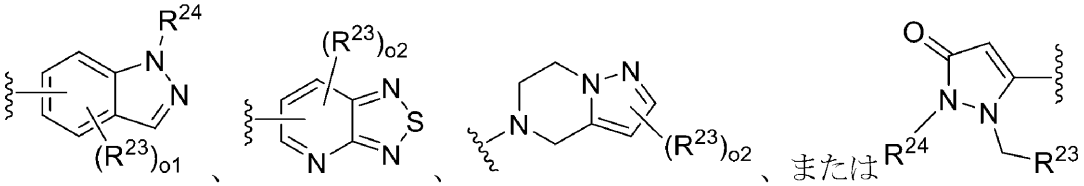
いくつかの実施形態において、ｊは、０または１である。いくつかの実施形態において、ｊは、０である。いくつかの実施形態において、ｊは、１である。

【０２７０】

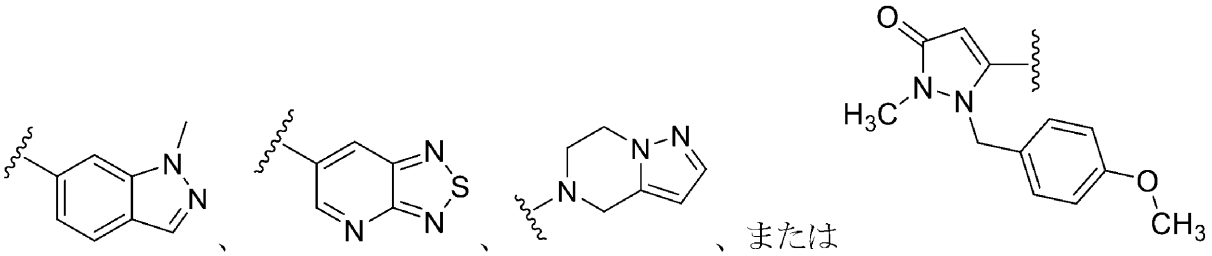
いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｏである。
【０２７１】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化１７７】



である。
【０２７２】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化１７８】

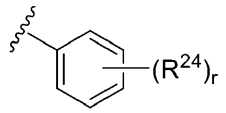


であり、
式中、
ｏ１は、０、１、２、または３であり、
ｏ２は、０、１、または２であり、
各Ｒ２３は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、
Ｒ２４は、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。
【０２７３】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化１７９】

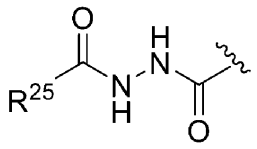


である。
【０２７４】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリールである。
【０２７５】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、

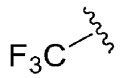
【化１８０】



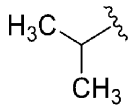
であり、
式中、
ｒは、０、１、２、３、または４であり、
各Ｒ２４は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、任意選択で置換されたスルホン、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。
【０２７６】
いくつかの実施形態において、各Ｒ２４は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。
【０２７７】
いくつかの実施形態において、各Ｒ２４は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。
【０２７８】
いくつかの実施形態において、ｒは、０、１、または２である。いくつかの実施形態において、ｒは、０である。いくつかの実施形態において、ｒは、１である。いくつかの実施形態において、ｒは、２である。
【０２７９】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキルである。
【０２８０】
いくつかの実施形態において、Ｒ２は、
【化１８１】



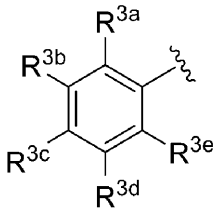
であり、式中、Ｒ２５は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキルである。
【０２８１】
いくつかの実施形態において、Ｒ２５は、
【化１８２】



である。
【０２８２】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである。
【０２８３】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、
【化１８３】

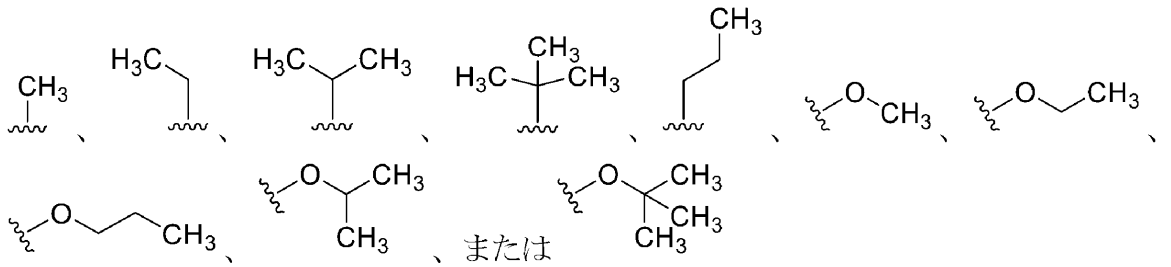


である。
【０２８４】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリールである。
【０２８５】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、
【化１８４】



であり、
式中、
Ｒ３ａ、Ｒ３ｂ、Ｒ３ｃ、Ｒ３ｄ、及びＲ３ｅのそれぞれは、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、もしくはＮＨ２であるか、またはＲ３ａ及びＲ３ｂ、Ｒ３ｂ及びＲ３ｃ、Ｒ３ｃ及びＲ３ｄ、もしくはＲ３ｄ及びＲ３ｅは、それぞれが結合している原子と一緒になって、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリルもしくは任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルを形成するように結合する。
【０２８６】
いくつかの実施形態において、Ｒ３ａ、Ｒ３ｂ、Ｒ３ｃ、Ｒ３ｄ、及びＲ３ｅのそれぞれは、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。
【０２８７】
いくつかの実施形態において、Ｒ３ａ、Ｒ３ｂ、Ｒ３ｃ、Ｒ３ｄ、及びＲ３ｅのそれぞれは、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、

【化１８５】

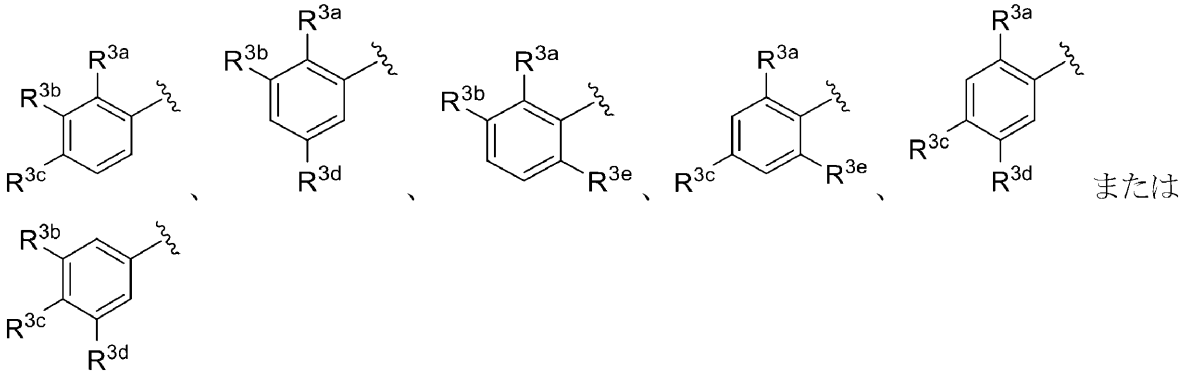


である。

【０２８８】

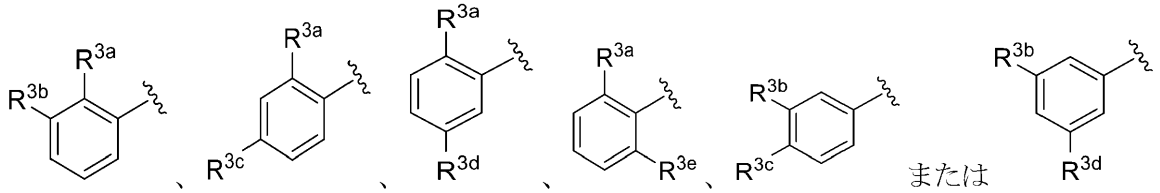
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

【化１８６】



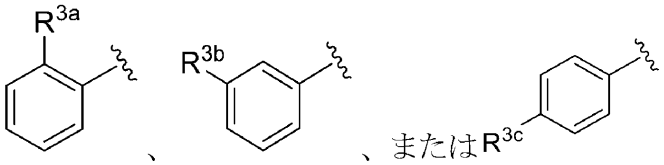
である。いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

【化１８７】



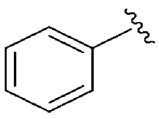
である。いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

【化１８８】



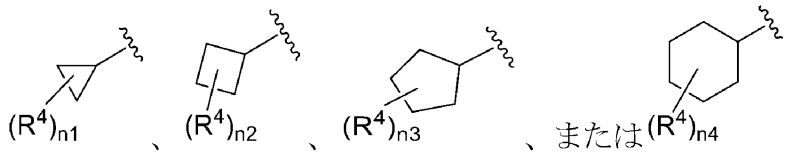
である。いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

【化１８９】

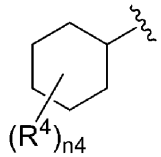


である。

【０２８９】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、フェニル、３－フルオロ－フェニル、４－フルオロ－フェニル、３－クロロ－フェニル、４－クロロ－フェニル、２－メトキシ－フェニル、３－メトキシ－フェニル、４－メトキシ－フェニル、３，４－ジ－フルオロ－フェニル、３，４－ジクロロ－フェニル、３，５－ジ－フルオロ－フェニル、３，５－ジクロロ－フェニル、３－クロロ－４－フルオロ－フェニル、４－クロロ－３－フルオロ－フェニル、３－クロロ－４－ニトリル－フェニル、３－ニトリル－４－フルオロ－フェニル、３－トリフルオロメチル－フェニル、４－トリフルオロメチル－フェニル、３－ブロモ－フェニル、３－シクロプロピル－フェニル、３－シアノ－５－フルオロ－フェニル、３－クロロ－５－フルオロ－フェニル、３－クロロ－５－シアノ－フェニル、３－クロロ－５－メトキシ－フェニル、または１，３－ジヒドロイソベンゾフランである。
【０２９０】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリルである。
【０２９１】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０シクロアルキルである。
【０２９２】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、
【化１９０】



であり、
式中、
ｎ１は、０、１、２、または３であり、
ｎ２は、０、１、２、３、または４であり、
ｎ３は、０、１、２、３、４、または５であり、
ｎ４は、０、１、２、３、４、５、または６であり、
各Ｒ４は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。
【０２９３】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、
【化１９１】



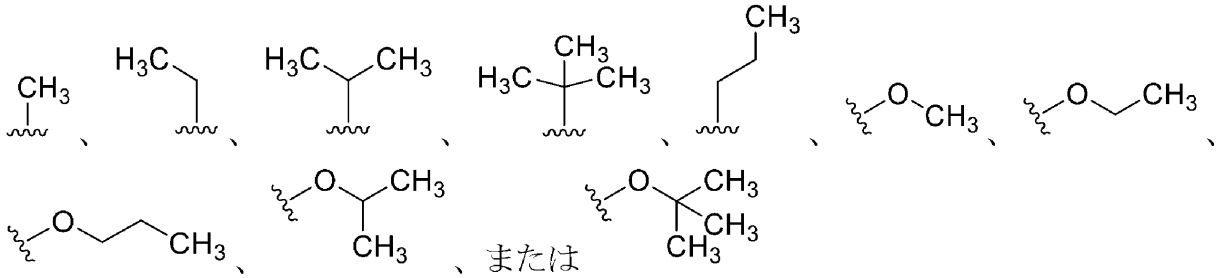
である。
【０２９４】
いくつかの実施形態において、各Ｒ４は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換された

Ｃ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。

【０２９５】

いくつかの実施形態において、各Ｒ４は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、

【化１９２】



である。

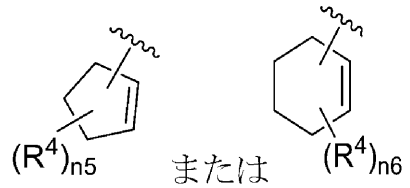
【０２９６】

いくつかの実施形態において、Ｒ１は、任意選択で置換されたシクロアルケニルである。

【０２９７】

いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

【化１９３】



であり、

式中、

ｎ５は、０、１、２、３、または４であり、

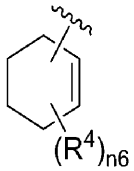
ｎ６は、０、１、２、３、４、または５であり、

各Ｒ４は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。

【０２９８】

いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

【化１９４】

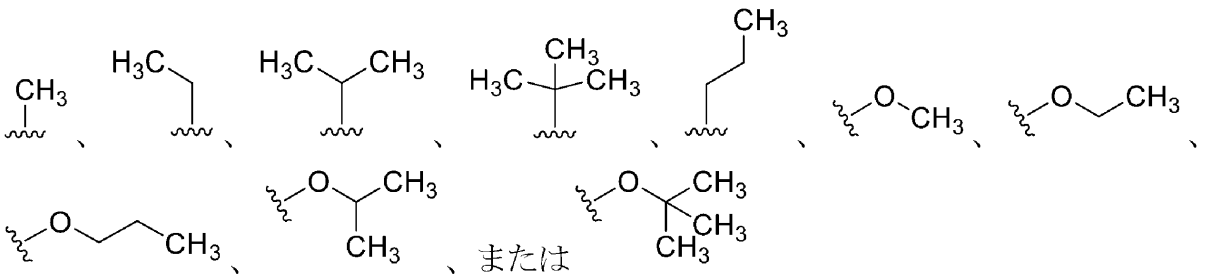


である。

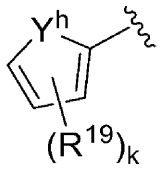
【０２９９】

いくつかの実施形態において、各Ｒ４は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。

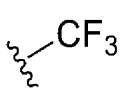
【０３００】
いくつかの実施形態において、各Ｒ４は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、
【化１９５】



である。
【０３０１】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアリールである。
【０３０２】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、
【化１９６】

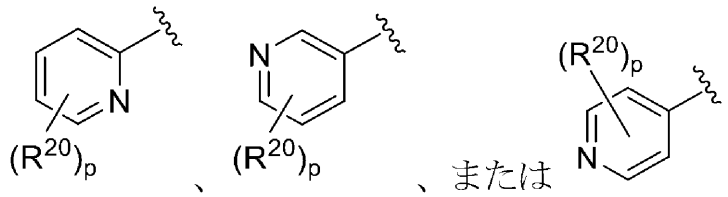


であり、
式中、ｋは、０、１、２、または３であり、
各Ｒ１９は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２であり、
Ｙｈは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲＹ７であり、
ＲＹ７は、Ｈ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルである。
【０３０３】
いくつかの実施形態において、各Ｒ１９は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。
【０３０４】
いくつかの実施形態において、各Ｒ１９は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、または
【化１９７】

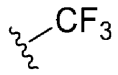


である。

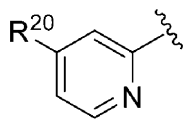
【０３０５】
いくつかの実施形態において、Ｙｈは、Ｓである。
【０３０６】
いくつかの実施形態において、ｋは、０または１である。いくつかの実施形態において、ｋは、０である。いくつかの実施形態において、ｋは、１である。
【０３０７】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、
【化１９８】



であり、
式中、ｐは、０、１、２、３、または４であり、
各Ｒ２０は、独立して、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。
【０３０８】
いくつかの実施形態において、各Ｒ２０は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２である。
【０３０９】
いくつかの実施形態において、各Ｒ２０は、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、または
【化１９９】



である。
【０３１０】
いくつかの実施形態において、ｐは、０または１である。いくつかの実施形態において、ｐは、０である。いくつかの実施形態において、ｐは、１である。
【０３１１】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、
【化２００】



である。
【０３１２】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、５－クロロピリジン－３－イル、５－トリフルオロメチル－ピリジン－３－イル、４－トリフルオロメチル－ピリジン－２－イル、５－フ

ルオロピリジン－３－イル、または５－フルオロピリジン－３－イルである。

【０３１３】

別の態様において、本開示は、表１及び表２中の化合物１～６８３のいずれか１つの構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物は、表１中の化合物１～４７５のいずれか１つである。いくつかの実施形態において、化合物は、表２中の化合物４７６～６８３のいずれか１つである。

【０３１４】

いくつかの実施形態において、化合物は、表１中の化合物４０、４１、４６、４８、５３、５６、５７、５９、６６、７４～７６、７９、８９、９１、９４、９５、９９、１１１～１１４、１１６、１１９、１２１、１２２、１２５、１２８、１３１、１３２、１３４、１３７、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１４９、１５０、２０２、２０７、２１６、２３６、２３９、２４２～２４４、２４８、２９０、２９２、３１１、３１５、３１６、３２１、３２８～３３１、３６６、３７１、及び３７５のいずれか１つである。いくつかの実施形態において、化合物は、表１中の化合物５６、７６、９１、９４、１１１、１１２、１１４、１１６、１１９、１２２、１２５、１３１、１３２、１３７、１４４、１４８、１５０、２３６、２４２～２４４、２９０、３１５、３１６、３２１、及び３７５のいずれか１つである。いくつかの実施形態において、化合物は、表２中の化合物４８４、４９４～４９７、５００～５０３、５０６、５２６、５２８、５３２、５４０、５４２、５４３、５４７、５５５、５５６、５５９、５６２、５６７、５７１、５７２、５７５、５８０、６０３、６１６、６２６、６２７、６４２～６４４、６５７、６６１、６６８、６７６、及び６７９のいずれか１つである。いくつかの実施形態において、化合物は、表２中の化合物４９４、４９７、５０１、５０３、５３２、５５９、５６７、５７２、５８０、６０３、６５７、及び６６８のいずれか１つである。

【０３１５】

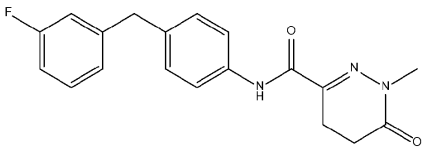
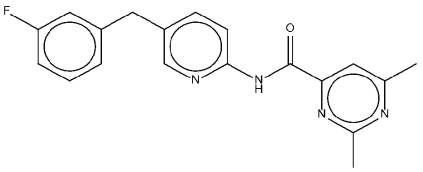
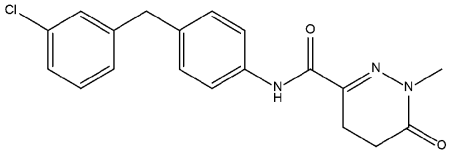
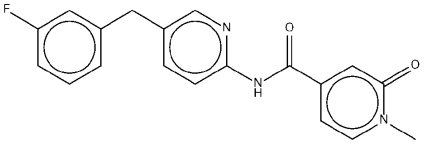
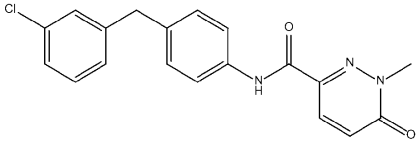
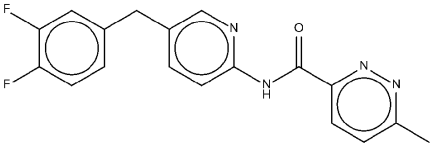
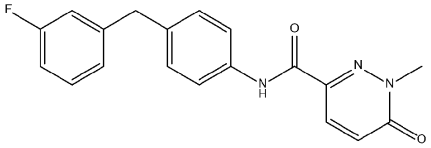
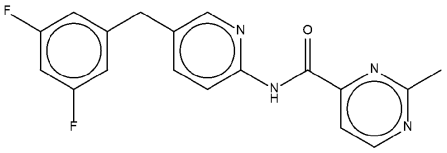
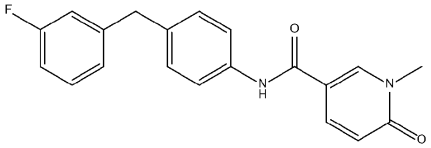
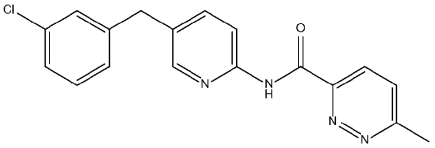
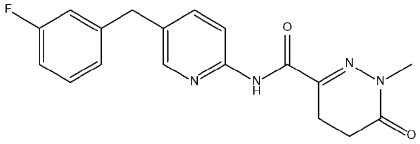
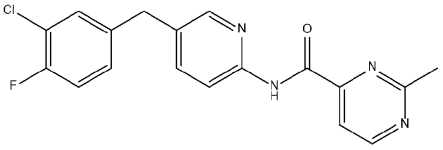
いくつかの実施形態において、化合物は、表１中の化合物１～２００、２３８～３０５、３１０～３１６、３１８～３２１、３２３～３３５、３３７～３３９、３４２、３４４～３４６、３４８、３４９、３５１、３５２、３５４～３７６、３７９、３８１～３８４、３８７、３９１～３９３、３９６、３９７、４０１～４０３、４１０～４１２、４１５、４１７、４１８、４２１、４２３、４２５～４２９、４３３、４３５～４５６、４５８～４６０、４６３、４６７～４７２、４７４、及び４７５ならびに表２中の４７６～６８３のいずれか１つである。いくつかの実施形態において、化合物は、表１中の化合物１～２００、２３８～３０５、３１０～３１６、３１８～３２１、３２３～３３５、３３７～３３９、３４２、３４４～３４６、３４８、３４９、３５１、３５２、３５４～３７６、３７９、３８１～３８４、３８７、３９１～３９３、３９６、３９７、４０１～４０３、４１０～４１２、４１５、４１７、４１８、４２１、４２３、４２５～４２９、４３３、４３５～４５６、４５８～４６０、４６３、４６７～４７２、４７４、及び４７５のいずれか１つである。いくつかの実施形態において、化合物は、表２中の化合物４７６～６８１及び６８３のいずれか１つである。いくつかの実施形態において、化合物は、表１中の化合物２０１～２３７、３１７、３４０、３４１、３４３、３４５～３４７、３５０、３５３、３７７、３７８、３８０、３８５、３８６、３８８～３９０、３９８～４００、４０４～４０９、４１３、４１４、４１６、４１９、４２０、４２２、４２４、４３０、４３１、４６１、４６２、４６４～４６６、及び４７３のいずれか１つである。いくつかの実施形態において、化合物は、表１中の化合物３０５～３０９、３２２、３３６、３９４、４３２、４３４、及び４５７のいずれか１つである。いくつかの実施形態において、化合物は、表１中の化合物３０５～３０９のいずれか１つである。

【０３１６】

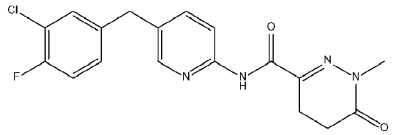
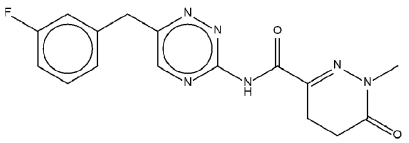
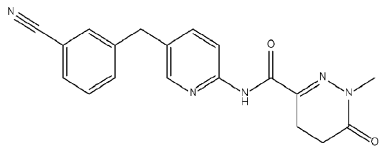
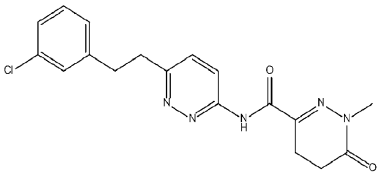
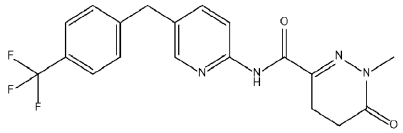
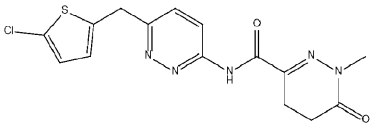
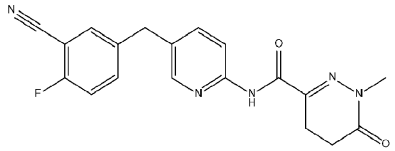
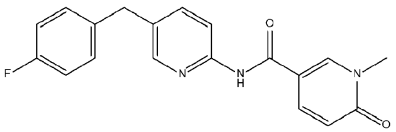
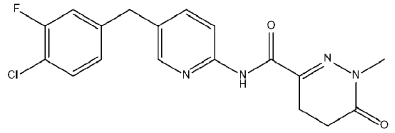
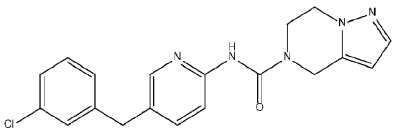
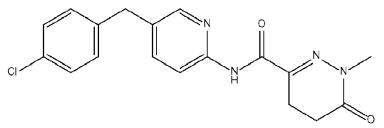
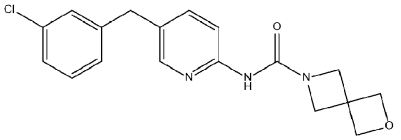
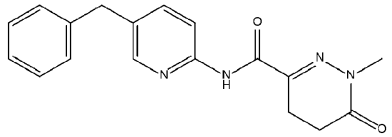
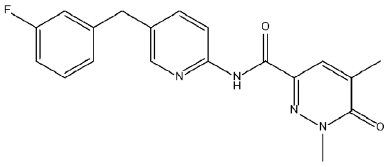
本明細書で使用される場合、「化合物」は、「化合物」を指す。

【表１－１】

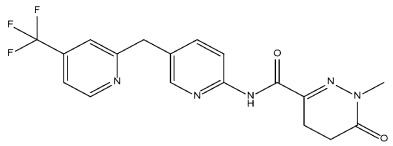
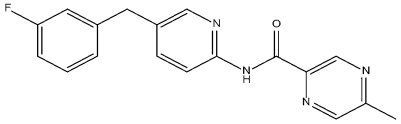
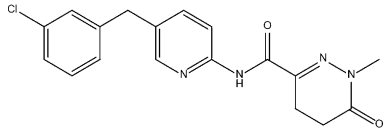
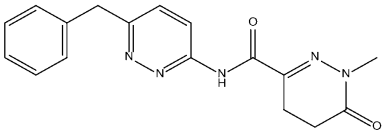
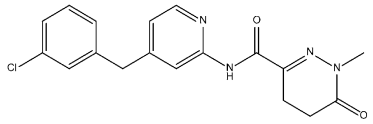
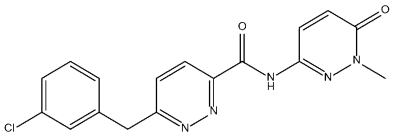
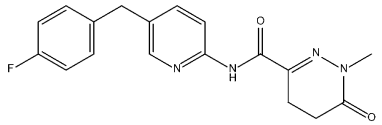
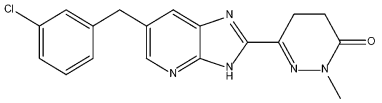
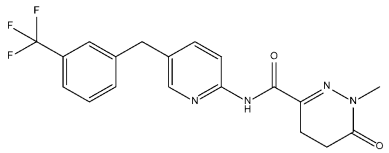
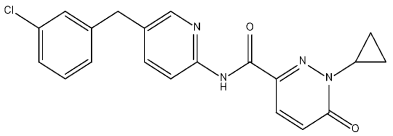
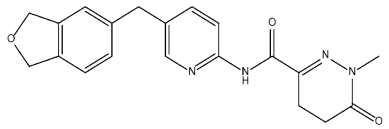
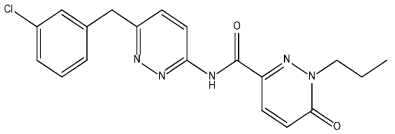
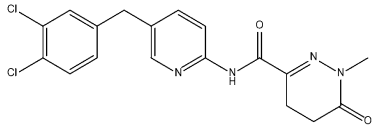
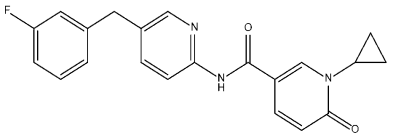
表１．本発明の化合物

化合物番号	構造	化合物番号	構造
1		239	
2		240	
3		241	
4		242	
5		243	
6		244	

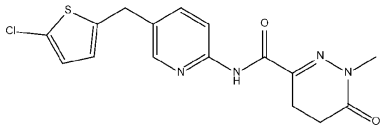
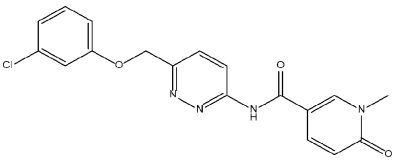
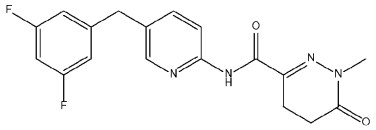
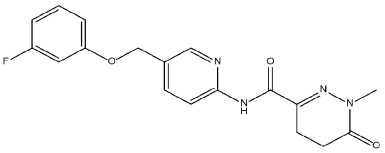
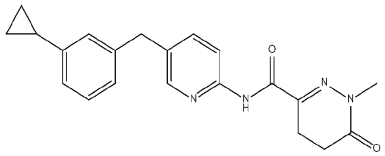
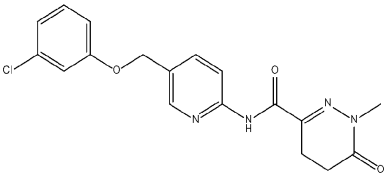
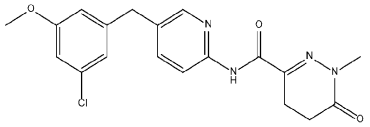
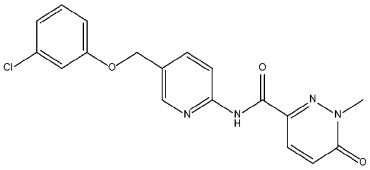
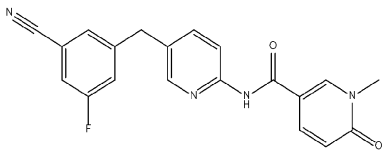
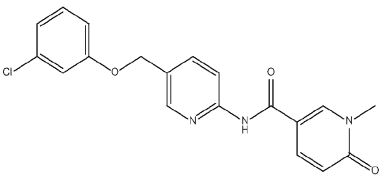
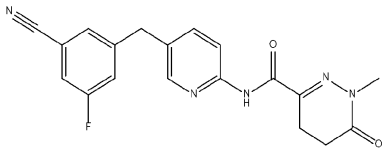
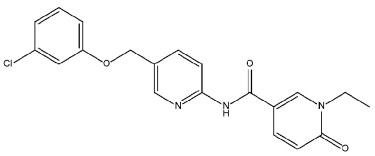
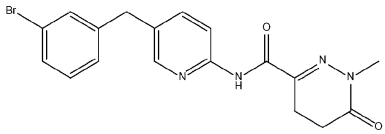
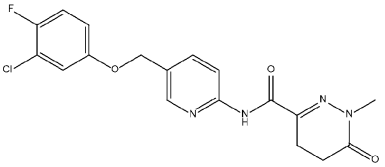
【表１－２】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
7		245	
8		246	
9		247	
10		248	
11		249	
12		250	
13		251	

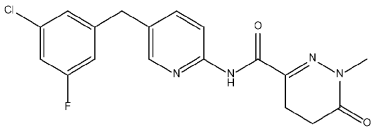
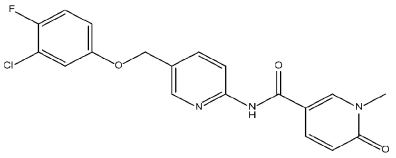
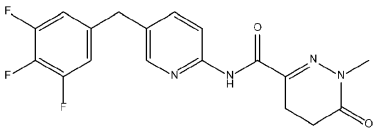
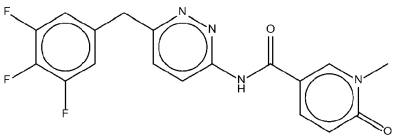
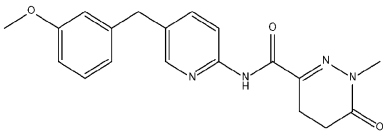
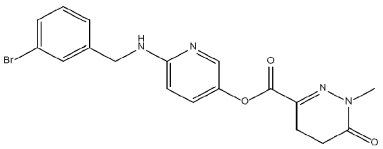
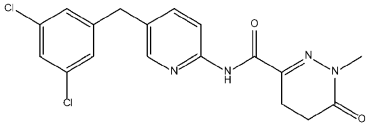
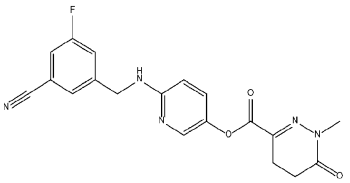
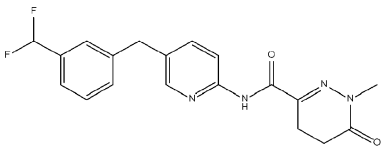
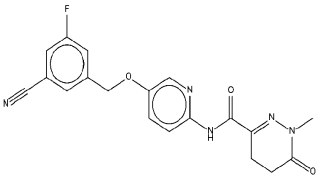
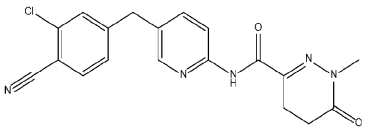
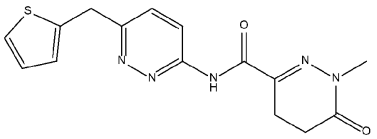
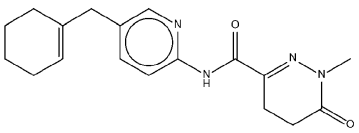
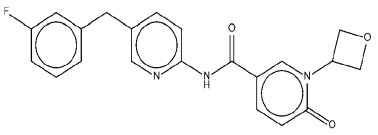
【表１－３】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
14		252	
15		253	
16		254	
17		255	
18		256	
19		257	
20		258	

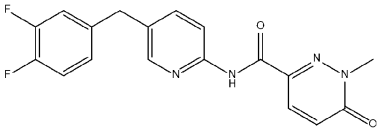
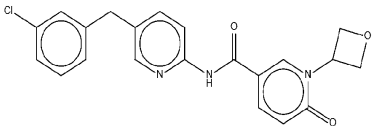
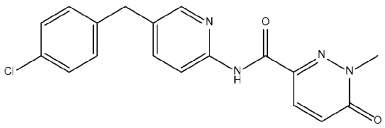
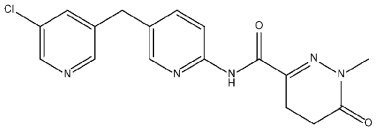
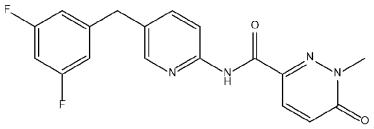
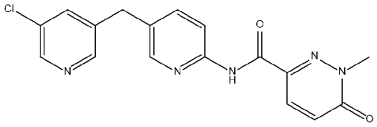
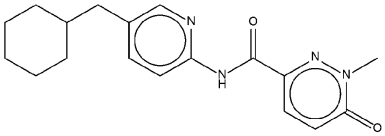
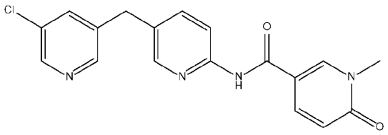
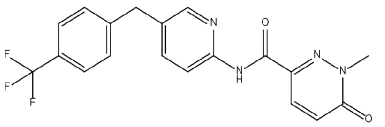
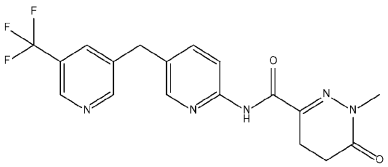
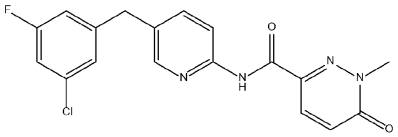
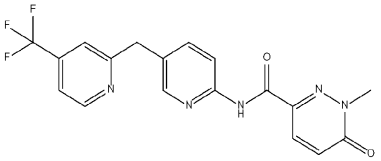
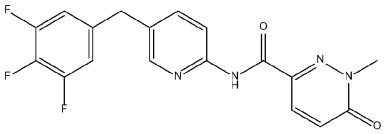
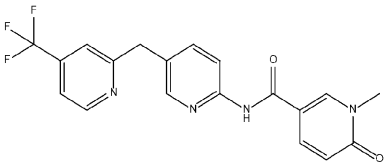
【表１－４】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
21		259	
22		260	
23		261	
24		262	
25		263	
26		264	
27		265	

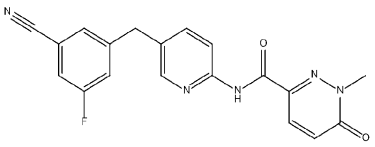
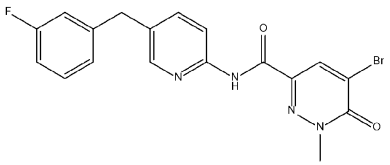
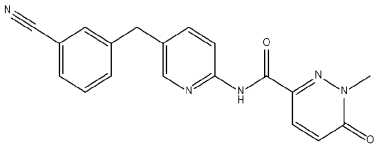
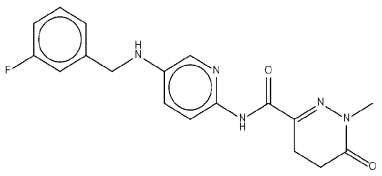
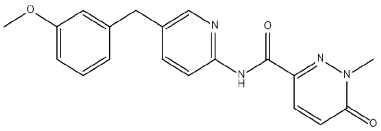
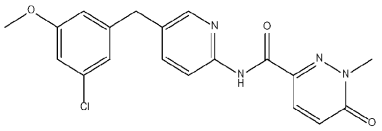
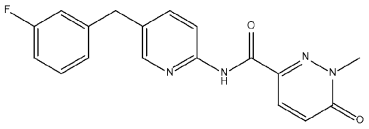
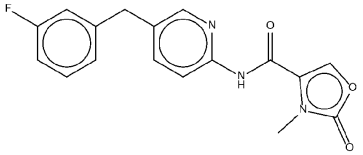
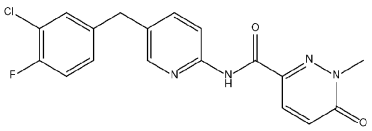
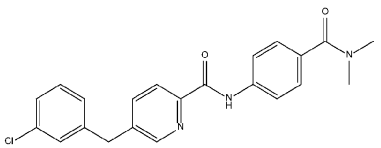
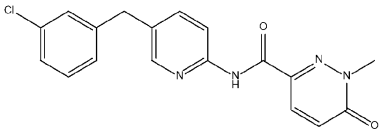
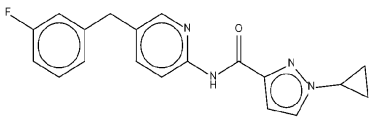
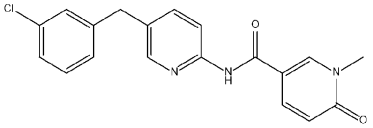
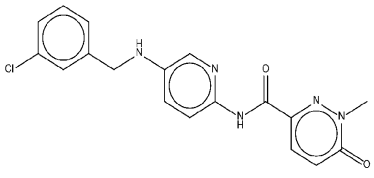
【表１－５】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
28		266	
29		267	
30		268	
31		269	
32		270	
33		271	
34		272	

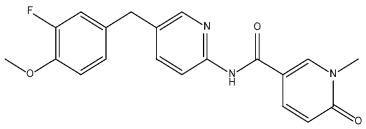
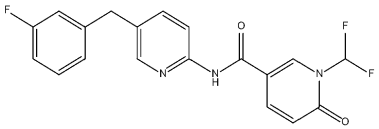
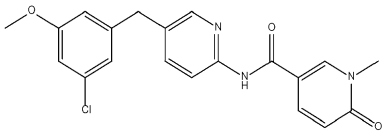
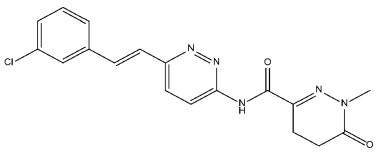
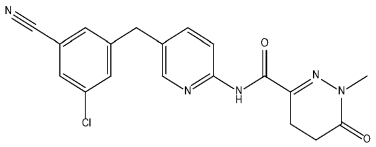
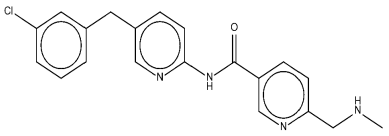
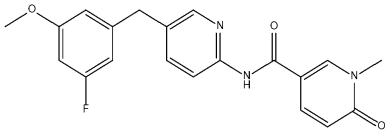
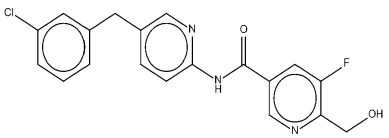
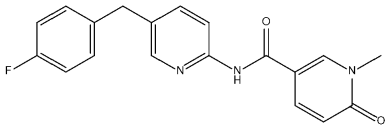
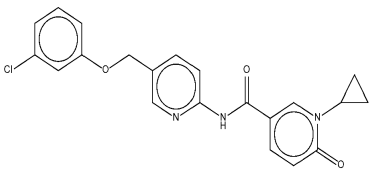
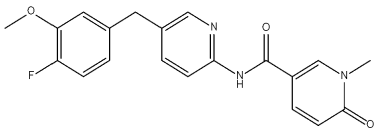
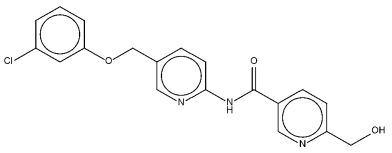
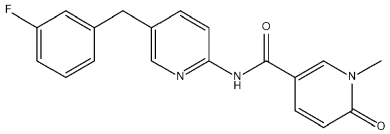
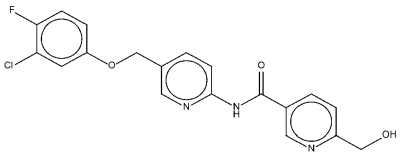
【表１－６】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
35		273	
36		274	
37		275	
38		276	
39		277	
40		278	
41		279	

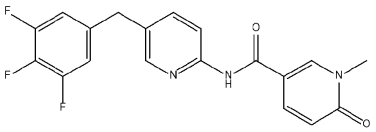
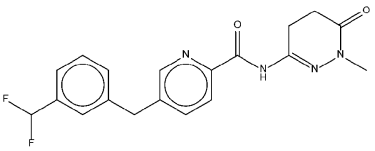
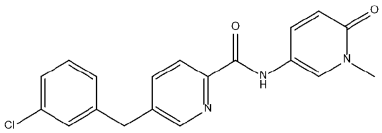
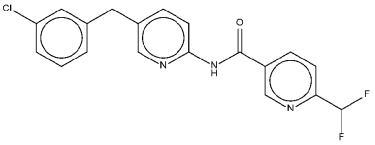
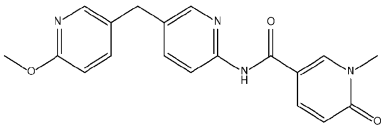
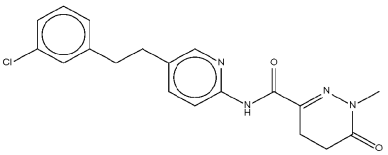
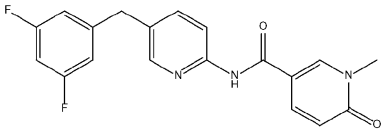
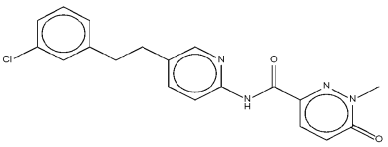
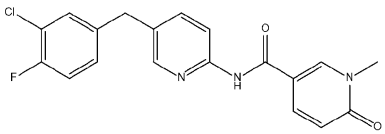
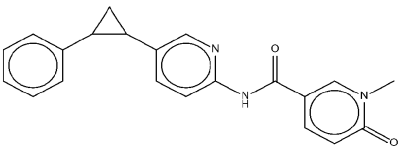
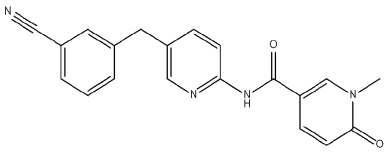
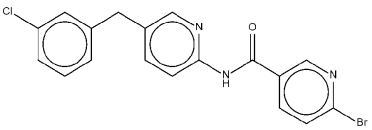
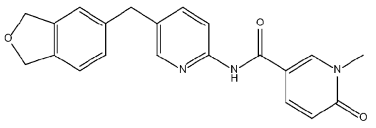
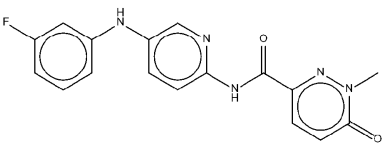
【表１－７】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
42		280	
43		281	
44		282	
45		283	
46		284	
47		285	
48		286	

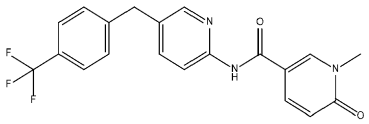
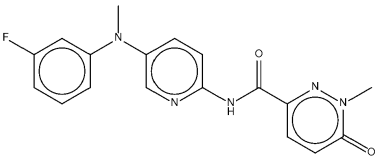
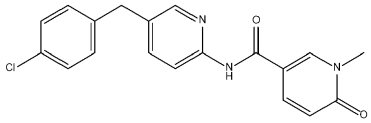
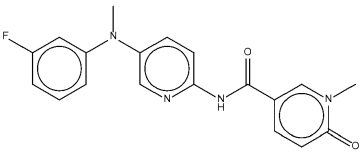
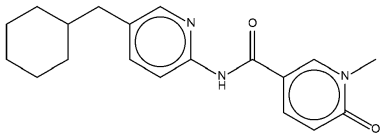
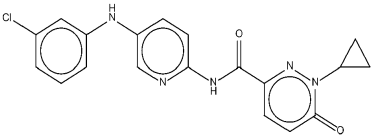
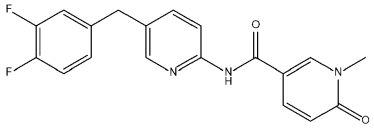
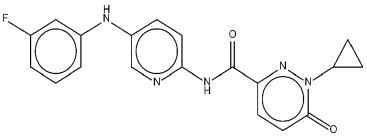
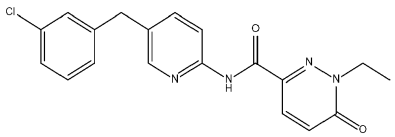
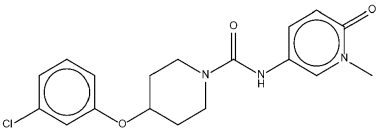
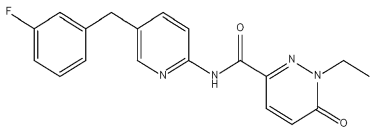
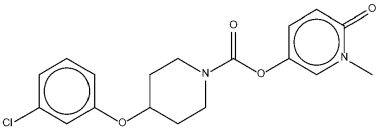
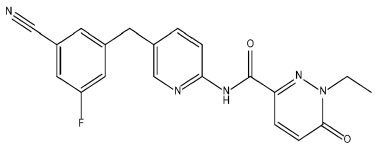
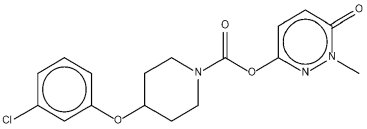
【表１－８】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
49		287	
50		288	
51		289	
52		290	
53		291	
54		292	
55		293	

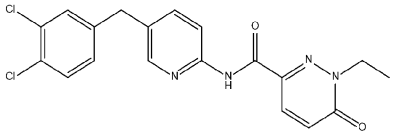
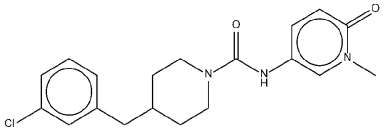
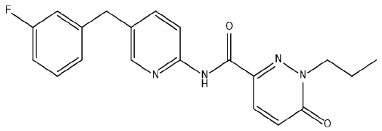
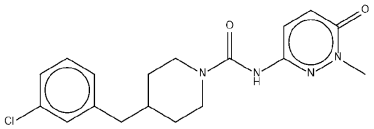
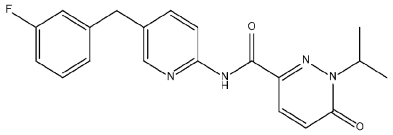
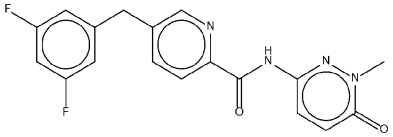
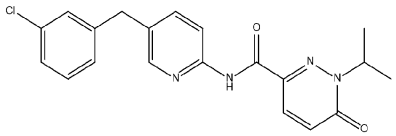
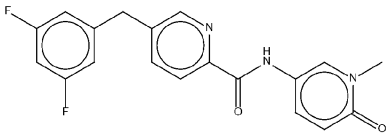
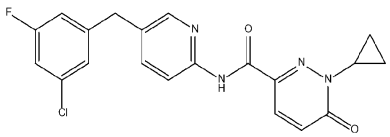
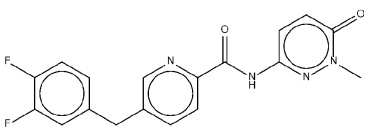
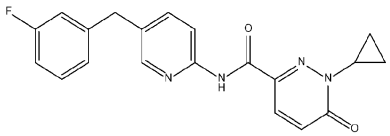
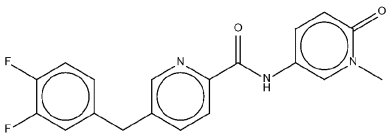
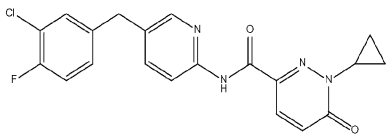
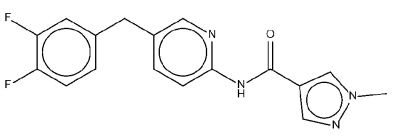
【表１－９】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
56		294	
57		295	
58		296	
59		297	
60		298	
61		299	
62		300	

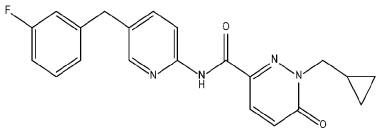
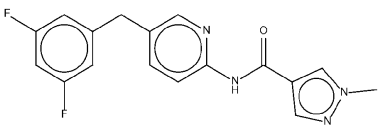
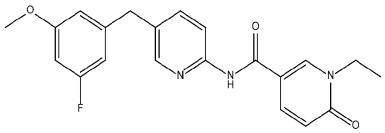
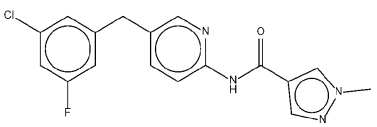
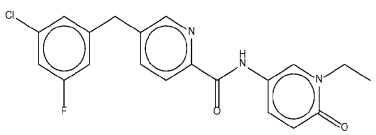
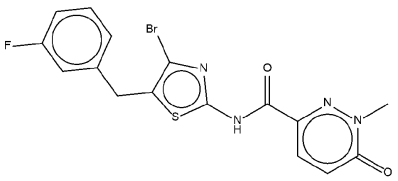
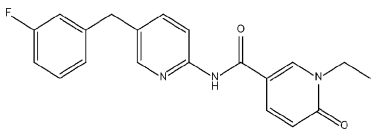
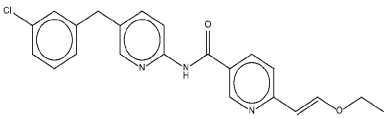
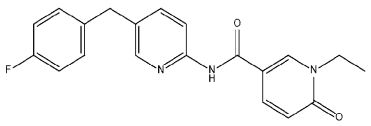
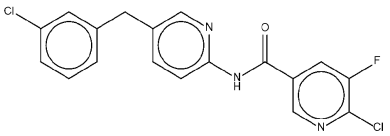
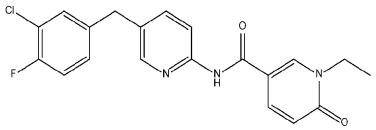
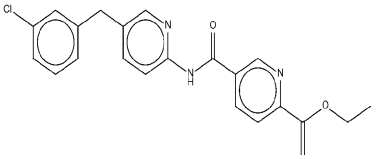
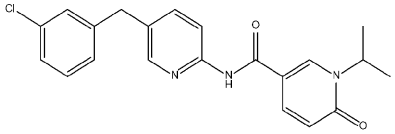
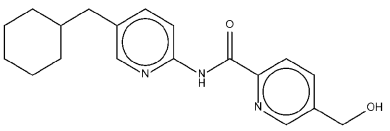
【表１－１０】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
63		301	
64		302	
65		303	
66		304	
67		305	
68		306	
69		307	

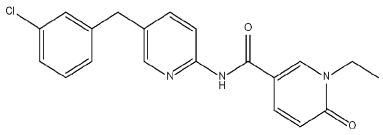
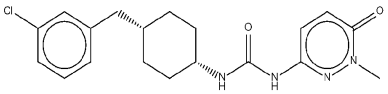
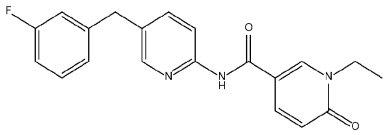
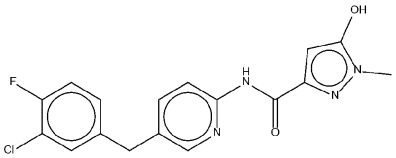
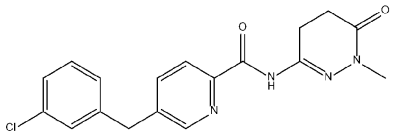
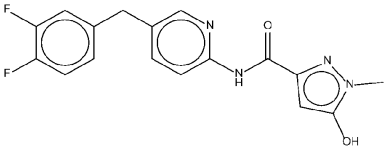
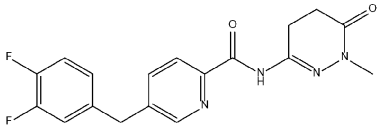
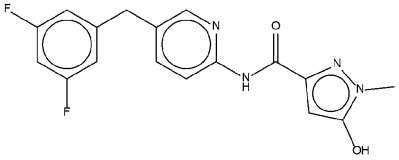
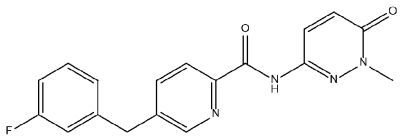
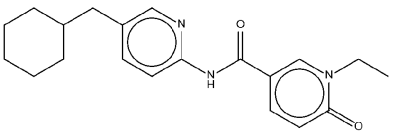
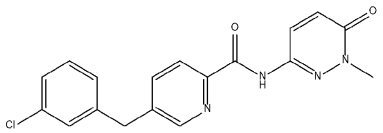
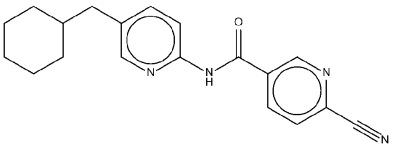
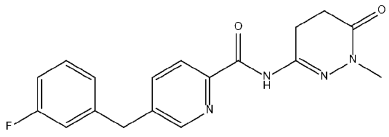
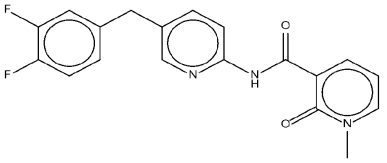
【表１－１１】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
70		308	
71		309	
72		310	
73		311	
74		312	
75		313	
76		314	

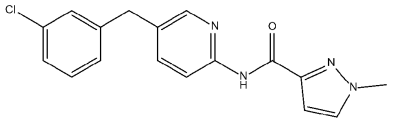
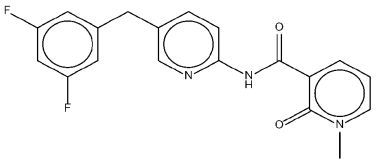
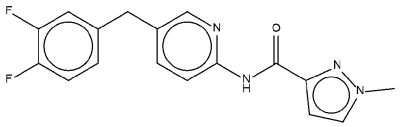
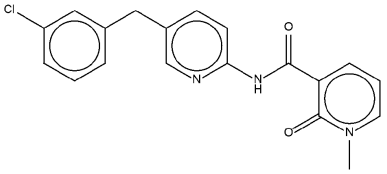
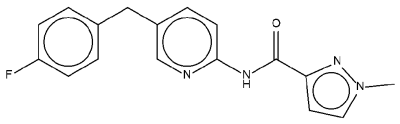
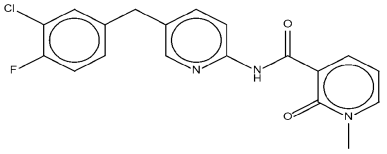
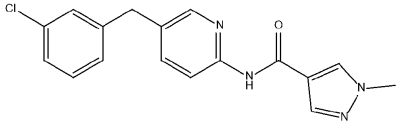
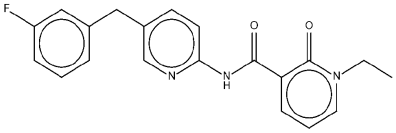
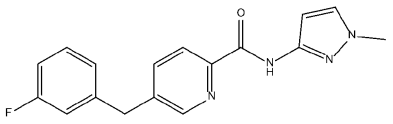
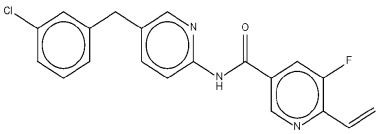
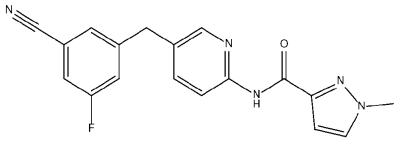
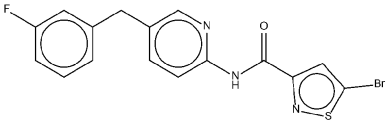
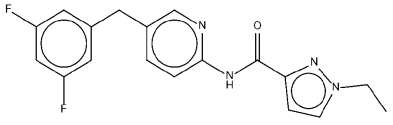
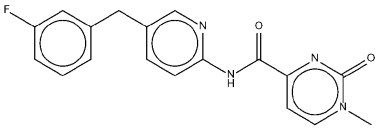
【表１－１２】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
77		315	
78		316	
79		317	
80		318	
81		319	
82		320	
83		321	

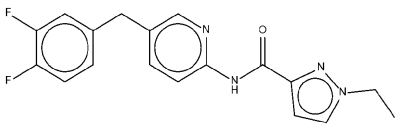
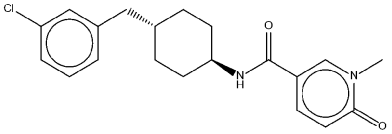
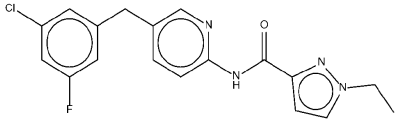
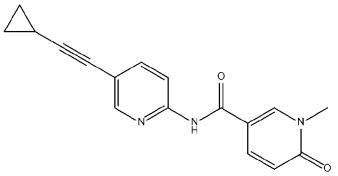
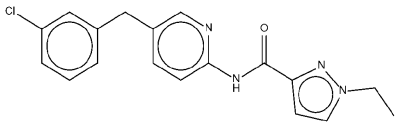
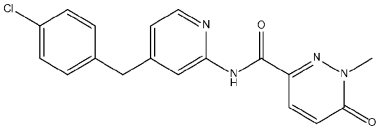
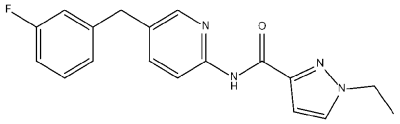
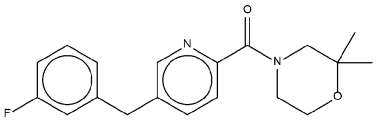
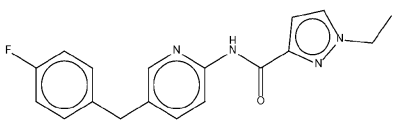
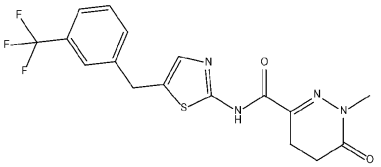
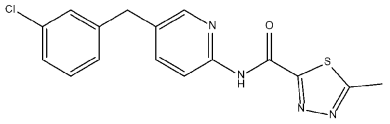
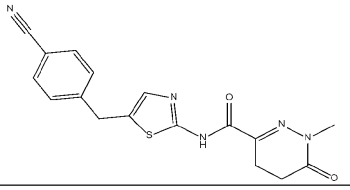
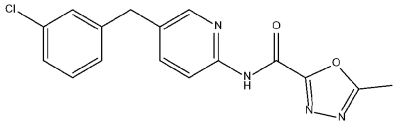
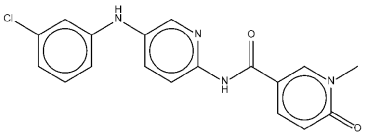
【表１－１３】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
84		322	
85		323	
86		324	
87		325	
88		326	
89		327	
90		328	

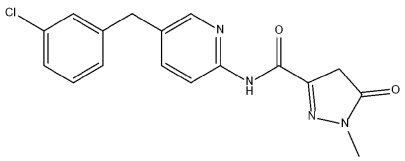
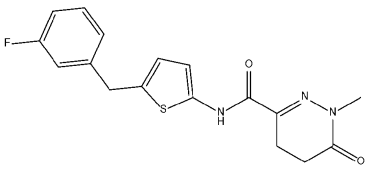
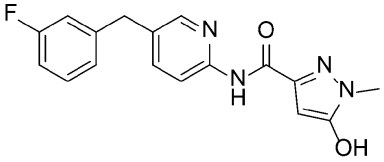
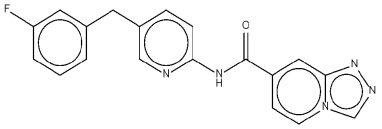
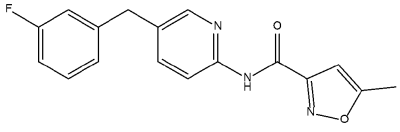
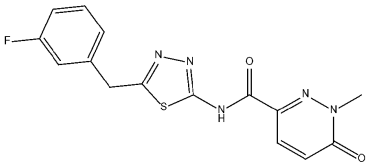
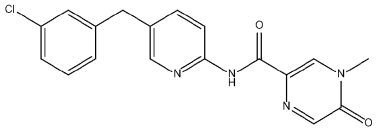
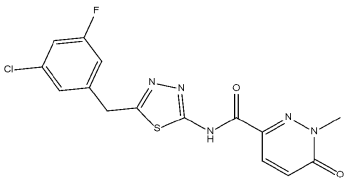
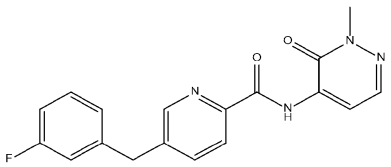
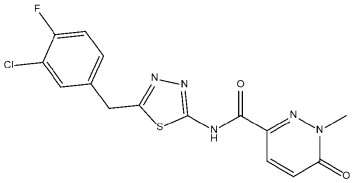
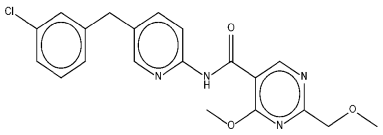
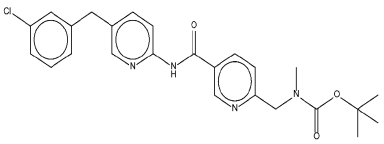
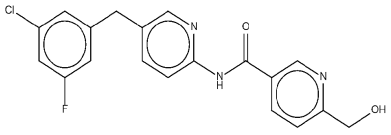
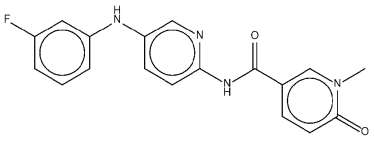
【表１－１４】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
91		329	
92		330	
93		331	
94		332	
95		333	
96		334	
97		335	

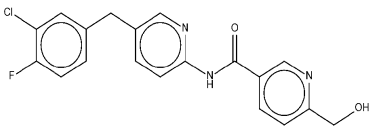
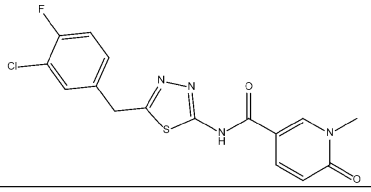
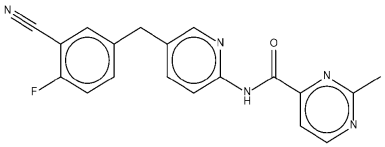
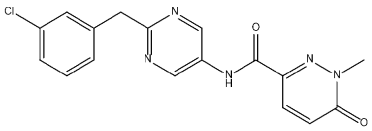
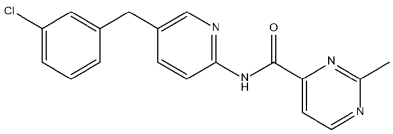
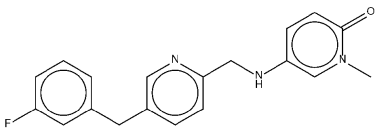
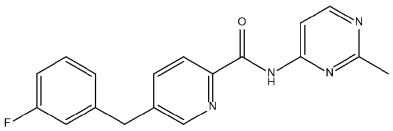
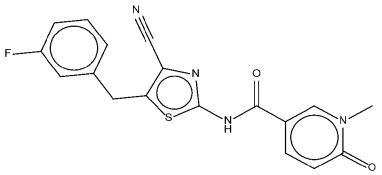
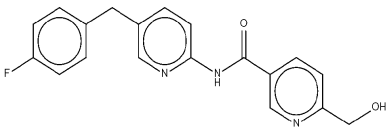
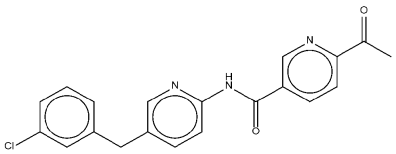
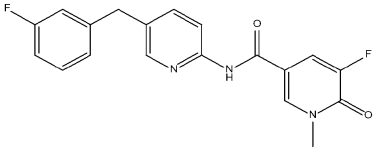
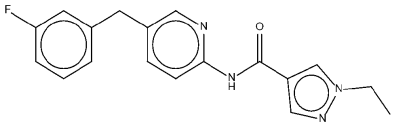
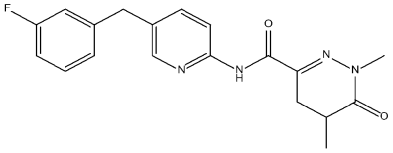
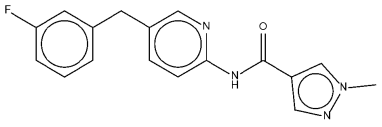
【表１－１５】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
98		336	
99		337	
100		338	
101		339	
102		340	
103		341	
104		342	

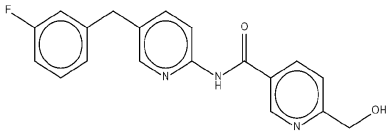
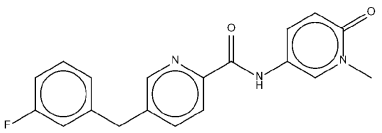
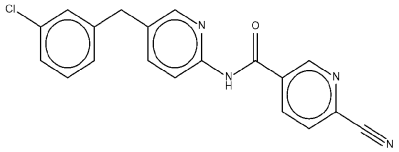
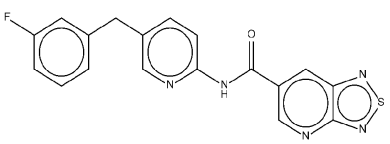
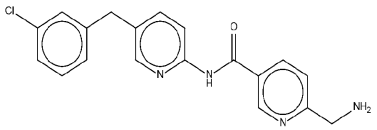
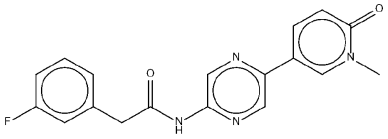
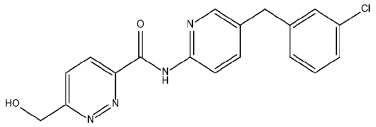
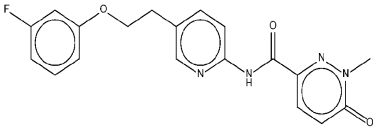
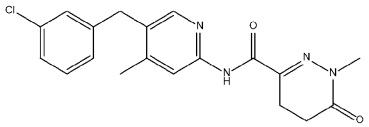
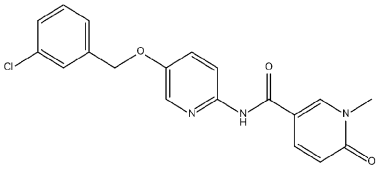
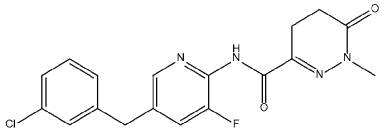
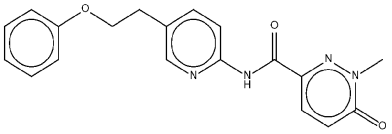
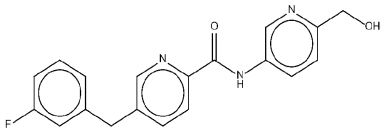
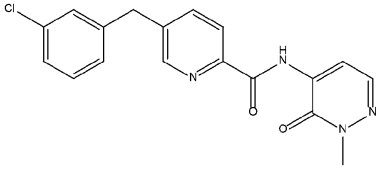
【表１－１６】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
105		343	
106		344	
107		345	
108		346	
109		347	
110		348	
111		349	

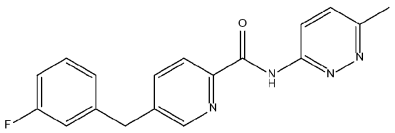
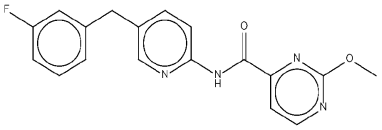
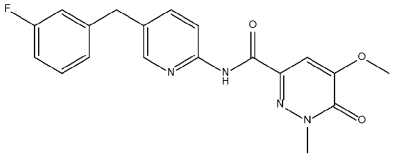
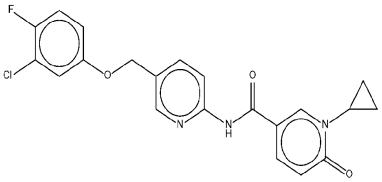
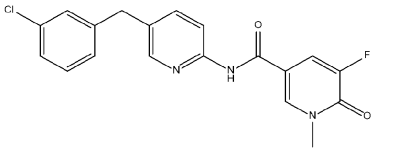
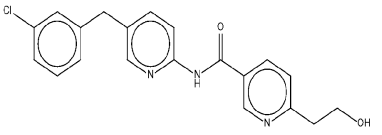
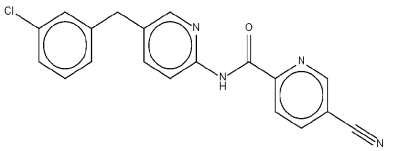
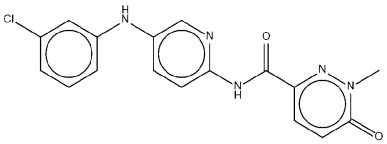
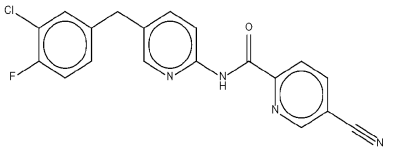
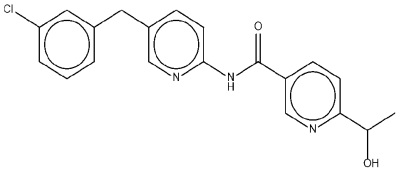
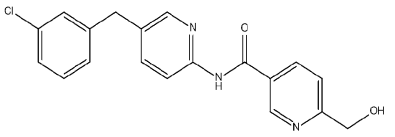
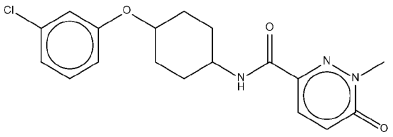
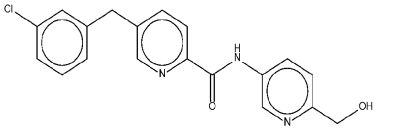
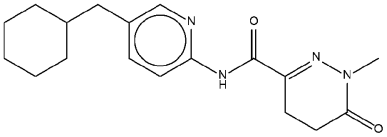
【表１－１７】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
112		350	
113		351	
114		352	
115		353	
116		354	
117		355	
118		356	

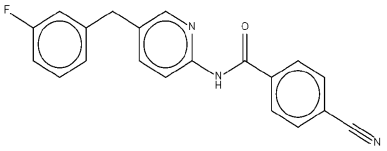
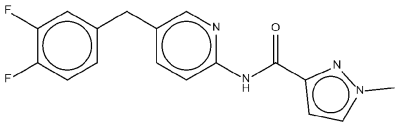
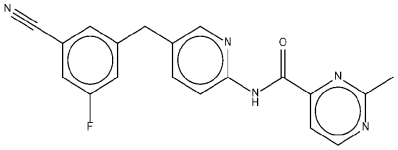
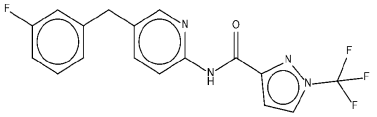
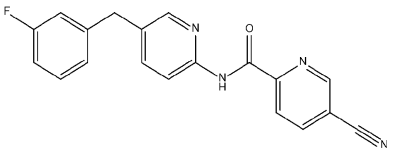
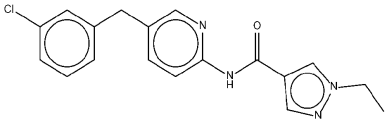
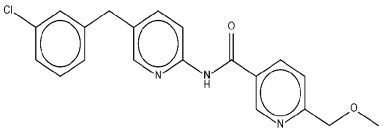
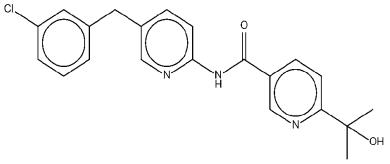
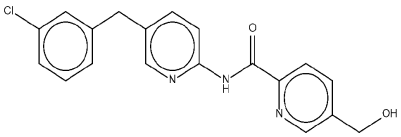
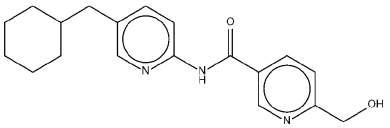
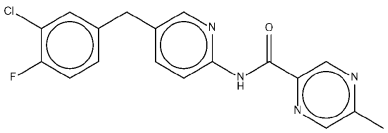
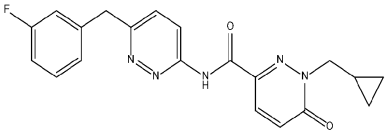
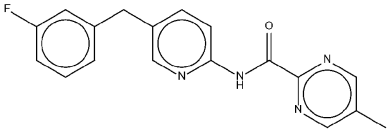
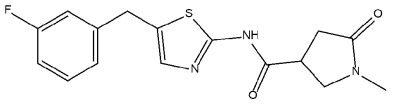
【表１－１８】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
119		357	
120		358	
121		359	
122		360	
123		361	
124		362	
125		363	

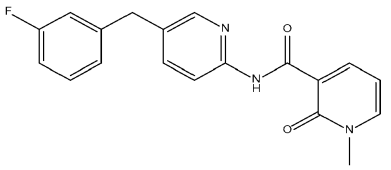
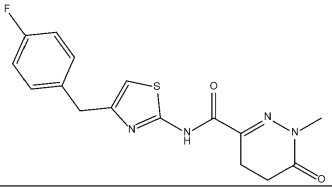
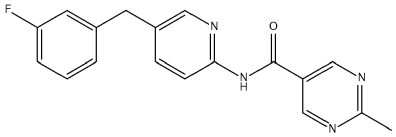
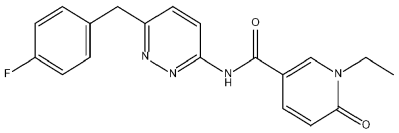
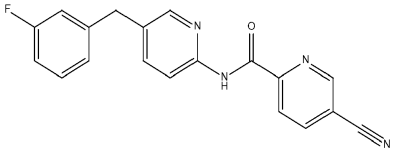
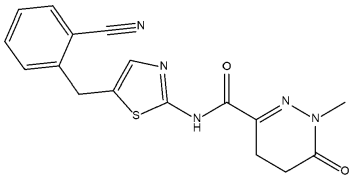
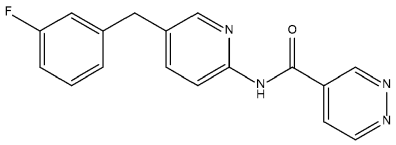
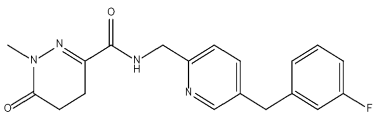
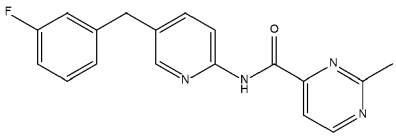
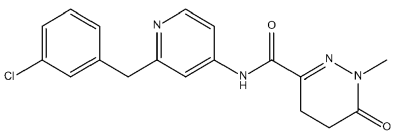
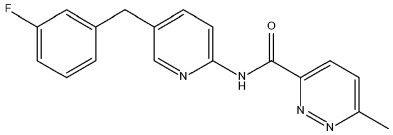
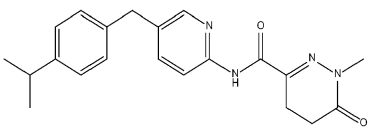
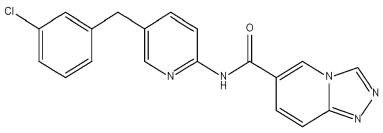
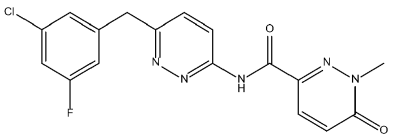
【表１－１９】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
126		364	
127		365	
128		366	
129		367	
130		368	
131		369	
132		370	

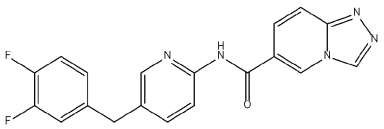
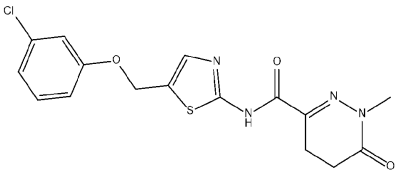
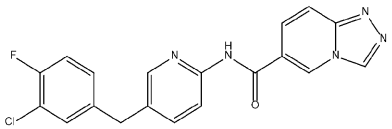
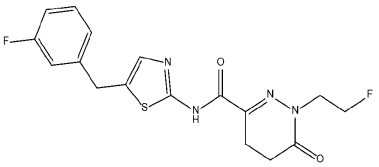
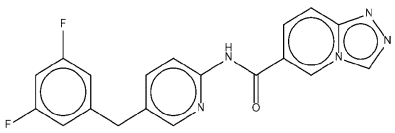
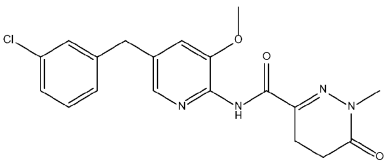
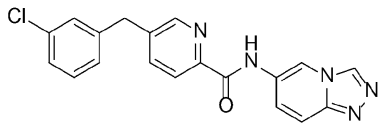
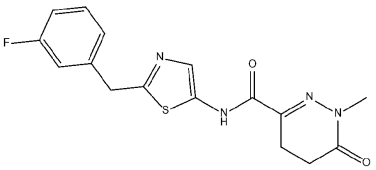
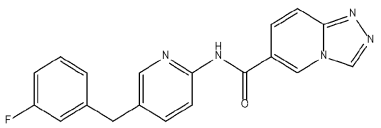
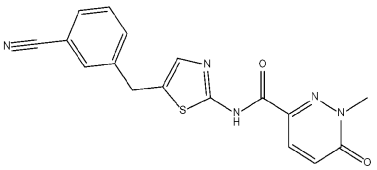
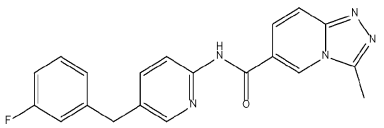
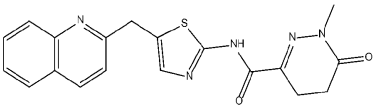
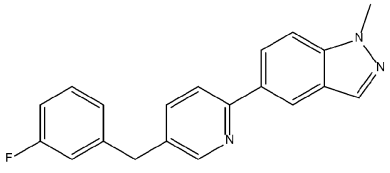
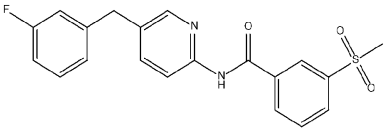
【表１－２０】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
133		371	
134		372	
135		373	
136		374	
137		375	
138		376	
139		377	

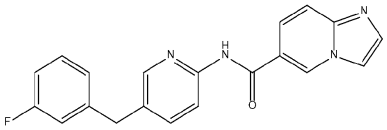
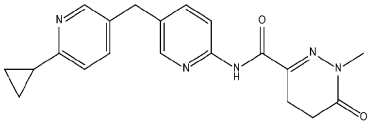
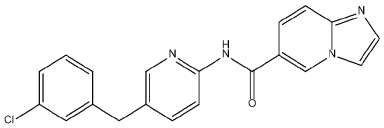
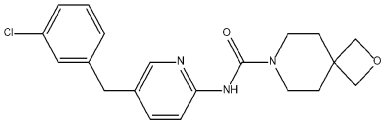
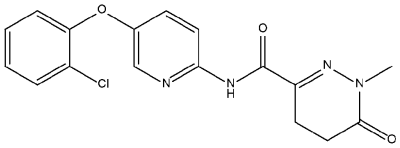
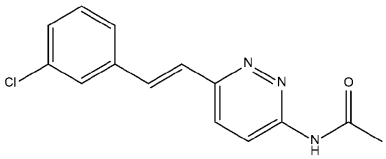
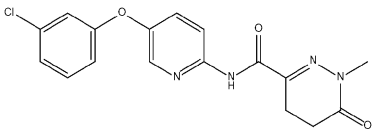
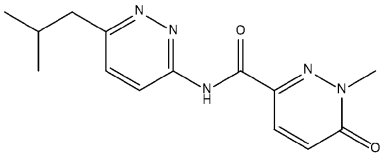
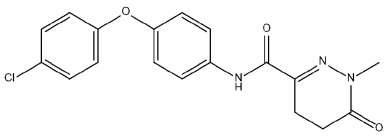
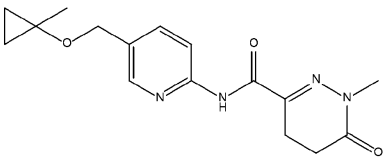
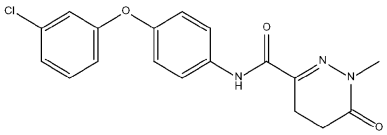
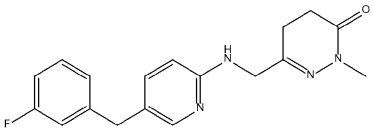
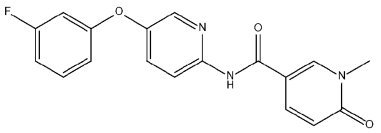
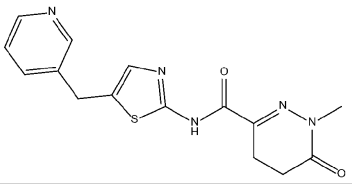
【表１－２１】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
140		378	
141		379	
142		380	
143		381	
144		382	
145		383	
146		384	

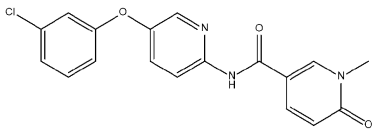
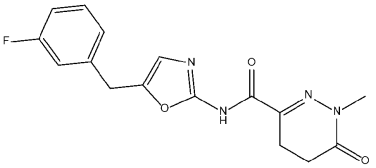
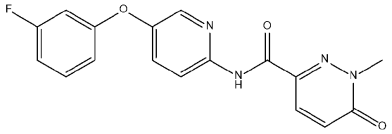
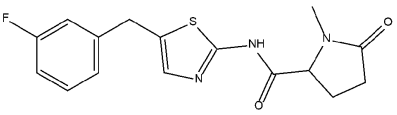
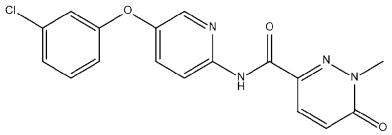
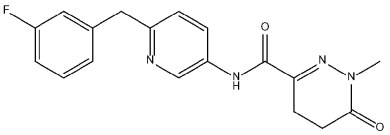
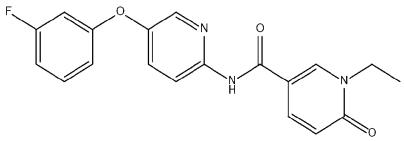
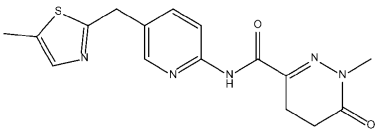
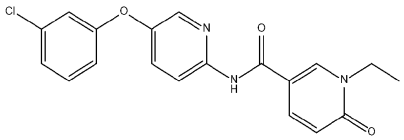
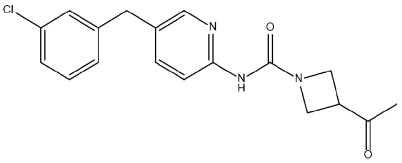
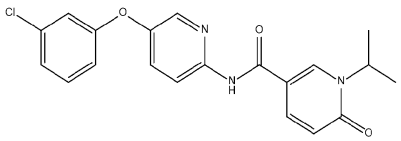
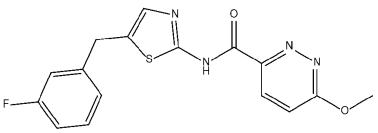
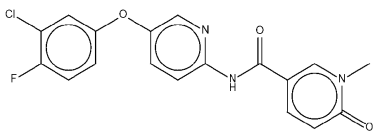
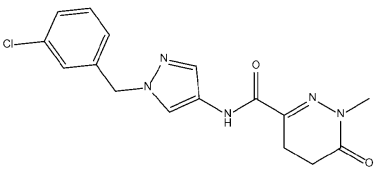
【表１－２２】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
147		385	
148		386	
149		387	
150		388	
151		389	
152		390	
153		391	

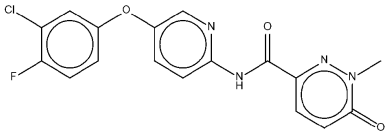
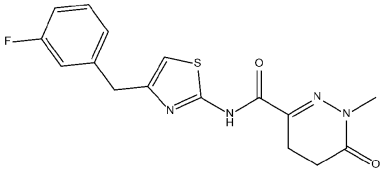
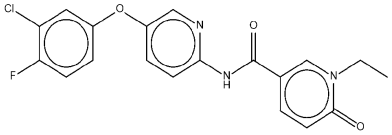
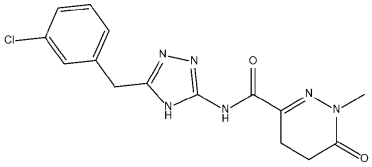
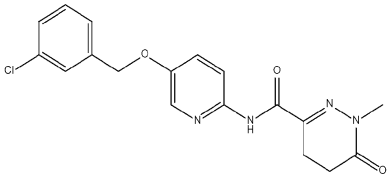
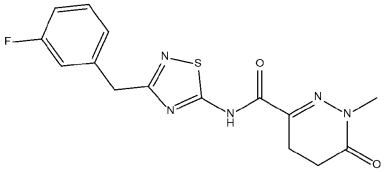
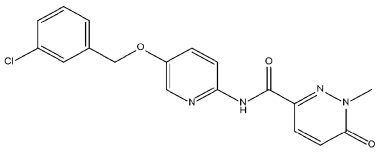
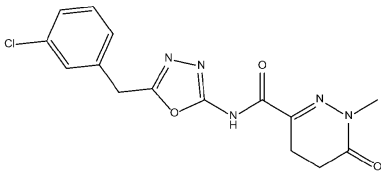
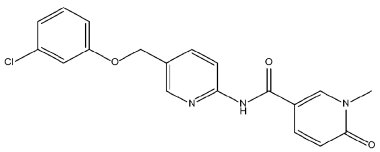
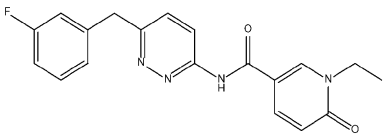
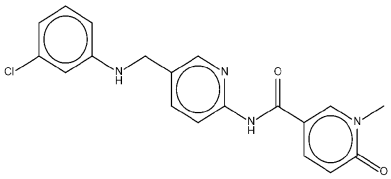
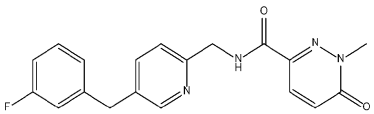
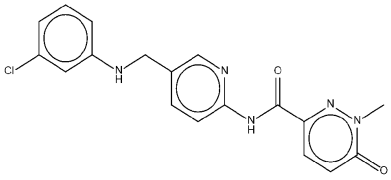
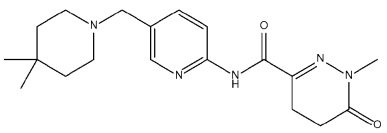
【表１－２３】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
154		392	
155		393	
156		394	
157		395	
158		396	
159		397	
160		398	

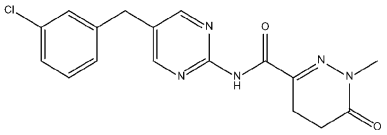
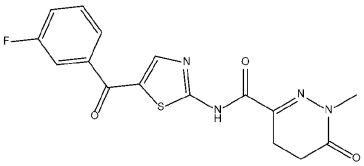
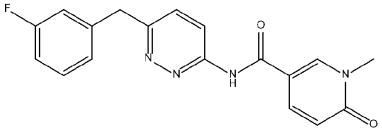
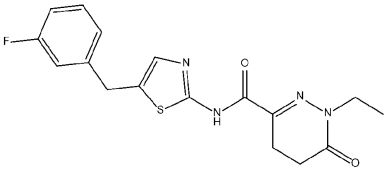
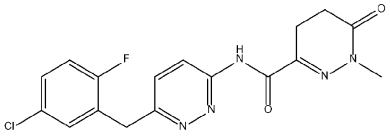
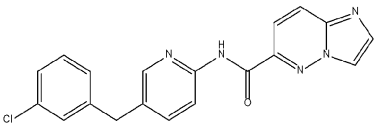
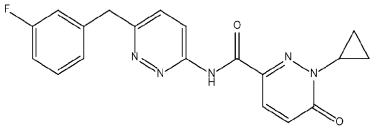
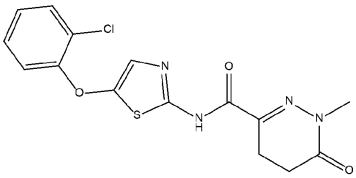
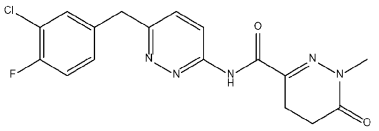
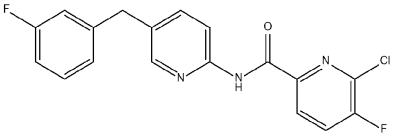
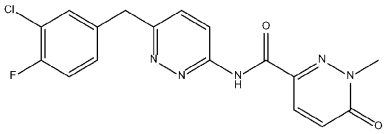
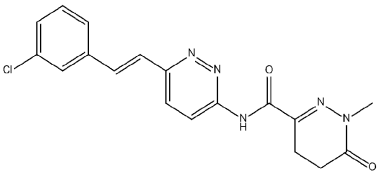
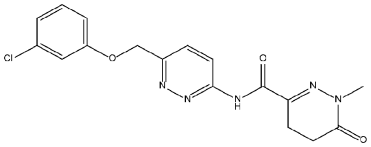
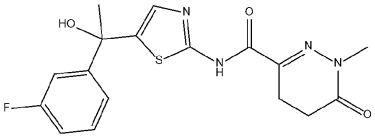
【表１－２４】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
161		399	
162		400	
163		401	
164		402	
165		403	
166		404	
167		405	

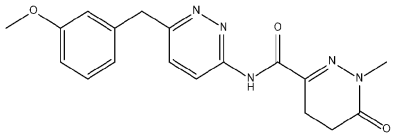
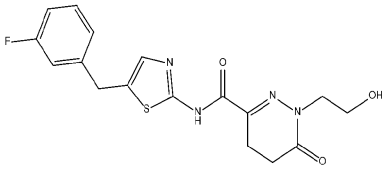
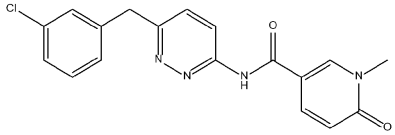
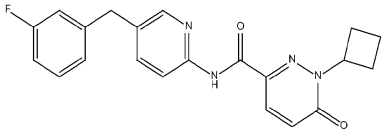
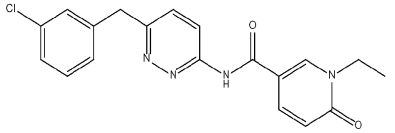
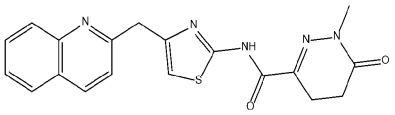
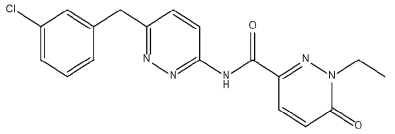
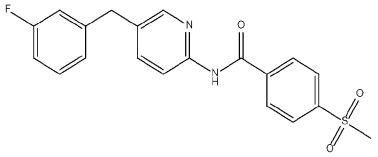
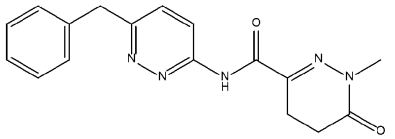
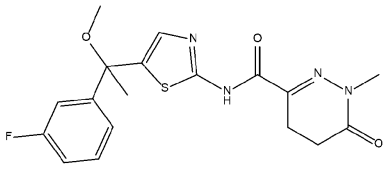
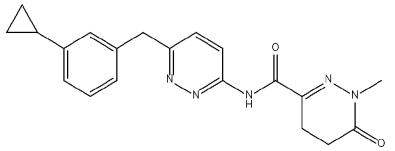
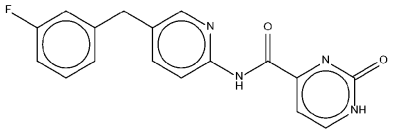
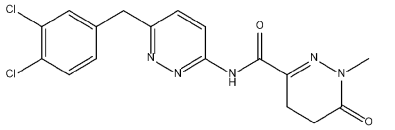
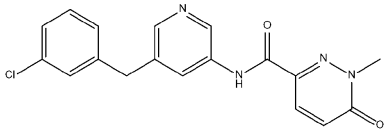
【表１－２５】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
168		406	
169		407	
170		408	
171		409	
172		410	
173		411	
174		412	

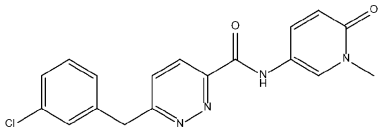
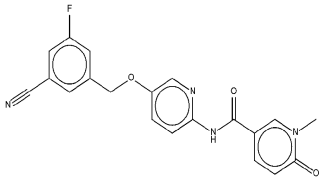
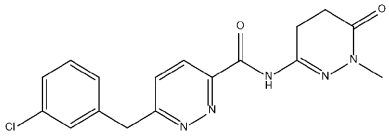
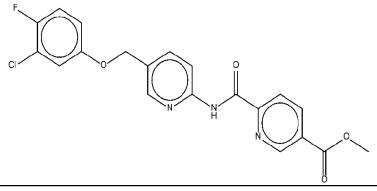
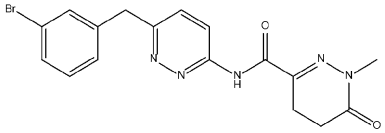
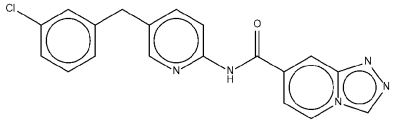
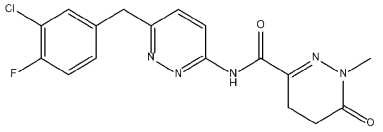
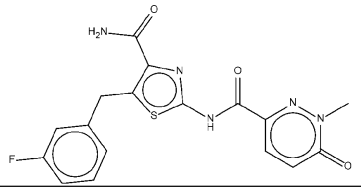
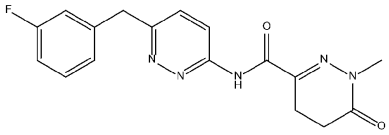
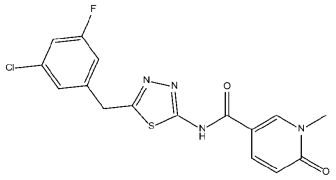
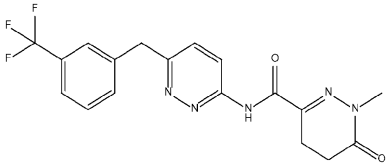
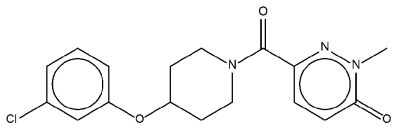
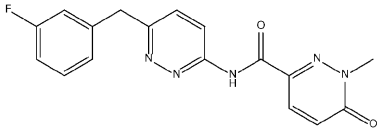
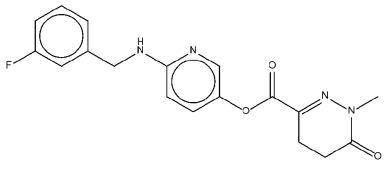
【表１－２６】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
175		413	
176		414	
177		415	
178		416	
179		417	
180		418	
181		419	

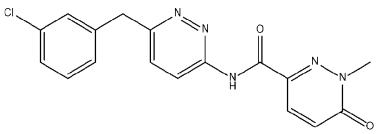
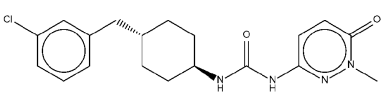
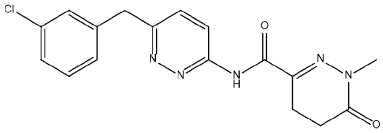
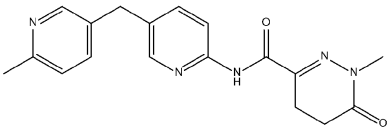
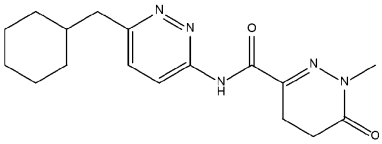
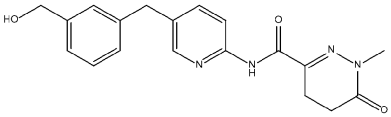
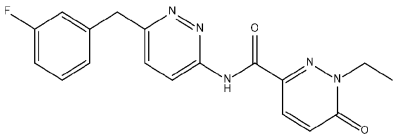
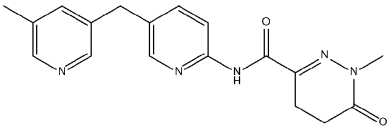
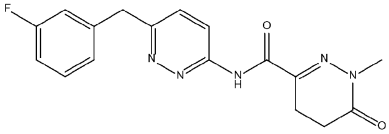
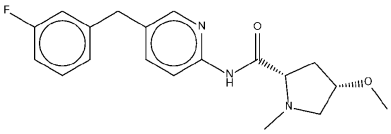
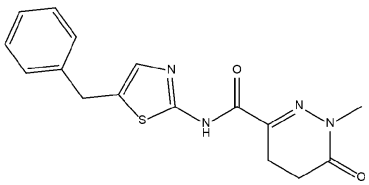
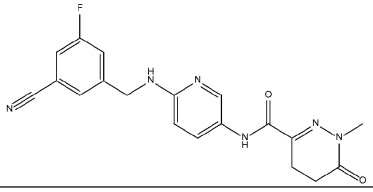
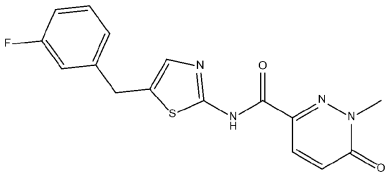
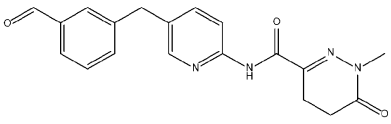
【表１－２７】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
182		420	
183		421	
184		422	
185		423	
186		424	
187		425	
188		426	

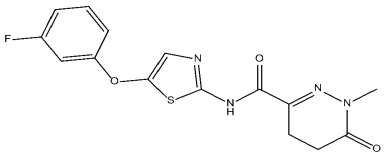
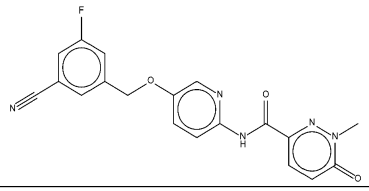
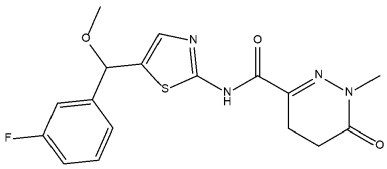
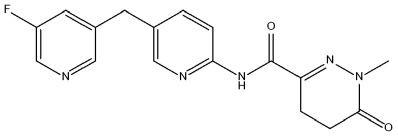
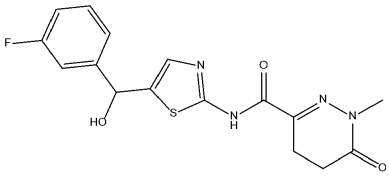
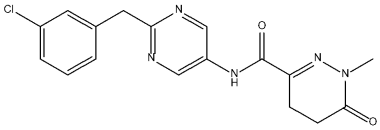
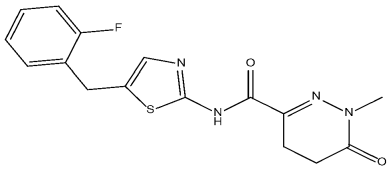
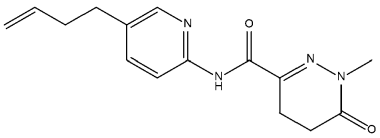
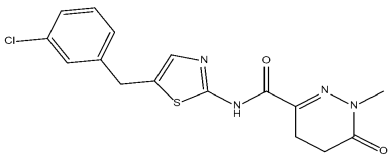
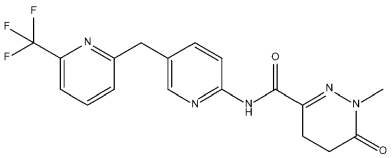
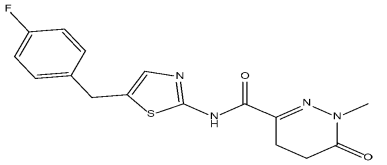
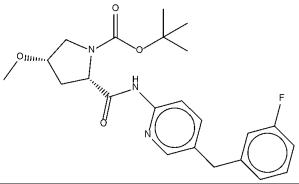
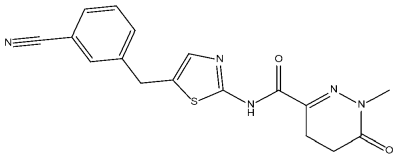
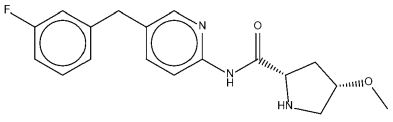
【表１－２８】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
189		427	
190		428	
191		429	
192		430	
193		431	
194		432	
195		433	

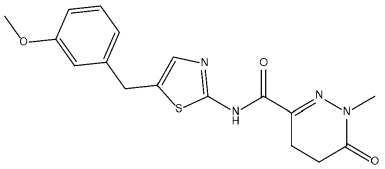
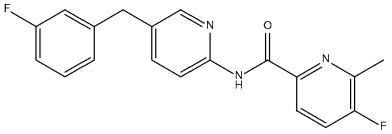
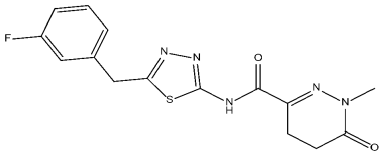
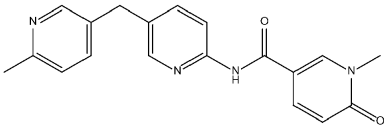
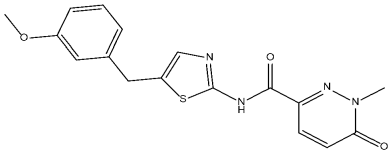
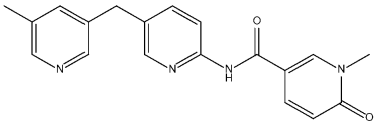
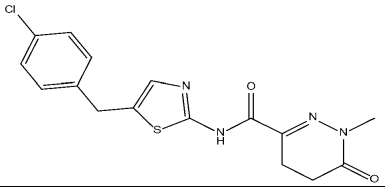
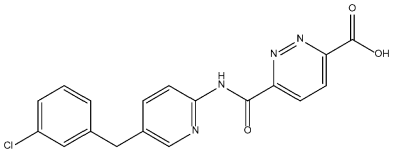
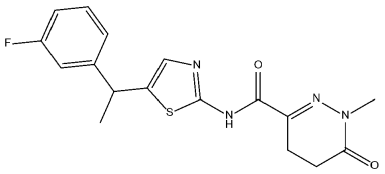
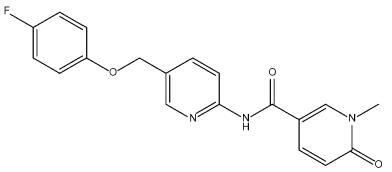
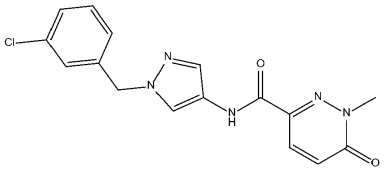
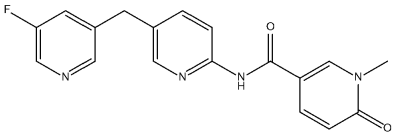
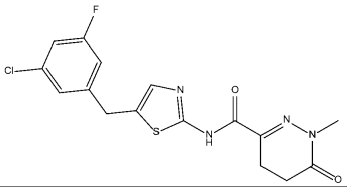
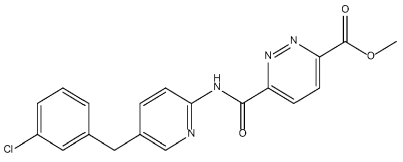
【表１－２９】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
196		434	
197		435	
198		436	
199		437	
200		438	
201		439	
202		440	

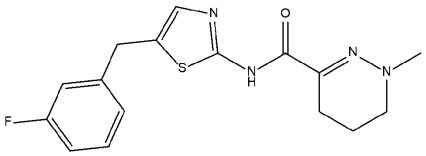
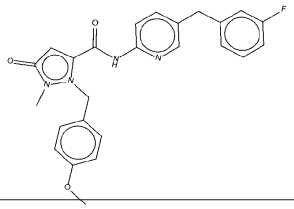
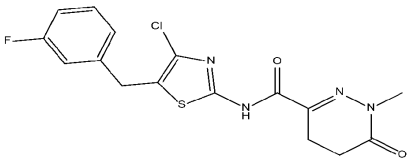
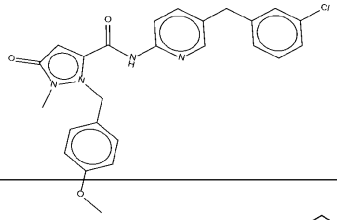
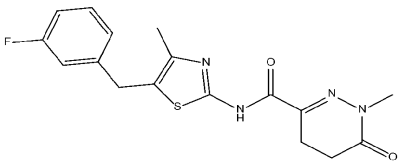
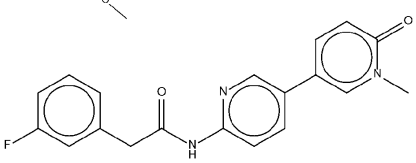
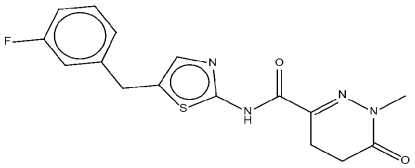
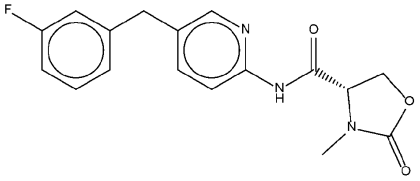
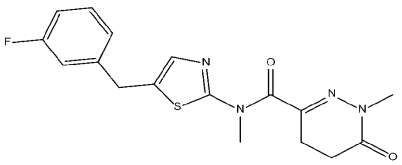
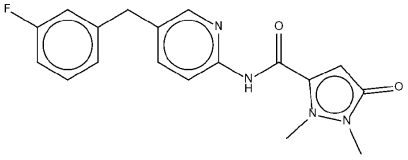
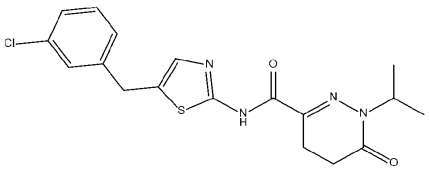
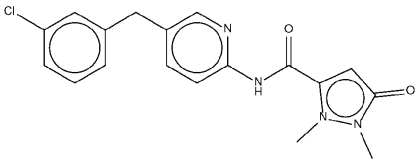
【表１－３０】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
203		441	
204		442	
205		443	
206		444	
207		445	
208		446	
209		447	

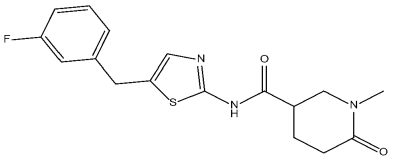
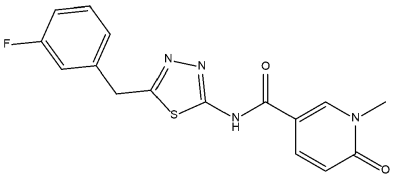
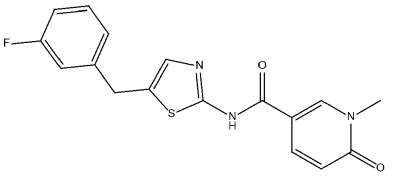
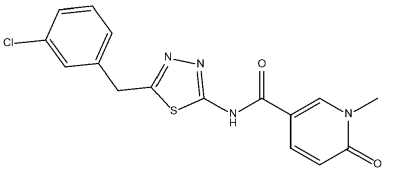
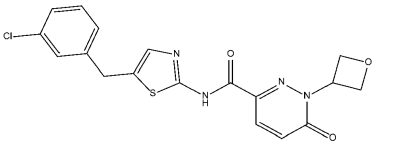
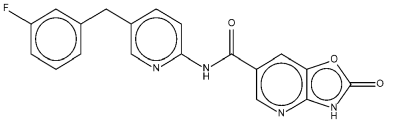
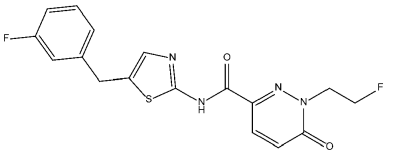
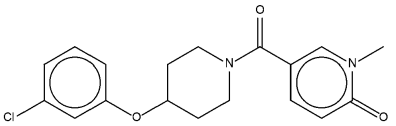
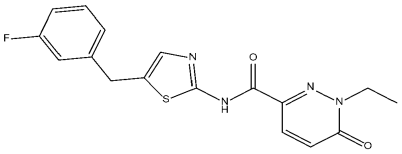
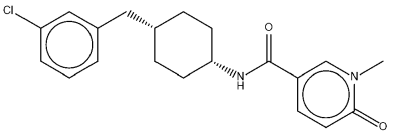
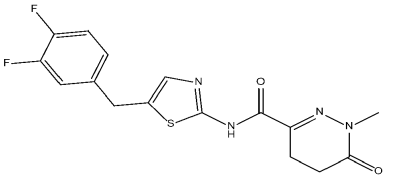
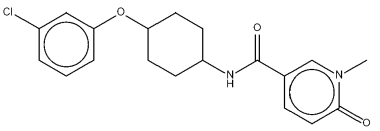
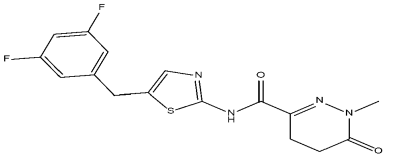
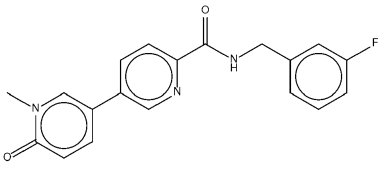
【表１－３１】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
210		448	
211		449	
212		450	
213		451	
214		452	
215		453	
216		454	

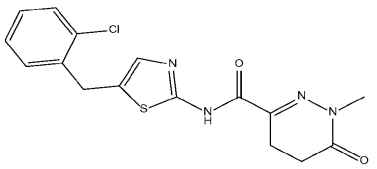
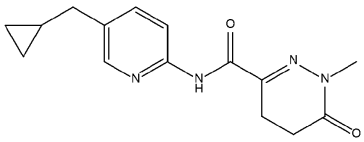
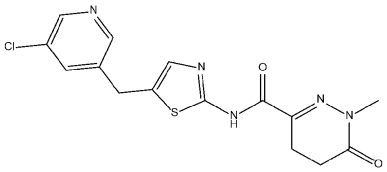
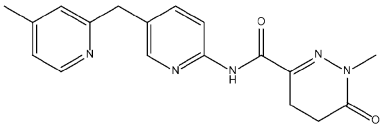
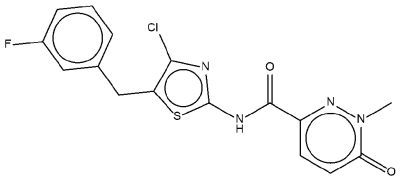
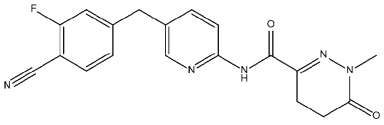
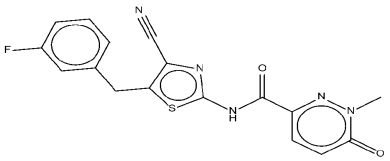
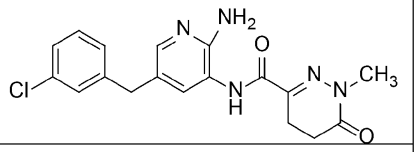
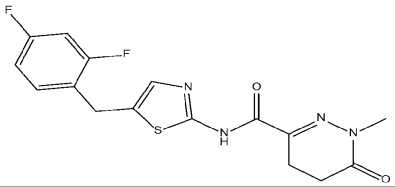
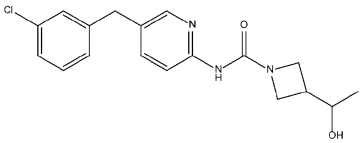
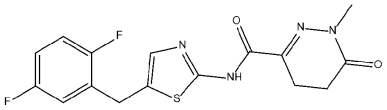
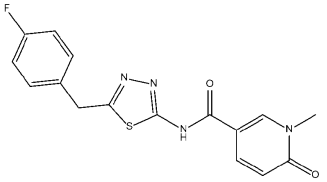
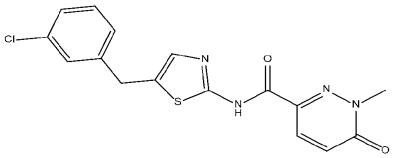
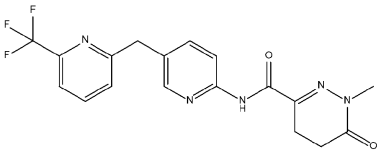
【表１－３２】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
217		455	
218		456	
219		457	
220		458	
221		459	
222		460	

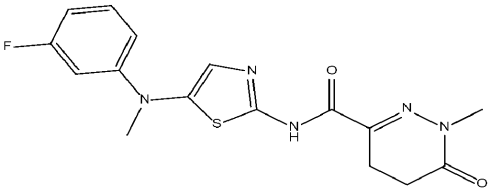
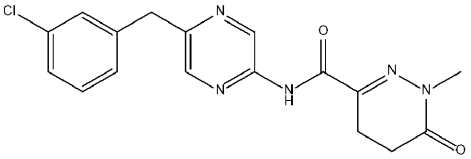
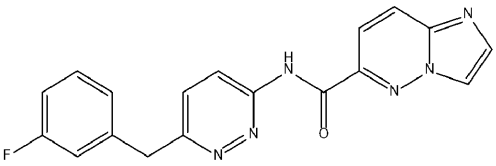
【表１－３３】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
223		461	
224		462	
225		463	
226		464	
227		465	
228		466	
229		467	

【表１－３４】

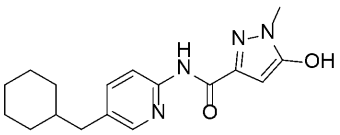
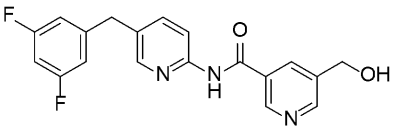
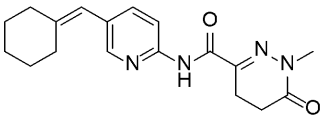
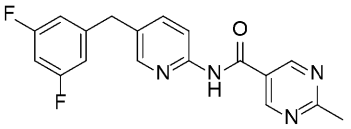
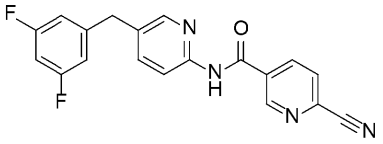
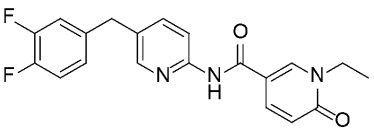
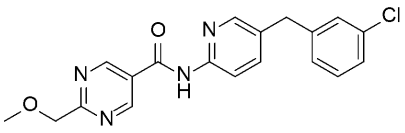
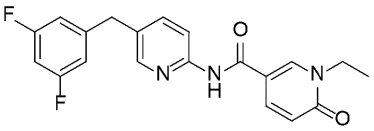
化合物番号	構造	化合物番号	構造
230		468	
231		469	
232		470	
233		471	
234		472	
235		473	
236		474	

【表１－３５】

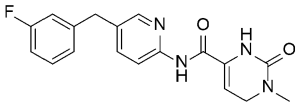
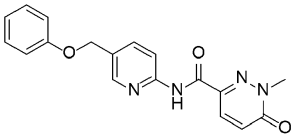
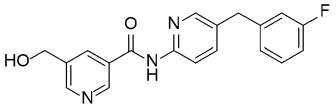
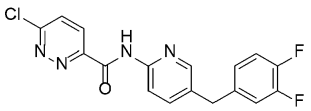
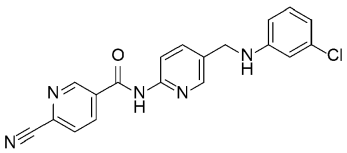
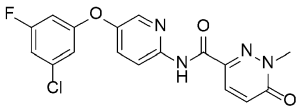
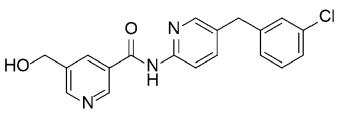
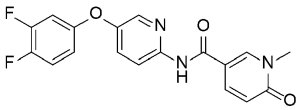
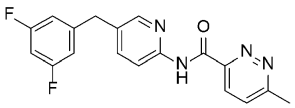
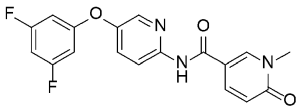
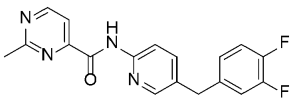
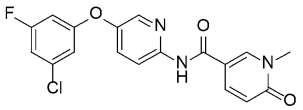
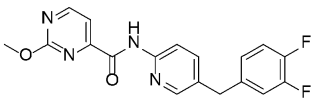
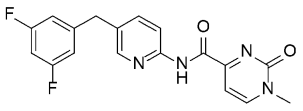
化合物番号	構造	化合物番号	構造
237		475	
238			

【表２－１】

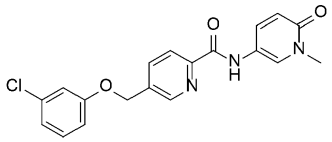
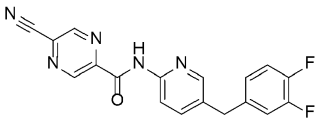
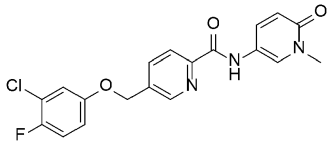
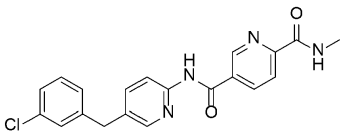
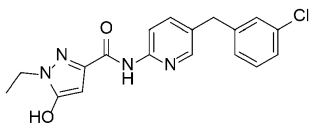
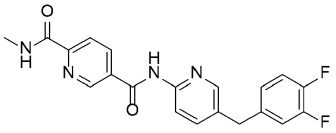
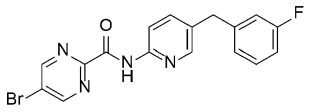
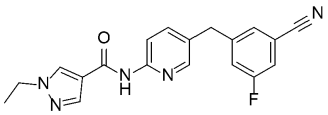
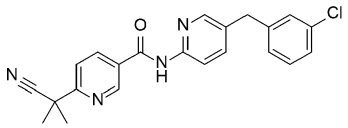
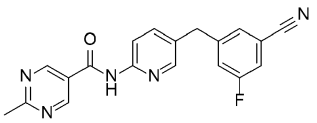
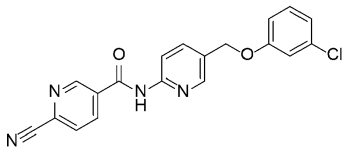
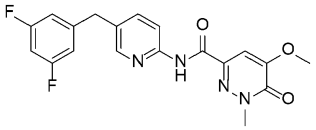
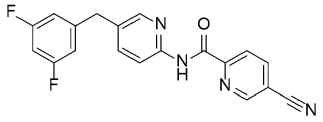
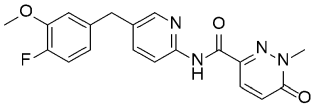
表２．本発明の化合物

化合物番号	構造	化合物番号	構造
476		580	
477		581	
478		582	
479		583	

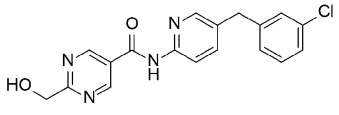
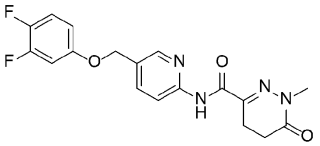
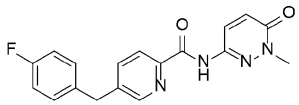
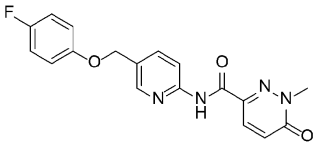
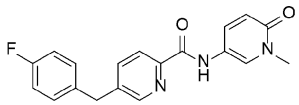
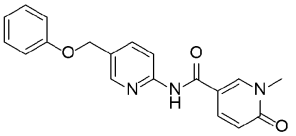
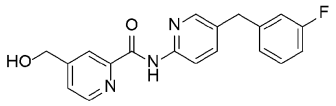
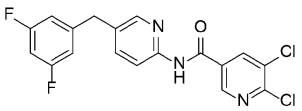
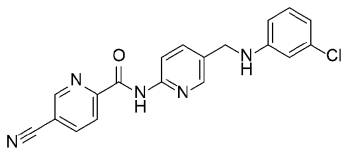
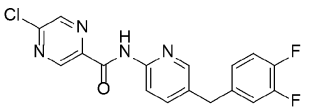
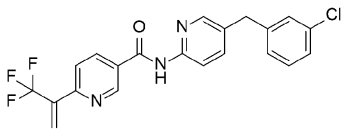
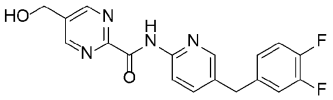
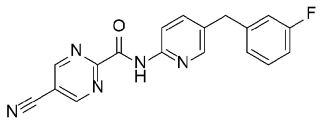
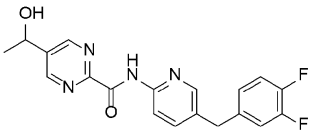
【表２－２】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
480		584	
481		585	
482		586	
483		587	
484		588	
485		589	
486		590	

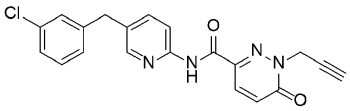
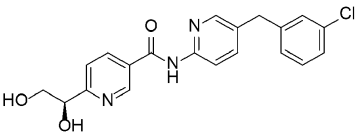
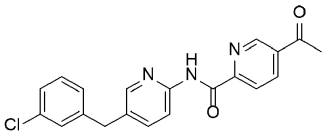
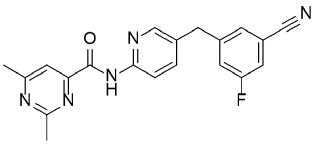
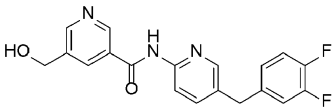
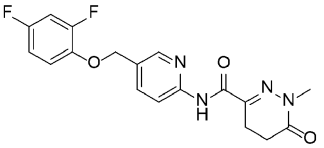
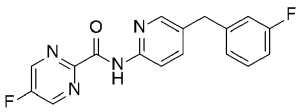
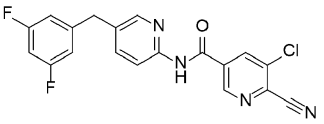
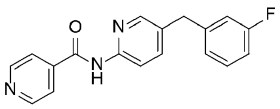
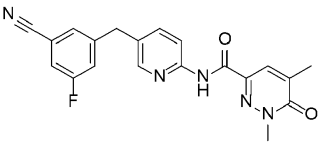
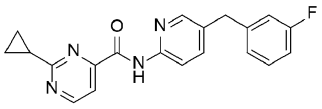
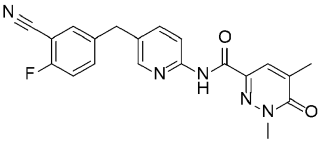
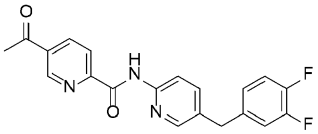
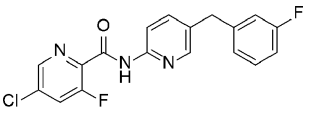
【表２－３】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
487		591	
488		592	
489		593	
490		594	
491		595	
492		596	
493		597	

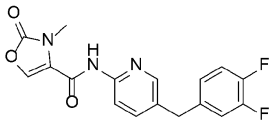
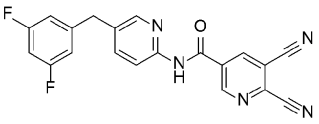
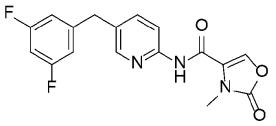
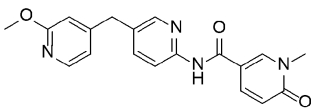
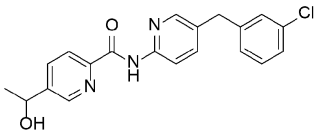
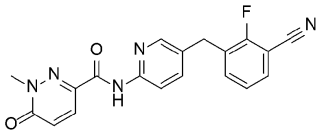
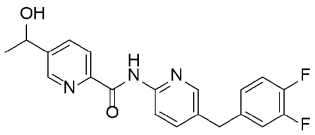
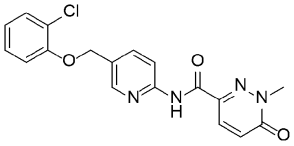
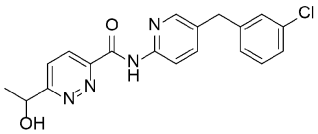
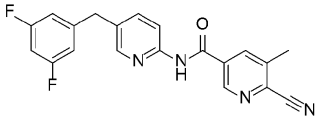
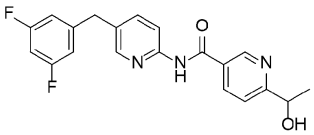
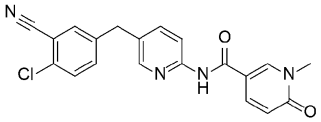
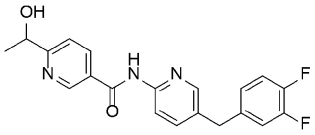
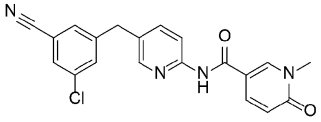
【表２－４】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
494		598	
495		599	
496		600	
497		601	
498		602	
499		603	
500		604	

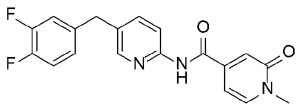
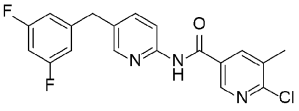
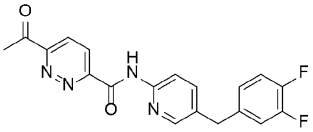
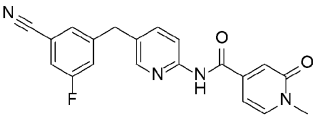
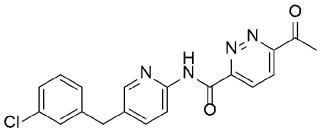
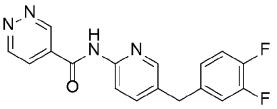
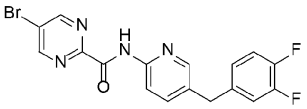
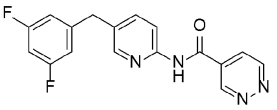
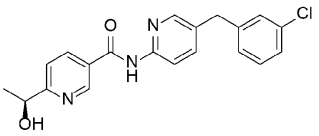
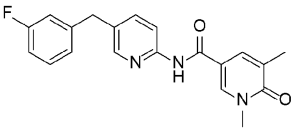
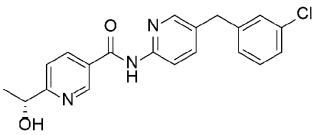
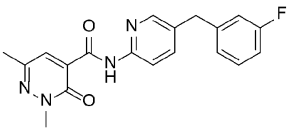
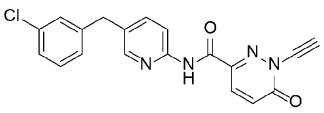
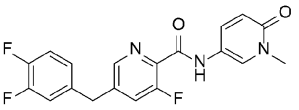
【表２－５】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
501		605	
502		606	
503		607	
504		608	
505		609	
506		610	
507		611	

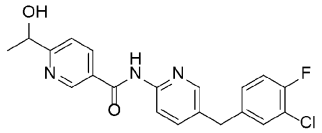
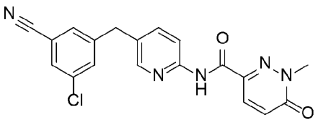
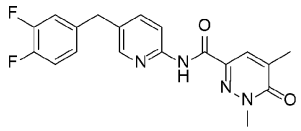
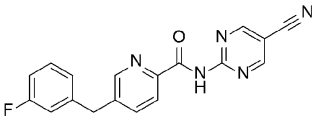
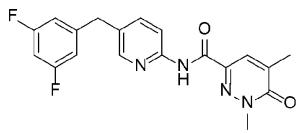
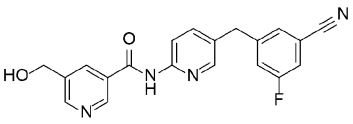
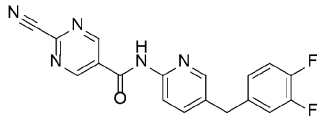
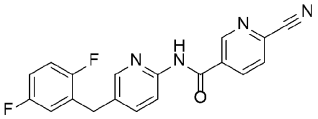
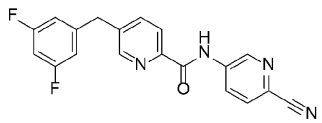
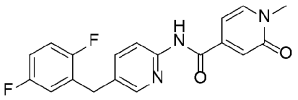
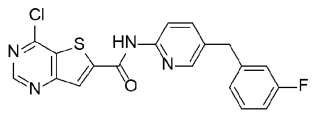
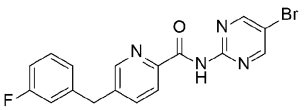
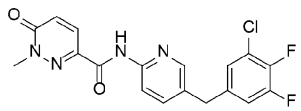
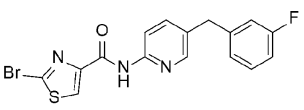
【表２－６】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
508		612	
509		613	
510		614	
511		615	
512		616	
513		617	
514		618	

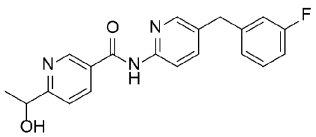
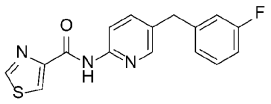
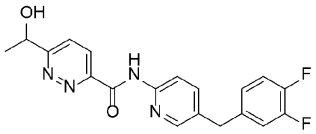
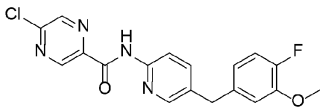
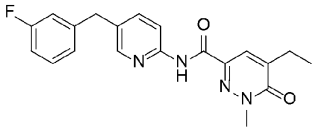
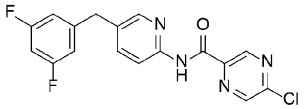
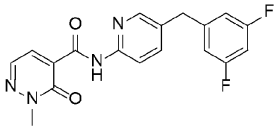
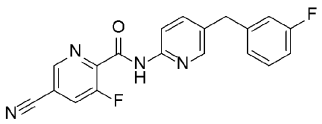
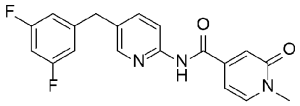
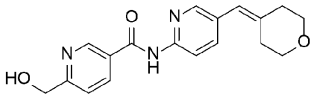
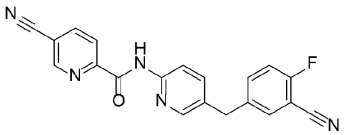
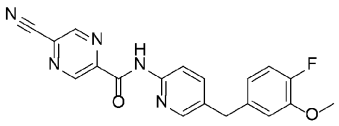
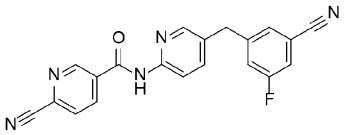
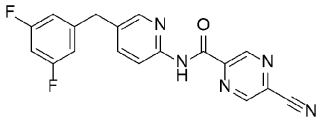
【表２－７】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
515		619	
516		620	
517		621	
518		622	
519		623	
520		624	
521		625	

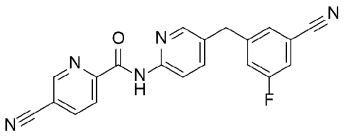
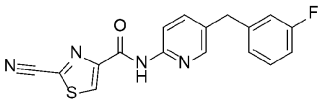
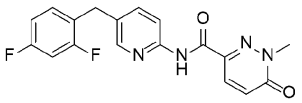
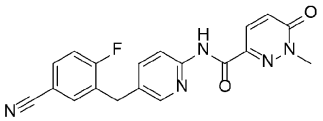
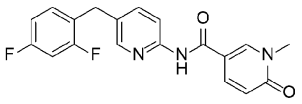
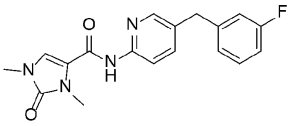
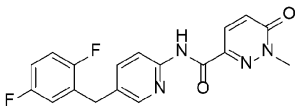
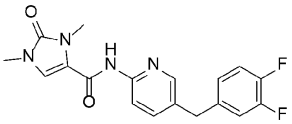
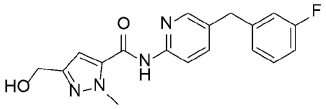
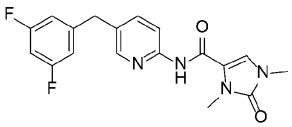
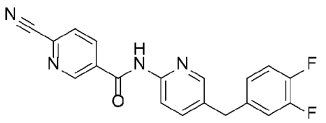
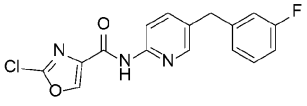
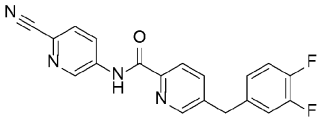
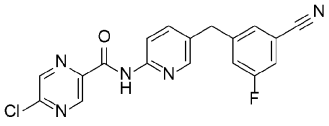
【表２－８】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
522		626	
523		627	
524		628	
525		629	
526		630	
527		631	
528		632	

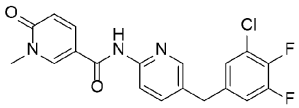
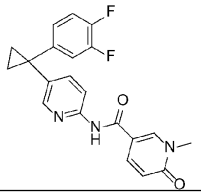
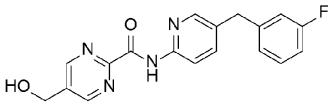
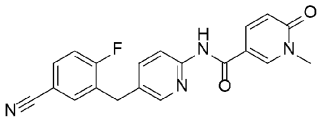
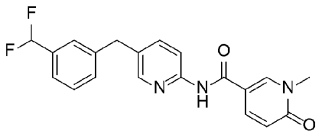
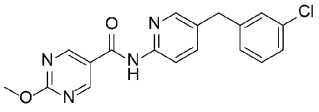
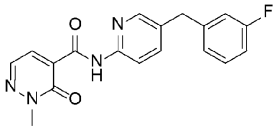
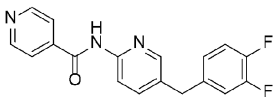
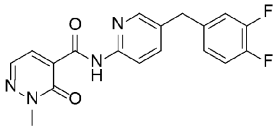
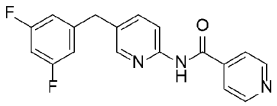
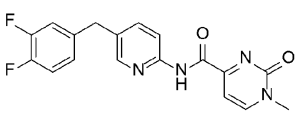
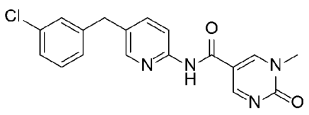
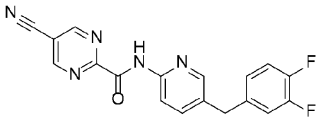
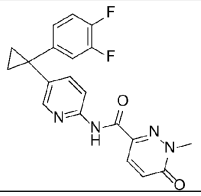
【表２－９】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
529		633	
530		634	
531		635	
532		636	
533		637	
534		638	
535		639	

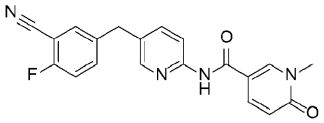
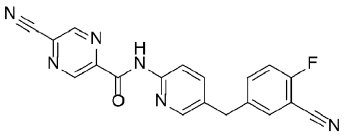
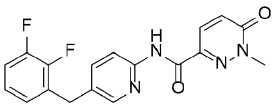
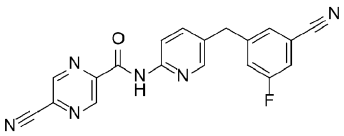
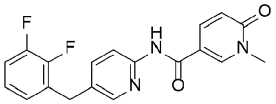
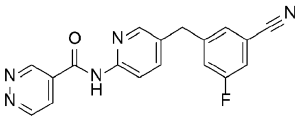
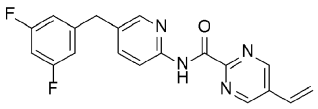
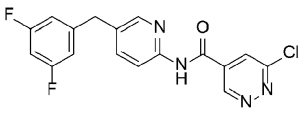
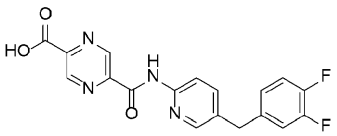
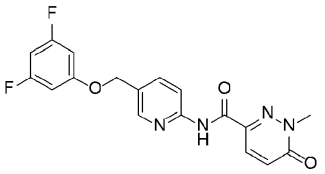
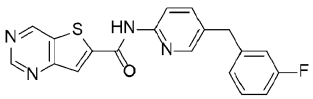
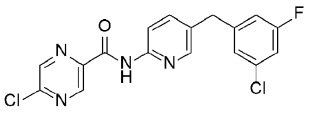
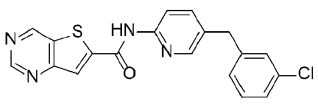
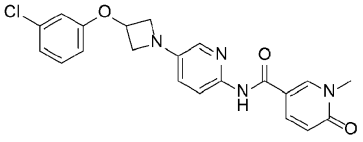
【表２－１０】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
536		640	
537		641	
538		642	
539		643	
540		644	
541		645	
542		646	

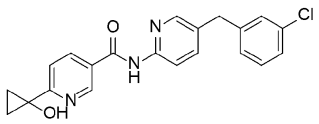
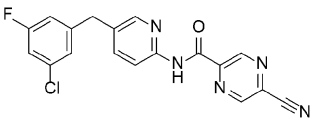
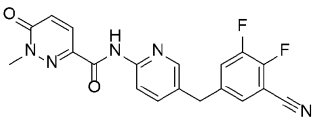
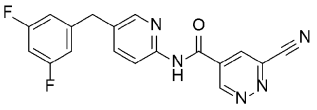
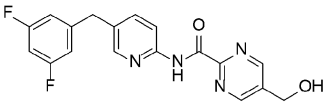
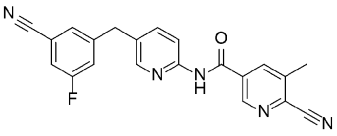
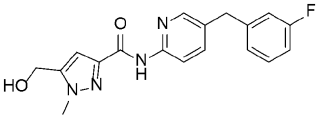
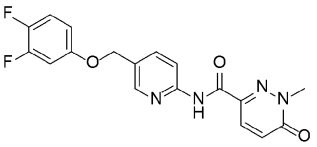
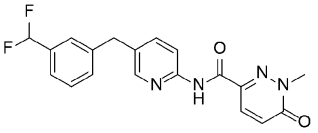
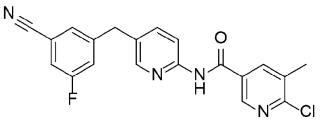
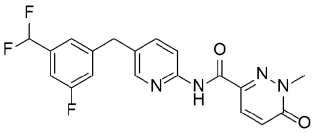
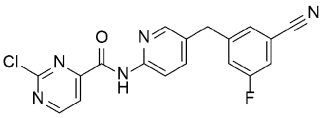
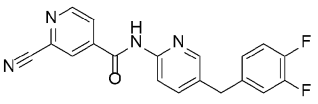
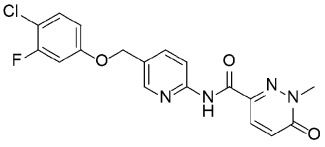
【表２－１１】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
543		647	
544		648	
545		649	
546		650	
547		651	
548		652	
549		653	

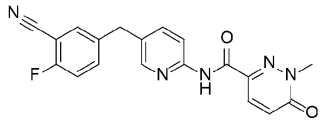
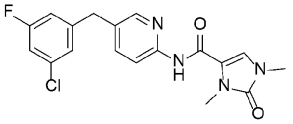
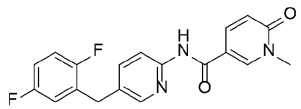
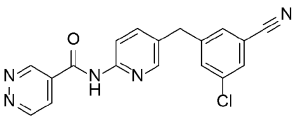
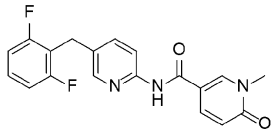
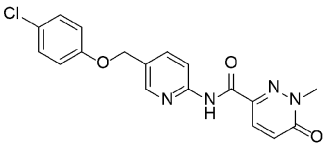
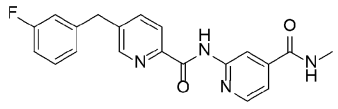
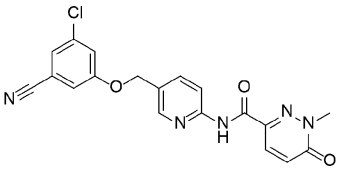
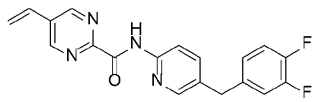
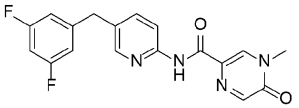
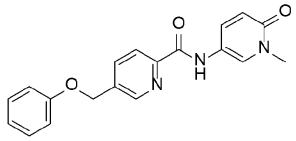
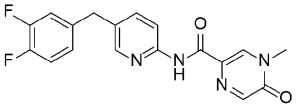
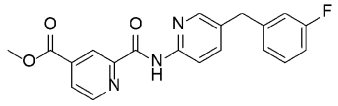
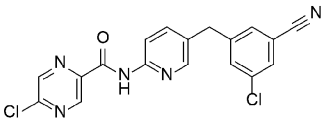
【表２－１２】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
550		654	
551		655	
552		656	
553		657	
554		658	
555		659	
556		660	

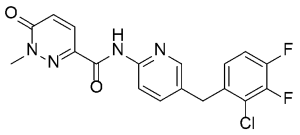
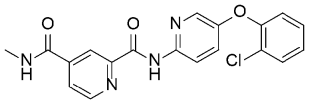
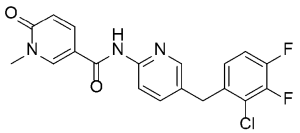
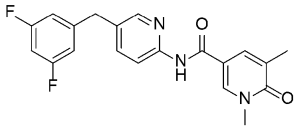
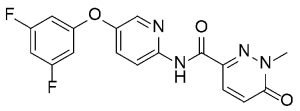
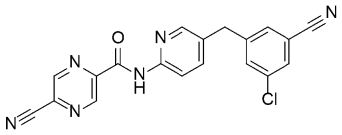
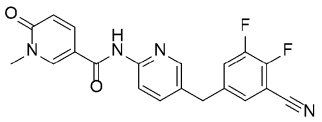
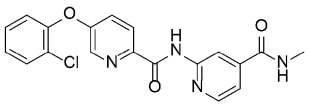
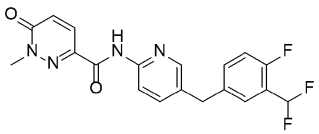
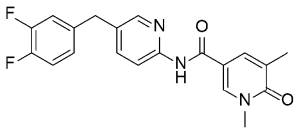
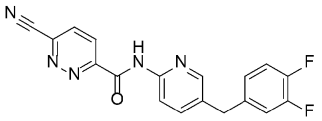
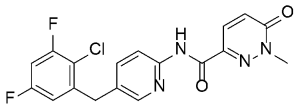
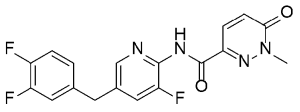
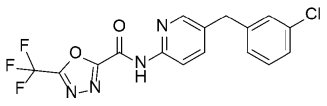
【表２－１３】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
557		661	
558		662	
559		663	
560		664	
561		665	
562		666	
563		667	

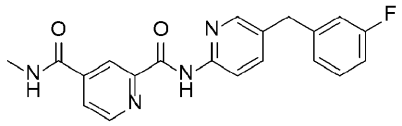
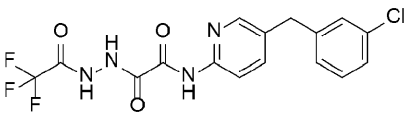
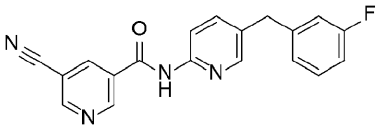
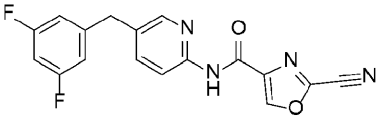
【表２－１４】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
564		668	
565		669	
566		670	
567		671	
568		672	
569		673	
570		674	

【表２－１５】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
571		675	
572		676	
573		677	
574		678	
575		679	
576		680	
577		681	

【表２－１６】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
578		682	
579		683	

【０３１７】
一態様において、本開示は、前述の化合物のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物を特徴とする。
【０３１８】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、式Ｉまたは式ＩＩの化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む。
【０３１９】
一態様において、本開示は、神経障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前述の化合物のうちのいずれかまたはその医薬組成物の有効量を投与することを含む、方法を特徴とする。
【０３２０】
一態様において、本開示は、タンパク質に関連する細胞の毒性を阻害する方法であって、前述の化合物のうちのいずれかまたはその医薬組成物の有効量を投与することを含む、方法を特徴とする。
【０３２１】
いくつかの実施形態において、毒性は、α－シヌクレイン関連毒性である。いくつかの実施形態において、毒性は、ＡｐｏＥ４関連毒性である。
【０３２２】
いくつかの実施形態において、細胞は、哺乳動物の神経細胞である。
【０３２３】
一態様において、本開示は、ステアロイル－ＣｏＡデサチュラーゼ（ＳＣＤ）関連障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前述の化合物のうちのいずれか、もしくはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物の有効量を投与することを含む、方法を特徴とする。
【０３２４】
非限定的な例示的なＳＣＤ関連障害には、代謝障害（例えば、糖尿病（例えば、Ｉ型糖尿病及びＩＩ型糖尿病）、高血糖症、メタボリックシンドローム、肥満症、脂質障害、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、及び高血圧）、がん、心臓血管疾患、脳血管疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、皮膚障害（例えば、挫瘡（例えば、尋常性挫瘡））、中枢神経系（ＣＮＳ）障害、認知症、多発性硬

化症、統合失調症、軽度認知機能障害、アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、及びダウン症候群に関連する認知症が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３２５】

いくつかの実施形態において、ＳＣＤ関連障害は、ＳＣＤ１関連障害である。

【０３２６】

いくつかの実施形態において、ＳＣＤ関連障害は、ＳＣＤ５関連障害である。

【０３２７】

一態様において、本開示は、ＳＣＤ５を阻害する方法であって、前述の化合物のうちのいずれか、もしくはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物の有効量を細胞と接触させることを含む、方法を特徴とする。

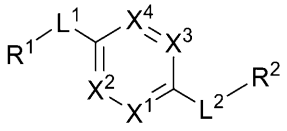
【０３２８】

一態様において、本開示は、ＳＣＤ１を阻害する方法であって、前述の化合物のうちのいずれか、もしくはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物の有効量を細胞と接触させることを含む、方法を特徴とする。

【０３２９】

一態様において、本開示は、原発性脳癌の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、式Ｉの構造：

【化２０１】



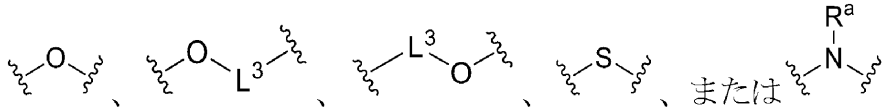
式Ｉ

（式中、

Ｒ１は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルであり、

Ｌ１は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキレン、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキレン、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルケニレン、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ６アルキニレン、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ６カルボシクリレン、

【化２０２】



であり、

Ｒａは、Ｈまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルであり、

Ｌ３は、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリレンであり、

Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、及びＸ４のそれぞれは、独立して、ＮまたはＣＨであり、

Ｌ２は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキレンまたは任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキレンであり、

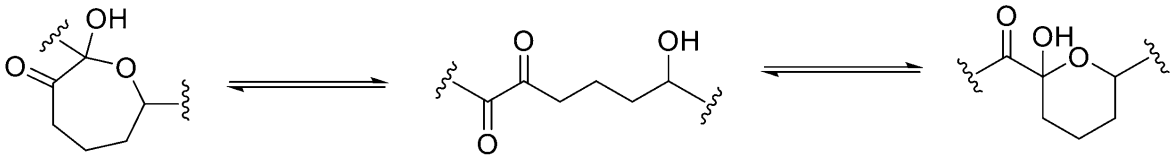
Ｒ２は、任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６ヘテロアルキル、任意選択で置換されたＣ３～Ｃ１０カルボシクリル、任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、任意選択で置換されたＣ６～Ｃ１０アリール、または任意選択で置換されたＣ２～Ｃ９ヘテロアリールである）

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、方法

を特徴とする。
【０３３０】
いくつかの実施形態において、化合物、またはその薬学的に許容される塩は、表１中の化合物１～４７５のいずれか１つまたは表２中の化合物４７６～６８３のいずれか１つの構造を有する。
【０３３１】
いくつかの実施形態において、原発性脳癌は、神経膠腫である。いくつかの実施形態において、神経膠腫は、星細胞腫である。いくつかの実施形態において、星細胞腫は、膠芽腫である。
【０３３２】
いくつかの実施形態において、がんは、１つ以上の化学療法剤に対して耐性があると決定または予測される。
【０３３３】
いくつかの実施形態において、がんは、１つ以上の化学療法剤に反応していない。
【０３３４】
いくつかの実施形態において、１つ以上の化学療法剤は、テモゾロミド、カルムスチン、ベバシズマブ、ロムスチン、エベロリムス、ビンクリスチン、またはプロカルバジンからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つ以上の化学療法剤は、テモゾロミドである。
【０３３５】
いくつかの実施形態において、対象は、１つ以上の追加の治療的介入を更に受ける。いくつかの実施形態において、１つ以上の追加の治療的介入は、手術、放射線、及び／または１つ以上の追加の化学療法剤を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の追加の治療的介入は、１つ以上の化学療法剤である。いくつかの実施形態において、１つ以上の化学療法剤は、テモゾロミド、カルムスチン、ベバシズマブ、ロムスチン、エベロリムス、ビンクリスチン、またはプロカルバジンからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つ以上の化学療法剤は、テモゾロミドである。
【０３３６】
化学用語
本明細書で採用される用語は、特定の実施形態を記載することを目的としており、限定を意図するものではないことを理解されたい。
【０３３７】
当業者であれば、本明細書に記載される特定の化合物が、１つ以上の異なる異性体（例えば、立体異性体、幾何異性体、互変異性体）及び／または同位体（例えば、１つ以上の原子を当該原子の異なる同位体で置換したもの、例えば、水素を重水素で置換したもの）の形態で存在し得ることを理解するであろう。特に指示がない限り、または文脈から明らかでない限り、図示される構造は、そのような異性体または同位体の任意の形態を個々または組み合わせで表すものと理解され得る。
【０３３８】
いくつかの実施形態において、本明細書で図示される１つ以上の化合物は、異なる互変異性体で存在し得る。文脈から明らかなように、明示的に除外されない限り、当該化合物への言及は、そのような互変異性体の全てを包含する。いくつかの実施形態において、互変異性体は、単結合が隣接する二重結合と入れ替わることと、それに伴うプロトンの移動から生じる。特定の実施形態において、互変異性体は、参照形態と同じ実験式及び総電荷を有する異性体プロトン化状態である、プロトトロピー互変異性体であり得る。プロトトロピー互変異性体の部分の例は、ケトン－エノールペア、アミド－イミド酸ペア、ラクタム－ラクチムペア、アミド－イミド酸ペア、エナミン－イミンペア、及びプロトンが複素環式系の２つ以上の位置を占有し得る環状形態、例えば、１Ｈ－及び３Ｈ－イミダゾール、１Ｈ－、２Ｈ－及び４Ｈ－１，２，４－トリアゾール、１Ｈ－及び２Ｈ－イソインドール、ならびに１Ｈ－及び２Ｈ－ピラゾールである。いくつかの実施形態において、互変異性

体は、平衡状態であり得るか、または適切な置換によって１つの形態に立体的にロックされ得る。特定の実施形態において、互変異性体は、アセタール相互変換、例えば、以下のスキームに例示される相互変換から生じる。

【化２０３】



【０３３９】

当業者であれば、いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の同位体が、本発明に従って調製及び／または利用され得ることを理解するであろう。「同位体」は、同じ原子番号を有するが、原子核内の中性子数が異なることから異なる質量数を有する原子を指す。例えば、水素の同位体は、トリチウム及び重水素を含む。いくつかの実施形態において、同位体置換（例えば、重水素による水素の置換）は、代謝及び／またはキラル中心のラセミ化速度などの分子の物理化学的特性を変更し得る。

【０３４０】

当該技術分野で知られているように、多くの化学実体（特に、多くの有機分子及び／または多くの小分子）は、例えば、アモルファス形態及び／または結晶形態など（例えば、多形、水和物、溶媒和物など）の多種多様な固体形態を取り得る。いくつかの実施形態において、そのような実体は、任意の固体形態を含む、任意の形態で利用することができる。いくつかの実施形態において、そのような実体は、特定の形態、例えば、特定の固体形態で利用することができる。

【０３４１】

いくつかの実施形態において、本明細書で記載される及び／または図示される化合物は、塩の形態で提供及び／または利用され得る。

【０３４２】

特定の実施形態において、本明細書で記載される及び／または図示される化合物は、水和物または溶媒和物の形態で提供及び／または利用され得る。

【０３４３】

本明細書の様々な箇所において、本開示の化合物の置換基は、群または範囲で開示される。本開示は、そのような群または範囲の要素のあらゆる個々の部分的組み合わせを含むことが具体的に意図される。例えば、「Ｃ１～Ｃ６アルキル」という用語は、具体的に、メチル、エチル、Ｃ３アルキル、Ｃ４アルキル、Ｃ５アルキル、及びＣ６アルキルを個々に開示することが意図される。更に、化合物が複数の位置を含み、その位置の置換基が群または範囲で開示されている場合、特に指定のない限り、本開示は、各位置に各要素のあらゆる個々の部分的組み合わせを含有する個々の化合物及び化合物の群（例えば、属及び亜属）を網羅することが意図される。

【０３４４】

「任意選択で置換されたＸ」（例えば、任意選択で置換されたアルキル）という形態の文言は、本明細書中、「Ｘ（式中、Ｘは、任意選択で置換される）」（例えば、「アルキル（当該アルキルは、任意選択で置換される」）と同等であることが意図される。特徴「Ｘ」（例えば、アルキル）自体が任意選択であることを意味するものではない。

【０３４５】

「アシル」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書で定義されるカルボニル基を介して親分子基に結合されている水素または本明細書で定義されるアルキル基を表し、ホルミル（すなわち、カルボキシアルデヒド基）、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル、及びブタノイルによって例示される。例示的な非置換アシル基は、１～６個、１～１１個、または１～２１個の炭素を含む。

【０３４６】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、１～２０個の炭素原子（例えば、１～１６個の炭素原子、１～１０個の炭素原子、または１～６個の炭素原子）の分枝鎖または直鎖の一価飽和脂肪族炭化水素ラジカルを指す。アルキレンは、二価のアルキル基である。

【０３４７】

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独または他の基との組み合わせにおいて、炭素－炭素二重結合を有し、２～２０個の炭素原子（例えば、２～１６個の炭素原子、２～１０個の炭素原子、２～６、または２個の炭素原子）を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素残基を指す。

【０３４８】

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独または他の基との組み合わせにおいて、炭素－炭素三重結合を有し、２～２０個の炭素原子（例えば、２～１６個の炭素原子、２～１０個の炭素原子、２～６個、または２個の炭素原子）を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素残基を指す。

【０３４９】

「アミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、－Ｎ（ＲＮ１）$_2$を表し、式中、各ＲＮ１は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＮＯ$_2$、Ｎ（ＲＮ２）$_2$、ＳＯ$_2$ＯＲＮ２、ＳＯ$_2$ＲＮ２、ＳＯＲＮ２、Ｎ－保護基、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アシル（例えば、アセチル、トリフルオロアセチル、または本明細書に記載される他のもの）であり、これらの列挙されるＲＮ１基のそれぞれは、任意選択で置換され得るか、または２つのＲＮ１が結合してアルキレンもしくはヘテロアルキレンを形成し、各ＲＮ２は、独立して、Ｈ、アルキル、またはアリールである。本発明のアミノ基は、非置換アミノ（すなわち、－ＮＨ$_2$）または置換アミノ（すなわち、－Ｎ（ＲＮ１）$_2$）であり得る。

【０３５０】

「アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも１つの芳香環を有する、６～１２個の炭素原子の芳香族のモノまたはポリ炭素環式ラジカルを指す。かかる基の例には、フェニル、ナフチル、１，２，３，４－テトラヒドロナフチル、１，２－ジヒドロナフチル、インダニル、及び１Ｈ－インデニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３５１】

「アリールアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、アリール基で置換されたアルキル基を表す。例示的な非置換アリールアルキル基は、７～３０個の炭素、例えば、ベンジル及びフェネチル（例えば、７～１６個または７～２０個の炭素、例えば、Ｃ１～Ｃ６アルキルＣ６～１０アリール、Ｃ１～Ｃ１０アルキルＣ６～１０アリール、またはＣ１～Ｃ２０アルキルＣ６～１０アリール）である。いくつかの実施形態において、アキル及びアリールはそれぞれ、個々の基について本明細書で定義される１、２、３、または４個の置換基で更に置換され得る。

【０３５２】

「アジド」という用語は、本明細書で使用される場合、－Ｎ$_3$基を表す。

【０３５３】

「シアノ」という用語は、本明細書で使用される場合、ＣＮ基を表す。

【０３５４】

「カルボシクリル」という用語は、本明細書で使用される場合、環が炭素原子によって形成される、非芳香族Ｃ３～Ｃ１２の単環式、二環式、または三環式の構造を指す。カルボシクリル構造は、シクロアルキル基及び不飽和カルボシクリルラジカルを含む。

【０３５５】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、３～１０個、好ましくは、３～６個の炭素原子の飽和非芳香族の一価のモノまたはポリ炭素環式ラジカルを指す。本用語は、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、ノルボルニル、及びアダマンチルなどのラジカルによって更に例示される。
【０３５６】
「ハロ」という用語は、本明細書で使用される場合、フッ素（フルオロ）、塩素（クロロ）、臭素（ブロモ）、またはヨウ素（ヨード）ラジカルを意味する。
【０３５７】
「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、構成炭素原子のうちの１つ以上が窒素、酸素、または硫黄によって置き換えられている、本明細書で定義されるアルキル基を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、アルキル基について本明細書で記載される１、２、３、または４個の置換基で更に置換され得る。ヘテロアルキル基の例は、「アルコキシ」であり、これは、本明細書で使用される場合、アルキル－Ｏ－（例えば、メトキシ及びエトキシ）を指す。ヘテロアルキレンは、二価のヘテロアルキル基である。
【０３５８】
「ヘテロアルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、構成炭素原子のうちの１つ以上が窒素、酸素、または硫黄によって置き換えられている、本明細書で定義されるアルケニル基を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、アルケニル基について本明細書で記載される１、２、３、または４個の置換基で更に置換され得る。ヘテロアルケニル基の例は、「アルケノキシ」であり、これは、本明細書で使用される場合、アルケニル－Ｏ－を指す。ヘテロアルケニレンは、二価のヘテロアルケニル基である。
【０３５９】
「ヘテロアルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、構成炭素原子のうちの１つ以上が窒素、酸素、または硫黄によって置き換えられている、本明細書で定義されるアルキニル基を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、アルキニル基について本明細書で記載される１、２、３、または４個の置換基で更に置換され得る。ヘテロアルキニル基の例は、「アルキノキシ」であり、本明細書で使用される場合、アルキニル－Ｏ－を指す。ヘテロアルキニレンは、二価のヘテロアルキニル基である。
【０３６０】
「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１、２、または３つの環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子がＣである、少なくとも１つの芳香環を有する、５～１２個の原子の芳香族の単環または多環式ラジカルを指す。ヘテロアリール基の１つまたは２つの環炭素原子は、カルボニル基で置き換えられ得る。ヘテロアリール基の例は、ピリジル、ピラゾイル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリル、オキサキソリル、及びチアゾリルである。
【０３６１】
「ヘテロアリールアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基を表す。例示的な非置換ヘテロアリールアルキル基は、７～３０個の炭素（例えば、７～１６個または７～２０個の炭素、例えば、Ｃ１～Ｃ６アルキルＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、Ｃ１～Ｃ１０アルキルＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、またはＣ１～Ｃ２０アルキルＣ２～Ｃ９ヘテロアリール）である。いくつかの実施形態において、アキル及びヘテロアリールはそれぞれ、個々の基について本明細書で定義される１、２、３、または４個の置換基で更に置換され得る。
【０３６２】
「ヘテロシクリル」という用語は、本明細書で使用される場合、Ｎ、ＯまたはＳから選択される１、２、３、または４つの環ヘテロ原子を含有し、環が芳香族ではない、少なくとも１つの環を有する、３～１２個の原子を有する単環または多環式ラジカルを示す。ヘテロシクリル基の例には、モルホリニル、チオモルホリニル、フリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、及び１，３－ジオキサニルが挙げられるが、これらに限定されない。
【０３６３】

「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、ヘテロシクリル基で置換されたアルキル基を表す。例示的な非置換ヘテロシクリルアルキル基は、７～３０個の炭素（例えば、７～１６個または７～２０個の炭素、例えば、Ｃ１～Ｃ６アルキルＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、Ｃ１～Ｃ１０アルキルＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル、またはＣ１～Ｃ２０アルキルＣ２～Ｃ９ヘテロシクリル）である。いくつかの実施形態において、アキル及びヘテロシクリルはそれぞれ、個々の基について本明細書で定義される１、２、３、または４個の置換基で更に置換され得る。

【０３６４】

「ヒドロキシル」という用語は、本明細書で使用される場合、－ＯＨ基を表す。

【０３６５】

「Ｎ－保護基」という用語は、本明細書で使用される場合、合成手順中にアミノ基を望ましくない反応から保護することを意図した基を表す。一般に使用されるＮ－保護基は、Ｇｒｅｅｎｅ，“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，” 3rd Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９９）に開示されている。Ｎ－保護基には、アシル基、アリーロイル基、またはカルバミル基、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、２－クロロアセチル、２－ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、ｏ－ニトロフェノキシアセチル、α－クロロブチリル、ベンゾイル、４－クロロベンゾイル、４－ブロモベンゾイル、４－ニトロベンゾイル、ならびにキラル補助剤、例えば、保護または非保護のＤ、ＬまたはＤ、Ｌ－アミノ酸、例えば、アラニン、ロイシン、及びフェニルアラニン；スルホニル含有基、例えば、ベンゼンスルホニル、及びｐ－トルエンスルホニル；カルバメート形成基、例えば、ベンジルオキシカルボニル、ｐ－クロロベンジルオキシカルボニル、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル、ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル、２－ニトロベンジルオキシカルボニル、ｐ－ブロモベンジルオキシカルボニル、３，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、２，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、４－メトキシベンジルオキシカルボニル、２－ニトロ－４，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，４，５－トリメトキシベンジルオキシカルボニル、１－（ｐ－ビフェニリル）－１－メチルエトキシカルボニル、α，α－ジメチル－３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、ｔ－ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、２，２，２，－トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、４－ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル－９－メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、及びフェニルチオカルボニル、アリールアルキル基、例えば、ベンジル、トリフェニルメチル、及びベンジルオキシメチル、ならびにシリル基、例えば、トリメチルシリルが含まれる。好ましいＮ－保護基は、ａｌｌｏｃ、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、アラニル、フェニルスルホニル、ベンジル、ｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）、及びベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）である。

【０３６６】

「ニトロ」という用語は、本明細書で使用される場合、ＮＯ２基を表す。

【０３６７】

「チオール」という用語は、本明細書で使用される場合、－ＳＨ基を表す。

【０３６８】

アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル（例えば、シクロアルキル）、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルの各基は、置換されていても、非置換であってもよい。置換されている場合、特に指定のない限り、１～４個の置換基が存在し得る。置換基には、例えば、アリール（例えば、置換及び非置換のフェニル）、カルボシクリル（例えば、置換及び非置換のシ

クロアルキル）、ハロ（例えば、フルオロ）、ヒドロキシル、ヘテロアルキル（例えば、置換及び非置換のメトキシ、エトキシ、またはチオアルコキシ）、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アミノ（例えば、NH_2またはモノまたはジアルキルアミノ）、アジド、シアノ、ニトロ、またはチオールが含まれる。アリール、カルボシクリル（例えば、シクロアルキル）、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルの各基もまた、アルキル（非置換アルキル及びアリールアルキル（例えば、置換及び非置換のベンジル）などの置換アルキル）で置換されていてもよい。

【０３６９】

本発明の化合物は、１つ以上の不斉炭素原子を有し得、光学的に純粋なエナンチオマー、例えば、ラセミ体などのエナンチオマーの混合物、光学的に純粋なジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーのラセミ体またはジアステレオマーのラセミ体の混合物の形態で存在し得る。光学的に活性な形態は、例えば、ラセミ体の分割によって、不斉合成または不斉クロマトグラフィー（キラル吸着剤または溶離液を用いるクロマトグラフィー）によって得ることができる。すなわち、本開示の化合物のいくつかは、様々な立体異性体の形態で存在し得る。立体異性体は、その空間配置のみが異なる化合物である。エナンチオマーは、最も一般的には、キラル中心として作用する非対称的に置換された炭素原子を含有することから、その鏡像が重なり合わない立体異性体のペアである。「エナンチオマー」は、互いの鏡像であり、重なり合わない一対の分子のうちの１つを意味する。ジアステレオマーは、最も一般的には、２つ以上の非対称的に置換された炭素原子を含有し、１つ以上のキラル炭素原子の周りの置換基の配置を表すため、鏡像は関係しない立体異性体である。化合物のエナンチオマーは、例えば、キラルクロマトグラフィー及びそれに基づく分割方法などのよく知られた１つ以上の技術及び方法を使用して、例えば、ラセミ体からエナンチオマーを分割することによって、調製することができる。ラセミ混合物から本明細書に記載される化合物のエナンチオマーを分割する適切な技術及び／または方法は、当業者によって容易に決定され得る。「ラセミ体」または「ラセミ混合物」は、２つのエナンチオマーを含有する化合物であり、そのような混合物は、光学活性を示さない。すなわち、偏光面を回転させない。「幾何異性体」は、炭素－炭素二重結合、シクロアルキル環、または架橋二環式系に関して、置換基原子の向きが異なる異性体を意味する。炭素－炭素二重結合のそれぞれの側にある原子（Ｈ以外）は、Ｅ（置換基が炭素－炭素二重結合の反対側にある）またはＺ（置換基が同じ側に向いている）の配置であり得る。「Ｒ」、「Ｓ」、「Ｓ＊」、「Ｒ＊」、「Ｅ」、「Ｚ」、「ｃｉｓ」、及び「ｔｒａｎｓ」、は、コア分子に対する配置を示す。本開示の化合物のいくつかは、アトロプ異性体の形態で存在し得る。アトロプ異性体は、単結合の回転障害から生じる立体異性体であり、回転に対するその立体ゆがみ障壁は、配座異性体の単離を可能にするほど高いものである。本発明の化合物は、いずれかの異性体に特異的な合成によって個々の異性体として調製してもよいし、または異性体混合物から分割してもよい。従来の分割技術には、光学的に活性な酸を使用して、異性体ペアの各異性体の遊離塩基の塩を形成すること（続いて、分別結晶及び遊離塩基の再生を行う）、光学的に活性なアミンを使用して、異性体ペアの各異性体の酸形態の塩を形成すること（続いて、分別結晶及び遊離酸の再生を行う）、光学的に純粋な酸、アミンもしくはアルコールを使用して、異性体ペアの異性体のそれぞれのエステルもしくはアミドを形成すること（続いて、クロマトグラフィーによる分離及びキラル補助剤の除去を行う）、またはよく知られている各種クロマトグラフ法を使用して、出発物質もしくは最終生成物のいずれかの異性体混合物を分割することが含まれる。開示される化合物の立体化学が構造によって名付けられるまたは図示される場合、その名付けられたまたは図示された立体異性体は、他の立体異性体に対して、少なくとも６０重量％、７０重量％、８０重量％、９０重量％、９９重量％または９９．９重量％）である。単一のエナンチオマーが構造によって名付けられるまたは図示される場合、その名付けられたまたは図示されたエナンチオマーは、少なくとも６０重量％、７０重量％、８０重量％、９０重量％、９９重量％または９９．９重量％光学的に純粋である。単一のジアステレオマーが構造によって名付けられるまたは図示される場合、その名付けられたまた

は図示されたジアステレオマーは、少なくとも６０重量％、７０重量％、８０重量％、９０重量％、９９重量％または９９．９重量％純粋である。光学純度パーセントは、エナンチオマーの重量の比、またはエナンチオマーの重量とその光学異性体の重量を合わせたものに対する比である。ジアステレオマーの重量による純度は、１つのジアステレオマーの重量の比、または全てのジアステレオマーの重量に対する比である。開示される化合物の立体化学が構造によって名付けられるまたは図示される場合、その名付けられたまたは図示された立体異性体は、他の立体異性体に対して、モル分率で、少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９９％または９９．９％純粋である。単一のエナンチオマーが構造によって名付けられるまたは図示される場合、その名付けられたまたは図示されたエナンチオマーは、モル分率で、少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９９％または９９．９％純粋である。単一のジアステレオマーが構造によって名付けられるまたは図示される場合、その名付けられたまたは図示されたジアステレオマーは、モル分率で、少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９９％または９９．９％純粋である。モル分率による純度パーセントは、エナンチオマーのモル数の比、またはエナンチオマーのモル数とその光学異性体のモル数を合わせたものに対する比である。同様に、モル分率による純度パーセントは、ジアステレオマーのモル数の比、またはジアステレオマーのモル数とその異性体のモル数を合わせたものに対する比である。開示される化合物が、立体化学を示すことなく構造によって名付けられるかまたは図示され、化合物が少なくとも１つのキラル中心を有する場合、その名称または構造は、対応する光学異性体を含まない化合物のエナンチオマー、化合物のラセミ混合物、または１つのエナンチオマーがその対応する光学異性体よりも多い混合物のいずれかを包含するものと理解されるべきである。開示される化合物が、立体化学を示すことなく構造によって名付けられるかまたは図示され、２つ以上のキラル中心を有する場合、その名称または構造は、他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマーペアを含まない多数のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーペアの混合物、１つのジアステレオマーが他のジアステレオマー（複数可）よりも多いジアステレオマーの混合物、または１つ以上のジアステレオマーが他のジアステレオマーよりも多いジアステレオマーの混合物を包含するものと理解されるべきである。本発明は、これらの形態の全てを包含する。

【０３７０】

定義

本出願において、特に文脈から明らかでない限り、（ｉ）「ａ」という用語は、「少なくとも１つの」を意味するものと理解され得、（ｉｉ）「または」という用語は、「及び／または」を意味するものと理解され得、（ｉｉｉ）「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」及び「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という用語は、項目化された構成要素またはステップを、それ自体が提示されているか、または１つ以上の追加の構成要素もしくはステップとともに提示されているかにかかわらず、包含するものと理解され得、（ｉｖ）「約」及び「およそ」という用語は、当業者によって理解され得る標準偏差を許容するものと理解され得、（ｖ）範囲が提供される場合、端点も含まれる。

【０３７１】

本明細書で使用される場合、「投与」という用語は、組成物（例えば、化合物、複合体または本明細書に記載される化合物もしくは複合体を含む調製物）を対象または系に投与することを指す。動物対象（例えば、ヒト）への投与は、任意の適切な経路によってなされ得る。例えば、いくつかの実施形態において、投与は、気管支（気管支滴下注入によるものを含む）、口腔粘膜、経腸、皮内（ｉｎｔｅｒｄｅｒｍａｌ）、動脈内、皮内（ｉｎｔｒａｄｅｒｍａｌ）、胃内、髄内、筋肉内、鼻腔内、腹腔内、髄腔内、静脈内、脳室内、粘膜、経鼻、経口、経直腸、皮下、舌下、局所、気管（気管内注入によるものを含む）、経皮、膣及び硝子体であり得る。

【０３７２】

本明細書で使用される場合、「動物」という用語は、動物界の任意の一員を指す。いくつかの実施形態において、「動物」は、あらゆる発達段階のヒトを指す。いくつかの実施形

態において、「動物」は、あらゆる発達段階の非ヒト動物を指す。いくつかの実施形態において、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、及び／またはブタ）である。いくつかの実施形態において、動物には、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、魚類及び／または蠕虫が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、動物は、トランスジェニック動物、遺伝子操作された動物、及び／またはクローンであってもよい。

【０３７３】

本明細書で使用される場合、「およそ」という用語は、及び「約」という用語は、その関連する文脈に応じて、当業者によって理解され得る通常の統計的偏差を包含することがそれぞれ意図される。特定の実施形態において、「およそ」または「約」という用語は、別の指定がない限りまたは文脈から明らかでない限り（例えば、当該数値が取り得る値の１００％を超える場合を除き）、記載された値のいずれかの方向（より大きい方向または小さい方向）の２５％、２０％、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、またはそれ以下の範囲内に含まれる値の範囲をそれぞれ指す。

【０３７４】

２つの事象または実体が互いに「関連する」とは、当該用語が本明細書で使用される場合、一方の存在、レベル及び／または形態が他方のものと関係する場合である。例えば、特定の実体（例えば、ポリペプチド）は、その存在、レベル及び／または形態が特定の疾患、障害、または状態の発生率及び／または感受性と相関する場合（例えば、関連する集団全体にわたって）、その疾患、障害、または状態に関連すると考えられる。

【０３７５】

本発明の方法の実施において、本発明の化合物のいずれか１つまたは本発明の化合物のいずれかの組み合わせまたはその薬学的に許容される塩の「有効量」は、単独または組み合わせのいずれかで、当該技術分野において知られている通常の許容される方法のいずれかを介して投与される。

【０３７６】

本明細書で使用される場合、「併用療法」という用語は、対象が同時に２つ以上の治療薬に曝露される状況を指す。いくつかの実施形態において、２つ以上の化合物は、同時投与され得、いくつかの実施形態において、かかる化合物は、逐次投与され得、いくつかの実施形態において、かかる化合物は、重複する投与レジメンで投与される。

【０３７７】

本明細書で使用される「播種」という用語は、原発腫瘍部位を超えた腫瘍の広がりを指す。播種は、原発腫瘍部位の近傍（例えば、周辺組織への浸潤）、原発性腫瘍と同じ器官内（例えば、原発性神経膠腫の頭蓋内播種）、または原発性腫瘍とは異なる器官内（例えば、転移）であり得る。

【０３７８】

本明細書で使用される場合、「剤形」という用語は、対象に投与するための、活性化合物（例えば、治療薬または診断薬）の物理的に別個の単位を指す。各単位には、所定量の活性剤が含有される。いくつかの実施形態において、かかる量は、関連する集団に投与された場合に、所望の結果または有益な結果と相関すると決定付けられた投与レジメン（すなわち、治療投与レジメン）に従って投与するのに適切な単位投薬量の量（またはその分割総量）である。当業者であれば、特定の対象に投与される治療用組成物または化合物の総量は、１名以上の主治医によって決定され、複数の剤形の投与を伴い得ることを理解されよう。

【０３７９】

本明細書で使用される場合、「投与レジメン」という用語は、典型的には期間を空けて対象に個別に投与される一連の単位用量（典型的に、１より多い）を指す。いくつかの実施形態において、所与の治療用化合物は、推奨される投与レジメンを有し、１以上の用量を伴い得る。いくつかの実施形態において、投与レジメンは、複数の用量を含み、そのそれ

ぞれには、互いに同じ長さの期間が空けられ、いくつかの実施形態において、投与レジメンは、複数の用量を含み、個々の用量間には少なくとも２つの異なる期間が空けられる。いくつかの実施形態において、投与レジメン内の用量は全て同じ単位用量の量である。いくつかの実施形態において、投与レジメン内の異なる用量は、異なる量である。いくつかの実施形態において、投与レジメンは、第１の用量の量の第１の用量と、続いて、第１の用量の量とは異なる第２の用量の量の１つ以上の追加の用量を含む。いくつかの実施形態において、投与レジメンは、第１の用量の量の第１の用量と、続いて、第１の用量の量と同じ第２の用量の量の１以上の追加の用量を含む。いくつかの実施形態において、投与レジメンは、関連する集団全体に投与された場合の所望の結果または有益な結果と相関する（すなわち、治療投与レジメンである）。

【０３８０】

本明細書で使用される「神経膠腫」という用語は、脳または脊髄に発生する原発性腫瘍を指し、星細胞腫、上衣腫、乏突起膠腫、脳幹神経膠腫、視神経神経膠腫、及び混合性神経膠腫を含む、当該技術分野において知られている様々な種類の神経膠腫の全てを包含する。

【０３８１】

本明細書で使用される「切除できない腫瘍」、「切除不能な腫瘍」、及び「手術不能な腫瘍」は、腫瘍部位及び／または腫瘍播種の程度により、外科的に除去することができない腫瘍を指す。

【０３８２】

「医薬組成物」という用語は、本明細書で使用される場合、哺乳動物における疾患の治療のための治療レジメンの一部として、薬学的に許容される賦形剤とともに製剤化され、政府規制機関の承認によって製剤化または販売される、本明細書に記載される化合物を含有する組成物を表す。医薬組成物は、例えば、単位剤形の経口投与用（例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、ジェルキャップ剤、またはシロップ剤）、局所投与用（例えば、クリーム剤、ゲル剤、ローション剤、または軟膏剤として）、静脈内投与用（例えば、静脈内使用に好適な溶媒系中の粒子状塞栓を含まない無菌溶液として）、または任意の他の薬学的に許容される製剤に製剤化され得る。

【０３８３】

「薬学的に許容される賦形剤」は、本明細書で使用される場合、患者に実質的に無毒性及び非炎症性の性質を有する、本明細書に記載される化合物以外の任意の成分（例えば、活性化合物を懸濁または溶解することが可能なビヒクル）を指す。賦形剤には、例えば、粘着防止剤、抗酸化剤、結合剤、コーティング剤、圧縮助剤、崩壊剤、色素（着色料）、皮膚軟化剤、乳化剤、充填剤（希釈剤）、皮膜形成剤またはコーティング剤、風味料、香料、滑剤（流動促進剤）、滑沢剤、保存剤、印刷インク、吸着剤、懸濁化剤または分散剤、甘味料及び水和水が含まれ得る。例示的な賦形剤には、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋型ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、α化デンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、セラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビタミンＣ、及びキシリトールが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３８４】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、式（Ｉ）の化合物の任意の薬学的に許容される塩を意味する。例えば、本明細書に記載される化合物のいずれかの薬学的に許容される塩には、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、ア

レルギー反応を伴うことなく、ヒト及び動物の組織との接触に使用するのに好適であり、かつ妥当な利益／リスク比に見合うものが含まれる。薬学的に許容される塩は、当該技術分野においてよく知られている。例えば、薬学的に許容される塩は、Ｂｅｒｇｅ ｅｔａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ６６：１－１９，１９７７ ａｎｄ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｕｓｅ，（Ｅｄｓ．Ｐ．Ｈ．Ｓｔａｈｌ ａｎｄ Ｃ．Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ），Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，２００８に記載されている。塩は、本明細書に記載される化合物の最終的な単離及び精製中にｉｎ ｓｉｔｕで調製することができ、または遊離塩基性基を好適な有機酸と反応させることによって別個に調製することができる。

【０３８５】

本発明の化合物は、薬学的に許容される塩として調製することが可能なように、イオン性基を有し得る。これらの塩は、無機酸もしくは有機酸を伴う酸付加塩であってもよいし、または塩は、本発明の化合物の酸性形態の場合、無機塩基または有機塩基から調製されてもよい。多くの場合、化合物は、薬学的に許容される酸または塩基の付加生成物として調製される薬学的に許容される塩として調製または使用される。好適な薬学的に許容される酸及び塩基、ならびに適切な塩の調製方法は、当該技術分野においてよく知られている。塩は、無機及び有機の酸及び塩基を含む、薬学的に許容される無毒性の酸及び塩基から調製され得る。

【０３８６】

「純粋」という用語は、実質的に純粋であるか、または不必要な成分（例えば、他の化合物及び／または他の細胞可溶化物の他の構成要素）、物質の汚染、混合または不完全性を含まないことを意味する。

【０３８７】

代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、及び吉草酸塩が含まれる。代表的なアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウム、ならびに無毒性アンモニウム、四級アンモニウム、及びアミンカチオン、限定するものではないが、例えば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、及びエチルアミンが含まれる。

【０３８８】

本明細書で使用される場合、「ステアロイル－ＣｏＡデサチュラーゼ（ＳＣＤ）関連障害」という用語は、ＳＣＤタンパク質に関連する及び／またはＳＣＤタンパク質によって少なくとも部分的に媒介される、好ましくない生理学的状態、障害、または疾患を指す。いくつかの場合において、ＳＣＤ関連障害は、過剰なＳＣＤのレベル及び／または活性に関連する。ＳＣＤは、パルミトイル－ＣｏＡ及びステアロイル－ＣｏＡなどの飽和脂肪酸のＣ９－Ｃ１０位置に二重結合を導入し、これらをパルミトレオイル－ＣｏＡ及びオレオイル－ＣｏＡにそれぞれ変換する。ＳＣＤ遺伝子の１つであるＳＣＤ１は、ヒトの場合、ＳＣＤ１及びＳＣＤ５の２つのアイソフォームがあることが特徴である。ＳＣＤ関連障害は、ＳＣＤ１及び／またはＳＣＤ５に関連し得、及び／または当該タンパク質によって少な

くとも部分的に媒介され得る。例示的なＳＣＤ関連障害には、ＳＣＤ関連障害には、代謝障害（例えば、糖尿病（例えば、Ｉ型糖尿病及びＩＩ型糖尿病）、高血糖症、メタボリックシンドローム、肥満症、脂質障害、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、及び高血圧）、がん、心臓血管疾患、脳血管疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、皮膚障害（例えば、挫瘡（例えば、尋常性挫瘡））、中枢神経系（ＣＮＳ）障害、認知症、多発性硬化症、統合失調症、軽度認知機能障害、アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、及びダウン症候群に関連する認知症が挙げられるが、これらに限定されない。追加のＳＣＤ関連障害は、本明細書に記載されるか、または当該技術分野において知られている。

【０３８９】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、本発明にかかる組成物が、例えば、実験、診断、予防、及び／または治療の目的で投与され得る生体を指す。典型的な対象には、任意の動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類及びヒトなどの哺乳類）が含まれる。対象は、特定の疾患または状態について、治療を求めているか、もしくは必要としているか、治療が必要であるか、治療を受けているか、将来治療を受けるか、または訓練を受けた専門家によるケアを受けているヒトもしくは動物であり得る。

【０３９０】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療される」、または「治療すること」という用語は、治療的処置と予防的または防止的措置の両方を意味し、その目的は、好ましくない生理学的状態、障害、または疾患を防止することもしくは減速（軽減）させること、または有益な臨床結果または所望の臨床結果を得ることである。有益な臨床結果もしくは所望の臨床結果には、症状の緩和；状態、障害、もしくは疾患の程度の低減；状態、障害、もしくは疾患の状態の安定化（すなわち、悪化しないこと）；状態、障害、もしくは疾患の発症の遅延もしくは進行の鈍化；検出が可能か不可能かにかかわらず、状態、障害、もしくは疾患状態の改善もしくは寛解（部分的であれ完全であれ）；患者が必ずしも認識可能ではないが、少なくとも１つの測定可能な物理的パラメーターの改善；または状態、障害、もしくは疾患の強化もしくは改善が含まれるが、これらに限定されない。治療には、過剰なレベルの副作用なく、臨床的に有意な応答を引き出すことが含まれる。治療にはまた、治療を受けていない場合に予測される生存期間と比較して生存期間が長くなることが含まれる。

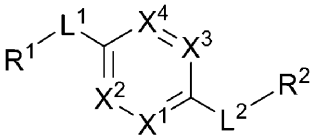
【０３９１】

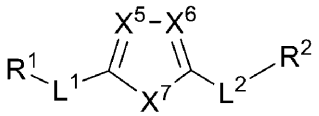
「治療レジメン」は、関連する集団全体への投与が所望の治療結果または有益な治療結果と相関する投与レジメンを指す。

【０３９２】

「治療上有効な量」という用語は、治療投与レジメンに従って、疾患、障害、及び／または状態を患っているまたは感受性のある集団に投与された場合、その疾患、障害、及び／または状態を治療するのに十分な量を意味する。いくつかの実施形態において、治療上有効な量は、疾患、障害、及び／または状態の１つ以上の症状の発生率及び／または重症度を減少させ、及び／またはその発症を遅延させるものである。当業者であれば、「治療上有効な量」という用語が、実際には、特定の個体で成功した治療が達成されることを必要としないことを理解するであろう。むしろ、治療上有効な量は、かかる治療を必要とする患者に投与された場合に、かなりの数の対象において特定の所望の薬理学的応答をもたらす量であり得る。事実、特定の対象が「治療上有効な量」に対して「不応性」であり得ることが特に理解される。一例を挙げるとすれば、不応性の対象は、バイオアベイラビリティが低く、そのため、臨床効果が得られない場合がある。いくつかの実施形態において、治療上有効な量への言及は、１つ以上の特定の組織（例えば、疾患、障害または状態から影響を受けた組織）内または体液（例えば、血液、唾液、血清、汗、涙、尿など）中で測定される量への言及であってもよい。当業者であれば、いくつかの実施形態において、治療上有効な量は、単一用量で製剤化及び／または投与され得ることを理解するであろう。いくつかの実施形態において、治療上有効な量は、例えば、投与レジメンの一部として、

複数の用量で製剤化及び／または投与され得る。
【発明を実施するための形態】
【０３９３】
本発明は、例えば、神経細胞などの細胞におけるα－シヌクレイン毒性を阻害することによって、または神経細胞などの細胞においてＳＣＤ５及び／またはＳＣＤ１を阻害することによって、神経障害及び原発性脳癌を治療するのに有用な化合物を特徴とする。本明細書に記載される例示的な化合物には、式Ｉまたは式ＩＩ：
【化２０４】


式Ｉ


式ＩＩ

に従った構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が挙げられる。
【０３９４】
いくつかの実施形態において、化合物は、表１中の化合物１～４７５のいずれか１つの構造を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、表２中の化合物４７６～６８３のいずれか１つの構造を有する。
【０３９５】
他の実施形態、ならびにこれらの化合物の合成または製造のための例示的な方法は、本明細書に記載される。
【０３９６】
薬学的使用
本明細書に記載される化合物は、本発明の方法において有用であり、理論に拘束されるものではないが、本化合物は、細胞内でのタンパク質の凝集、例えば、α－シヌクレインの凝集によって引き起こされる毒性を阻害する能力を介してその望ましい作用を発揮すると考えられる。
【０３９７】
本明細書に記載される化合物は、ＳＣＤ１及び／またはＳＣＤ５を含むステアロイル－ＣｏＡデサチュラーゼ（ＳＣＤ）の阻害剤として有用である。ＳＣＤ阻害剤は、ＳＣＤ関連障害を治療及び／または予防する方法に有用であることが当該技術分野において知られている。ＳＣＤ関連障害は、例えば、米国特許第８，１４８，３７８号、ならびに国際特許出願公開第ＷＯ２０１１／０４７４８１号、第ＷＯ２０１０／１１２５２０号、第ＷＯ２０１０／０４５３７４号、第ＷＯ２０１０／０２８７６１号、第ＷＯ２００９１５０１９６号、及び第ＷＯ２００９／１０６９９１号に記載されている。したがって、本発明の別の態様は、ＳＣＤ関連障害を治療及び／または予防することを、それを必要とする対象において行う方法に関する。
【０３９８】
がん
本発明の別の態様は、固形腫瘍または血液悪性腫瘍（例えば、食道癌、膵癌、子宮内膜癌、腎臓癌、肝細胞癌、甲状腺癌、胆嚢癌、前立腺癌、白血病（例えば、リンパ腫及び骨髄腫）、ＥＮＴ関連癌、原発性脳癌（例えば、星細胞腫などの神経膠腫、例えば、膠芽腫）、結腸癌、直腸癌、大腸癌、卵巣癌、子宮癌、乳癌、皮膚癌、及び前立腺癌）、新形成、悪性腫瘍、転移、腫瘍（良性または悪性）、発がん現象、及び肝細胞癌を含む、がんを治療及び／または予防する方法に関する。
【０３９９】
神経膠腫
神経膠腫は、脳または脊髄に発生し、グリア細胞から生じる腫瘍の一種である。全脳腫瘍

の約半数が神経膠腫である。神経膠腫には、主に、星細胞腫、上衣腫、乏突起膠腫、及び混合性神経膠腫の４つのタイプがある。神経膠腫は、その場所に従って分類することができる：テント下（すなわち、脳の下部に位置する）またはテント上（すなわち、脳の上部に位置する）。神経膠腫は、悪性度に従って更に分類され、その悪性度は、腫瘍の病理学的評価によって決定される。世界保健機関（ＷＨＯ）は、最も進行性が低い傾向にあるグレードＩの神経膠腫から、最も進行性が高く悪性度が高い傾向にあるグレードＩＶの神経膠腫までの悪性度評価システムを開発した。低悪性度（すなわち、グレードＩまたはグレードＩＩ）の神経膠腫の例には、毛様状星細胞腫、線維性星細胞腫、多形性黄色星状膠細胞腫、及び胚芽異形成性神経上皮腫瘍が挙げられる。高悪性度の神経膠腫には、グレードＩＩＩの神経膠腫（例えば、退形成性星細胞腫、ＡＡ）及びグレードＩＶの神経膠腫（例えば、多形膠芽腫、ＧＢＭ）が含まれる。退形成性星細胞腫は、全脳腫瘍の４％を占める。多形膠芽腫は、最も浸潤性の高い種類の神経膠腫瘍であり、５０～７０歳代の男女に多く見られ、全原発性脳腫瘍の２３％を占める。グレードＩＶの神経膠腫は、予後が最も悪く、平均生存期間は、１２ヶ月である。

【０４００】

神経膠腫は、手術、放射線療法及び化学療法で治療され、多くの場合、これらを組み合わせて治療されるが、神経膠腫が治癒することは、ほとんどない。神経膠腫を有する患者の９５％超が、積極的な治療法にもかかわらず、診断後２年以内に死亡している。このように、神経膠腫を治療するための新しい方法及び組成物が依然として求められている。

【０４０１】

ＳＣＤ阻害剤による原発性脳癌の治療

ＳＣＤ１は、以前、神経膠腫５の治療に対する治療標的として特定された（Ｄａｉ　ｅｔａｌ．，ｄｏｉ：１０．３３８９／ｆｐｈａｒ．２０１７．００９６０；Ｔｒａｃｚ－Ｇａｓｚｅｗｓｋａ　ａｎｄ　Ｄｏｂｒｚｙｎ，ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．３３９０／ｃａｎｃｅｒｓ１１０７０９４８）。したがって、ＳＣＤ阻害剤は、原発性脳癌（例えば、星細胞腫などの神経膠腫、例えば、膠芽腫）に罹患している対象において、がん細胞の増殖、生存、及び浸潤を阻害し、それにより、腫瘍の成長及び播種を阻害するのに有用であることが期待される。医薬組成物（例えば、本明細書で開示されるＳＣＤ阻害剤）は、原発性腫瘍の外科的除去及び／または放射線療法もしくは従来の化学療法薬剤（例えば、テモゾロミド）の投与などの治療の前または後のいずれかに投与され得る。特定の実施形態において、本発明の化合物は、神経膠腫の治療に使用される。神経膠腫に罹患している患者は、当該技術分野において一般的に認められている基準を使用して診断され得る。

【０４０２】

ＳＣＤ阻害剤は、原発性脳癌（例えば、星細胞腫などの神経膠腫、例えば、膠芽腫）に罹患している対象の治療に使用するために、単独で、または１つ以上の治療的介入（例えば、手術、放射線療法、化学療法）と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態において、ＳＣＤ阻害剤は、１つ以上の治療的介入（例えば、手術、放射線療法、化学療法）の前に（例えば、約１分、５分、１０分、２０分、３０分、４０分、５０分、１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、８時間、１０時間、１２時間、１６時間、２０時間、１日、２日、３日、４日、５日、６日、１週間、２週間、４週間、８週間、１２週間、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、８ヶ月、１０ヶ月、または１２ヶ月前に）使用することができる。いくつかの実施形態において、ＳＣＤ阻害剤は、１つ以上の治療的介入（例えば、手術、放射線療法、化学療法）と同時に使用することができる。いくつかの実施形態において、ＳＣＤ阻害剤は、１つ以上の治療的介入（例えば、手術、放射線療法、化学療法）の後に（例えば、約１分、５分、１０分、２０分、３０分、４０分、５０分、１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、８時間、１０時間、１２時間、１６時間、２０時間、１日、２日、３日、４日、５日、６日、１週間、２週間、４週間、８週間、１２週間、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、８ヶ月、１０ヶ月、または１２ヶ月後に）使用することができる。例えば、ＳＣＤ阻害剤は、腫瘍の外科的切除と同時に、かつ放射線療法及び化学療法の前に使用することができる。ＳＣＤ阻害剤はまた、腫瘍の外科的切除、

放射線療法、及び化学療法の前に使用することができる。ＳＣＤ阻害剤はまた、腫瘍の外科的切除、放射線療法、及び化学療法と同時に使用することができる。ＳＣＤ阻害剤はまた、腫瘍の外科的切除、放射線療法、及び化学療法の後に使用することができる。ＳＣＤ阻害剤はまた、放射線療法と同時に、かつ腫瘍の外科的切除及び化学療法の前に使用することができる。ＳＣＤ阻害剤はまた、切除後の放射線療法と同時に、かつ化学療法の前に使用することができる。ＳＣＤ阻害剤はまた、化学療法と同時に、かつ腫瘍の外科的切除及び放射線療法の後に使用することができる。

【０４０３】

ＳＣＤ阻害剤が、神経膠腫に罹患している対象を治療するために１つ以上の適切な治療薬と組み合わせて使用される場合、その組み合わせのうちの化合物は、配合剤として投与することもできるし、ほぼ同時にまたは逐次的に投与することもできる。

【０４０４】

一実施形態において、ＳＣＤ阻害剤は、多形膠芽腫を治療するための１つ以上の追加の薬剤と組み合わせて使用することができる。そのような薬剤の例には、アバレリックス、アクチノマイシンＤ、アドリアマイシン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナキンラ、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ＢＣＧ生ワクチン、ベバクジマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セレコキシブ、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリン（例えば、ナトリウム）、ダルベポエチンアルファ、ダサチニブ、ダウノルビシン、ダウノマイシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンジフチトクス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン（例えば、ＨＣｌ）、エポエチンアルファ、エルロチニブ、エストラムスチン、エトポシド（例えば、リン酸塩）、エベロリムス、エキセメスタン、フェンタニル（例えば、クエン酸塩）、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、５－ＦＵ、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン（例えば、ＨＣｌ）、ゲムツズマブオゾガマイシン、ゴセレリン（例えば、酢酸塩）、ヒストレリン（例えば、酢酸塩）、ヒドロキシウレア、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ（例えば、メシル酸塩）、インターフェロンアルファ－２ｂ、イリノテカン、ニトシル酸ラパチニブ、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド（例えば、酢酸塩）、レバミゾール、ロムスチン、ＣＣＮＵ、メクロレタミン（ナイトロジェンマスタード）、メゲストロール、メルファラン（Ｌ－ＰＡＭ）、メルカプトプリン（６－ＭＰ）、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンＣ、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オプレルベキン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パリフェルミン、パミドロン酸、パニツムマブ、ペガデマーゼ、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロンアルファ－２ｂ、ペメトレキセド（例えば、二ナトリウム）、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン（ミトラマイシン）、ポルフィマー（例えば、ナトリウム）、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、サルグラモスチム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ（例えば、リンゴ酸塩）、タルク、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド（ＶＭ－２６）、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン（６－ＴＧ）、チオテパ、チオテパ、チオテパ、トポテカン（例えば、ｈｃｌ）、トレミフェン、トシツモマブ／Ｉ－１３１（トシツモマブ）、トラスツズマブ、トレチノイン（ＡＴＲＡ）、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、ゾレドロネート、及びゾレドロン酸からなる群から選択されるものが挙げられる。いくつかの実施形態において、ＳＣＤ阻害剤は、テモゾロミド、カルムスチン、ベバシズマブ、ロムスチン、エベロリムス、ビンクリスチン、及びプロカルバジン、または上記のいずれかの生物学的に活性なバリアント、塩、及び誘導体のうちの１つ以上と組み合わせて

使用される。
【０４０５】
いくつかの実施形態において、ＳＣＤ阻害剤は、神経膠腫を有する対象に化学療法剤とともに共投与される場合、例えば、がん細胞の細胞成長の減少、腫瘍の大きさの減少、がん細胞の生存の減少、またはがん細胞によるアポトーシスの増加により、治療効果に必要とされる化学療法剤の投薬量を減少させる。一実施形態において、化学療法剤は、テモゾロミドである。
【０４０６】
原発性脳癌の治療により、腫瘍の大きさまたは体積が減少し得る。例えば、治療後の腫瘍の大きさは、その治療前の大きさと比べて、約５％以上（例えば、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％以上）減少する。腫瘍の大きさは、再現性のある任意の測定手段によって測定され得る。例えば、腫瘍の大きさは、腫瘍径として測定され得る。
【０４０７】
原発性脳癌の治療により、腫瘍の数が更に減少し得る。例えば、治療後の腫瘍の数は、その治療前の数と比べて、約５％以上（例えば、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％以上）減少する。腫瘍の数は、再現性のある任意の測定手段によって測定され得、例えば、腫瘍の数は、肉眼または特定の倍率（例えば、２ｘ、３ｘ、４ｘ、５ｘ、１０ｘ、または５０ｘ）で見える腫瘍を計数することによって測定され得る。
【０４０８】
原発性脳癌の治療により、原発腫瘍部位から離れた他の組織または器官における転移性結節の数が減少し得る。例えば、治療後の転移性結節の数は、その治療前の数と比べて、約５％以上（例えば、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％以上）減少する。転移性結節の数は、再現性のある任意の測定手段によって測定され得る。例えば、転移性結節の数は、肉眼または特定の倍率（例えば、２ｘ、１０ｘ、または５０ｘ）で見える転移性結節を計数することによって測定され得る。
【０４０９】
原発性脳癌の治療により、治療を受けていない対象集団と比較して、本発明に従って治療を受けた対象集団の平均生存期間が増加し得る。例えば、平均生存期間は、約３０日を超えて（約６０日、９０日、または１２０日を超えて）増加する。集団の平均生存期間の増加は、再現性のある任意の手段によって測定され得る。集団の平均生存期間の増加は、例えば、本発明の化合物による治療を開始した後の集団の平均生存期間を計算することによって、測定され得る。集団の平均生存期間の増加は、例えば、本発明の薬学的に許容される塩による第１ラウンドの治療が完了した後の集団の平均生存期間を計算することによっても、測定され得る。
【０４１０】
原発性脳癌の治療により、治療を受けていない集団と比較して、治療を受けた対象集団の死亡率も減少し得る。例えば、死亡率は、約２％を超えて（例えば、約５％、１０％、または２５％を超えて）減少する。治療を受けた対象集団の死亡率の減少は、再現性のある任意の手段によって測定され得、例えば、本発明の薬学的に許容される塩による治療を開始した後の集団の単位時間あたりの疾患関連死亡数の平均を算出することによって、測定され得る。集団の死亡率の減少は、例えば、本発明の薬学的に許容される塩による第１ラウンドの治療が完了した後の集団の単位時間あたりの疾患関連死亡数の平均を算出することによっても、測定され得る。
【０４１１】
原発性脳癌の治療により、治療を受けていない集団と比較して、治療を受けた対象の腫瘍の再発が減少し得る。例えば、治療後の腫瘍再発までの期間は、治療を受けていない集団の比率と比べて、約５％以上（例えば、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％以上）減少し得る。再発率は、例えば、腫瘍を検出できな

かった時（例えば、切除後）から新しい腫瘍を検出できるまでの集団の平均時間を算出することによって、測定され得る。

【０４１２】

原発性脳癌の治療により、治療を受けていない集団と比較して、治療を受けた対象のがん細胞の播種が減少し得る。例えば、治療後の腫瘍の元の部位以外の部位における再発性腫瘍の数は、治療を受けていない集団に存在する数と比べて、約５％以上（例えば、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％以上）減少する。腫瘍の元の部位以外の部位における再発性腫瘍の数の減少は、治療を受けた集団における元の部位以外の部位における再発性腫瘍の数を、治療を受けていない集団における数に対して比較することによって、測定され得る。

【０４１３】

神経障害

本発明の別の態様は、神経変性疾患などの神経障害を治療及び／または予防することを、それを必要とする対象において行う方法に関する。神経変性疾患の病理学は、罹患患者の脳組織内に封入体が存在することによって特徴付けられ得る。

【０４１４】

特定の実施形態において、本発明の方法によって治療及び／または予防され得る神経障害には、アレキサンダー病、アルパース病ＡＤ、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調症、カナヴァン病、コケイン症候群、皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ハンチントン病、ケネディ病、クラッベ病、レビー小体認知症、マシャド・ジョセフ病、多発性硬化症、ＰＤ、ペリツェウス－メルツバッハー病、ピック病、原発性側索硬化症、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー病、脊髄癆、及びギラン・バレー症候群が含まれるが、これらに限定されない。

【０４１５】

代謝障害

本発明の別の態様は、代謝障害を治療及び／または予防することを、それを必要とする対象において行う方法に関する。代謝障害には、例えば、インスリン抵抗性、真性糖尿病（例えば、Ｉ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病、インスリン非依存型真性糖尿病、妊娠糖尿病、及び糖尿病性合併症（例えば、糖尿病性末梢性ニューロパチー、糖尿病性ネフロパシー、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管障害、糖尿病の血管合併症、及び糖尿病性動脈硬化症））、高血糖症、メタボリックシンドローム、高インスリン血症、糖不耐性、耐糖能異常、体重障害（例えば、肥満症（例えば、腹部肥満）、過体重、悪液質、ボディマスインデックス、及び食欲不振症）、脂質障害（例えば、脂質レベルの異常（例えば、脂質レベルの上昇、例えば、血漿中）、脂質異常症（例えば、糖尿病性脂質異常症）、混合型脂質異常症、高脂血症、高トリグリセリド血症、低アルファリポタンパク血症、高ベータリポタンパク血症、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症（例えば、家族性高コレステロール血症）、低ＨＤＬ、高ＬＤＬ、肝臓中の脂質蓄積に関連する疾患、家族性組織球細網症、リポタンパク質リパーゼ欠損症、多価不飽和脂肪酸（ＰＵＦＡ）障害、脂肪酸不飽和指数（例えば、１８：１／１８：０の比の脂肪酸、または他の脂肪酸）、及び脂質代謝異常症）、血漿リポタンパク質異常障害、膵臓ベータ細胞の再生障害、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、高血圧、及びマイクロアルブミン血症、レプチン関連疾患、高レプチン血症、食欲障害、必須脂肪酸欠乏症、及び薬物療法に関連する有害な体重増加が含まれる。

【０４１６】

他のＳＣＤ関連障害

更なるＳＣＤ関連障害には、心血管疾患（例えば、心疾患、アテローム性動脈硬化症、高血圧、脂肪血症、脂質異常症、高血圧、マイクロアルブミン血症、高尿酸血症、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、冠動脈疾患、心筋梗塞、糖尿病の血管合併症、及び糖尿病性動脈硬化症）、炎症、副鼻腔炎、喘息、膵炎、変形性関節炎、リウマチ様関節炎、肝炎（例えば、性的肝炎）、マイボーム腺炎、嚢胞性線維症

、月経前症候群、骨粗鬆症、血栓症、心血管系リスク、体重減少、狭心症、高血圧、虚血、心虚血、再灌流傷害、血管形成再狭窄、不妊症、肝疾患（例えば、脂肪肝、肝硬変、非アルコール性脂肪性肝炎、肝線維症、及びＣ型肝炎関連脂肪症）、腎臓疾患（例えば、尿細管間質性線維症、腎臓脂質蓄積、糸球体硬化症、及びタンパク尿）、変形性関節症（例えば、膝の変形性関節症）、胃食道疾患、睡眠時無呼吸症、腎性骨ジストロフィーの二次性副甲状腺機能亢進症、末梢血管疾患、脳血管疾患（例えば、脳卒中、虚血性発作及び一過性脳虚血発作（ＴｌＡ）、ならびに虚血性網膜症）、アンドロゲン過剰症、悪性症候群、錐体外路症状、高尿酸血症、凝固性亢進、症候群Ｘ、白内障、多嚢胞性卵巣症候群、呼吸異常、睡眠呼吸障害、下背部痛、痛風、胆石症、ミオパシー、脂質ミオパシー（例えば、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症（ＣＰＴ　ＩまたはＣＰＴ　ＩＩ））、自己免疫疾患（例えば、狼瘡、宿主対移植片拒絶反応、及び臓器移植拒絶反応）、喘息、炎症性腸疾患、ネフロパシー、網膜症、赤血球性肝性プロトポルフィリン症、鉄過剰症、及び遺伝性ヘモクロマトーシスが含まれる。

【０４１７】

また更なるＳＣＤ関連障害には、中枢神経系（ＣＮＳ）障害、認知症、統合失調症、軽度認知機能障害、アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、ダウン症候群に関連する認知症、他の神経変性疾患、精神障害、眼疾患、免疫障害、多発性硬化症、ニューロパチー、及びうつ病が含まれる。

【０４１８】

追加のＳＣＤ関連障害には、皮膚障害（例えば、挫瘡（例えば、尋常性挫瘡）、乾癬、多毛症、酒さ、脂漏性皮膚、脂性皮膚（脂漏症と同義）、脂漏性皮膚炎、過剰脂漏症、湿疹、瘢痕ケロイド、皮膚の老化、粘膜からの生成または分泌に関連する疾患、皺、十分な皮膚の張りの欠如、十分な皮膚の保湿の欠如、不十分な皮脂分泌、油毛症、てかりのある皮膚、脂っぽい皮膚、脂っぽい毛髪、及び均衡の取れていない脂質によって引き起こされる他の皮膚状態）が含まれる。

【０４１９】

ＳＣＤ関連障害は、ウイルス性疾患もしくは感染症である疾患もしくは状態、またはそれらに関する疾患もしくは状態も含み得る。

【０４２０】

いくつかの実施形態において、ＳＣＤ関連障害は、挫瘡（例えば、尋常性挫瘡）である。いくつかの実施形態において、ＳＣＤ関連障害は、糖尿病（例えば、不十分な血糖管理を有する糖尿病を含むＩＩ型糖尿病）である。いくつかの実施形態において、ＳＣＤ関連障害は、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）である。いくつかの実施形態において、ＳＣＤ関連障害は、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）である。いくつかの実施形態において、ＳＣＤ関連障害は、がんである。いくつかの実施形態において、ＳＣＤ関連障害は、肥満症である。いくつかの実施形態において、ＳＣＤ関連障害は、メタボリックシンドローム（例えば、脂質異常症、肥満症、インスリン抵抗性、高血圧、マイクロアルブミン血症、高尿酸血症、及び凝固性亢進）、症候群Ｘ、糖尿病、インスリン抵抗性、耐糖能低下、インスリン非依存型真性糖尿病、ＩＩ型糖尿病、Ｉ型糖尿病、糖尿病性合併症、体重障害（例えば、肥満症、過体重、悪液質、及び食欲不振症）、体重減少、ボディマスインデックス、レプチン関連疾患、または皮膚障害（例えば、湿疹、挫瘡、乾癬、及び瘢痕ケロイド）である。いくつかの実施形態において、ＳＣＤ関連障害は、糖尿病、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性、肥満症、心血管障害、ＣＮＳ障害、統合失調症、またはアルツハイマー病である。

【０４２１】

配合製剤及びその使用

本発明の化合物は、１つ以上の治療薬と組み合わせることができる。具体的に、治療薬は、本明細書に記載される任意の神経障害を治療するものまたは予防的に治療するものであり得る。

【０４２２】

併用療法
本発明の化合物は、単独で、または神経障害もしくはそれに関連する症状を治療する他の薬剤と組み合わせて、または任意の神経障害を治療、予防、及び／またはそのリスクを軽減する他の種類の治療と組み合わせて、使用することができる。併用治療において、治療用化合物のうちの１つ以上の投薬量は、単独で投与される場合の標準的な投薬量から減少させてもよい。例えば、用量は、薬物の組み合わせ及び順列から経験的に決定されてもよいし、またはアイソボログラム解析によって推定されてもよい（例えば、Ｂｌａｃｋ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ ６５：Ｓ３－Ｓ６、２００５）。この場合、組み合わせたときの化合物の投薬量は、治療効果をもたらすものであるべきである。
【０４２３】
医薬組成物
本発明の化合物は、好ましくは、ｉｎ ｖｉｖｏ投与に好適な生物学的適合性のある形態で、ヒト対象への投与のための医薬組成物に製剤化される。したがって、別の態様において、本発明は、好適な希釈剤、担体、または賦形剤との混合で、本発明の化合物を含む、医薬組成物を提供する。
【０４２４】
本発明の化合物は、遊離塩基の形態、塩、溶媒和物の形態、プロドラッグとして、使用され得る。全ての形態が本発明の範囲内である。本発明の方法に従って、記載される化合物またはその塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグは、当業者に理解されるように、選択された投与経路に応じた様々な形態で患者に投与され得る。本発明の化合物は、例えば、経口、非経口、口腔粘膜、舌下、経鼻、経直腸、パッチ、ポンプ、または経皮投与によって投与され得、それに応じて医薬組成物が製剤化され得る。非経口投与には、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、経鼻、肺内、髄腔内、経直腸、及び局所の投与経路が含まれる。非経口投与は、選択された期間にわたる連続注入によるものであってもよい。
【０４２５】
本発明の化合物は、例えば、不活性希釈剤もしくは吸収可能な食用担体とともに経口投与されてもよいし、またはハードシェルもしくはソフトシェルのゼラチンカプセル剤中に封入されてもよいし、または圧縮されて錠剤にされてもよいし、または食事の食物とともに直接取り込まれてもよい。経口治療投与の場合、本発明の化合物は、賦形剤とともに組み込まれ、摂取可能な錠剤、バッカル錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、及びカシェ剤の形態で使用され得る。
【０４２６】
本発明の化合物は、非経口的に投与されてもよい。本発明の化合物の液剤は、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と適切に混合された水中で調製することができる。分散剤もまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、ＤＭＳＯ及びその混合物中で、アルコールありまたはなしで、ならびに油中で調製することができる。これらの調製物は、通常の保存条件及び使用条件下で、微生物の発育を阻止するための保存剤を含有し得る。好適な製剤の選択及び調製のための従来の手順及び成分は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（２００３，２０th ｅｄ．）及びＴｈｅ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ：Ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｆｏｒｍｕｌａｒｙ（ＵＳＰ ２４ ＮＦ１９）（１９９９年に出版）に記載されている。
【０４２７】
注射用途に好適な薬学的形態は、注射用無菌溶液または分散液を即時調製するための無菌水溶液または分散液及び無菌粉末を含む。全ての場合において、当該形態は、無菌でなければならず、注射器を介して容易に投与できる程度に流動性である必要がある。
【０４２８】
経鼻投与のための組成物は、エアゾール剤、滴剤、ゲル剤、及び散剤として簡便に製剤化され得る。エアゾール製剤は、典型的に、生理学的に許容される水性溶媒または非水性溶媒中の活性物質の溶液または微細懸濁液を含み、通常、噴霧装置とともに使用するための

カートリッジまたはレフィルの形態を取り得る密封容器中、無菌形態で、単回用量または複数回用量の量で提供される。あるいは、密封容器は、使用後に捨てることが意図された、単回用量の鼻吸入器または定量弁を備えたエアゾールディスペンサーなどの一体型ディスペンサー装置であってもよい。剤形がエアゾールディスペンサーを含む場合、圧縮空気などの圧縮ガスまたはフルオロクロロ炭化水素などの有機噴射剤であり得る、噴射剤を含有する。エアゾール剤形はまた、ポンプ型噴霧器の形態を取ることもできる。

【０４２９】

口腔粘膜または舌下投与に好適な組成物には、錠剤、ロゼンジ剤、及びトローチ剤が含まれ、この場合、有効成分は、糖、アラビアゴム、トラガカント、ゼラチン、及びグリセリンなどの担体とともに製剤化される。経直腸投与のための組成物は、簡便には、カカオ脂などの従来の坐剤基剤を含有する坐剤の形態である。

【０４３０】

本発明の化合物は、単独で、または本明細書に示される薬学的に許容される担体と組み合わせて、動物、例えば、ヒトに投与され得、その割合は、化合物の溶解性及び化学的性質、選択された投与経路、ならびに標準的な薬学実務によって決定される。

【０４３１】

投薬量

本発明の化合物及び／または本発明の化合物を含む組成物の投薬量は、例えば、化合物の薬力学特性；投与方法；レシピエントの年齢、健康、及び体重；症状の性質及び程度；治療の頻度、及び併用治療の種類（ある場合）；ならびに治療される動物における化合物のクリアランス率などの多くの因子に応じて変わり得る。当業者であれば、上記の因子に基づいて、適切な投薬量を決定することができる。本発明の化合物は、最初に好適な投薬量で投与され得るが、必要であれば、臨床応答に応じて調整されてもよい。一般に、満足のいく結果は、本発明の化合物が、例えば、０．０５ｍｇ～３０００ｍｇ（固体形態として測定）の１日の投薬量でヒトに投与される場合に、得ることができる。用量範囲としては、例えば、１０～１０００ｍｇ（例えば、５０～８００ｍｇ）が挙げられる。いくつかの実施形態において、５０、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、または１０００ｍｇの化合物が投与される。好ましい用量範囲としては、例えば、０．０５～１５ｍｇ／ｋｇまたは０．５～１５ｍｇ／ｋｇが挙げられる。

【０４３２】

あるいは、投薬量は、患者の体重を用いて算出することができる。例えば、患者に投与される化合物、またはその医薬組成物の用量は、０．１～５０ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．２５～２５ｍｇ／ｋｇ）の範囲であり得る。例示的な非限定的な実施形態において、用量は、０．５～５．０ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．５、１．０、１．５、２．０、２．５、３．０、３．５、４．０、４．５、または５．０ｍｇ／ｋｇ）または５．０～２０ｍｇ／ｋｇ（例えば、５．５、６．０、６．５、７．０、７．５、８．０、８．５、９．０、９．５、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０ｍｇ／ｋｇ）の範囲であり得る。

【実施例】

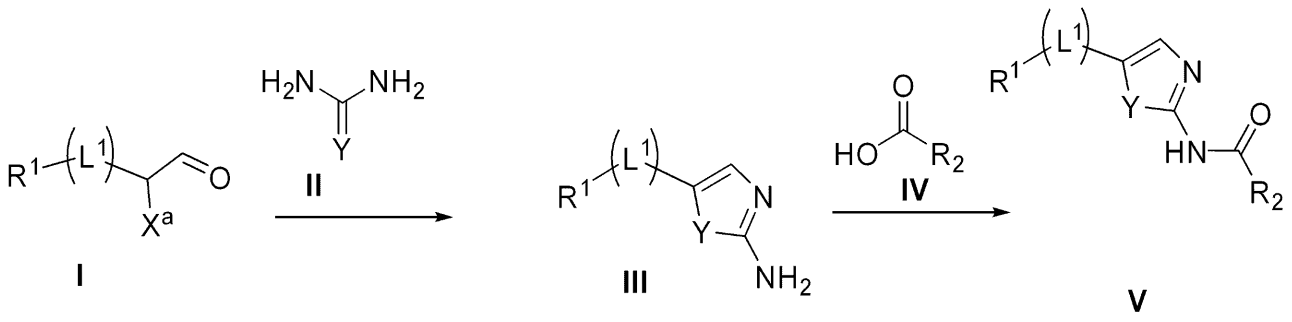
【０４３３】

本発明の化合物の合成は、以下に示される１～１３の一般スキームのうちの１つ以上に従って合成することができる。以下の一般スキームに示される変数は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶについて定義されるとおりである。

【０４３４】

一般スキーム１

【化２０５】

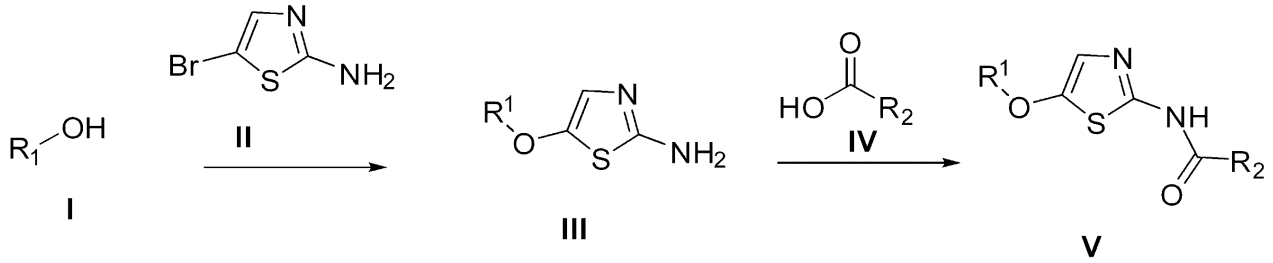


適切に置換されたアルファ－ハロアルデヒドＩ（Ｘａは、ＣｌまたはＢｒなどのハロ）を尿素またはチオ尿素ＩＩと縮合させると、適切な５員複素環ＩＩＩ（式中、Ｙは、ＯまたはＳのいずれかである）を得ることができる。このアミンを酸ＩＶと様々な条件下でカップリングさせると、所望のアミドＶを得ることができる。

【０４３５】

一般スキーム２

【化２０６】

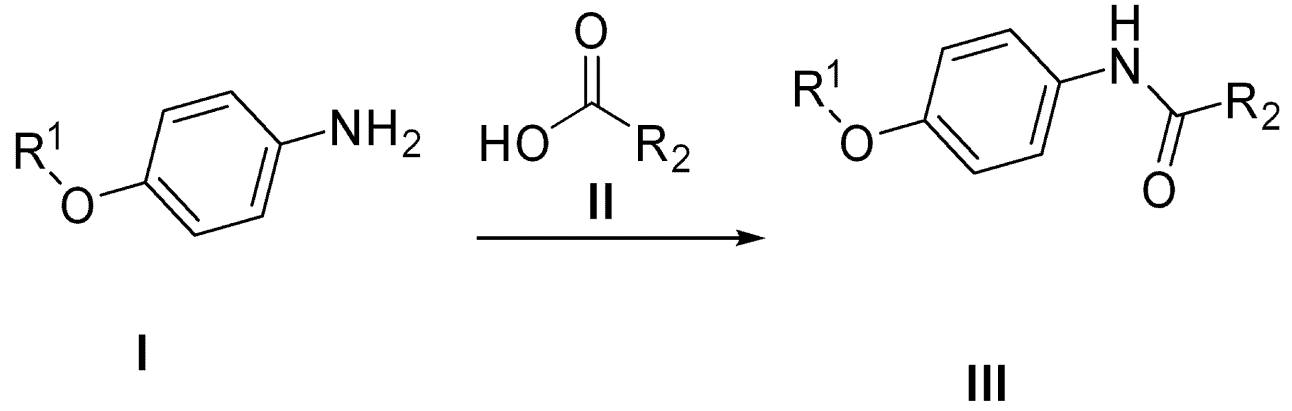


適切に置換されたアルコールＩをＩＩなどのハロ化された複素環と塩基性条件下（例えば、炭酸セシウム）で反応させると、エーテル中間体ＩＩＩを得ることができる。アミン３を酸ＩＶとカップリングさせると、所望の複素環式化合物Ｖが得られる。

【０４３６】

一般スキーム３

【化２０７】

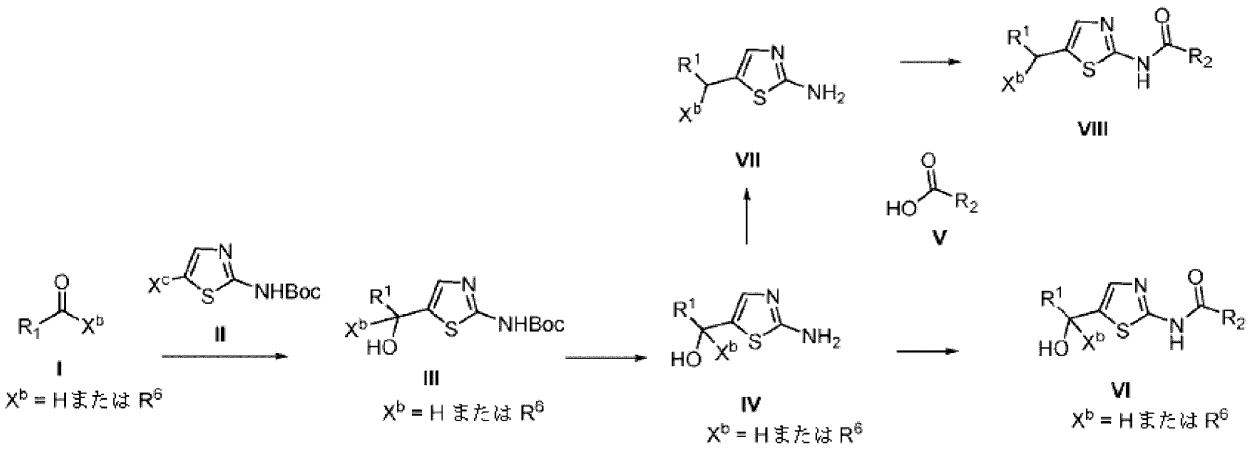


アミンＩを酸ＩＩと様々なカップリング条件下でカップリングさせると、所望の付加化合物ＩＩＩが得られる。

【０４３７】

一般スキーム４

【化２０８】

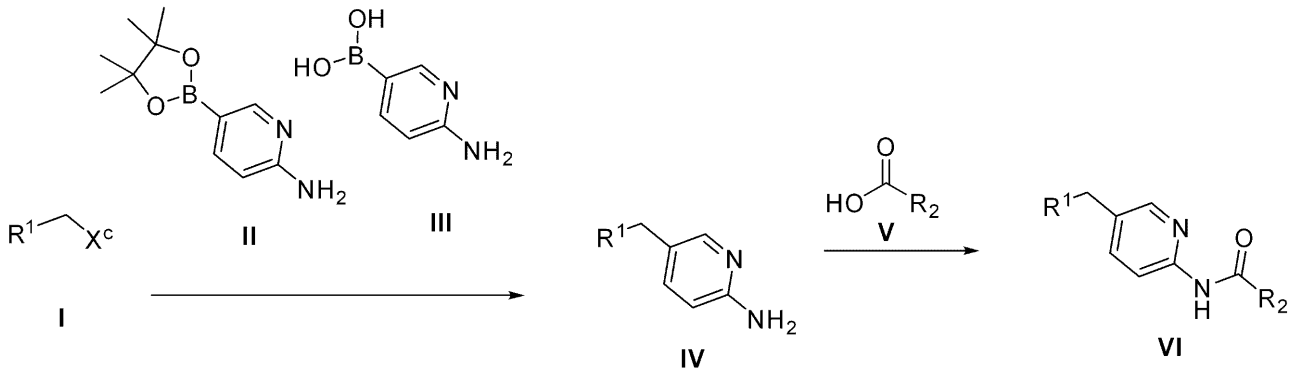


適切に置換されたアルデヒドまたはケトンＩを複素環ＩＩ（式中、Ｘｃは、Ｈまたはハライド、通常ブロミドである）で塩基性条件下（例えば、ｎ－ブチルリチウム）でアルキル化させると、アルコール中間体ＩＩＩを得ることができる。様々な酸性条件下（例えば、トリフルオロ酢酸）でＩＩＩを脱保護して、アミンＩＶを得る。このアミンＩＶを酸Ｖに様々なカップリング条件下でカップリングさせると、所望の化合物ＶＩが得られる。あるいは、強い酸性条件下でＩＶを脱酸素化して中間体ＶＩＩを得、これを酸Ｖと様々なカップリング条件下でカップリングさせると、アミドＶＩＩＩを得ることができる。

【０４３８】

一般スキーム５

【化２０９】

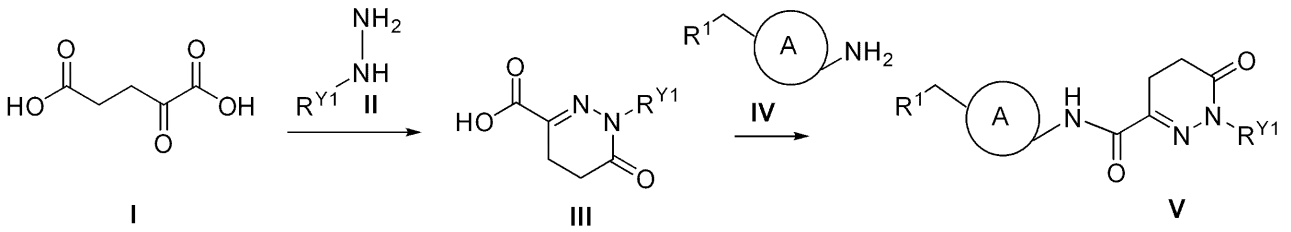


適切に置換されたハロゲン化物Ｉを適切に置換されたボロン酸エステルＩＩまたは酸ＩＩＩと金属触媒条件下で反応させると、アミン中間体ＩＶを得ることができる。アミンＩＶを適切に置換された酸Ｖと様々なカップリング条件下でカップリングさせると、アミドＶＩが得られる。

【０４３９】

一般スキーム６

【化２１０】

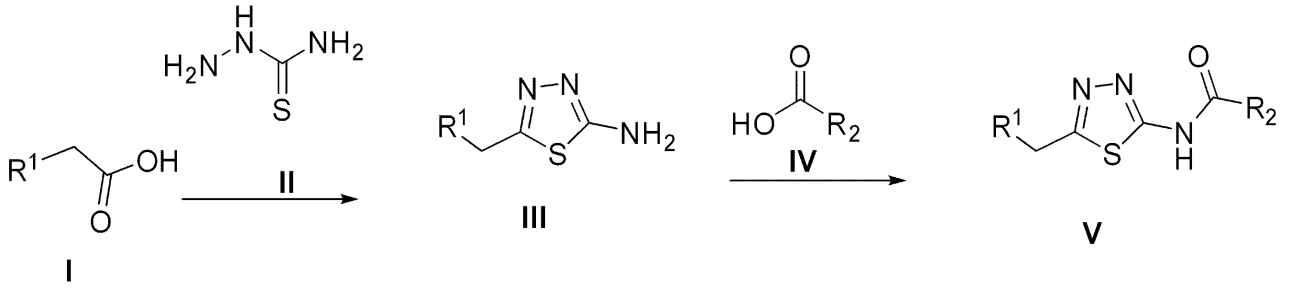


二酸Ｉを適切に置換されたヒドラジンＩＩと縮合させて、置換された酸ＩＩＩを得る。これを適切に置換されたアミンＩＶと様々なカップリング条件下（例えば、ＨＡＴＵ）でカップリングさせると、アミドＶが得られる。

【０４４０】

一般スキーム７

【化２１１】

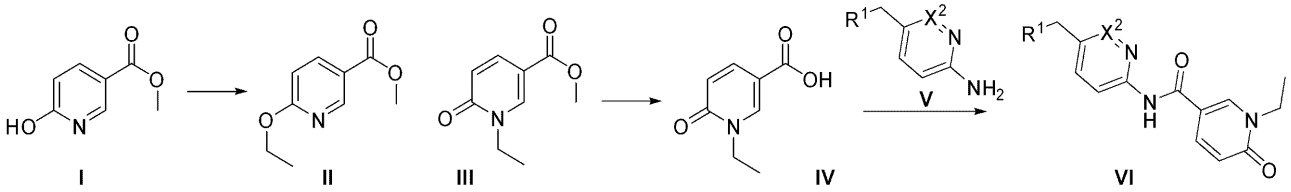


適切に置換された酸Ｉをアミノチオ尿素ＩＩと縮合させて、適切に置換されたチアジアゾール異性体ＩＩＩを得る。アミンＩＩＩを適切に置換された酸ＩＶと様々なカップリング条件下（例えば、ＨＡＴＵ）で反応させると、アミドＶが得られる。

【０４４１】

一般スキーム８

【化２１２】

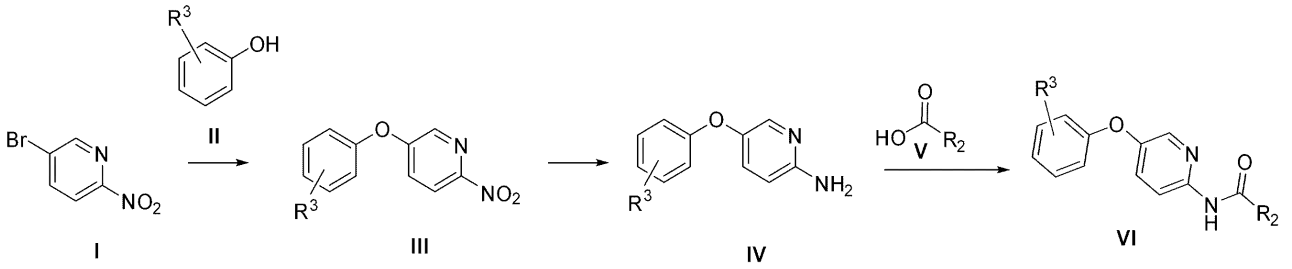


ピリジンＩをアルキルハライドで塩基性条件下（例えば、炭酸カリウム）でアルキル化して、２つの位置異性体ＩＩ及びＩＩＩを得る。アルキル化されたアミドＩＩＩを様々な条件下で加水分解して、酸ＩＶを得る。続けて、これを適切に置換されたアミンＶと様々なカップリング条件下（例えば、ＨＡＴＵ）でカップリングさせると、アミドＶＩが得られる。

【０４４２】

一般スキーム９

【化２１３】

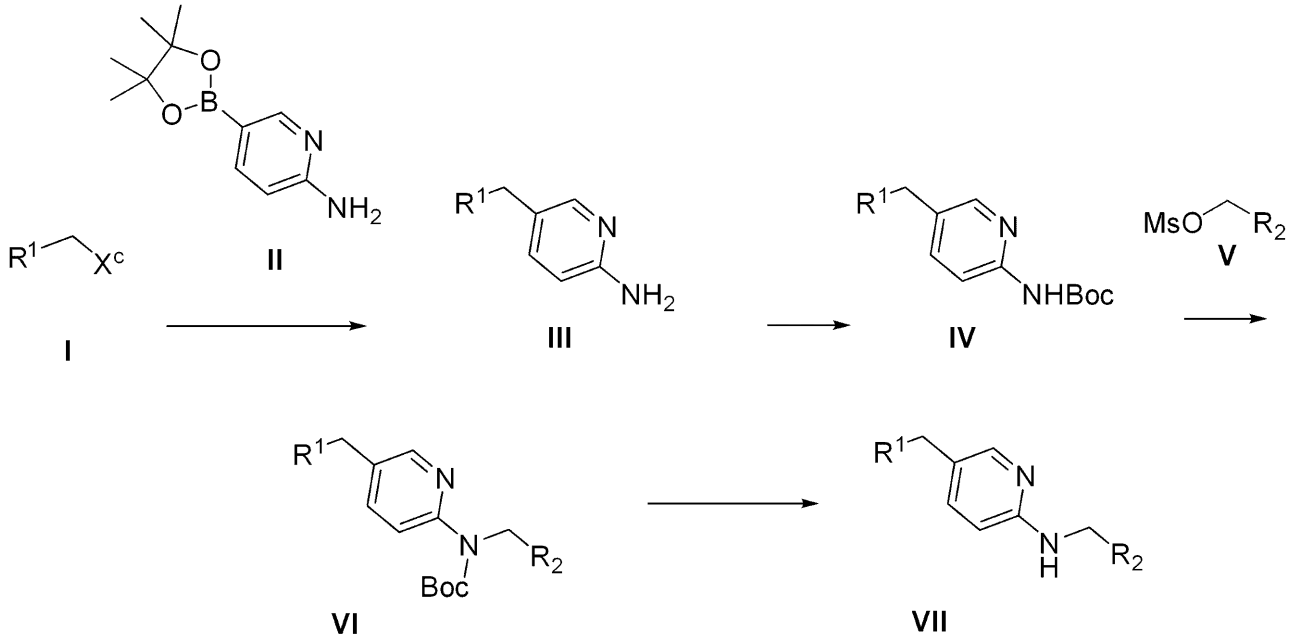


適切に置換されたフェノールＩＩを塩基性条件下でピリジンＩでアルキル化して、エーテルＩＩＩを得る。ニトロ基を鉄の存在下で除去して、アミン中間体ＩＶを得る。ＩＶを適切に置換された酸Ｖと様々なカップリング条件下でカップリングさせると、ＶＩが得られる。

【０４４３】

一般スキーム１０

【化２１４】

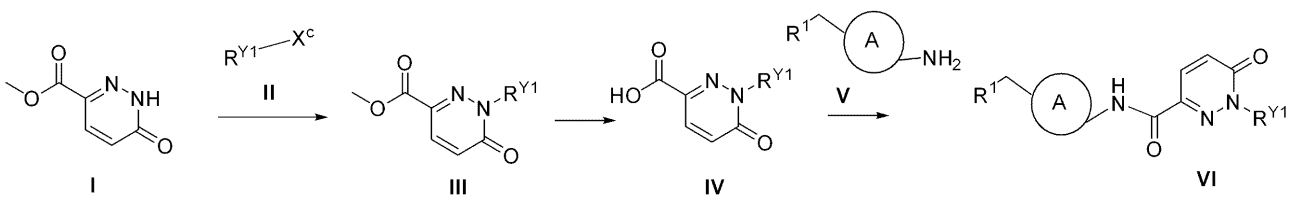


適切に置換されたハロゲン化物Ｉを適切に置換されたボロン酸エステルＩＩと金属触媒条件下で反応させると、アミン中間体ＩＩＩを得ることができる。アミンＩＩＩをカルバミン酸基（例えば、Ｂｏｃ）で標準的な条件下で保護して、アミン中間体ＩＶを得る。メシル酸塩Ｖをアミンで置換して生成物ＶＩを得、これを標準的な酸性条件下で脱保護すると、アミンＶＩＩが得られる。

【０４４４】

一般スキーム１１

【化２１５】

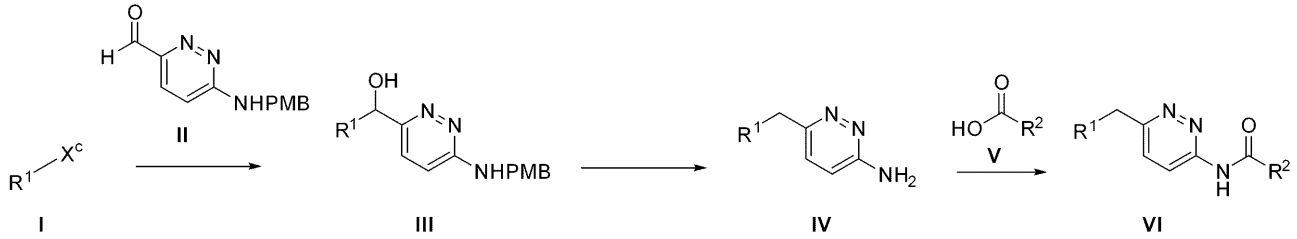


エステルＩを様々なアルキルハロゲン化物ＩＩ（式中、Ｘ^{c}は、ハライド、通常、Ｂｒである）とカップリングさせると、アルキル化されたピリダジノンＩＩＩを得ることができる。エステルを塩基性条件下（通常、水酸化リチウム）で加水分解して、酸中間体ＩＶを得る。酸ＩＶを適切に置換されたアミンＶと様々なペプチドカップリング条件下でカップリングさせると、アミドＶＩが得られる。

【０４４５】

一般スキーム１２

【化２１６】

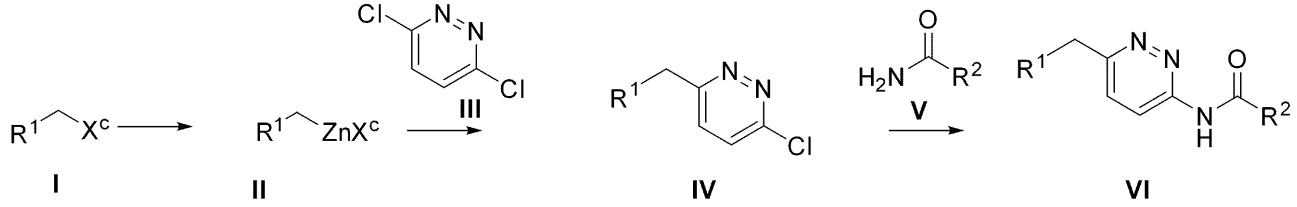


適切に置換されたハロゲン化物Ｉ（式中、Ｘ^{c}は、典型的に臭素である）をアルデヒドＩＩと塩基性条件下（例えば、ｎ－ブチルリチウム）で反応させて、アルコールＩＩＩを得る。ＰＭＢ基及びＢｏｃ基をグローバル脱保護して、アミンＩＶを得、これを適切に置換された酸Ｖと様々なカップリング条件下で反応させると、アミドＶＩを得ることができる。

【０４４６】

一般スキーム１３

【化２１７】

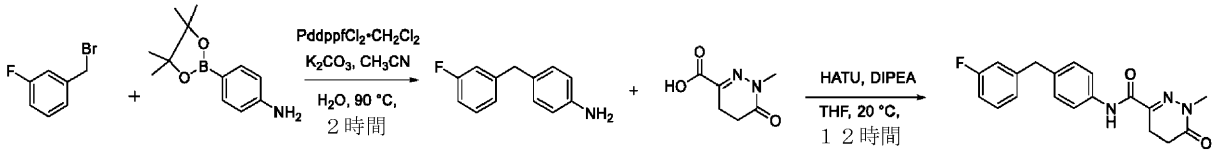


適切に置換されたハロゲン化物Ｉ（通常、Ｘは、ブロミドである）を亜鉛酸塩ＩＩに変換する。二塩化物ＩＩＩを亜鉛酸塩ＩＩと金属触媒条件下でカップリングさせて、塩化物ＩＶを得る。ＩＶを適切に置換されたアミドＶと金属触媒条件下で反応させると、アミドＶＩが得られる。

【０４４７】

実施例１．Ｎ－（４－（３－フルオロベンジル）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１）の調製

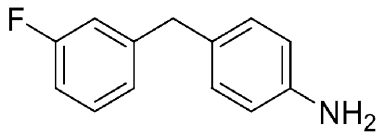
【化２１８】



【０４４８】

ステップ１：４－（３－フルオロベンジル）アニリンの調製

【化２１９】

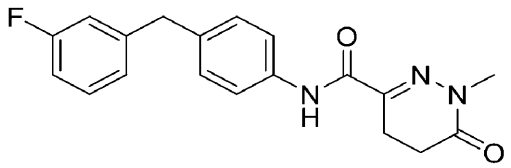


１－（ブロモメチル）－３－フルオロベンゼン（２．０ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（２．３３ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２．９３ｇ、２１．３ｍｍｏｌ）アセトニトリル（６０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン（０．８６８ｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。混合物を９０℃まで加熱し、２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を１Ｎ塩化水素でｐＨ＝１～３に酸性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ＝８～１０に再調整し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、（石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）によって精製することで、４－（３－フルオロベンジル）アニリン（０．８００ｇ、３．９８ｍｍｏｌ、３８．３％）を赤色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２０２．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４４９】

ステップ２：Ｎ－（４－（３－フルオロベンジル）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２２０】



室温のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２４８ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（３６６ｍｇ、０．９６２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の４－（３－フルオロベンジル）アニリン（０．１２９ｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を２０℃で１６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製物質をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（４－（３－フルオロベンジル）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０６４３ｇ、０．１９２ｍｍｏｌ、３０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ ９．９５ （ｓ， １Ｈ）， ７．６６ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３３ （ｔ， Ｊ ＝ ３．８Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２１ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５Ｈｚ， ２Ｈ）， ６．９９－７．０８ （ｍ， ａ３Ｈ）， ３．９２ （ｓ， ２Ｈ）， ３．３６ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８２ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５Ｈｚ， １Ｈ）， ２．４８－２．５０ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３

４０．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４５０】

実施例２．Ｎ－（４－（３－クロロベンジル）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２）の調製

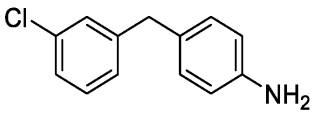
【化２２１】



【０４５１】

ステップ１：４－（３－クロロベンジル）アニリンの調製

【化２２２】

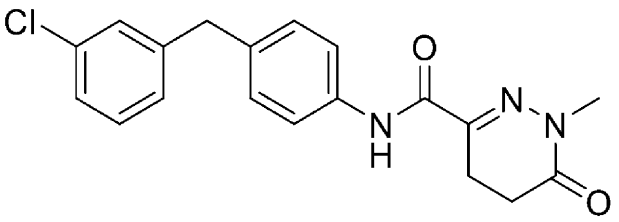


アセトニトリル（１６ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－３－クロロベンゼン（２．０ｇ、９．８１ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（２．１５ｇ、９．８１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２．７１ｇ、１９．６ｍｍｏｌ）の溶液に、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン（０．８００ｇ、０．９８１ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。混合物を９０℃まで加熱し、２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、スラリーを１Ｎ塩化水素水溶液でｐＨ＝１～３に酸性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ＝８～１０に調整し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、４－（３－クロロベンジル）アニリンを黄色の油として得た（０．８００ｇ、粗製物）。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：２３９．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４５２】

ステップ２：Ｎ－（４－（３－クロロベンジル）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２２３】



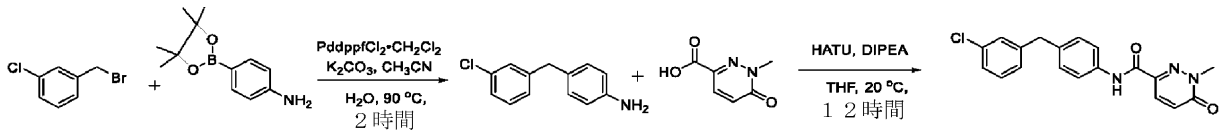
２０℃で、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３６６ｇ、０．９６２ｍｍｏｌ）を、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２４８ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）及びテトラヒドロフラン（５ｍＬ）の混合物に加えた。反応物を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の４－（３－クロロベンジル）アニリン（０．１３９ｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応溶液を２０℃で１６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナ

トリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（４－（３－クロロベンジル）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．０８１２ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、３６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　９．９４　（ｓ，　１Ｈ），　７．６６　（ｄ，　Ｊ　＝　８Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２０－７．３２　（ｍ，　６Ｈ），　３．９１　（ｓ，　２Ｈ），　３．３６　（ｓ，　３Ｈ），　２．８２　（ｔ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．４８－２．５２　（ｍ，　２Ｈ）．ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５６．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４５３】

実施例３．Ｎ－（４－（３－クロロベンジル）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（３）の調製

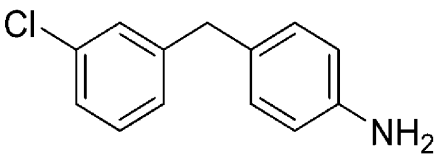
【化２２４】



【０４５４】

ステップ１：４－（３－クロロベンジル）アニリンの調製

【化２２５】

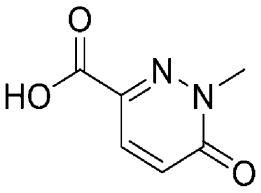


アセトニトリル（１６ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－３－クロロベンゼン（２．０ｇ、９．８１ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（２．１５ｇ、９．８１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２．７１ｇ、１９．６ｍｍｏｌ）の溶液に、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン錯体（０．８００ｇ、０．９８１ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。混合物を９０℃まで加熱し、２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、スラリーを１Ｎ塩化水素水溶液でｐＨ＝１～３に酸性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ＝８～１０に調整し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、４－（３－クロロベンジル）アニリン（０．８００ｇ、粗製物）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２３９．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４５５】

ステップ２：１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸の調製

【化２２６】

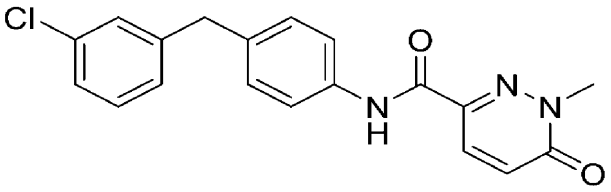


水（３ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．３５０ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（１６６ｍｇ、４．１６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃まで加熱し、１時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、粗製物１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸を白色固体として得た（０．３３０ｇ、粗製物）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１５５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４５６】

ステップ３：Ｎ－（４－（３－クロロベンジル）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２２７】



２０℃のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２５２ｇ、１．９４７ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３７０ｇ、０．９７４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の４－（３－クロロベンジル）アニリン（０．１４１ｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応溶液を２０℃で１６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（４－（３－クロロベンジル）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．０８９９ｇ、０．２４７ｍｍｏｌ、３８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）δ １０．２３（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝１０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８ Ｈｚ，２Ｈ），７．２１－７．３２（ｍ，６Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．３２（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４５７】

実施例４．Ｎ－（４－（３－フルオロベンジル）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（４）の調製

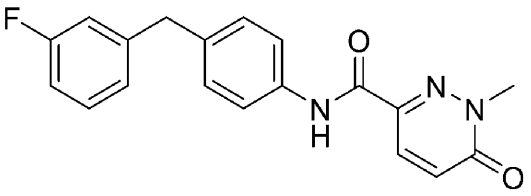
【化２２８】



【０４５８】

ステップ１：Ｎ－（４－（３－フルオロベンジル）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２２９】

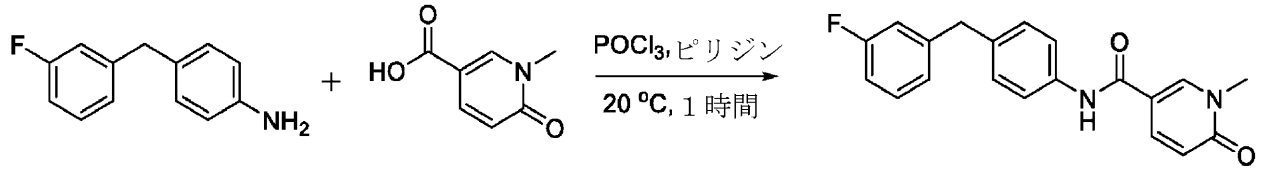


２０℃のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２５２ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３７０ｇ、０．９７４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の４－（３－フルオロベンジル）アニリン（０．１３０ｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。溶液を２０℃で１６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られたスラリーをジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（４－（３－フルオロベンジル）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．１９５ｇ、０．５７１ｍｍｏｌ、８８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １０．２３ （ｓ， １Ｈ）， ７．９２ （ｄ， Ｊ ＝ ９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７０ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．３３ （ｍ， １Ｈ）， ７．２４ （ｄ， Ｊ ＝ １０．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．０１ （ｍ， ４Ｈ）， ３．９４ （ｓ， ２Ｈ）， ３．７９ （ｓ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３３８．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４５９】

実施例５．Ｎ－（４－（３－フルオロベンジル）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（５）の調製

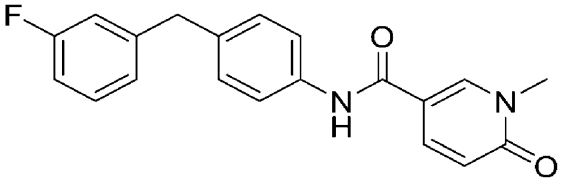
【化２３０】



【０４６０】

ステップ１：Ｎ－（４－（３－フルオロベンジル）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化２３１】

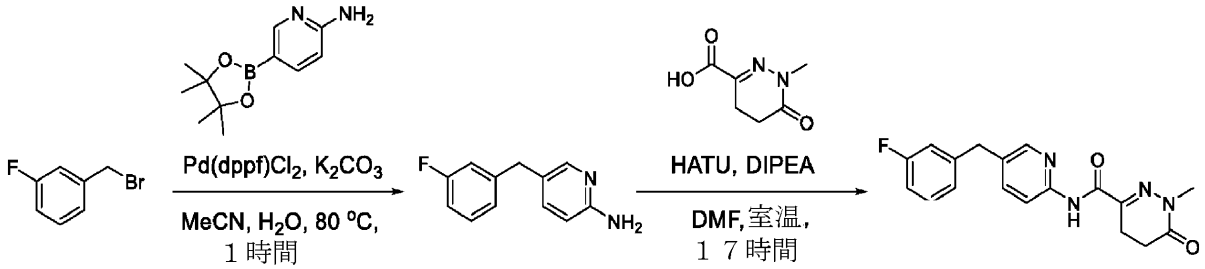


２０℃のピリジン（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．１５０ｇ、０．９８ｍｍｏｌ）、４－（３－フルオロベンジル）アニリン（０．１９７ｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（Ｖ）（０．４４６ｇ、２．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた固体をジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（４－（３－フルオロベンジル）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（９０．２ｍｇ、２７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ６） δ ９．９２ （ｓ， １Ｈ）， ８．４９ （ｄ， Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９５－７．９７ （ｍ，１Ｈ）， ７．６１ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．３１－７．４８ （ｍ， １Ｈ）， ７．２１ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ６．９９－７．０６ （ｍ， ３Ｈ）， ６．４５ （ｄ， Ｊ ＝ ９ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９３ （ｓ， ２Ｈ）， ３．５１ （ｓ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３３７．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４６１】

実施例６．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロ－３－カルボキサミド（６）の調製

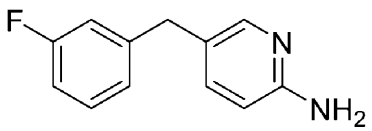
【化２３２】



【０４６２】

ステップ１：５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化２３３】



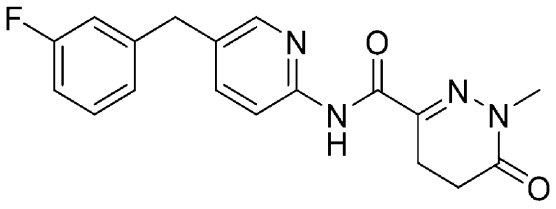
窒素雰囲気下のアセトニトリル（４０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－３－フルオロベンゼン（０．４００ｇ、２．１２ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．４６７ｇ、２．１２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．１５４ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．５８６ｇ、４．２４ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で３時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２５６ｇ、１．２７ｍｍｏｌ、６０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２０３．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４６３】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－

６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２３４】

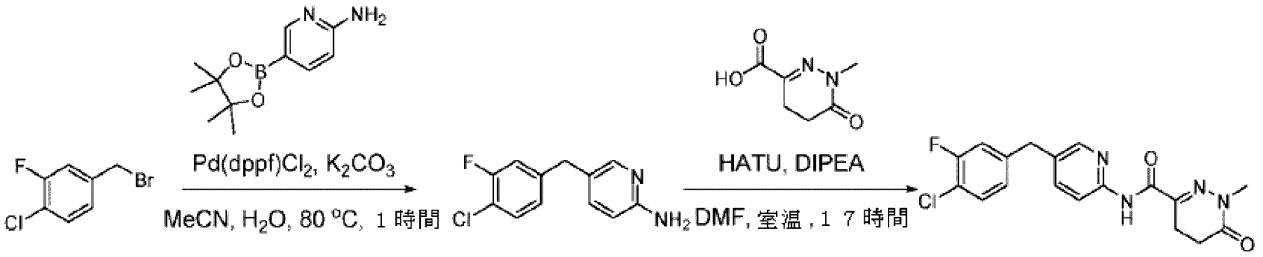


N－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの合成は、実施例１９に報告される合成手順に従った。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μＭカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０６４９ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、４５．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　９．９８　（ｓ，　１Ｈ），　８．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７－７．３３　（ｍ，　１Ｈ），　７．１３－７．１１　（ｍ，　２Ｈ），　７．０６－７．０２　（ｍ，　１Ｈ），　３．９９　（ｓ，　２Ｈ），　３．３６　（ｓ，　３Ｈ），　２．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５３　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４１．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４６４】

実施例７．Ｎ－（５－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（７）の調製

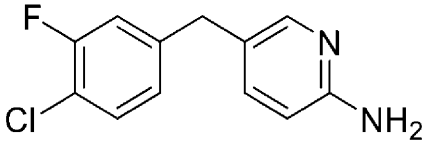
【化２３５】



【０４６５】

ステップ１：５－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化２３６】



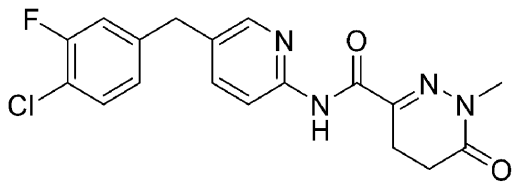
５－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの合成は、実施例６に報告される合成手順に従った。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセ

トニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、５－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２３０ｇ、０．９７ｍｍｏｌ、５５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２３７．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４６６】

ステップ２：Ｎ－（５－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２３７】

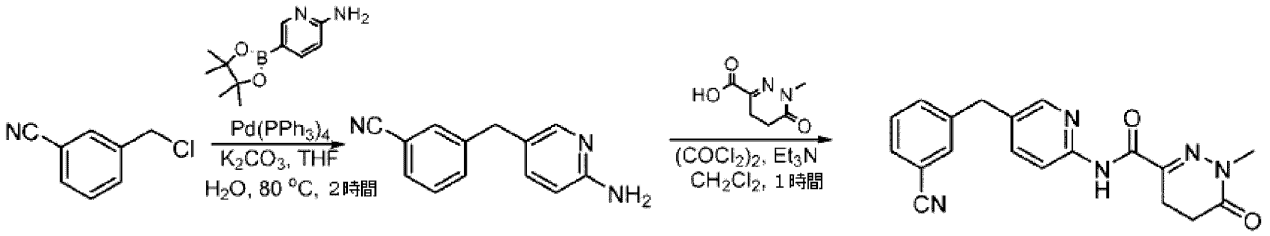


Ｎ－（５－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの合成は、実施例１９に報告される合成手順に従った。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０６０６ｇ、０．１６ｍｍｏｌ、３８．１％、）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　９．８７　（ｓ，　１Ｈ），　８．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７－７．３３　（ｍ，　１Ｈ），　７．３０－７．２７　（ｍ，　１Ｈ），　３．９７　（ｓ，　２Ｈ），　３．３６　（ｓ，　３Ｈ），　２．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５３　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３７５．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４６７】

実施例８．Ｎ－（５－（３－シアノベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（８）の調製

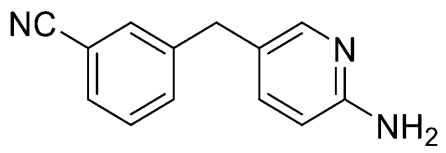
【化２３８】



【０４６８】

ステップ１：３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）ベンゾニトリルの調製

【化２３９】

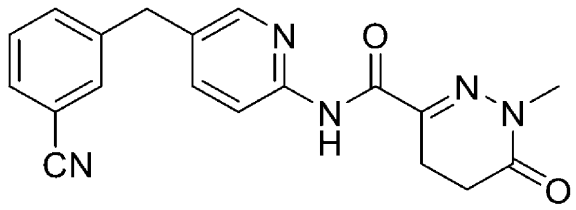


窒素下のテトラヒドロフラン（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の３－（クロロメチル）ベンゾニトリル（０．５００ｇ、３．３１ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．９４８ｇ、４．３０ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．９１３ｇ、６．６２ｍｍｏｌ）の混合物に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．３８２ｇ、０．３３１ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、反応物を８０℃まで加熱し、２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、水相を１Ｎ塩化水素溶液でｐＨ＝１～３に調整した。次いで、水層を酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出し、廃棄した。次いで、水相を炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ＝８～１０に調整し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）ベンゾニトリル（０．４００ｇ、粗製物）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１０．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４６９】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－シアノベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２４０】



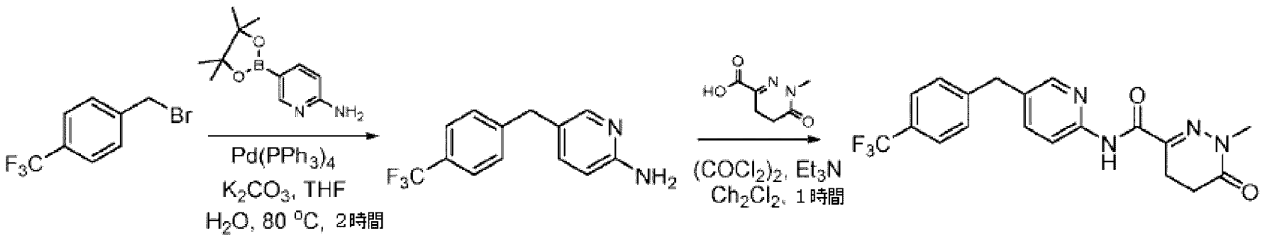
２０℃のジクロロメタン（２ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１５０ｇ、０．９６１ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化オキサリル（１ｍＬ）を加えた。反応物を室温で０．５時間撹拌し、真空下で濃縮した。粗製固体をジクロロメタン（４．０ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５．０ｍＬ）中の３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）ベンゾニトリル（０．２０１ｇ、０．９６１ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．２９１ｇ、２．８８３ｍｍｏｌ）の混合物に滴下した。混合物を更に０．５時間撹拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－シアノベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０１６２ｇ、０．０４８ｍｍｏｌ、５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）δ ９．７４（ｓ，１Ｈ），８．３２－８．３２（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．０２－８．０４（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．７９（ｍ，４Ｈ），７．５１－７．５４（ｔ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．８３－２．８６（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．５２－２

．５４　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４８．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４７０】

実施例９．１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（９）の調製

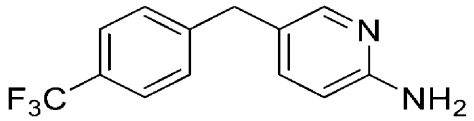
【化２４１】



【０４７１】

ステップ１：５－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化２４２】

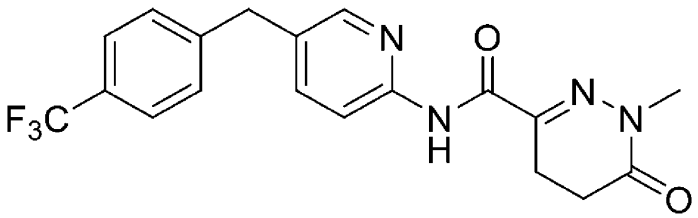


テトラヒドロフラン（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－４－（トリフルオロメチル）ベンゼン（０．５００ｇ、２．１ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．４６３ｇ、２．１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．５７９ｇ、４．２ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．２４２ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。混合物を９０℃まで加熱し、２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を１Ｎ塩化水素でｐＨ＝１～３に酸性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ＝８～１０に調整し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－アミン（０．３１０ｇ、粗製物）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：　２５３．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４７２】

ステップ２：１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２４３】



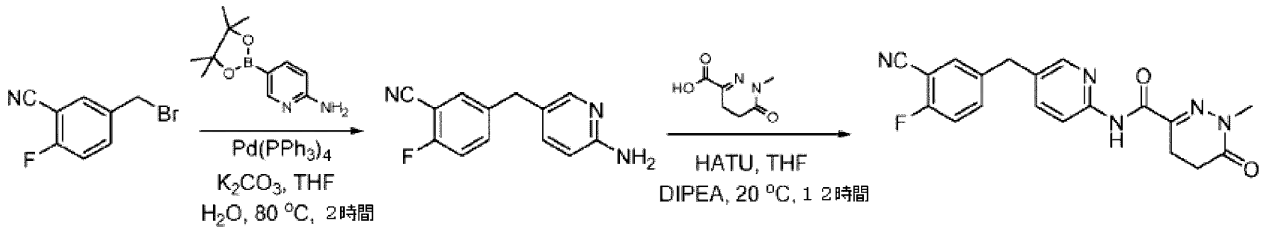
２０℃のジクロロメタン（２ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化オキサリル（１ｍＬ）を加えた。反応物を２０℃で０．５時間撹拌し、真空下で濃縮

した。粗製物固体をジクロロメタン（４ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５．０ｍＬ）中の５－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１６２ｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．１９４ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の混合物に滴下した。反応物を２０℃で２０分間撹拌し、真空下で濃縮した。粗製試料を分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝２：１）によって精製して、１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０３０８ｇ、０．０７６９ｍｍｏｌ、１２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ６） δ ９．７３ （ｓ， １Ｈ）， ８．３２ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０４ （ｄ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７２－７．７４ （ｍ， １Ｈ）， ７．６７ （ｄ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．４９ （ｄ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．０６ （ｓ， ２Ｈ）， ３．３６ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．５２－２．５４ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３９１．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４７３】

実施例１０．Ｎ－（５－（３－シアノ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１０）の調製

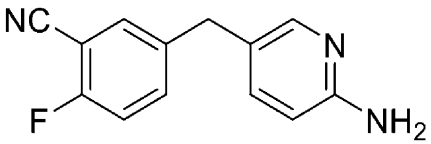
【化２４４】



【０４７４】

ステップ１：５－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－２－フルオロベンゾニトリルの調製

【化２４５】

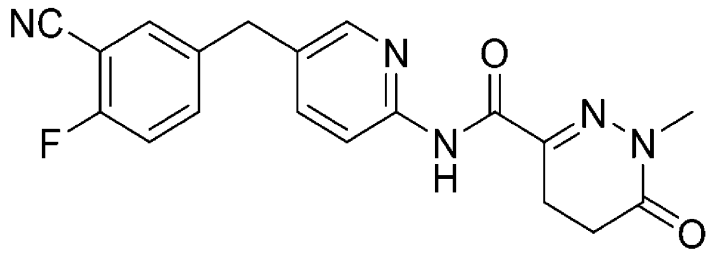


テトラヒドロフラン（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の５－（ブロモメチル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．５００ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．５１７ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．６４８ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．２７１ｇ、０．２３４ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を９０℃まで加熱し、２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を１Ｎ塩化水素でｐＨ＝１～３に酸性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ＝８～１０に調整し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－２－フルオロベンゾニトリル（４３０ｍｇ、粗製物）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ２２８．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４７５】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－シアノ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２４６】

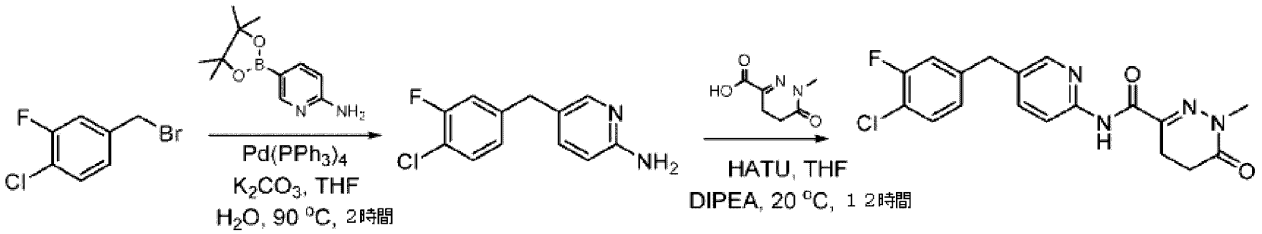


２０℃のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１５０ｇ、０．９６１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３７３ｇ、２．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．５４８ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．２１８ｇ、０．９６１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。溶液を２０℃で１６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取ＴＬＣ（ジクロロメタン）によって精製することで、所望の生成物を白色固体として得た（０．０６７２ｇ、０．１８３ｍｍｏｌ、１９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ ９．７３ （ｓ， １Ｈ）， ８．３２ （ｓ， １Ｈ）， ８．０３ （ｄ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８９ （ｄ， Ｊ ＝ ４．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６８－７．７５ （ｍ， ２Ｈ）， ７．４７ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．００ （ｓ， ２Ｈ）， ３．３６ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８５ （ｔ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．５２－２．５４ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３６６．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４７６】

実施例１１．Ｎ－（５－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１１）の調製

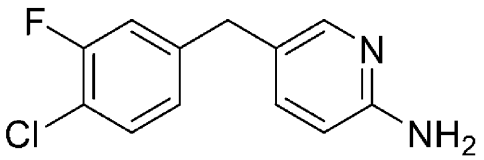
【化２４７】



【０４７７】

ステップ１：５－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化２４８】

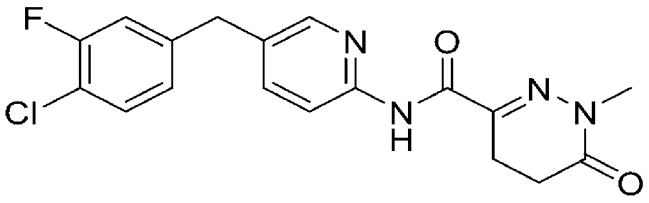


窒素下のテトラヒドロフラン（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（０．５００ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．４９６ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．６２１ｇ、４．５１ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．２６０ｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を９０℃まで加熱し、２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を１Ｎ塩化水素でｐＨ＝１～３に酸性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ＝８～１０に調整し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２５０ｇ、粗製物）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．更に精製することなく、次のステップに使用した。

【０４７８】

ステップ２：Ｎ－（５－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２４９】



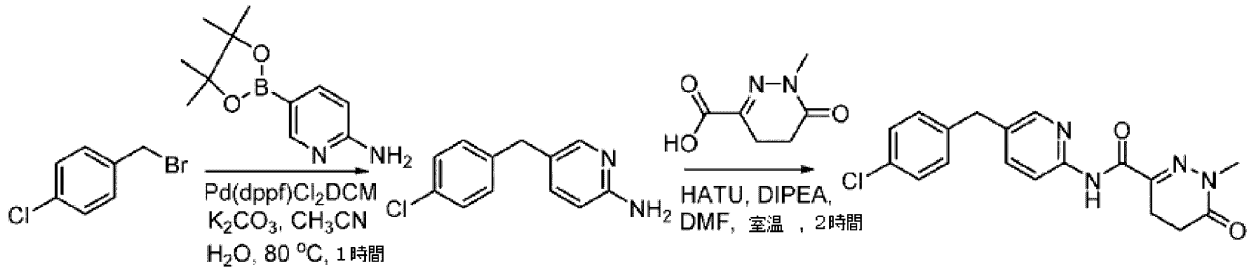
２０℃のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１５０ｇ、０．９６１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３７３ｇ、２．８８ｍｍｏｌ）の混合物に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．５４８ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２２７ｇ、０．９６１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。溶液を２０℃で１６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取ＴＬＣ（ジクロロメタン）によって精製することで、所望の生成物を白色固体として得た（０．０５１５ｇ、０．１３７ｍｍｏｌ、１４．３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）δ ９．７２（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．３０（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．５３（ｔ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．

８３（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５２－２．５４（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４７９】

実施例１２．Ｎ－（５－（４－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１２）の調製

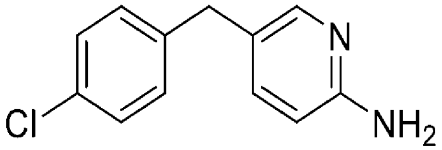
【化２５０】



【０４８０】

ステップ１：５－（４－クロロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化２５１】

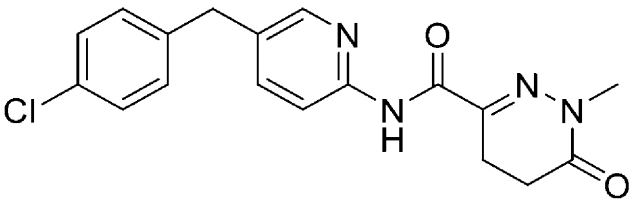


アセトニトリル（１０ｍＬ）及び水（２．５ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－４－クロロベンゼン（０．４１０ｇ、２ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．５２８ｇ、２．４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．５５２ｇ、４ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン（０．１６３ｇ、０．２ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出し、１Ｎ塩化水素（１０ｍＬ×３）で洗浄した。次いで、水相を炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ＝７に中和し、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（４－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（２５０ｍｇ、粗製物）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１８．９［Ｍ＋Ｈ］＋．追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【０４８１】

ステップ２：Ｎ－（５－（４－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２５２】



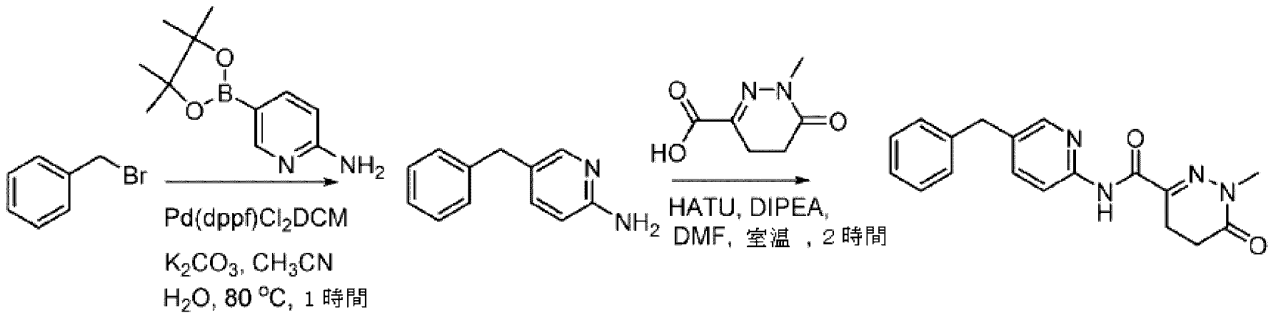
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、５－（４－クロロベ

ンジル）ピリジン－２－アミン（０．１７０ｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３７１ｇ、０．９７５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２５２ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応溶液を氷水にゆっくり加え、沈殿物を濾過した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（４－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．０６１３ｇ、０．１７２ｍｍｏｌ２６．５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　９．８７　（ｓ，　１Ｈ），　８．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５，　７．７４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　３．４，　３．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７（ｔ，　Ｊ　＝　３．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９６　（ｓ，　２Ｈ），　３．３６　（ｓ，　３Ｈ），　２．８４　（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５７．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４８２】

実施例１３．Ｎ－（５－ベンジルピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１３）の調製

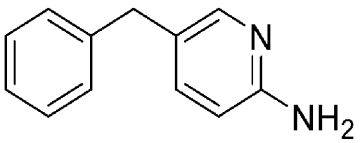
【化２５３】



【０４８３】

ステップ１：５－ベンジルピリジン－２－アミンの調製

【化２５４】



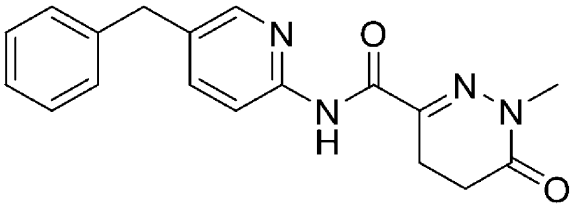
室温のアセトニトリル（１５ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中の臭化ベンジル（０．４７１ｇ、２．７６ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．７２８ｇ、３．３１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．７６２ｇ、５．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン（０．２２５ｇ、０．２７６ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。次いで、混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応物を濾過し、濾液を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出し、１Ｎ塩化水素水溶液（１０ｍＬ×３）で洗浄した。次いで、水相を炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ＝７に中和し、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－ベンジルピリジン－２－アミンを黄色の油として得た（０．２００ｇ、粗製物）。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１８５．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．追加で精製

することなく、次のステップに直接使用した。

【０４８４】

ステップ２：Ｎ－（５－ベンジルピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２５５】

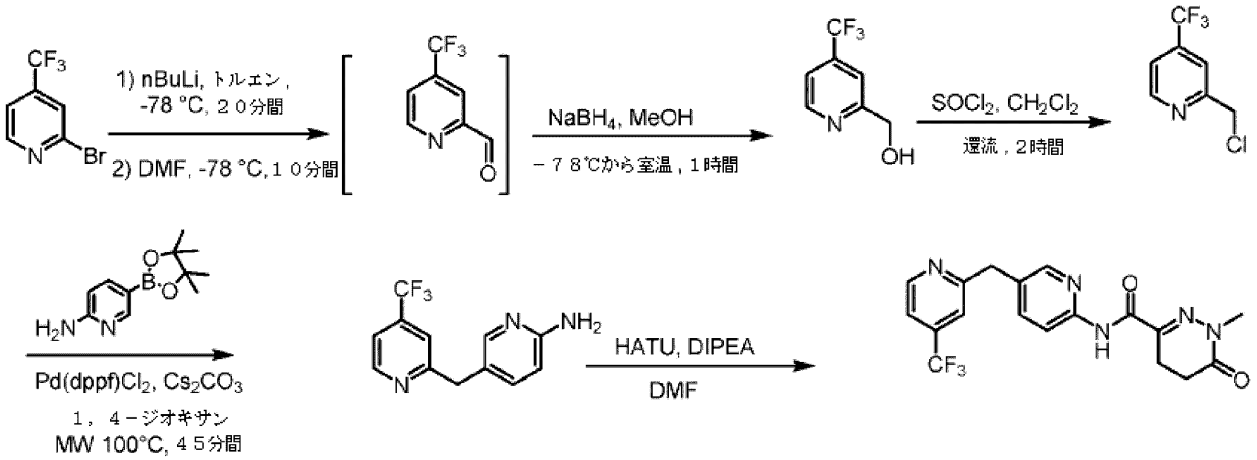


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、５－ベンジルピリジン－２－アミン（０．１４４ｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３７１ｇ、０．９７５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２５１ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間攪拌した。反応溶液を氷水中にゆっくり注ぎ入れ、得られた沈殿物を濾過した。粗製固体を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、（０．０５４５ｇ、０．１６９ｍｍｏｌ、２６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　９．７５　（ｓ，　１Ｈ），　８．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２１，　７．０１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　４．２，　４．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２－７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２６　（ｔ，　Ｊ　＝　４．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２２　（ｔ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９５　（ｓ，　２Ｈ），　３．３５　（ｓ，　３Ｈ），　２．８４　（ｔ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３２３．２．　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４８５】

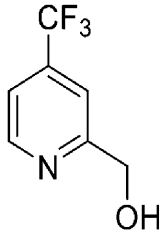
実施例１４．１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１４）の調製

【化２５６】



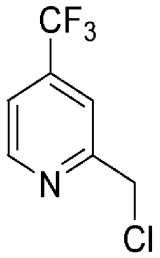
【０４８６】

ステップ１：（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メタノールの調製
【化２５７】



－７８℃の無水トルエン（２０ｍＬ）中の２－ブロモ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（１．５ｇ、６．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（３．３ｍＬ、８．３０ｍｍｏｌ、２．５Ｍ）を窒素下で滴下した。添加後、反応物を－７８℃で１０分間撹拌し、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．７７ｍＬ、９．９５ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下し、－７８℃で１０分間撹拌した後、水素化ホウ素ナトリウム（０．５ｇ、１３．３ｍｍｏｌ）及びメタノール（３．７５ｍＬ）を加えた。反応物を室温まで温め、１時間撹拌した。反応物を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メタノール（１．１ｇ、６．２１ｍｍｏｌ、９４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）１７８．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

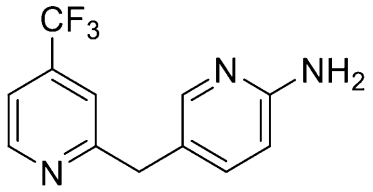
【０４８７】
ステップ２：２－（クロロメチル）－４－（トリフルオロメチル）ピリジンの調製
【化２５８】



ジクロロメタン（２５ｍＬ）中の（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メタノール（１．１ｇ、６．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化チオニル（２ｍＬ）を室温で滴下した。反応物を６０℃で２時間撹拌し、濃縮した。残渣をジクロロメタン／水（２０ｍＬ／２０ｍＬ）で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、ジクロロメタン（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－（クロロメチル）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（０．６４ｇ、３．２８ｍｍｏｌ、５３％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．７８ （ｄ，Ｊ ＝ ５Ｈｚ，１Ｈ），７．７５ （ｓ，１Ｈ），７．５０ （ｄ，Ｊ ＝ ４．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．７７ （ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １９６．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４８８】
ステップ３：５－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）ピリジン－２－アミンの調製

【化２５９】

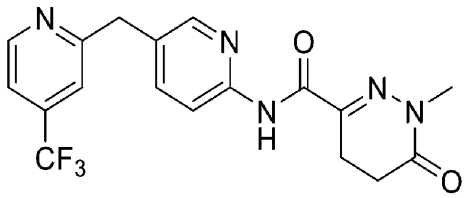


１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－（クロロメチル）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（０．３４ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．４６ｇ、２．０９ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．１３ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１．１ｇ、３．４８ｍｍｏｌ）の混合物をマイクロ波中１００℃で４５分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル／水（２０ｍＬ／２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇシリカゲル、ジクロロメタン中のメタノール／ジクロロメタン＝１：８（メタノール中０．５％　７Ｎアンモニア含有）を３０％～４０％で用いて溶出）によって精製して、５－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）ピリジン－２－アミン（０．１７ｇ、０．６７ｍｍｏｌ、３８．６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２５４．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４８９】

ステップ４：１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２６０】

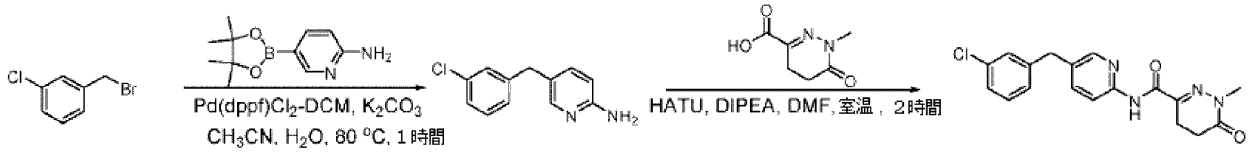


５－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を使用して、実施例２１３と同じ手順に従った。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０９０ｇ、０．２３ｍｍｏｌ、３９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　９．７３　（ｓ，　１Ｈ），　８．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　２　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６５－７．８０　（ｍ，　２Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　４．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２４　（ｓ，　２Ｈ），　３．３６　（ｓ，　３Ｈ），　２．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５３　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３９２．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４９０】

実施例１５．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１５）の調製

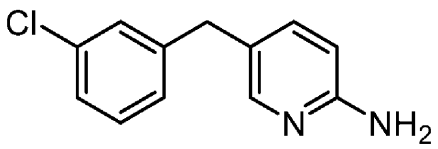
【化２６１】



【０４９１】

ステップ１：５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化２６２】

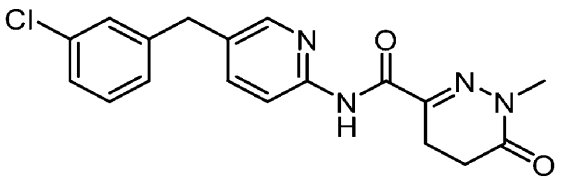


窒素雰囲気下のアセトニトリル（４．００ｍＬ）及び水（１．００ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－３－クロロベンゼン（０．１５７ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．２２０ｇ、１．００ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン（０．０６３ｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．２１３ｇ、１．５４ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃まで１時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１３７ｇ、０．６３ｍｍｏｌ、８１．６％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４９２】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２６３】



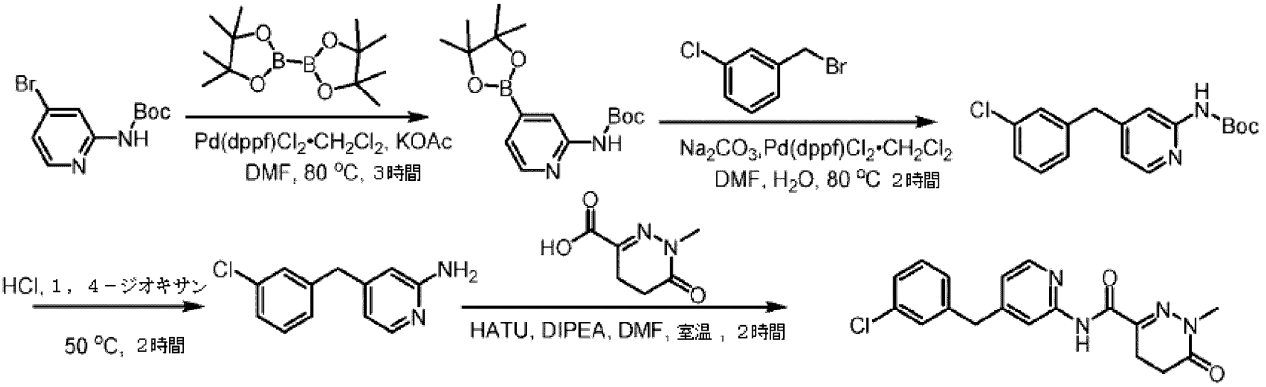
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．００ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１３０ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１１３ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．２７４ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２３２ｇ、１．８０ｍｍｏｌ）を加えた。添加後、反応混合物を室温で２時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ ｐｒｅｐ Ｃ１８ １０μｍ ＯＢＤ １９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，

４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０４０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１８．７％）を灰色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　９．７１　（ｓ，　１Ｈ），　８．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　－　７．０７　（ｍ，　４Ｈ），　３．９６　（ｓ，　２Ｈ），　３．３６　（ｓ，　３Ｈ），　２．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５７．１．　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４９３】

実施例１６．Ｎ－（４－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１６）の調製

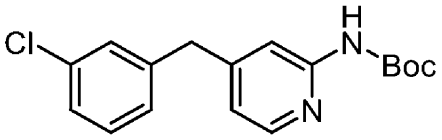
【化２６４】



【０４９４】

ステップ１：４－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化２６５】

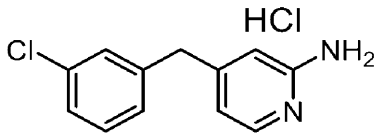


無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７．５ｍＬ）中の４－ブロモピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．３０１ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（０．３０９ｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．３５６ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン（０．０４８ｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下、８０℃で３時間撹拌した。室温まで冷却したら、１－（ブロモメチル）－３－クロロベンゼン（０．１５０ｇ、０．７３ｍｍｏｌ、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）－ジクロロメタン（０．０４８ｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（０．０５８３ｇ、５．５ｍｍｏｌ）及び水（２．５ｍＬ）を加えた。混合物を、窒素雰囲気下、８５℃で２時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、４－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２ステップで０．０３６ｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１０．３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３１９．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４９５】

ステップ２：４－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－塩化アンモニウムの調製

【化２６６】

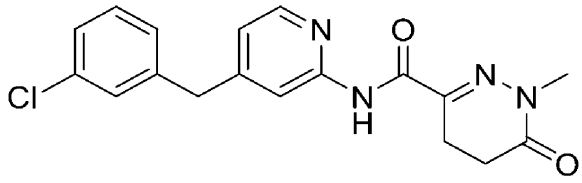


塩化水素（２ｍＬ、１，４－ジオキサン中４Ｍ）中の４－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０３６ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液を５０℃で２時間撹拌した。濃縮すると、化合物４－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－塩化アンモニウム（０．０２７ｇ、０．１０６ｍｍｏｌ、９６．４％）が白色固体として得られ、これを、更に精製することなく、次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４９６】

ステップ３：Ｎ－（４－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２６７】

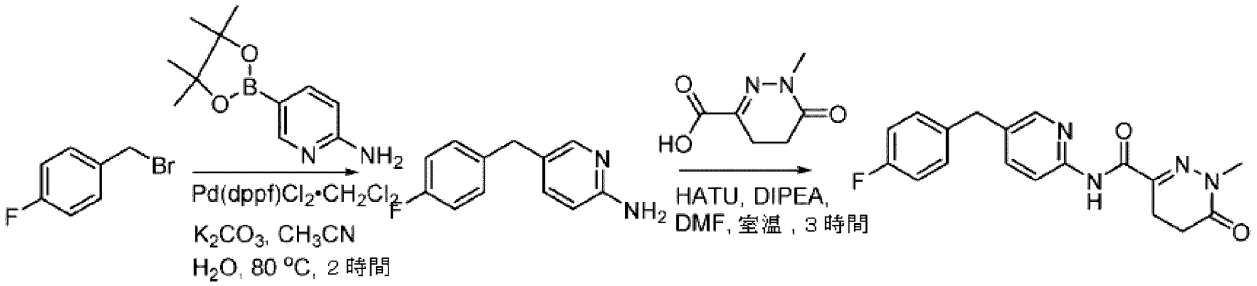


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５０ｍＬ）中の４－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－塩化アンモニウム（０．０２７ｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０２０ｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．０４８ｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０４１ｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）を加えた。添加後、反応混合物を室温で２時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ　ｐｒｅｐ　Ｃ１８　１０μｍ　ＯＢＤ　１９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）を介して精製して、Ｎ－（４－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０１１ｇ、０．０３ｍｍｏｌ、２９．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　９．７７（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝５．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１．３　Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，２Ｈ），２．６５－２．３８（ｍ，５Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４９７】

実施例１７．Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１７）の調製

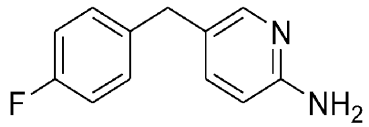
【化２６８】



【０４９８】

ステップ１：５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化２６９】

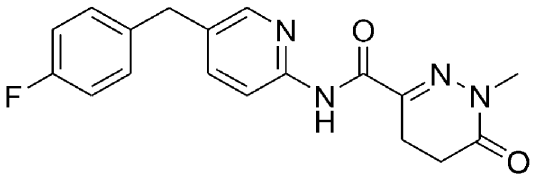


アセトニトリル（１０ｍＬ）及び水（２．５ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－４－フルオロベンゼン（０．３７８ｇ、２ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．５２８ｇ、２．４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．５５２ｇ、４ｍｍｏｌ）の混合物に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン（０．１６３ｇ、０．２ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。混合物を８０℃で２時間撹拌した後、濾過した。濾液を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出し、１Ｎ塩化水素水溶液（１０ｍＬ×３）で洗浄した。次いで、水相を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２５０ｇ、粗製物）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０３．０［Ｍ＋Ｈ］＋．追加で精製することなく、次のステップに使用する。

【０４９９】

ステップ２：Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２７０】



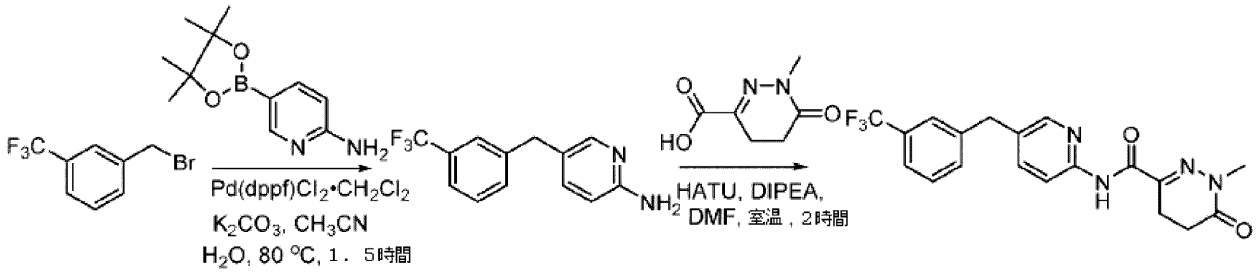
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１５８ｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３７１ｇ、０．９７５ｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２５１ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を氷水にゆっくり加え、得られた沈殿物を濾過した。粗製固体を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ ｐｒｅｐ Ｃ１８ １０μｍ ＯＢＤ １９＊２５０ｍｍ；移動相

：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）を介して精製して、Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０７７７ｇ、０．２２９ｍｍｏｌ、３５．２％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ９．７６（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝４．４，４．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．０９（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５００】

実施例１８．１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（３－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１８）の調製

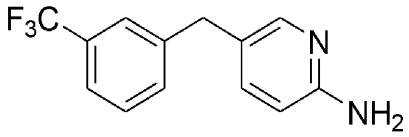
【化２７１】



【０５０１】

ステップ１：５－（３－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化２７２】

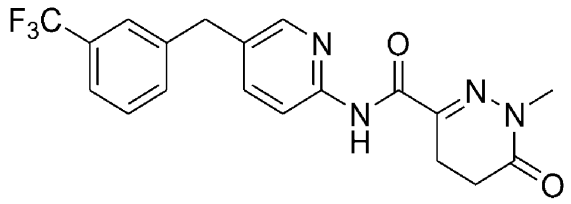


室温のアセトニトリル（９ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－３－（トリフルオロメチル）ベンゼン（０．４０６ｇ、１．７ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．４１１ｇ、１．８７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．４６９ｇ、３．４ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン（０．１３９ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を８０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を１Ｎ塩化水素（３０ｍＬ×２）で洗浄した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、次いで、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－アミンを油として得た（０．２３０ｇ、粗製物）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．追加で精製することなく、次のステップに使用した。

【０５０２】

ステップ２：１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（３－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２７３】

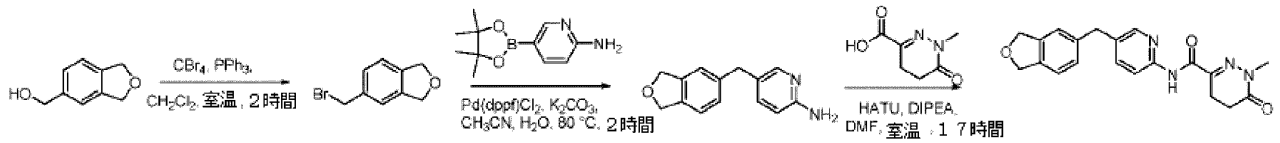


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、５－（３－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１４４ｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３７１ｇ、０．９７５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２５２ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の溶液を室温で２時間撹拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、沈殿物を濾過した。粗製固体を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ　ｐｒｅｐ　Ｃ１８　１０μｍ　ＯＢＤ　１９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）を介して精製して、１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（３－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．０６６５ｇ、２５．２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　９．８０　（ｓ，　１Ｈ），　８．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　３．４，　３．６Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６５　（ｓ，　１Ｈ），　７．５９－７．５４　（ｍ，　３Ｈ），　４．０７　（ｓ，　２Ｈ），　３．３５　（ｓ，　３Ｈ），　２．８４　（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３９１．１．　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５０３】

実施例１９．Ｎ－（５－（（１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１９）の調製

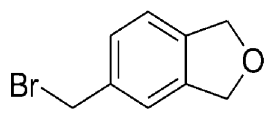
【化２７４】



【０５０４】

ステップ１：５－（ブロモメチル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフランの調製

【化２７５】



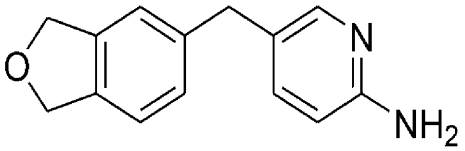
ジクロロメタン（３６ｍＬ）中の（１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）メタノール（０．９００ｇ、６ｍｍｏｌ）の溶液に、四臭化炭素（２．７８ｇ、８．４ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（２．２ｇ、８．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル

／酢酸エチル＝４／１）で精製することで、５－（ブロモメチル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフランを白色固体として得た（１．１ｇ、８６．６％）。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）ｍ／ｚ： ２１５．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．次のステップに直接使用した。

【０５０５】

ステップ２：５－（（１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）メチル）ピリジン－２－アミンの調製

【化２７６】

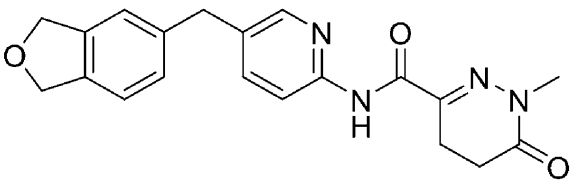


８０℃のアセトニトリル（１２ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中の５－（ブロモメチル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン（０．５３０ｇ、２．５ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．６６０ｇ、３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．６９０ｇ、５ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン（０．２０４ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を８０℃で２時間撹拌した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１：２）で精製することで、５－（（１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）メチル）ピリジン－２－アミン（０．３７０ｇ、１．６４ｍｍｏｌ、６５．５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２２７．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５０６】

ステップ３：Ｎ－（５－（（１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２７７】



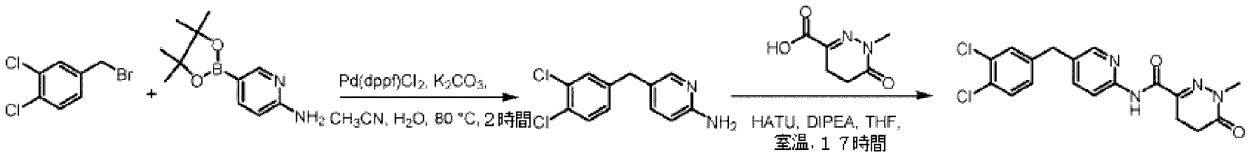
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、５－（（１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）メチル）ピリジン－２－アミン（０．１５９ｇ、０．７０４ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３６５ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２４８ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１７時間撹拌した。得られた沈殿物を濾過し、メタノール及び水で洗浄し、続いて、凍結乾燥して、Ｎ－（５－（（１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０７５７ｇ、０．２０８ｍｍｏｌ、３２．５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ ９．７０ （ｓ， １Ｈ）， ８．２（ｄ， Ｊ ＝ １．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０１ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，

１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．９５（ｓ，４Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５０７】

実施例２０．Ｎ－（５－（３，４－ジクロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２０）の調製

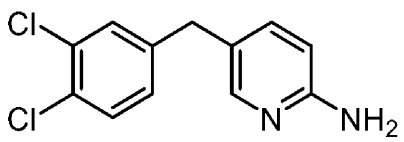
【化２７８】



【０５０８】

ステップ１：５－（３，４－ジクロロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化２７９】

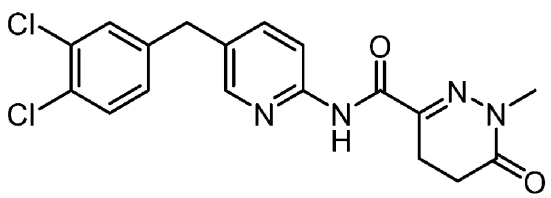


アセトニトリル（１５ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－１，２－ジクロロベンゼン（０．７２０ｇ、３ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．７２６ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．８２８ｍｇ、６ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン（０．２４５ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３，４－ジクロロベンジル）ピリジン－２－アミンを褐色の油として得た（０．３８０ｇ、１．５ｍｍｏｌ、５０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５３．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５０９】

ステップ２：Ｎ－（５－（３，４－ジクロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２８０】



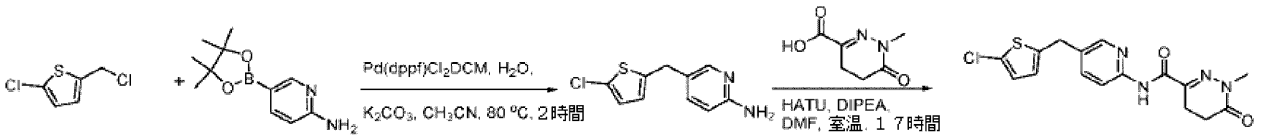
テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、５－（３，４－ジクロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１７８ｇ、０．７ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジ

ニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３６５ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２４８ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１７時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ ｐｒｅｐ Ｃ１８ １０μｍ ＯＢＤ１９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）を介して精製して、Ｎ－（５－（３，４－ジクロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１２８ｇ、０．３２６ｍｍｏｌ、５１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ ９．８２ （ｓ， １Ｈ）， ８．３１ （ｄ， Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０４ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７７ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．５， ２．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５６ （ｄ， Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．２６ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．３， １．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９６ （ｓ， ２Ｈ）， ３．３６ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８４ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．５２ （ｄ， Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３９１．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５１０】

実施例２１．Ｎ－（５－（（５－クロロチオフェン－２－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２１）の調製

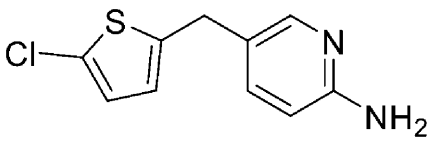
【化２８１】



【０５１１】

ステップ１：５－（（５－クロロチオフェン－２－イル）メチル）ピリジン－２－アミンの調製

【化２８２】



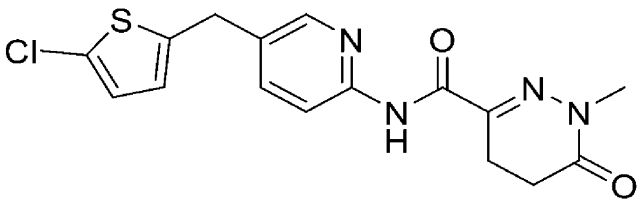
アセトニトリル（２４ｍＬ）及び水（６ｍＬ）中の２－クロロ－５－（クロロメチル）チオフェン（０．８３０ｇ、５ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（１．２１ｇ、５．５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．３８ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン（０．４０８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で２時間撹拌し、次いで、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝２／１）によって精製して、５－（（５－クロロチオフェン－２－イル）メチル）ピリジン－２－アミンを褐色固体として得た（０．６００ｇ、２．２４ｍｍｏｌ、４４．８％）。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２２５．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５１２】

ステップ２：Ｎ－（５－（（５－クロロチオフェン－２－イル）メチル）ピリジン－２－

イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２８３】

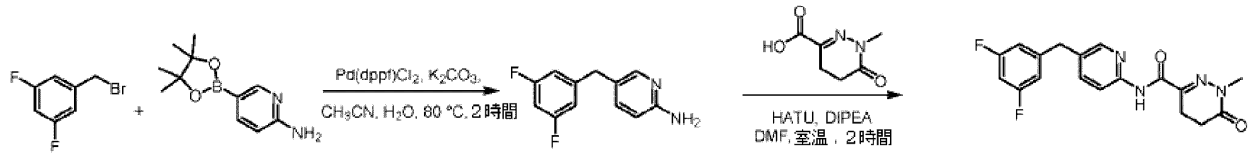


N，N－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１７３ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、５－（（５－クロロチオフェン－２－イル）メチル）ピリジン－２－アミン（０．１００ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３６５ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２４８ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１７時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ　ｐｒｅｐ　Ｃ１８　１０μｍ　ＯＢＤ　１９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）を介して精製して、Ｎ－（５－（（５－クロロチオフェン－２－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０７８７ｇ、０．２１８ｍｍｏｌ、３４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　９．７９　（ｓ，１Ｈ），　８．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．２　Ｈｚ，１Ｈ），　６．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　３．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　３．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．３６　（ｓ，　３Ｈ），　２．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６３．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５１３】

実施例２２．Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２２）の調製

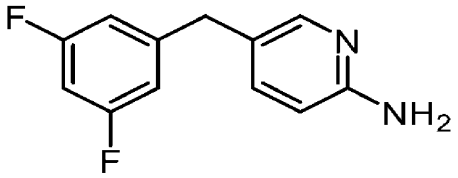
【化２８４】



【０５１４】

ステップ１：５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化２８５】

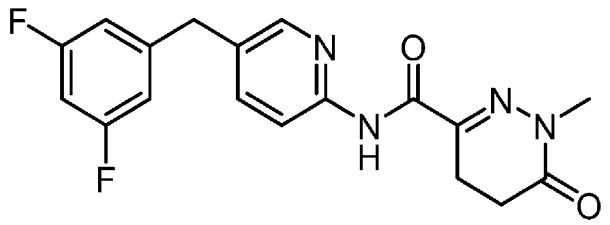


室温のアセトニトリル（２４ｍＬ）及び水（６ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－３，５－ジフルオロベンゼン（１．０ｇ、４．８３ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（１．２８ｇ、５．８ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．３３ｇ、９．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン（０．３９４ｇ、０．４８３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製することで、－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．７００ｇ、３．１９ｍｍｏｌ、６６％）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２１１．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５１５】

ステップ２：Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２８６】

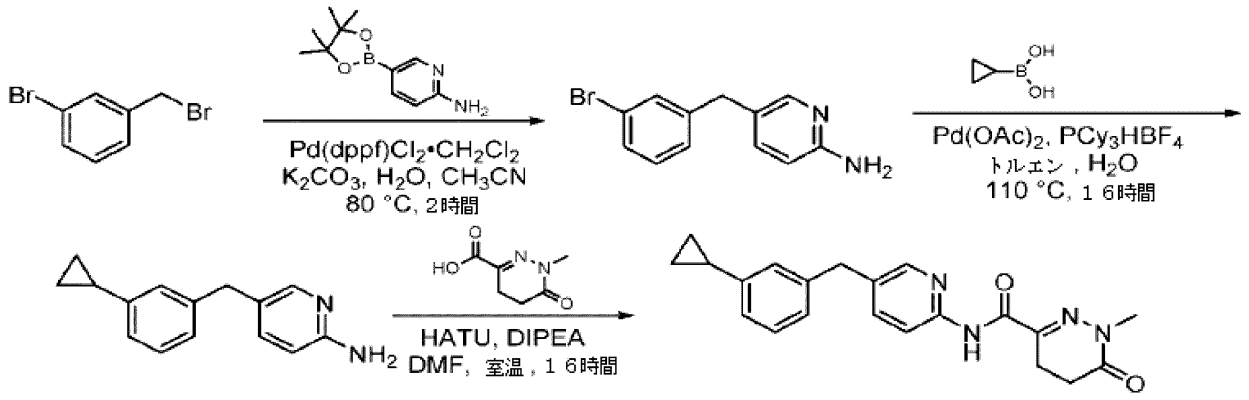


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１２５ｇ、０．８ｍｍｏｌ）、５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２１１ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．４５６ｇ、１．２ｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３１０ｇ、２．４ｍｍｏｌ）の溶液を室温で２時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．１２０ｇ、０．３３６ｍｍｏｌ、４２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ ９．７２ （ｓ， １Ｈ）， ８．３２ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０３ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７５ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．５， ２．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０８ － ７．０２ （ｍ， ３Ｈ）， ３．９７ （ｓ， ２Ｈ）， ３．３６ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８５ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．５２ （ｄ， Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５９．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５１６】

実施例２３．Ｎ－（５－（３－シクロプロピルベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２３）の調製

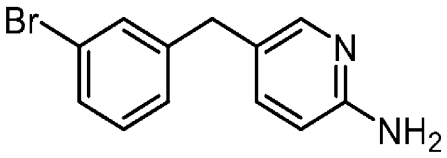
【化２８７】



【０５１７】

ステップ１：５－（３－ブロモベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化２８８】

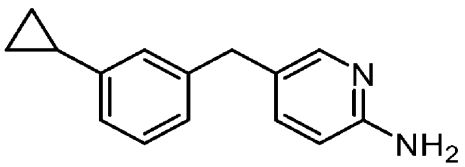


１－ブロモ－３－（ブロモメチル）ベンゼン（２．２ｇ、８．８７ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（２．２ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）・ジクロロメタン錯体（０．３６１ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２．４５ｇ、１７．７ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（８０ｍＬ）及び水（１６ｍＬ）の混合物を、窒素下、８０℃で２時間撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、化合物５－（３－ブロモベンジル）ピリジン－２－アミン（１．６ｇ、６．１０ｍｍｏｌ、６８．８％）を薄黄色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２６３．０／２６５．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５１８】

ステップ２：５－（３－シクロプロピルベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化２８９】



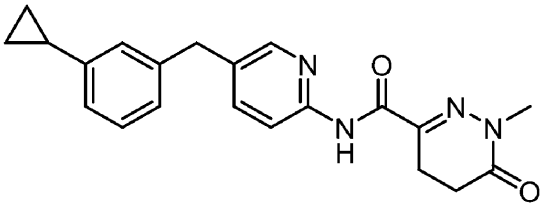
トルエン（６０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）中の５－（３－ブロモベンジル）ピリジン－２－アミン（０．８００ｇ、３．０５ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（０．７８７ｇ、９．１５ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．０６７ｇ、０．３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボラート（０．２２０ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（１．３ｇ、６．１ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下、１１０℃で１６時間撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／２）によって精製して、５－（３－シクロプロピルベンジル）ピリ

ジン－２－アミン（０．３５０ｇ、０．１５６ｍｍｏｌ、５１％）を灰色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２２５．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５１９】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－シクロプロピルベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２９０】

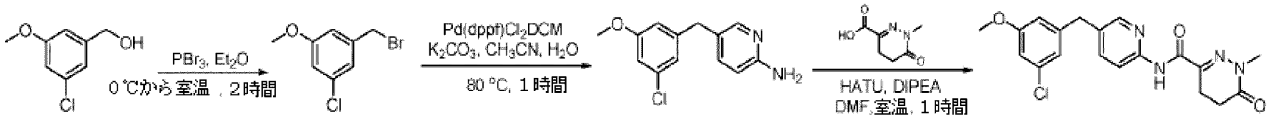


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．２０８ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、５－（３－シクロプロピルベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２９８ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．７６０ｇ、２．０ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５１６ｇ、３．９９ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）によって精製して、Ｎ－（５－（３－シクロプロピルベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１３４ｇ、０．３７１ｍｍｏｌ、２７．９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ． ９．６９ （ｓ， １Ｈ）， ８．２７ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６９ （ｄｄ， Ｊ ＝ ２．０， ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１６ （ｔ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９９ （ｍ， ２Ｈ）， ６．８８ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．８９ （ｓ， ２Ｈ）， ３．３６ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８５ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．５２ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．８９－１．８４ （ｍ， １Ｈ）， ０．９３－０．９０ （ｍ， ２Ｈ）， ０．６５－０．６２ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３６３．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５２０】

実施例２４．Ｎ－（５－（３－クロロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２４）の調製

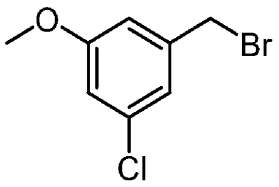
【化２９１】



【０５２１】

ステップ１：１－（ブロモメチル）－３－クロロ－５－メトキシベンゼンの調製

【化２９２】

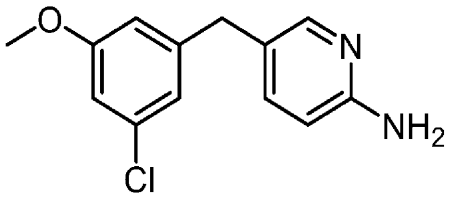


０℃のジエチルエーテル（２０ｍＬ）中の（３－クロロ－５－メトキシフェニル）メタノール（２．０ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）の溶液に、三臭化リン（０．５ｍＬ）を加えた。反応混合物を０℃で２時間撹拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）中に注ぎ入れ、酢酸エチル（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１－（ブロモメチル）－３－クロロ－５－メトキシベンゼン（２．１５ｇ、９．１６ｍｍｏｌ、７９％）を薄黄色の固体として得た。追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【０５２２】

ステップ２：５－（３－クロロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化２９３】

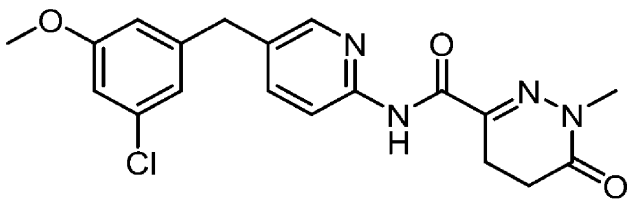


５－（３－クロロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミンの合成は、実施例２３と同様の手順に従い、５－（３－クロロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミン（１．１ｇ、４．４ｍｍｏｌ、７９％）をオレンジ色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５２３】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－クロロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化２９４】



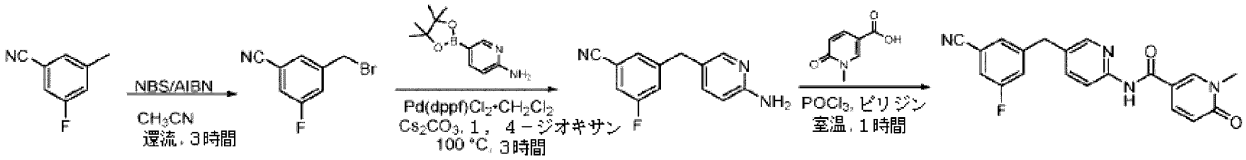
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の５－（３－クロロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミン（０．３００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１８８ｇ、１．２ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．６８４ｇ、１．８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４６５ｇ、３．６ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１時間撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れた。形成された沈殿物を濾過し、酢酸エチル（２５ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、Ｎ－（５－（３－クロロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０６３８ｇ、０．１６５ｍｍ

ｏｌ、１３．７％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ．　９．７２　（ｓ，　１Ｈ），　８．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　９．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．０，　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９０－６．８４　（ｍ，　３Ｈ），　３．９１　（ｓ，　２Ｈ），　３．７５　（ｓ，　３Ｈ），　３．３６　（ｓ，　３Ｈ），　２．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３８７．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５２４】

実施例２５．Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（２５）の調製

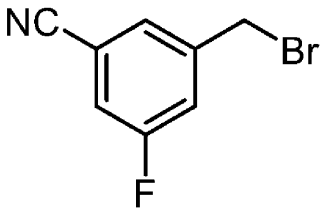
【化２９５】



【０５２５】

ステップ１：３－（ブロモメチル）－５－フルオロベンゾニトリルの調製

【化２９６】

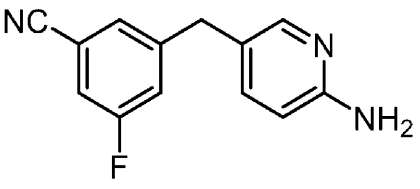


アセトニトリル（２０ｍＬ）中の３－フルオロ－５－メチルベンゾニトリル（２．０ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）、Ｎ－ブロモスクシンイミド（２．８５ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）、２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）（２４２ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の混合物を還流下で３時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）によって精製して、３－（ブロモメチル）－５－フルオロベンゾニトリル（１．５５ｇ、６．９６ｍｍｏｌ、４７％）を薄黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．５１　（ｓ，　１Ｈ），　７．４０　（ｄｔ，　Ｊ　＝　２．０，　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１．５，　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４５　（ｓ，　２Ｈ）．

【０５２６】

ステップ２：３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－フルオロベンゾニトリルの調製

【化２９７】



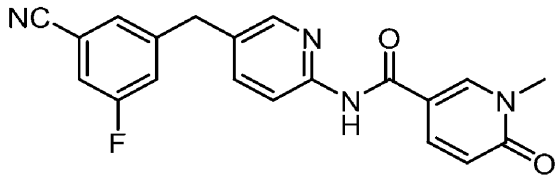
１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中の３－（ブロモメチル）－５－フルオロベンゾニトリル（１．０ｇ、４．６８ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２

－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（１．０３ｇ、４．６８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）・ジクロロメタン錯体（０．３８０ｇ、０．４６８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３．０４ｇ、９．３６ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で３時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－フルオロベンゾニトリル（０．７２０ｇ、３．１４ｍｍｏｌ、６７％）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２８．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５２７】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化２９８】

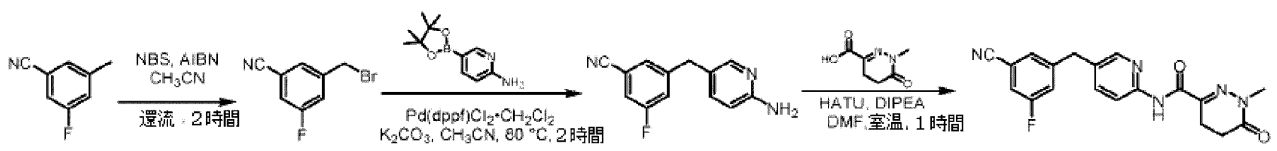


０℃のピリジン（１０ｍＬ）中の３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－フルオロベンゾニトリル（０．３５０ｇ、１．５４ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．１７０ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（Ｖ）（０．４ｍＬ）を滴下した。反応混合物を室温で２時間攪拌した。混合物を砕いた氷中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル中１０％メタノール）によって精製し、得られた固体をメタノール（４ｍＬ）で洗浄した。灰色固体（０．０７０ｇ）を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３カルボキサミド（０．０１９ｇ、０．０５２ｍｍｏｌ、３．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）δ．１０．５５（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝３．０，９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６８（ｍ、３Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５２８】

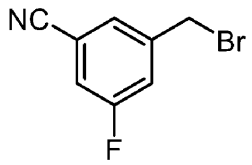
実施例２６．Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２６）の調製

【化２９９】



【０５２９】

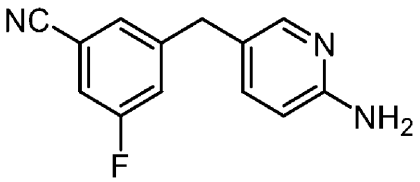
ステップ１：３－（ブロモメチル）－５－フルオロベンゾニトリルの調製
【化３００】



アセトニトリル（２０ｍＬ）中の３－フルオロ－５－メチルベンゾニトリル（２．０ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）、Ｎ－ブロモスクシンイミド（２．８５ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）、２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）（０．２４２ｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の混合物を還流下で３時間攪拌した。混合物を濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）によって精製して、３－（ブロモメチル）－５－フルオロベンゾニトリル（１．５５ｇ、６．９６ｍｍｏｌ、４７％）を薄黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ．　７．５１　（ｓ，　１Ｈ），　７．４０　（ｄｔ，　Ｊ　＝　２．０，　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１．５，　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４５　（ｓ，　２Ｈ）．

【０５３０】

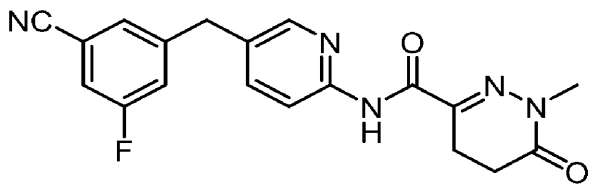
ステップ２：３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－フルオロベンゾニトリルの調製
【化３０１】



１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中の３－（ブロモメチル）－５－フルオロベンゾニトリル（１．０ｇ、４．６８ｍｍｏｌ）、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）ピリジン－２－アミン（１．０３ｇ、４．６８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）・ジクロロメタン錯体（０．３８０ｇ、０．４６８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３．０４ｇ、９．３６ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下、１００℃で３時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、化合物３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－フルオロベンゾニトリル（０．７２０ｇ、０．３１４ｍｍｏｌ、６７％）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２２８．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５３１】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化３０２】

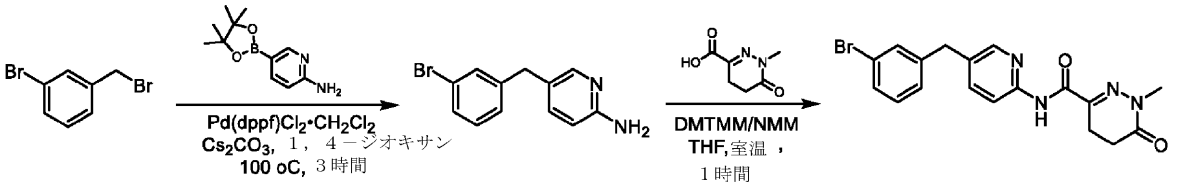


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．２１０ｇ、１．３４ｍｍｏｌ）、３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－フルオロベンゾニトリル（０．３００ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．７５０ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５１０ｇ、３．９５ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（８０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、１３０ｍｇの白色固体を得た。この試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０７５５ｇ、０．２０６ｍｍｏｌ、１３．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ． ９．７３ （ｓ， １Ｈ）， ８．３４ （ｄ， Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０４ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７７ （ｄｄ， Ｊ ＝ １．５， ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７１－６．６８ （ｍ、２Ｈ）， ７．５７ （ｄ， Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．０３ （ｓ， ２Ｈ）， ３．３５ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８５ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．５２ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３６６．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５３２】

実施例２７．Ｎ－（５－（３－ブロモベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２７）の調製

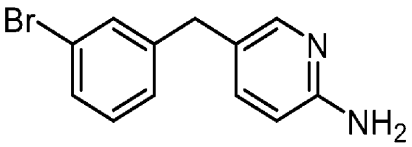
【化３０３】



【０５３３】

ステップ１：５－（３－ブロモベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化３０４】

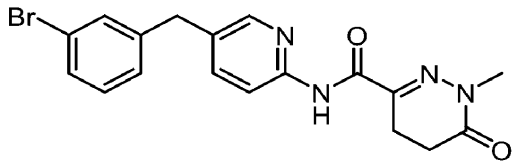


５－（３－ブロモベンジル）ピリジン－２－アミンの合成は、実施例２５と同様の手順に従った。化合物５－（３－ブロモベンジル）ピリジン－２－アミン（０．５００ｇ、１．９ｍｍｏｌ、３７％）が褐色の油として得られた。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２６３．０／２６５．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５３４】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－ブロモベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３０５】

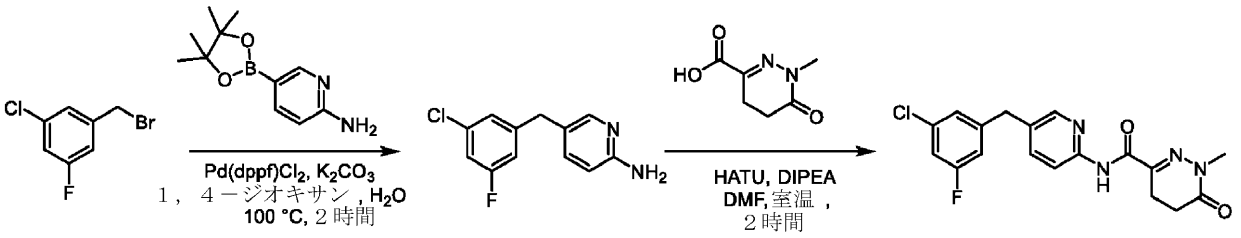


テトラヒドロフラン（８ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．２００ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）５－（３－ブロモベンジル）ピリジン－２－アミン（０．４００ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド（０．４４７ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）、４－メチルモルホリン（０．４６０ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製し、次いで、１００ｍｇを最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、Ｎ－（５－（３－ブロモベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０３４７ｇ、０．０８６ｍｍｏｌ、５．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ．９．７２　（ｓ，　１Ｈ），　８．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．０，　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４９　（ｓ，　１Ｈ），　７．４２－７．４０　（ｍ、１Ｈ），　７．２８－７．２７　（ｍ、２Ｈ），　３．９６　（ｓ，　２Ｈ），　３．３６　（ｓ，　３Ｈ），　２．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　４０１．０／４０３．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５３５】

実施例２８．Ｎ－（５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２８）の調製

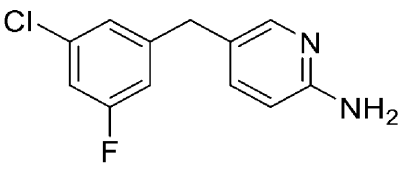
【化３０６】



【０５３６】

ステップ１：５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化３０７】



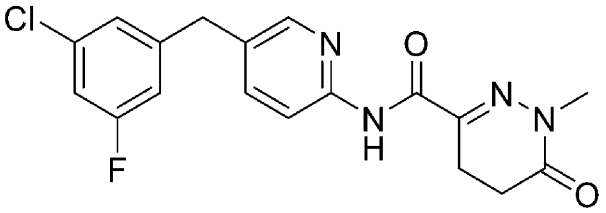
１，４－ジオキサン（７２ｍＬ）及び水（２４ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－３－ク

ロロ－５－フルオロベンゼン（３．０ｇ、１３．４ｍｍｏｌ）及び５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（３．５４ｇ、１６．１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３．７１ｇ、２６．８ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１．１０ｇ、１．３４ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を酢酸エチル（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、１００／０～６０／１００）によって精製して、５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（２．５ｇ、１０．６ｍｍｏｌ、７９％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３７．１［Ｍ＋Ｈ］＋：

【０５３７】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３０８】

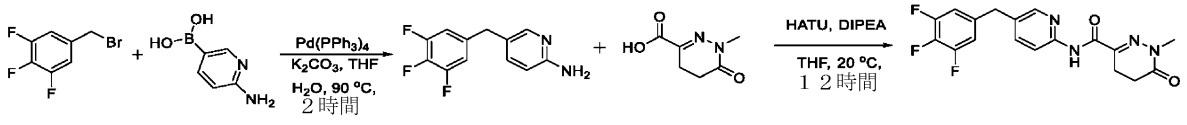


０℃のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）中の５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（２．３ｇ、９．７２ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（２．２８ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（７．３９ｇ、１９．４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５．０２ｇ、３８．９ｍｍｏｌ）を窒素下で滴下した。混合物を室温で２時間撹拌した後、水中に注ぎ入れ、濾過して、粗生成物を得た。粗製残渣をエタノール（２２０ｍＬ）から再結晶させて、Ｎ－（５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２．２ｇ、５．９３ｍｍｏｌ、６１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）δ ９．７３（ｓ，１Ｈ），８．３６－８．３３（ｍ、１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，$Ｊ_{1}$＝２．４ Ｈｚ，$Ｊ_{2}$＝８．５ Ｈｚ １Ｈ），７．２４－７．２８（ｍ、２Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．５４－２．５１（ｍ、２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

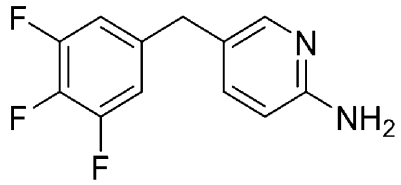
【０５３８】

実施例２９．１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２９）の調製

【化３０９】

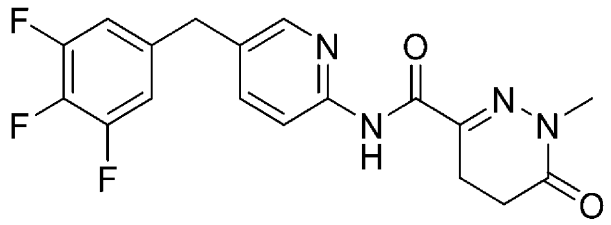


【０５３９】
ステップ１：５－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製
【化３１０】



テトラヒドロフラン（１２ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中の５－（ブロモメチル）－１，２，３－トリフルオロベンゼン（１．０ｇ、４．４７ｍｍｏｌ）、６－アミノピリジン－３－イルボロン酸（０．６１７ｇ、４．４７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．２３ｇ、８．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．５１６ｇ、０．４４７ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を９０℃まで加熱し、２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を１Ｎ塩化水素でｐＨ＝１～３に酸性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ＝８～１０に調整し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色の油として得た（０．３００ｇ、粗製物）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５４０】
ステップ２：１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化３１１】



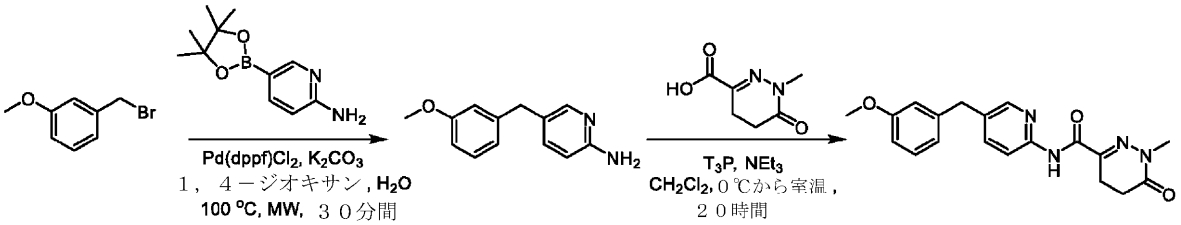
２０℃のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２４８ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３６６ｇ、０．９６２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１５３ｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を２０℃で１６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．１２６ｇ、０．３３３ｍｍｏｌ、５２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ ９．７５（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．７７（ｍ、１Ｈ），７．２６－７．

３０（ｍ、２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７７．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５４１】

実施例３０．Ｎ－（５－（３－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（３０）の調製

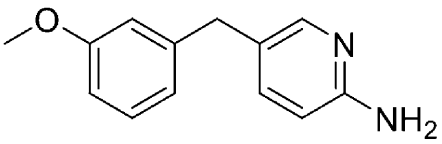
【化３１２】



【０５４２】

ステップ１：５－（３－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化３１３】

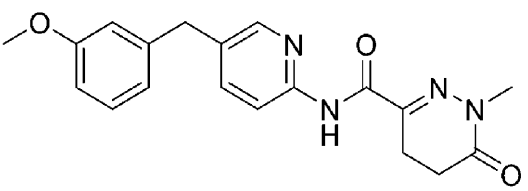


１，４－ジオキサン（９ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－３－メトキシベンゼン（０．３６２ｇ、１．８ｍｍｏｌ）及び５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．４８０ｇ、２．１６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．４９８ｇ、３．６ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１３２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物をマイクロ波中１００℃で３０分間撹拌した。反応が完了したら、水（５０ｍＬ）を加え、混合物を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（石油エーテル／酢酸エチル、１／１～０／１）によって精製して、５－（３－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２８５ｇ、１．３３ｍｍｏｌ、７４％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５４３】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３１４】



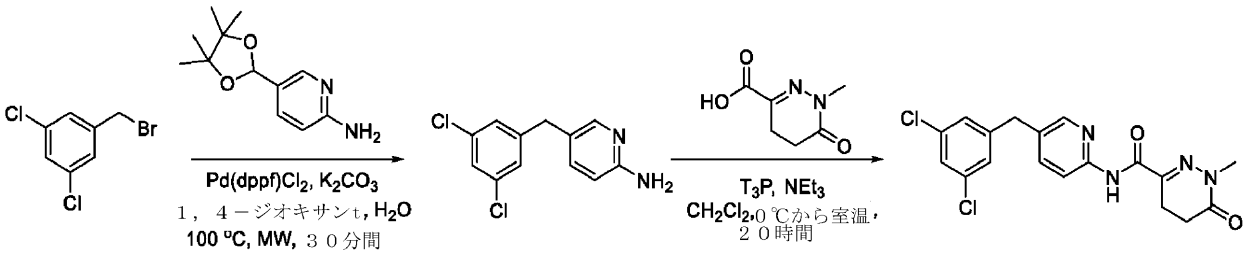
０℃のジクロロメタン（３０ｍＬ）中の５－（３－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミン（０．０８６ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０６３ｇ、０．４ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．４０４ｇ、４ｍｍｏｌ）の溶液に、プロピルホスホン酸無水物（１．２７

ｇ、２ｍｍｏｌ）を窒素下でゆっくり加えた。反応物をジクロロメタン（５０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール中７Ｎアンモニア＝３０／１）によって精製して、Ｎ－（５－（３－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０８５７ｇ、０．２４４ｍｍｏｌ、６１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６） δ ９．７０ （ｓ，１Ｈ），８．２８－８．２９ （ｍ、１Ｈ），８．０２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１ （ｄｄ，$Ｊ_{1}$ ＝ ２．０ Ｈｚ，$Ｊ_{2}$ ＝ ８．４ Ｈｚ １Ｈ），７．２２ （ｔ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．７６－６．８４ （ｍ、３Ｈ），３．９１ （ｓ，２Ｈ），３．７３ （ｓ，３Ｈ），３．３６ （ｓ，３Ｈ），２．８５ （ｔ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．５０－２．５５ （ｍ、２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５３．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５４４】

実施例３１．Ｎ－（５－（３－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（３１）の調製

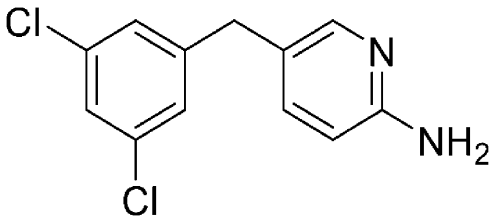
【化３１５】



【０５４５】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド ５－（３，５－ジクロロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化３１６】



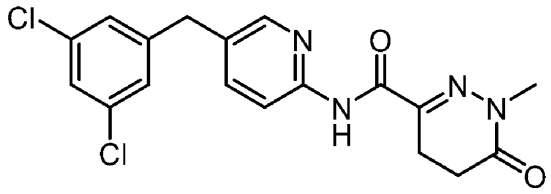
１，４－ジオキサン（９ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－３，５－ジクロロベンゼン（０．４８０ｇ、２．０ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．５３４ｇ、２．４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．５５３ｇ、４．０ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．１４７ｇ、０．２ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物をマイクロ波中１００℃で０．５時間攪拌した。水（５０ｍＬ）を加え、混合物を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル、１／１～１／２）によって精製することで、Ｎ－（５－（３－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド ５－（３，５－ジクロ

ロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．４５８ｇ、１．８ｍｍｏｌ、９０％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２５３．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５４６】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３１７】

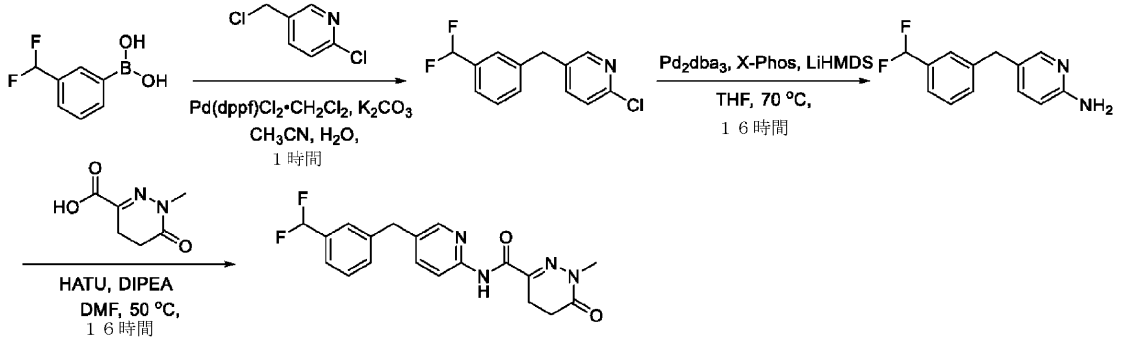


０℃のジクロロメタン（１５ｍＬ）中の５－（３，５－ジクロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．０７６ｇ、０．３ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０４７ｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．３０３ｇ、３ｍｍｏｌ）の溶液に、プロピルホスホン酸無水物（０．９５５ｇ、１．５ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応物をジクロロメタン（５０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール中７Ｎアンモニア＝３０／１）によって精製することで、Ｎ－（５－（３－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．０５４７ｇ、０．１４１ｍｍｏｌ、４７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ ９．７３ （ｓ， １Ｈ），８．３３ （ｓ， １Ｈ），８．０４ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．７６ （ｄｄ，Ｊ$_{1}$ ＝ １．６ Ｈｚ，Ｊ$_{2}$ ＝ ８．４ Ｈｚ， １Ｈ），７．４６ （ｓ， １Ｈ），７．３８ （ｓ， ２Ｈ），３．９７ （ｓ， ２Ｈ），３．３６ （ｓ， ３Ｈ），２．８５ （ｔ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ， ２Ｈ），２．５１－２．５５ （ｍ、２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３９０．９ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５４７】

実施例３２．Ｎ－（５－（３－（ジフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（３２）の調製

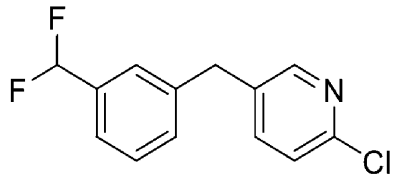
【化３１８】



【０５４８】

ステップ１：２－クロロ－５－（３－（ジフルオロメチル）ベンジル）ピリジンの調製

【化３１９】

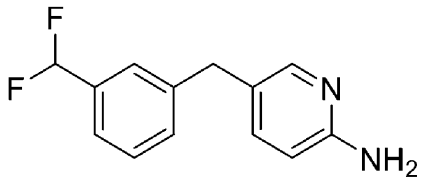


アセトニトリル（７０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中の（３－（ジフルオロメチル）フェニル）ボロン酸（０．４０５ｇ、２．５ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－５－（クロロメチル）ピリジン（０．４３０ｇ、２．５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．６９１ｇ、５ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン（０．２０４ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。混合物を５０℃で１時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、水（５０ｍＬ）を加えた。水層を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１２／１）によって精製して、２－クロロ－５－（３－（ジフルオロメチル）ベンジル）ピリジン（０．３９７ｇ、１．４５ｍｍｏｌ、５８％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５４９】

ステップ２：５－（３－（ジフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化３２０】

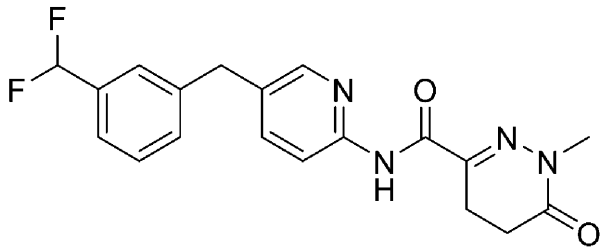


テトラヒドロフラン（４０ｍＬ）中の２－クロロ－５－（３－（ジフルオロメチル）ベンジル）ピリジン（０．３１９ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．１１５ｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）及びＸ－Ｐｈｏｓ（０．１２０ｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）を順に加え、続いて、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（３．８ｍＬ、３．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応容器を７０℃まで加熱し、１時間攪拌した後、水でクエンチし、ジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール中アンモニア（７Ｎ）＝４０／１）によって精製して、５－（３－（ジフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－アミン（０．４１０ｇ、０．７８１ｍｍｏｌ、６２％）を黄色の油として得た。（ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）２３５．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５５０】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－（ジフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３２１】

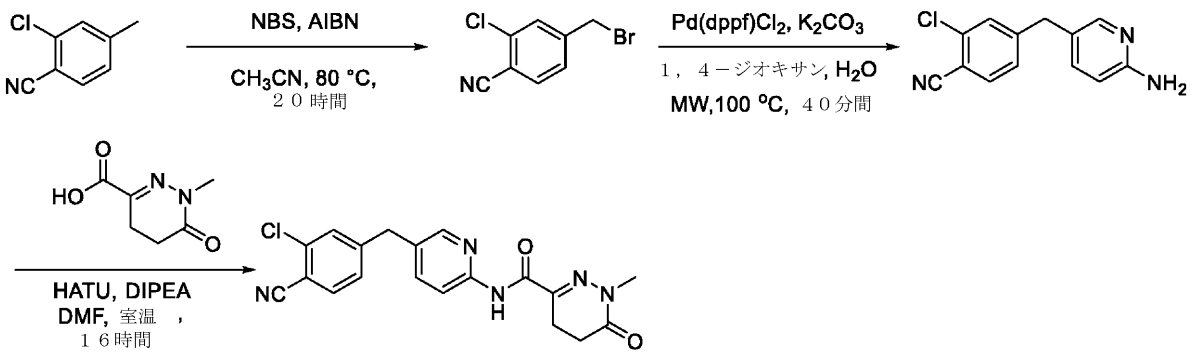


室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１２５ｇ、０．８ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．２２８ｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１５５ｇ、１．２ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。混合物を室温で３０分間撹拌した後、５－（３－（ジフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１８８ｇ、０．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－（ジフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．１０２ｇ、０．２２ｍｍｏｌ、５５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）δ ９．７３（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．０Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝７Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．４７（ｍ、４Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝５６Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．３６２（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５１－２．５４（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５５１】

実施例３３．Ｎ－（５－（３－クロロ－４－シアノベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（３３）の調製

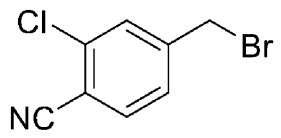
【化３２２】



【０５５２】

ステップ１：４－（ブロモメチル）－２－クロロベンゾニトリルの調製

【化３２３】

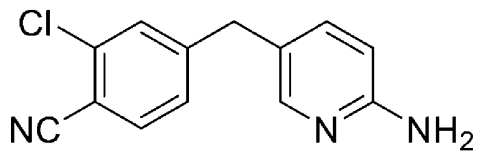


アセトニトリル（７０ｍＬ）中の２－クロロ－４－メチルベンゾニトリル（１．０６ｇ、７ｍｍｏｌ）及びＮ－ブロモスクシンイミド（１．３７ｇ、７．７ｍｍｏｌ）の溶液に、２，２－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル（０．２３０ｇ、１．４ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。混合物を８０℃で２０時間撹拌した。反応混合物を濾過し、酢酸エチル（８０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮し、得られた粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）によって精製して、４－（ブロモメチル）－２－クロロベンゾニトリルを薄黄色の固体として得た（０．６６１ｇ、２．８７ｍｍｏｌ、４１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ７．６７－７．６９ （ｍ， １Ｈ）， ７．５７－７．５８ （ｍ， １Ｈ）， ７．４１ （ｄｄ， J_1 ＝ １．５ Ｈｚ， J_2 ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．４５４ （ｓ， ２Ｈ）．

【０５５３】

ステップ２：４－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－２－クロロベンゾニトリルの調製

【化３２４】

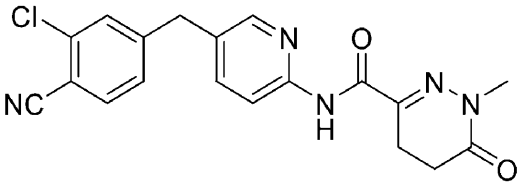


１，４－ジオキサン（９ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－２－クロロベンゾニトリル（０．４６１ｇ、２ｍｍｏｌ）及び５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．５３４ｇ、２．４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．５６３ｇ、４ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．１４７ｇ、０．２ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物をマイクロ波中１００℃で４０分間撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）で希釈し、水層を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル、１：１～０：１）によって精製して、４－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－２－クロロベンゾニトリルを黄色固体として得た（０．２６３ｇ、１．０８ｍｍｏｌ、５４％）。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）ｍ／ｚ： ２４４．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５５４】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－クロロ－４－シアノベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３２５】

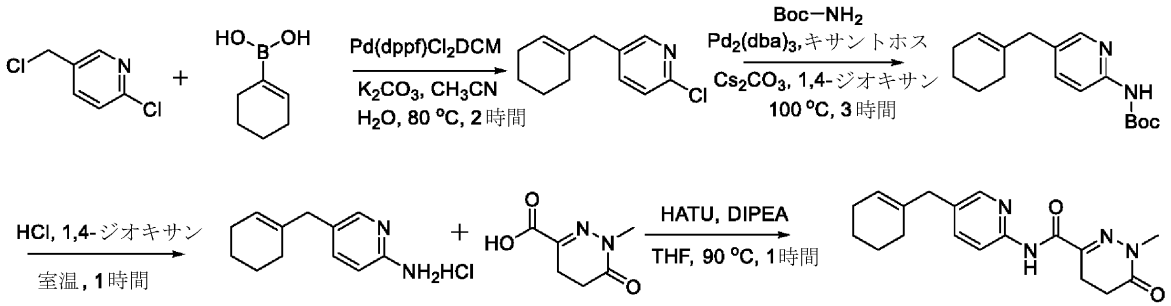


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０５２ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．１７１ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１６ｇ、０．９ｍｍｏｌ）を、窒素下、室温で加えた。混合物を室温で３０分間撹拌した後、４－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－２－クロロベンゾニトリル（０．０７３ｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈し、ブライン（４０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール中アンモニア（７Ｎ）＝４０／１）によって精製して、Ｎ－（５－（３－クロロ－４－シアノベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．０７３６ｇ、０．１０６ｍｍｏｌ、３２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ ９．７５ （ｓ， １Ｈ）， ８．３４ （ｄ， Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０４ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７６ （ｄｄ， Ｊ$_{1}$ ＝ ２．０ Ｈｚ， Ｊ$_{2}$ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７２ （ｓ， １Ｈ）， ７．４６ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．０７ （ｓ， ２Ｈ）， ３．３６ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８５ （ｔ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．５１－２．５４ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３８２．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５５５】

実施例３４．Ｎ－（５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（３４）の調製

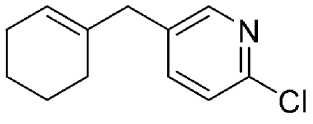
【化３２６】



【０５５６】

ステップ１：２－クロロ－５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジンの調製

【化３２７】



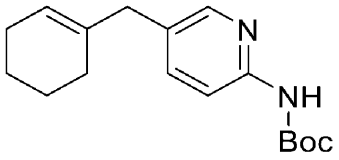
水（３０ｍＬ）及びアセトニトリル（１２０ｍＬ）中の２－クロロ－５－（クロロメチル）ピリジン（６．３８ｇ、３９．６５ｍｍｏｌ）、シクロヘキセニルボロン酸（５ｇ、３９．６５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１１ｇ、７９．３ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン付加物（３．２３ｇ、３．９７ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を５０℃まで加熱し、１時間撹拌した後、揮発性物質を減圧下で除去した。水層をジクロロメタン（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し

、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）によって精製して、２－クロロ－５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン（５．３ｇ、２５．６ｍｍｏｌ、６５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）ｍ／ｚ： ２０８．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５５７】

ステップ２：５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化３２８】

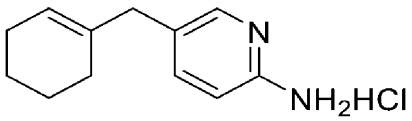


１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－クロロ－５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン（０．９ｇ、４．３５ｍｍｏｌ）、カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０９ｍｇ、４．３５ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（３７７ｍｇ、０．６５３ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（２．８３ｇ、８．７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（４０１ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を１００℃まで加熱し、３時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）によって精製して、５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．６ｇ、２．０８ｍｍｏｌ、４８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ：２８９．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５５８】

ステップ３：５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－２－塩化アンモニウムの調製

【化３２９】

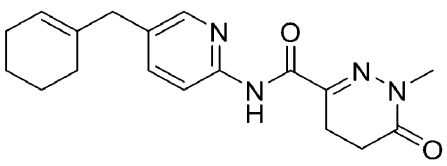


塩酸／１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．３ｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の溶液を６０℃まで加熱し、１時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、塩酸塩である５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－２－アミン（０．２ｇ、０．９ｍｍｏｌ、８６％、粗製物）を白色固体として得、これを、精製することなく、次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １８９．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５５９】

ステップ４：Ｎ－（５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３３０】



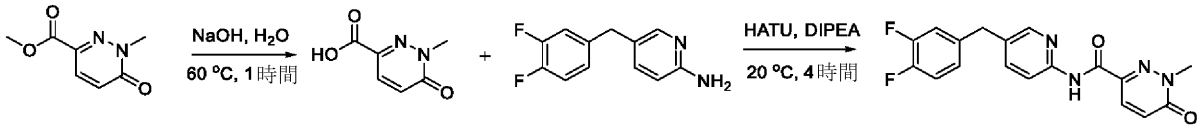
２０℃のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（１００ｍｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）及びジイ

ソプロピルエチルアミン（２４９ｍｇ、１．９２３ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（３６６ｍｇ、０．９６２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－２－塩化アンモニウム（１４４ｍｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応溶液を９０℃まで加熱し、１時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、Ｎ－（５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１３．６ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ、６％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）δ ９．７０（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｑ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｓ，１Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），３．２１（ｓ，２Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，２Ｈ），２．５３－２．５５（ｍ，２Ｈ），１．９７（ｓ，２Ｈ），１．８２（ｓ，２Ｈ），１．４８－１．５４（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５６０】

実施例３５．Ｎ－（５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（３５）の調製

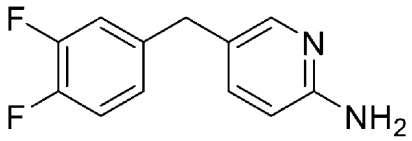
【化３３１】



【０５６１】

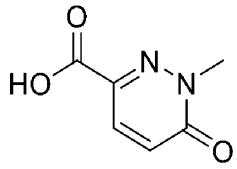
ステップ１：５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化３３２】

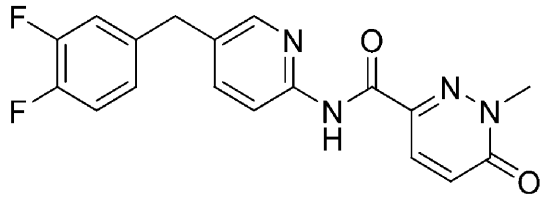


テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－１，２－ジフルオロベンゼン（２．０ｇ、９．７１ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（２．１４ｇ、９．７１ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２．７ｇ、１９．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１．１２ｇ、０．９７１ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を９０℃まで加熱し、２時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、水層を約１Ｎ塩酸でｐＨ＝１に調整した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ｐＨ＝８～１０に調整した。水層をジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）によって精製して、５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミンを黄色の油として得た（８００ｍｇ、３．６４ｍｍｏｌ、３７％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２１．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５６２】
ステップ２：１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸の調製
【化３３３】

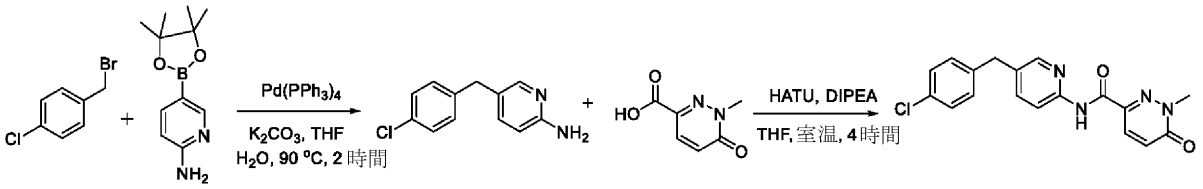


水（３ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．１５０ｇ、０．８９２ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（７１ｍｇ、１．７８５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃まで加熱し、１時間撹拌した。反応溶液を１Ｎ塩酸で処理してｐＨ値を３～５に調整した後、全ての揮発性物質を除去して、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸を白色固体として得た（１１０ｍｇ、粗製物）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１５５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０５６３】
ステップ３：Ｎ－（５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化３３４】



２０℃のテトラヒドロフラン（４ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（１００ｍｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（２５２ｍｇ、１．９４７ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（３７０ｍｇ、０．９７４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（１４３ｍｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応溶液を２０℃で４時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）によって精製して、Ｎ－（５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１３０．３ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、５５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，トリフルオロ酢酸－ｄ）δ ８．７５－８．８４（ｍ，３Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．５２（ｍ，２Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），４．５４（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０５６４】
実施例３６．Ｎ－（５－（４－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（３６）の調製

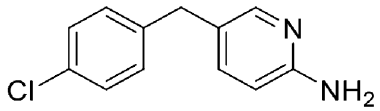
【化３３５】



【０５６５】

ステップ１：５－（４－クロロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化３３６】

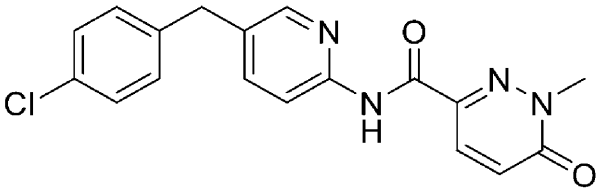


テトラヒドロフラン（１２ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－４－クロロベンゼン（１．０ｇ、４．９０ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（１．０８ｇ、４．９０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．３５ｇ、９．８０ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．５６６ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を９０℃まで加熱し、２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、水相を１Ｎ塩化水素でｐＨ＝１～３に酸性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ＝８～１０に調整し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、５－（４－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．５５ｇ、２．５２ｍｍｏｌ、５１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５６６】

ステップ２：Ｎ－（６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－イル）－６－オキソ－１－プロピル－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３３７】



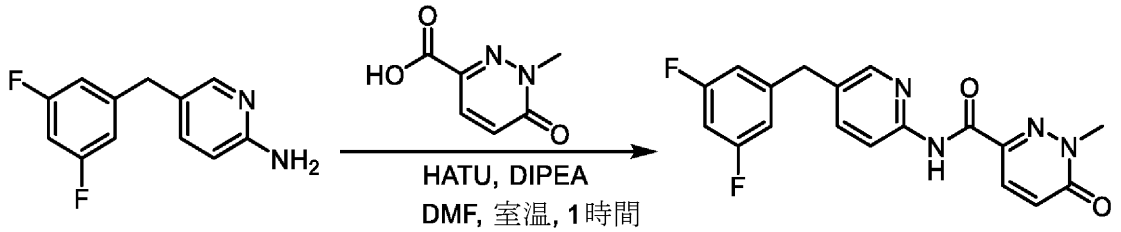
２０℃のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．１６８ｇ、１．２９８ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（３７０ｍｇ、０．９７４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（４－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１４２ｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応溶液を２０℃で４時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；

移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（４－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（９４．２ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、４１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．１１　（ｓ，　１Ｈ），　８．３１　（ｓ，　１Ｈ），　８．０７－８．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９３－７．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１－７．７３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８－７．３７　（ｍ，　４Ｈ），　７．０６－７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９６　（ｓ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５５．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５６７】

実施例３７．Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（３７）の調製

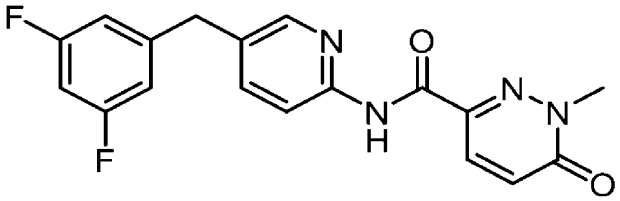
【化３３８】



【０５６８】

ステップ１：Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３３９】

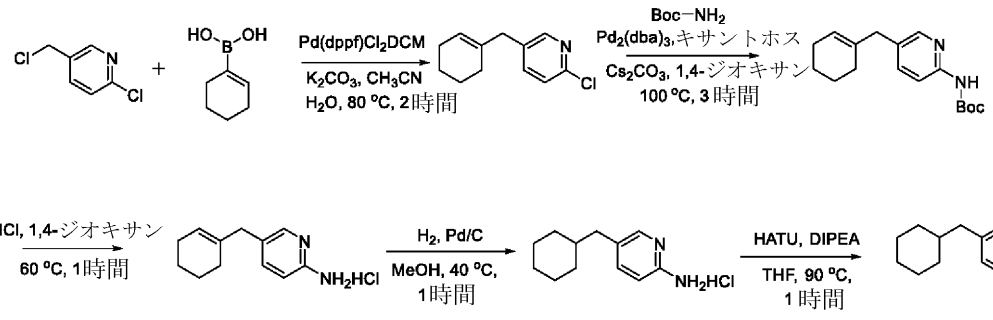


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中の５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（２００ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（１３９ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）、２－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（５１３ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３４９ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れた。形成された沈殿物を濾過によって回収し、得られた固体をメタノール（２０ｍＬ）で洗浄して、Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１３４ｇ、０．３８ｍｍｏｌ、４２％）を灰色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．１２　（ｓ，　１Ｈ），　８．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９３　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．５，　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８－７．０２　（ｍ，　４Ｈ），　３．９７　（ｓ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５７．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５６９】

実施例３８．Ｎ－（５－（シクロヘキシルメチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（３８）の調製

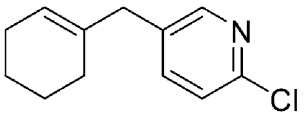
【化３４０】



【０５７０】

ステップ１：２－クロロ－５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジンの調製

【化３４１】

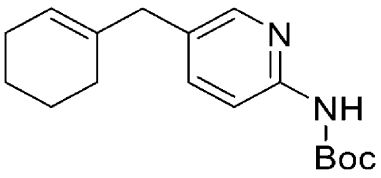


水（３０ｍＬ）及びアセトニトリル（１２０ｍＬ）中の２－クロロ－５－（クロロメチル）ピリジン（６．３８ｇ、３９．７ｍｍｏｌ）、シクロヘキセニルボロン酸（５ｇ、３９．７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１１ｇ、７９．３ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン付加物（３．２３ｇ、３．９７ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を５０℃まで加熱し、１時間撹拌した後、揮発性物質を減圧下で除去した。水層をジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）によって精製して、２－クロロ－５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン（５．３ｇ、２５．６ｍｍｏｌ、６５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０８．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５７１】

ステップ２：５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化３４２】



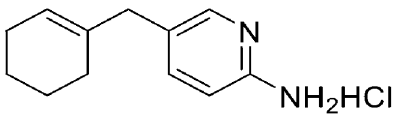
１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）中の２－クロロ－５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン（５．２ｇ、２５．１ｍｍｏｌ）、カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．９４ｇ、２５．１ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（２．２ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１６．４ｇ、５０．２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（２．３ｇ、２．５１ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を１００℃まで加熱し、３時間撹拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）によって精製して、５－（シクロ

ヘキセニルメチル）ピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．４ｇ、８．３２ｍｍｏｌ、３３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２８９．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５７２】

ステップ３：５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－２－塩化アンモニウムの調製

【化３４３】

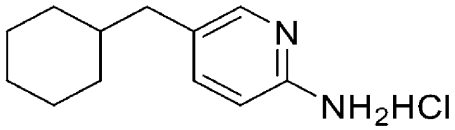


塩酸／１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．４ｇ、８．３２ｍｍｏｌ）の溶液を６０℃まで加熱し、１時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－２－塩化アンモニウム（１．５ｇ、６．６９ｍｍｏｌ、８０％、粗製物）を白色固体として得、これを、更に精製することなく、次のステップに使用した。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１８９．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５７３】

ステップ４：５－（シクロヘキシルメチル）ピリジン－２－塩化アンモニウムの調製

【化３４４】

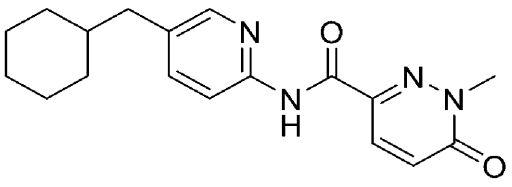


メタノール（１０ｍＬ）中の５－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－２－塩化アンモニウム（１．５ｇ、６．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、パラジウム活性炭素（４５０ｍｇ）を窒素下で加えた。反応混合物を、水素下、４０℃まで加熱し、１２時間撹拌した。固体を濾去し、濾液を濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、塩酸塩である５－（シクロヘキシルメチル）ピリジン－２－アミン（０．４００ｇ、１．７７ｍｍｏｌ、２６％、粗製物）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１９１．３　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５７４】

ステップ５：Ｎ－（５－（シクロヘキシルメチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３４５】



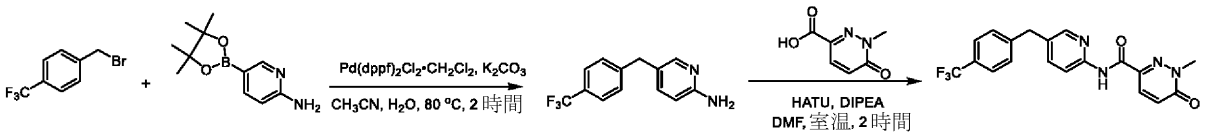
２０℃のテトラヒドロフラン（４ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（６９ｍｇ、０．４４６ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（１７３ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（２５４ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（シクロヘキシルメチル

）ピリジン－２－塩化アンモニウム（１００ｍｇ、０．４４６ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応溶液を９０℃まで加熱し、１時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、Ｎ－（５－（シクロヘキシルメチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（３５．８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、２５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ １０．０８ （ｓ，１Ｈ），８．１８ （ｄ，Ｊ ＝ ４．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８ （ｑ，Ｊ ＝ ４．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．０８ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．７９ （ｓ，３Ｈ），２．４６－２．４８ （ｍ，２Ｈ），１．５９－１．６７ （ｍ，５Ｈ），１．４８－１．５１ （ｍ，１Ｈ），１．１０－１．２３ （ｍ，３Ｈ），０．８８－０．９７ （ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３２７．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５７５】

実施例３９．１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（３９）の調製

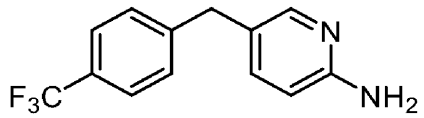
【化３４６】



【０５７６】

ステップ１：５－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化３４７】

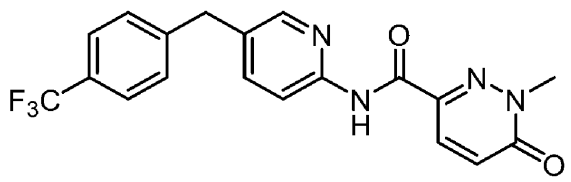


アセトニトリル（３２ｍＬ）及び水（８ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－４－（トリフルオロメチル）ベンゼン（１．６ｇ、６．７ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（１．７７ｇ、８ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．８５ｇ、１３．４ｍｍｏｌ）の溶液に、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（０．１４７ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝１００／１）によって精製して、５－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－アミン（１．２ｇ、４．８ｍｍｏｌ、７１％）を色の付いた油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２５３．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５７７】

ステップ２：１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３４８】

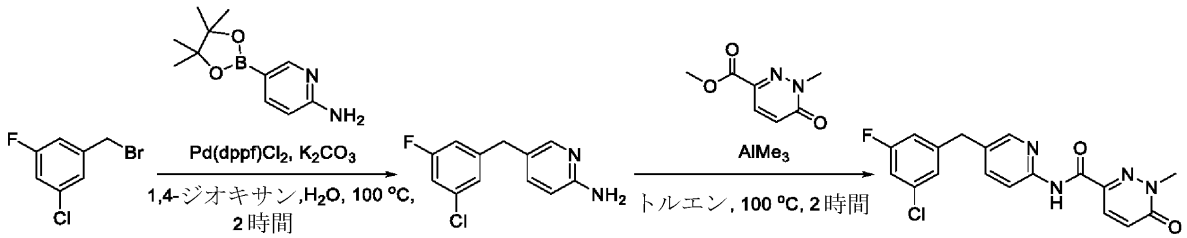


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．５ｍＬ）中の５－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１９４ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１５４ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、２－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（０．３６５ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）及びエチルジイソプロピルアミン（０．２４８ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液を室温で２時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）によって精製して、１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０９１２ｇ、０．２４ｍｍｏｌ、３７．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．１５　（ｓ，　１Ｈ），　８．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０７　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３８９．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５７８】

実施例４０．Ｎ－（５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（４０）の調製

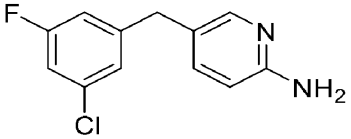
【化３４９】



【０５７９】

ステップ１：５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化３５０】



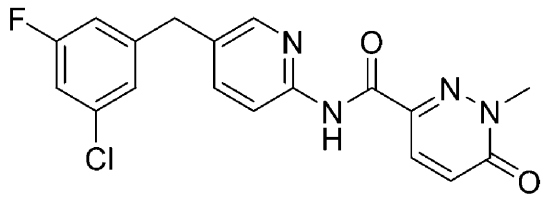
１，４－ジオキサン（４５ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－３－クロロ－５－フルオロベンゼン（２．２３ｇ、１０ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テ

トラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（２．６７ｇ、１２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２．７６ｇ、２０ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．７３２ｇ、１．０ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。揮発性物質を濃縮し、水（５０ｍＬ）を加えた。水層を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル、１：１～０：１）によって精製して、５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（１．９ｇ、８．１ｍｍｏｌ、８１％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５８０】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３５１】

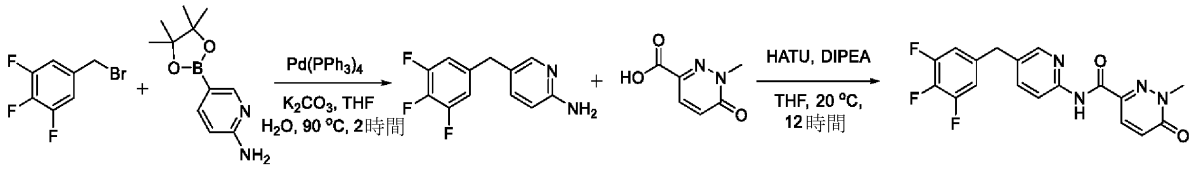


室温のトルエン（５ｍＬ）中の５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２８５ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．６ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、トルエン（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．１６８ｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を１００℃まで加熱し、２時間撹拌した。反応混合物をメタノール及び２Ｎ塩酸水溶液でクエンチした。揮発性物質を圧力下で除去し、水（２０ｍＬ）を加えた。水層をジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、Ｎ－（５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１５１ｇ、０．４１ｍｍｏｌ、４１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）δ １０．１３（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，J_1＝２．０ Ｈｚ，J_2＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５８１】

実施例４１．１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（４１）の調製

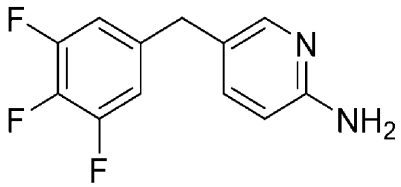
【化３５２】



【０５８２】

ステップ１：５－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化３５３】

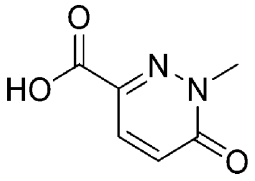


窒素下のテトラヒドロフラン（１６ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中の５－（ブロモメチル）－１，２，３－トリフルオロベンゼン（１．０ｇ、４．４７ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．９８３ｇ、４．４７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．２３ｇ、８．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．５１６ｇ、０．４４７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を９０℃まで加熱し、２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を１Ｎ塩化水素でｐＨ＝１～３に酸性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ＝８～１０に調整し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．７５０ｇ、粗製物）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．更に精製することなく、次のステップに使用した。

【０５８３】

ステップ２：１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸の調製

【化３５４】

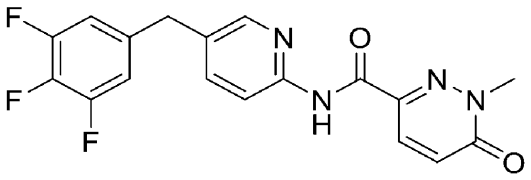


水（２ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．２００ｇ、１．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（０．０９５ｇ、２．３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を６０℃まで加熱し、１時間撹拌した。水層を１Ｎ塩化水素水溶液でｐＨ＝３～５に調整した。混合溶液を濃縮乾固させて、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸を白色固体として得た（０．１３０ｇ、粗製物）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１５５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５８４】

ステップ３：１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３５５】

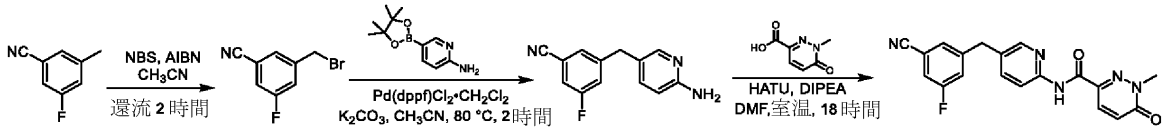


２０℃のテトラヒドロフラン（４ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２５２ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３７０ｇ、０．９７４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２０分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１５４ｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。溶液を２０℃で１６時間攪拌し、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．０６４ｇ、０．１６９ｍｍｏｌ、２６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．１３　（ｓ，　１Ｈ），　８．３５　（ｓ，　１Ｈ），　８．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７６－７．７９　（ｍ，　１Ｈ），　７．２７－７．３１　（ｍ，　２Ｈ），　７．０６－７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　１２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９６　（ｓ，　２Ｈ），　３．７９　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３７５．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５８５】

実施例４２．Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（４２）の調製

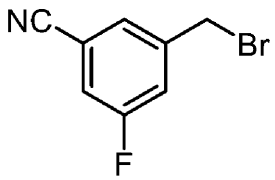
【化３５６】



【０５８６】

ステップ１：３－（ブロモメチル）－５－フルオロベンゾニトリルの調製

【化３５７】



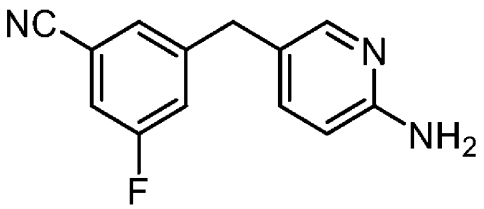
３－（ブロモメチル）－５－フルオロベンゾニトリルの合成は、実施例２５と同様の手順に従った。化合物３－（ブロモメチル）－５－フルオロベンゾニトリル（１７．０ｇ、７

９．４ｍｍｏｌ、１０７％）が無色の油として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．５１　（ｓ，　１Ｈ），　７．３８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　２．５，　１１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１．５，　１０．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４５　（ｓ，　２Ｈ）．

【０５８７】

ステップ２：３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－フルオロベンゾニトリルの調製

【化３５８】

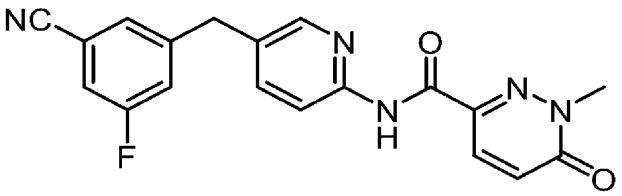


３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－フルオロベンゾニトリルの合成は、実施例２３と同様の手順に従った。化合物３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－フルオロベンゾニトリル（０．８００ｇ、３．５０ｍｍｏｌ、５０％）が薄黄色の油として得られた。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２２８．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５８８】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化３５９】

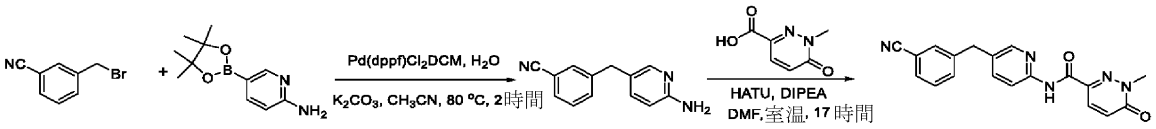


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．２０３ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－フルオロベンゾニトリル（０．３００ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．７５２ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５１１ｇ、３．９６ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れた。形成された沈殿物を濾過によって回収し、メタノール（２５ｍＬ）で洗浄して、Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１９８ｇ、０．５４５ｍｍｏｌ、４１％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　トリフルオロ酢酸－ｄ）　δ．　８．９１－８．８８　（ｍ，　２Ｈ），　８．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　４．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９９－７．９４　（ｍ，　３Ｈ），　７．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８０　（ｓ，　２Ｈ），　４．５７　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６４．０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５８９】

実施例４３．Ｎ－（５－（３－シアノベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（４３）の調製

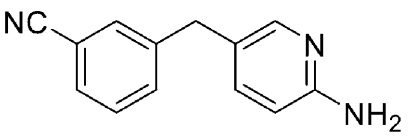
【化３６０】



【０５９０】

ステップ１：３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）ベンゾニトリルの調製

【化３６１】

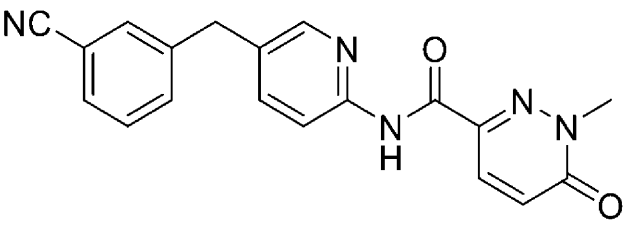


アセトニトリル（２４ｍＬ）及び水（６ｍＬ）中の３－（ブロモメチル）ベンゾニトリル（０．９８０ｇ、５ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（１．２１ｇ、５．５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．３８ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン（０．４０８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を８０℃で２時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、（ジクロロメタン：メタノール＝１３／１）によって精製して、３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）ベンゾニトリル（０．９００ｇ、４．３１ｍｍｏｌ、８６．１％）を褐色の液体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２１０．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５９１】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－シアノベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３６２】



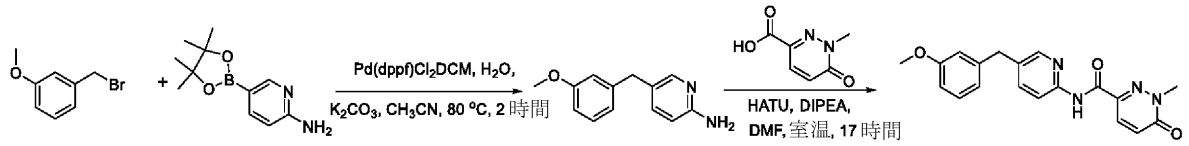
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）ベンゾニトリル（０．１６３ｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３７１ｇ、０．９７５ｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２５２ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１７時間攪拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－シアノベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０７３８ｇ、０．１７４ｍｍｏｌ、２６．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ６） δ １０．１０ （ｓ， １Ｈ）， ８．３６ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，

１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４６．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５９２】

実施例４４．Ｎ－（５－（３－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（４４）の調製

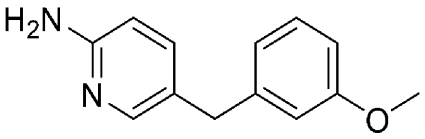
【化３６３】



【０５９３】

ステップ１：５－（３－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化３６４】

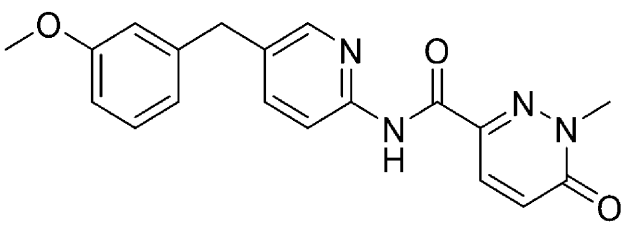


室温のアセトニトリル（２４ｍＬ）及び水（６ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－３－メトキシベンゼン（１．００ｇ、５．００ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（１．２１ｇ、５．５０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．３８ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン（０．４０８ｇ、０．５００ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、（ジクロロメタン／メタノール＝１３／１）によって精製して、５－（３－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミンを褐色液体として得た（０．７４０ｇ、３．４６ｍｍｏｌ、６９．２％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５９４】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３６５】



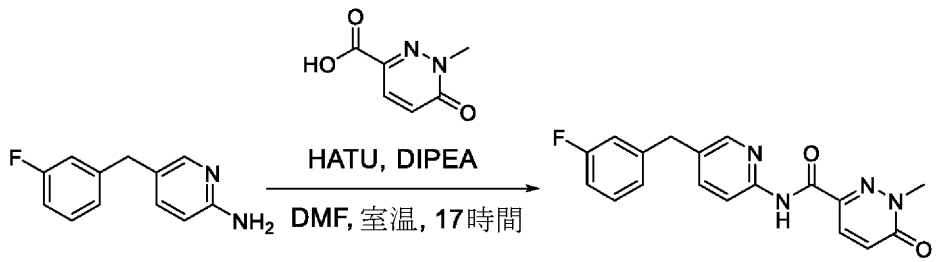
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、５－（３－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１６７ｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、１－［ビス（

ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３７１ｇ、０．９７５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２５２ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の溶液を室温で２時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０７８７ｇ、０．２２１ｍｍｏｌ、３４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　８．３１　（ｓ，　１Ｈ），　８．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８４　－　６．７７　（ｍ，　３Ｈ），　３．９３　（ｓ，　２Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ），　３．７２　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５１．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５９５】

実施例４５．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（４５）の調製

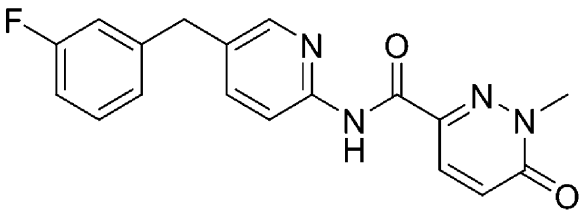
【化３６６】



【０５９６】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３６７】



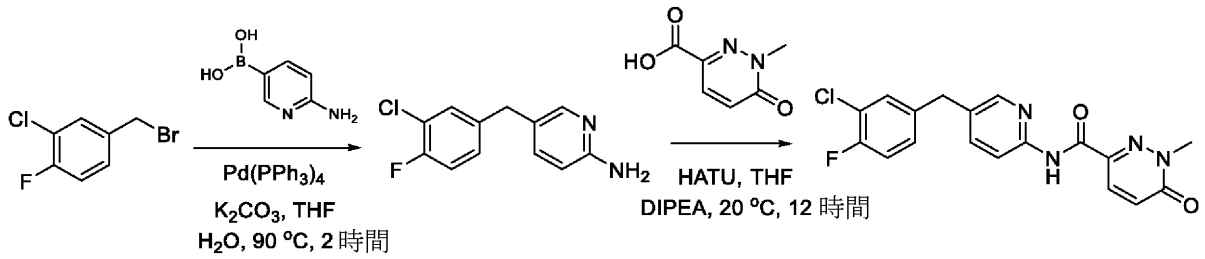
Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの合成は、実施例４３に報告される合成手順に従った。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０２０６ｇ、０．０６ｍｍｏｌ、１４．３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１０．２１　（ｓ，　１Ｈ），　８．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０

Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．０２（ｍ，３Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５９７】

実施例４６．Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（４６）の調製

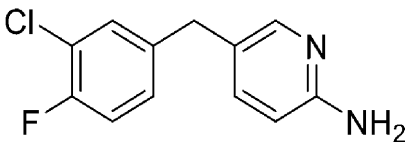
【化３６８】



【０５９８】

ステップ１：５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化３６９】

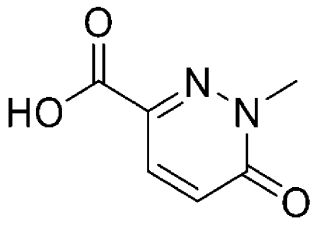


テトラヒドロフラン（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（０．５００ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、６－アミノピリジン－３－イルボロン酸（０．３１１ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．６２１ｇ、４．５１ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．２６０ｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。混合物を９０℃まで加熱し、２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を１Ｎ塩化水素でｐＨ＝１～３に酸性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ＝８～１０に調整し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミンを黄色の油として得た。（０．３００ｇ、粗製物）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．追加で精製することなく、次のステップに使用した。

【０５９９】

ステップ２：１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸の調製

【化３７０】



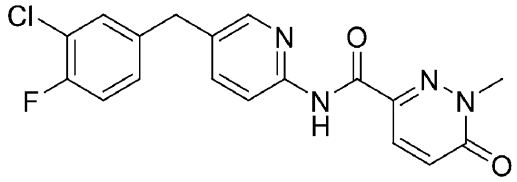
水（１．５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カル

ボン酸メチル（０．２００ｇ、１．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（０．０９５ｇ、２．３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を６０℃まで加熱し、１時間撹拌した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ＝８～１０に調整し、全ての揮発性物質を除去して、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１３０ｇ、粗製物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１５５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．更に精製することなく、次のステップに使用した。

【０６００】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３７１】

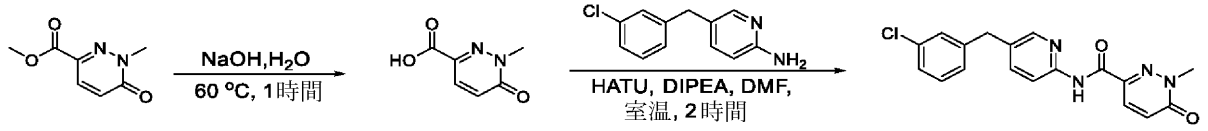


２０℃のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１３０ｇ、０．８４４ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３２７ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．４８１ｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１９９ｇ、０．８４４ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を２０℃で１６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製することで、Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．０２６２ｇ、０．０７０ｍｍｏｌ、８．３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）δ １０．１４（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７３．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６０１】

実施例４７．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（４７）の調製

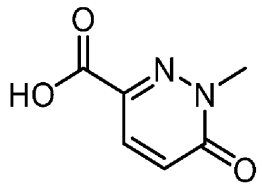
【化３７２】



【０６０２】

ステップ１：１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸の調製

【化３７３】

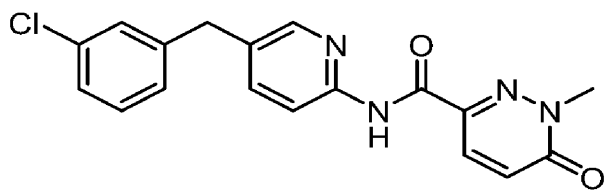


水（１．２ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．１００ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（０．０４８ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃で１時間撹拌した。室温まで冷却したら、塩化水素（１Ｎ、１．２ｍＬ）を加え、水相を酢酸エチル（２０ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０４５ｇ、０．２９ｍｍｏｌ、４８．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１５５．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【０６０３】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３７４】

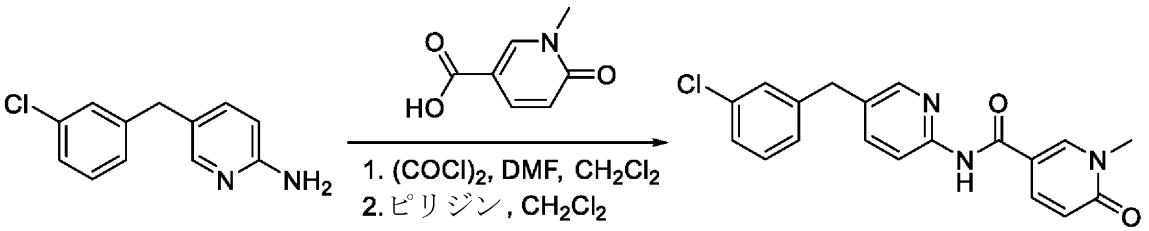


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．００ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．０７６ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０４５ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．１３３ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１２ｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を加えた。添加後、反応混合物を室温で２時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ　ｐｒｅｐ　Ｃ１８　１０μｍ　ＯＢＤ１９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０１０ｇ、０．０２８ｍｍｏｌ、９．７４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１０．１５　（ｓ，　１Ｈ），　８．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４４　－　７．３１　（ｍ，　２Ｈ），　７．２６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．１，　７．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９８　（ｓ，　２Ｈ），　３．７９　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５５．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６０４】

実施例４８．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（４８）の調製

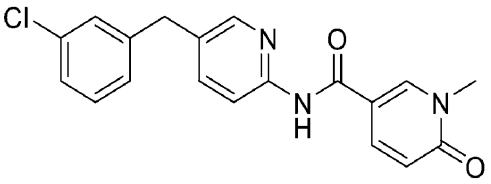
【化３７５】



【０６０５】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化３７６】

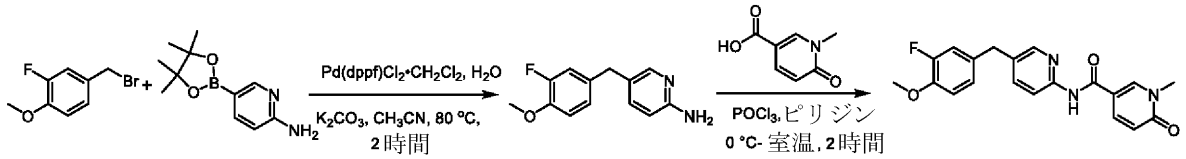


０℃のジクロロメタン（３０ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．１５３ｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２滴）及び塩化オキサリル（０．６３５ｇ、５ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を２時間かけて室温まで温めた後、濃縮した。粗製固体をジクロロメタン（５ｍＬ）中に溶解し、０℃のピリジン（６ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２６２ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を２時間かけて室温まで温めた。反応物を氷水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ　ｐｒｅｐ　Ｃ１８　１０μｍ　ＯＢＤ　１９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．０４６ｇ、０．１３ｍｍｏｌ、１３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　１０．５９　（ｓ，　１Ｈ），　８．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ，　４．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２８－７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　６．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９７　（ｓ，　２Ｈ），　３．５０　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５４．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６０６】

実施例４９．Ｎ－（５－（３－フルオロ－４－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（４９）の調製

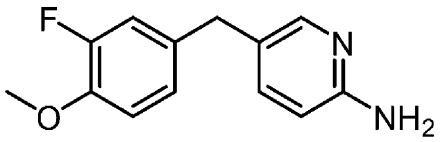
【化３７７】



【０６０７】

ステップ１：５－（３－フルオロ－４－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化３７８】

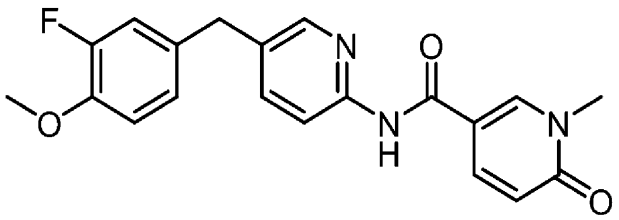


アセトニトリル（１７ｍＬ）及び水（４．２ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－２－フルオロ－１－メトキシベンゼン（０．７６７ｇ、３．５０ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．８４７ｇ、３．６８ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．９６６ｇ、７．００ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン（０．２８６ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で３時間攪拌した後、濾過し、酢酸エチル（８０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝２／３）によって精製して、５－（３－フルオロ－４－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミンを褐色の油として得た（０．３８０ｇ、１．２７ｍｍｏｌ、３６．４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３３．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６０８】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－フルオロ－４－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化３７９】



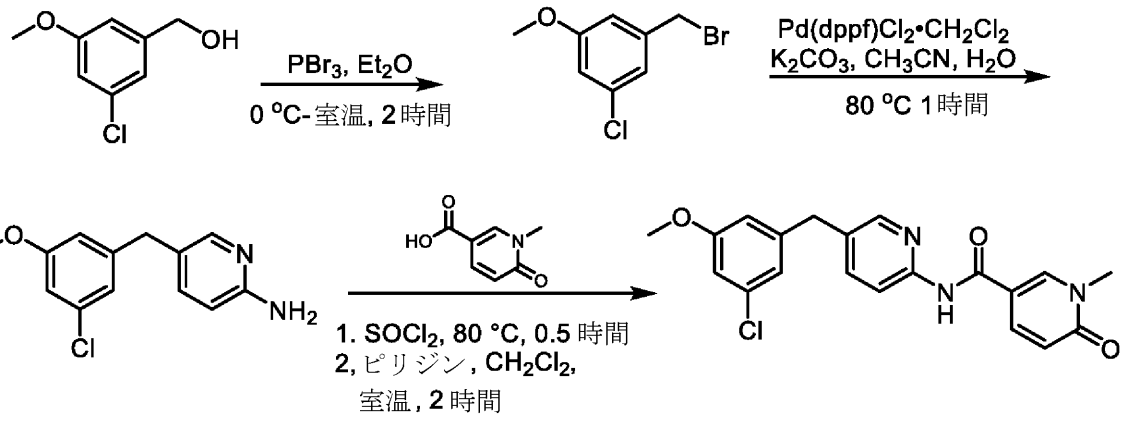
０℃のピリジン（４．３ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．０８６ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及び５－（３－フルオロ－４－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１３０ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（Ｖ）（０．２５７ｇ、１．６８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間かけて室温まで温めた。反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロ－４－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．００５８ｇ、０．０１２３ｍｍｏｌ、２．

２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．５２　（ｓ，　１Ｈ），　８．６６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１４　－　７．０７　（ｍ，　２Ｈ），　７．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．８８　（ｓ，　２Ｈ），　３．７９　（ｓ，　３Ｈ），　３．５０　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６８．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６０９】

実施例５０．Ｎ－（５－（３－クロロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（５０）の調製

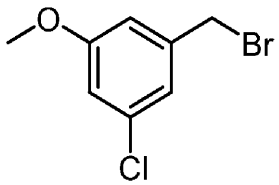
【化３８０】



【０６１０】

ステップ１：１－（ブロモメチル）－３－クロロ－５－メトキシベンゼンの調製

【化３８１】

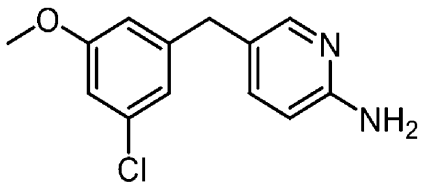


０℃のジエチルエーテル（２０ｍＬ）中の（３－クロロ－５－メトキシフェニル）メタノール（２．０ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）の溶液に、三臭化リン（０．５ｍＬ）を加えた。混合物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）中に注ぎ入れ、酢酸エチル（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１－（ブロモメチル）－３－クロロ－５－メトキシベンゼン（２．１５ｇ、９．１６ｍｍｏｌ、７９％）を薄黄色の固体として得た。追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【０６１１】

ステップ２：５－（３－クロロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化３８２】

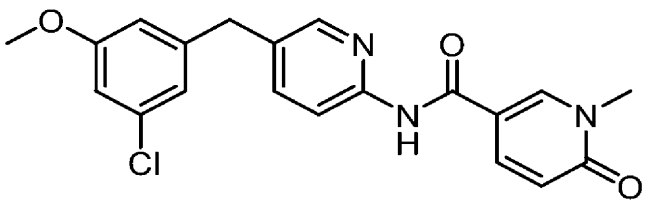


５－（３－クロロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミンの合成は、実施例２３と同様の手順に従い、５－（３－クロロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミン（１．１ｇ、４．４０ｍｍｏｌ、７９％）をオレンジ色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２４９．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６１２】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－クロロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化３８３】

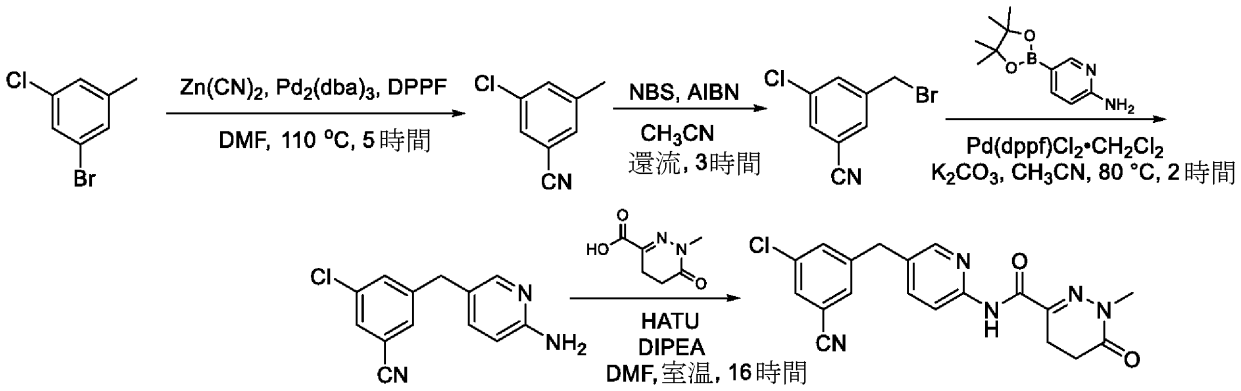


塩化チオニル（１５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．２００ｇ、１．３ｍｍｏｌ）の溶液を８０℃で１時間撹拌した。懸濁液が澄明になったら、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製残渣をジクロロメタン（５ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５ｍＬ）中の５－（３－クロロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２４８ｇ、１．０ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．２４０ｇ、３．０ｍｍｏｌ）の溶液に０℃でゆっくり加えた。得られた混合物を室温で更に２時間撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル中１０％メタノール）によって精製して、２５０ｍｇの褐色の油を得た。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、Ｎ－（５－（３－クロロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．１４８ｇ、０．３８６ｍｍｏｌ、３８．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ．　１０．５９（ｓ，　１Ｈ），　８．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　３．０，　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．５，　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９０－６．８４　（ｍ，　３Ｈ），　６．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９２　（ｓ，　２Ｈ），　３．７５　（ｓ，　３Ｈ），　３．５０　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３８４．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６１３】

実施例５１．Ｎ－（５－（３－クロロ－５－シアノベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（５１）の調製

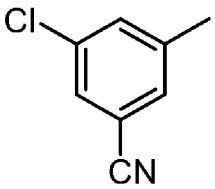
【化３８４】



【０６１４】

ステップ１：３－クロロ－５－メチルベンゾニトリルの調製

【化３８５】

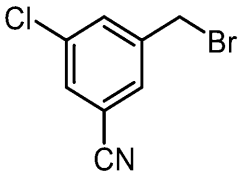


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中の１－ブロモ－３－クロロ－５－メチルベンゼン（２．０ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、シアン化亜鉛（０．７００ｇ、６．０ｍｍｏｌ）、１，１’－フェロセンジイル－ビス（ジフェニルホスフィン）（１．１ｇ、２．０ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．９００ｇ、１．０ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下、１１０℃で５時間撹拌した。反応物を水中に注ぎ入れ、水層を酢酸エチル（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝６０／１）によって精製して、３－クロロ－５－メチルベンゾニトリル（１．４ｇ、９．２ｍｍｏｌ、９２％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ． ７．４６ （ｓ， １Ｈ）， ７．４２ （ｓ， １Ｈ）， ７．３７ （ｍ，１Ｈ）， ２．４０ （ｓ， ３Ｈ）．

【０６１５】

ステップ２：３－（ブロモメチル）－５－クロロベンゾニトリルの調製

【化３８６】

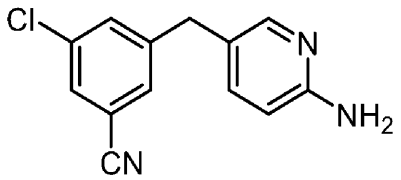


３－（ブロモメチル）－５－クロロベンゾニトリルの合成は、実施例２５と同様の手順に従った。生成物３－（ブロモメチル）－５－クロロベンゾニトリル（０．８００ｇ、３．４７ｍｍｏｌ、４８％）が黄色固体として得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ． ７．６４ （ｍ， １Ｈ）， ７．５９ （ｍ， ２Ｈ），４．４４ （ｓ， ２Ｈ）．

【０６１６】

ステップ３：３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－クロロベンゾニトリルの調製

【化３８７】

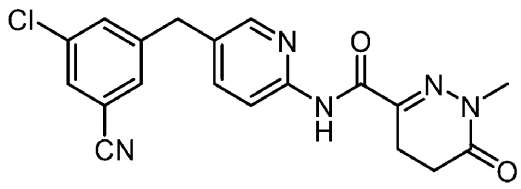


３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－クロロベンゾニトリルの合成は、実施例２３と同様の手順に従った。生成物３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－クロロベンゾニトリル（０．１９０ｇ、純度５６％；２６０ｍｇ、純度７９％）が黄色の油として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６１７】

ステップ４：Ｎ－（５－（３－クロロ－５－シアノベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化３８８】

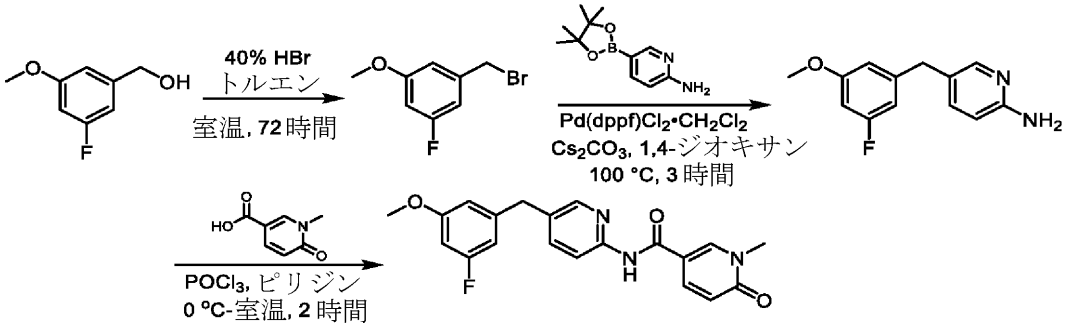


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－クロロベンゾニトリル（０．１９０ｇ（純度５６％）、０．４３ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１２２ｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．４４５ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３０２ｇ、２．３４ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１６時間撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れた。形成された沈殿物を濾過によって回収し、キラル分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物Ｎ－（５－（３－クロロ－５－シアノベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０７９４ｇ、０．２０８ｍｍｏｌ、４５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）δ．９．７３（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．７６（ｍ，３Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８２．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６１８】

実施例５２．Ｎ－（５－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（５２）の調製

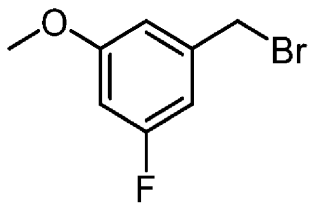
【化３８９】



【０６１９】

ステップ１：１－（ブロモメチル）－３－フルオロ－５－メトキシベンゼンの調製

【化３９０】

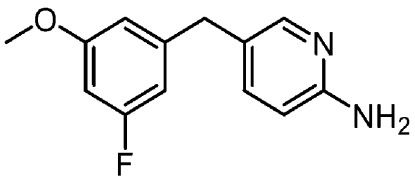


（３－フルオロ－５－メトキシフェニル）メタノール（１．５ｇ、６．８８ｍｍｏｌ）、４０％臭化水素（６ｍＬ）及びトルエン（１０ｍＬ）の溶液を室温で３日間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１６／１）によって精製して、１－（ブロモメチル）－３－フルオロ－５－メトキシベンゼン（１．７ｇ、５．５７ｍｍｏｌ、８１％）を薄黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ６．７４－６．７１ （ｍ， ２Ｈ）， ６．５８－６．５５ （ｍ， １Ｈ）， ４．４２ （ｓ， ２Ｈ）， ３．８２ （ｓ， ３Ｈ）．

【０６２０】

ステップ２：５－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化３９１】

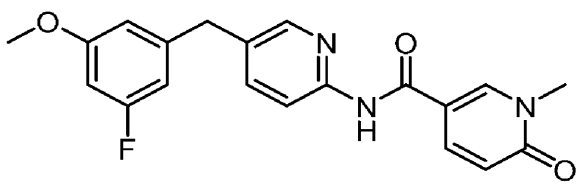


５－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミンの合成は、実施例２５と同様の手順に従った。生成物５－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミン（０．６００ｇ、２．５７ｍｍｏｌ、７０％）が褐色の油として得られた。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２３３．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６２１】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化３９２】

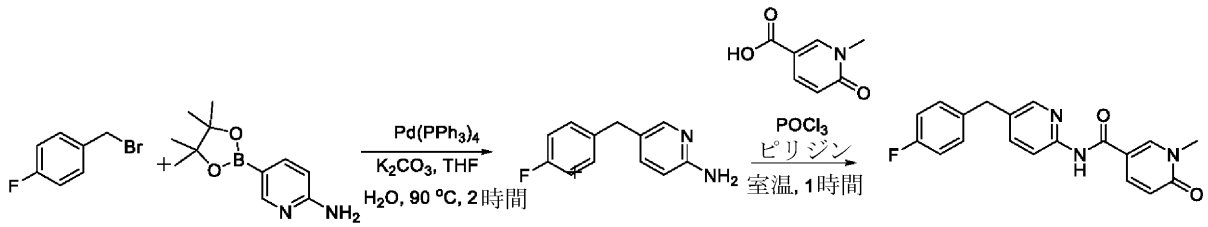


Ｎ－（５－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの合成は、実施例２５と同様の手順に従った。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．０７０４ｇ、０．１９１ｍｍｏｌ、１２．８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１０．６０　（ｓ，　１Ｈ），　８．６７　（ｓ，　１Ｈ），　８．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０４－７．９７　（ｍ，２Ｈ），　７．７３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７１－６．６８　（ｍ，　３Ｈ），　６．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９２　（ｓ，　２Ｈ），　３．７４　（ｓ，　３Ｈ），　３．５０　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６８．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６２２】

実施例５３．Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（５３）の調製

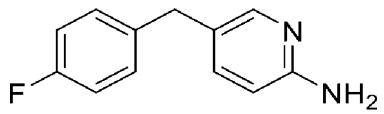
【化３９３】



【０６２３】

ステップ１：５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化３９４】



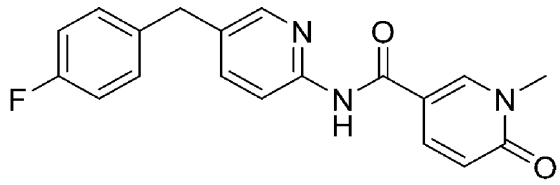
テトラヒドロフラン（４８ｍＬ）及び水（１２ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－４－フルオロベンゼン（３．０ｇ、１６．０ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（３．５１ｇ、１６．０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４．４ｇ、３１．９ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１．８４ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を９０℃まで加熱し、２時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を１Ｎ塩化水素でｐＨ＝１～３に酸性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ＝８～１０に調整し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ

、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製することで、５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（１．８ｇ、８．９６ｍｍｏｌ、５６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６２４】

ステップ２：Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化３９５】

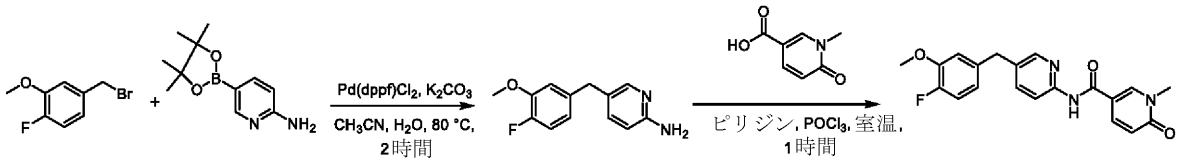


２０℃のピリジン（８ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．２００ｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２６４ｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（Ｖ）（０．５９５ｇ、３．９２１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗製固体をジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドを薄黄色の固体として得た（０．１７０ｇ、０．５０３ｍｍｏｌ、３８．４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）δ １０．６２（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝６ Ｈｚ，２Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），６．４４（ｔ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３８．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６２５】

実施例５４．Ｎ－（５－（４－フルオロ－３－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（５４）の調製

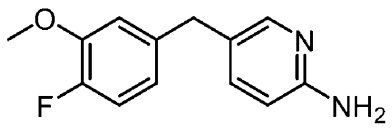
【化３９６】



【０６２６】

ステップ１：５－（４－フルオロ－３－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化３９７】

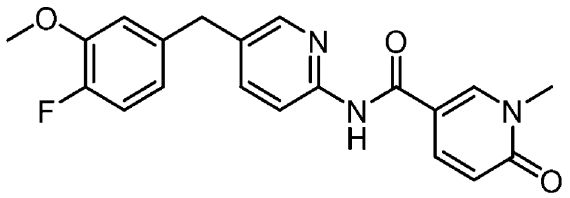


アセトニトリル（２０．０ｍＬ）及び水（５．００ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－１－フルオロ－２－メトキシベンゼン（０．５ｇ、２．２９ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．５６ｇ、２．５２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．６３ｇ、４．５９ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．１９ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、５－（４－フルオロ－３－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミン（０．３０ｇ、１．２９ｍｍｏｌ、５６．３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２３３．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６２７】

ステップ２：Ｎ－（５－（４－フルオロ－３－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化３９８】

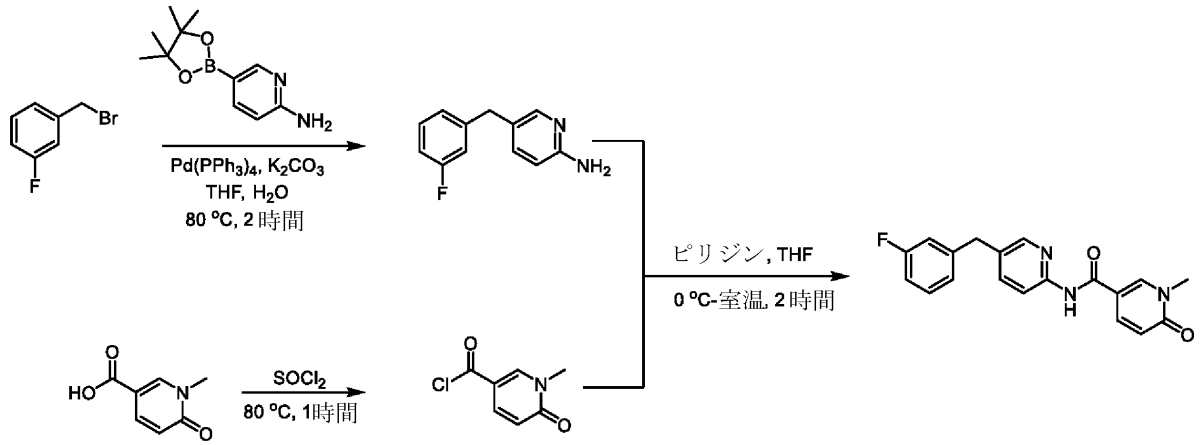


ピリジン（４．０ｍＬ）中の５－（４－フルオロ－３－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２０ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．１５ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（Ｖ）（０．０６８１ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。反応混合物を室温まで温め、１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、水層を酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１０ｍＬ×２）及びブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（４－フルオロ－３－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．０３２４ｇ、０．０９ｍｍｏｌ、１０．５％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ６） δ １０．５５ （ｓ，１Ｈ），８．６６ （ｄ，Ｊ ＝ ２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３０ （ｄ，Ｊ ＝ ２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７ － ７．９２ （ｍ，２Ｈ），７．７０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．６，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１７ － ７．０２ （ｍ，２Ｈ），６．８３ － ６．７１ （ｍ，１Ｈ），６．４３ （ｄ，Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９２ （ｓ，２Ｈ），３．８２ （ｓ，３Ｈ），３．５０ （ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３６８．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６２８】

実施例５５．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（５５）の調製

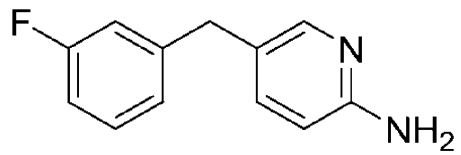
【化３９９】



【０６２９】

ステップ１：５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化４００】

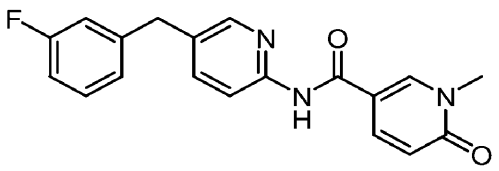


室温のテトラヒドロフラン（７５ｍＬ）及び水（１９ｍＬ）中の５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（５．０ｇ、２２．７２ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（ブロモメチル）－３－フルオロベンゼン（４．３０ｇ、２２．７ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２．６３ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（６．２７ｇ、４５．４ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を８０℃で２時間撹拌し、次いで、室温まで冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を４Ｎ塩化水素でｐＨ＝２～３に酸性化し、酢酸エチル（８０ｍＬ×２）で抽出した。次いで、水層を炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ＝９～１０に調整し、ジクロロメタン（８０ｍＬ×２）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（４．４ｇ、２１．８ｍｍｏｌ、９５．７％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０３．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６３０】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化４０１】



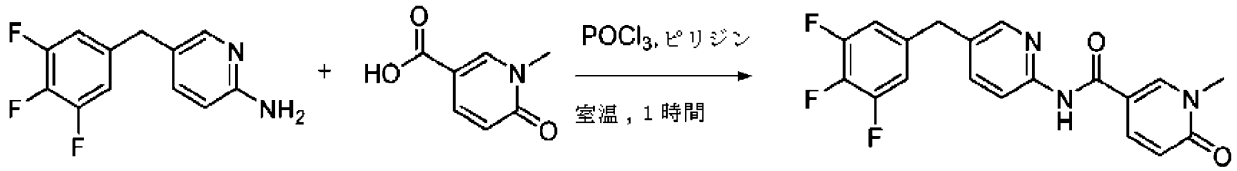
塩化チオニル（３０ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（６．００ｇ、３９．２ｍｍｏｌ）の懸濁液を８０℃まで１時間加熱した。濃縮し、真空下で乾燥させたら、残渣を無水テトラヒドロフラン（６０ｍＬ）中に溶解した。この溶液を、無水テトラヒドロフラン（６０ｍＬ）中の５－（３－フルオロベンジル

）ピリジン－２－アミン（６．００ｇ、３０．２ｍｍｏｌ）及びピリジン（７．２０ｍＬ、９０．５ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で１５分かけて滴下した。反応混合物を室温まで温め、２時間撹拌した。白色固体の沈殿物を濾過によって回収し、濾過ケーキをエタノール（６０ｍＬ）及びｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（６０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮し、得られた固体をエタノール（６０ｍＬ）及びｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（６０ｍＬ）で洗浄した。合わせた固体を真空下で乾燥させて、粗製物のＮ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（７．３ｇ）を得た。粗製物質（７．３ｇ）をエタノール（１．１０Ｌ）中に８０℃で溶解した。濾過したら、濾液を約３００ｍＬまで濃縮して、室温まで冷却した。固体を濾過によって回収し、濾過ケーキをエタノール（５０ｍＬ）及びｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（５０ｍＬ）で洗浄した。白色固体を真空下で乾燥させて、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（５．０５ｇ、１５．０ｍｍｏｌ、４９．７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １１．４７ （ｓ， １Ｈ）， ８．９１ （ｄ， Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．３６ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０６ － ７．９４ （ｍ， ２Ｈ）， ７．４２ － ７．２８ （ｍ， １Ｈ）， ７．１４ （ｔ， Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．０５ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．０， ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．４７ （ｄ， Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．０４ （ｓ， ２Ｈ）， ３．５２ （ｓ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３３８．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６３１】

実施例５６．１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（５６）の調製

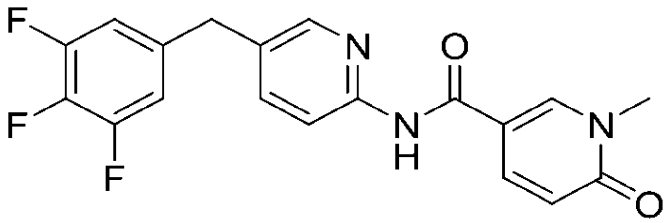
【化４０２】



【０６３２】

ステップ１：１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化４０３】



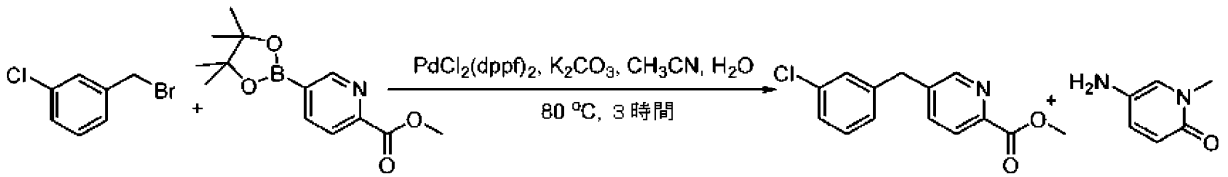
２０℃のピリジン（４ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６５３ｍｍｏｌ）、５－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１５５ｇ、０．６５３ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（Ｖ）（０．２９７ｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体をジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中に溶解した。得られた溶液をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限

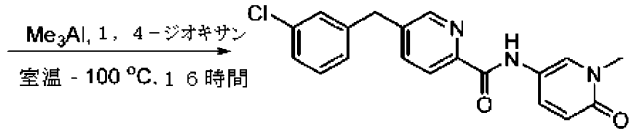
のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドを薄黄色の固体として得た（０．０２８６ｇ、ｍｍｏｌ、０．０７８ｍｍｏｌ、１２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．５６　（ｓ，　１Ｈ），　８．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９７－８．０６　（ｍ，　２Ｈ），　７．７１－７．７３　（ｍ，　１Ｈ），　７．２７－７．３０　（ｍ，　２Ｈ），　６．４２－６．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　１０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９５　（ｓ，　２Ｈ），　３．５０　（ｓ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３７４．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６３３】

実施例５７．５－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）ピコリンアミド（５７）の調製

【化４０４】

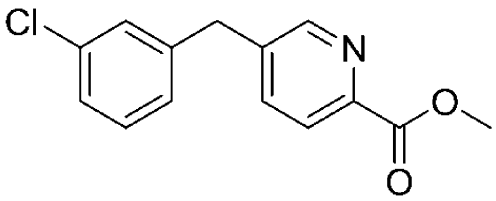




【０６３４】

ステップ１：５－（３－クロロベンジル）ピコリン酸メチルの調製

【化４０５】



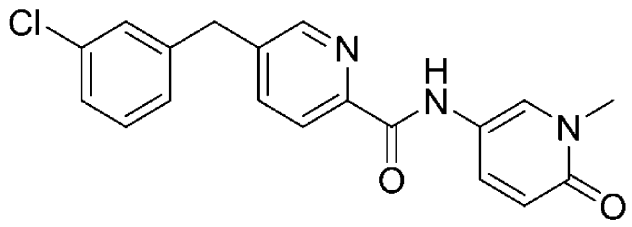
室温のアセトニトリル（８０．０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－３－クロロベンゼン（１．５６ｇ、７．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（２．１０ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．４３４ｇ、０．５３２ｍｍｏｌ）及び５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸メチル（２．０ｇ、７．６０ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を８０℃で３時間撹拌し、室温まで冷却し、水（２００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝１／３）によって精製して、５－（３－クロロベンジル）ピコリン酸メチル（１．３ｇ、４．９７ｍｍｏｌ、６５．４％）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２６２．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６３５】

ステップ２：（５－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，６－

ジヒドロピリジン－３－イル）ピコリンアミドの調製

【化４０６】

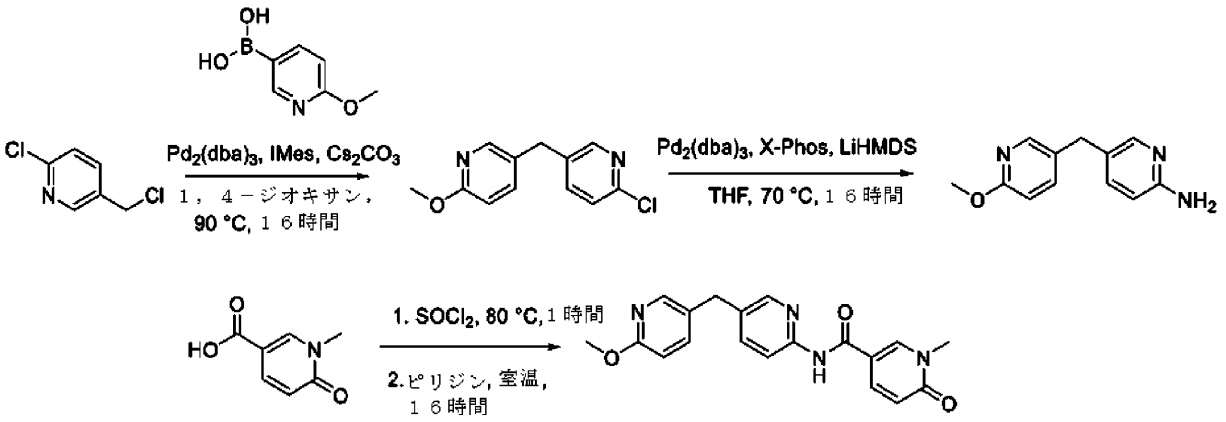


無水１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中の５－アミノ－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（０．２００ｇ、１．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．８１ｍＬ、１．６２ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、１，４－ジオキサン（３．０ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピコリン酸メチル（０．１０６ｇ、０．４０４ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で１６時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、水（１００ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ　ｐｒｅｐ　Ｃ１８　１０μｍ　ＯＢＤ　１９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）を介して精製して、（５－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）ピコリンアミド（０．１０１ｇ、０．２８５ｍｍｏｌ、７０．５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　１０．４７　（ｓ，　１Ｈ），　８．６７　（ｓ，　１Ｈ），　８．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．０，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　（ｓ，　１Ｈ），　７．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０－７．２７　（ｍ，　２Ｈ），　６．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．４４　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：　３５４．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６３６】

実施例５８．Ｎ－（５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（５８）の調製

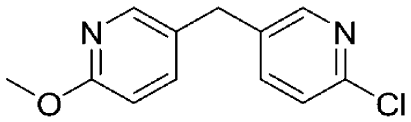
【化４０７】



【０６３７】

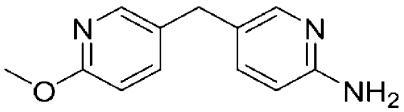
ステップ１：２－クロロ－５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピリジン

の調製
【化４０８】



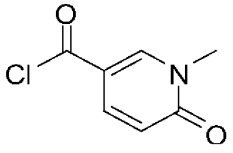
１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中の２－クロロ－５－（クロロメチル）ピリジン（１ｇ、６．２１ｍｍｏｌ）、６－メトキシピリジン－３－イルボロン酸（１．１２ｇ、７．４５ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．２８ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、１，３－ビス（２，４，６－トリメチルフェニル）イミダゾリウムクロリド（０．２１ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（４ｇ、１２．４２ｍｍｏｌ）の混合物を排気し、アルゴン（３ｘ）を充填し、９０℃で１６時間撹拌した。反応物を冷却し、酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、シリカゲルのパッドに通して濾過し、濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈ（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇシリカゲル、酢酸エチル／石油エーテルを２０％～３０％で用いて溶出）によって精製して、２－クロロ－５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピリジン（０．８５ｇ、３．６３ｍｍｏｌ、５８．６％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２３５．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６３８】
ステップ２：５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピリジン－２－アミンの調製
【化４０９】



無水テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の２－クロロ－５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピリジン（０．５ｇ、２．１３ｍｍｏｌ）の溶液を排気し、窒素（２ｘ）を充填し、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．１９ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（０．２ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及び１Ｍリチウムビス（トリメチルシリル）アミドテトラヒドロフラン溶液（６．４ｍＬ、６．４ｍｍｏｌ）を投入した。混合物を再度排気し、窒素（２ｘ）を充填し、７０℃で１６時間撹拌した。揮発性物質を濃縮し、粗製残渣Ｃｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈ（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇシリカゲル、メタノール／ジクロロメタン＝１／１０（メタノール中０．５％ ７Ｎアンモニア含有）を３０％～４０％で用いて溶出）によって精製して、５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピリジン－２－アミン（０．２２ｇ、１．０２ｍｍｏｌ、４８％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２１６．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６３９】
ステップ３：１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボニルクロリドの調製
【化４１０】



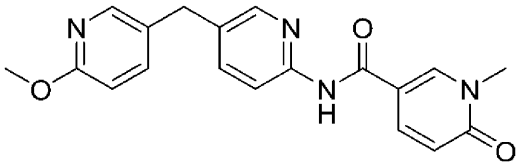
１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．６ｇ、３．９２ｍｍｏｌ）及び塩化チオニル（５ｍＬ）の混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混

合物を濃縮して、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボニルクロリド（０．６ｇ、粗製物）を白色固体として得た。更に精製することなく、次のステップに直接使用した。

【０６４０】

ステップ４：Ｎ－（５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化４１１】

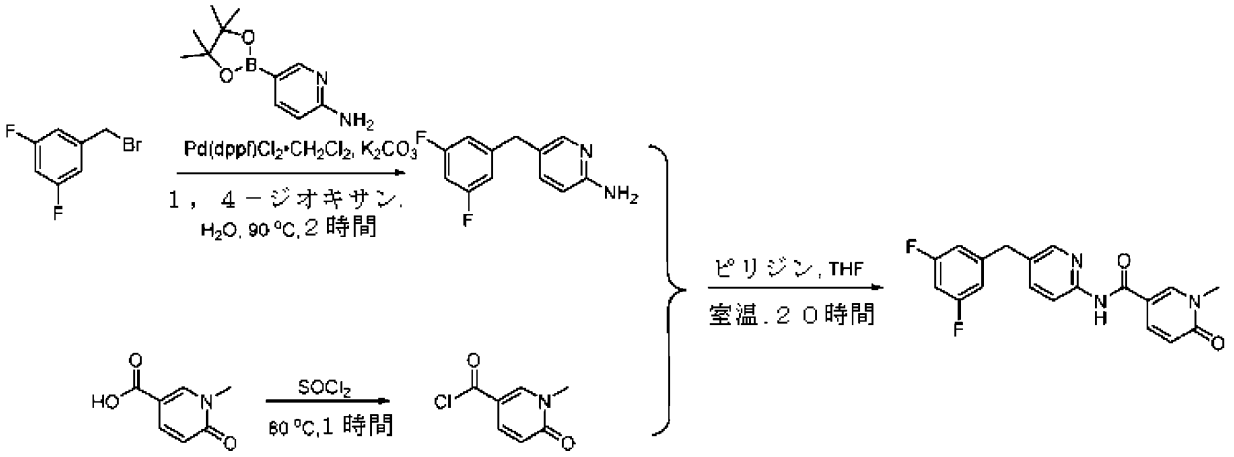


０℃のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピリジン－２－アミン（０．１７ｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（０．２ｍＬ、２．３７ｍＬ）を加え、続いて、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボニルクロリド（０．２ｇ、１．１９ｍｍｏｌ）を小分けにして加えた。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。別分量の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボニルクロリド（０．１ｇ、０．７９ｍｍｏｌ）を加え、反応物を３０℃で５時間攪拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、Ｎ－（５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．０８８ｇ、０．２５ｍｍｏｌ、３２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　１０．５０　（ｓ，　１Ｈ），　８．６５　（ｄ，　１Ｈ，　Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ），　８．２７　（ｄ，　１Ｈ，　Ｊ　＝　２　Ｈｚ），　８．１０　（ｄ，　１Ｈ，　Ｊ　＝　２　Ｈｚ），　８．０４　（ｄ，　１Ｈ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ），　７．９７　（ｄｄ，　１Ｈ，　Ｊ＝２．８　Ｈｚ，　９．６　Ｈｚ），　７．６５　（ｄｄ，　１Ｈ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　８．４　Ｈｚ），　７．５６　（ｄｄ，　１Ｈ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　８．４　Ｈｚ），　６．７５　（ｄ，　１Ｈ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　６．４２　（ｄ，　１Ｈ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ），　３．８８　（ｓ，　２Ｈ），　３．００　（ｓ，　３Ｈ），　３．４８　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：３５１．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６４１】

実施例５９．Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（５９）の調製

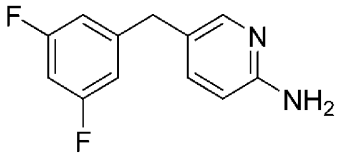
【化４１２】



【０６４２】

ステップ１：５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化４１３】

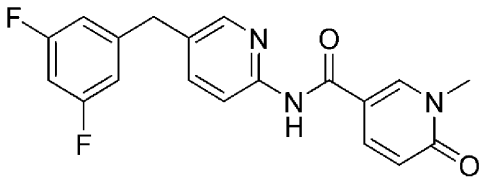


１，４－ジオキサン（２４０ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－３，５－ジフルオロベンゼン（１０．４ｇ、５０．２ｍｍｏｌ）及び５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（１２．２ｇ、５５．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、水（８０ｍＬ）中の炭酸カリウム（１３．９ｇ、１００ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を窒素で１分間脱気した後、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２．０４ｇ、２．５０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を窒素で１分間脱気した。反応混合物を９０℃で２時間撹拌し、濃縮し、水（２５０ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル、次いで、ジクロロメタン：酢酸エチル＝２：１）によって精製して、化合物５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（８．０２ｇ、３６．４ｍｍｏｌ、７２％）を淡黄色の固体として得た。淡黄色の固体（４．６ｇ）をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール中アンモニア（７Ｎ）＝２０／１）によって再精製して、５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（４．４ｇ、２０ｍｍｏｌ、９５％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２２１．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６４３】

ステップ２：Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化４１４】



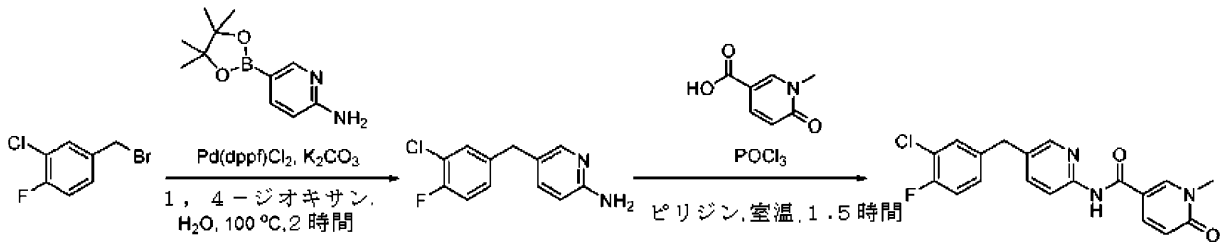
塩化チオニル（４０ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３

－カルボン酸（４．０ｇ、２６ｍｍｏｌ）の懸濁液を８０℃まで１時間加熱した。濃縮し、真空下で乾燥させたら、残渣を無水テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中に溶解し、室温の無水テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中の５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（４．４ｇ、２０ｍｍｏｌ）及びピリジン（８．０ｇ、１００ｍｍｏｌ）の混合物に１時間かけて加えた。反応混合物を室温で２０時間撹拌した。反応溶液から黄色固体が沈殿し、これを濾過によって回収した。濾過ケーキをエタノール（５０ｍＬ）及びｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をエタノール（２０ｍＬ）及びｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（２０ｍＬ）で洗浄した。両方の固体を合わせ、真空下で乾燥させて、粗製物Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（４．１ｇ）を得、これを、１１０℃のエタノール（５００ｍＬ）中に溶解した。濾過したら、濾液を室温まで冷却した。固体を濾過によって回収し、ケーキをエタノール（５０ｍＬ）及びｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（５０ｍＬ）で洗浄した。オフホワイトの固体を水中で３時間スラリー化した後、濾過し、真空下で乾燥させて、Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（２．９ｇ、８．１７ｍｍｏｌ、４１％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ １０．５５ （ｓ， １Ｈ）， ８．６６ （ｄ， Ｊ ＝２．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．３１ （ｄ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０５ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９７ （ｄｄ， Ｊ$_1$ ＝ ２．４ Ｈｚ， Ｊ$_2$ ＝ ９．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７１ （ｄｄ， Ｊ$_1$ ＝ ２．４ Ｈｚ， Ｊ$_2$ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０２－７．０８ （ｍ， ３Ｈ）， ６．４２ （ｄ， Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９６ （ｓ， ２Ｈ）， ３．４９ （ｓ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５６．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６４４】

実施例６０．Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（６０）の調製

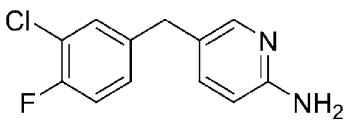
【化４１５】



【０６４５】

ステップ１：５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化４１６】



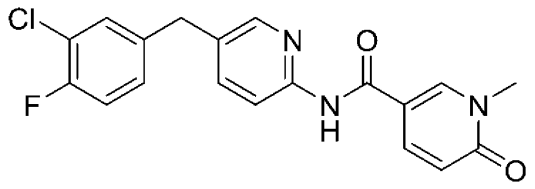
１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－２－クロロ－１－フルオロベンゼン（１．１２ｇ、５ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（１．３４ｇ、６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．３８ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．３６６ｇ、０．

５ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水（５０ｍＬ）を加えた。水相を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル、１／１～０／１）によって精製して、５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（８７０ｍｇ、７４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２３７．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６４６】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化４１７】

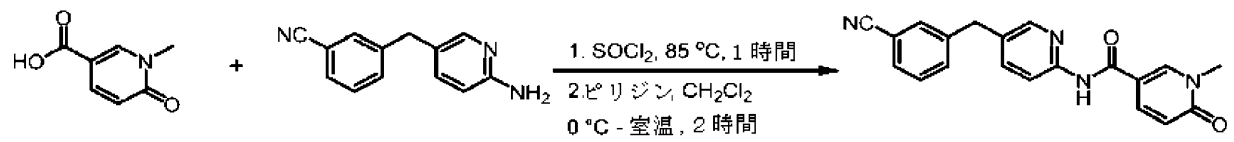


室温のピリジン（４ｍＬ）中の５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１４２ｇ、０．６ｍｍｏｌ）及び１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．０９２ｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（０．２７６ｇ、１．８ｍｍｏｌ）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水（３０ｍＬ）を加えた。水層をジクロロメタン（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（ＢｏｓｔｏｎＣ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（１４．３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、６．５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １０．５３ （ｓ， １Ｈ）， ８．６５ （ｄ， Ｊ ＝２．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．３０ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０５ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９６ （ｄｄ， Ｊ$_{1}$ ＝ ２．８ Ｈｚ， Ｊ$_{2}$ ＝ ９．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６８ （ｄｄ， Ｊ$_{1}$ ＝ ２．４ Ｈｚ， Ｊ$_{2}$ ＝ ８．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５１ （ｄｄ， Ｊ$_{1}$ ＝ ２．０ Ｈｚ， Ｊ$_{2}$ ＝ ６．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３２ － ７．３６ （ｍ， １Ｈ）， ７．２５ － ７．２９ （ｍ， １Ｈ）， ６．４２ （ｄ， Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９４ （ｓ， ２Ｈ）， ３．４８ （ｓ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３７２．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６４７】

実施例６１．Ｎ－（５－（３－シアノベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（６１）の調製

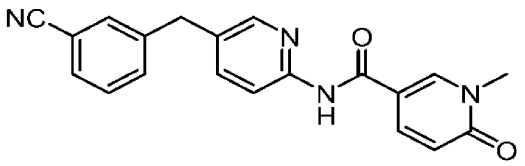
【化４１８】



【０６４８】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－シアノベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化４１９】

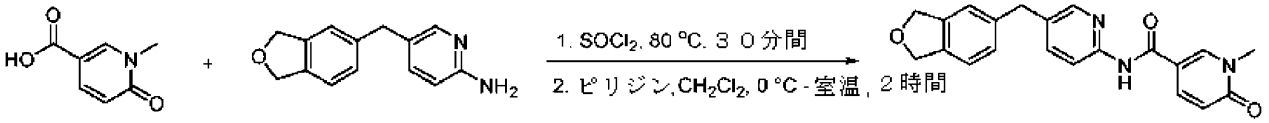


塩化チオニル（４ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．１８４ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の懸濁液を８５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン（６ｍＬ）中に溶解し、０℃のピリジン（６ｍＬ）中の３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）ベンゾニトリル（０．２０９ｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を０℃～室温で２時間撹拌し、氷水中に注ぎ入れた。水層をジクロロメタン（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－シアノベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．１５９ｇ、０．４６ｍｍｏｌ、４６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．６１　（ｓ，　１Ｈ），　８．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８　（ｓ，　１Ｈ），　７．７４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５０　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４５．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６４９】

実施例６２．Ｎ－（５－（（１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（６２）の調製

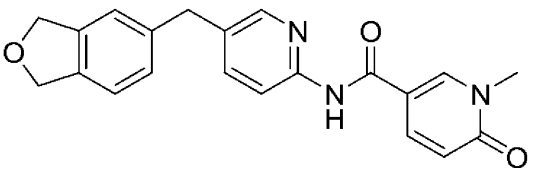
【化４２０】



【０６５０】

ステップ１：Ｎ－（５－（（１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化４２１】



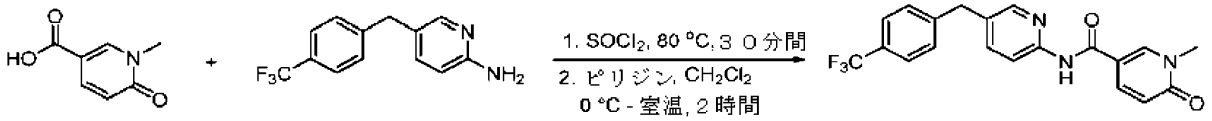
塩化チオニル（３ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－

カルボン酸（０．０８１ｇ、０．５３１ｍｍｏｌ）の懸濁液を、窒素下、８０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン（３ｍＬ）中に溶解し、０℃のピリジン（３ｍＬ）中の５－（（１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）メチル）ピリジン－２－アミン（０．１００ｇ、０．４４２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。次いで、反応混合物を０℃～室温で２時間撹拌した。反応溶液を氷水中に注ぎ入れ、ジクロロメタン（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（（１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．０８８５ｇ、０．２４５ｍｍｏｌ、５５．３％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ１０．６１（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．６，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｓ，４Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６２．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６５１】

実施例６３．１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（６３）の調製

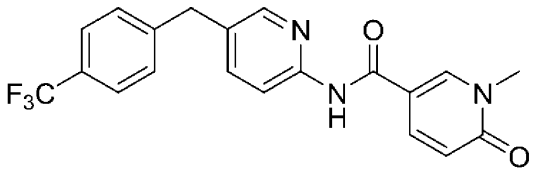
【化４２２】



【０６５２】

ステップ１：１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化４２３】



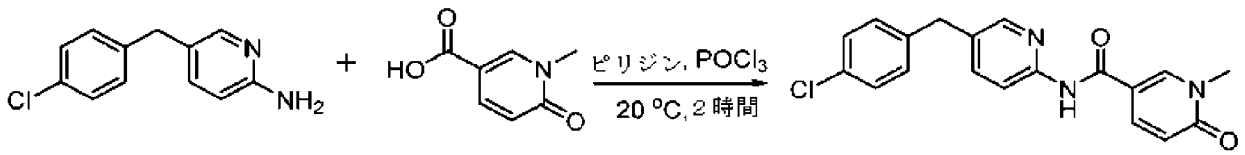
塩化チオニル（４ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．１８４ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の懸濁液を、窒素下、８０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン（６ｍＬ）中に溶解し、０℃のピリジン（６ｍＬ）中の５－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２５２ｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、氷水中に注ぎ入れた。水層をジクロロメタン（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフル

オロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（４－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．１９５５ｇ、０．５１ｍｍｏｌ、５０．５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１０．６０　（ｓ，　１Ｈ），　８．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．６，　２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０７　（ｓ，　２Ｈ），　３．５０　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３８８．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６５３】

実施例６４．Ｎ－（５－（４－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（６４）の調製

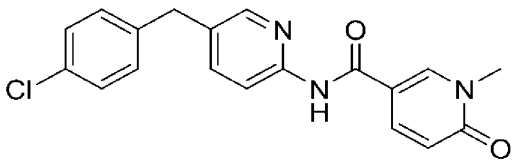
【化４２４】



【０６５４】

ステップ１：Ｎ－（５－（４－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化４２５】

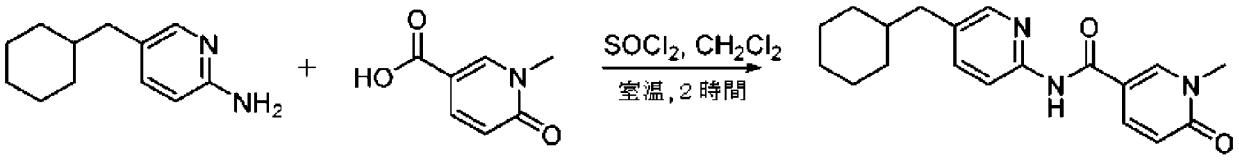


２０℃のピリジン（４ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６５３ｍｍｏｌ）、５－（４－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１４２ｇ、０．６５３ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（０．２９７ｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗製固体をジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物を加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（４－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（２９．６ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ、１３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１０．５５　（ｓ，　１Ｈ），　８．６６－８．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２８　（ｓ，　１Ｈ），　７．９６－８．０５　（ｍ，　２Ｈ），　７．６６－７．６９　（ｑ，　Ｊ　＝　３．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２７－７．３８　（ｍ，　４Ｈ），　６．４２－６．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９５　（ｓ，　２Ｈ），　３．５０　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５４．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６５５】

実施例６５．Ｎ－（５－（シクロヘキシルメチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（６５）の調製

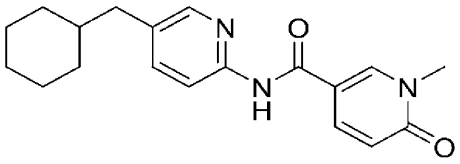
【化４２６】



【０６５６】

ステップ１：Ｎ－（５－（シクロヘキシルメチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化４２７】

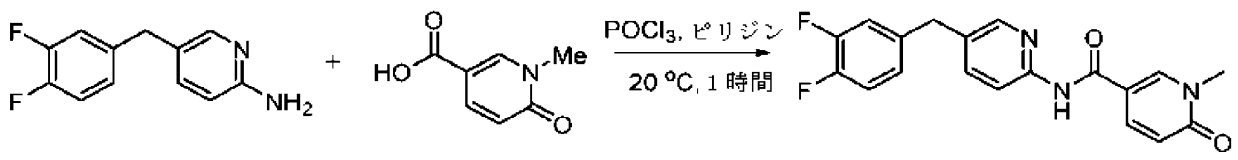


２０℃のジクロロメタン（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（８０ｍｇ、０．５２６ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化チオニル（５ｍＬ）を加えた。反応混合物を９０℃まで加熱し、０．５時間還流した。揮発性物質を減圧下で除去し、固体をジクロロメタン（２ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５ｍＬ）中の５－（シクロヘキシルメチル）ピリジン－２－アミン（５０ｍｇ、０．２６３ｍｍｏｌ）及びピリジン（６２ｍｇ、０．７８９ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応溶液を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）に分割した。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、Ｎ－（５－（シクロヘキシルメチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（２５．６ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ、３０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ １０．５６ （ｓ，１Ｈ），８．６８ （ｄ，Ｊ ＝ ４．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１６ （ｓ，２Ｈ），８．０２ （ｔ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．６７ （ｍ，１Ｈ），６．４４ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．５０ （ｓ，３Ｈ），２．４６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．５９－１．６７ （ｍ，５Ｈ），１．４９－１．５１ （ｍ，１Ｈ），１．１０－１．２９ （ｍ，３Ｈ），０．８８－０．９６ （ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３２６．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６５７】

実施例６６．Ｎ－（５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（６６）の調製

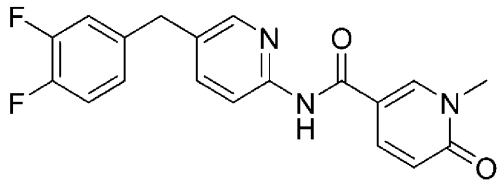
【化４２８】



【０６５８】

ステップ１：Ｎ－（５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化４２９】

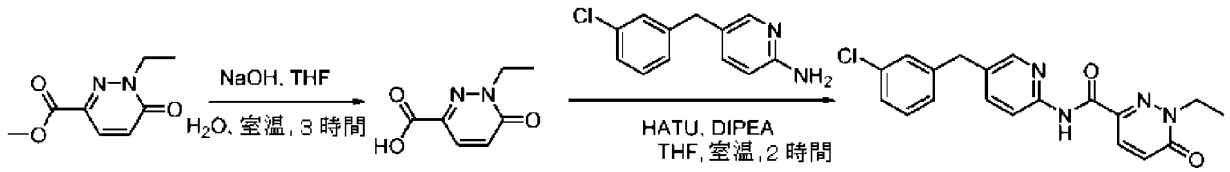


２０℃のピリジン（４ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１００ｍｇ、０．６５３ｍｍｏｌ）及び５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（１４４ｍｇ、０．６５３ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（２９７ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０℃で４時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた粗製固体をジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（３９．８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１７％）を薄黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ １０．５６ （ｓ， １Ｈ），８．６７ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ），８．３０ （ｓ，１Ｈ），８．０５ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ， １Ｈ），７．９９ （ｄ，Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．７２ （ｍ，１Ｈ），７．３３－７．４０ （ｍ，２Ｈ），７．１０－７．１３ （ｍ，１Ｈ），６．４３ （ｄ，Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．９５ （ｓ，２Ｈ），３．５０ （ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５６．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６５９】

実施例６７．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（６７）の調製

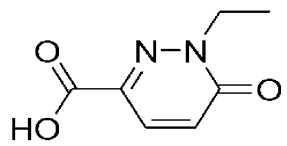
【化４３０】



【０６６０】

ステップ１：１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸の調製

【化４３１】



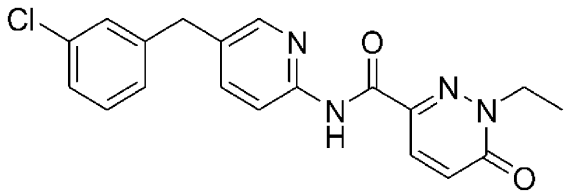
テトラヒドロフラン（５ｍＬ）及び水（１．５ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．６３７ｇ、３．５ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（０．２８０ｇ、７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３

時間撹拌した後、１Ｎ塩化水素水溶液でｐＨ＝６に中和した。混合物を濃縮して、１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸を白色固体として得た（０．９００ｇ、粗製物）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．追加で精製することなく、次のステップに使用した。

【０６６１】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化４３２】

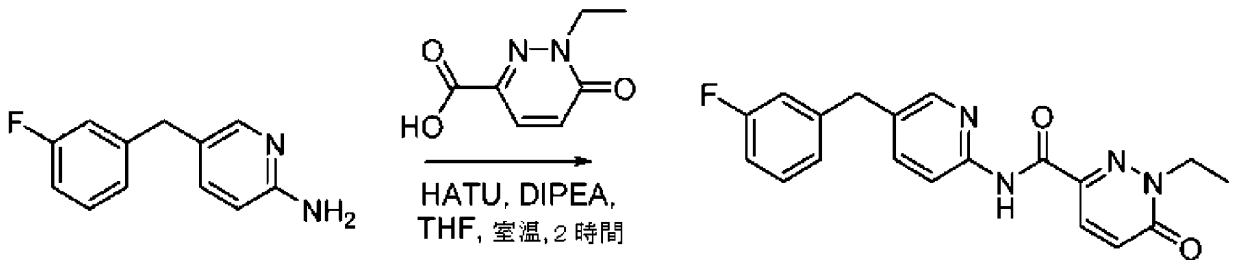


テトラヒドロフラン（４ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１５７ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３４２ｇ、０．９ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２３２ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の溶液を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ ｐｒｅｐ Ｃ１８ １０μｍ ＯＢＤ １９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．０５０ｇ、０．１３６ｍｍｏｌ、２２．６％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ １０．２３（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝４．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）３６９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６６２】

実施例６８．１－エチル－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（６８）の調製

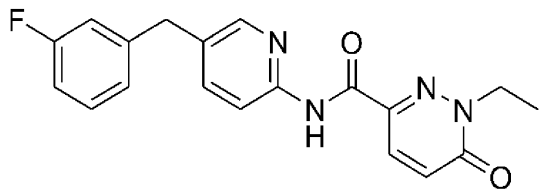
【化４３３】



【０６６３】

ステップ１：１－エチル－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化４３４】

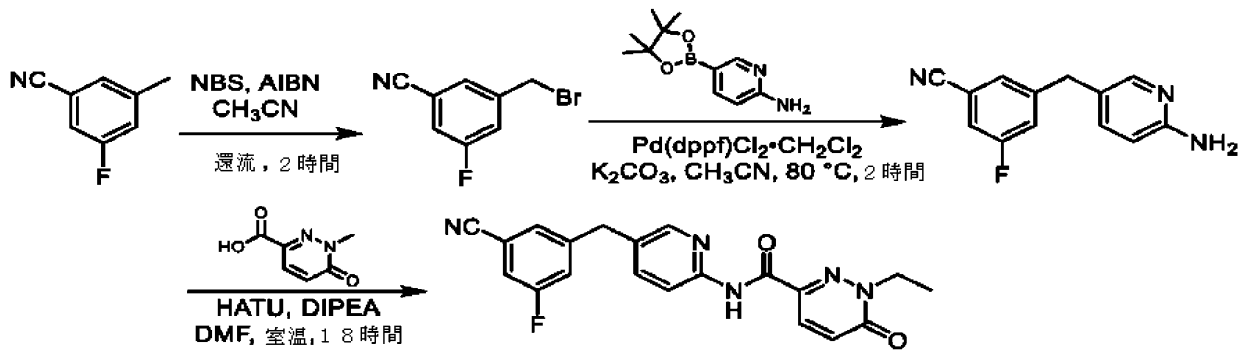


テトラヒドロフラン（４ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（１２０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（１６２ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（４０５ｍｇ、１．０６５ｍｏｌ）及びＮ－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２７５ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）の溶液を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ　ｐｒｅｐ　Ｃ１８　１０μｍ　ＯＢＤ　１９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）を介して精製して、１－エチル－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．０９７３ｇ、０．２７５ｍｍｏｌ、３８．８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　１０．２１（ｓ，　１Ｈ），　８．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９３　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　４．２，　４．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７－７．３２　（ｍ，　１Ｈ），　７．１３－７．０１　（ｍ，　４Ｈ），　４．２３－４．１８　（ｍ，　２Ｈ），　３．９９　（ｓ，　２Ｈ），　１．３４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５３．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６６４】

実施例６９．Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（６９）の調製

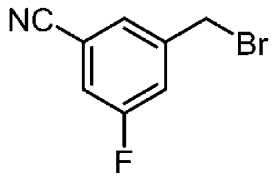
【化４３５】



【０６６５】

ステップ１：３－（ブロモメチル）－５－フルオロベンゾニトリルの調製

【化４３６】

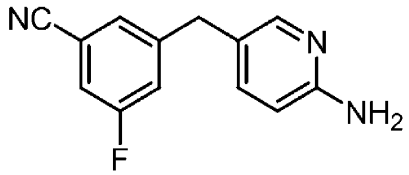


３－（ブロモメチル）－５－フルオロベンゾニトリルの合成は、実施例２５と同様の手順を使用して実施した。生成物３－（ブロモメチル）－５－フルオロベンゾニトリル（１７．０ｇ、７９．４ｍｍｏｌ、１０７％）が無色の油として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．５１　（ｓ，　１Ｈ），　７．３８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　２．５，　１１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１．５，　１０．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４５　（ｓ，　２Ｈ）．

【０６６６】

ステップ２：３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－フルオロベンゾニトリルの調製

【化４３７】

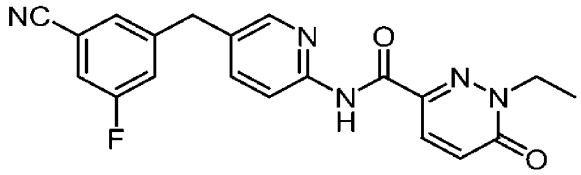


３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－フルオロベンゾニトリルの合成は、実施例２３と同様の手順に従った。生成物３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－フルオロベンゾニトリル（８００ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ、５０％）が薄黄色の油として得られた。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２２８．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６６７】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化４３８】

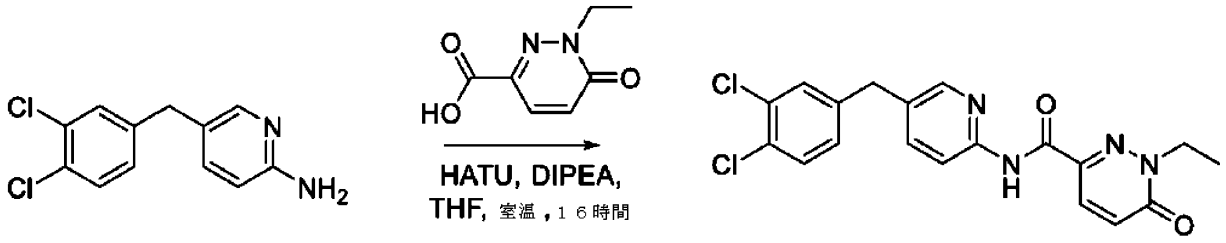


Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの合成は、実施例４２と同様の手順に従った。化合物Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１８０ｇ、０．４７８ｍｍｏｌ、４３．４％）がオフホワイトの固体として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．１９　（ｓ，　１Ｈ），　８．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．５，　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７２－７．６９　（ｍ，　２Ｈ），　７．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０５　（ｓ，　２Ｈ），　１．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３７８．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６６８】

実施例７０．Ｎ－（５－（３，４－ジクロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（７０）の調製

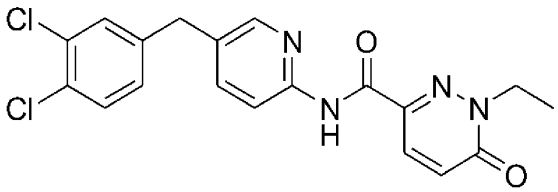
【化４３９】



【０６６９】

ステップ１：Ｎ－（５－（３，４－ジクロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化４４０】

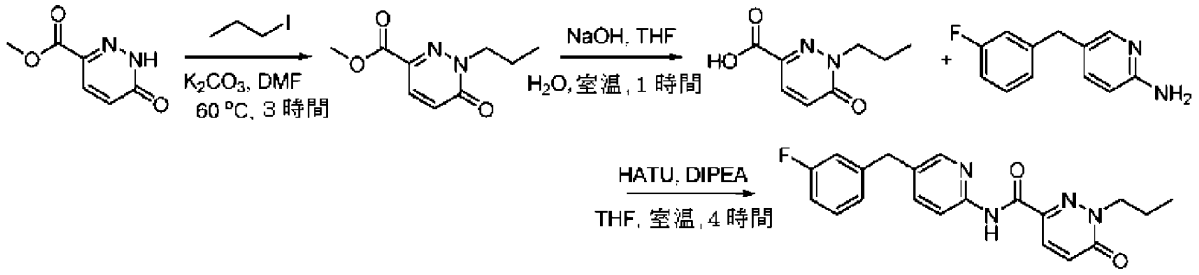


テトラヒドロフラン（４ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１２７ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、５－（３，４－ジクロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２３０ｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．４２７ｇ、１．１２５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２９０ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３，４－ジクロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．０６７９ｇ、０．１４１１８．８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １０．２０ （ｓ， １Ｈ）， ８．３５ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０９ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９４ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７６ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．５， ２．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５７ （ｔ， Ｊ ＝ ５．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．２７ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．３， ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０７ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．２１ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．９９ （ｓ， ２Ｈ）， １．３４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４０３．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６７０】

実施例７１．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１－プロピル－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（７１）の調製

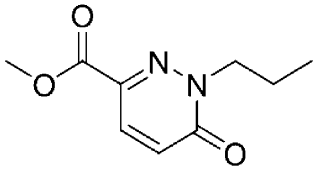
【化４４１】



【０６７１】

ステップ１：６－オキソ－１－プロピル－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化４４２】

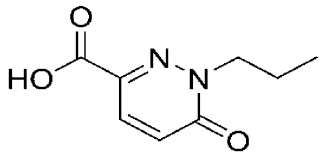


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５．０ｍＬ）中の６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（１．０ｇ、６．４９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２．６８ｇ、１９．５ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ヨードプロパン（１．６５ｇ、９．７４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃まで加熱し、３時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチル（５０ｍＬ）中に溶解し、水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、６－オキソ－１－プロピル－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．７００ｇ、３．５７ｍｍｏｌ、５５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １９７．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６７２】

ステップ２：６－オキソ－１－プロピル－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸の調製

【化４４３】

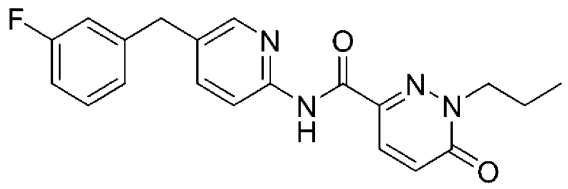


水酸化ナトリウム（８１．６ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）を６－オキソ－１－プロピル－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、テトラヒドロフラン（４ｍＬ）及び水（２ｍＬ）の混合物に加えた後、反応物を６０℃まで加熱し、１時間撹拌した。１Ｎ塩酸を加えてｐＨ値を３～５に調整した後、全ての溶媒を除去して、粗製物６－オキソ－１－プロピル－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（２００ｍｇ、粗製物）を得た。

【０６７３】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１－プロピル－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化４４４】

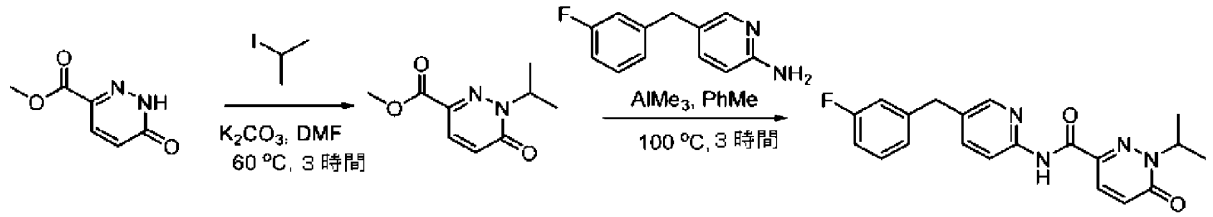


２０℃の６－オキソ－１－プロピル－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１２０ｇ、０．６５９ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．２５５ｇ、１．９７７ｍｍｏｌ）及びテトラヒドロフラン（５ｍＬ）の混合物に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３７６ｇ、０．６５９ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を２０分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．１４４ｇ、０．６５９ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応溶液を２０℃で１６時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１－プロピル－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１７８．０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ、７４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ １０．１６ （ｓ， １Ｈ），８．３４ （ｓ， １Ｈ），８．０８－８．１０ （ｄ， Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ， １Ｈ），７．９２－７．９５ （ｄ， Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ， １Ｈ），７．７５－７．７８ （ｍ， １Ｈ），７．３２－７．３６ （ｍ， １Ｈ），７．０４－７．１４ （ｍ， ４Ｈ），４．１２－４．１６ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ２Ｈ），３．９９ （ｓ， ２Ｈ），１．７８－１．８４ （ｑ， Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ， ２Ｈ），０．９０－０．９４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３６７．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６７４】

実施例７２．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（７２）の調製

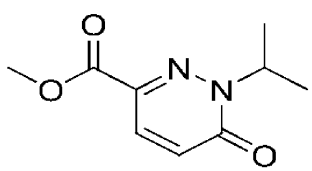
【化４４５】



【０６７５】

ステップ１：１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化４４６】

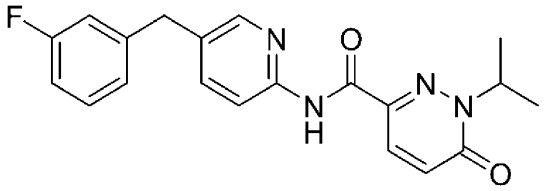


室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５．０ｍＬ）中の６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（１．０ｇ、６．４９ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２．６８ｇ、１９．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、２－ヨードプロパン（１．６５ｇ、９．７４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃まで加熱し、１時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）中に溶解し、水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチルを白色固体として（０．５００ｇ、２．５５ｍｍｏｌ、３９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６７６】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化４４７】

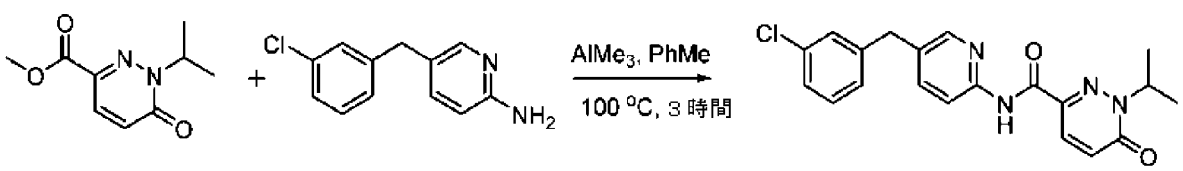


２０℃のトルエン（１０ｍＬ）中の５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２０６ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．５ｍＬ、１．０２ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）をアルゴン下で加えた。反応混合物を２０℃で１時間攪拌した後、トルエン（５ｍＬ）中の１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．１００ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応溶液を１００℃で２時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を１Ｎ塩酸（５ｍＬ）及びメタノール（２０ｍＬ）の混合物で処理した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）中に溶解した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０８３２ｇ、０．２３ｍｍｏｌ、４５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ １０．１２（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．０７－８．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９１－７．９４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．０１－７．１３（ｍ，４Ｈ），５．１５－５．１９（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），１．３８－１．４０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

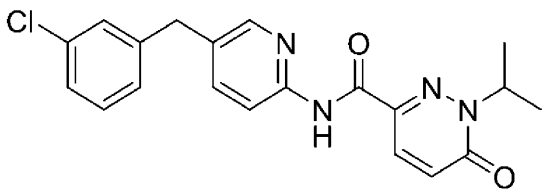
【０６７７】

実施例７３．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（７３）の調製

【化４４８】

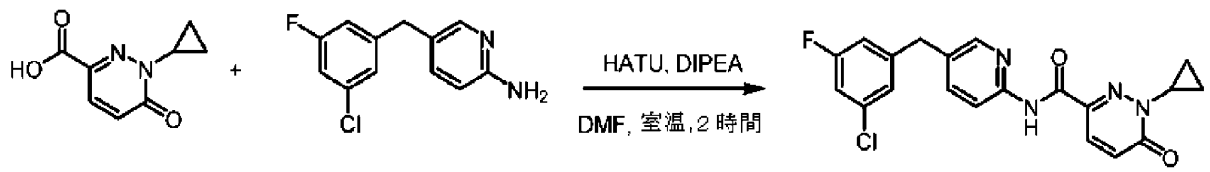


【０６７８】
ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化４４９】



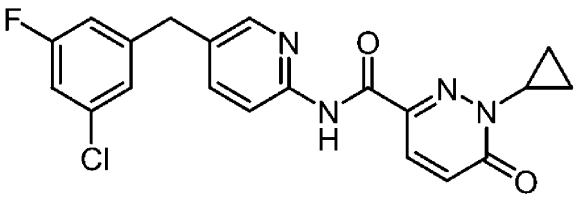
２０℃のトルエン（１５ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２２２ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．５ｍＬ、１．０２ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）をアルゴン下で加えた。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した後、トルエン（１５ｍＬ）中の１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．１００ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応溶液を１００℃で２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１０７．８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、５５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ １０．１１ （ｓ， １Ｈ），８．３６ （ｓ， １Ｈ），８．０７－８．０９ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．９２－７．９４ （ｄ， Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ， １Ｈ），７．７５－７．７７ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．２３－７．３５ （ｍ， ４Ｈ），７．０５－７．０７ （ｄ， Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ， １Ｈ），５．１６－５．１９ （ｔ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， １Ｈ），３．９９ （ｓ， ２Ｈ），１．３９－１．４０ （ｄ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ６Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３８３．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６７９】
実施例７４．Ｎ－（５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（７４）の調製
【化４５０】



【０６８０】
ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化４５１】

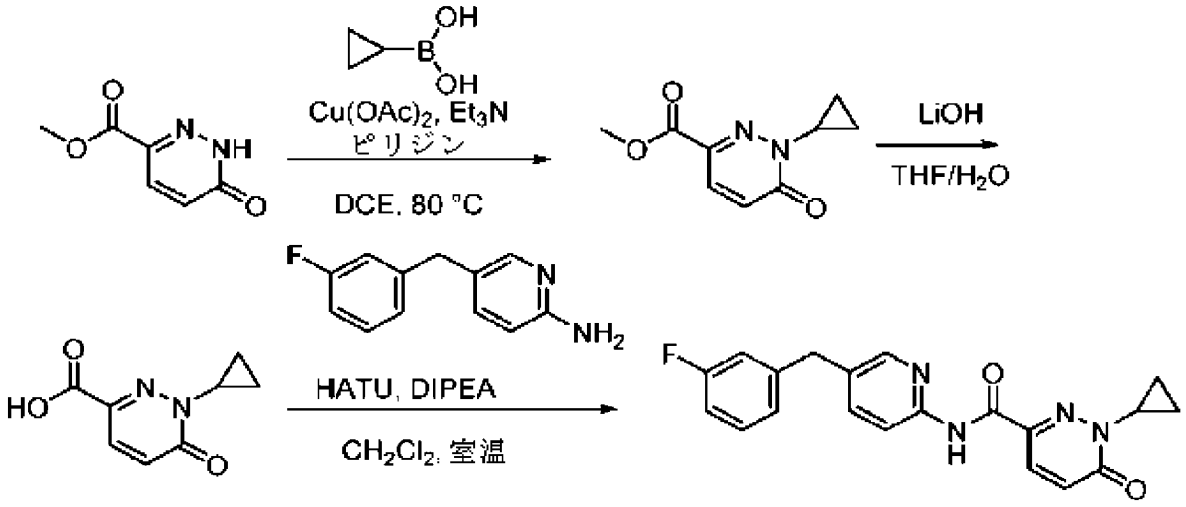


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．５ｍＬ）中の１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１２６ｇ、０．７ｍｍｏｌ）、５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１９８ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．４００ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２７１ｇ、２．１ｍｍｏｌ）の溶液を室温で２時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１０４ｇ、０．２６２ｍｍｏｌ、３７．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．１２　（ｓ，　１Ｈ），　８．３７　（ｄ，Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　－　７．２２　（ｍ，　２Ｈ），　７．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１０　－　４．０６　（ｍ，　１Ｈ），　４．００　（ｓ，　２Ｈ），　１．２８　－　１．２４　（ｍ，　２Ｈ），　１．０４　－　１．００　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３９９．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６８１】

実施例７５．１－シクロプロピル－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（７５）の調製

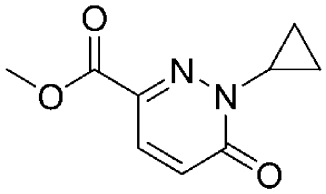
【化４５２】



【０６８２】

ステップ１：１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化４５３】

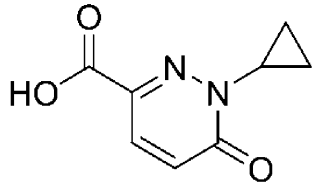


６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．４００ｇ、２．５９ｍｍｏｌ）をシクロプロピルボロン酸（０．４４４ｇ、５．１８ｍｍｏｌ）及び酢酸銅（ＩＩ）（０．９４０ｇ、５．１８ｍｍｏｌ）と合わせ、１，２－ジクロロエタン（８．６３ｍＬ）中に懸濁した。トリエチルアミン（１．４３ｍＬ、１０．３ｍｍｏｌ）及びピリジン（１．０４ｍＬ、１２．９ｍｍｏｌ）を加えた。真空と窒素ガスのサイクルを３回繰り返すことによって、反応物を脱気した。８０℃で１６時間撹拌した。室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）でクエンチした。ジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（４０ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチルを黄色固体として得た（１５５ｍｇ、０．７９８ｍｍｏｌ、３１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ７．９９ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１０ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．４３ － ４．２６ （ｍ， １Ｈ）， ４．１１ （ｓ， ３Ｈ）， １．４９ － １．１９ （ｍ， ４Ｈ）．

【０６８３】

ステップ２：１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸の調製

【化４５４】

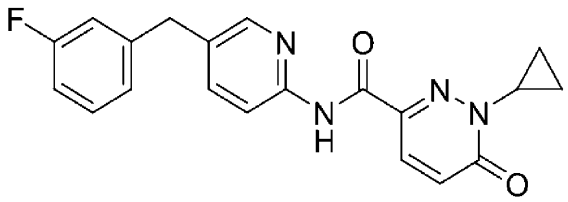


１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．１３５ｇ、０．６９５１ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２．０ｍＬ）中に溶解し、水酸化リチウム水和物（０．０８７ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）及び水（０．５ｍＬ）を加えた。室温で１６時間撹拌した。反応をＬＣ／ＭＳによってモニターした。完了したら、酸性（ｐＨ約３）になるまで１０％塩酸水溶液（７ｍＬ）でクエンチした。酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出した。ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸をベージュの固体として得た（８０ｍｇ、０．４４４ｍｍｏｌ、６４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ７．９０ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０３ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．２４ － ４．０８ （ｍ， １Ｈ）， １．２６ － １．０９ （ｍ， ４Ｈ）．

【０６８４】

ステップ３：１－シクロプロピル－Ｎ－｛５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化４５５】

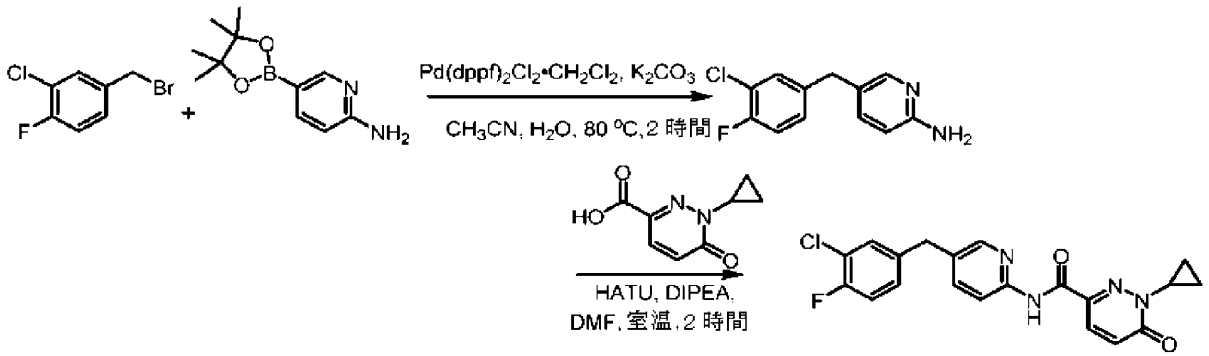


２５ｍＬ丸底フラスコ中で、５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－アミン（０．０７６ｇ、０．３７５８ｍｍｏｌ）を、１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０６８ｇ、０．３７５８ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．１２１ｇ、０．３７５８ｍｍｏｌ）と合わせた。ジクロロメタン（４ｍＬ）中に懸濁し、エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（９８．１μＬ、０．５６３７ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１６時間撹拌した。反応物を濃縮して、溶媒を除去した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、１－シクロプロピル－Ｎ－｛５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（４８ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ、３５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．２７　（ｓ，　１Ｈ），　８．３０　－　８．２０　（ｍ，２Ｈ），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄｄ，Ｊ　＝　８．６，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１４　－　６．８５　（ｍ，　４Ｈ），　４．２０　－　４．０４　（ｍ，　１Ｈ），　３．９９　（ｓ，　２Ｈ），　１．２７　－　１．１０　（ｍ，　４Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６５．５　　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６８５】

実施例７６．Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（７６）の調製

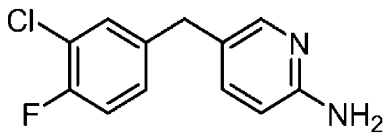
【化４５６】



【０６８６】

ステップ１：５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化４５７】



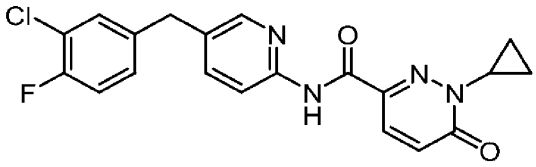
室温のアセトニトリル（２４ｍＬ）及び水（６ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－２－ク

ロロ－１－フルオロベンゼン（１．１２ｇ、５ｍｍｏｌ）、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）ピリジン－２－アミン（１．３２ｇ、６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．３８ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（０．４０８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝２／３）によって精製して、５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．８ｇ、３．４ｍｍｏｌ、６７．８％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６８７】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化４５８】



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．５ｍＬ）中の５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１９８ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１２６ｇ、０．７ｍｍｏｌ）、２－（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（４００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及びエチルジイソプロピルアミン（２７１ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）の溶液を室温で２時間撹拌した。

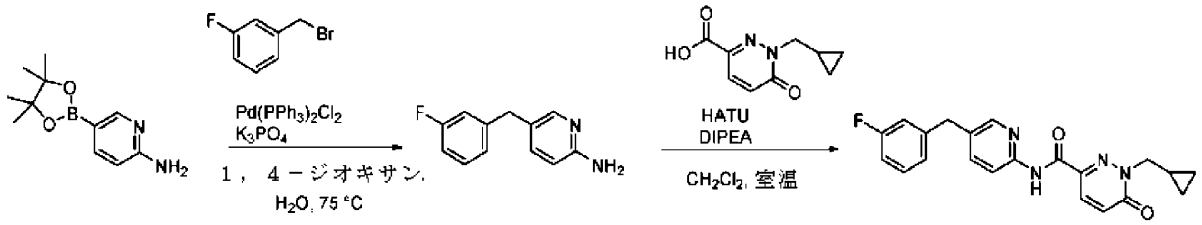
【０６８８】

粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（７１．４ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、２５．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）δ １０．１１（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝７．５，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），１．２８－１．２３（ｍ，２Ｈ），１．０４－１．００（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９９．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６８９】

実施例７７．１－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（７７）の調製

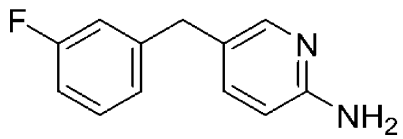
【化４５９】



【０６９０】

ステップ１：５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－アミンの調製

【化４６０】

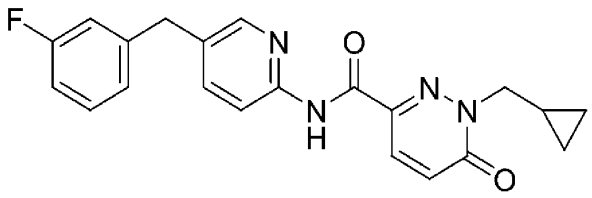


４０ｍＬ反応バイアル中で、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．５００ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム（０．７２１ｇ、３．４０ｍｍｏｌ）及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（０．０８０ｇ、０．１１３５ｍｍｏｌ）を合わせた。テトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）を加え、１－（ブロモメチル）－３－フルオロベンゼン（２７８μＬ、２．２７ｍｍｏｌ）を加えた。真空と窒素ガスのサイクルを３回繰り返すことによって、反応物を脱気した。反応物を７５℃で１６時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈した。有機層を水（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－アミン（３３ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ、７％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ８．３１ － ８．１７ （ｍ， ２Ｈ）， ８．０４ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０４ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０２ － ６．８７ （ｍ， ２Ｈ）， ３．９９ （ｓ， ２Ｈ）．

【０６９１】

ステップ２：１－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－｛５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化４６１】



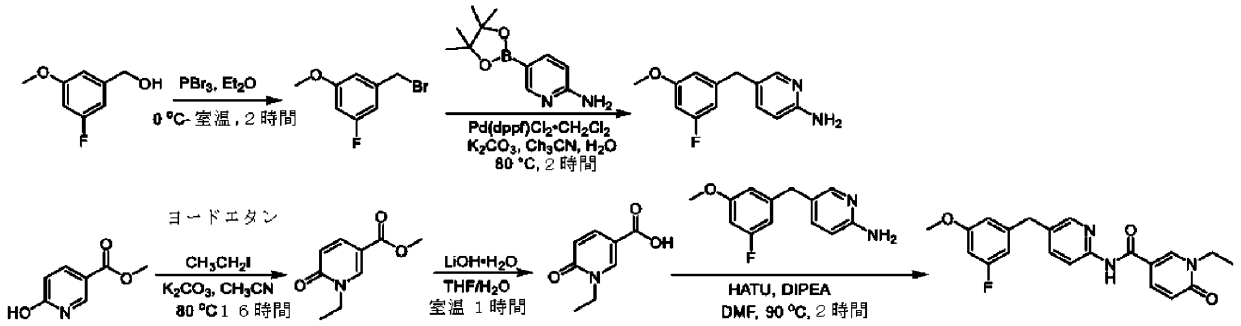
５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－アミン（０．０３３ｇ、０．１６３１ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（２．０ｍＬ）中に溶解し、１－（シクロプロピルメチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０３２ｇ、０．１６３１ｍｍｏｌ）、［ビス（ジメチルアミノ）メチリデン］（｛３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル｝）オキシダニウム；テトラフルオロボラヌイド（０．０５３ｍｇ、０．１６３１ｍｍｏｌ）及びエチルビス（プロパン－２－イル

）アミン（４２．５μＬ、０．２４４６ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１６時間攪拌した。反応物をカラムクロマトグラフィー（１２ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって直接精製して、１－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－｛５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２９ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ、４７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ８．３８ － ８．２１ （ｍ， ２Ｈ）， ８．０６ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６３ － ７．５０ （ｍ， １Ｈ）， ７．２８ （ｓ， ２Ｈ）， ７．０５ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９７ （ｔ， Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ， ３Ｈ）， ４．１３ （ｄ， Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．９９ （ｓ， ２Ｈ）， １．４３ （ｔ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ０．６１ （ｄ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ０．５０ （ｄ， Ｊ ＝ ５．１ Ｈｚ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３７９．３ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６９２】

実施例７８．１－エチル－Ｎ－（５－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（７８）の調製

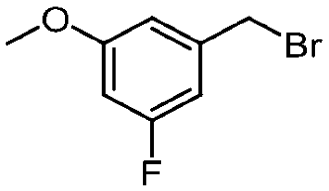
【化４６２】



【０６９３】

ステップ１：１－（ブロモメチル）－３－フルオロ－５－メトキシベンゼンの調製

【化４６３】

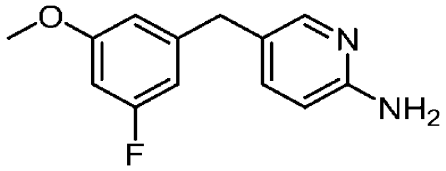


０℃のエチルエーテル（３０ｍＬ）中の（３－フルオロ－５－メトキシフェニル）メタノール（２．０ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）の溶液に、三臭化リン（１．０ｍＬ）をゆっくり加えた。反応混合物を室温で２時間攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１－（ブロモメチル）－３－フルオロ－５－メトキシベンゼン（１．５ｇ、６．８８ｍｍｏｌ、５３％、粗製物）を薄黄色の油として得た。追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【０６９４】

ステップ２：５－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化４６４】

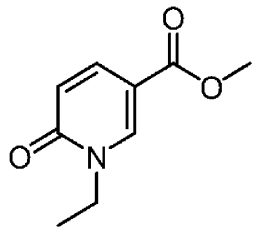


アセトニトリル（６０ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－３－フルオロ－５－メトキシベンゼン（１．５ｇ、６．８８ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（１．５１ｇ、６．８８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水（２０ｍＬ）中の炭酸カリウム（１．９ｇ、１３．７６ｍｍｏｌ）の溶液を加え、続いて、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２８０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応溶液を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／２）によって精製して、５－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミン（０．９ｇ、３．８８ｍｍｏｌ、５６％）を赤色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３３．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６９５】

ステップ３：１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化４６５】

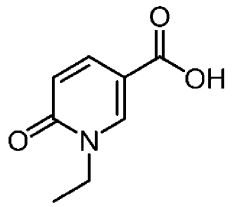


アセトニトリル（４００ｍＬ）中の６－ヒドロキシニコチン酸メチル（１０．０ｇ、６５．３ｍｍｏｌ）、ヨードエタン（１０．１ｇ、６５．３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１８．０ｇ、１３０．６ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１６時間撹拌した。沈殿物を濾去し、濾液を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝４／１～１／１）によって精製して、１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（８．７ｇ、４８．１ｍｍｏｌ、７３％）を薄黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．１９（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｑ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８２．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６９６】

ステップ４：１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸の調製

【化４６６】

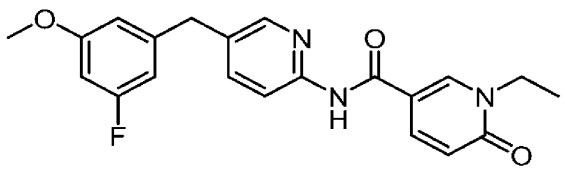


テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（５．４ｇ、２９．８ｍｍｏｌ）、水酸化リチウム水和物（６．２６ｇ、１４９．１ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を希釈塩化水素酸でｐＨ＝１～２に酸性化し、酢酸エチル／テトラヒドロフラン（２００ｍＬ／５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（４．７ｇ、２８．１４ｍｍｏｌ、９４％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６８．１［Ｍ＋Ｈ］＋．追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【０６９７】

ステップ５：１－エチル－Ｎ－（５－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化４６７】

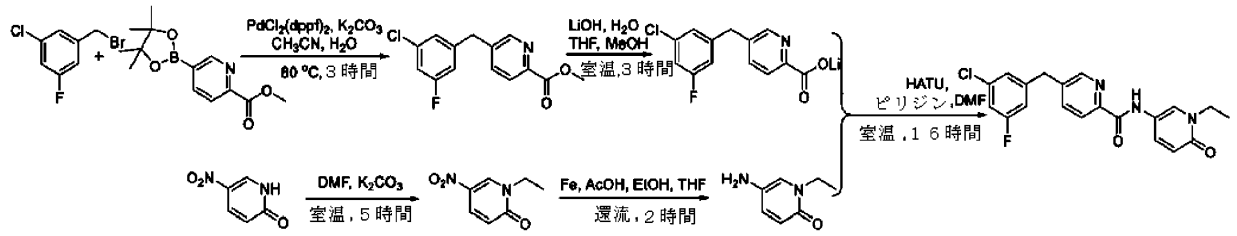


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中の５－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－アミン（２３２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１６７ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、２－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（５７０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３９０ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）の混合物を室温で０．５時間撹拌し、９０℃で２時間撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗製残渣をはじめにカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって、次に、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、１－エチル－Ｎ－（５－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．０５９４ｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）δ １０．６１（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．７１－６．６５（ｍ，３Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｑ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８２．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６９８】

実施例７９．５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）－Ｎ－（１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）ピコリンアミド（７９）の調製

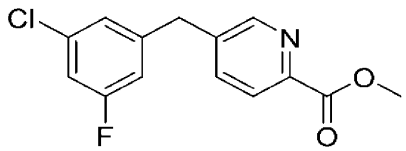
【化４６８】



【０６９９】

ステップ１：５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピコリン酸メチルの調製

【化４６９】

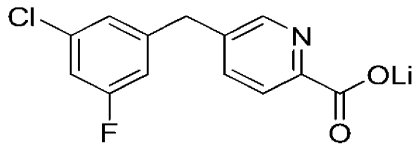


室温のアセトニトリル（２０ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中の５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリンメチル（１．０ｇ、３．８ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１．０５ｇ、７．６ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロリド（０．３１０ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及び１－（ブロモメチル）－３－クロロ－５－フルオロベンゼン（０．８５０ｇ、３．８ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水（２００ｍＬ）で希釈し、水層を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）によって精製して、５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピコリン酸メチル（０．５５０ｇ、１．９７ｍｍｏｌ、５２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２８０．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７００】

ステップ２：５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピコリン酸リチウムの調製

【化４７０】

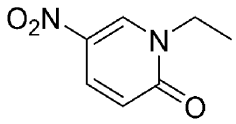


室温のテトラヒドロフラン（２．０ｍＬ）、メタノール（２．０ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）の混合物中の５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピコリン酸メチル（０．５５０ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム（０．０８３ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した後、濃縮して、５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピコリン酸リチウム（０．６１０ｇ、１．９７ｍｍｏｌ、粗製物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２６６．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【０７０１】

ステップ３：１－エチル－５－ニトロピリジン－２（１Ｈ）－オンの調製

【化４７１】

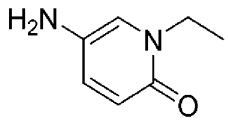


室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６０ｍＬ）中の５－ニトロピリジン－２（１Ｈ）－オン（３．０ｇ、２１．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（５．９１ｇ、４２．８ｍｍｏｌ）及びヨードエタン（４．３５ｇ、２７．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で５時間攪拌した後、水（２００ｍＬ）で希釈した。水相を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２／１）によって精製して、１－エチル－５－ニトロピリジン－２（１Ｈ）－オン（２．３ｇ、１３．７ｍｍｏｌ、６４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１６９．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７０２】

ステップ４：５－アミノ－１－エチルピリジン－２（１Ｈ）－オンの調製

【化４７２】

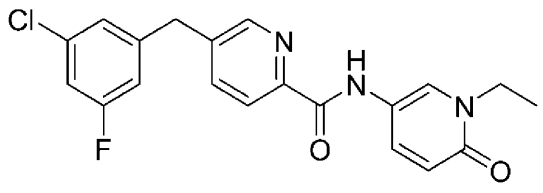


室温のエタノール（１５ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中の１－エチル－５－ニトロピリジン－２（１Ｈ）－オン（１．０ｇ、５．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸（５．０ｍＬ）及び鉄（１．６７ｇ、２９．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間還流した後、室温まで冷却し、濃縮して、残渣を得た。残渣を飽和炭酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で処理し、エタノール（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、５－アミノ－１－エチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（０．３２０ｇ、２．３１ｍｍｏｌ、３９％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１３９．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７０３】

ステップ５：５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）－Ｎ－（１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）ピコリンアミドの調製

【化４７３】



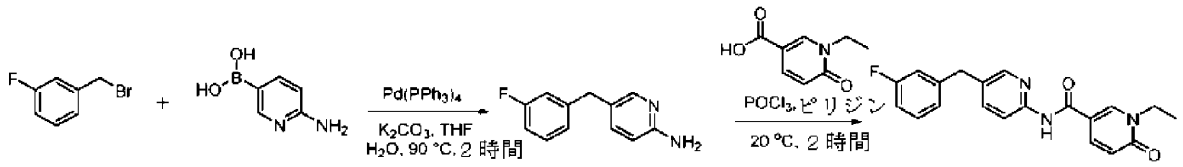
室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）中の５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピコリン酸リチウム（０．２００ｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、５－アミノ－１－エチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（０．１２９ｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、２－（７－アザ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（０．３６４ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．２９１ｇ、３．６８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢

酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）－Ｎ－（１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）ピコリンアミド（０．０６５ｇ、０．１７ｍｍｏｌ、２３％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）δ１０．４９（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝１．６Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．８Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ）３．９２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７０４】

実施例８０．１－エチル－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（８０）の調製

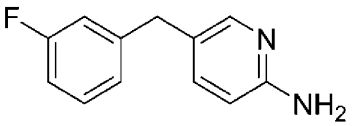
【化４７４】



【０７０５】

ステップ１：５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化４７５】

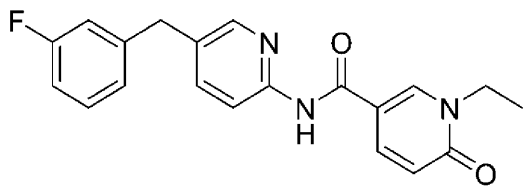


窒素下のテトラヒドロフラン（１２ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－３－フルオロベンゼン（１．０ｇ、５．３２ｍｍｏｌ）、６－アミノピリジン－３－イルボロン酸（０．７３４ｇ、５．３２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．４７ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．６１４ｇ、０．５３２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を９０℃まで加熱し、２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を１Ｎ塩化水素でｐＨ＝１～３に酸性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ＝８～１０に調整し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミンを黄色の油として得た（０．５５ｇ）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７０６】

ステップ２：１－エチル－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化４７６】

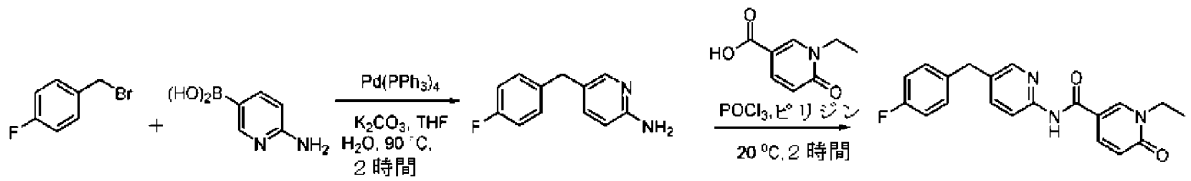


２０℃のピリジン（４ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．１５０ｇ、０．８９９ｍｍｏｌ）、５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１８１ｇ、０．８９９ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（Ｖ）（０．４１０ｇ、２．７０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。得られた固体をジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物を加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、１－エチル－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．０７５０ｇ、０．２１６ｍｍｏｌ、２４％）を薄黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　１０．６５　（ｓ，　１Ｈ），　８．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９３－７．９５　（ｍ，　１Ｈ），　７．７０－７．７３　（ｍ，　１Ｈ），　７．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０４－７．１３　（ｍ，　３Ｈ），　６．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９５－３．９９　（ｍ，　４Ｈ），　１．２７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２Ｈｚ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５２．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７０７】

実施例８１．１－エチル－Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（８１）の調製

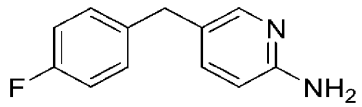
【化４７７】



【０７０８】

ステップ１：５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化４７８】



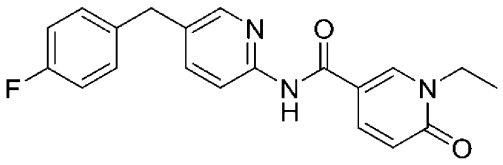
窒素下のテトラヒドロフラン（１２ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－４－フルオロベンゼン（１．０ｇ、５．３２ｍｍｏｌ）、６－アミノピリジン－３－イルボロン酸（０．７３５ｇ、５．３２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．４７ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．６１４ｇ、０．５３２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を９０℃まで加熱し、２時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を１Ｎ塩化水素でｐＨ＝１～３に酸性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ＝８～

１０に調整し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．３５ｇ、粗製物）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．更に精製することなく、次のステップに使用した。

【０７０９】

ステップ２：１－エチル－Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化４７９】

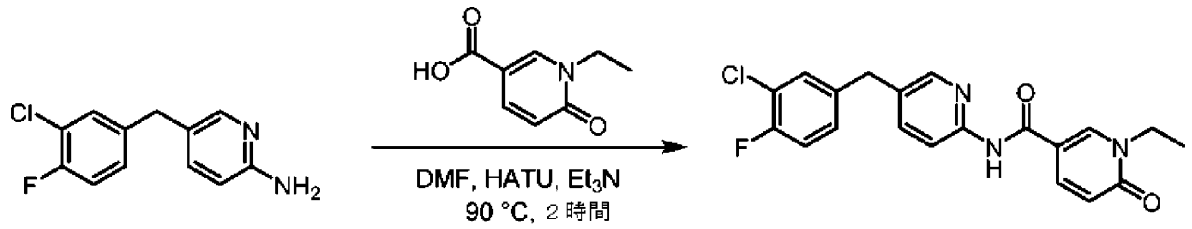


２０℃のピリジン（４ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．１５０ｇ、０．８９９ｍｍｏｌ）、５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１８１ｇ、０．８９９ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（Ｖ）（４１０ｍｇ、２．６９７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、固体をジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、１－エチル－Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドを薄黄色の固体として得た（０．０３４０ｇ、０．０９９ｍｍｏｌ、１１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）δ １０．５９（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝２ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．１５（ｍ，２Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－３．９９（ｍ，４Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５２．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７１０】

実施例８２．Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（８２）の調製

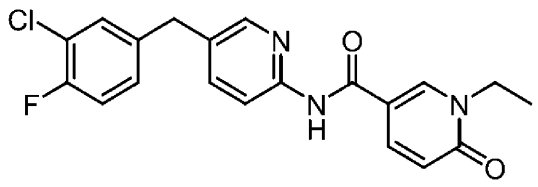
【化４８０】



【０７１１】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化４８１】

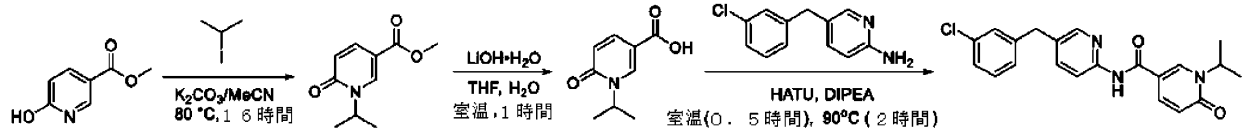


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２ｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．１７ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３９ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．２６ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を９０℃で２時間攪拌し、次いで、室温まで冷却した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．０７３３ｇ、０．１９ｍｍｏｌ、２２．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　１０．６８　（ｓ，　１Ｈ），　８．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．２，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　－　７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　６．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０３　－　３．９０　（ｍ，　４Ｈ），　１．２８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３８６．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７１２】

実施例８３．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（８３）の調製

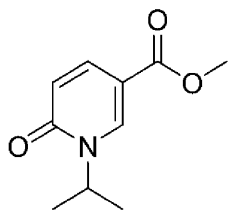
【化４８２】



【０７１３】

ステップ１：１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化４８３】



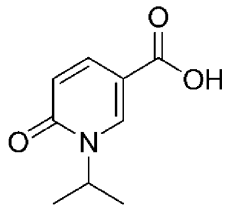
アセトニトリル（４５０ｍＬ）中の６－ヒドロキシニコチン酸メチル（１０．０ｇ、６５．３ｍｍｏｌ）、２－ヨードプロパン（１１．１ｇ、６５．３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１８．０ｇ、１３０．６ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１６時間攪拌した。沈殿物を濾

過し、濾液を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝４／１～１／１）によって精製して、１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（６．５ｇ、３３．３ｍｍｏｌ、５１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　８．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．０，　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２８－５．２３　（ｍ，　１Ｈ），　３．８８　（ｓ，　３Ｈ），　１．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１９６．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７１４】

ステップ２：１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸の調製

【化４８４】

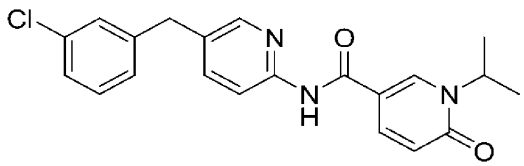


テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）中の１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（４．０ｇ、２０．５ｍｍｏｌ）、水酸化リチウム水和物（４．３ｇ、１０２．５ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。反応溶液を希釈塩酸でｐＨ＝１～２に酸性化し、水層を酢酸エチル／テトラヒドロフラン（２００ｍＬ／５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（３．５ｇ、１９．３ｍｍｏｌ、９４．３％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１８２．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【０７１５】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化４８５】



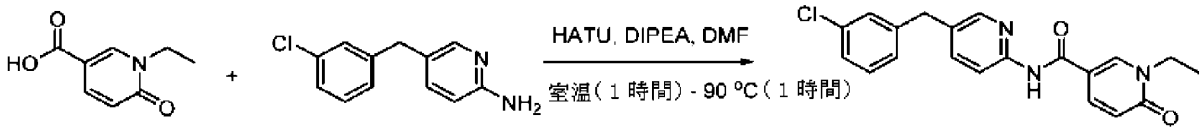
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（２１８ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１８１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、２－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（５７０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、Ｎ－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３９０ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）の混合物を室温で０．５時間撹拌し、９０℃で２時間撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、水層を酢酸エチル（１５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）及び分取ＨＰＬＣ（粗製試料を最小限のＮ－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラムにロードした。移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であっ

た）によって精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．０５６ｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１４．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．８３　（ｓ，　１Ｈ），　８．５８（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，１Ｈ），　８．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９２　（ｄｄ，Ｊ　＝　９．０，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．０，２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６－７．３３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２８－７．２３（ｍ，　２Ｈ），　６．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．０９－５．０３　（ｍ，　１Ｈ），　３．９７　（ｓ，　２Ｈ），　１．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３８２．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７１６】

実施例８４．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（８４）の調製

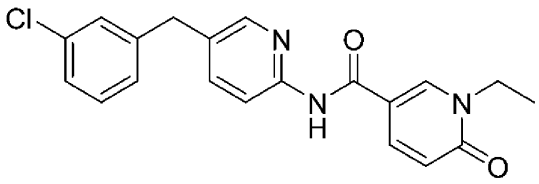
【化４８６】



【０７１７】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化４８７】

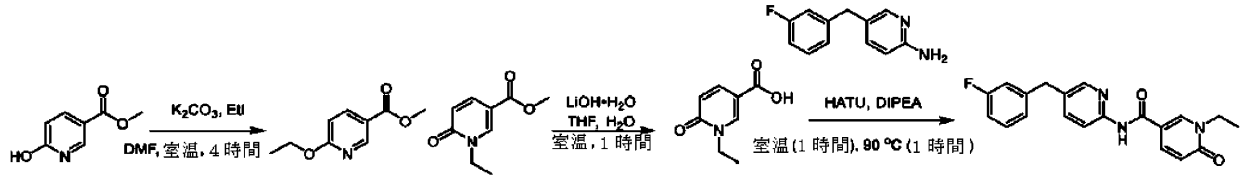


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１５７ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３４２ｇ、０．９ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２３２ｇ、１．８ｍｍｏｌ）の溶液を９０℃で１時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．０５６ｇ、０．１５３ｍｍｏｌ、２５．５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．７０　（ｓ，　１Ｈ），　８．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３２　（ｄ，Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４－７．３２　（ｍ，　２Ｈ），　７．２８－７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　６．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９９　－　３．９５　（ｍ，　４Ｈ），　１．２８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６８．０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７１８】

実施例８５．１－エチル－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（８５）の調製

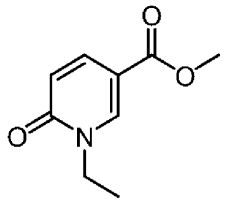
【化４８８】



【０７１９】

ステップ１：１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化４８９】

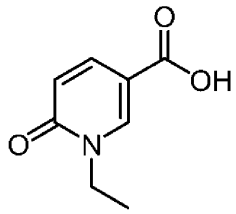


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５０ｍＬ）中の６－ヒドロキシニコチン酸メチル（１５．３ｇ、１００ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２７．６ｇ、２００ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１０分間撹拌した後、ヨードエタン（１７．２ｇ、１１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で更に４時間撹拌し、水（５００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（４００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝９／１～１／１）によって精製して、１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（６．０ｇ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドの残留物を含有）をオレンジ色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ８．２２ （ｄ， Ｊ ＝ ３．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８３ （ｄｄ， Ｊ ＝ １２．０， ３．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．５２ （ｄ， Ｊ ＝ １２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．０４ （ｑ， Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．８６（ｓ， ３Ｈ）， １．３８ （ｔ， Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） １８２．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７２０】

ステップ２：１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸の調製

【化４９０】



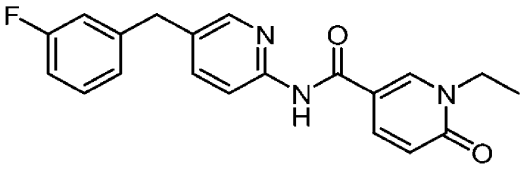
テトラヒドロフラン（６０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（５．８ｇ、３２．０ｍｍｏｌ）、水酸化リチウム（６．７２ｇ、１６０．０ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。有機物を減圧下で除去した。水相を希釈塩化水素水溶液でｐＨ＝１～２に酸性化し、２－メチルフラン（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾

過し、濃縮して、１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（２．８ｇ、５２．３％）を薄黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１２．８０　（ｂｓ，　１Ｈ），　８．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９９　（ｑ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１６８．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７２１】

ステップ３：１－エチル－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化４９１】

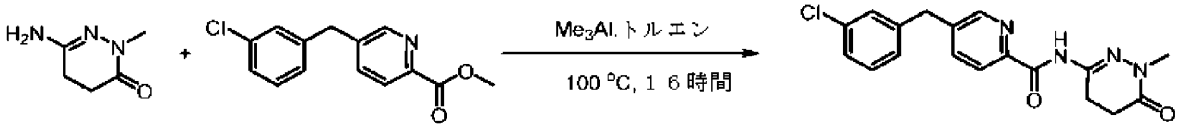


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．０９８ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１２０ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３４２ｇ、０．９００ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１５５ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１時間撹拌し、次いで、９０℃で１時間撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／４）によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣによって２回（１回目：試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製した。２回目：粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）精製して、化合物１－エチル－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．０１７９ｇ、０．０５０７ｍｍｏｌ、８．６％）を灰色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１０．６５　（ｓ，　１Ｈ），　８．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１４．０，　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１３－７．１０　（ｍ，　２Ｈ），　７．０４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９９－３．９５　（ｍ，　４Ｈ），　１．２８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５２．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７２２】

実施例８６．５－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－イル）ピコリンアミド（８６）の調製

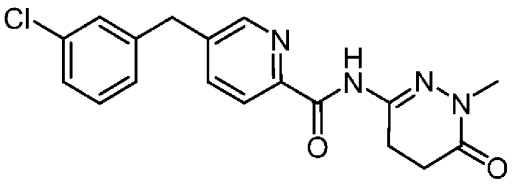
【化４９２】



【０７２３】

ステップ１：５－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－イル）ピコリンアミドの調製

【化４９３】

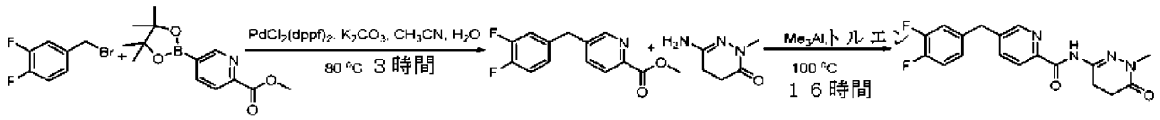


室温の無水トルエン（８ｍＬ）中の６－アミノ－２－メチル－４，５－ジヒドロピリダジン－３（２Ｈ）－オン（０．１２７ｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．５０ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、５－（３－クロロベンジル）ピコリン酸メチル（０．１３０ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水（１００ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、５－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－イル）ピコリンアミド（３５．０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、２０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １０．１５ （ｓ， １Ｈ），８．６６ （ｄ，Ｊ ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５ （ｄ，Ｊ ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９２ （ｄｄ，Ｊ$_{1}$ ＝２．０ Ｈｚ，Ｊ$_{2}$ ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０ （ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３３ （ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２６ （ｍ，２Ｈ），４．１２ （ｓ，２Ｈ），３．２１ （ｔ，Ｊ ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．１７ （ｓ，３Ｈ），２．４８ （ｔ，Ｊ ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５７．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７２４】

実施例８７．５－（３，４－ジフルオロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－イル）ピコリンアミド（８７）の調製

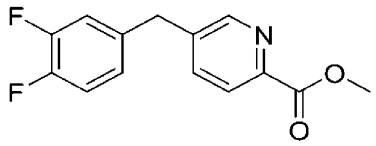
【化４９４】



【０７２５】

ステップ１：５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピコリン酸メチルの調製

【化４９５】

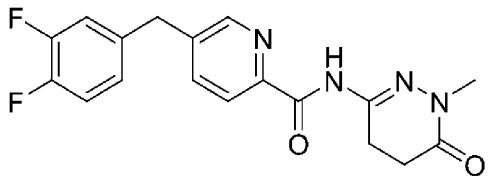


室温のアセトニトリル（２０ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中の５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸メチル（１．０ｇ、３．８ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１．０４ｇ、７．６ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロリド（０．３１０ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及び４－（ブロモメチル）－１，２－ジフルオロベンゼン（０．７８７ｇ、３．８ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水（２００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）によって精製して、５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピコリン酸メチル（０．６１０ｇ、２．３１ｍｍｏｌ、６１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７２６】

ステップ２：５－（３，４－ジフルオロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－イル）ピコリンアミドの調製

【化４９６】



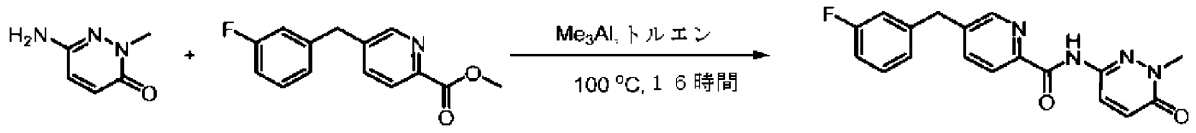
室温の無水トルエン（１２ｍＬ）中の６－アミノ－２－メチル－４，５－ジヒドロピリダジン－３（２Ｈ）－オン（０．２０４ｇ、１．６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．８ｍＬ、１．６ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、５－（３－フルオロベンジル）ピコリン酸メチル（０．２１０ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水（２００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、５－（３，４－ジフルオロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－イル）ピコリンアミド（３２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、１１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－$ｄ_{6}$）δ １０．１７（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄｄ，$Ｊ_{1}$＝２．０ Ｈｚ，$Ｊ_{2}$＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．１４（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ）３．２１（ｔ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７２７】

実施例８８．５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，６－

ジヒドロピリダジン－３－イル）ピコリンアミド（８８）の調製

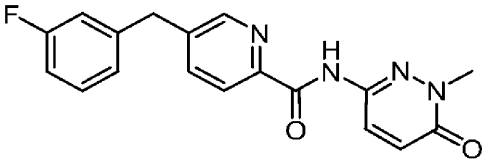
【化４９７】



【０７２８】

ステップ１：５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）ピコリンアミドの調製

【化４９８】

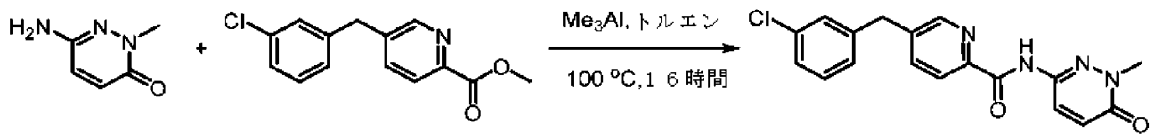


室温の無水トルエン（８ｍＬ）中の６－アミノ－２－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（０．１３３ｇ、１．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．５３ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、５－（３－フルオロベンジル）ピコリン酸メチル（０．１３０ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で１６時間撹拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水（１００ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）ピコリンアミド（０．０８７ｇ、０．２６ｍｍｏｌ、４９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　１０．３７　（ｓ，　１Ｈ），８．６８　（ｄ，　Ｊ　＝１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０９－８．０６　（ｍ，　２Ｈ），　７．９３　（ｄｄ，　Ｊ$_{1}$　＝２．０　Ｈｚ，　Ｊ$_{2}$　＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），７．３９－７．３４　（ｍ，　１Ｈ），　７．１９－７．０８　（ｍ，　２Ｈ），　７．０７－７．０４　（ｍ，　２Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．６１　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３３９．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７２９】

実施例８９．５－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）ピコリンアミド（８９）の調製

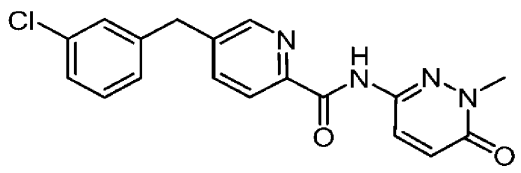
【化４９９】



【０７３０】

ステップ１：５－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）ピコリンアミドの調製

【化５００】

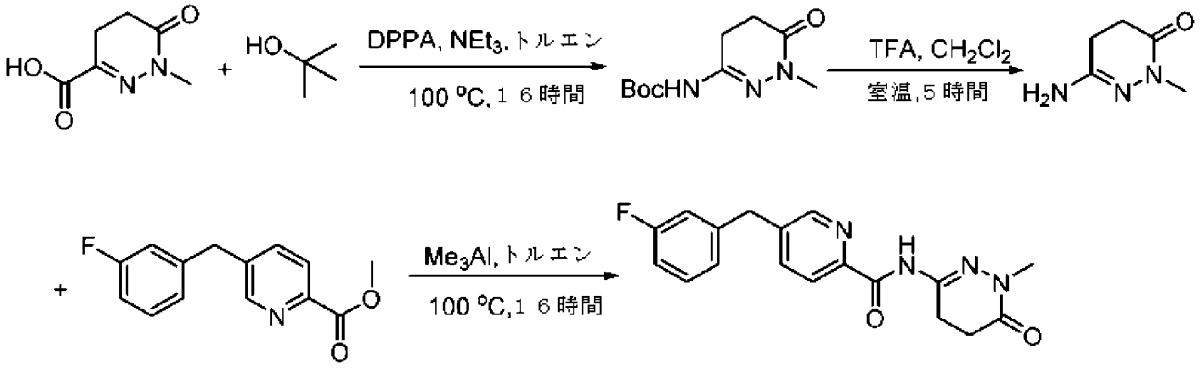


室温の無水トルエン（８ｍＬ）中の６－アミノ－２－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（０．１２５ｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．５ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、５－（３－フルオロベンジル）ピコリン酸メチル（０．１３０ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水（１００ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、５－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）ピコリンアミド（０．０５０ｇ、０．１４ｍｍｏｌ、２８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　１０．０３　（ｓ，　１Ｈ），　８．６９　（ｄ，　Ｊ　＝１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０９－８．０６　（ｍ，　２Ｈ），　７．９３　（ｄｄ，　Ｊ$_{1}$　＝２．０　Ｈｚ，　Ｊ$_{2}$　＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　（ｓ，　１Ｈ），　７．３５　（ｔ，　Ｊ　＝８．０　Ｈｚ　，　１Ｈ），　７．３０－７．２７　（ｍ，　２Ｈ），　７．０５　（ｄ，　Ｊ　＝１０．０　Ｈｚ　，　１Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．６１　（ｓ，　３Ｈ）．ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：　３５５．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７３１】

実施例９０．５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－イル）ピコリンアミド（９０）の調製

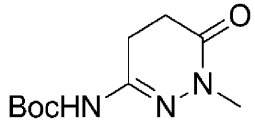
【化５０１】



【０７３２】

ステップ１：（１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化５０２】

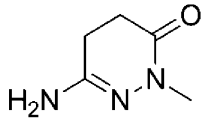


室温のトルエン（１５０ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（６．０ｇ、３８．４ｍｍｏｌ）の溶液に、２－メチルプロパン－２－オール（２８．５ｇ、３８４ｍｍｏｌ）、ジフェニルホスホリルアジド（１２．７ｇ、４６．１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（４．３ｇ、４２．３ｍｍｏｌ）を順に加えた。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌し、室温まで冷却し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）を通して精製することで、（１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６．１ｇ、２６．８ｍｍｏｌ、６９．９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２２８．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７３３】

ステップ２：６－アミノ－２－メチル－４，５－ジヒドロピリダジン－３（２Ｈ）－オンの調製

【化５０３】

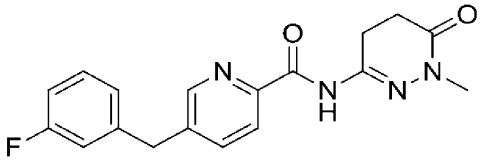


室温のジクロロメタン（１０ｍＬ）中の（１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５００ｇ、２．２０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で５時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（２００ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、６－アミノ－２－メチル－４，５－ジヒドロピリダジン－３（２Ｈ）－オン（０．２００ｇ、１．５７ｍｍｏｌ、７１．４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １２８．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７３４】

ステップ３：５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－イル）ピコリンアミドの調製

【化５０４】



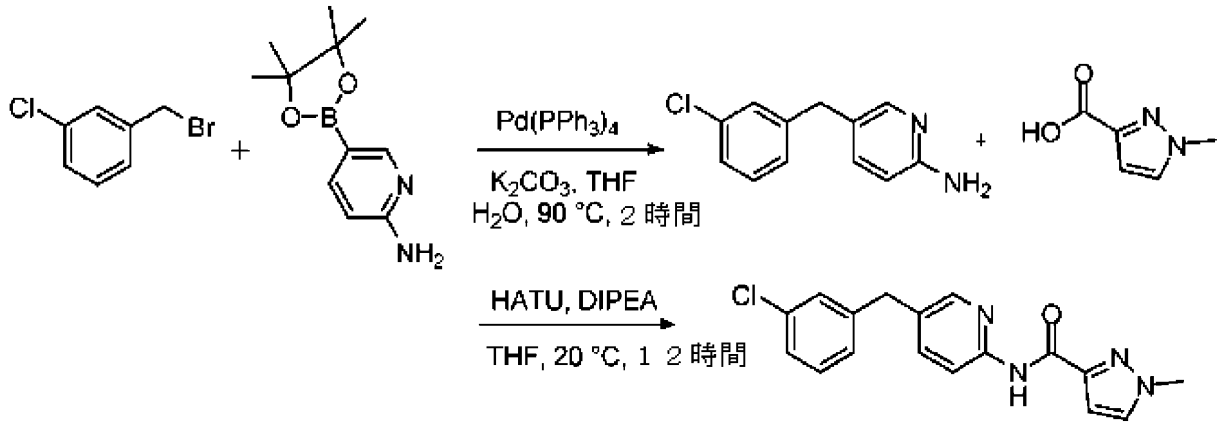
０℃の無水トルエン（１５ｍＬ）中の６－アミノ－２－メチル－４，５－ジヒドロピリダジン－３（２Ｈ）－オン（０．１６６ｇ、１．３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．６５ｍＬ、トルエン中２Ｍ）を窒素下で加えた。混合物を室温で２時間撹拌した後、５－（３－フルオロベンジル）ピコリン酸メチル（０．２４５ｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－イル）ピコリンアミド（０．１７０ｇ、０．５０ｍｍｏｌ、５０．０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６） δ １０．１７ （ｓ，１Ｈ），８．６６ （ｓ，１Ｈ），８．０５ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．０，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３４ （ｍ，１Ｈ）

，７．１８－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０７－７．０４（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７３５】

実施例９１．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（９１）の調製

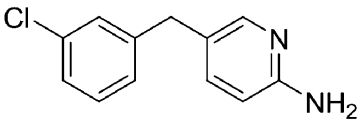
【化５０５】



【０７３６】

ステップ１：５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化５０６】

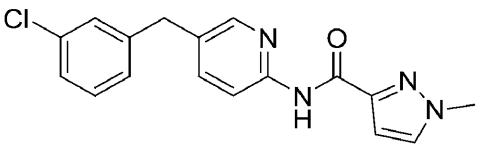


テトラヒドロフラン（４０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－３－クロロベンゼン（１０．０ｇ、４９．０ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（１０．８ｇ、４９．０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１３．５ｇ、９８．１ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５．６５ｇ、４．９ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を９０℃まで加熱し、２時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を１Ｎ塩化水素でｐＨ＝１～３に酸性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ＝８～１０に調整し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミンを黄色の油として得た。（８．０ｇ、粗製物）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７３７】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドの調製

【化５０７】



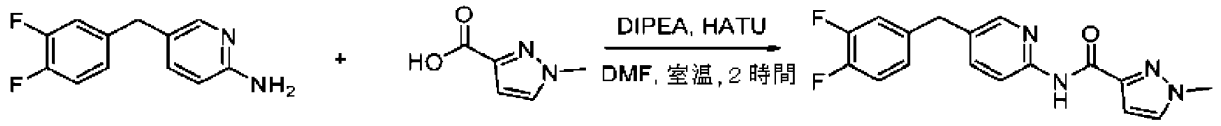
２０℃のテトラヒドロフラン（４ｍＬ）中の１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボ

ン酸（０．１００ｇ、０．７９３ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３０７ｇ、２．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．４５２ｇ、１．１９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１７３ｇ、０．７９３ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。溶液を２０℃で１６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（０．０９２７ｇ、０．２８５ｍｍｏｌ、３６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　９．５１　（ｓ，　１Ｈ），　８．２９　（ｓ，　１Ｈ），　８．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１－７．７４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３－７．３５　（ｍ，　４Ｈ），　６．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９６　（ｓ，　５Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３２７．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７３８】

実施例９２．Ｎ－（５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（９２）の調製

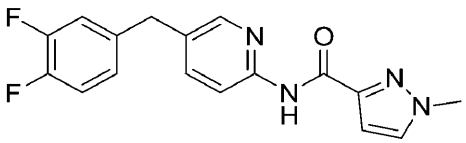
【化５０８】



【０７３９】

ステップ１：Ｎ－（５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドの調製

【化５０９】



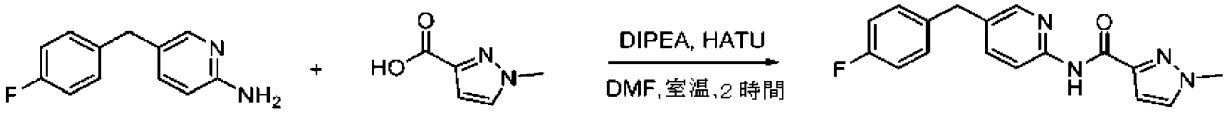
無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４．００ｍＬ）中の５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１００ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（０．０４８ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．１７３ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１４７ｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（０．０２５８ｇ、０．０８ｍｍｏｌ、２１％）を白色固体として得た。［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　１０

．０３（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄｄ，Ｊ＝２４．１，５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．０１（ｍ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－３．７７（ｍ，５Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２９．１

【０７４０】

実施例９３．Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（９３）の調製

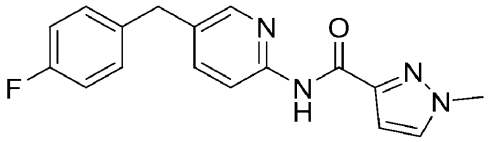
【化５１０】



【０７４１】

ステップ１：Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドの調製

【化５１１】

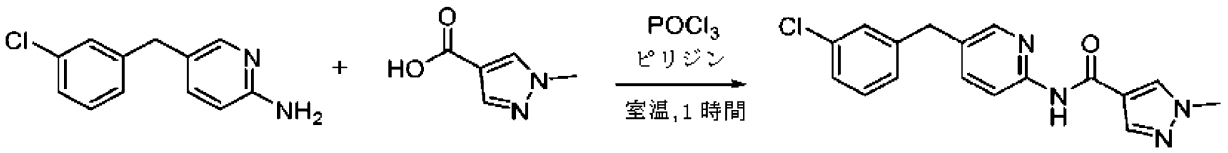


無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４．００ｍＬ）中の５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１００ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（０．０６９ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．２３２ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２１３ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）の混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（０．０４３７ｇ、０．１４ｍｍｏｌ、２８％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）δ９．５０（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２２－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－３．７３（ｍ，５Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１１．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７４２】

実施例９４．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（９４）の調製

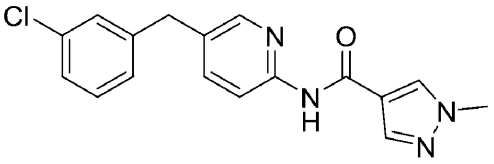
【化５１２】



【０７４３】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの調製

【化５１３】

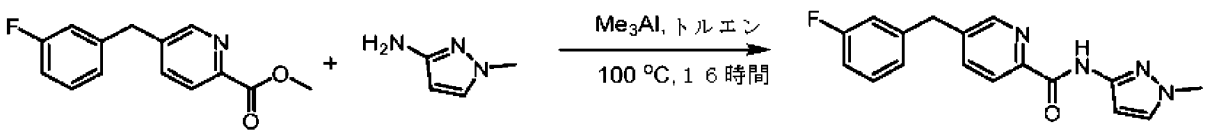


２０℃のピリジン（４ｍＬ）中の１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（０．１００ｇ、０．７９３ｍｍｏｌ）、５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１７３ｇ、０．７９３ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（０．３６１ｇ、２．３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、固体をジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中に溶解した。得られた溶液をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（０．０５０４ｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ １０．５３ （ｓ，１Ｈ），８．４２ （ｓ，１Ｈ），８．２９－８．２９ （ｄ，Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２ （ｓ，１Ｈ），８．０６－８．０８ （ｄ，Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．７２ （ｑ，Ｊ ＝ ３．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．３５ （ｍ，４Ｈ），３．９６ （ｓ，２Ｈ），３．８８ （ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３２７．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７４４】

実施例９５．５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピコリンアミド（９５）の調製

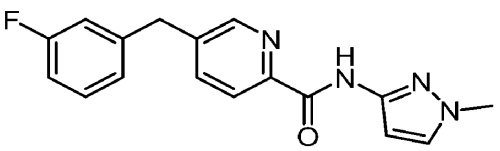
【化５１４】



【０７４５】

ステップ１：５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピコリンアミドの調製

【化５１５】

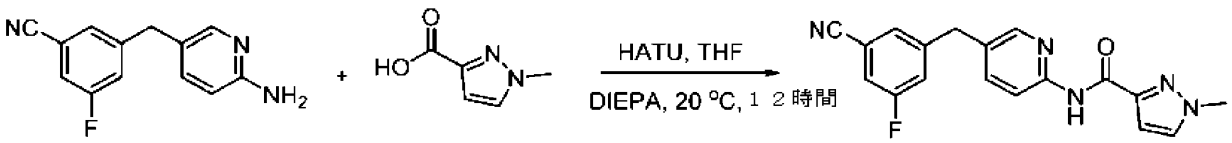


室温の無水トルエン（１２ｍＬ）中の１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン（０．１５９ｇ、１．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．８２ｍＬ、１．６３ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、５－（３－フルオロベンジル）ピコリン酸メチル（０．２００ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水（２００ｍＬ）で希釈した。水相を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピコリンアミド（９５．０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、３７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １０．３３ （ｓ， １Ｈ）， ８．６５ （ｄ， Ｊ ＝２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０６ （ｄ， Ｊ ＝８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９１ （ｄｄ， Ｊ$_{1}$ ＝２．５ Ｈｚ， Ｊ$_{2}$ ＝８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６４ （ｄ， Ｊ ＝２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３８－７．３４ （ｍ， １Ｈ）， ７．１９－７．１４ （ｍ， ２Ｈ）， ７．０７－７．０２ （ｍ， １Ｈ）， ６．６０ （ｄ， Ｊ ＝２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．１１ （ｓ， ２Ｈ）， ３．７７ （ｓ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３１１．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７４６】

実施例９６．Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（９６）の調製

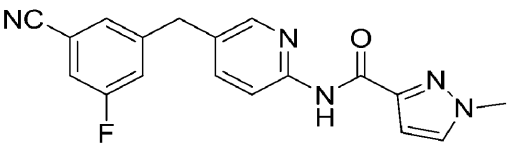
【化５１６】



【０７４７】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドの調製

【化５１７】



２０℃のテトラヒドロフラン（４．０ｍＬ）中の１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（５０ｍｇ、０．３９７ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（１５４ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（２２６ｍｇ、０．５９５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－フルオロベンゾニトリル（９０ｍｇ、０．３９７ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反

応溶液を２０℃で１６時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。合わせた有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドを白色固体として得た（２９．３ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ、２２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ １０．４８ （ｓ， １Ｈ）， ８．４１ （ｓ， １Ｈ）， ８．３２ （ｄ，Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１０ （ｄ，Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．７７ － ７．６６ （ｍ， ２Ｈ）， ７．５７ （ｄ，Ｊ ＝ ９．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．０２ （ｓ， ２Ｈ）， ３．８７ （ｓ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３３６．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７４８】

実施例９７．Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（９７）の調製

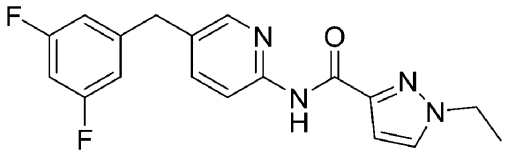
【化５１８】



【０７４９】

ステップ１：Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドの調製

【化５１９】



無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４．００ｍＬ）中の５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１００ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（０．０５３ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．１７３ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１４７ｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の混合物を２０℃で２時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル（２０ｍＬ×２０）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（０．０３０４ｇ、０．０９ｍｍｏｌ、２３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ ９．６８ （ｓ， １Ｈ）， ８．３２ （ｄ，Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１０ （ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９４ （ｓ， １Ｈ）， ７．７９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．５，２．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１３ － ６．９５ （ｍ， ３Ｈ）， ６．８５ （ｄ，Ｊ ＝ ２．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．２６ （ｑ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．９８ （ｓ， ２Ｈ）， １．４４ （ｔ，Ｊ ＝ ７．３

Ｈｚ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４３．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７５０】

実施例９８．Ｎ－（５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（９８）の調製

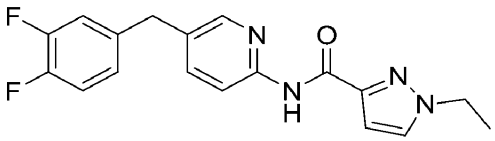
【化５２０】



【０７５１】

ステップ１：Ｎ－（５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドの調製

【化５２１】

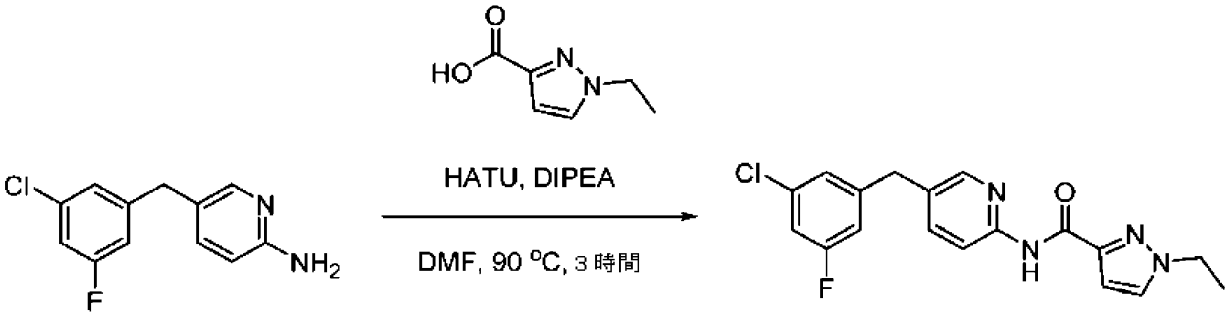


無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４．００ｍＬ）中の５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１００ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（０．０５３ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．１７３ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１４７ｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応物を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（２８．７ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、２２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．００　（ｓ，　１Ｈ），　８．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３８　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１７．０，　９．３，　５．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２１　－　７．０６　（ｍ，　１Ｈ），　６．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９８　（ｓ，　２Ｈ），　１．６２　－　１．２３　（ｍ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４３．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７５２】

実施例９９．Ｎ－（５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（９９）の調製

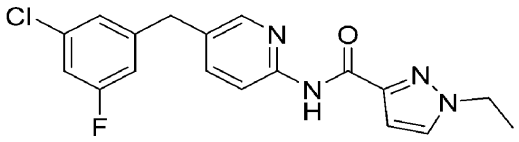
【化５２２】



【０７５３】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドの調製

【化５２３】

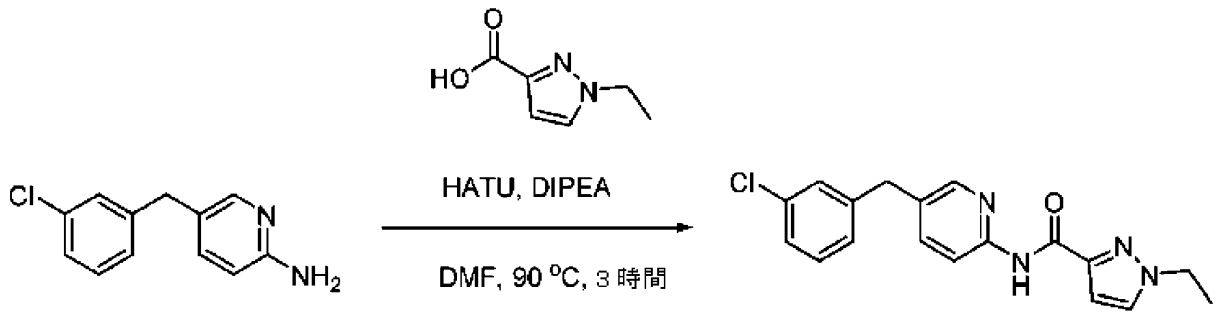


室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１８９ｇ、０．８ｍｍｏｌ）、１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（０．１６８ｇ、１．２ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３１０ｇ、２．４ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．４５６ｇ、１．２ｍｍｏｌを窒素下で加えた。反応混合物を９０℃で３時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈し、ブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（４４．７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、２６％）を淡白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ ９．５５ （ｓ，１Ｈ），８．３２ （ｓ，１Ｈ），８．１１ （ｄ，Ｊ ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６ （ｄｄ，Ｊ$_1$ ＝ １．５ Ｈｚ，Ｊ$_2$ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．２８ （ｍ，２Ｈ），７．１７ （ｄ，Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．８５ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．２５ （ｄｄ，Ｊ$_1$ ＝ ７．０ Ｈｚ，Ｊ$_2$ ＝ １４．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．９７ （ｓ，２Ｈ），１．４３ （ｔ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５９．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７５４】

実施例１００．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（１００）の調製

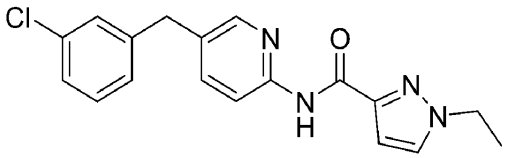
【化５２４】



【０７５５】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドの調製

【化５２５】

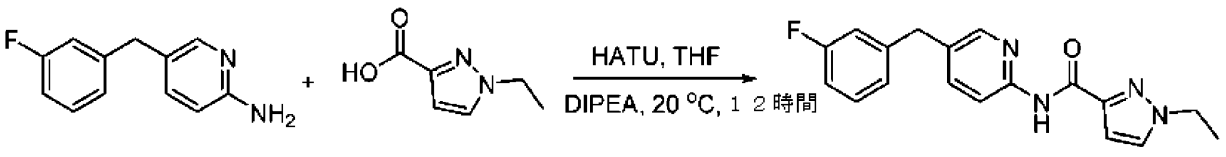


室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１１０ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（０．１０５ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１９４ｇ、１．５ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．２８５ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を９０℃で３時間撹拌した後、酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈し、ブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（４４．７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、２６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ ９．５４ （ｓ，１Ｈ），８．３０ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１０ （ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３ （ｄｄ，J_1 ＝ ３．０ Ｈｚ，J_2 ＝ ８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．３６ （ｍ，２Ｈ），７．２４－７．２９ （ｍ，２Ｈ），６．８５ （ｄ，Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．２５ （ｄｄ，J_1 ＝ ７．５ Ｈｚ，J_2 ＝ １４．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．９７ （ｓ，２Ｈ），１．４４ （ｔ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３４１．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７５６】

実施例１０１．１－エチル－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（１０１）の調製

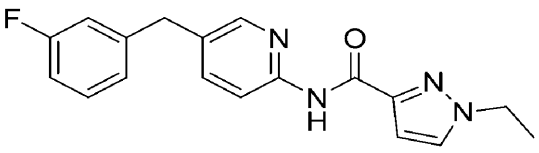
【化５２６】



【０７５７】

ステップ１：１－エチル－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドの調製

【化５２７】

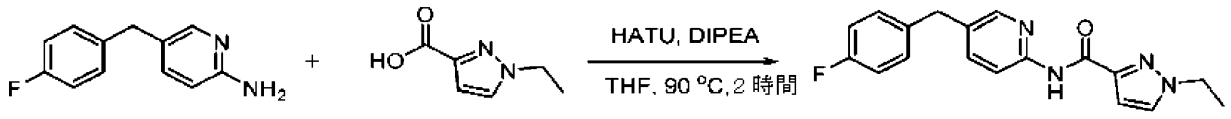


２０℃のテトラヒドロフラン（４．０ｍＬ）中の１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（１１１ｍｇ、０．７９３ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（３０７ｍｇ、２．３７９ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（４５２ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（１６０ｍｇ、０．７９３ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。混合溶液を２０℃で１６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。合わせた有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、１－エチル－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（４３．０ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ、１６．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　９．５１　（ｓ，　１Ｈ），　８．２７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　－　７．７０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．３０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１４．３，　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　－　７．０８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０２　－　７．０１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．９，　５．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２３　－　４．２１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９５　（ｓ，　２Ｈ），　１．４１　－　１．４０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　３Ｈ）．；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３２５．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７５８】

実施例１０２．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２－カルボキサミド（１０２）の調製

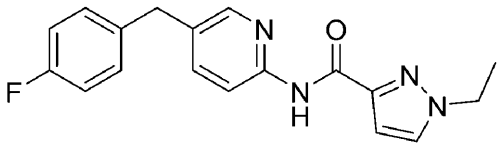
【化５２８】



【０７５９】

ステップ１：１－エチル－Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドの調製

【化５２９】

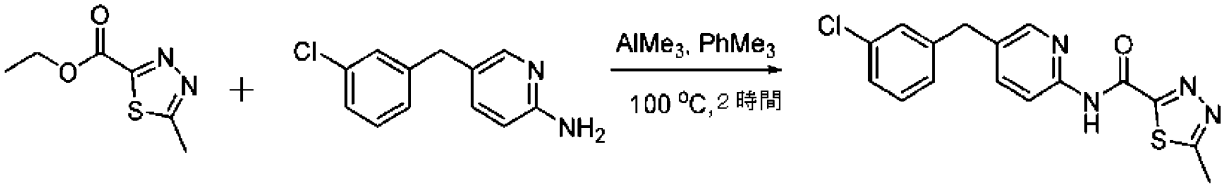


２０℃のテトラヒドロフラン（４ｍＬ）中の１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（１０４ｍｇ、０．７４２ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（２８８ｍｇ、２．２２６ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（４２３ｍｇ、１．１１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（１５０ｍｇ、０．７４２ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応溶液を９０℃まで加熱し、２時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、１－エチル－Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（８９．９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、３７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　９．５１　（ｓ，　１Ｈ），　８．２７　（ｄ，　Ｊ　＝　４．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　４．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７０　（ｑ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　（ｑ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．１３　（ｔ，　Ｊ　＝　１０．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．８４　（ｓ，　１Ｈ），　４．２５　（ｑ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９４　（ｓ，　２Ｈ），　１．４３　（ｔ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３２５．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７６０】

実施例１０３．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－カルボキサミド（１０３）の調製

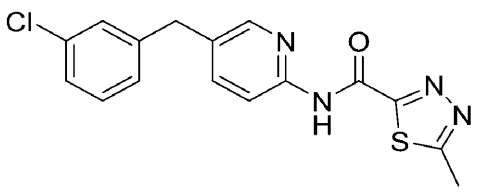
【化５３０】



【０７６１】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－カルボキサミドの調製

【化５３１】



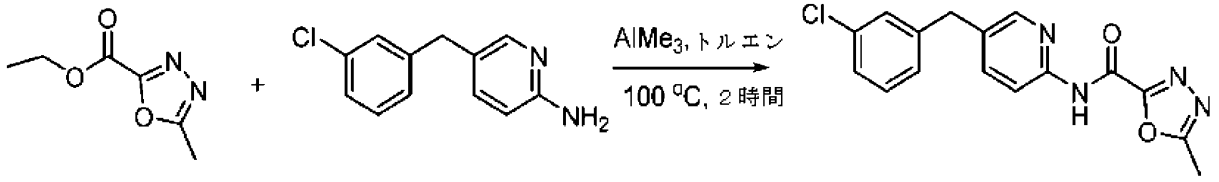
２０℃のトルエン（１０ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（

０．２５３ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．５８ｍＬ、１．１６ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）をアルゴン下で加えた。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した後、トルエン（１５ｍＬ）中の５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－カルボン酸エチル（０．１００ｇ、０．５８１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応溶液を１００℃で２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、反応物を水（５０ｍＬ）及びジクロロメタン（５０ｍＬ）で希釈した。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－カルボキサミド（０．０７３１ｇ、０．２１ｍｍｏｌ、３７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．６６　（ｓ，　１Ｈ），　８．３７　（ｓ，　１Ｈ），　７．９６－７．９８　（ｄ，　Ｊ＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５－７．７８　（ｍ，　１Ｈ），　７．２４－７．３６　（ｍ，　４Ｈ），　３．９９　（ｓ，　２Ｈ），　２．８３　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４５．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７６２】

実施例１０４．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１０４）の調製

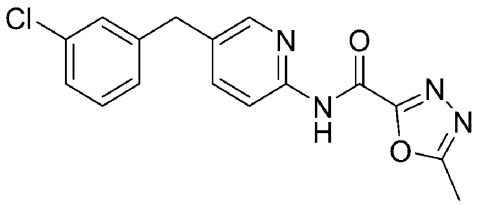
【化５３２】



【０７６３】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミドの調製

【化５３３】



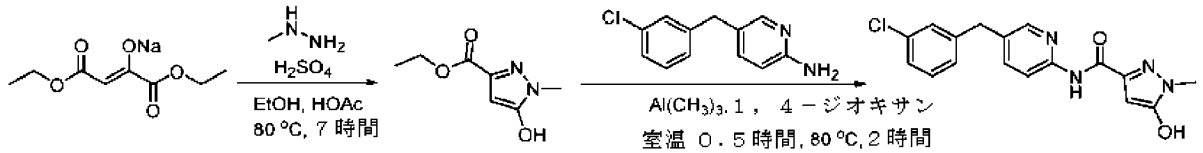
２０℃のトルエン（１０ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２７９ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．６４ｍＬ、１．０２ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）をアルゴン下で加えた。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した後、トルエン（１５ｍＬ）中の５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボン酸エチル（１００ｍｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応溶液を１００℃で１時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド（０．１０９ｇ、０．３３ｍｍｏｌ、５１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１１

．０５　（ｓ，　１Ｈ），　８．３７　（ｓ，　１Ｈ），　７．９３－７．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５－７．７８　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３－７．３６　（ｍ，　４Ｈ），　３．９９　（ｓ，　２Ｈ），　２．６２　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３２９．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７６４】

実施例１０５．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（１０５）の調製

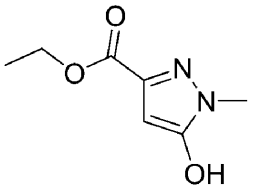
【化５３４】



【０７６５】

ステップ１：５－ヒドロキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルの調製

【化５３５】

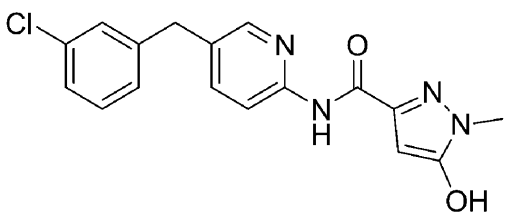


酢酸（５０ｍＬ）及びエタノール（１００ｍＬ）中のメチルヒドラジン硫酸塩（７．２ｇ、５０．０ｍｍｏｌ）、オキサル酢酸ジエチルナトリウム塩（１０．５ｇ、５０．０ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で７時間撹拌した。エタノールを減圧下で除去し、残渣を水中に注ぎ入れた。水層を酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、５－ヒドロキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（５．２０ｇ、３０．６ｍｍｏｌ、６１％）を薄黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　１１．４０　（ｓ，　１Ｈ），　５．７６　（ｓ，　１Ｈ），　４．２０　（ｑ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５９　（ｓ，　３Ｈ），　１．２５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１７１．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７６６】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－ヒドロキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドの調製

【化５３６】



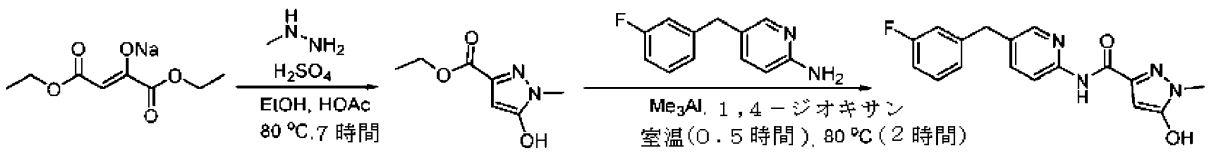
窒素下の室温の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（２１８ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、トリメチルアルミニウム（トルエン中２Ｍ、１．０ｍＬ）を加えた。反応混合物を０．５時間撹拌した後、１，４－

ジオキサン（５ｍＬ）中の５－ヒドロキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（１７０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を８０℃で２時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、希釈塩酸でｐＨを１～２に調整した。溶液混合物を濃縮し、粗製残渣を分取ＨＰＬＣｘ２（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－ヒドロキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（０．０１６４ｇ、０．０５ｍｍｏｌ、４．８％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ ９．２３ （ｓ， １Ｈ）， ８．２４（ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６８ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．５， ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３５ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２７－７．２２ （ｍ， ２Ｈ）， ５．４５ （ｓ， １Ｈ）， ３．９４ （ｓ， ２Ｈ）， ３．５０ （ｓ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３４３．１／３４５．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７６７】

実施例１０６．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－ヒドロキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（１０６）の調製

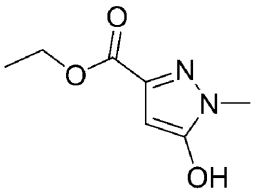
【化５３７】



【０７６８】

ステップ１：５－ヒドロキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルの調製

【化５３８】

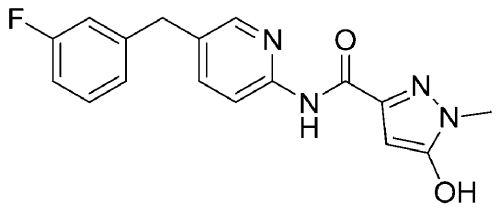


酢酸（５０ｍＬ）及びエタノール（１００ｍＬ）中のメチルヒドラジン硫酸塩（７．２ｇ、５０．０ｍｍｏｌ）、オキサル酢酸ジエチルナトリウム塩（１０．５ｇ、５０．０ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で７時間攪拌した。エタノールを減圧下で除去し、残渣を水中に注ぎ入れた。水層を酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、５－ヒドロキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（５．２０ｇ、３０．６ｍｍｏｌ、６１％）を薄黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ １１．４０ （ｓ， １Ｈ）， ５．７６ （ｓ， １Ｈ）， ４．２０ （ｑ， Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．５９ （ｓ， ３Ｈ）， １．２５ （ｔ， Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １７１．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７６９】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－ヒドロキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドの調製

【化５３９】

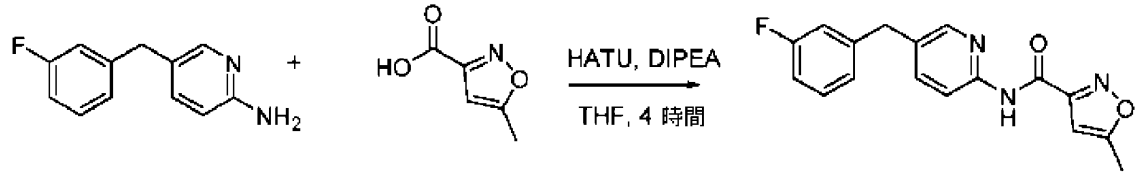


窒素下の室温の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（２０２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、トリメチルアルミニウム（１．０ｍＬ、トルエン中２Ｍ）を滴下した。反応混合物を０．５時間撹拌した後、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の５－ヒドロキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（１７０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、希釈塩酸でｐＨを約１～２に調整し、濃縮乾固した。粗製残渣を分取ＨＰＬＣ×２（粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラムにロードした。移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－ヒドロキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（０．０５２ｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１６％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　９．２６　（ｓ，　１Ｈ），　８．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６－７．３１　（ｍ，　１Ｈ），　７．１２－７．０９　（ｍ，　２Ｈ），　７．０３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６１　（ｓ，　１Ｈ），　３．９５　（ｓ，　２Ｈ），　３．５６　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３２７．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７７０】

実施例１０７．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－メチルｉｓオキサゾール－３－カルボキサミド（１０７）の調製

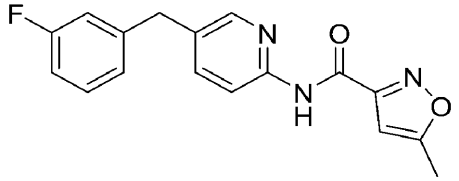
【化５４０】



【０７７１】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化５４１】



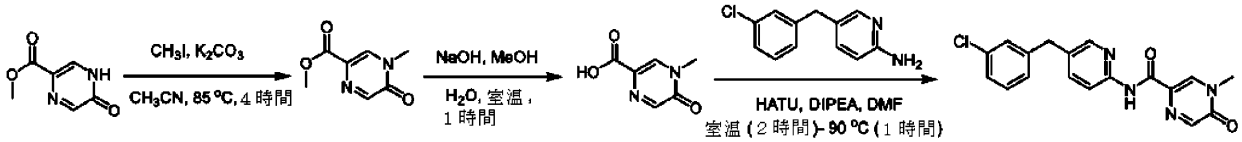
２０℃のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の５－メチルイソオキサゾール－３－カルボン酸（１００ｍｇ、０．７８７ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（３０５ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート

（４４９ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（１５９ｍｇ、０．７８７ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応溶液を２０℃で４時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラムにロードした。移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－メチルイソオキサゾール－３－カルボキサミド（４２．８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．５７　（ｓ，　１Ｈ），８．３４　（ｓ，　１Ｈ），　８．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），７．７５　（ｑ，　Ｊ　＝　５．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　（ｑ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０１－７．１４　（ｍ，　３Ｈ），　６．７４　（ｓ，　１Ｈ），　３．９９　（ｓ，　２Ｈ），　３．４５　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３１２．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７７２】

実施例１０８．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－カルボキサミド（１０８）の調製

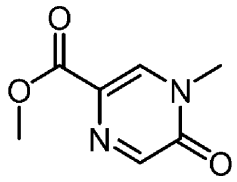
【化５４２】



【０７７３】

ステップ１：４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－カルボン酸メチルの調製

【化５４３】

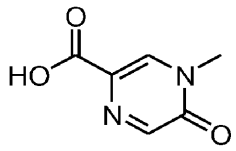


アセトニトリル（２７ｍＬ）中の５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－カルボン酸メチル（１．００ｇ、６．５ｍｍｏｌ）、ヨードメタン（０．７６７ｇ、５．４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．４９ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）の溶液を８５℃で４時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製することで、４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－カルボン酸メチル（０．４８０ｇ、２．９７ｍｍｏｌ、４５．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１６９．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７７４】

ステップ２：４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－カルボン酸の調製

【化５４４】

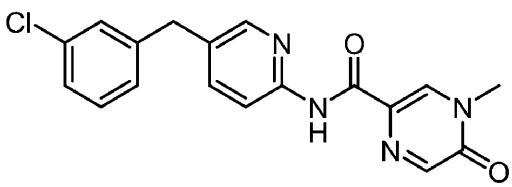


メタノール（９ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中の４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－カルボン酸メチル（０．４３０ｇ、２．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（０．２０５ｇ、５．１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、１Ｎ塩化水素水溶液を加え、ｐＨを６に調整した。減圧下で濃縮して、４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－カルボン酸（０．６６０ｇ、粗製物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １５５．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７７５】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－カルボキサミドの調製

【化５４５】

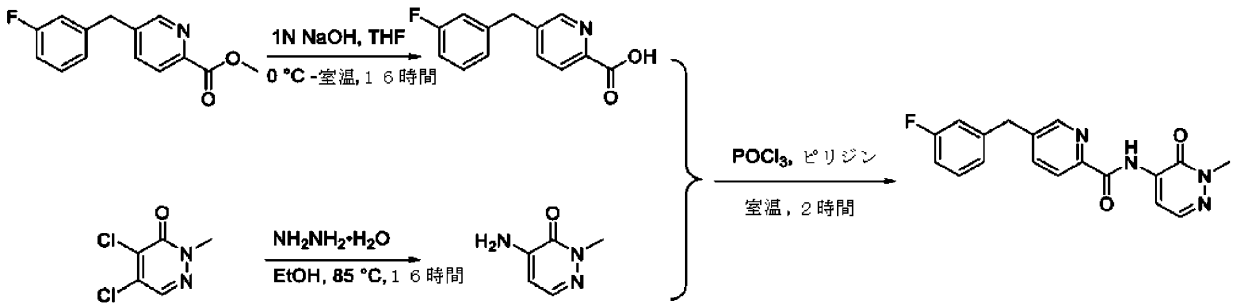


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）中の４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－カルボン酸（０．１５４ｇ、１．０ｍｍｏｌ）、５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２６０ｇ、１．２ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．５７０ｇ、１．５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３８７ｇ、３ｍｍｏｌ）の溶液を室温で２時間撹拌し、次いで、９０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄した。凍結乾燥することで、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－カルボキサミド（０．０７５６ｇ、０．２１４ｍｍｏｌ、２１．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ６） δ ９．７８ （ｓ， １Ｈ）， ８．６１ （ｓ， １Ｈ）， ８．３０ （ｄ， Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１３ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０４ （ｓ， １Ｈ）， ７．７５ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．４， ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３５ － ７．３２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２８－７．２３ （ｍ， ２Ｈ）， ３．９７ （ｓ， ２Ｈ）， ３．５５ （ｓ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５５．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７７６】

実施例１０９．５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）ピコリンアミド（１０９）の調製

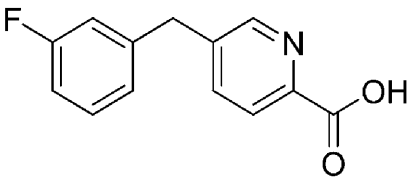
【化５４６】



【０７７７】

ステップ１：５－（３－フルオロベンジル）ピコリン酸の調製

【化５４７】

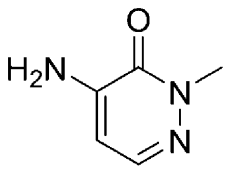


０℃のテトラヒドロフラン（６ｍＬ）中の５－（３－フルオロベンジル）ピコリン酸メチル（０．５ｇ、２．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ、１０ｍｍｏｌ、１Ｍ）を滴下した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、酢酸エチル／水（２０ｍＬ／２０ｍＬ）混合物で希釈し、分離した。水層を１Ｍ塩酸水溶液で酸性化し（ｐＨ２～３）、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３－フルオロベンジル）ピコリン酸（０．４１ｇ、１．７７ｍｍｏｌ、８７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２３２．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７７８】

ステップ２：４－アミノ－２－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オンの調製

【化５４８】

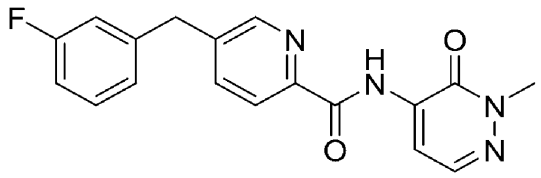


８５℃のエタノール（５５ｍＬ）中の４，５－ジクロロ－２－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（１．５ｇ、８．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、ヒドラジン水化物（４．２ｇ、８３．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１６時間撹拌した。揮発性物質を除去し、粗製残渣をＣｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈ（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇシリカゲル、酢酸エチル／石油エーテルを４０％～６０％で用いて溶出）によって精製して、４－アミノ－２－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（０．６３ｇ、５．０４ｍｍｏｌ、６０．２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １２６．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７７９】

ステップ３：５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）ピコリンアミドの調製

【化５４９】

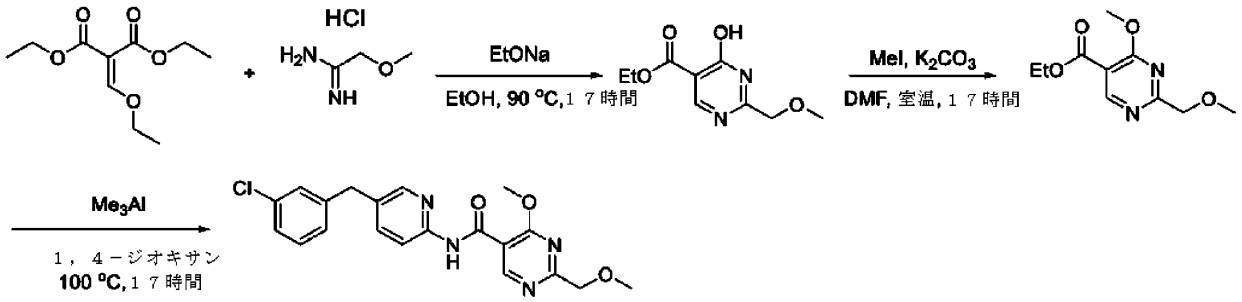


無水ピリジン（８ｍＬ）中の５－（３－フルオロベンジル）ピコリン酸（０．２ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）及び４－アミノ－２－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（０．１ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）の混合物に、オキシ塩化リン（０．２４ｍＬ、２．６０ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を除去し、粗製残渣をジクロロメタン／水（２０ｍＬ／２０ｍＬ）混合物で希釈し、ジクロロメタン（２０ｍＬ×２）で２回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）ピコリンアミド（０．０９５ｇ、０．２８ｍｍｏｌ、３２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　トリフルオロ酢酸－ｄ）　δ　９．４２　（ｓ，　１Ｈ），　９．３１　（ｄ，　１Ｈ，　Ｊ　＝８．５　Ｈｚ），　９．１３　（ｄ，　１Ｈ，　Ｊ　＝　８　Ｈｚ），　９．０８　（ｄ，　１Ｈ，　Ｊ　＝　５　Ｈｚ），　８．８０　（ｄ，　１Ｈ，　Ｊ　＝　５　Ｈｚ），　７．８７－７．９６　（ｍ，　１Ｈ），　７．５２－７．６１　（ｍ，２Ｈ），　７．４６　（ｄ，　１Ｈ，　Ｊ　＝　９　Ｈｚ），　４．８９　（ｓ，　２Ｈ），　４．６０　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３３９．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７８０】

実施例１１０．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－４－メトキシ－２－（メトキシメチル）ピリミジン－５－カルボキサミド（１１０）の調製

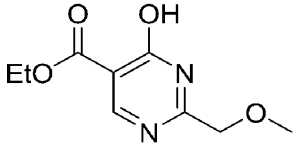
【化５５０】



【０７８１】

ステップ１：４－ヒドロキシ－２－（メトキシメチル）ピリミジン－５－カルボン酸エチルの調製

【化５５１】



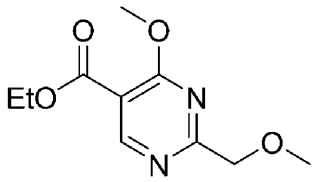
無水エタノール（２００ｍＬ）中の２－（エトキシメチレン）マロン酸ジエチル（５ｇ、２３．２ｍｍｏｌ）、２－メトキシアセトアミジン塩酸塩（２．８８ｇ、２３．２ｍｍｏｌ）及びナトリウムエトキシド（３．１５ｇ、４６．３ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で１７時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、４－ヒドロキシ－２－（メトキシメチル）ピリ

ミジン－５－カルボン酸エチル（４ｇ、１８．８ｍｍｏｌ、８１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２１３．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７８２】

ステップ２：４－メトキシ－２－（メトキシメチル）ピリミジン－５－カルボン酸エチルの調製

【化５５２】

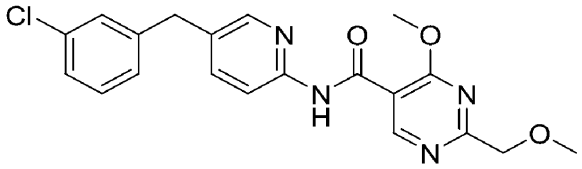


無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）中の４－ヒドロキシ－２－（メトキシメチル）ピリミジン－５－カルボン酸エチル（１．６ｇ、７．５５ｍｍｏｌ）、ヨードメタン（１．６１ｇ、１１．３２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２．０８ｇ、１５．１ｍｍｏｌ）の混合物を２０℃で１７時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を水（２００ｍＬ）及びブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、４－メトキシ－２－（メトキシメチル）ピリミジン－５－カルボン酸エチル（０．３８０ｇ、１．６７ｍｍｏｌ、２２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２２７．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７８３】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－４－メトキシ－２－（メトキシメチル）ピリミジン－５－カルボキサミドの調製

【化５５３】



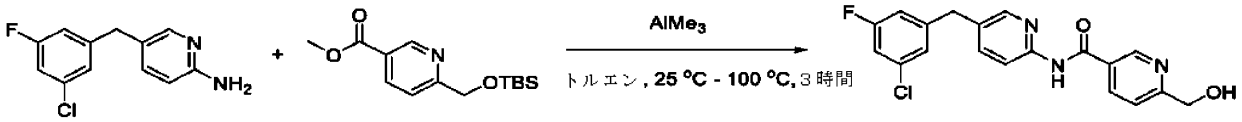
無水１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１９４ｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の混合物に、トリメチルアルミニウム（０．４４ｍＬ、０．８８ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）を加えた。混合物を２０℃で０．５時間撹拌した後、無水１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の４－メトキシ－２－（メトキシメチル）ピリミジン－５－カルボン酸エチル（０．０５０ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を１００℃で１７時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－４－メトキシ－２－（メトキシメチル）ピリミジン－５－カルボキサミド（２．０ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ、２．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １１．６８ （ｓ， １Ｈ），８．８０ （ｓ， １Ｈ），８．３１ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ），８．１８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ），７．７３ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．５，２．２ Ｈｚ， １Ｈ），７．４２ － ７．１７ （ｍ， ４Ｈ），４．６３ （ｓ， ２Ｈ），３．９８ （ｓ

，２Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７８４】

実施例１１１．Ｎ－（５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（ヒドロキシメチル）ニコチンアミド（１１１）の調製

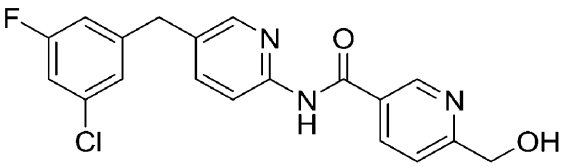
【化５５４】



【０７８５】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６（ヒドロキシメチル）ニコチンアミドの調製

【化５５５】

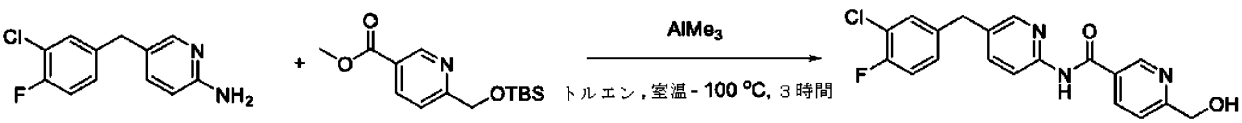


トルエン（室温で５ｍＬ）中の５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２２７ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．５ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、トルエン（５ｍＬ）中の６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）ニコチン酸メチル（０．２２５ｇ、０．８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１００℃まで加熱し、３時間撹拌した。反応物をメタノール及び２Ｎ塩酸水溶液でクエンチした。揮発性物質を真空下で除去した。水（２０ｍＬ）を加え、混合物をジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（ＢｏｓｔｏｎＣ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（ヒドロキシメチル）ニコチンアミド（０．１１３ｇ、０．３０ｍｍｏｌ、３８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）δ　１１．１１（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄｄ，J_1＝２．０　Ｈｚ，J_2＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．０　Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝１１．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，J_1＝２．４　Ｈｚ，J_2＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝９．６　Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７２．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

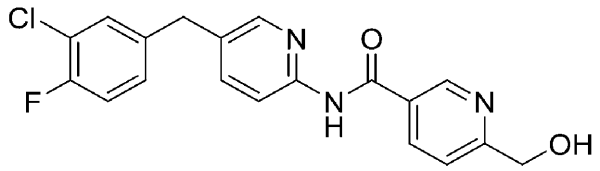
【０７８６】

実施例１１２．Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（ヒドロキシメチル）ニコチンアミド（１１２）の調製

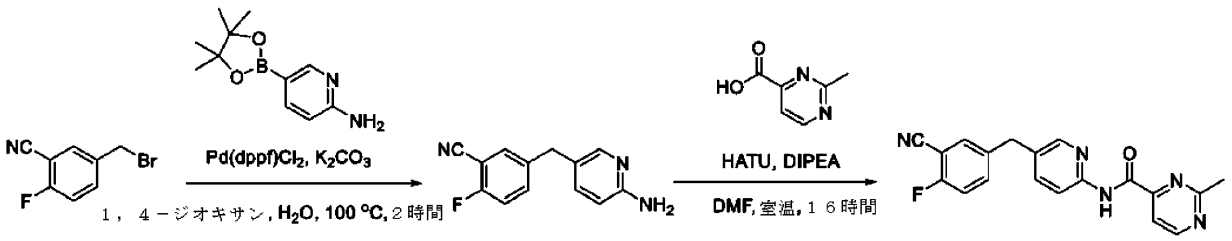
【化５５６】



【０７８７】
ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６（ヒドロキシメチル）ニコチンアミドの調製
【化５５７】

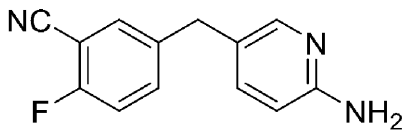


室温のトルエン（５ｍＬ）中のメチル５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２２７ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．５ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、トルエン（５ｍＬ）中の６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）ニコチン酸メチル（０．２２５ｇ、０．８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１００℃まで加熱し、３時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、メタノール及び２Ｎ塩酸水溶液でクエンチした。揮発性物質を真空下で濃縮し、水（２０ｍＬ）を加えた。水層をジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（ＢｏｓｔｏｎＣ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（ヒドロキシメチル）ニコチンアミド（０．１５９ｇ、０．４２ｍｍｏｌ、５３％）を薄黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　１１．１５　（ｓ，　１Ｈ），　９．０９　（ｄ，　Ｊ　＝１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．４５　（ｄｄ，　Ｊ$_{1}$　＝　２．０　Ｈｚ，　Ｊ$_{2}$　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄｄ，　Ｊ$_{1}$　＝　２．０　Ｈｚ，　Ｊ$_{2}$　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄｄ，　Ｊ$_{1}$　＝　２．０　Ｈｚ，　Ｊ$_{2}$　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　（ｔ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８－７．３１　（ｍ，　１Ｈ），　４．６９　（ｓ，　２Ｈ），　３．９８　（ｓ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３７２．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０７８８】
実施例１１３．Ｎ－（５－（３－シアノ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４－カルボキサミド（１１３）の調製
【化５５８】



【０７８９】
ステップ１：５－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－２－フルオロベンゾニトリルの調製

【化５５９】

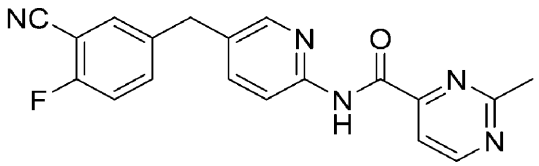


１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中の５－（ブロモメチル）－２－フルオロベンゾニトリル（１．０７ｇ、５ｍｍｏｌ）及び５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（１．３４ｇ、６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．３８ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（０．３６６ｇ、０．５ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物を１００℃で２時間攪拌した。揮発性物質を濃縮し、水（５０ｍＬ）を加えた。水層を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル、１／１～０／１）によって精製して、５－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－２－フルオロベンゾニトリル（１．０１ｇ、４．４ｍｍｏｌ、８９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２８．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７９０】

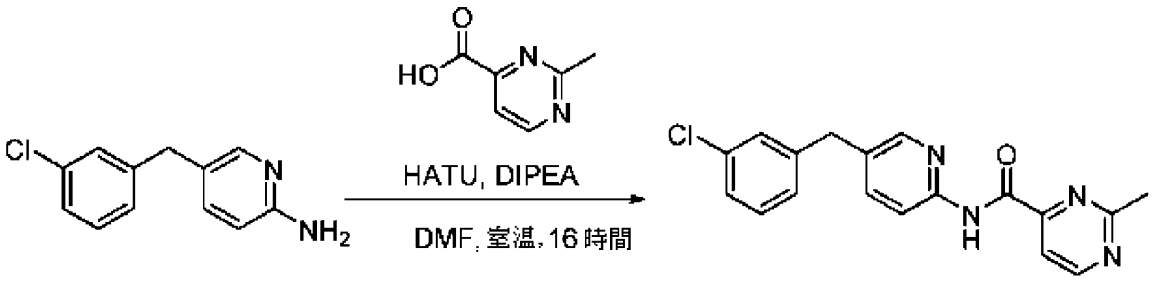
ステップ２：Ｎ－（５－（３－シアノ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４－カルボキサミドの調製

【化５６０】

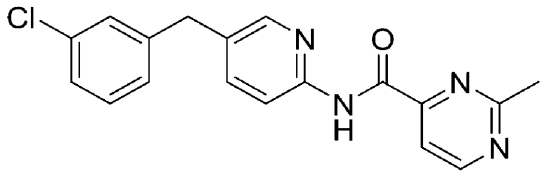


室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の５－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．２２７ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、２－メチルピリミジン－４－カルボン酸（２７６ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３８８ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．５７０ｇ、１．５ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（ＢｏｓｔｏｎＣ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－シアノ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４－カルボキサミド（０．１３３ｇ、０．３８ｍｍｏｌ、３８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）δ　１０．３７（ｓ，１Ｈ），９．０３（ｄ，Ｊ＝５．２　Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．６　Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝４．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄｄ，Ｊ$_1$＝２．０　Ｈｚ，Ｊ$_2$＝７．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ$_1$＝２．０　Ｈｚ，Ｊ$_2$＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４８．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７９１】
実施例１１４．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４－カルボキサミド（１１４）の調製
【化５６１】

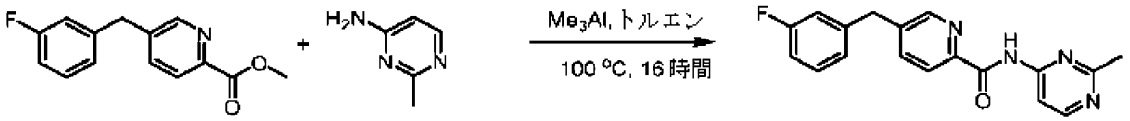


【０７９２】
ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４－カルボキサミドの調製
【化５６２】



室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１３２ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、２－メチルピリミジン－４－カルボン酸（０．１６６ｇ、１．２ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２３３ｇ、１．８ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３４２ｇ、０．９ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物、混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（ＢｏｓｔｏｎＣ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４－カルボキサミド（０．０４９６ｇ、０．１５ｍｍｏｌ、２４％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．３９　（ｓ，　１Ｈ），　９．０５　（ｄ，　Ｊ　＝５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８１　（ｄｄ，　Ｊ$_1$　＝　２．５　Ｈｚ，　Ｊ$_2$　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．３７　（ｍ，　２Ｈ），　７．２５　－　７．２９　（ｍ，　２Ｈ），　４．００　（ｓ，　２Ｈ），　２．７９　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３３９．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０７９３】
実施例１１５．５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（２－メチルピリミジン－４－イル）ピコリンアミド（１１５）の調製

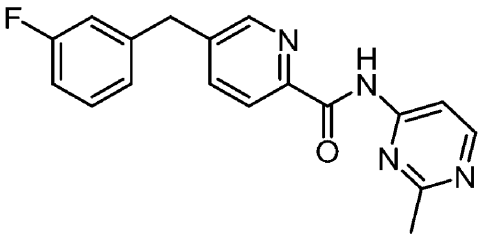
【化５６３】



【０７９４】

ステップ１：５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（２－メチルピリミジン－４－イル）ピコリンアミドの調製

【化５６４】

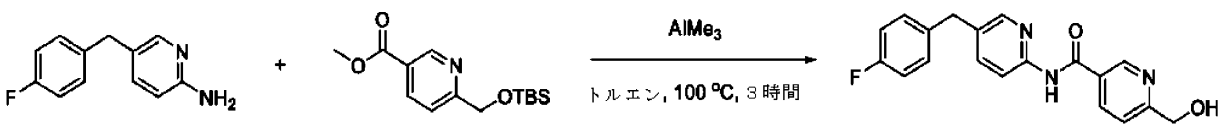


室温の無水トルエン（１２ｍＬ）中の２－メチルピリミジン－４－アミン（０．１７８ｇ、１．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．８１ｍＬ、１．６３ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、５－（３－フルオロベンジル）ピコリン酸メチル（０．２００ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水（２００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（２－メチルピリミジン－４－イル）ピコリンアミド（０．０９９ｇ、０．３１ｍｍｏｌ、３７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ １０．４３ （ｓ， １Ｈ），８．７２ （ｄ， Ｊ ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．６６ （ｄ， Ｊ ＝１．６ Ｈｚ， １Ｈ），８．１４ （ｄ， Ｊ ＝８．０ Ｈｚ， １Ｈ），８．０４ （ｄ， Ｊ ＝２．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．９７ （ｄｄ， Ｊ$_1$ ＝２．０ Ｈｚ， Ｊ$_2$ ＝８．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．４０－７．３５ （ｍ， １Ｈ），７．２０－７．１５ （ｍ， ２Ｈ），７．０９－７．０４ （ｍ， １Ｈ），４．１５ （ｓ， ２Ｈ），２．５６ （ｓ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３２３．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７９５】

実施例１１６．Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（ヒドロキシメチル）ニコチンアミド（１１６）の調製

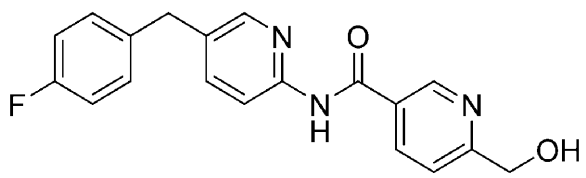
【化５６５】



【０７９６】

ステップ１：Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（ヒドロキシメチル）ニコチンアミドの調製

【化５６６】

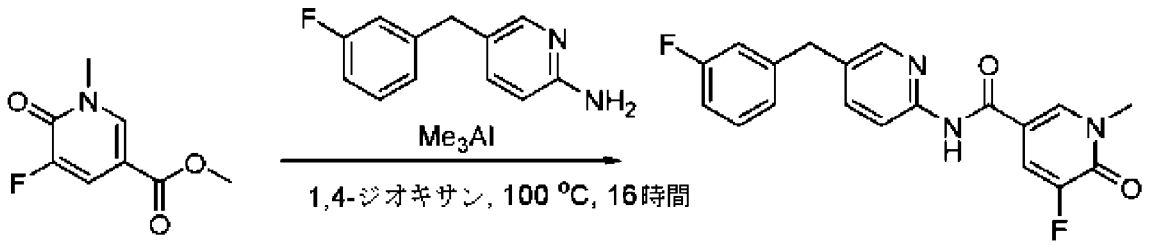


室温のトルエン（５ｍＬ）中の５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１９４ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．５ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、トルエン（５ｍＬ）中の６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）ニコチン酸メチル（０．２２５ｇ、０．８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を１００℃まで加熱し、３時間撹拌した。反応混合物をメタノール及び２Ｎ塩酸水溶液でクエンチした。揮発性物質を真空下で除去し、水（２０ｍＬ）を加えた。水層をジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（ＢｏｓｔｏｎＣ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（ヒドロキシメチル）ニコチンアミド（１７６．２ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ、６５％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１１．１２　（ｓ，　１Ｈ），９．０７　（ｓ，　１Ｈ），　８．４４　（ｄｄ，　J_1　＝　２．０　Ｈｚ，　J_2　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３２　（ｄ，　Ｊ　＝２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄｄ，　J_1　＝　２．０　Ｈｚ，　J_2　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８－７．３１　（ｍ，　２Ｈ），　７．１０－７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　４．６７　（ｓ，　２Ｈ），　３．９６　（ｓ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：　３３８．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７９７】

実施例１１７．５－フルオロ－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（１１７）の調製

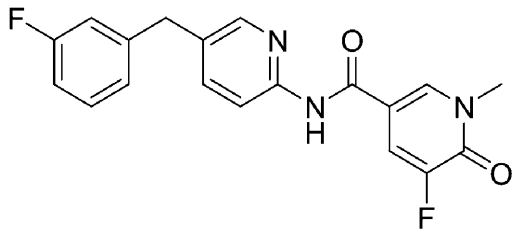
【化５６７】



【０７９８】

ステップ１：５－フルオロ－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化５６８】

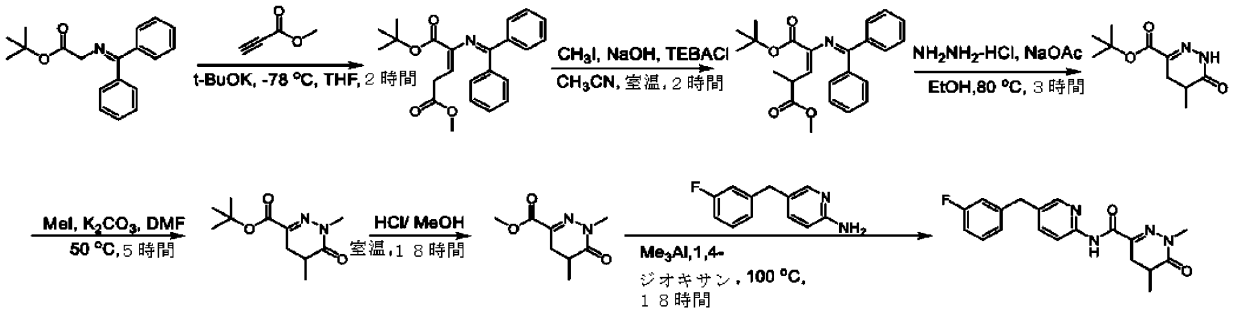


１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中の５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（３００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．７２ｍＬ、１．４４ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）を、アルゴン下、室温でゆっくり加えた。混合物を室温で３０分間撹拌した後、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の５－フルオロ－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（６７ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１００℃まで加熱し、１６時間撹拌した。反応溶液を室温まで冷却し、塩酸（０．５Ｎ、２５ｍＬ）及び酢酸エチル（５０ｍＬ）でクエンチした。有機物を塩酸（０．５Ｎ、２５ｍＬ×２）、及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝２／１）によって精製した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ ｐｒｅｐ Ｃ１８ １０μｍ ＯＢＤ １９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）を介して精製して、５－フルオロ－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（７０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、５４．８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １０．６６ （ｓ， １Ｈ）， ８．５７ （ｓ， １Ｈ）， ８．３２ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０４ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９６ （ｄｄ， Ｊ ＝ １１．０， ２．２ Ｈｚ， １Ｈ），７．７３ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．６， ２．２ Ｈｚ， １Ｈ），７．３５ （ｄ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， １Ｈ），７．２１ － ７．０８ （ｍ， ２Ｈ），７．０４ （ｓ， １Ｈ），３．９８ （ｓ， ２Ｈ），３．５８ （ｓ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５６．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７９９】

実施例１１８．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１，５－ジメチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１１８）の調製

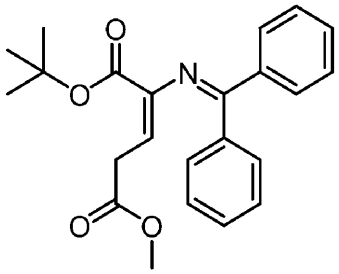
【化５６９】



【０８００】

ステップ１：（Ｅ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル２－（ジフェニルメチレンアミノ）ペンタ－２－エネジオエートの調製

【化５７０】

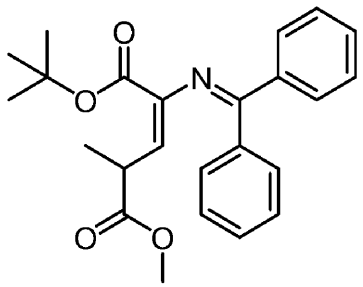


－７８℃のテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中の２－（ジフェニルメチレンアミノ）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．００ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）の溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．１０ｇ、１８．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１０分間撹拌した後、プロピオル酸メチル（１．５７ｇ、１８．７ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を２時間撹拌した後、室温まで温め、氷水（１００ｍＬ）で希釈した。水相を酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２００ｍＬ×３）及びブライン（２００ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１）によって精製して、（Ｅ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル２－（ジフェニルメチレンアミノ）ペンター２－エネジオエート（４．９０ｇ、１２．９３ｍｍｏｌ、７６％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３８０．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８０１】

ステップ２：（Ｅ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル２－（ジフェニルメチレンアミノ）－４－メチルペンター２－エネジオエートの調製

【化５７１】

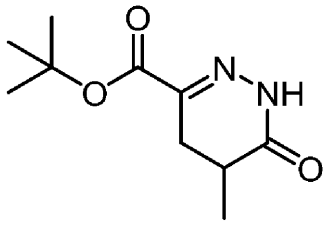


室温のアセトニトリル（７５ｍＬ）中の（Ｅ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル２－（ジフェニルメチレンアミノ）ペンター２－エネジオエート（３．００ｇ、７．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（０．３８ｇ、９．５０ｍｍｏｌ）、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム（０．２２ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）及びヨードメタン（１．３５ｇ、９．５０ｍｍｏｌ）を順に加えた。反応混合物をこの温度で２時間撹拌した後、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１）によって精製して、（Ｅ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル２－（ジフェニルメチレンアミノ）－４－メチルペンター２－エネジオエート（１．２ｇ、３．０５ｍｍｏｌ、３８．５％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３９４．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８０２】

ステップ３：５－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化５７２】

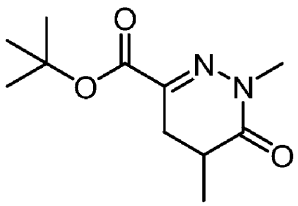


室温のエタノール（３５０ｍＬ）中の（Ｅ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル２－（ジフェニルメチレンアミノ）－４－メチルペンタ－２－エネジオエート（２．６４ｇ、６．７２ｍｍｏｌ）の溶液に、ヒドラジン一塩酸塩（１．８３ｇ、２６．８７ｍｍｏｌ）及び酢酸ナトリウム（２．２０ｇ、２６．８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝６／１）によって精製して、５－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．００ｇ、４．７２ｍｍｏｌ、７０．２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２１３．３　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８０３】

ステップ４：１，５－ジメチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化５７３】

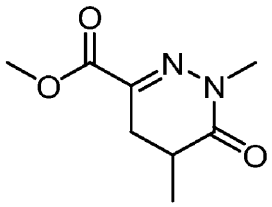


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の５－メチル－６－オキソ１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４６２ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）、ヨードメタン（６１８ｍｇ、４．３６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（９０３ｍｇ、６．５４ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で５時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１，５－ジメチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４７８ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ、粗製物）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２２７．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８０４】

ステップ５：１，５－ジメチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化５７４】



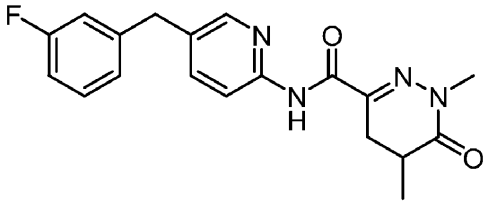
塩酸（メタノール中３Ｍ、２０ｍＬ）中の１，５－ジメチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４７８ｍｇ、２．１２

ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝１／１）によって精製して、１，５－ジメチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（２５８ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ、６４．３％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８５．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８０５】

ステップ６：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１，５－ジメチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化５７５】

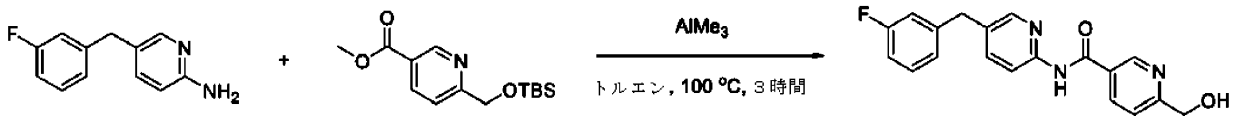


１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（１５２ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．３８ｍＬ、０．７５ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）を、アルゴン下、室温でゆっくり加えた。混合物を室温で３０分間撹拌した後、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中のメチル－１，５－ジメチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（９２ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１００℃まで加熱し、１８時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、混合物を塩酸水溶液（０．５Ｎ、２５ｍＬ）及び酢酸エチル（５０ｍＬ）でクエンチした。合わせた有機層を塩酸（０．５Ｎ、２５ｍＬ×２）、及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をはじめにカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝２／１）によって、また、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ ｐｒｅｐ Ｃ１８ １０μｍ ＯＢＤ １９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）によって精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１，５－ジメチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１１ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、６．２１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）δ ９．７６（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，４．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），３．０８（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，６．９ Ｈｚ，１Ｈ），２．５９（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．４９－２．３９（ｍ，１Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

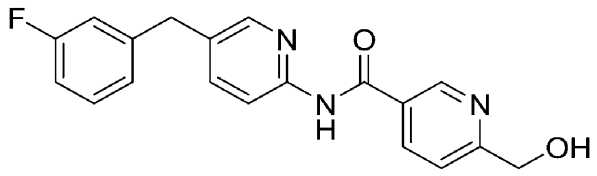
【０８０６】

実施例１１９．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（ヒドロキシメチル）ニコチンアミド（１１９）の調製

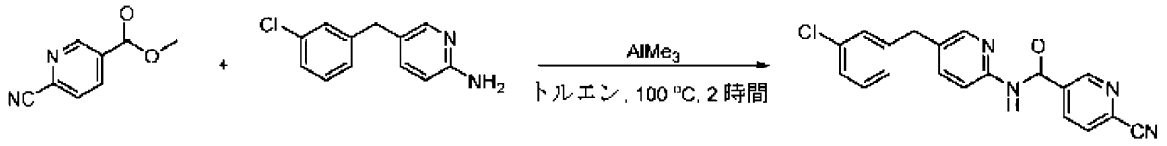
【化５７６】



【０８０７】
ステップ１：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（ヒドロキシメチル）ニコチンアミドの調製
【化５７７】

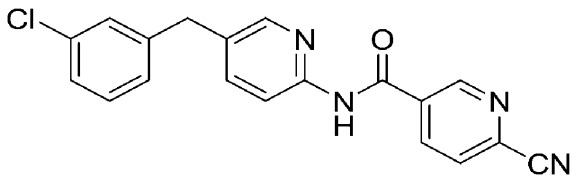


室温のトルエン（５ｍＬ）中のメチル５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１９４ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．５ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で１時間攪拌した後、トルエン（５ｍＬ）中の６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）ニコチン酸メチル（０．２２５ｇ、０．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を１００℃まで加熱し、３時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、メタノール及び２Ｎ塩酸水溶液でクエンチし、溶媒を真空下で除去した。水（２０ｍＬ）を加え、混合物をジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（ＢｏｓｔｏｎＣ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（ヒドロキシメチル）ニコチンアミド（７６ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、２８％）を無色の油として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）δ１１．２４（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄｄ，Ｊ$_1$＝１．６Ｈｚ，Ｊ$_2$＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ$_1$＝２．４Ｈｚ，Ｊ$_2$＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ$_1$＝８．０Ｈｚ，Ｊ$_2$＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．００－７．０５（ｍ，１Ｈ），４．７２（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０８０８】
実施例１２０．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－シアノニコチンアミド（１２０）の調製
【化５７８】



【０８０９】
ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－シアノニコチンアミドの調製

【化５７９】

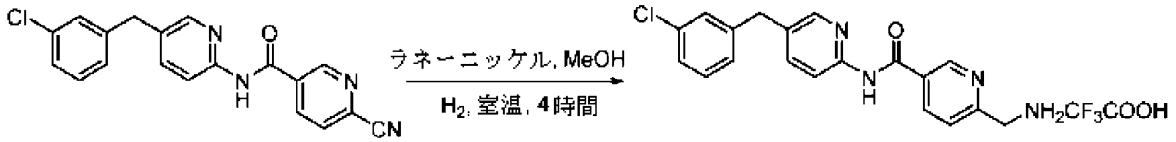


トルエン（７ｍＬ）中のメチル５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２６２ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．６ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）を、アルゴン下、室温で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、トルエン（２ｍＬ）中の６－シアノニコチン酸メチル（０．１６２ｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を、アルゴン下、１００℃で２時間撹拌した。反応溶液を室温まで冷却し、メタノール（５ｍＬ）及び１Ｎ塩酸水溶液（５ｍＬ）でクエンチした。揮発性物質を濃縮し、水相をジクロロメタン（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－シアノニコチンアミド（７０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、２０．８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１１．３３　（ｓ，　１Ｈ），　９．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　４．３，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　４．３，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．３２　（ｍ，　２Ｈ），　７．２８－７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　３．９９　（ｓ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４９．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８１０】

実施例１２１．６－（アミノメチル）－Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）ニコチンアミド２，２，２－トリフルオロアセテート（１２１）の調製

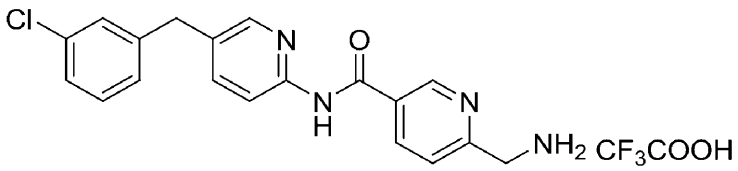
【化５８０】



【０８１１】

ステップ１：６－（アミノメチル）－Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）ニコチンアミドトリフルオロ酢酸の調製

【化５８１】



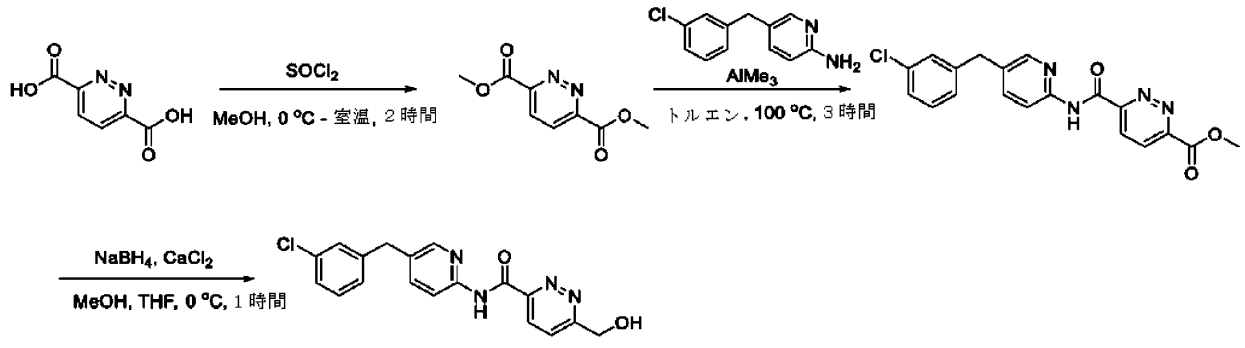
水素下の室温のメタノール（２０ｍＬ）中のＮ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－シアノニコチンアミド（０．１７４ｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ラネーニッケル（０．２００ｇ）を加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に

溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、６－（アミノメチル）－Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）ニコチンアミドトリフルオロ酢酸（３６．７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、２０．９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１１．１８　（ｓ，　１Ｈ），　９．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．４３　－　８．３６　（ｍ，　５Ｈ），　８．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７－７．３３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２９－７．２４　（ｍ，　２Ｈ），　４．３３－４．２９　（ｍ，　２Ｈ），　３．９９　（ｓ，　２Ｈ）　；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５３．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８１２】

実施例１２２．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（ヒドロキシメチル）ピリダジン－３－カルボキサミド（１２２）の調製

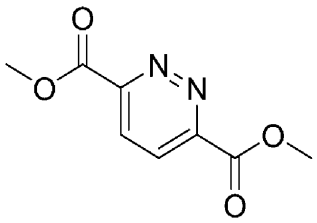
【化５８２】



【０８１３】

ステップ１：ピリダジン－３，６－ジカルボン酸ジメチルの調製

【化５８３】

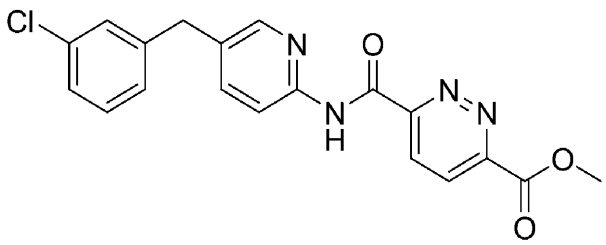


メタノール（１２５ｍＬ）中のピリダジン－３，６－ジカルボン酸（２．５２ｇ、１５ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化チオニル（７．１４ｇ、６．０ｍｍｏｌ）を０℃で窒素下で滴下した。反応混合物を室温まで温め、２時間撹拌した。揮発性物質を濃縮し、水（５０ｍＬ）を加えた。水層を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）によって精製して、ピリダジン－３，６－ジカルボン酸ジメチル（１．１２ｇ、５．７ｍｍｏｌ、３８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１９７．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８１４】

ステップ２：６－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イルカルバモイル）ピリダジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化５８４】

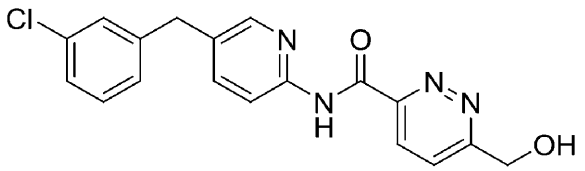


室温のトルエン（５ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２１８ｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．５ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、トルエン（５ｍＬ）中のピリダジン－３，６－ジカルボン酸ジメチル（０．１９６ｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を１００℃まで加熱し、３時間撹拌した。反応容器を室温まで冷却し、反応物をメタノール及び２Ｎ塩酸水溶液でクエンチした。揮発性物質を真空下で除去し、残渣に水（２０ｍＬ）を加えた。水層をジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル、１／１～０／１）によって精製して、６－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イルカルバモイル）ピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．１５０ｇ、０．３９ｍｍｏｌ、３９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８３．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８１５】

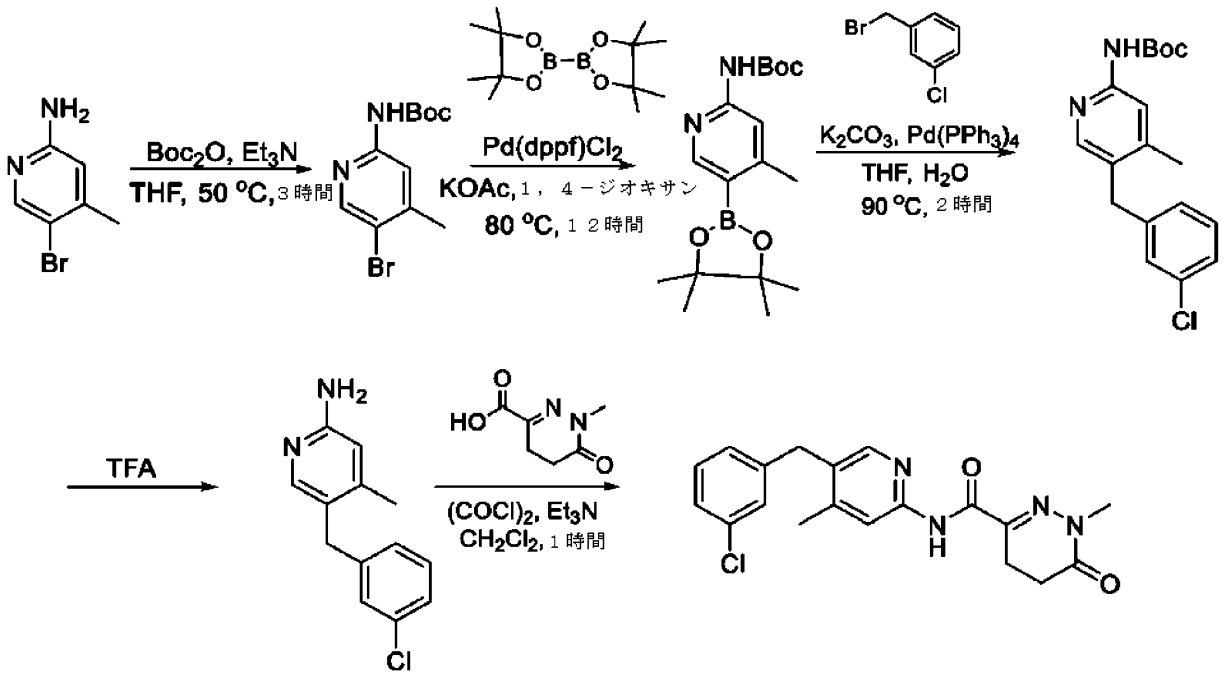
ステップ３：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（ヒドロキシメチル）ピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化５８５】

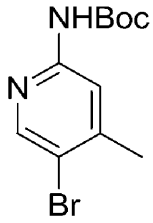


０℃のメタノール（２０ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の６－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イルカルバモイル）ピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．１４８ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）及び塩化カルシウム（０．１７３ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（０．０７２ｇ、１．９４ｍｍｏｌ）を窒素下でゆっくり加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌した後、水でクエンチした。水層をジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（ヒドロキシメチル）ピリダジン－３－カルボキサミド（０．０６２８ｇ、０．１８ｍｍｏｌ、４６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）δ ８．３７－８．３８（ｍ，２Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．５ Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．２９（ｍ，２Ｈ），５．８６（ｓ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８１６】
実施例１２３．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）－４－メチルピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１２３）の調製
【化５８６】

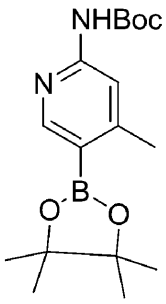


【０８１７】
ステップ１：５－ブロモ－４－メチルピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製
【化５８７】



テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中の５－ブロモ－４－メチルピリジン－２－アミン（５．０ｇ、２７．０ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（５．４４ｇ、５３．８ｍｍｏｌ）の溶液に、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５．８６ｇ、２７．０ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。反応物を６０℃で２時間撹拌した。沈殿した固体を濾過し、回収して、５－ブロモ－４－メチルピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．２ｇ、１４．６ｍｍｏｌ、５４％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８９．０［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０８１８】
ステップ２：４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化５８８】

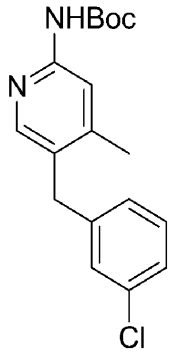


１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）中の５－ブロモ－４－メチルピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．５ｇ、５．２４ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１．６ｇ、６．２９ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（１．０３ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．０８１ｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応物を８０℃まで加熱し、１２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（１００ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）によって精製して、４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．１５０ｇ、０．４７２ｍｍｏｌ、９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：３３５．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８１９】

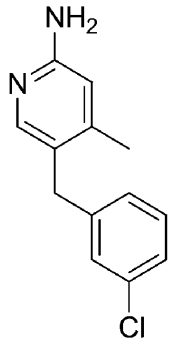
ステップ３：５－（３－クロロベンジル）－４－メチルピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化５８９】

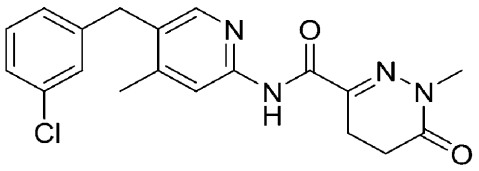


テトラヒドロフラン（４ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．１４０ｇ、０．４１９ｍｍｏｌ）、１－（ブロモメチル）－３－クロロベンゼン（０．１０３ｇ、０．５０３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．１１６ｇ、０．８３８ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０３４ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。次いで、混合物を８０℃まで加熱し、２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた残渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）によって精製することで、５－（３－クロロベンジル）－４－メチルピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．１２０ｇ、０．３６０ｍｍｏｌ、８６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：３３３．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８２０】
ステップ４：５－（３－クロロベンジル）－４－メチルピリジン－２－アミンの調製
【化５９０】



トリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を５－（３－クロロベンジル）－４－メチルピリジン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０７０ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ）にゆっくり加えた。反応混合物を２０℃で０．５時間撹拌した後、トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）中に溶解し、水（５０ｍＬ）、炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、５－（３－クロロベンジル）－４－メチルピリジン－２－アミン（０．０５０ｇ、粗製物）を黄色固体として得た。次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０８２１】
ステップ５：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）－４－メチルピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化５９１】



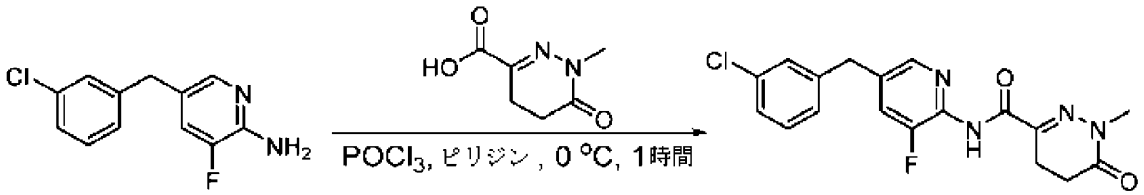
２０℃のジクロロメタン（２ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０３４ｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化オキサリル（１ｍＬ）を加えた。反応物を０℃で０．５時間撹拌し、真空下で濃縮した。粗製残渣をジクロロメタン（２ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（３．０ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）－４－メチルピリジン－２－アミン（０．０５０ｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．０６５ｇ、０．６４５ｍｍｏｌ）の混合物に滴下した。反応物を更に０．５時間撹拌し、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加え、有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）－４－メチルピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０５１５ｇ、０．１３８ｍｍｏｌ、６４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ ９．８８（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．２９（ｍ，３Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），２．８４－２．８７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５２－

２．５５（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７１．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８２２】

実施例１２４．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）－３－フルオロピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１２４）の調製

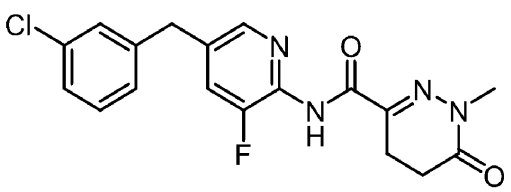
【化５９２】



【０８２３】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）－３－フルオロピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化５９３】

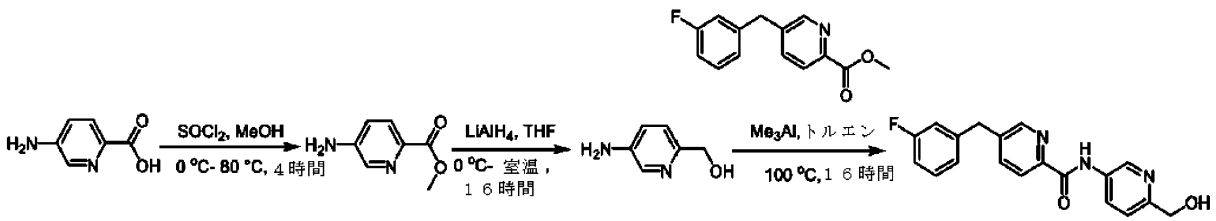


無水ピリジン（５．００ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）－３－フルオロピリジン－２－アミン（０．１００ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及び１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０６６ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、オキシ塩化リン（Ｖ）（０．１９３ｇ、１．２７ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ ｐｒｅｐ Ｃ１８ １０μｍ ＯＢＤ １９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）－３－フルオロピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０６０ｇ、０．１６ｍｍｏｌ、３８．２）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）δ １０．２５（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．５７－２．５１（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８２４】

実施例１２５．５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピコリンアミド（１２５）の調製

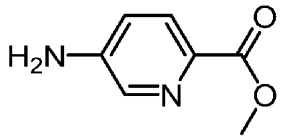
【化５９４】



【０８２５】

ステップ１：５－アミノピコリン酸メチルの調製

【化５９５】

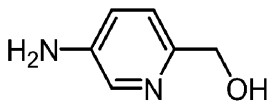


塩化チオニル（１２．９ｇ、１０９ｍｍｏｌ）を０℃のメタノール（６０ｍＬ）に加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌した後、５－アミノピコリン酸（３．０ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を４時間還流した。反応溶液を室温まで冷却し、濃縮した。粗製残渣を水（１００ｍＬ）中に溶解し、和水溶液（３０ｍＬ）で処理した。水層を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－アミノピコリン酸メチル（２．６ｇ、１７．１ｍｍｏｌ、７８％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １５３．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【０８２６】

ステップ２：（５－アミノピリジン－２－イル）メタノールの調製

【化５９６】

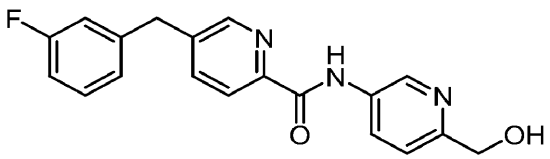


無水テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の５－アミノピコリン酸メチル（１．０ｇ、６．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化リチウムアルミニウム（４９９ｍｇ、１３．１４ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、水（１５０ｍＬ）でクエンチした。水層を２－メチルテトラヒドロフラン（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル（５－アミノピリジン－２－イル）メタノール（０．７５０ｇ、１７．１ｍｍｏｌ、９２％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １２５．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８２７】

ステップ３：５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピコリンアミドの調製

【化５９７】

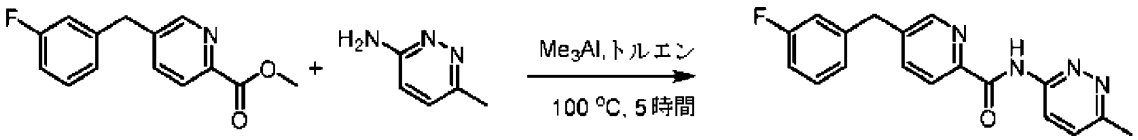


室温の無水トルエン（１５ｍＬ）中の（５－アミノピリジン－２－イル）メタノール（０．２４８ｇ、２．０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（１．０ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、５－（３－フルオロベンジル）ピコリン酸メチル（０．２４５ｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水（２００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピコリンアミド（３８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １１．２１ （ｓ， １Ｈ）， ９．１８ （ｓ， １Ｈ）， ８．７３ （ｄ， Ｊ ＝１．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．６１ （ｄｄ， Ｊ$_{1}$ ＝ ２．０ Ｈｚ， Ｊ$_{2}$ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９４ （ｄｄ， Ｊ$_{1}$ ＝ ２．０ Ｈｚ， Ｊ$_{2}$ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７４ （ｄ， Ｊ ＝８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３９－７．３５ （ｍ， １Ｈ）， ７．１８－７．１４ （ｍ， ２Ｈ）， ７．０８－７．０４ （ｍ， １Ｈ）， ４．７０ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１５ （ｓ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３３８．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８２８】

実施例１２６．５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（６－メチルピリダジン－３－イル）ピコリンアミド（１２６）の調製

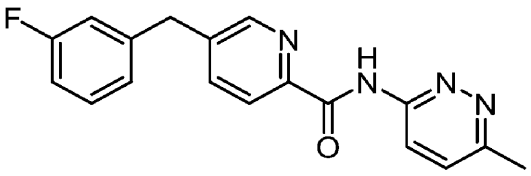
【化５９８】



【０８２９】

ステップ１：５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（６－メチルピリダジン－３－イル）ピコリンアミドの調製

【化５９９】



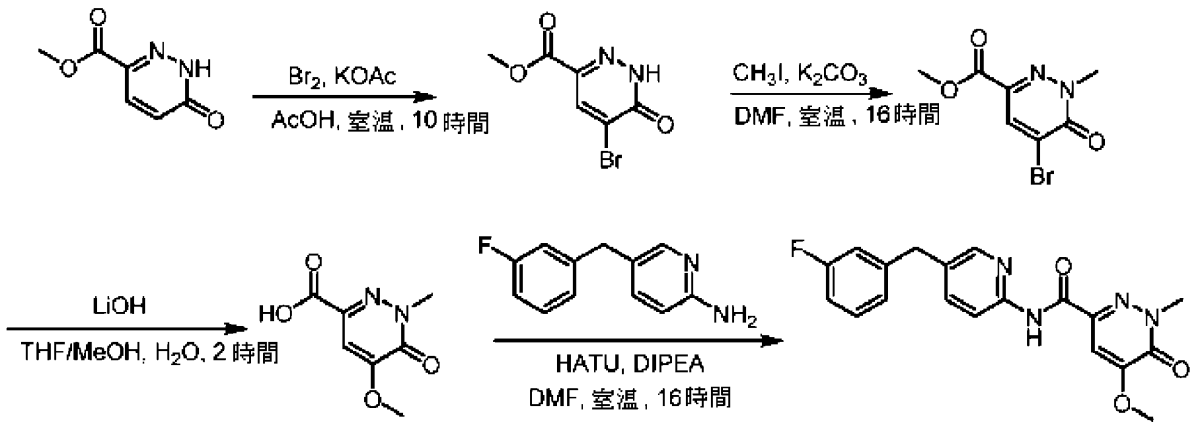
室温で、無水トルエン（１０ｍＬ）中の６－メチルピリダジン－３－アミン（１７８．０ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．８２ｍＬ、１．６３ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、５－（３－フルオロベンジル）ピコリン酸メチル（０．２００ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で５時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで、水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、５－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（６－メチルピリダジン－３－イル）ピコリンアミド（０．０６２ｇ、０．１９ｍ

ｍｏｌ、２３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．７９　（ｓ，　１Ｈ），　８．７４　（ｄ，　Ｊ　＝２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１４　（ｄ，　Ｊ　＝７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄｄ，　Ｊ$_1$　＝２．０　Ｈｚ，　Ｊ$_2$　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３９－７．３５　（ｍ，　１Ｈ），　７．２０－７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　７．０８－７．０４　（ｍ，　１Ｈ），　４．１５　（ｓ，　２Ｈ），　２．６０　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３２３．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８３０】

実施例１２７．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（ヒドロキシメチル）ニコチンアミド（１２７）の調製

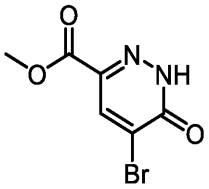
【化６００】



【０８３１】

ステップ１：５－ブロモ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化６０１】

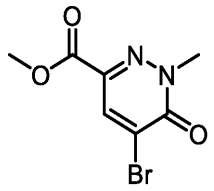


室温の酢酸（１００ｍＬ）中の６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（９．０ｇ、５８．４ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸カリウム（１７．２ｇ、１７５ｍｍｏｌ）及び臭素（１８．６６ｇ、１１７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を８０℃で６時間撹拌した。反応混合物を硫酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ、３ｍｏｌ／Ｌ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－ブロモ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（１１．１ｇ、４７．９ｍｍｏｌ、８２％、粗製物）を薄黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：２３３．０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【０８３２】

ステップ２：５－ブロモ－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化６０２】

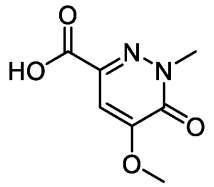


Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（１０．０ｍＬ）中の６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（２．０ｇ、８．５８ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２．３８ｇ、１７．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ヨードメタン（０．７３ｇ、５．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間攪拌した。溶液を酢酸エチル（５０ｍＬ）中に溶解した。合わせた有機層を分離し、水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、５－ブロモ－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（１．６０ｇ、６．５０ｍｍｏｌ、７６．２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４７．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８３３】

ステップ３：５－メトキシ－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸の調製

【化６０３】

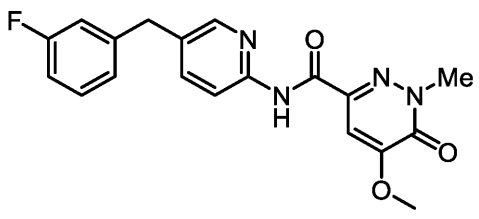


メタノール（４．０ｍＬ）、テトラヒドロフラン（４．０ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）混合物中の５－ブロモ－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム水和物（１０２ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を室温で１時間攪拌した後、１Ｎ塩酸水溶液を加えて、ｐＨ値を３～５に調整した。揮発性物質を除去して、５－メトキシ－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（２００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、８９％、粗製物）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）δ １３．６６（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【０８３４】

ステップ４：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－メトキシ－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化６０４】



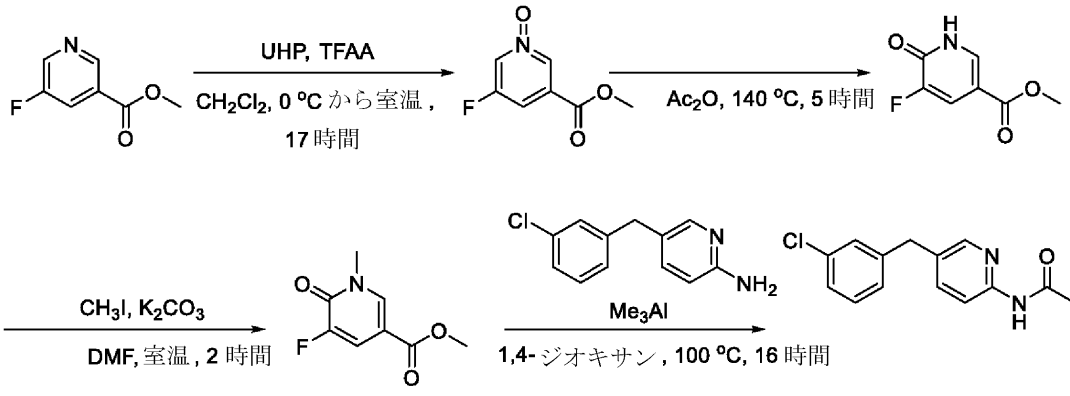
２０℃のテトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）中の５－メトキシ－１－メチル－６－オキソ

－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（１２１ｍｇ、０．６５９ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（２５５ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（３７６ｍｇ、０．６５９ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を２０分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（１４４ｍｇ、０．６５９ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を２０℃で１６時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製物質をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。合わせた有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－オキソ－１－プロピル－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（４３．０ｍｇ、０．１１７ｍｍｏｌ、２２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．０５　（ｓ，　１Ｈ），　８．３３　（ｄ，Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０９　（ｄ，Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄｄ，Ｊ　＝　８．５，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　（ｄｄ，Ｊ　＝　１４．３，　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２６　（ｓ，　１Ｈ），　７．１１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９９　（ｓ，　２Ｈ），　３．９３　（ｓ，　３Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６９．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８３５】

実施例１２８．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－フルオロ－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（１２８）の調製

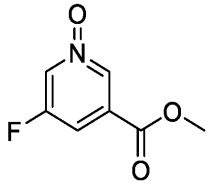
【化６０５】



【０８３６】

ステップ１：３－フルオロ－５－（メトキシカルボニル）ピリジン１－オキシドの調製

【化６０６】



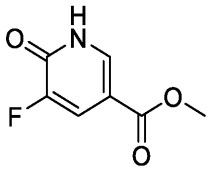
０℃のジクロロメタン（５０ｍＬ）中の５－フルオロニコチン酸メチル（３．５４ｇ、２２．８ｍｍｏｌ）及び過酸化水素尿素（４．６４ｇ、４７．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ無水酢酸（６．４ｍＬ、１１８ｍｍｏｌ）を窒素下で滴下した。反応混合物を

室温で１７時間撹拌した。反応容器を０℃まで冷却し、飽和硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。水層をジクロロメタン（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和硫酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、３－フルオロ－５－（メトキシカルボニル）ピリジン１－オキシドを薄黄色の固体として得た（３．７８ｇ、２２．１ｍｍｏｌ、９７％）。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １７２．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８３７】

ステップ２：５－フルオロ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化６０７】

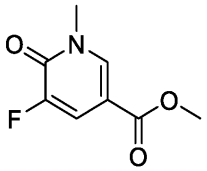


無水酢酸（７５ｍＬ）中の３－フルオロ－５－（メトキシカルボニル）ピリジン１－オキシド（２．５ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）を、窒素下、１４０℃で５時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣を５０℃まで１５分間加熱し、濃縮した。粗製の褐色固体をジクロロメタン中に懸濁し、濾過し、次いで、生成物を真空下で乾燥させて、５－フルオロ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチルを黄色固体として得た（８８０ｍｇ、５．１５ｍｍｏｌ、３５％）。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １７２．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８３８】

ステップ３：５－フルオロ－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化６０８】

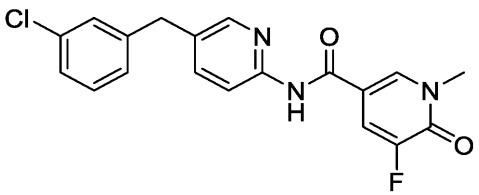


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中の５－フルオロ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（８３８ｍｇ、４．９ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．３６ｇ、９．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨードメタン（１．０４ｇ、７．３５ｍｍｏｌ）を、窒素下、室温で加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を真空下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、５－フルオロ－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチルを黄色固体として得た（８３０ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ、９１％）。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １８６．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８３９】

ステップ４：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－フルオロ－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化６０９】

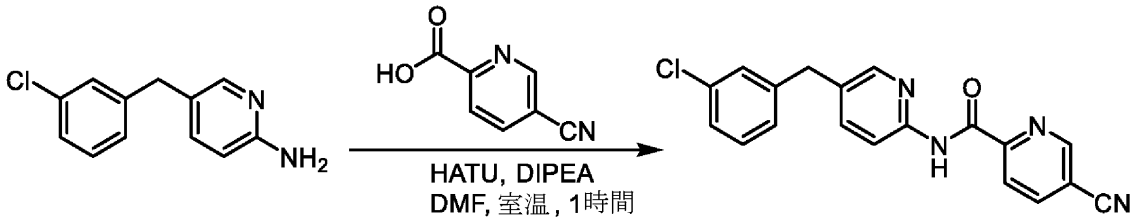


室温の１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（３２３ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．７２ｍＬ、１．４４ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）をアルゴン下でゆっくり加えた。混合物を室温で３０分間攪拌した後、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の５－フルオロ－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（６７ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を１００℃まで加熱し、１６時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、塩酸（０．５Ｎ、２５ｍＬ）及び酢酸エチル（５０ｍＬ）でクエンチした。合わせた有機層を塩酸（０．５Ｎ、２５ｍＬ×２）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をはじめにカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝２／１）によって、また、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ　ｐｒｅｐ　Ｃ１８　１０μｍ　ＯＢＤ　１９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）によって精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－フルオロ－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（７０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、５２．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．６６　（ｓ，　１Ｈ），８．５７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．０，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．３１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３０　－　７．１８　（ｍ，　２Ｈ），　３．９７　（ｓ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３７２．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８４０】

実施例１２９．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド（１２９）の調製

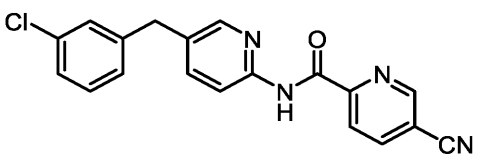
【化６１０】



【０８４１】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミドの調製

【化６１１】

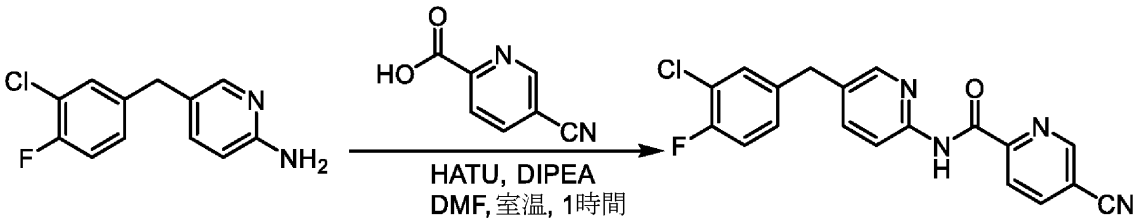


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（１０９ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、５－シアノピコリン酸（７４ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、２－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（２８５ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１９４ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、形成された沈殿物を濾過によって回収した。得られた固体をメタノール（２０ｍＬ）で洗浄して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド（０．１４４ｇ、０．４１ｍｍｏｌ、８２％）を灰色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １０．３９ （ｓ， １Ｈ）， ９．２１ （ｄ， Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．６１ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．０， １．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．３６ （ｄ， Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．３２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７９ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．５， ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３６－７．３２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２８－７．２４ （ｍ， ２Ｈ）， ３．９９ （ｓ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３４９．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８４２】

実施例１３０．Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド（１３０）の調製

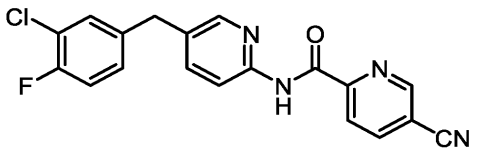
【化６１２】



【０８４３】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミドの調製

【化６１３】



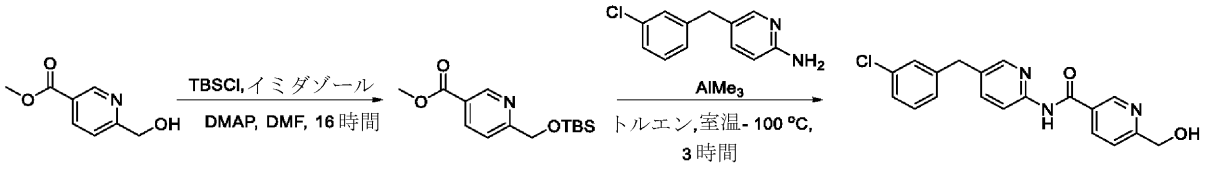
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）中の５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（１１８ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、５－シアノピコリン酸（７４ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、２－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（２８５ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１９４ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって直接精製して、Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド（０．０５１４ｇ、０．１４ｍｍｏｌ、２８％）を灰色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １０．４１ （ｓ， １Ｈ）， ９．２２ （ｄ， Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．６２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．０， ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．３７ （ｄ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．３２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．

０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．６，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３８－７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　３．９８　（ｓ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６７．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８４４】

実施例１３１．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（ヒドロキシメチル）ニコチンアミド（１３１）の調製

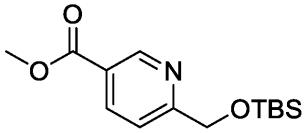
【化６１４】



【０８４５】

ステップ１：６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）ニコチン酸メチルの調製

【化６１５】

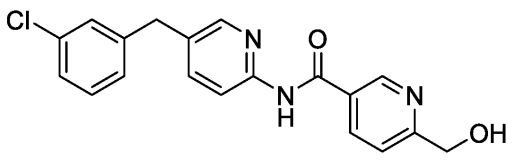


無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）中の６－（ヒドロキシメチル）ニコチン酸メチル（２ｇ、１２ｍｍｏｌ）、イミダゾール（２．４４ｇ、３６ｍｍｏｌ）及び４－ジメチルアミンピリジン（０．０２０ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、ジメチル－ｔｅｒｔ－ブチルクロロシラン（２．１７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、酢酸エチル（１５０ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）によって精製して、６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）ニコチン酸メチル（３．３７ｇ、１．１９ｍｍｏｌ、９９％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２８２．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８４６】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（ヒドロキシメチル）ニコチンアミドの調製

【化６１６】



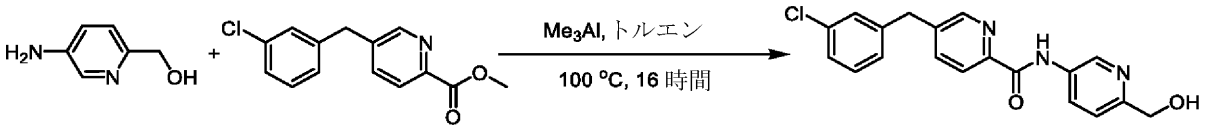
室温のトルエン（１０ｍＬ）中のメチル５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２１８ｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．５ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で３０分間撹拌した後、トルエン（２ｍＬ）中の６－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）ニコチン酸メチル（０．１４１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応容器を１００℃まで加熱し、３時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、メタノール及び２Ｎ塩酸水溶液を加えることによりクエンチした。揮発性物質を真空下で除去し、スラリー混合物に水（２０ｍＬ）を加えた。水相をジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。

合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（ヒドロキシメチル）ニコチンアミド（３９．３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、２２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１１．０８　（ｓ，　１Ｈ），　９．０７　（ｄ，　Ｊ　＝２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．４２　（ｄｄ，　Ｊ$_1$　＝　２．５　Ｈｚ，　Ｊ$_2$　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄｄ，　Ｊ$_1$　＝　２．５　Ｈｚ，　Ｊ$_2$　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．３７　（ｍ，　２Ｈ），　７．２５　－　７．２９　（ｍ，　２Ｈ），　４．６７　（ｓ，　２Ｈ），　３．９９　（ｓ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５４．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８４７】

実施例１３２．５－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピコリンアミド（１３２）の調製

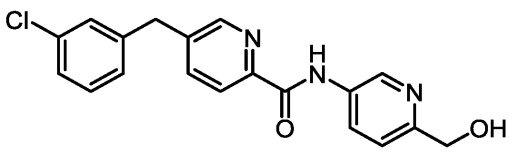
【化６１７】



【０８４８】

ステップ１：５－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピコリンアミドの調製

【化６１８】



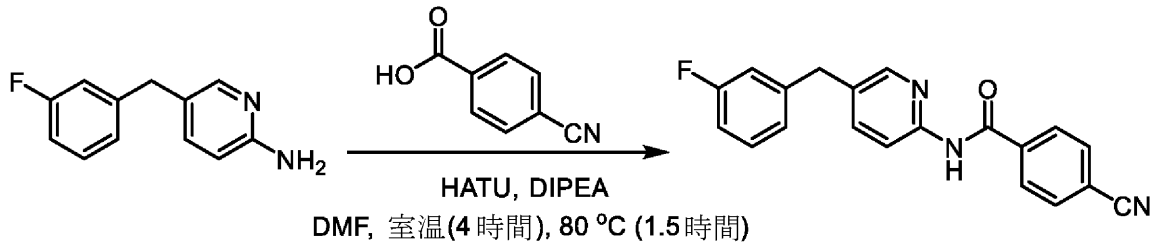
室温の無水トルエン（１５ｍＬ）中の（５－アミノピリジン－２－イル）メタノール（０．２４９ｇ、２．０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（１．０ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、５－（３－クロロベンジル）ピコリン酸メチル（０．２６１ｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水（２００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、５－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピコリンアミド（０．０４７ｇ、０．１３ｍｍｏｌ、１３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．８３　（ｓ，　１Ｈ），　８．９６　（ｓ，　１Ｈ），　８．７２　（ｓ，　１Ｈ），　８．２９　（ｄ，　Ｊ　＝７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１０　（ｄ，　Ｊ　＝７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９２　（ｄ，　Ｊ　＝７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５－７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３７－７．２７　（ｍ，　３Ｈ），　５．３８　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５４　（ｄ

，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８４９】

実施例１３３．４－シアノ－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）ベンズアミド（１３３）の調製

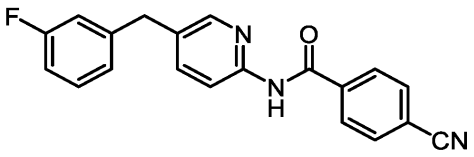
【化６１９】



【０８５０】

ステップ１：４－シアノ－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）ベンズアミドの調製

【化６２０】

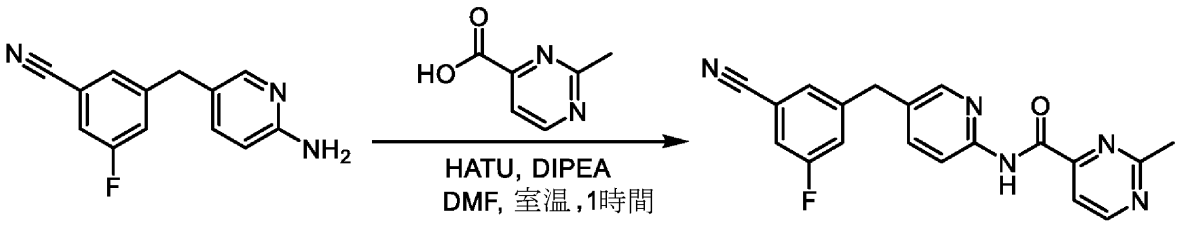


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）中の５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（８０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、４－シアノ安息香酸（５９ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、２－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（２２８ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（１５５ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で４時間、８０℃で１．５時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって直接精製して、４－シアノ－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）ベンズアミド（０．０５６５ｇ、０．１７ｍｍｏｌ、４２．５％）を灰色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ １１．０９（ｓ，１Ｈ），９．３５（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１４－８．１０（ｍ，３Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．１１（ｍ，２Ｈ），７．０６－７．０２（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３２．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８５１】

実施例１３４．Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４－カルボキサミド（１３４）の調製

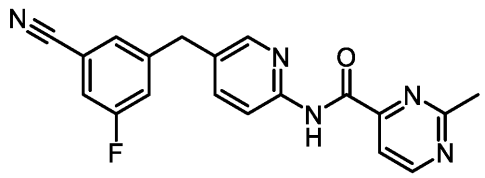
【化６２１】



【０８５２】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４－カルボキサミドの調製

【化６２２】

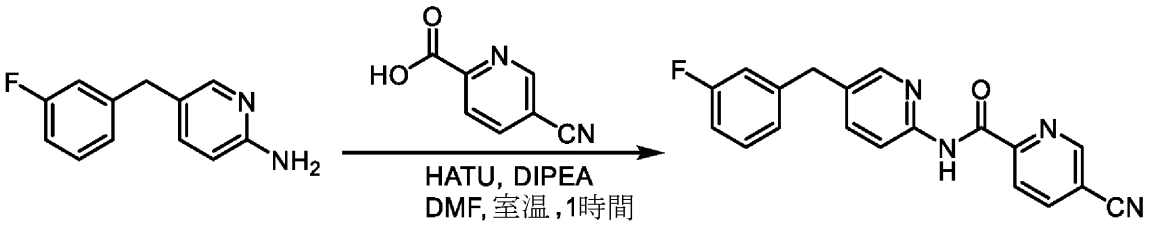


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）中の３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－フルオロベンゾニトリル（２２７ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、２－メチルピリミジン－４－カルボン酸（１３８ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、２－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（５７０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（３９０ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れた。形成された沈殿物を濾過によって回収し、得られた固体をメタノール（１５ｍＬ）で洗浄して、Ｎ－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４－カルボキサミド（０．２２８ｇ、０．６６ｍｍｏｌ、６６％）を灰色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．４０　（ｓ，　１Ｈ），　９．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７２－７．７０　（ｍ，　２Ｈ），　７．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０６　（ｓ，　２Ｈ），　２．７８　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４８．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８５３】

実施例１３５．５－シアノ－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）ピコリンアミド（１３５）の調製

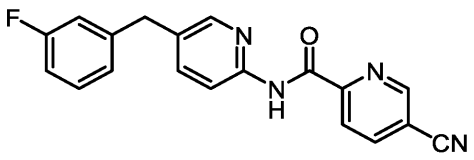
【化６２３】



【０８５４】

ステップ１：５－シアノ－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）ピコリンアミドの調製

【化６２４】

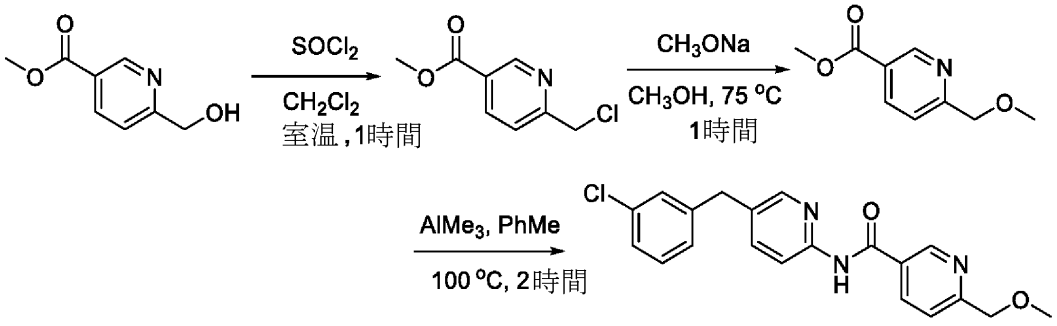


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）中の５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（８０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、５－シアノピコリン酸（７４ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、２－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（２２８ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（１５５ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１時間攪拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって直接精製して、５－シアノ－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）ピコリンアミド（０．０３１７ｇ、０．０９５ｍｍｏｌ、２３．８％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１０．３４　（ｂｓ，　１Ｈ），　９．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．６２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３８－７．３２　（ｍ，　１Ｈ），　７．１５－７．１１　（ｍ，　２Ｈ），　７．０４　（ｔｄ，　ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．００　（ｓ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３３３．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８５５】

実施例１３６．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（メトキシメチル）ニコチンアミド（１３６）の調製

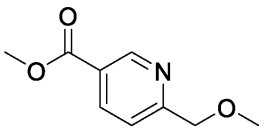
【化６２５】



【０８５６】

ステップ１：６－（メトキシメチル）ニコチン酸メチルの調製

【化６２６】



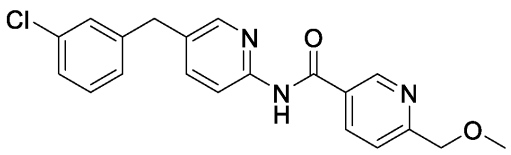
２０℃のジクロロメタン（５ｍＬ）中の６－（ヒドロキシメチル）ニコチン酸メチル（５００ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化チオニル（５２９ｍｇ、４．４９ｍｍｏｌ）を加えた。残渣を１時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。粗製物質をメタノール

（１５ｍＬ）中に溶解し、ナトリウムメトキシド（１ｍＬ）を加えた。反応溶液を７５℃で１時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）によって精製して、６－（メトキシメチル）ニコチン酸メチル（２５０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、４６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８２．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８５７】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（メトキシメチル）ニコチンアミドの調製

【化６２７】

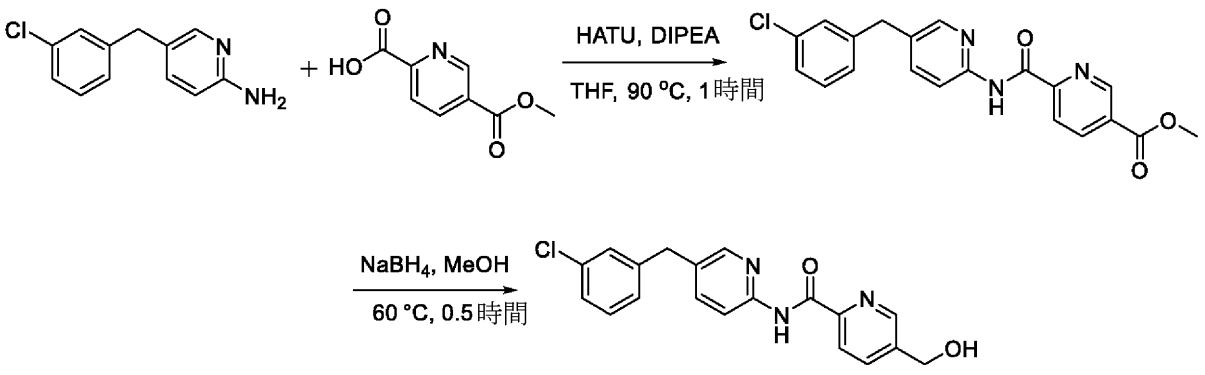


２０℃のトルエン（１０ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（３００ｍｇ、１．３７６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．７ｍＬ、１．３７６ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）をアルゴン下で加えた。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した後、トルエン（２ｍＬ）中の６－（メトキシメチル）ニコチン酸メチル（１２５ｍｇ、０．６８８ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応溶液を９０℃で２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水（５０ｍＬ）でクエンチした。水層をジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を分取ＨＰＬＣ（最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラムにロードし、アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液で溶出）によって精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－（メトキシメチル）ニコチンアミド（３５．５ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ、１４％）を薄黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）δ １１．０５（ｓ，１Ｈ），９．０８（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．３７（ｍ，２Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝１２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．３６（ｍ，４Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６８．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８５８】

実施例１３７．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－（ヒドロキシメチル）ピコリンアミド（１３７）の調製

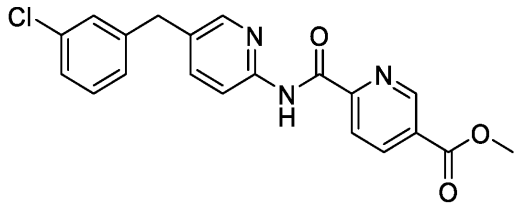
【化６２８】



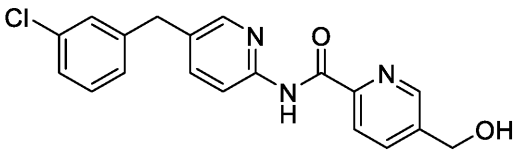
【０８５９】

ステップ１：６－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イルカルバモイル）ニコ

チン酸メチルの調製
【化６２９】



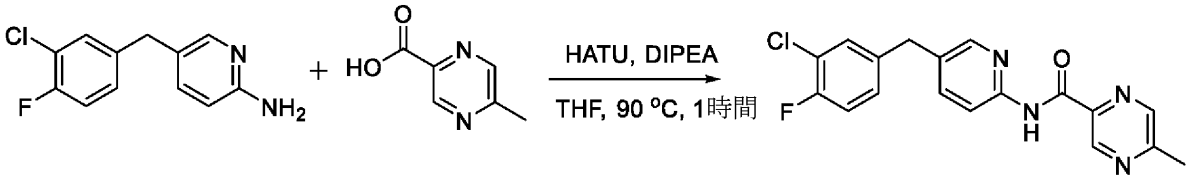
２０℃のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の５－（メトキシカルボニル）ピコリン酸（３００ｍｇ、１．６５７ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（６４３ｍｇ、４．９７１ｍｍｏｌ）の混合物に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（９４５ｍｇ、２．４８６ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（３００ｍｇ、１．６５７ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応容器を９０℃まで加熱し、２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）によって精製して、６－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イルカルバモイル）ニコチン酸メチル（４１０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、６５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８２．０［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０８６０】
ステップ２：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－（ヒドロキシメチル）ピコリンアミドの調製
【化６３０】



メタノール（１５ｍＬ）中の６－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イルカルバモイル）ニコチン酸メチル（２００ｍｇ、０．５２５ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１００ｍｇ、２．６２４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃まで１時間加熱した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）でクエンチした。水層をジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－（ヒドロキシメチル）ピコリンアミド（５８．１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、３１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ １０．３９（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｑ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．３７（ｍ，４Ｈ），５．５５（ｔ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０８６１】

実施例１３８．Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－メチルピラジン－２－カルボキサミド（１３８）の調製

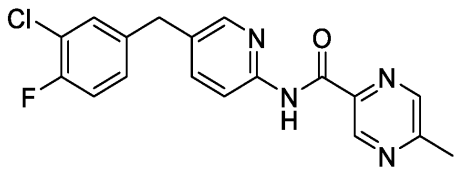
【化６３１】



【０８６２】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－メチルピラジン－２－カルボキサミドの調製

【化６３２】

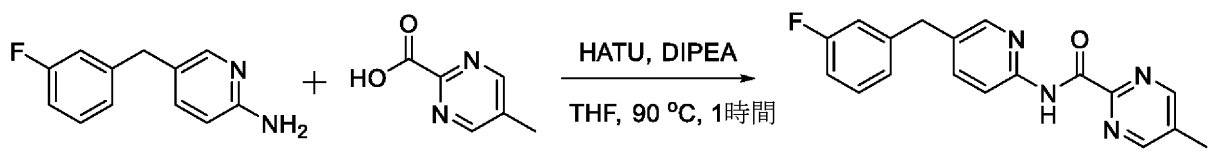


２０℃のテトラヒドロフラン（４ｍＬ）中の５－メチルピラジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、０．６３５ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（２４６ｍｇ、１．９０５ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（３６２ｍｇ、０．９５３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（１５０ｍｇ、０．６３５ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応溶液を９０℃まで加熱し、１時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）によって精製して、Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－メチルピラジン－２－カルボキサミド（１２０．０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、５４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １０．２３ （ｓ， １Ｈ）， ９．１９ （ｓ， １Ｈ）， ８．７１ （ｓ， １Ｈ）， ８．３５ （ｓ， １Ｈ）， ８．１７ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７９ （ｑ， Ｊ ＝ ２．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５３ （ｑ， Ｊ ＝ ２．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２９－７．３７ （ｍ， ２Ｈ）， ３．９８ （ｓ， ２Ｈ）， ２．６４ （ｓ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５７．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８６３】

実施例１３９．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２－カルボキサミド（１３９）の調製

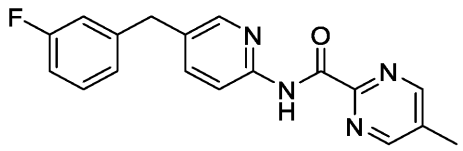
【化６３３】



【０８６４】

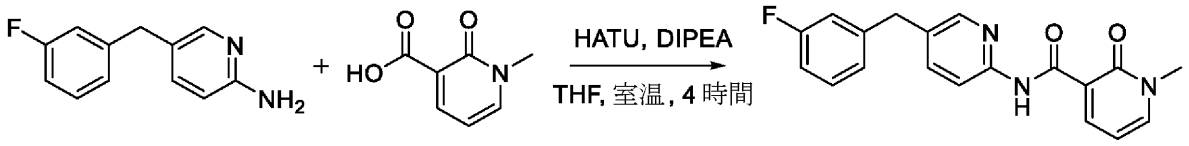
ステップ１：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－メチルピ

リミジン－２－カルボキサミドの調製
【化６３４】

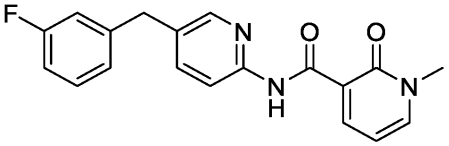


２０℃のテトラヒドロフラン（４ｍＬ）中の５－メチルピリミジン－２－カルボン酸（１０２ｍｇ、０．７４２ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（２８８ｍｇ、２．２２６ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（４２３ｍｇ、１．１１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（１５０ｍｇ、０．７４２ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応溶液を９０℃まで加熱し、１時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２－カルボキサミド（１５０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ、６３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．４４　（ｓ，　１Ｈ），　８．９０　（ｓ，　２Ｈ），　８．３４　（ｓ，　１Ｈ），　８．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９　（ｑ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　（ｑ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０１－７．１４　（ｍ，　３Ｈ），　３．９９　（ｓ，　２Ｈ），　２．４０　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３２３．０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８６５】
実施例１４０．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド　（１４０）の調製
【化６３５】



【０８６６】
ステップ１：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製
【化６３６】



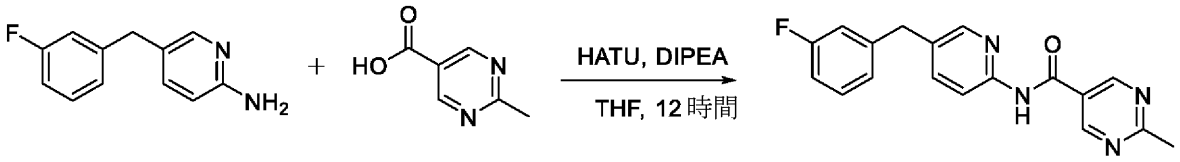
２０℃のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１００ｍｇ、０．６５３ｍｍｏｌ）、及びジイソプロピルエチルアミン（２５３ｍｇ、１．９５９ｍｍｏｌ）の混合物に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシ

ドヘキサフルオロホスフェート（３７２ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（１３２ｍｇ、０．６５３ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を２０℃で４時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）によって精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（８９．６ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、４１％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）δ１２．４８（ｓ，１Ｈ），８．４５－８．４７（ｍ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．１９（ｍ，１Ｈ），７．６９－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．３５（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８６７】

実施例１４１．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－５－カルボキサミド（１４１）の調製

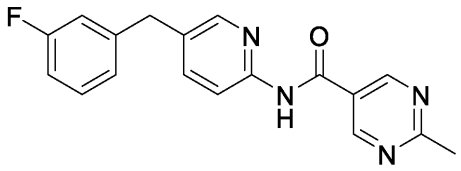
【化６３７】



【０８６８】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－５－カルボキサミドの調製

【化６３８】



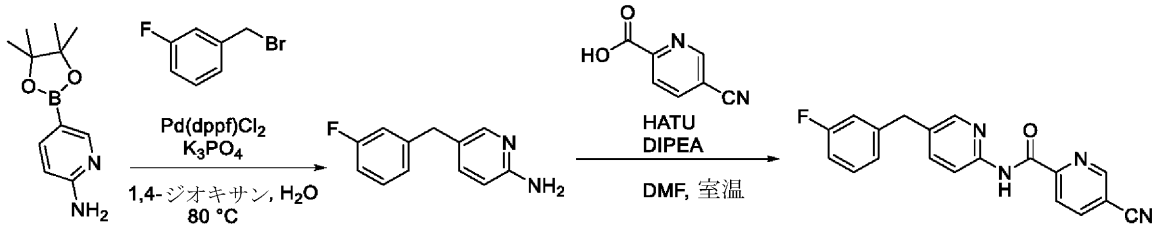
２０℃のテトラヒドロフラン（４ｍＬ）中の２－メチルピリミジン－５－カルボン酸（１００ｍｇ、０．７２４ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（２８１ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（４１３ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（１４６ｍｇ、０．７２４ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応溶液を９０℃まで加熱し、９０℃で１時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）によって精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－５－カルボキサミド（９３．１ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、４０％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）δ１１．１９（ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，２Ｈ），８．３４

（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３－７．７６　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３－７．３８　（ｍ，　１Ｈ），　７．０２－７．１４　（ｍ，　３Ｈ），　３．９９　（ｓ，　２Ｈ），　２．７０　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３２３．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８６９】

実施例１４２．５－シアノ－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）ピコリンアミド（１４２）の調製

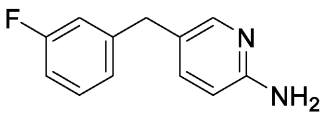
【化６３９】



【０８７０】

ステップ１：５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－アミンの調製

【化６４０】

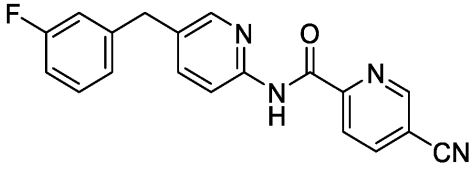


４０ｍＬ反応バイアル中で、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（１ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム（０．９６３ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．１６５ｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）を合わせた。試薬を１，４－ジオキサン（６ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中に懸濁し、１－（ブロモメチル）－３－フルオロベンゼン（５５６μＬ、４．５４ｍｍｏｌ）を加えた。真空と窒素のサイクルを３回繰り返すことによって、反応物を脱気した。反応物を８０℃で１６時間攪拌した。室温まで冷却したら、反応物を酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）及びブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（１２ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－アミン（９０ｍｇ、０．４４５ｍｍｏｌ、１０％）を褐色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　８．０１　－　７．９４　（ｍ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．１９　（ｍ，　２Ｈ），　７．０７　－　６．８３　（ｍ，　３Ｈ），　６．４７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３６　（ｓ，　２Ｈ），　３．８４　（ｓ，　２Ｈ）．

【０８７１】

ステップ２：５－シアノ－Ｎ－｛５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル｝ピリジン－２－カルボキサミドの調製

【化６４１】

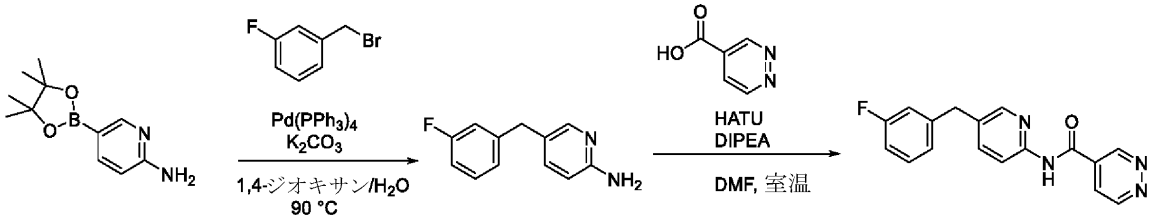


２５ｍＬ丸底フラスコ中で、５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－アミン（９０ｍｇ、０．４４５ｍｍｏｌ）を、５－シアノピリジン－２－カルボン酸（０．０６５ｇ、０．４４５ｍｍｏｌ）及び１－［（ジメチルアミノ）（ジメチルイミニウミル）メチル］－３－オキソ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－３λ５－［１，２，３］トリアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イリウム－２－イデ；ヘキサフルオロ－λ５－ホスファヌイド（０．１６９ｇ、０．４４５ｍｍｏｌ）と合わせた。試薬をＮ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中に懸濁し、エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（１１６μＬ、０．６６７５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ×３）及びブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、５－シアノ－Ｎ－｛５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル｝ピリジン－２－カルボキサミド（４１ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ、２８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ １０．３６（ｓ，１Ｈ），８．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．０，０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．１，０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３９－８．３１（ｍ，１Ｈ），８．２９－８．１５（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．１２－６．８４（ｍ，３Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ：３３３．４［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８７２】

実施例１４３．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）ピリダジン－４－カルボキサミド（１４３）の調製

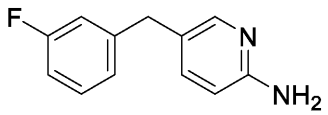
【化６４２】



【０８７３】

ステップ１：５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－アミンの調製

【化６４３】



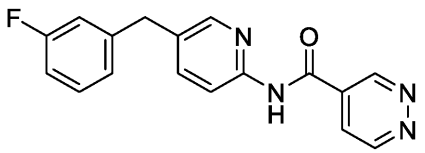
４０ｍＬ反応バイアル中で、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．５ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）、炭酸二カリウム（０．６２７ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスファン）パラジウム（０．１３１ｇ、０．１１３５ｍｍｏｌ）を合わせ、撹拌子を加えた。１，４－ジオキサン（６ｍＬ）及び水（２ｍＬ）及び１－（ブロモメチル）－３－フルオロベンゼン（２７８μＬ、２．２７ｍｍｏｌ）を加えた。真空と窒素のサイクルを３回繰り返すことによって、反応物を脱気した。反応物を９０℃で１６時間撹拌した。酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－アミン

（２０３ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、４４％）をオレンジ色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ７．９６ （ｄｄ， Ｊ ＝ ２．４， ０．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７５ － ７．６０ （ｍ， １Ｈ）， ７．６０ － ７．４３ （ｍ， １Ｈ）， ７．４１ － ７．１３ （ｍ， ２Ｈ）， ７．０４ － ６．７９ （ｍ， ３Ｈ）， ６．４７ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．４， ０．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．３７ （ｓ， ２Ｈ）， ３．８４ （ｓ， ２Ｈ）．

【０８７４】

ステップ２：Ｎ－｛５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル｝ピリダジン－４－カルボキサミドの調製

【化６４４】

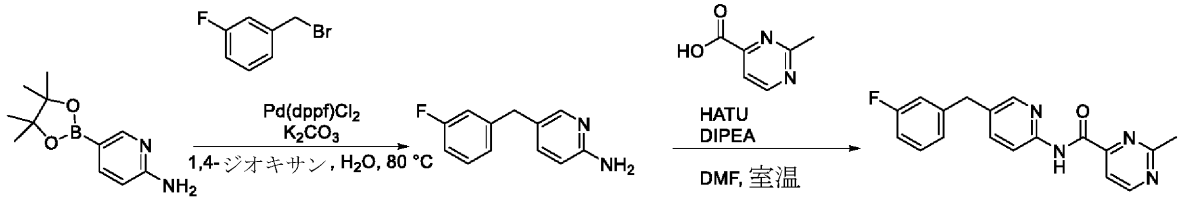


ピリダジン－４－カルボン酸（０．０６１ｇ、０．４９４３ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メタニジル］－３－オキソ－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ－３λ^5－［１，２，３］トリアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－１，４－ジイウム－３－イリウム－２－イデ、ヘキサフルオロ－λ^5－ホスファヌイド（０．１８８ｇ、０．４９４３ｍｍｏｌ）を４０ｍＬ反応バイアル中で合わせ、４ｍＬのＮ，Ｎ－Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド中の５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－アミン（０．１００ｇ、０．４９４４ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（１２９μＬ、０．７４１６ｍｍｏｌ）を加え、次いで、室温で１６時間攪拌した。酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、次いで、水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、ブライン（１０ｍＬ）で１回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（１２ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、Ｎ－｛５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル｝ピリダジン－４－カルボキサミド（２４ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ、１６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ９．７２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ２．４， １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ９．４６ （ｄｄ， Ｊ ＝ ５．３， １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．４５ － ８．３０ （ｍ， １Ｈ）， ８．１５ （ｓ， １Ｈ）， ８．１４ － ７．９７ （ｍ， １Ｈ）， ７．７５ － ７．６１ （ｍ， １Ｈ）， ７．６０ － ７．４１ （ｍ， １Ｈ）， ７．２８ （ｄ， Ｊ ＝ ５．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．０４ － ６．９１ （ｍ， ２Ｈ）， ６．８７ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．００ （ｓ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３０９．３ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８７５】

実施例１４４．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４－カルボキサミド（１４４）の調製

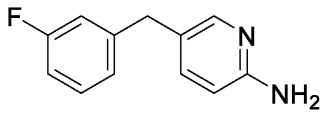
【化６４５】



【０８７６】

ステップ１：５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－アミンの調製

【化６４６】

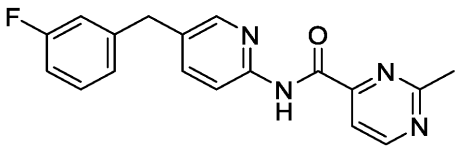


４０ｍＬ反応バイアル中で、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．５００ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）、炭酸二カリウム（０．３７５ｇ、２．７２ｍｍｏｌ）及びλ２－鉄（２＋）ビス（（シクロペンタ－２，４－ジイン－１－イル）ジフェニル－λ４－ホスファン）パラジウムジクロリド（０．０８２ｇ、０．１１３５ｍｍｏｌ）を合わせた。１，４－ジオキサン（６ｍＬ）及び水（２ｍＬ）を加え、１－（ブロモメチル）－３－フルオロベンゼン（２７８μＬ、２．２７ｍｍｏｌ）を加えた。真空と窒素ガスのサイクルを３回繰り返すことによって、反応物を脱気した。反応物を８０℃で１６時間撹拌した。室温まで冷却し、酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、次いで、水（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－アミンを褐色固体として得た（１３１ｍｇ、０．６４８ｍｍｏｌ、２８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ８．０２ － ７．９４ （ｍ，１Ｈ），７．３３ － ７．１８ （ｍ，２Ｈ），７．０６ － ６．８０ （ｍ，３Ｈ），６．４７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．４，０．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｓ，２Ｈ），３．８４ （ｓ，２Ｈ）．

【０８７７】

ステップ２：Ｎ－｛５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル｝－２－メチルピリミジン－４－カルボキサミドの調製

【化６４７】



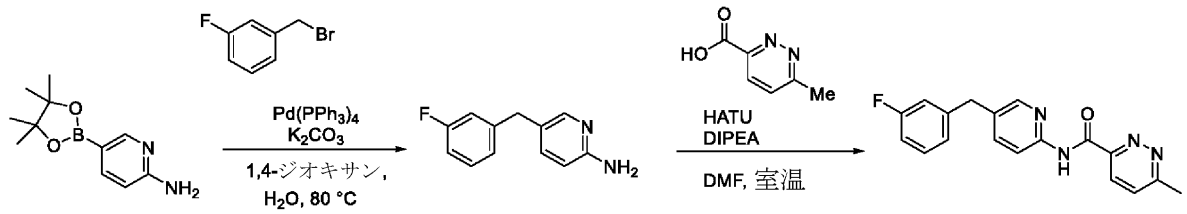
４０ｍＬ反応バイアル中で、５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－アミン（０．１３１ｇ、０．６４７７ｍｍｏｌ）を、２－メチルピリミジン－４－カルボン酸（０．０８９ｇ、０．６４７７ｍｍｏｌ）及び［ビス（ジメチルアミノ）メチリデン］（｛３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル｝）オキシダニウム；テトラフルオロボラヌイド（０．２０８ｇ、０．６４７７ｍｍｏｌ）と合わせた。Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中に溶解し、エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（１６８μＬ、０．９７１５ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１６時間撹拌した。酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で３回洗浄し、次いで、ブライン（１０ｍＬ）で１回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、Ｎ－｛５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル｝－２－メチルピリミジン－４－カルボキサミドを白色固体として得た（８８ｍｇ、０．２７３ｍｍｏｌ、４２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．９５ （ｄ，Ｊ ＝ ５．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．４１ － ８．３２ （ｍ，１Ｈ），８．２７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ２．４，０．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１ （ｍ，１Ｈ），７．６６ － ７．５２ （ｍ，１Ｈ），７．２８ （ｓ，２Ｈ），７．０５ － ６．８４ （ｍ，２Ｈ），４．００ （ｓ，２Ｈ），２．８５ （ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ：

３２３．４　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８７８】

実施例１４５．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－６－メチルピリダジン－３－カルボキサミド（１４５）の調製

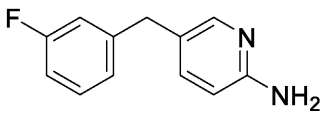
【化６４８】



【０８７９】

ステップ１：５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－アミンの調製

【化６４９】

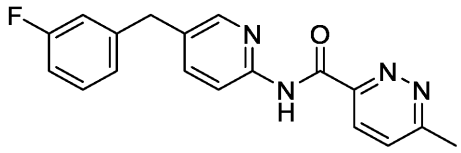


４０ｍＬ反応バイアル中で、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．５００ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）、炭酸二カリウム（０．３７５ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスファン）パラジウム（０．０５２ｇ、０．０４５４ｍｍｏｌ）を合わせた。１，４－ジオキサン（６．０ｍＬ）及び水（２．０ｍＬ）を加え、１－（ブロモメチル）－３－フルオロベンゼン（２７８μＬ、２．２７ｍｍｏｌ）を加えた。真空と窒素ガスのサイクルを３回繰り返すことによって、反応物を脱気した。８０℃で１６時間撹拌した。酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－アミンを褐色固体として得た（１０２ｍｇ、０．５０４ｍｍｏｌ、２２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．８１　（ｓ，　１Ｈ），　７．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．１１　－　６．７８　（ｍ，　３Ｈ），　６．６４　（ｓ，　１Ｈ），　３．８５　（ｓ，　２Ｈ）．

【０８８０】

ステップ２：Ｎ－｛５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル｝－６－メチルピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化６５０】



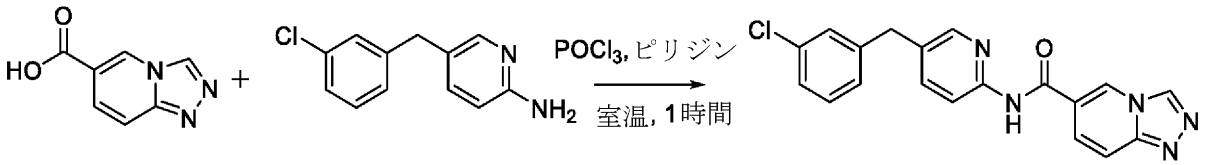
２５ｍＬ丸底フラスコ中で、５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－アミン（０．１０２ｇ、０．５０４ｍｍｏｌ）を、６－メチルピリダジン－３－カルボン酸（０．０７０ｇ、０．５０４ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．１６２ｇ、０．５０４ｍｍｏｌ）と合わせた。３．０ｍＬのＮ，Ｎ’

－ジメチルホルムアミド中に溶解し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１３１μＬ、０．７５６ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１６時間攪拌した。酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で３回洗浄し、次いで、ブライン（１５ｍＬ）で１回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、Ｎ－｛５－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル｝－６－メチルピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（７１ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ、４４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　１０．５４　（ｓ，　１Ｈ），　８．３９　－　８．２０　（ｍ，　３Ｈ），　７．６３　－　７．５１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３０　（ｓ，　１Ｈ），　６．９６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１８．６，　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　３．９９　（ｓ，　２Ｈ），　２．８６　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３２３．４　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８８１】

実施例１４６．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１４６）の調製

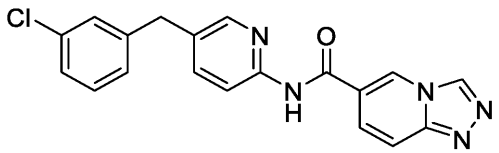
【化６５１】



【０８８２】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

【化６５２】

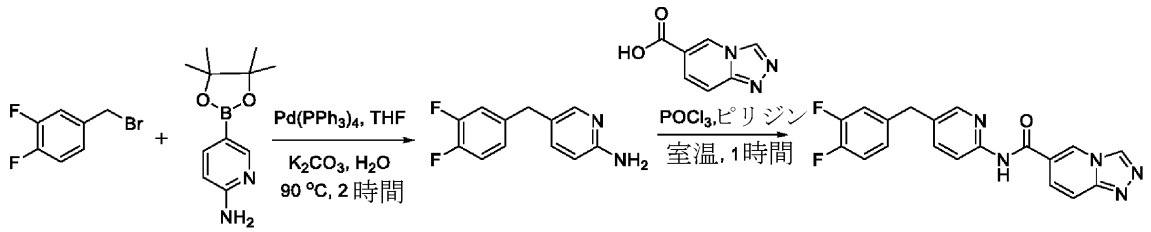


２０℃のピリジン（４ｍＬ）中の［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１００ｍｇ、０．６１３ｍｍｏｌ）及び５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（１３４ｍｇ、０．６１３ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（２７９ｍｇ、１．８３９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。得られた固体をジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物を加えた。合わせた有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（３４．０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、１５％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　１１．０３　（ｓ，　１Ｈ），　９．３８　（ｓ，　１Ｈ），　９．３０　（ｓ，　１Ｈ），　８．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８３　（ｓ，　２Ｈ），　７．７２－７．７４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２２－７．３５　（ｍ，　４Ｈ），　３．９７　（ｓ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６４．０　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８８３】

実施例１４７．Ｎ－（５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１４７）の調製

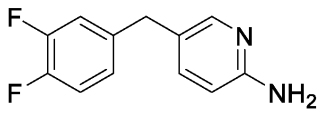
【化６５３】



【０８８４】

ステップ１：５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製

【化６５４】

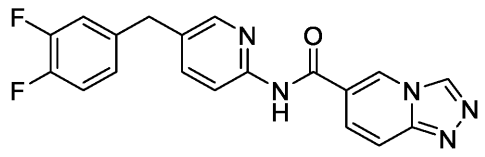


テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－１，２－ジフルオロベンゼン（２．０ｇ、９．７１ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（２．１４ｇ、９．７１ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２．７ｇ、１９．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１．１２ｇ、０．９７１ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を９０℃まで加熱し、２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を１Ｎ塩酸で処理して、ｐＨ値を１～３に調整した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ｐＨ値を８～１０に調整した。水層をジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）によって精製して、５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミンを黄色の油として得た（８００ｍｇ、３．６４ｍｍｏｌ、３７％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２１．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８８５】

ステップ２：Ｎ－（５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

【化６５５】



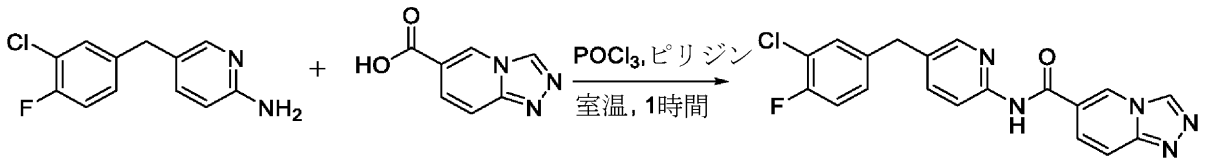
２０℃のピリジン（４ｍＬ）中の［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１００ｍｇ、０．６１３ｍｍｏｌ）及び５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（１３５ｍｇ、０．６１３ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（２７９ｍｇ、１．８３９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、固体をジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムア

ミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３，４－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（２３．７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、１０％）を薄黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１１．１２　（ｓ，　１Ｈ），　９．４６　（ｓ，　１Ｈ），　９．３８　（ｓ，　１Ｈ），　８．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９１　（ｓ，　２Ｈ），　７．８０－７．８２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４０－７．４８　（ｍ，　２Ｈ），　７．１８－７．２２　（ｍ，　１Ｈ），　４．０３　（ｓ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６６．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８８６】

実施例１４８．Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１４８）の調製

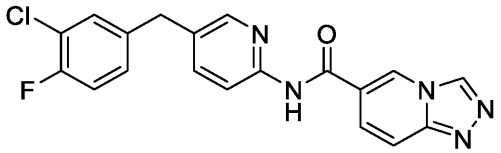
【化６５６】



【０８８７】

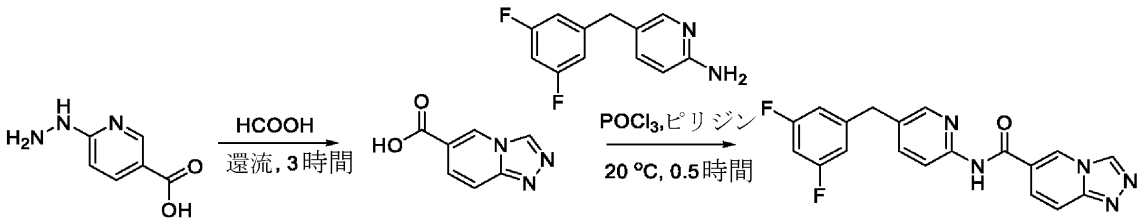
ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

【化６５７】

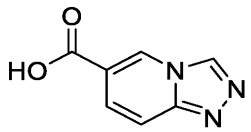


２０℃のピリジン（４ｍＬ）中の［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１００ｍｇ、０．６１３ｍｍｏｌ）及び５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（１３５ｍｇ、０．６１３ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（２７９ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、固体をジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（２１．８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、９％）を薄黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１１．０３　（ｓ，　１Ｈ），　９．３８　（ｓ，　１Ｈ），　９．３０　（ｓ，　１Ｈ），　８．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８３　（ｓ，　２Ｈ），　７．７２－７．７４　（ｍ，　１Ｈ），　７．５０－７．５４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２６－７．３６　（ｍ，　２Ｈ），　３．９６　（ｓ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３８２．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

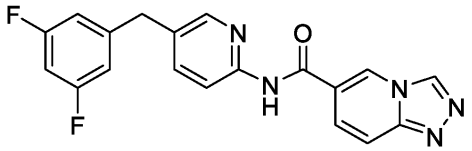
【０８８８】
実施例１４９．Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１４９）の調製
【化６５８】



【０８８９】
ステップ１：［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製
【化６５９】



ギ酸（１０ｍＬ）中の６－ヒドラジニルニコチン酸（１．０ｇ、６．５３ｍｍｏｌ）の溶液を１００℃まで加熱し、３時間還流した。揮発性物質を除去して、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１．０ｇ、６．１３ｍｍｏｌ、９４％、粗製物）を白色固体として得、これを、更に精製することなく、次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０８９０】
ステップ２：Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製
【化６６０】



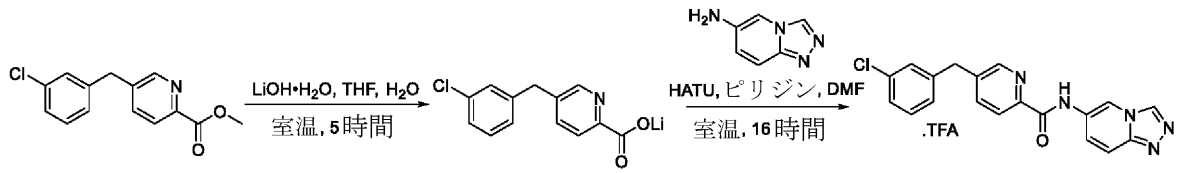
２０℃のピリジン（５ｍＬ）中の１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（１００ｍｇ、０．６１３ｍｍｏｌ）、５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（１３５ｍｇ、０．６１３ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（２７９ｍｇ、１．８３９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、固体をジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（２３．６ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ、１０％）を薄黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ １１．０７（ｓ，１Ｈ），９．４０（ｓ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｓ，２Ｈ），７．７８（ｑ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－７．１０（ｍ，３Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）

ｍ／ｚ：　３６６．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８９１】

実施例１５０．Ｎ－（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル）－５－（３－クロロベンジル）ピコリンアミドトリフルオロ酢酸（１５０ＴＦＡ）の調製

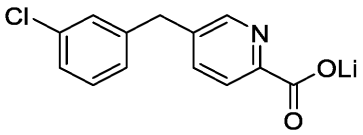
【化６６１】



【０８９２】

ステップ１：５－（３－クロロベンジル）ピコリン酸リチウムの調製

【化６６２】

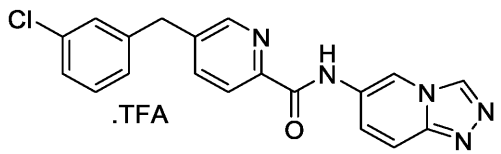


室温のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピコリン酸メチル（０．３００ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（５１．０ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で５時間撹拌した。揮発性物質を除去して、５－（３－クロロベンジル）ピコリン酸リチウム（０．３６５ｇ、１．１５ｍｍｏｌ、粗製物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２４８．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８９３】

ステップ２：５－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピコリンアミドトリフルオロアセテートの調製

【化６６３】



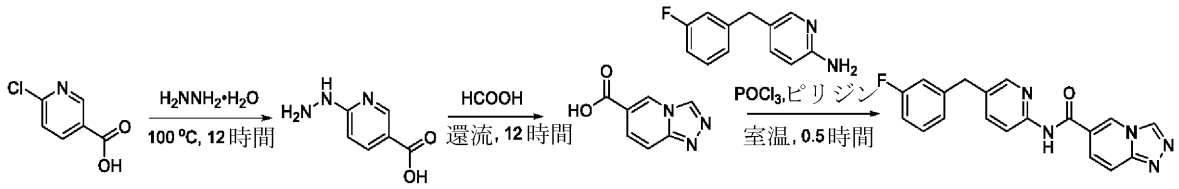
室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピコリン酸リチウム（０．３００ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－アミン（０．１７４ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、２－（７－アザ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（０．６７３ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．７６２ｇ、５．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、５－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピコリンアミドトリフルオロアセテート（０．１０２ｇ、０．２１ｍｍｏｌ、１８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１１．０９　（ｓ，　１Ｈ），　９．６２　（ｓ，　１Ｈ），　９．４８　（ｓ，　１Ｈ），　８．７５　（ｓ，　１Ｈ），　８．１２　（ｄ，　Ｊ　＝８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０２－７．９２　（ｍ，　３Ｈ），　７．４２　（ｓ，　１Ｈ），　７．３８－７．２７

（ｍ，　３Ｈ），　４．１５　（ｓ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６４．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８９４】

実施例１５１．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１５１）の調製

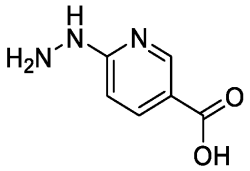
【化６６４】



【０８９５】

ステップ１：６－ヒドラジニルニコチン酸の調製

【化６６５】

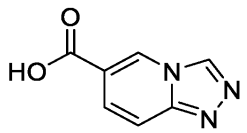


ヒドラジン水化物（８ｍＬ）を６－クロロニコチン酸（３．０ｇ、１９．１ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を１００℃まで加熱し、１６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、エタノール（５０ｍＬ）を加えた。得られた沈殿物を濾過し、回収して、６－ヒドラジニルニコチン酸（２．８ｇ、粗製物）を白色固体として得た。更に精製することなく、次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１５４．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８９６】

ステップ２：［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製

【化６６６】

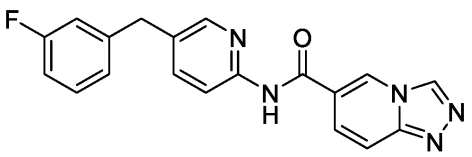


ギ酸（１３ｍＬ）中の６－ヒドラジニルニコチン酸（１．０ｇ、６．５３ｍｍｏｌ）の溶液を１０５℃まで加熱し、１６時間撹拌した。溶液を室温まで冷却し、揮発性物質を除去して、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１．１ｇ、粗製物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１６４．１．　［Ｍ＋Ｈ］＋．更に精製することなく、次のステップに使用した。

【０８９７】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

【化６６７】

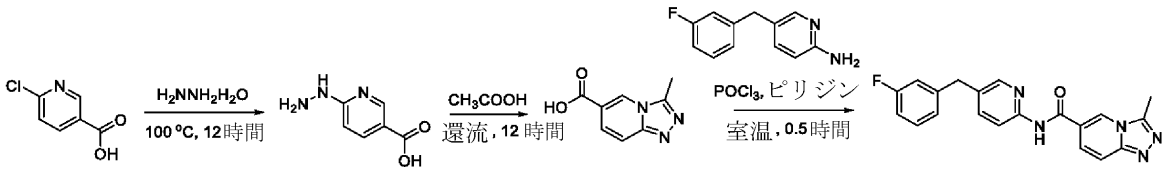


２０℃の［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６１３ｍｍｏｌ）、５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１２４ｇ、０．６１３ｍｍｏｌ）及びピリジン（５ｍＬ）の溶液に、オキシ塩化リン（Ｖ）（０．２７９ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗製固体をジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物を加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドを薄黄色の固体として得た（０．０２８１ｇ、０．０７９７ｍｍｏｌ、１３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １１．０６ （ｓ， １Ｈ）， ９．４１ （ｓ， １Ｈ）， ９．３３ （ｓ， １Ｈ）， ８．３５ （ｄ， Ｊ ＝ ２ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１０ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８６ （ｄ， Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．７４－７．７６ （ｍ， １Ｈ）， ７．３４－７．３８ （ｍ， １Ｈ），７．０６－７．１４ （ｍ， ２Ｈ）， ７．０２－７．０５ （ｍ， １Ｈ）， ４．０ （ｓ， ２Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３４８．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８９８】

実施例１５２．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－３－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１５２）の調製

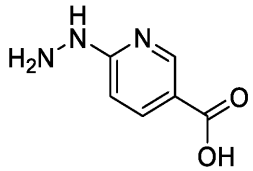
【化６６８】



【０８９９】

ステップ１：６－ヒドラジニルニコチン酸の調製

【化６６９】

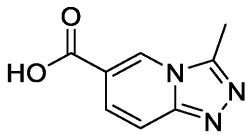


ヒドラジン水化物（８ｍＬ）及び６－クロロニコチン酸（３．０ｇ、１９．１ｍｍｏｌ）の溶液を１００℃まで加熱し、１６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗製物質をエタノール（５０ｍＬ）で処理して、固体を沈殿させた。濾過して、粗製物６－ヒドラジニルニコチン酸（２．８ｇ、粗製物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １５４．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．更に精製することなく、次のステップに使用した。

【０９００】

ステップ２：３－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の調製

【化６７０】

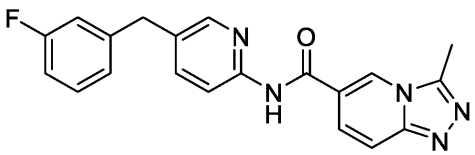


酢酸（１３ｍＬ）中の６－ヒドラジニルニコチン酸（１．０ｇ、６．５３ｍｍｏｌ）の溶液を１２０℃まで加熱し、１６時間攪拌した。溶液を室温まで冷却した。固体を濾過し、回収して、３－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボン酸を白色固体として得た（０．４８ｇ、粗製物）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７８．１［Ｍ＋Ｈ］＋．更に精製することなく、次のステップに使用した。

【０９０１】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－３－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

【化６７１】

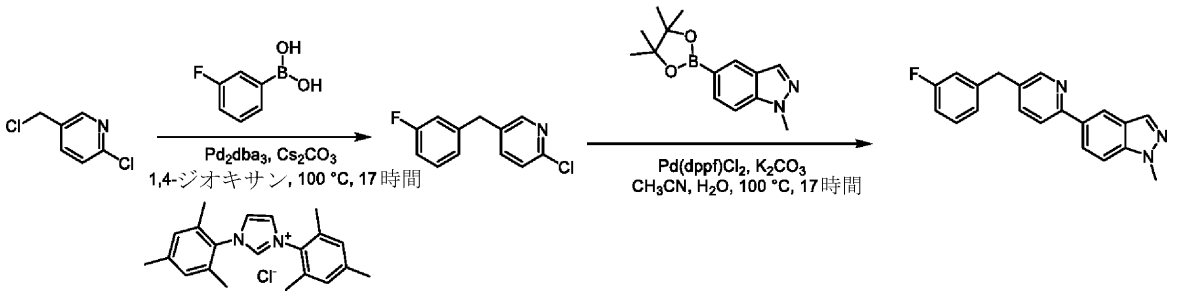


２０℃のピリジン（４ｍＬ）中の３－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（０．１００ｇ、０．５６５ｍｍｏｌ）、５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１１４ｇ、０．５６５ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（Ｖ）（０．２５７ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間攪拌し、揮発性物質を減圧下で除去した。得られた粗製物質をジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物を加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－３－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドを薄赤色の固体として得た（０．０６７ｇ、０．１８６ｍｍｏｌ、３３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ １１．０８（ｓ，１Ｈ），９．２９（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．８８（ｍ，３Ｈ），７．３４－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．１４（ｍ，３Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），２．７８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６２．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９０２】

実施例１５３．５－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１５３）の調製

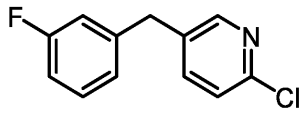
【化６７２】



【０９０３】

ステップ１：２－クロロ－５－（３－フルオロベンジル）ピリジンの調製

【化６７３】

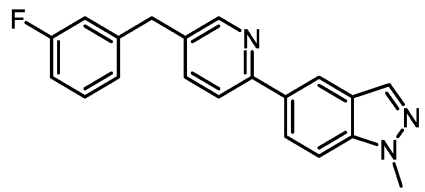


１，４－ジオキサン（３０．０ｍＬ）中の２－クロロ－５－（クロロメチル）ピリジン（１．０ｇ、６．１７ｍｍｏｌ）、３－フルオロフェニルボロン酸（１．３０ｇ、９．２６ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．１６ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、１，３－ジメシチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムクロリド（０．１０ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（４．０ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下、１００℃で１７時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製固体をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、２－クロロ－５－（３－フルオロベンジル）ピリジン（０．８５ｇ、３．８５ｍｍｏｌ、６２．０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２２．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９０４】

ステップ２：５－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製

【化６７４】



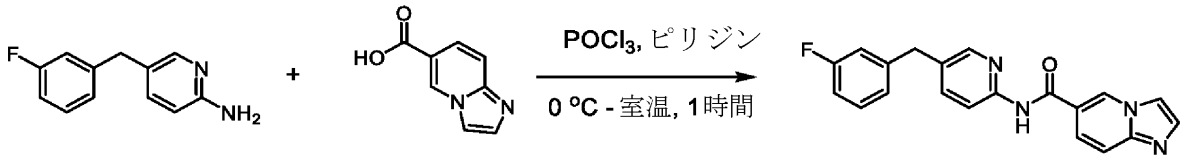
窒素雰囲気下のアセトニトリル（８．０ｍＬ）及び水（２．０ｍＬ）中の２－クロロ－５－（３－フルオロベンジル）ピリジン（０．２ｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール（０．２６ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．２５ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．０７４ｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製試料を最小限のＮ－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、５－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（０．０６５５ｇ、０．２１ｍｍｏｌ、２３．３％）を白

色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　８．６３　（ｓ，　１Ｈ），　８．４５　（ｓ，　１Ｈ），　８．１４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８４　－　７．６８　（ｍ，　２Ｈ），　７．３７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１４．３，　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２１　－　７．００　（ｍ，　３Ｈ），　４．０８　（ｓ，　３Ｈ）　４．０５　（ｓ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３１８．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９０５】

実施例１５４．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１５４）の調製

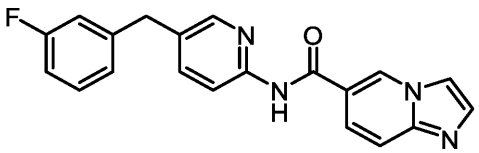
【化６７５】



【０９０６】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

【化６７６】

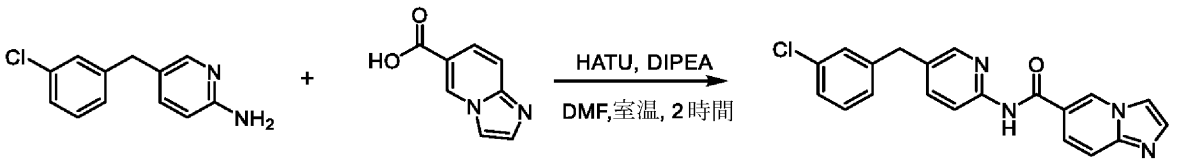


０℃のピリジン（４ｍＬ）中のイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（０．１５１ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及び５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１２０ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、オキシ塩化リン（Ｖ）（１．５ｍＬ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（０．０３１４ｇ、０．０９０８ｍｍｏｌ、１２．１％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１１．２７　（ｓ，　１Ｈ），　９．５８　（ｓ，　１Ｈ），　８．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３８－７．３４　（ｍ，　１Ｈ），　７．１８５－　７．１２　（ｍ，　２Ｈ），　７．０７－７．０３　（ｍ，　１Ｈ），　４．０１　（ｓ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４７．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９０７】

実施例１５５．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（１５５）の調製

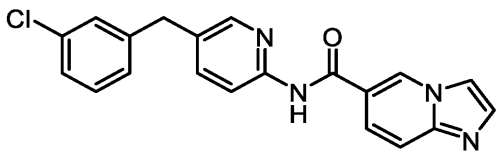
【化６７７】



【０９０８】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミドの調製

【化６７８】

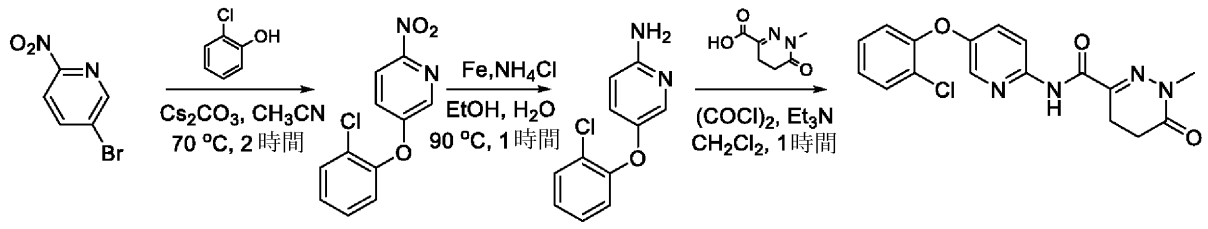


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中のイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．１６１ｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３５３ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）及びＮ－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２４０ｇ、１．８６ｍｍｏｌ）の溶液を室温で２時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド（０．０４８ｇ、０．１１２ｍｍｏｌ、１８．０％）をかすかに黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　１１．２６　（ｓ，　１Ｈ），　９．５７（ｓ，　１Ｈ），　８．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　４．８，　４．８Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　９．４　Ｈｚ，１Ｈ），　７．７７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６－７．３３　（ｍ，　２Ｈ），　７．２９－７．２５　（ｍ，　２Ｈ），　４．００　（ｓ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６３．０　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９０９】

実施例１５６．Ｎ－（５－（２－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１５６）の調製

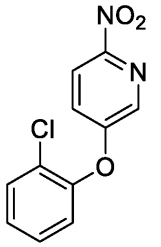
【化６７９】



【０９１０】

ステップ１：５－（２－クロロフェノキシ）－２－ニトロピリジンの調製

【化６８０】

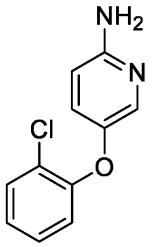


７０℃のアセトニトリル（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－ニトロピリジン（１．０ｇ、４．９５ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．８４ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）の溶液に、２－クロロフェノール（０．８２４ｇ、６．４４ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を７０℃で２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製物質を水（１００ｍＬ）で希釈した。水相をジクロロメタン（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（２－クロロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（１．１０ｇ、粗製物）を白色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２５１．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．次のステップに直接使用した。

【０９１１】

ステップ２：５－（２－クロロフェノキシ）ピリジン－２－アミンの調製

【化６８１】

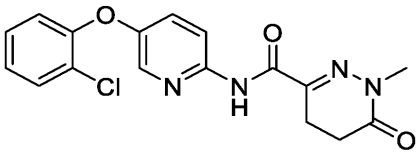


エタノール（１５ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中の５－（２－クロロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（１．１ｇ、４．４ｍｍｏｌ）、塩化アンモニウム（０．４６６ｇ、８．８ｍｍｏｌ）の混合物に、鉄粉（０．７３８ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を９０℃まで加熱し、１時間撹拌した後、濾過して、鉄粉を除去した。濾液を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン（５０ｍＬ）を残渣に加えた。得られた沈殿物を濾過し、有機層を濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）を介して精製することで、５－（２－クロロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．５００ｇ、２．２９ｍｍｏｌ、５２％）を赤色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２２１．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９１２】

ステップ３：Ｎ－（５－（２－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化６８２】



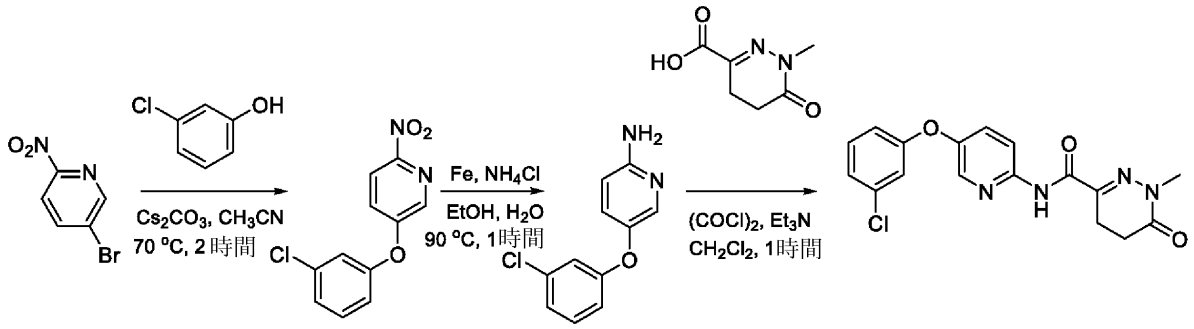
２０℃のジクロロメタン（２ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１５０ｇ、０．９６１ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化オキサリル（２ｍＬ）を加えた。反応物を０℃で０．５時間撹拌し、真空下で濃縮し

た。粗製固体をジクロロメタン（２ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５．０ｍＬ）中の５－（２－クロロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．２７５ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．２９１ｇ、２．８８ｍｍｏｌ）の混合物に滴下した。反応物を０℃で２０分間撹拌し、真空下で濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）を介して精製して、Ｎ－（５－（２－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．０２７５ｇ、０．０７６９ｍｍｏｌ、８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ６） δ ９．８５ （ｓ， １Ｈ）， ８．１１－８．１６ （ｍ， ２Ｈ）， ７．５２－７．６３ （ｍ， １Ｈ）， ７．３８ （ｓ， １Ｈ）， ７．１４－７．２４ （ｍ， ２Ｈ）， ３．３６ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８６ （ｓ， ２Ｈ）， ２．５１－２．５３ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５９．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９１３】

実施例１５７．Ｎ－（５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１５７）の調製

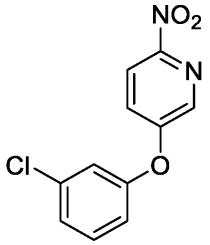
【化６８３】



【０９１４】

ステップ１：５－（３－クロロフェノキシ）－２－ニトロピリジンの調製

【化６８４】

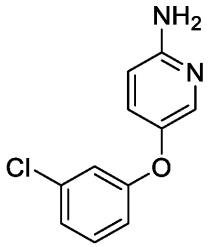


７０℃のアセトニトリル（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－ニトロピリジン（１．０ｇ、４．９５ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．８４ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）の溶液に、３－クロロフェノール（０．８２５ｇ、６．４４ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を７０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗製物質を水（１００ｍＬ）及びジクロロメタン（１００ｍＬ）で分割した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３－クロロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（１．０ｇ、粗製物）を白色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２５１．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．次のステップに直接使用した。

【０９１５】

ステップ２：５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－アミンの調製

【化６８５】

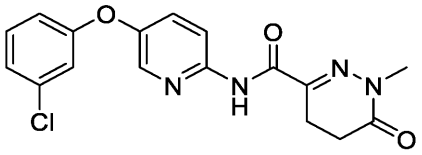


９０℃のエタノール（１５ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中の５－（３－クロロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（１．０ｇ、４．０ｍｍｏｌ）、塩化アンモニウム（０．４２４ｇ、８．０ｍｍｏｌ）の混合物に、鉄粉（０．６７１ｇ、１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を９０℃で１時間撹拌した。反応物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗製物質をジクロロメタン（５０ｍＬ）で処理し、得られた沈殿物を濾去した。次いで、有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）によって精製して、５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．４００ｇ、１．８ｍｍｏｌ、４５％）を緑色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２２１．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９１６】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化６８６】

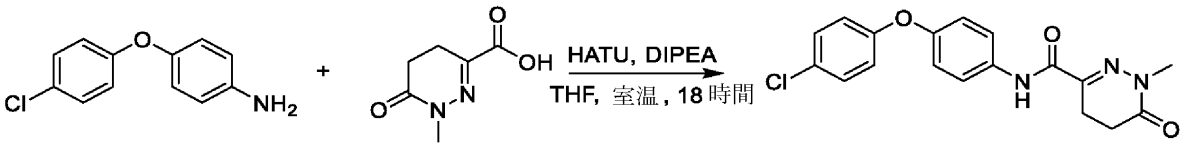


２０℃のジクロロメタン（２ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１５０ｇ、０．９６１ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化オキサリル（２ｍＬ）を加えた。反応物を２０℃で０．５時間撹拌し、真空下で濃縮した。粗製固体をジクロロメタン（４ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５．０ｍＬ）中の５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．２７５ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．２９１ｇ、２．８８ｍｍｏｌ）の混合物に滴下した。反応物を２０℃で２０分間撹拌し、真空下で濃縮した。粗製試料を分取ＴＬＣ（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、Ｎ－（５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０１１９ｇ、０．０３３６ｍｍｏｌ、３．５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ ９．８８ （ｓ， １Ｈ）， ８．２４ （ｄ， Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１５ （ｄ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６５－７．６７ （ｍ， １Ｈ）， ７．４１－７．４４ （ｍ， １Ｈ）， ７．２２－７．２３ （ｍ， １Ｈ）， ７．１３ （ｓ， １Ｈ）， ７．００－７．０２ （ｍ， １Ｈ）， ３．３７ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８７ （ｔ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．５４ （ｄ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５９．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９１７】

実施例１５８．Ｎ－（４－（４－クロロフェノキシ）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１５８）の調製

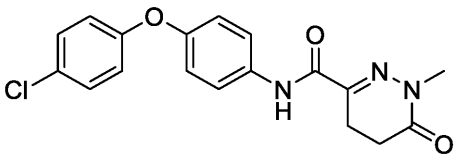
【化６８７】



【０９１８】

ステップ１：Ｎ－（４－（４－クロロフェノキシ）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化６８８】



テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の４－（４－クロロフェノキシ）アニリン（０．１００ｇ、０．４５７ｍｍｏｌ）及び１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０７２ｍｇ、０．４５７ｍｍｏｌ）の混合物に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．２０８ｇ、０．５４８ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１８ｇ、０．９１４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１６時間撹拌した。混合物を別のバッチ（０．１ｇ）と合わせ、水（２０ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（４－（４－クロロフェノキシ）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１２２．２ｍｇ、０．３４２ｍｍｏｌ、６８％、）を薄黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　８．７５　（ｓ，１Ｈ），　７．６２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．０，　２．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３０　（ｔｄ，　Ｊ　＝　６．５，　２．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０６－６．９９　（ｍ，２Ｈ），　６．９６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．０，　４．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４９　（ｓ，　３Ｈ），　３．０１　（ｔ，　Ｊ＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．６１　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５８．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９１９】

実施例１５９．Ｎ－（４－（３－クロロフェノキシ）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１５９）の調製

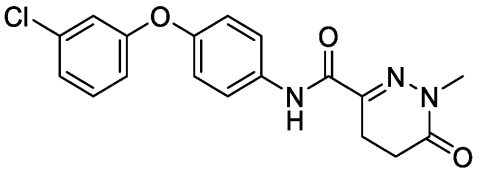
【化６８９】



【０９２０】

ステップ１：Ｎ－（４－（３－クロロフェノキシ）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化６９０】

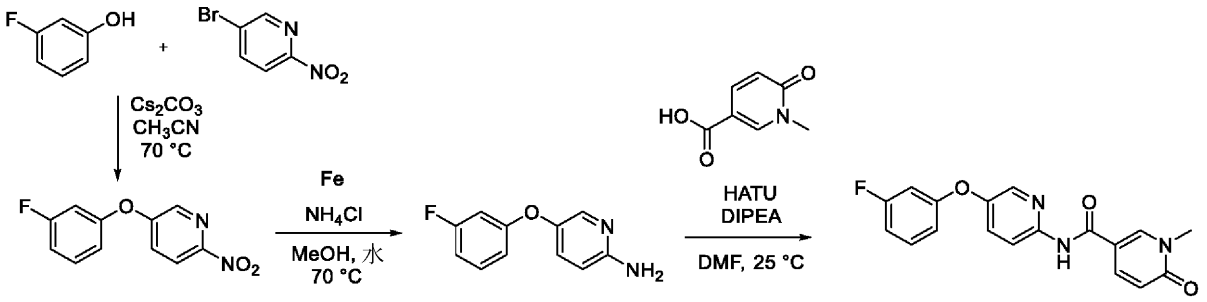


テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の４－（３－クロロフェノキシ）アニリン（０．１００ｇ、０．４５７ｍｍｏｌ）及び１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０７２ｇ、０．４５７ｍｍｏｌ）の混合物に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．２０８ｇ、０．５４８ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１８ｇ、０．９１４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１６時間攪拌した。混合物を別のバッチ（０．１００ｇ）と合わせ、水（２０ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（４－（３－クロロフェノキシ）フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１２５ｇ、０．３５０ｍｍｏｌ、７０％）を薄黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １０．１０（ｓ， １Ｈ）， ７．８４－７．７６ （ｍ， ２Ｈ）， ７．４０ （ｔ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１８ （ｄｄｄ， Ｊ ＝ ８．０， ２．０， ０．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１２－７．０５ （ｍ， ２ Ｈ）， ７．０２ （ｔ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９５ （ｄｄｄ， Ｊ ＝ ８．０， ２．５， ０．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．３８ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８５ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．５６－２．５０ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ：３５８．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９２１】

実施例１６０．Ｎ－［５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（１６０）の調製

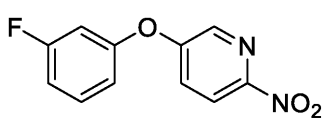
【化６９１】



【０９２２】

ステップ１：５－（３－フルオロフェノキシ）－２－ニトロピリジンの調製

【化６９２】

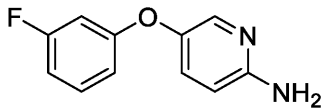


密封管に、３－フルオロフェノール（０．５５１ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－ニトロピリジン（１．０ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（２．４０ｇ、７．３７ｍｍｏｌ）を加え、アセトニトリル（１０ｍＬ）中に懸濁した。反応物を７０℃まで２時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル（ＩＳＣＯ、４０ｇ、０～１５％酢酸エチル／ヘキサン、２５分間）で精製して、５－（３－フルオロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（６４４ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ、５６％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　８．３７　（ｄ，Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２９　（ｄ，Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　－　７．３５　（ｍ，　２Ｈ），　７．０３　（ｔｄｄ，Ｊ　＝　８．３，　２．４，　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９７　－　６．７８　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２３５．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９２３】

ステップ２：５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－アミンの調製

【化６９３】

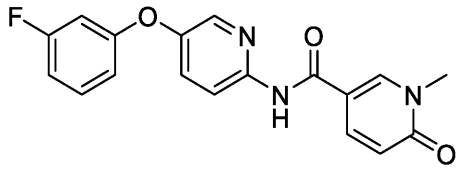


７０℃のメタノール（３．４５ｍＬ）及び水（０．８６ｍＬ）中の５－（３－フルオロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．３００ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（０．２７３ｇ、５．１２ｍｍｏｌ）の熱溶液に、鉄（０．２８５ｇ、５．１２ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌加熱し、その後、反応物を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液（４０ｍＬ）で希釈した。反応混合物の総量を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．２６１ｇ、１．２７ｍｍｏｌ、１００％）を赤色の粗製固体として得た。粗製物質を更に精製することなく使用した。

【０９２４】

ステップ３：Ｎ－［５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化６９４】



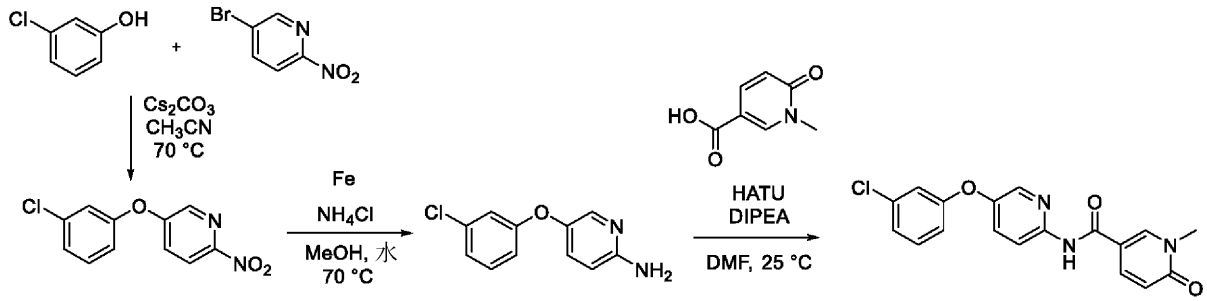
室温のテトラヒドロフラン（１．１ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．０５０ｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）、５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．０６６６ｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）及び［ビス（ジメチルアミノ）メチリデン］（｛３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル｝）オキシダニウム；ヘキサフルオロ－λ^5－ホスファヌイド（０．１２４ｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（０．１１３ｍＬ、０．６５３ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応溶液を水（１ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇ、０～８０％酢酸エチル／ヘキサンで２０分間溶出）で精製して、Ｎ－［５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］

－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（２７．７ｍｇ、０．０８１７ｍｍｏｌ、２１％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１０．６７　（ｓ，　１Ｈ），　８．６８（ｄ，Ｊ　＝　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３１　－　８．１２　（ｍ，　２Ｈ），　８．００　（ｄｄ，Ｊ　＝　９．６，　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６４　（ｄｄ，Ｊ　＝　９．１，　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　（ｔｄ，Ｊ　＝　８．３，　６．９Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０５　－　６．８２　（ｍ，　３Ｈ），　６．４４　（ｄ，Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４０．３　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９２５】

実施例１６１．Ｎ－［５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（１６１）の調製

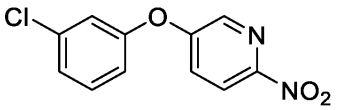
【化６９５】



【０９２６】

ステップ１：５－（３－クロロフェノキシ）－２－ニトロピリジンの調製

【化６９６】

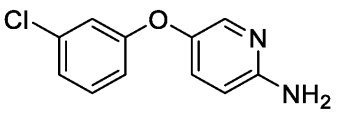


密封管に３－クロロフェノール（０．６３２ｇ、４．９２ｍｍｏｌ），５－ブロモ－２－ニトロピリジン（１．０ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２．４０ｇ、７．３７ｍｍｏｌ）及びアセトニトリル（９．８４ｍＬ）を投入した。反応物を７０℃まで２時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４０ｇ、０～１５％酢酸エチル／ヘキサン、２５分間）で精製して、５－（３－クロロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．８０７ｇ、３．２１ｍｍｏｌ、６５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　８．３６　（ｄ，Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２９　（ｄ，Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　－　７．３８　（ｍ，　２Ｈ），　７．３８　－　７．２２　（ｍ，　１Ｈ），　７．１５　（ｔ，Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３（ｄｄｄ，Ｊ　＝　８．２，　２．４，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２５１．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９２７】

ステップ２：５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－アミンの調製

【化６９７】



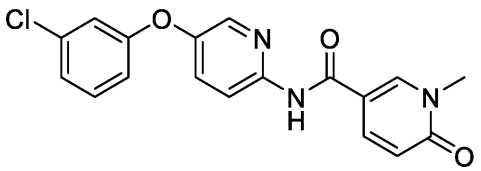
メタノール（３．２ｍＬ）及び水（０．８０ｍＬ）の４：１混合物中の５－（３－クロロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．３００ｇ、１．１９ｍｍｏｌ）及び塩化アンモ

ニウム（０．２５４ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）の加熱した７０℃の溶液に、鉄（０．２６５ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌し、その後、反応物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素塩（８ｍＬ）を加えた。反応混合物の総量を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、によって精製して、５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．２５４ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を褐色の粗製油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ）δ ７．９３ （ｄｄ，Ｊ ＝ ２．９， ０．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３１ － ７．１２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．０３ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ８．０， ２．０， ０．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９１ （ｔ，Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．８９ － ６．７９ （ｍ， １Ｈ）， ６．５５ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．８， ０．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．４５ （ｓ， ２Ｈ）．；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２２１．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．更に精製することなく、次のステップに使用した。

【０９２８】

ステップ３：Ｎ－［５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化６９８】

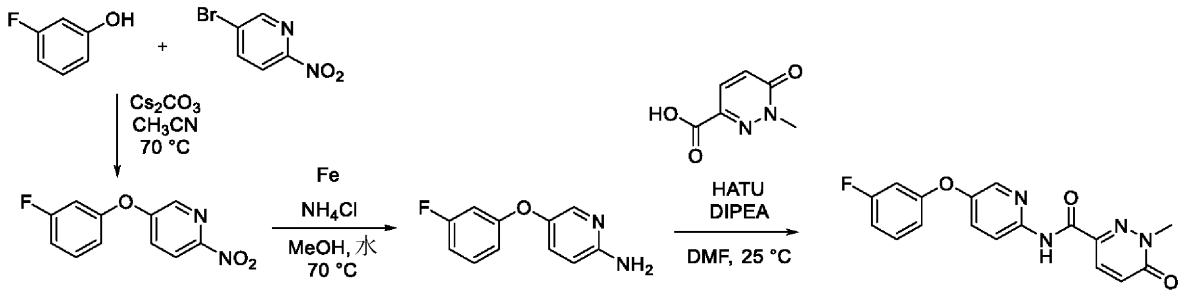


室温のテトラヒドロフラン（１．１ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．０５０ｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）、５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．０７２ｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）及び［ビス（ジメチルアミノ）メチリデン］（｛３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル｝）オキシダニウム；ヘキサフルオロ－λ^{5}－ホスファヌイド（０．１２４ｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（０．１１３ｍＬ、０．６５３ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応溶液を水（１ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーによるシリカゲル（ＩＳＣＯ、１２ｇ、０～８０％酢酸エチル／ヘキサンで２０分間溶出）で精製して、Ｎ－［５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（２４．０ｍｇ、０．０６７５ｍｍｏｌ、２０．６％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １０．６８ （ｓ， １Ｈ）， ８．６８ （ｄ，Ｊ ＝ ２．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．２５ （ｄ，Ｊ ＝ ３．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１９ （ｄ，Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．５， ２．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６４ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．１， ２．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４２ （ｔ，Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２１ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ８．０， ２．０， ０．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１２ （ｔ，Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．００ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ８．３， ２．４， １．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．４４ （ｄ，Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ， １Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５６． ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９２９】

実施例１６２．Ｎ－［５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１６２）の調製

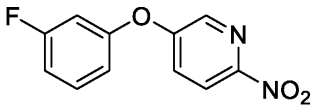
【化６９９】



【０９３０】

ステップ１：５－（３－フルオロフェノキシ）－２－ニトロピリジンの調製

【化７００】

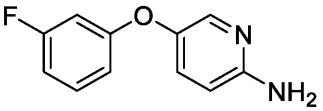


密封管に、３－フルオロフェノール（０．５５１ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－ニトロピリジン（１．０ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（２．４０ｇ、７．３７ｍｍｏｌ）を加え、アセトニトリル（１０ｍＬ）中に懸濁した。反応物を７０℃まで２時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４０ｇ、０～１５％酢酸エチル／ヘキサン、２５分間）で精製して、５－（３－フルオロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．６４４ｇ、２．７４ｍｍｏｌ、５６％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ８．３７ （ｄ，Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．２９ （ｄ，Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５３ － ７．３５ （ｍ， ２Ｈ）， ７．０３ （ｔｄｄ，Ｊ ＝ ８．３， ２．４， ０．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９７ － ６．７８ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２３５．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９３１】

ステップ２：５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－アミンの調製

【化７０１】

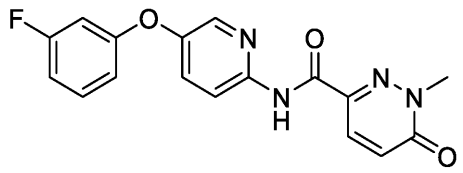


７０℃のメタノール（３．４５ｍＬ）及び水（０．８６４ｍＬ）中の５－（３－フルオロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．３００ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（０．２７３ｇ、５．１２ｍｍｏｌ）の熱溶液に、鉄（０．２８５ｇ、５．１２ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌加熱し、その後、反応物を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液（４０ｍＬ）で希釈した。反応混合物の総量を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．２６１ｇ、１．２７ｍｍｏｌ、１００％）を赤色の粗製固体として得た。更に精製することなく、ステップに直接使用した。

【０９３２】

ステップ３：Ｎ－［５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化７０２】

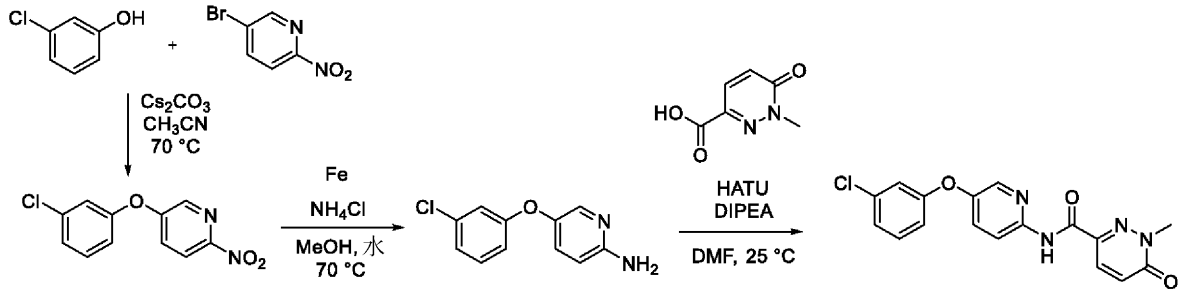


室温のテトラヒドロフラン（１．１ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０５０ｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）、５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．０６６２ｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）及び［ビス（ジメチルアミノ）メチリデン］（｛３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル｝）オキシダニウム；ヘキサフルオロ－λ５－ホスファヌイド（０．１２３ｇ、０．３２４４ｍｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（０．１１２ｍＬ、０．６４９ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応溶液を水（１ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇ、０～８０％酢酸エチル／ヘキサンで２０分間溶出）で精製して、Ｎ－［５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（５９．８ｍｇ、０．１７６ｍｍｏｌ、５４．３％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　９．４９　（ｓ，　１Ｈ），　８．３６（ｄｔ，Ｊ　＝　９．１，　０．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１８　（ｄｔ，Ｊ　＝　２．９，　０．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０８　（ｄ，Ｊ　＝　９．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８　（ｄｄ，Ｊ　＝　９．０，　２．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３９　－　７．２８　（ｍ，　１Ｈ），　７．０７　（ｄｔ，Ｊ　＝　９．６，　０．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９３　－　６．６７　（ｍ，　３Ｈ），　３．９１　（ｄ，Ｊ　＝　０．５　Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４１．４　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９３３】

実施例１６３．Ｎ－［５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１６３）の調製

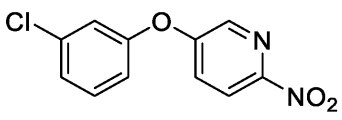
【化７０３】



【０９３４】

ステップ１：５－（３－クロロフェノキシ）－２－ニトロピリジンの調製

【化７０４】



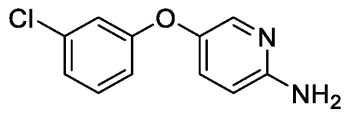
密封管に、３－クロロフェノール（０．６３２ｇ、４．９２ｍｍｏｌ），５－ブロモ－２－ニトロピリジン（１．０ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（２．４０ｇ、７

．３７ｍｍｏｌ）を加え、アセトニトリル（９．８４ｍＬ）中に懸濁した。反応物を７０℃まで２時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４０ｇ、０～１５％酢酸エチル／ヘキサン、２５分間）で精製して、５－（３－クロロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．８０７ｇ、３．２１ｍｍｏｌ、６５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　８．３６　（ｄ，Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２９　（ｄ，Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　－　７．３８　（ｍ，　２Ｈ），　７．３８　－　７．２２　（ｍ，　１Ｈ），　７．１５　（ｔ，Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３　（ｄｄｄ，Ｊ　＝　８．２，　２．４，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２５１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９３５】

ステップ２：５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－アミンの調製

【化７０５】

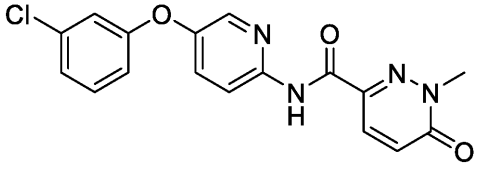


メタノール（３．２１ｍＬ）及び水（０．８０ｍＬ）の４：１混合物中の５－（３－クロロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．３００ｇ、１．１９ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（０．２５４ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）の加熱した７０℃の溶液に、鉄（０．２６５ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌し、その後、反応物を室温まで冷却し、８ｍＬの飽和炭酸水素塩を加えた。反応混合物の総量を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、によって精製して、５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．２５４ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を褐色の粗製油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．９３　（ｄｄ，Ｊ　＝　２．９，　０．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．１２　（ｍ，　２Ｈ），　７．０３　（ｄｄｄ，Ｊ　＝　８．０，　２．０，　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９１　（ｔ，Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８９　－　６．７９　（ｍ，　１Ｈ），　６．５５　（ｄｄ，Ｊ　＝　８．８，　０．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４５　（ｓ，　２Ｈ）．；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２２１．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．粗製物質を、更に精製することなく、次のステップに使用した。

【０９３６】

ステップ３：Ｎ－［５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化７０６】



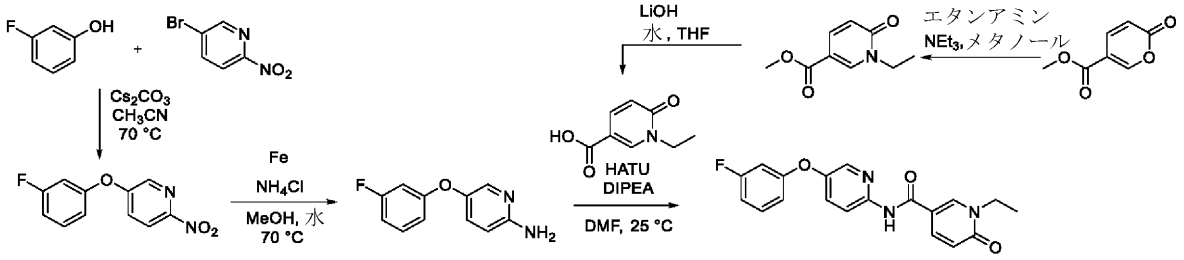
室温のテトラヒドロフラン（１．１ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０５０ｇ、０．３２４４ｍｍｏｌ）、５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．０７１２ｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）及び［ビス（ジメチルアミノ）メチリデン］（｛３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル｝）オキシダニウム；ヘキサフルオロ－λ^{5}－ホスファヌイド（０．１２３ｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（０．１１２

ｍＬ、０．６４９ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応溶液を水（１ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇ、０～８０％酢酸エチル／ヘキサンで２０分間溶出）で精製して、Ｎ－［５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（８５．４ｍｇ、０．２３９ｍｍｏｌ、７７％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．５２ （ｓ，１Ｈ），８．３７ （ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ２．９，０．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８ （ｄ，Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．４８ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．０，２．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３１ （ｄ，Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１８ － ６．８３ （ｍ，４Ｈ），３．９１ （ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５７．５ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９３７】

実施例１６４．１－エチル－Ｎ－［５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（１６４）の調製

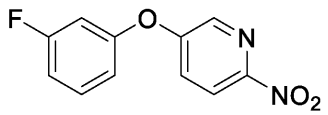
【化７０７】



【０９３８】

ステップ１：５－（３－フルオロフェノキシ）－２－ニトロピリジンの調製

【化７０８】

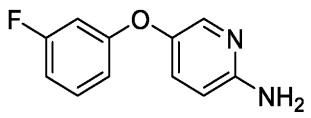


密封管に、３－フルオロフェノール（０．５５１ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－ニトロピリジン（１．０ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（２．４０ｇ、７．３７ｍｍｏｌ）を加え、アセトニトリル（１０ｍＬ）中に懸濁した。反応物を７０℃まで２時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４０ｇ、０～１５％酢酸エチル／ヘキサン、２５分間）で精製して、５－（３－フルオロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．６４４ｇ、２．７４ｍｍｏｌ、５６％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．３７ （ｄ，Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．２９ （ｄ，Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３ － ７．３５ （ｍ，２Ｈ），７．０３ （ｔｄｄ，Ｊ ＝ ８．３，２．４，０．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７ － ６．７８ （ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２３５．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９３９】

ステップ２：５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－アミンの調製

【化７０９】

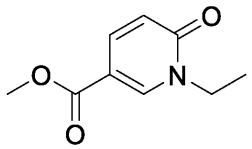


７０℃のメタノール（３．４５ｍＬ）及び水（０．８６４ｍＬ）中の５－（３－フルオロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．３００ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（０．２７３ｇ、５．１２ｍｍｏｌ）の熱溶液に、鉄（０．２８５ｇ、５．１２ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌加熱し、その後、反応物を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液（４０ｍＬ）で希釈し、加えた。反応混合物の総量を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通して濾過した。パッドを酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で洗浄し、水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．２６１ｇ、１．２７ｍｍｏｌ、１００％）を赤色の粗製固体として得た。粗製物質を更に精製することなく使用した。

【０９４０】

ステップ３：１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化７１０】

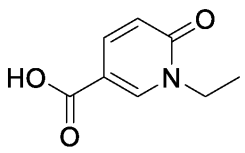


室温のメタノール（１０．８ｍＬ）中の２－オキソ－２Ｈ－ピラン－５－カルボン酸メチル（０．５００ｇ、３．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、エタンアミン（２．０２ｍＬ、４．０５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．７９６ｍＬ、５．６７ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を１時間撹拌した後、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、酢酸エチル／ヘキサン、３：１、２０分間）によって精製して、１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（０．３８０ｇ、２．０９ｍｍｏｌ、６４％を褐色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　８．２０　（ｄｄ，Ｊ　＝　２．５，　０．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄｄ，Ｊ　＝　９．５，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５８　－　６．４６　（ｍ，　１Ｈ），　４．０５　（ｑ，Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８７　（ｓ，　３Ｈ），　１．４０　（ｔ，Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）．；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１８２．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９４１】

ステップ４：１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸の調製

【化７１１】



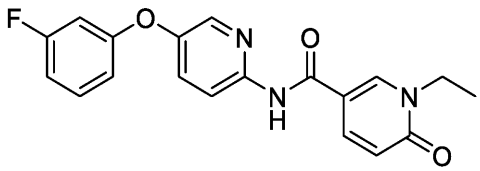
２５℃のテトラヒドロフラン（３．３１ｍＬ）及び水（０．８３ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（０．１８０ｇ、０．９

９３４ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム水和物（０．０６２５ｇ、１．４９ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した後、蒸発乾固させ、水（１５ｍＬ）で希釈し、１Ｎ塩化水素溶液でｐＨ＝２に調整した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．０６６ｇ、０．４０７ｍｍｏｌ、４０．９％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）δ １２．８０（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｔ，Ｊ＝９．５，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｑ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，２Ｈ），１．２０（ｑ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．更に精製することなく、次のステップに使用した。

【０９４２】

ステップ５：１－エチル－Ｎ－［５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化７１２】

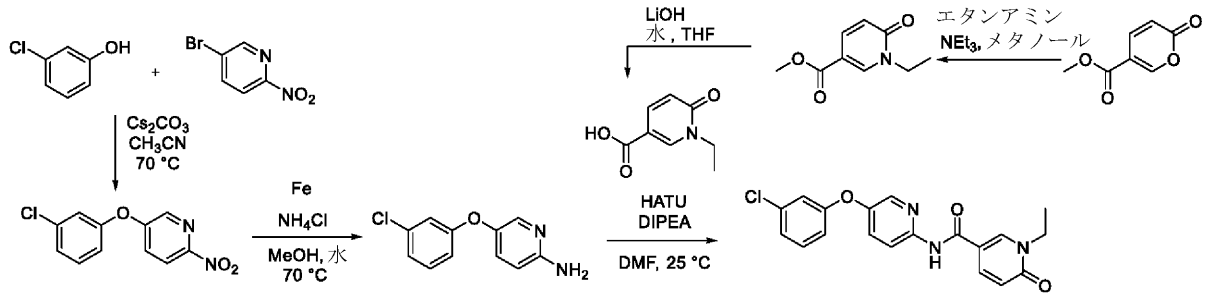


室温のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．０５０ｇ、０．２９９１ｍｍｏｌ）、５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．０６１ｇ、０．２９９ｍｍｏｌ）及び［ビス（ジメチルアミノ）メチリデン］（｛３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル｝）オキシダニウム；ヘキサフルオロ－λ^{5}－ホスファヌイド（０．１１３ｇ、０．２９９１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１ｍＬ、０．５９８２ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応溶液を水（１ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇ、０～８０％酢酸エチル／ヘキサンで２０分間溶出）で精製して、１－エチル－Ｎ－［５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（３２．６ｍｇ、０．０９２４ｍｍｏｌ、３１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．３２（ｄｄ，Ｊ＝９．０，０．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，２Ｈ），８．１３（ｄｄ，Ｊ＝２．９，０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝９．６，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，１Ｈ），６．９２－６．６７（ｍ，３Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｑ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９４３】

実施例１６５．Ｎ－［５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（１６５）の調製

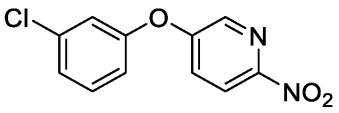
【化７１３】



【０９４４】

ステップ１：５－（３－クロロフェノキシ）－２－ニトロピリジンの調製

【化７１４】

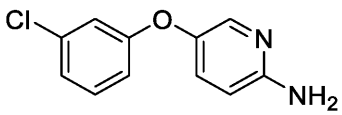


密封管に、３－クロロフェノール（０．６３２ｇ、４．９２ｍｍｏｌ），５－ブロモ－２－ニトロピリジン（１．０ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（２．４０ｇ、７．３７ｍｍｏｌ）を加え、アセトニトリル（９．８４ｍＬ）中に懸濁した。反応物を７０℃まで２時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル（ＩＳＣＯ、４０ｇ、０～１５％酢酸エチル／ヘキサン、２５分間）で精製して、５－（３－クロロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．８０７ｇ、３．２１ｍｍｏｌ、６５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．３６ （ｄ，Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ， １Ｈ），８．２９ （ｄ，Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ， １Ｈ），７．５３ － ７．３８ （ｍ， ２Ｈ），７．３８ － ７．２２ （ｍ， １Ｈ），７．１５ （ｔ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ， １Ｈ），７．０３ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．２， ２．４， １．０ Ｈｚ， １Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２５１．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９４５】

ステップ２：５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－アミンの調製

【化７１５】



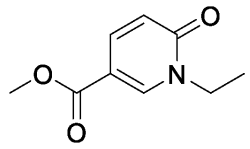
メタノール（３．２１ｍＬ）及び水（０．８０ｍＬ）の４：１混合物中の５－（３－クロロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．３００ｇ、１．１９ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（０．２５４ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）の加熱した７０℃の溶液に、鉄（０．２６５ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌し、その後、反応物を室温まで冷却し、８ｍＬの飽和炭酸水素塩を加えた。反応混合物の総量を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．２５４ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を褐色の粗製油として得た。粗製物質を、更に精製することなく、次のステップに使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．９３ （ｄｄ，Ｊ ＝ ２．９，０．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．３１ － ７．１２ （ｍ， ２Ｈ），７．０３ （ｄｄ

ｄ，Ｊ　＝　８．０，　２．０，　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９１　（ｔ，Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８９　－　６．７９　（ｍ，　１Ｈ），　６．５５　（ｄｄ，Ｊ　＝　８．８，　０．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４５　（ｓ，　２Ｈ）．；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２２１．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９４６】

ステップ３：１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化７１６】

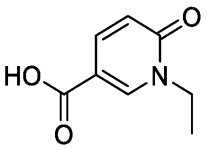


室温のメタノール（１０．８ｍＬ）中の２－オキソ－２Ｈ－ピラン－５－カルボン酸メチル（０．５００ｇ、３．２４ｍｍｏｌ）の溶液を、エタンアミン（２．０ｍＬ、４．０５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．７９６ｍＬ、５．６７ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を１時間撹拌した後、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、酢酸エチル／ヘキサン、３：１、２０分間）によって精製して、１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（３８０ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ、６４％）を褐色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　８．２０　（ｄｄ，Ｊ　＝　２．５，　０．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄｄ，Ｊ　＝　９．５，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５８　－　６．４６　（ｍ，　１Ｈ），　４．０５　（ｑ，Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８７　（ｓ，　３Ｈ），　１．４０　（ｔ，Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１８２．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９４７】

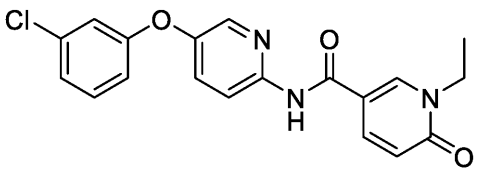
ステップ４：１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸の調製

【化７１７】



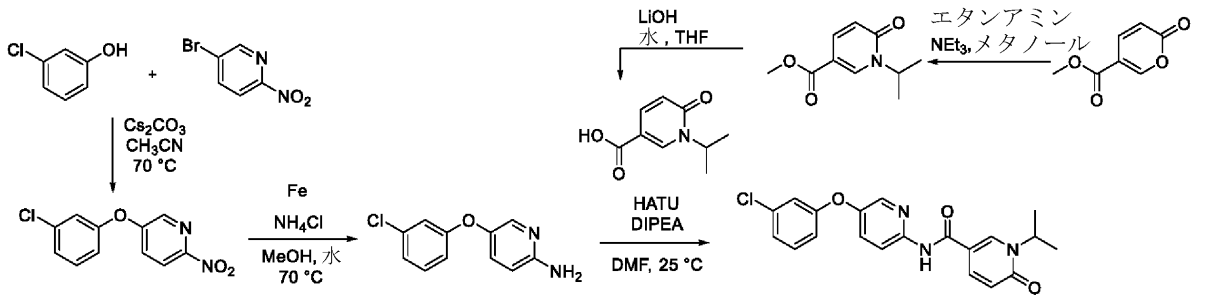
２５℃のテトラヒドロフラン（３．３１ｍＬ）及び水（０．８３ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（０．１８０ｇ、０．９９３４ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム水和物（６２．５ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した後、蒸発乾固させ、水（１５ｍＬ）で希釈し、１Ｎ塩化水素溶液でｐＨ＝２に調整した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．０６６ｇ、０．４０７ｍｍｏｌ、４０．９％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　１２．８０　（ｓ，　１Ｈ），　８．４６　（ｄ，Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄｔ，Ｊ　＝　９．５，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．３９　（ｄ，Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９８　（ｑ，Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．２０　（ｑ，Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　４Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１６８．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．更に精製することなく、次のステップに使用した。

【０９４８】
ステップ５：Ｎ－［５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製
【化７１８】



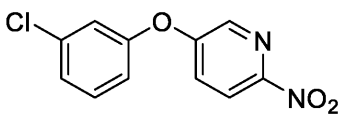
室温のテトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．０５０ｇ、０．２９１ｍｍｏｌ）、５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．０６６ｇ、０．２９９ｍｍｏｌ）及び［ビス（ジメチルアミノ）メチリデン］（｛３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル｝）オキシダニウム；ヘキサフルオロ－λ５－ホスファヌイド（０．１１３ｇ、０．２９９ｍｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（０．１０ｍＬ、０．５９８ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応溶液を水（１ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇ、０～８０％酢酸エチル／ヘキサンで２０分間溶出）で精製して、Ｎ－［５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（３９．６ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ、３６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ８．３３ （ｄ，Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ， １Ｈ），８．２４ （ｄ，Ｊ ＝ ２．７ Ｈｚ， ２Ｈ），８．１３ （ｄ，Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．７３ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．６， ２．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．４６ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．１， ２．９ Ｈｚ， １Ｈ），７．３０ （ｔ，Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ， ２Ｈ），７．１３ （ｄ，Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ， １Ｈ），７．００ （ｔ，Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ， １Ｈ），６．９１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．４， ２．１ Ｈｚ， １Ｈ），６．６３ （ｄ，Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ， １Ｈ），４．１０ （ｑ，Ｊ＝ ７．３ Ｈｚ， ２Ｈ），１．４４ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３７０．４ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９４９】
実施例１６６．Ｎ－［５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－６－オキソ－１－（プロパン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（１６６）の調製
【化７１９】



【０９５０】
ステップ１：５－（３－クロロフェノキシ）－２－ニトロピリジンの調製

【化７２０】

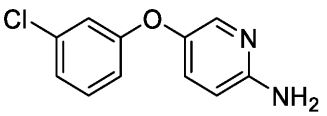


密封管に、３－クロロフェノール（０．６３２ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－ニトロピリジン（１．０ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（２．４０ｇ、７．３７ｍｍｏｌ）を加え、アセトニトリル（９．８４ｍＬ）中に懸濁した。反応物を７０℃まで２時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル（ＩＳＣＯ、４０ｇ、０～１５％酢酸エチル／ヘキサン、２５分間）で精製して、５－（３－クロロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．８０７ｇ、３．２１ｍｍｏｌ、６５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ８．３６ （ｄ，Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．２９ （ｄ，Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５３ － ７．３８ （ｍ， ２Ｈ）， ７．３８ － ７．２２ （ｍ， １Ｈ）， ７．１５ （ｔ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０３ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．２， ２．４， １．０ Ｈｚ， １Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２５１． ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９５１】

ステップ２：５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－アミンの調製

【化７２１】

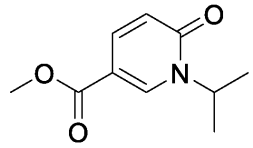


メタノール（３．２ｍＬ）及び水（０．８０ｍＬ）の４：１混合物中の５－（３－クロロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．３００ｇ、１．１９ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（０．２５４ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）の加熱した７０℃の溶液に、鉄（０．２６５ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌し、その後、反応物を室温まで冷却し、８ｍＬの飽和炭酸水素塩を加えた。反応混合物の総量を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．２５４ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を褐色の粗製油として得た。粗製物質を、更に精製することなく、次のステップに使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ７．９３ （ｄｄ，Ｊ ＝ ２．９， ０．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３１ － ７．１２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．０３ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ８．０， ２．０， ０．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９１ （ｔ，Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．８９ － ６．７９ （ｍ， １Ｈ）， ６．５５ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．８， ０．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．４５ （ｓ， ２Ｈ）．；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２２１．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９５２】

ステップ３：６－オキソ－１－（プロパン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化７２２】

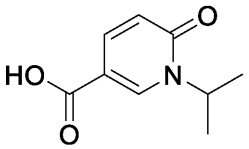


室温のメタノール（１０．８ｍＬ）中の２－オキソ－２Ｈ－ピラン－５－カルボン酸メチル（０．５００ｇ、３．２４ｍｍｏｌ）の溶液を、プロパン－２－アミン（２３９ｍｇ、４．０５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．８０ｍＬ、５．６７ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を１時間撹拌した後、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇ、酢酸エチル／ヘキサン、３：１、２０分間）によって精製して、６－オキソ－１－（プロパン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（８５．９ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ、１３％）を褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　８．３４　（ｄｄ，Ｊ　＝　２．６，０．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄｄ，Ｊ　＝　９．５，　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４４　（ｄｄ，Ｊ　＝　９．５，　０．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．９９　（ｈｅｐｔ，Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７９　（ｓ，　３Ｈ），　１．３３　（ｄ，Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１９６．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９５３】

ステップ４：６－オキソ－１－（プロパン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸の調製

【化７２３】

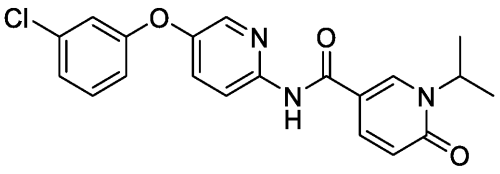


２５℃のテトラヒドロフラン（１．５ｍＬ）及び水（０．３６６ｍＬ）中の６－オキソ－１－（プロパン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（０．０８６ｇ、０．４４０ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム水和物（２７．６ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した後、蒸発乾固させ、水（１５ｍＬ）で希釈し、１Ｎ塩化水素溶液でｐＨ２に調整した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、６－オキソ－１－（プロパン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．０６４ｇ、０．３５３ｍｍｏｌ、８０．３％）を黄色固体として得た。次のステップにそのまま使用する。

【０９５４】

ステップ５：Ｎ－［５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－６－オキソ－１－（プロパン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化７２４】

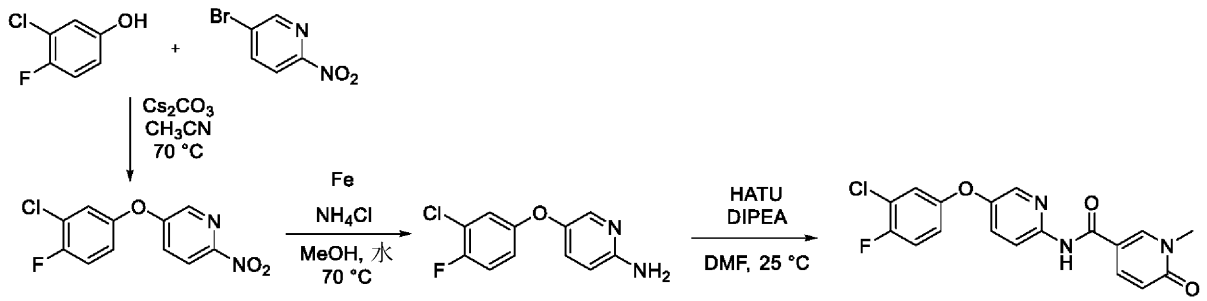


室温のテトラヒドロフラン（７４０μＬ）中の６－オキソ－１－（プロパン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．０４０２ｇ、０．２２２ｍｍｏｌ）、５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．０４９ｇ、０．２２２０ｍｍｏｌ）及び［ビス（ジメチルアミノ）メチリデン］（｛３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル｝）オキシダニウム；ヘキサフルオロ－λ^{5}－ホスファヌイド（０．０８４４ｇ、０．２２２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７７．２μＬ、０．４４４ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応溶液を水（１ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇ、０～８０％酢酸エチル／ヘキサンで２０分間溶出）で精製して、Ｎ－［５－（３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－６－オキソ－１－（プロパン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（１４．７ｍｇ、０．０３８３ｍｍｏｌ、１７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．３６－ ８．１８ （ｍ， ３Ｈ），８．１３ （ｄ，Ｊ ＝ ２．９ Ｈｚ， １Ｈ），７．７０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．６， ２．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．４６ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．０， ３．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．３１ （ｄ，Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ， １Ｈ），７．１３ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．００ （ｔ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ， １Ｈ），６．９８ － ６．８８ （ｍ， １Ｈ），６．６３ （ｄ，Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ， １Ｈ），５．３３ － ５．２５ （ｍ， １Ｈ），１．４５ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ６Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３８４．４ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９５５】

実施例１６７．Ｎ－［５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（１６７）の調製

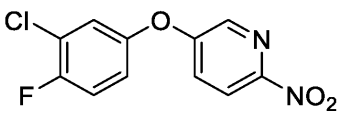
【化７２５】



【０９５６】

ステップ１：５－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ニトロピリジンの調製

【化７２６】



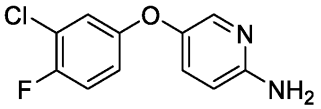
密封管に、４－クロロ－３－フルオロフェノール（０．５９７ｍ、４．０８ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－ニトロピリジン（０．８３０ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（１．９９ｇ、６．１２ｍｍｏｌ）を加え、アセトニトリル（１０ｍＬ）中に懸濁した。反応物を７０℃まで２時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル（ＩＳＣＯ、４０ｇ、０～１５％酢酸エチル／ヘキサン、２５分間）で精製して、５－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．７６０ｇ、２．８２ｍｍｏｌ、６９．７％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ Ｍ

Ｈｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４４－８．１８（ｍ，２Ｈ），７．４７（ｄｄｔ，Ｊ＝８．９，２．８，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，２Ｈ），７．１６－６．９７（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６９．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９５７】

ステップ２：５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－アミンの調製

【化７２７】

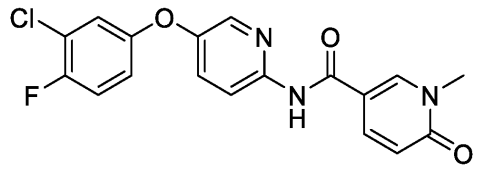


メタノール（７．６２ｍＬ）及び水（１．９０ｍＬ）の４：１混合物中の５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．７６０ｇ、２．８２ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（０．５９９ｍ、１１．２ｍｍｏｌ）の加熱した７０℃の溶液に、鉄（６２５ｍｇ、１１．２ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌し、その後、反応物を室温まで冷却し、８ｍＬの飽和炭酸水素塩を加えた。反応混合物の総量を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．２５４ｇ、１．０６ｍｍｏｌ、３７．７％）を褐色の粗製油として得た。粗製物質を、更に精製することなく、次のステップに使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．９１（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄｄｄ，Ｊ＝９．０，３．８，３．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ）．

【０９５８】

ステップ３：Ｎ－［５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化７２８】



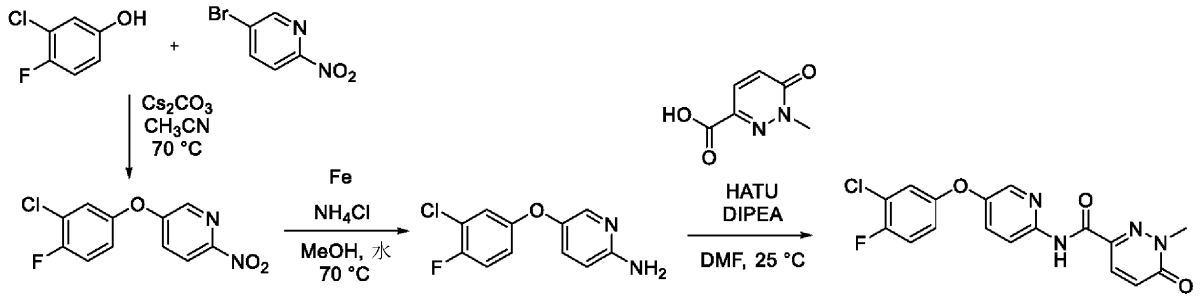
室温のテトラヒドロフラン（１．１ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．０５０ｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）、５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．０７７９ｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）及び［ビス（ジメチルアミノ）メチリデン］（｛３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル｝）オキシダニウム；ヘキサフルオロ－λ^{5}－ホスファヌイド（０．１２４ｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１３ｍＬ、０．６５３ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応溶液を水（１ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇ、０～８０％酢酸エチル／ヘキサンで２０分間溶出）で精製して、Ｎ－［５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（７０．８ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ、５８％）を白色固体とし

て得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．６６　（ｓ，　１Ｈ），　８．６７　（ｄ，Ｊ　＝　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２９　－　８．１２　（ｍ，　２Ｈ），　７．９９　（ｄｄ，Ｊ　＝　９．５，　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６０　（ｄｄ，Ｊ　＝　９．１，　３．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　（ｔ，Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　（ｄｄ，Ｊ　＝　６．２，　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄｔ，Ｊ　＝　９．０，　３．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４４　（ｄ，Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３７４．４　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９５９】

実施例１６８．Ｎ－［５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１６８）の調製

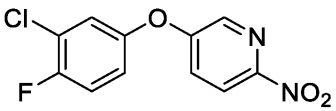
【化７２９】



【０９６０】

ステップ１：５－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ニトロピリジンの調製

【化７３０】

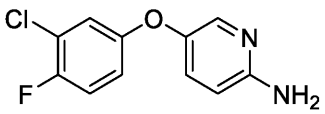


密封管に、４－クロロ－３－フルオロフェノール（０．５９７ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－ニトロピリジン（０．８３０ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（１．９９ｇ、６．１２ｍｍｏｌ）を加え、アセトニトリル（１０ｍＬ）中に懸濁した。反応物を７０℃まで２時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４０ｇ、０～１５％酢酸エチル／ヘキサン、２５分間）で精製して、５－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．７６０ｇ、２．８２ｍｍｏｌ、６９．７％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　８．４４　－　８．１８　（ｍ，　２Ｈ），　７．４７　（ｄｄｔ，Ｊ　＝　８．９，　２．８，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２６　（ｓ，　２Ｈ），　７．１６　－　６．９７　（ｍ，　１Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２６９．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９６１】

ステップ２：５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－アミンの調製

【化７３１】



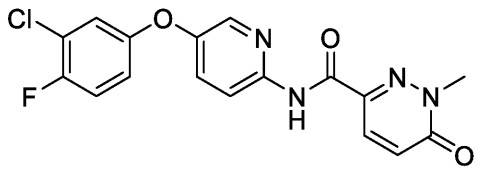
メタノール（７．６２ｍＬ）及び水（１．９０ｍＬ）の４：１混合物中の５－（３－クロ

ロ－４－フルオロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．７６０ｇ、２．８２ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（０．５９９ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）の加熱した７０℃の溶液に、鉄（０．６２５ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌し、その後、反応物を室温まで冷却し、８ｍＬの飽和炭酸水素塩を加えた。反応混合物の総量を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．２５４ｇ、１．０６ｍｍｏｌ、３７．７％）を褐色の粗製油として得た。粗製物質を、更に精製することなく、次のステップに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．９１　（ｄ，Ｊ　＝　２．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１９　（ｄｄ，Ｊ＝　８．８，　２．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｔ，Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９６　（ｄｄ，Ｊ　＝　６．０，　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８２　（ｄｄｄ，Ｊ　＝　９．０，　３．８，　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５５　（ｄ，Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４４　（ｓ，　２Ｈ）．

【０９６２】

ステップ３：Ｎ－［５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化７３２】

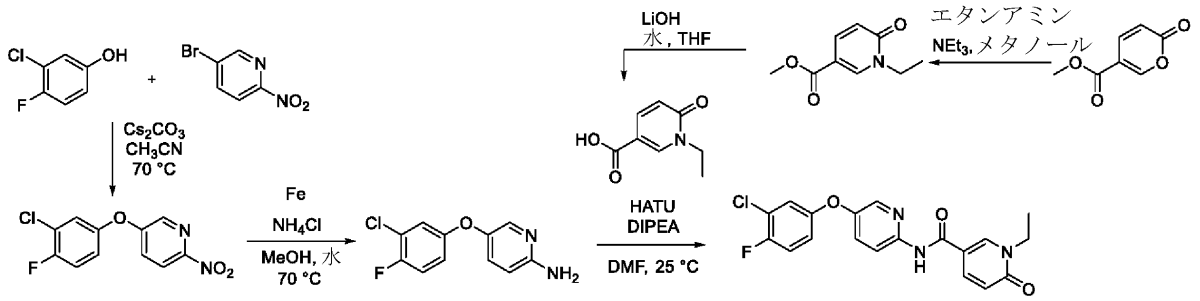


室温のテトラヒドロフラン（１．１ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０５０ｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）、５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．０７７４ｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）及び［ビス（ジメチルアミノ）メチリデン］（｛３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル｝）オキシダニウム；ヘキサフルオロ－λ^5－ホスファヌイド（０．１２３ｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（０．１１２ｍＬ、０．６４９ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応溶液を水（１ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇ、０～８０％酢酸エチル／ヘキサンで２０分間溶出）で精製して、Ｎ－［５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（４７．５ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ、３９．２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　９．４８　（ｓ，　１Ｈ），　８．３６　（ｄｄ，Ｊ　＝　９．０，　０．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１５　（ｄｄ，Ｊ　＝　２．９，　０．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０８　（ｄ，Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄｄ，Ｊ　＝　９．０，　２．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１４　（ｄ，Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１１　－　７．０３　（ｍ，　２Ｈ），　６．９２　（ｄｄｄ，Ｊ　＝　９．０，　３．８，　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９１　（ｓ，　４Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３７５．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９６３】

実施例１６９．Ｎ－［５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（１６９）の調製

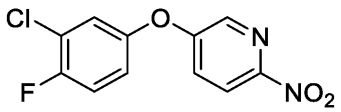
【化７３３】



【０９６４】

ステップ１：５－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ニトロピリジンの調製

【化７３４】

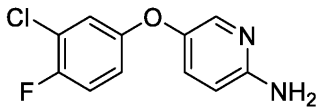


密封管に、４－クロロ－３－フルオロフェノール（０．５９７ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－ニトロピリジン（０．８３０ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（１．９９ｇ、６．１２ｍｍｏｌ）を加え、アセトニトリル（１０ｍＬ）中に懸濁した。反応物を７０℃まで２時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４０ｇ、０～１５％酢酸エチル／ヘキサン、２５分間）で精製して、５－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．７６０ｇ、２．８２ｍｍｏｌ、６９．７％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， メタノール－ｄ４） δ ８．４４ － ８．１８ （ｍ，２Ｈ），７．４７ （ｄｄｔ，Ｊ ＝ ８．９， ２．８， １．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．２６ （ｓ， ２Ｈ），７．１６ － ６．９７ （ｍ， １Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２６９．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９６５】

ステップ２：５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－アミンの調製

【化７３５】



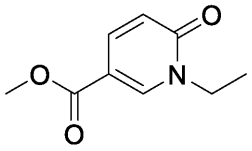
メタノール（７．６２ｍＬ）及び水（１．９０ｍＬ）の４：１混合物中の５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）－２－ニトロピリジン（０．７６０ｇ、２．８２ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（０．５９９ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）の加熱した７０℃の溶液に、鉄（０．６２５ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応物を７０℃で１６時間撹拌し、その後、反応物を室温まで冷却し、８ｍＬの飽和炭酸水素塩を加えた。反応混合物の総量を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．２５４ｇ、１．０６ｍｍｏｌ、３７．７％）を褐色の粗製油として得た。粗製物質を、更に精製することなく、次のステップに使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ７．９１ （ｄ，Ｊ ＝ ２．９ Ｈｚ， １Ｈ），７．１９ （ｄｄ，Ｊ＝ ８．８， ２．９ Ｈｚ， １Ｈ），７．０８ （ｔ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １Ｈ），

６．９６（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄｄｄ，Ｊ＝９．０，３．８，３．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ）．

【０９６６】

ステップ３：１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化７３６】

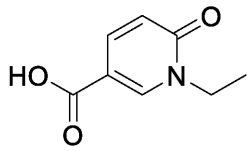


室温のメタノール（１０．８ｍＬ）中の２－オキソ－２Ｈ－ピラン－５－カルボン酸メチル（０．５００ｇ、３．２４ｍｍｏｌ）の溶液を、エタンアミン（２．０２ｍＬ、４．０５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．７９６ｍＬ、５．６７ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を１時間攪拌した後、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、酢酸エチル／ヘキサン、３／１、２０分間）によって精製して、１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（０．３８０ｇ、２．０９ｍｍｏｌ、６４％）を褐色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２０（ｄｄ，Ｊ＝２．５，０．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５８－６．４６（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９６７】

ステップ４：１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸の調製

【化７３７】

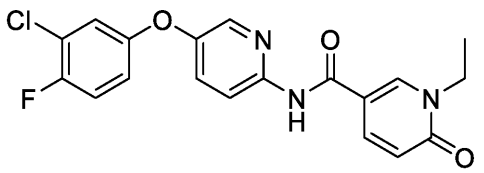


２５℃のテトラヒドロフラン（３．３１ｍＬ）及び水（０．８３ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（０．１８０ｇ、０．９９３ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム水和物（０．０６２５ｇ、１．４９ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応混合物を室温で３時間攪拌した後、蒸発乾固させ、水（１５ｍＬ）で希釈し、１Ｎ塩化水素溶液でｐＨ＝２に調整した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した（３×２０ｍＬ）。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．０６６ｇ、０．４０７ｍｍｏｌ、４０．９％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）δ１２．８０（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｔ，Ｊ＝９．５，１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．２０（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．更に精製することなく、次のステップに使用した。

【０９６８】

ステップ５：Ｎ－［５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化７３８】

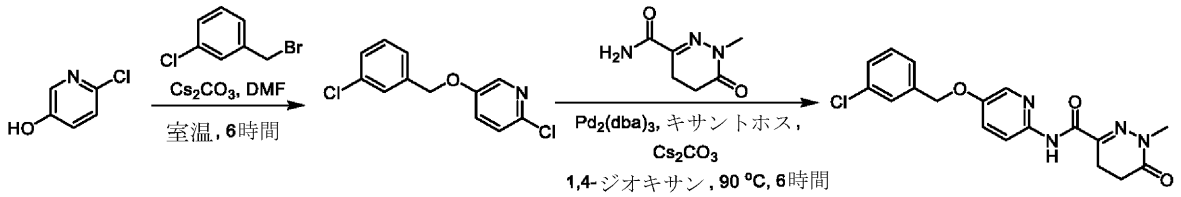


室温のテトラヒドロフラン（１．２ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．０６０ｇ、０．３５９ｍｍｏｌ）、５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－アミン（０．０８５６ｇ、０．３５９ｍｍｏｌ）及び［ビス（ジメチルアミノ）メチリデン］（｛３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル｝）オキシダニウム；ヘキサフルオロ－λ５－ホスファヌイド（０．１３６ｇ、０．３５８９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１２４ｍＬ、０．７１８ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応溶液を水（１ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇ、０～８０％酢酸エチル／ヘキサンで２０分間溶出）で精製して、Ｎ－［５－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（４５．０ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ、３２．２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１０．７３　（ｓ，　１Ｈ），　８．６５　（ｄ，Ｊ　＝　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３１　－　８．１０　（ｍ，　２Ｈ），　８．００　－　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　７．６１　（ｄｄ，Ｊ　＝　９．１，　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｔ，Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　（ｄｄ，Ｊ　＝　６．２，　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１７　－　６．９５　（ｍ，　１Ｈ），　６．４３　（ｄ，Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９７　（ｑ，Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．２８　（ｔ，Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　３８８．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９６９】

実施例１７０．Ｎ－（５－（３－クロロベンジルオキシ）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１７０）の調製

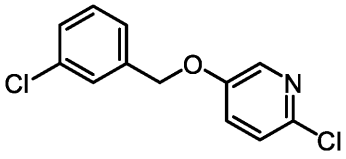
【化７３９】



【０９７０】

ステップ１：２－クロロ－５－（３－クロロベンジルオキシ）ピリジンの調製

【化７４０】

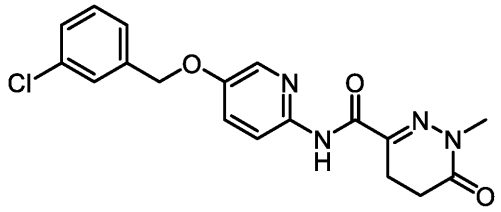


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の６－クロロピリジン－３－オール（１．８ｇ、１４ｍｍｏｌ）、１－（ブロモメチル）－３－クロロベンゼン（３．１８ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（５．０２ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）の懸濁液を室温で６時間撹拌した。固体を濾過し、濾液をジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）によって精製して、２－クロロ－５－（３－クロロベンジルオキシ）ピリジン（２．６ｇ、１０．３ｍｍｏｌ、７３．４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９７１】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－クロロベンジルオキシ）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化７４１】

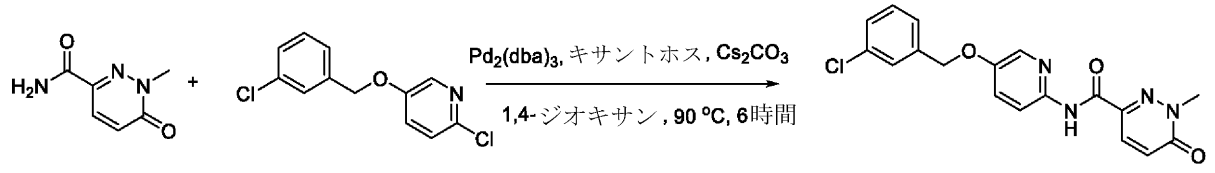


１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．２４８ｇ、１．６ｍｍｏｌ）、２－クロロ－５－（３－クロロベンジルオキシ）ピリジン（０．２０２ｇ、０．８ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．０７３ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（０．０４６ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（０．５２２ｇ、１．６ｍｍｏｌ）の懸濁液を、アルゴン下、９０℃で３時間撹拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジルオキシ）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０６８６ｇ、０．１８ｍｍｏｌ、２３．１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ ９．７０（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝３．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．５，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．４１（ｍ，３Ｈ），５．１９（ｓ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７３．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

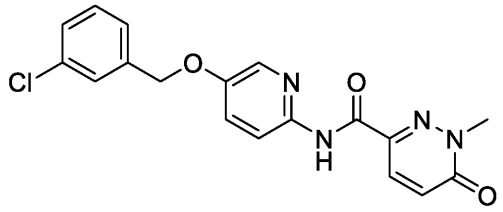
【０９７２】

実施例１７１．Ｎ－（５－（３－クロロベンジルオキシ）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１７１）の調製

【化７４２】

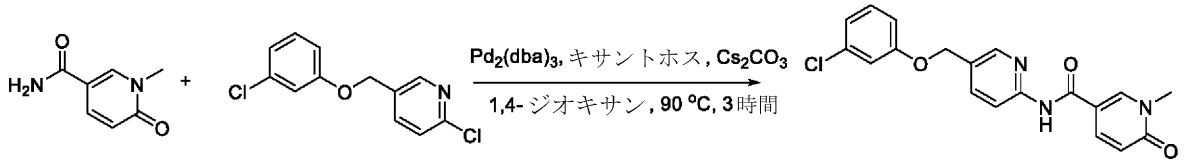


【０９７３】
ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロベンジルオキシ）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化７４３】



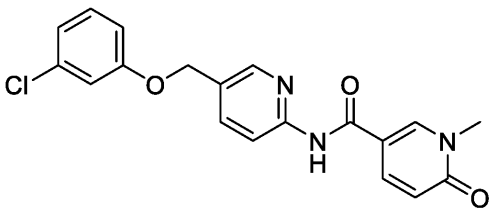
１．４－ジオキサン（６ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．２４５ｇ、１．６ｍｍｏｌ）、２－クロロ－５－（３－クロロベンジルオキシ）ピリジン（０．２０２ｇ、０．８ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．０７３ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（０．０４６ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（０．５２２ｇ、１．６ｍｍｏｌ）の懸濁液を、アルゴン下、９０℃で６時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をメタノール／アセトニトリル＝１／２（４．５ｍＬ）で洗浄して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジルオキシ）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０５７４ｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１９．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．１０　（ｓ，　１Ｈ），　８．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　３．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５５　（ｓ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．４１　（ｍ，　３Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２０　（ｓ，　２Ｈ），　３．７９　（ｓ，　３Ｈ）　）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３７１．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９７４】
実施例１７２．Ｎ－（５－（３－クロロベンジルオキシ）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１７２）の調製
【化７４４】



【０９７５】
ステップ１：Ｎ－（５－（（３－クロロフェノキシ）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化７４５】

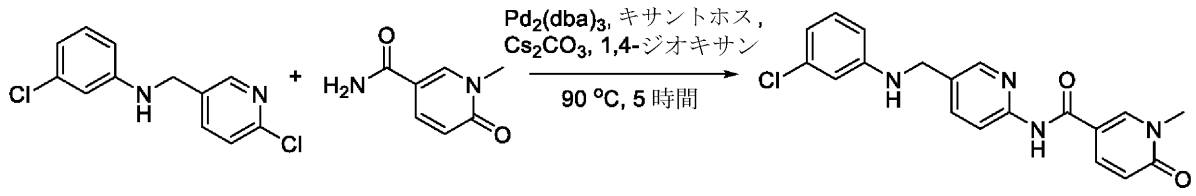


１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．２４３ｇ、１．６ｍｍｏｌ）、２－クロロ－５－（（３－クロロフェノキシ）メチル）ピリジン（０．２０２ｇ、０．８ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．０７３ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（０．０４６ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（０．５２２ｇ、１．６ｍｍｏｌ）の懸濁液を、アルゴン下、９０℃で３時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝５０／１）によって精製して、Ｎ－（５－（（３－クロロフェノキシ）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．０５６５ｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１９．２％）をピンク色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ １０．６５（ｓ， １Ｈ），８．６９ （ｄ，Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ， １Ｈ），８．４７ （ｄ，Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ， １Ｈ），８．１７ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．５，２．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．５，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３３ （ｔ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１４ （ｔ，Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．０３ － ７．００ （ｍ，２Ｈ），６．４４ （ｄ，Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．１４ （ｓ，２Ｈ），３．５１ （ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ）ｍ／ｚ： ３７０．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９７６】

実施例１７３．Ｎ－（５－（（３－クロロフェニルアミノ）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（１７３）の調製

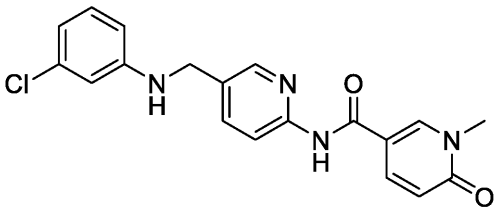
【化７４６】



【０９７７】

ステップ１：Ｎ－（５－（（３－クロロフェニルアミノ）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化７４７】

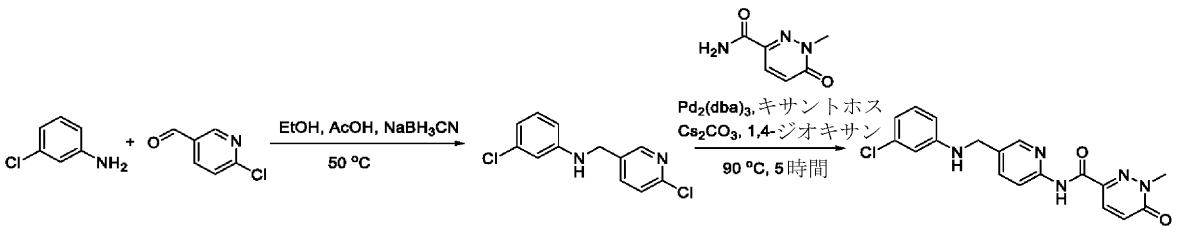


室温の無水１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の３－クロロ－Ｎ－（（６－クロロピリジン－３－イル）メチル）アニリン（０．１３０ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の溶液に、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．０７８ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（２４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（０．０３０ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（０．２５１ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を９０℃で５時間撹拌し、室温まで冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（（３－クロロフェニルアミノ）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．１２７ｇ、０．３４ｍｍｏｌ、６７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　１０．５４　（ｓ，　１Ｈ），　８．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９８　（ｄｄ，　Ｊ$_{1}$　＝　２．８　Ｈｚ，　Ｊ$_{2}$　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８　（ｄｄ，　Ｊ$_{1}$　＝　２．０　Ｈｚ，　Ｊ$_{2}$　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０６　（ｔ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６１　（ｔ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５７－６．５２　（ｍ，　３Ｈ），　６．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２７　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５０　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６９．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９７８】

実施例１７４．Ｎ－（５－（（３－クロロフェニルアミノ）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１７４）の調製

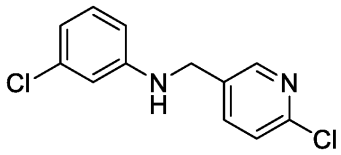
【化７４８】



【０９７９】

ステップ１：３－クロロ－Ｎ－（（６－クロロピリジン－３－イル）メチル）アニリンの調製

【化７４９】

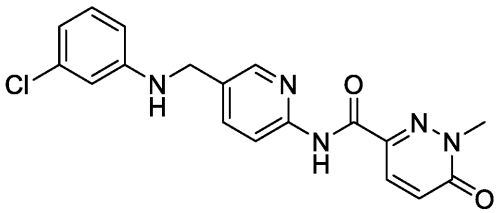


室温のエタノール（６０ｍＬ）中の３－クロロアニリン（３．０ｇ、２３．５ｍｍｏｌ）の溶液に、６－クロロニコチンアルデヒド（３．３３ｇ、２３．５ｍｍｏｌ）、酢酸（０．１４１ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（４．４３ｇ、７０．５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５０℃で５時間攪拌した後、室温まで冷却し、水（２００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、３－クロロ－Ｎ－（（６－クロロピリジン－３－イル）メチル）アニリン（４．５ｇ、１７．８ｍｍｏｌ、７５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９８０】

ステップ２：Ｎ－（５－（（３－クロロフェニルアミノ）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化７５０】



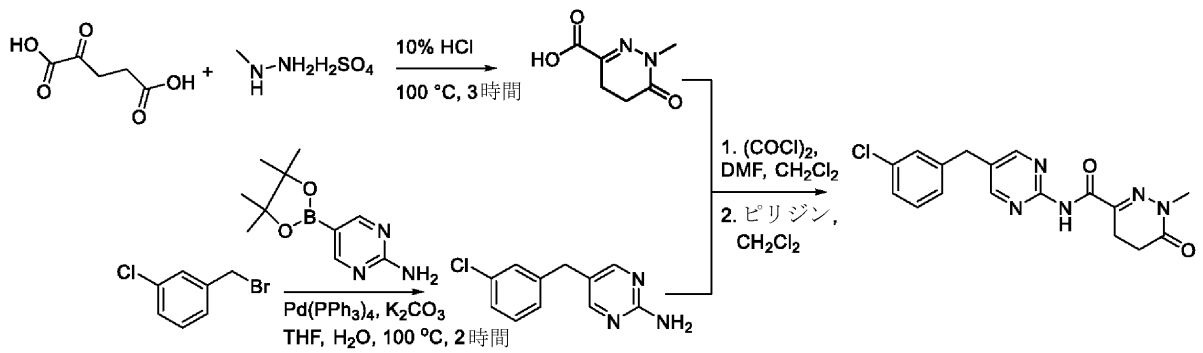
室温の無水１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）中の３－クロロ－Ｎ－（（６－クロロピリジン－３－イル）メチル）アニリン（０．１００ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０６１ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．０１８ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（０．０２４．０ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（０．１９４ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を９０℃で５時間攪拌した後、室温まで冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（（３－クロロフェニルアミノ）メチル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１０５ｇ、０．２８ｍｍｏｌ、７１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）δ ８．３８（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄｄ，$Ｊ_{1}$＝２．５ Ｈｚ，$Ｊ_{2}$＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．０９－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．６１－６．５３（ｍ，４Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９８１】

実施例１７５．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリミジン－２－イル）－１－メチル

－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１７５）の調製

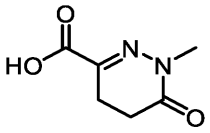
【化７５１】



【０９８２】

ステップ１：１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸の調製

【化７５２】

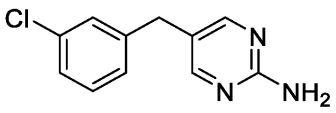


１０％塩化水素（４０ｍＬ）中の２－オキソペンタン二酸（１０ｇ、６８ｍｍｏｌ）の溶液に、メチルヒドラジン硫酸塩（９．８ｇ、６８ｍｍｏｌ）を３回にわけて加えた。反応物を１００℃で３時間撹拌した後、室温まで冷却し、テトラヒドロフラン（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製固体を石油エーテル（２０ｍＬ）で洗浄して、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸を白色固体として得た（５．６ｇ、５２．８％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１５７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９８３】

ステップ２：５－（３－クロロベンジル）ピリミジン－２－アミンの調製

【化７５３】



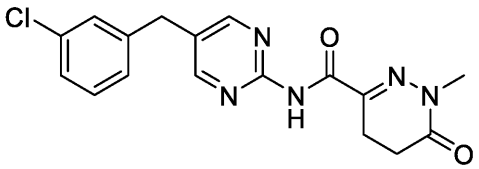
テトラヒドロフラン（６ｍＬ）及び水（６ｍＬ）中の炭酸カリウム（１．６６ｇ、１２ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．２７７ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の懸濁液を室温で０．５時間撹拌した。次いで、テトラヒドロフラン（１６ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－３－クロロベンゼン（０．８１２ｇ、４ｍｍｏｌ）及び５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン－２－アミン（０．９７２ｇ、４．４ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を１００℃で２時間撹拌した後、冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出し、１Ｎ塩化水素水溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。得られた沈殿物を濾過し、酢酸エチル（５０ｍＬ）中に溶解した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３－クロロベンジル）ピリミジン－２－アミン（６．００ｇ、３．０１ｍｍｏｌ、６８．５％）を白色

固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２２０．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９８４】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリミジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化７５４】

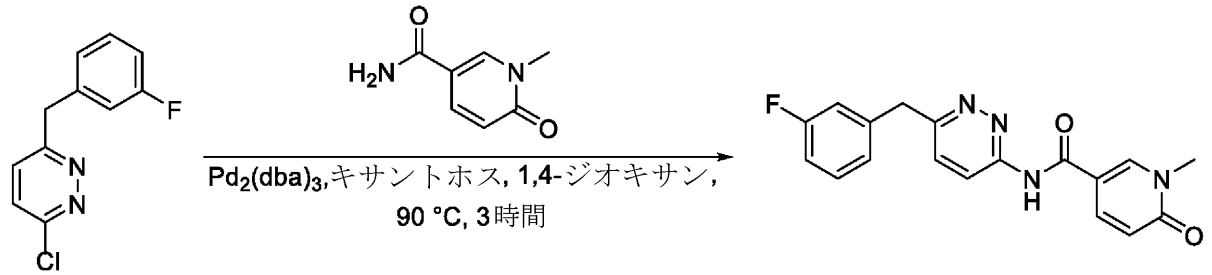


０℃のジクロロメタン（２０ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１２０ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１滴）及び塩化オキサリル（０．４７６ｇ、３．７５ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を２時間かけて室温まで温めた後、濃縮した。粗製固体をジクロロメタン（５ｍＬ）中に再溶解し、０℃のピリジン（３ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリミジン－２－アミン（０．１９７ｇ、０．９ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を２時間かけて室温まで温めた。反応物を氷水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ ｐｒｅｐ Ｃ１８ １０μｍ ＯＢＤ １９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリミジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．０６５６ｇ、０．１９１ｍｍｏｌ、２５．４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ６） δ １０．０８ （ｓ， １Ｈ）， ８．６６ （ｓ， ２Ｈ）， ７．４１ （ｓ， １Ｈ）， ７．３５ （ｔ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３０－７．２６ （ｍ， ２Ｈ）， ３．９７ （ｓ， ２Ｈ）， ３．３３ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８２ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．５１ （ｔ， Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５８．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９８５】

実施例１７６．Ｎ－（６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（１７６）の調製

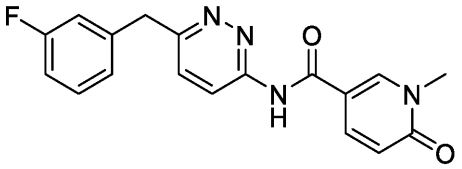
【化７５５】



【０９８６】

ステップ１：Ｎ－（６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化７５６】

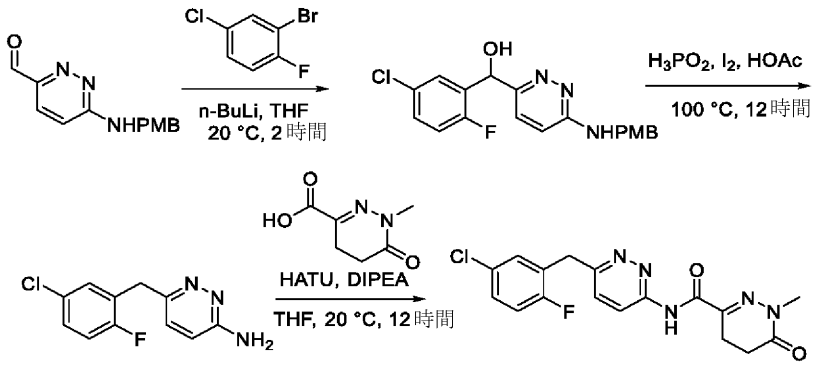


１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中の３－クロロ－６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン（０．２５ｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．３４ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．１０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（０．１０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（０．７３ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下、９０℃で３時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．０６８６ｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１７．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ １１．１５ （ｓ， １Ｈ）， ８．７１ （ｄ， Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．２５ （ｄ， Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．００ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．５， ２．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６１ （ｄ， Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３６ （ｄｄ， Ｊ ＝ １４．３， ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１６ － ７．０４ （ｍ， ３Ｈ）， ６．４４ （ｄ， Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．２９ （ｓ， ２Ｈ）， ３．５１ （ｓ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３３９．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９８７】

実施例１７７．Ｎ－（６－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１７７）の調製

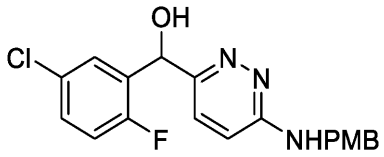
【化７５７】



【０９８８】

ステップ１：（５－クロロ－２－フルオロフェニル）（６－（４－メトキシベンジルアミノ）ピリダジン－３－イル）メタノールの調製

【化７５８】

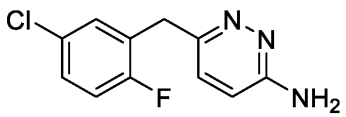


－７８℃のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の２－ブロモ－４－クロロ－１－フルオロベンゼン（１．０３ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（４．０ｍＬ、９．８８ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を－７８℃で２時間攪拌した後、テトラヒドロフラン（３ｍＬ）中の６－（４－メトキシベンジルアミノ）ピリダジン－３－カルバルデヒド（０．８００ｇ、３．２９ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。反応混合物を更に２時間攪拌し、２０℃まで温めた。塩化アンモニウム水溶液を加えて、反応物をクエンチし、揮発性物質を減圧下で除去した。水層をジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝４／１～１／１）によって精製して、（５－クロロ－２－フルオロフェニル）（６－（４－メトキシベンジルアミノ）ピリダジン－３－イル）メタノール（０．３３０ｇ、０．８８８ｍｍｏｌ、２７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３７４．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９８９】

ステップ２：６－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）ピリダジン－３－アミンの調製

【化７５９】

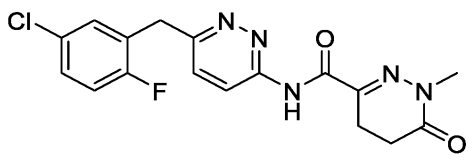


酢酸（４．０ｍＬ）中の（５－クロロ－２－フルオロフェニル）（６－（４－メトキシベンジルアミノ）ピリダジン－３－イル）メタノール（０．３３０ｇ、０．８８５ｍｍｏｌ）及び次亜リン酸（０．９７３ｇ、７．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ化物（０．３３７ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１００℃まで加熱し、２０時間攪拌した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液にゆっくり加え、ジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、６－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．１６０ｇ、粗製物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２３８．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９９０】

ステップ３：Ｎ－（６－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化７６０】



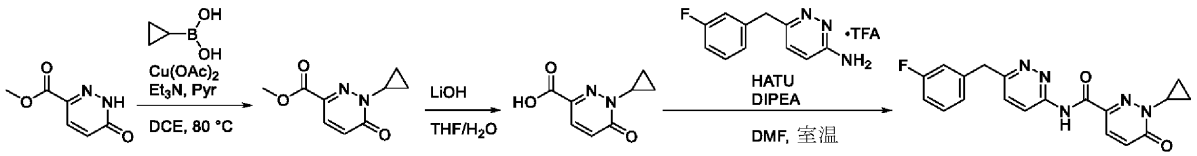
２０℃のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２４９ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリ

ジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３６６ｇ、０．９６２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の６－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．１５２ｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を２０℃で１６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、スラリーをジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（６－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０２３３ｇ、０．０６４１ｍｍｏｌ、１０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ６） δ １０．４２（ｓ， １ Ｈ）， ８．２５ （ｄ， Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ， １ Ｈ）， ７．６４（ｄ， Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ， １ Ｈ）， ７．４７－７．４９ （ｍ， １ Ｈ），７．３７－７．４０ （ｍ， １ Ｈ）， ７．２４－７．２８ （ｍ， １ Ｈ）， ４．３０ （ｓ， ２ Ｈ）， ３．３８ （ｓ， ３ Ｈ）， ２．８６ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １ Ｈ）， ２．５２－２．５５ （ｍ， ２ Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３７６．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９９１】

実施例１７８．１－シクロプロピル－Ｎ－｛６－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリダジン－３－イル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１７８）の調製

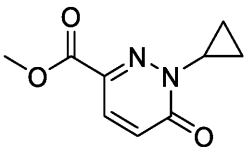
【化７６１】



【０９９２】

ステップ１：１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化７６２】



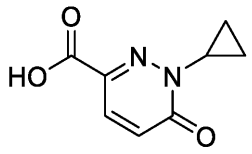
６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．４００ｇ、２．５９ｍｍｏｌ）をシクロプロピルボロン酸（０．４４４ｇ、５．１８ｍｍｏｌ）及び酢酸銅（ＩＩ）（０．９４０ｇ、５．１８ｍｍｏｌ）と合わせ、１，２－ジクロロエタン（８．６３ｍＬ）中に懸濁した。トリエチルアミン（１．４３ｍＬ、１０．３ｍｍｏｌ）及びピリジン（１．０４ｍＬ、１２．９ｍｍｏｌ）を加えた。真空と窒素のサイクルを３回繰り返すことによって、反応物を脱気した。８０℃で１６時間撹拌した。室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチルを黄色固体として得た（１６０ｍｇ、０．８２

４ｍｍｏｌ、３２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　８．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３６　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．５，　３．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１４　（ｓ，　３Ｈ），　１．４８　－　１．３６　（ｍ，　２Ｈ），　１．３６　－　１．２２　（ｍ，　２Ｈ）

【０９９３】

ステップ２：１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸の調製

【化７６３】

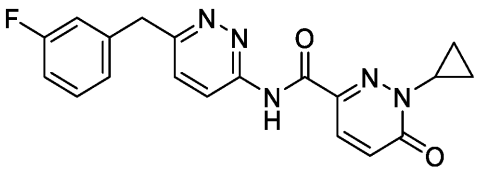


１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．１６０ｇ、０．８２３９ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２．０ｍＬ）中に溶解し、水酸化リチウム水和物（０．１０３ｇ、２．４７ｍｍｏｌ）及び水（１．０ｍＬ）を加えた。室温で１６時間撹拌した。１０％塩酸溶液（５ｍＬ）で酸性化し、酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出し、次いで、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（８３ｍｇ、０．４６１ｍｍｏｌ、５６％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３０　－　４．１４　（ｍ，　１Ｈ），　１．２７　－　１．００　（ｍ，　４Ｈ）．

【０９９４】

ステップ３：１－シクロプロピル－Ｎ－｛６－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリダジン－３－イル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化７６４】



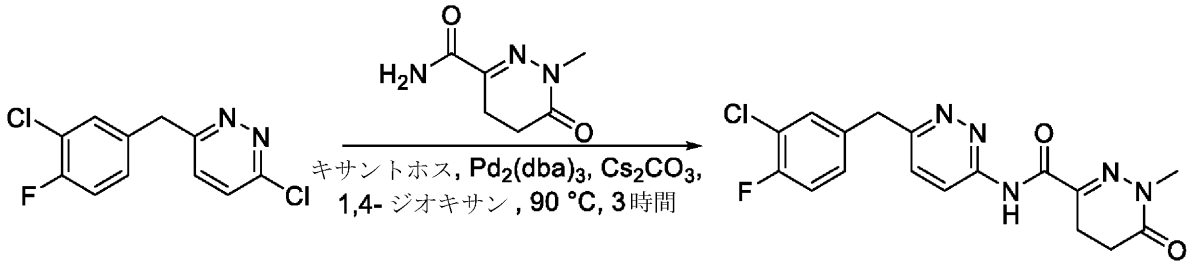
６－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリダジン－３－アミン；トリフルオロ酢酸（０．１４６ｇ、０．４６０６ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（１．５３ｍＬ）中に溶解し、１－シクロプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０８３ｇ、０．４６０６ｍｍｏｌ）及び［ビス（ジメチルアミノ）メチリデン］（｛３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル｝）オキシダニウム；テトラフルオロボラヌイド（０．１４８ｇ、０．４６０６ｍｍｏｌ）を加えた。エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（２３９μＬ、１．３８ｍｍｏｌ）を慎重に加え、室温で１６時間撹拌した。酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で３回洗浄し、次いで、ブライン（１５ｍＬ）で１回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、１－シクロプロピル－Ｎ－｛６－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリダジン－３－イル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドをベージュのろう様固体として得た（４０ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ、２４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００

ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．７３（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．１６－６．９０（ｍ，４Ｈ），４．３４（ｓ，２Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３１－１．０８（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６６．３［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９９５】

実施例１７９．Ｎ－（６－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１７９）の調製

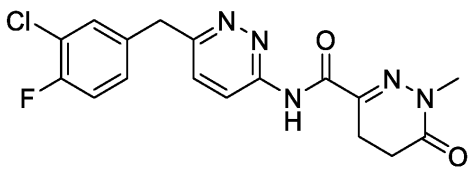
【化７６５】



【０９９６】

ステップ１：Ｎ－（６－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化７６６】



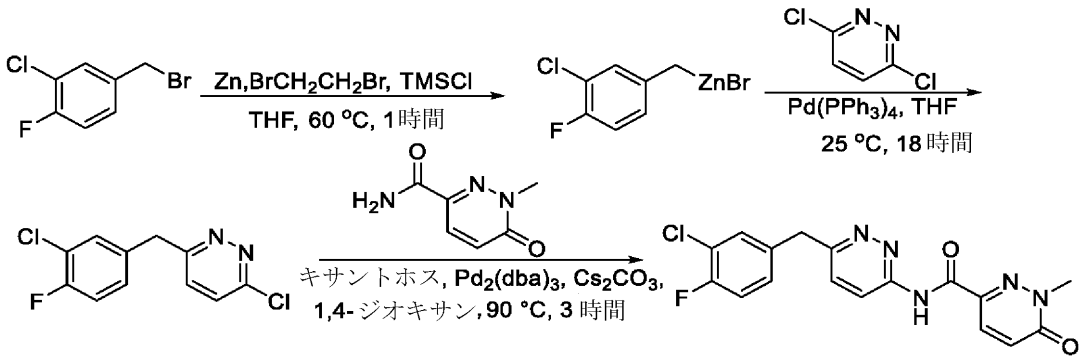
無水１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の３－クロロ－６－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリダジン（１０３ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１２２ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（３５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（３５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（２６１ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下、９０℃で３時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層を水（２５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をはじめにカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝２／１）によって、また、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ　ｐｒｅｐ　Ｃ１８　１０μｍ　ＯＢＤ　１９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）によって精製して、Ｎ－（６－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（３６ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、２４．０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ１０．４３（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝７．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝２１．６，５．７Ｈｚ，２Ｈ），

４．２７（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７６．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９９７】

実施例１８０．Ｎ－（６－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１８０）の調製

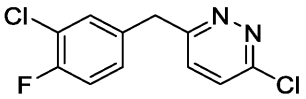
【化７６７】



【０９９８】

ステップ１：３－クロロ－６－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリダジンの調製

【化７６８】

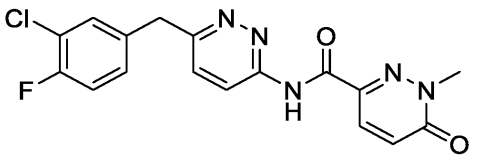


磁気撹拌子及び冷却管を備えた二つ口フラスコに、塩化リチウム（５３５ｍｇ、１２．７５ｍｍｏｌ）を投入した。フラスコをヒートガン（４００℃）で高真空下で１０分間加熱した。２５℃まで冷却したら、フラスコをアルゴン（３ｘ）でフラッシュした後、活性亜鉛末（１８１５ｍｇ、１２．７５ｍｍｏｌ）を加え、続いて、テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）を加えた。テトラヒドロフラン（１ｍＬ）中の１，２－ジブロモエタン（０．１４ｍＬ、１．５７ｍｍｏｌ）の溶液を５分かけて滴下した。反応混合物を６０℃まで５分間加熱した。２５℃まで冷却したら、テトラヒドロフラン（１ｍＬ）中のトリメチルシリルクロリド（０．２ｍＬ、２．３２ｍｍｏｌ）の溶液を５分かけて滴下した。反応溶液を６０℃まで３０分間加熱した後、テトラヒドロフラン（３ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－２－クロロ－１－フルオロベンゼン（２．１７ｇ、９．８０ｍｍｏｌ）の溶液に、２０分かけて滴下した。得られた溶液を６０℃で１時間撹拌した後、室温まで冷却し、テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の３，６－ジクロロピリダジン（９０６ｍｇ、６．１３ｍｍｏｌ）及びテトラフェニルパラジウム（３０４ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液に５分かけて滴下した。反応混合物を２３℃で１８時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（２５ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝１／１）によって精製して、３－クロロ－６－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリダジン（６５０ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ、４１．４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５７．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９９９】

ステップ２：Ｎ－（６－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化７６９】

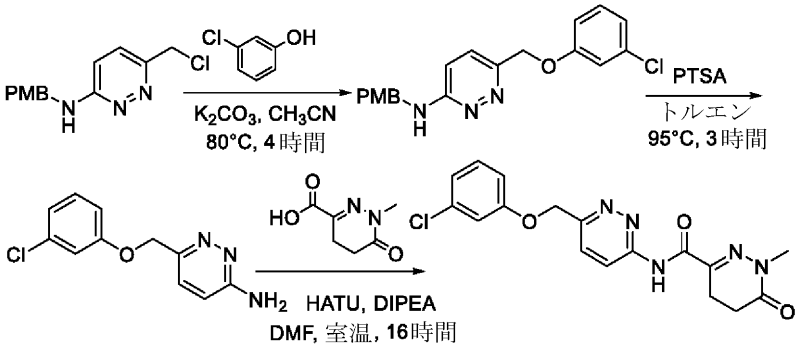


無水１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の３－クロロ－６－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリダジン（１０３ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１２２ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（３５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（３５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（２６１ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下、９０℃で３時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層を水（２５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をはじめにカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝２／１）によって、また、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ　ｐｒｅｐ　Ｃ１８　１０μｍ　ＯＢＤ　１９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）によって精製して、Ｎ－（６－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（３５ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ、２３．５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．８９　（ｓ，　１Ｈ），　８．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７０　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４４　－　７．２５　（ｍ，　２Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２９　（ｓ，　２Ｈ），　３．８１　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３７４．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０００】

実施例１８１．Ｎ－（６－（（３－クロロフェノキシ）メチル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１８１）の調製

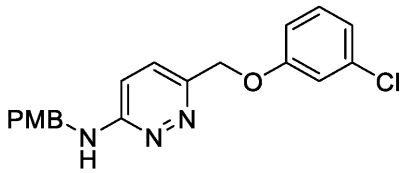
【化７７０】



【１００１】

ステップ１：６－（（３－クロロフェノキシ）メチル）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）ピリダジン－３－アミンの調製

【化７７１】

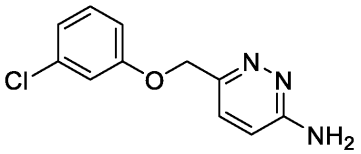


アセトニトリル（４５ｍＬ）中の６－（クロロメチル）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．５８ｇ、２．２ｍｍｏｌ）、３－クロロフェノール（０．２８ｇ、２．２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．６ｇ、４．４ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル／水（２０ｍＬ／２０ｍＬ）混合物で希釈し、酢酸エチル（２５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をＣｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈ（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇシリカゲル、石油エーテル中のメタノール／酢酸エチル＝１／２０を４０％～５０％で用いて溶出）によって精製して、６－（（３－クロロフェノキシ）メチル）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．３３ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、４２．３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５６．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１００２】

ステップ２：６－（（３－クロロフェノキシ）メチル）ピリダジン－３－アミンの調製

【化７７２】

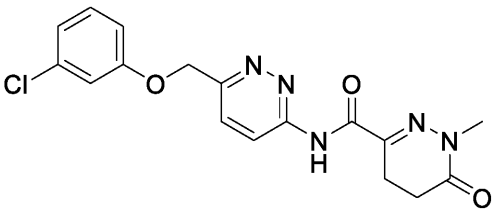


無水トルエン（２０ｍＬ）中の６－（（３－クロロフェノキシ）メチル）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．３ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸（０．５８ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）を加え、反応物を９５℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチル／水（２０ｍＬ／２０ｍＬ）で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル（２５ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をＣｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈ（Ｂｉｏｔａｇｅ、２５ｇシリカゲル、ジクロロメタン中のメタノール／ジクロロメタン（１：１０、０．５％　７Ｎアンモニアメタノール含有）を４０％～５０％で用いて溶出）によって精製して、６－（（３－クロロフェノキシ）メチル）ピリダジン－３－アミン（０．１５ｇ、０．６４ｍｍｏｌ、７５．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２３６．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１００３】

ステップ３：Ｎ－（６－（（３－クロロフェノキシ）メチル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化７７３】

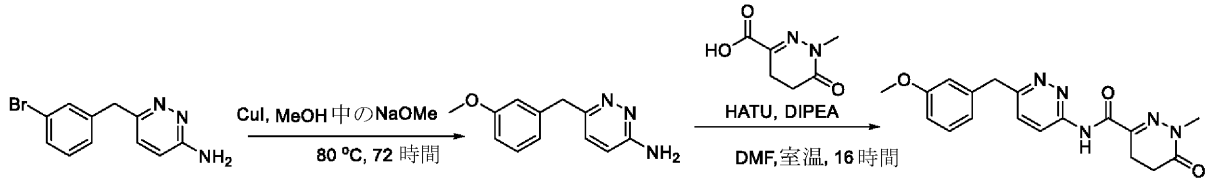


室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０４４ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．１１７ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６７ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を２０分間攪拌し、６－（（３－クロロフェノキシ）メチル）ピリダジン－３－アミン（０．０６０ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応物を酢酸エチル／水（２０ｍＬ／２０ｍＬ）で希釈し、分離し、水層を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、Ｎ－（６－（（３－クロロフェノキシ）メチル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０３０ｇ、０．０８ｍｍｏｌ、３１．５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ １０．５８ （ｓ， １Ｈ）， ８．３８ （ｄ， １Ｈ， Ｊ ＝ ９ Ｈｚ）， ７．９０ （ｄ， １Ｈ， Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ）， ７．３５ （ｔ， １Ｈ， Ｊ ＝ ８ Ｈｚ）， ７．１７－７．２１ （ｍ， １Ｈ）， ７．０１－７．０８ （ｍ， ２Ｈ）， ５．４０ （ｓ， ２Ｈ）， ３．３９ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８７ （ｔ， ２Ｈ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ）， ２．５５ （ｔ， ２Ｈ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３７４．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１００４】

実施例１８２．Ｎ－（６－（３－メトキシベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１８２）の調製

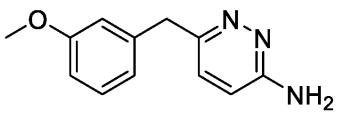
【化７７４】



【１００５】

ステップ１：６－（３－メトキシベンジル）ピリダジン－３－アミンの調製

【化７７５】

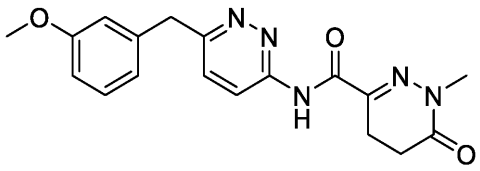


ナトリウムメトキシド（５ｍＬ、メタノール）中の６－（３－ブロモベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．２６４ｇ、１．０ｍｍｏｌ）及びヨウ化銅（Ｉ）（０．０９５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物を、密封管中、８０℃で７２時間攪拌した。水（３０ｍＬ）を加えて、反応物をクエンチした。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール中アンモニア（７Ｎ）＝１５／１）によって精製して、６－（３－メトキシベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．０８６ｇ、０．６０ｍｍｏｌ、４０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２１６．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１００６】

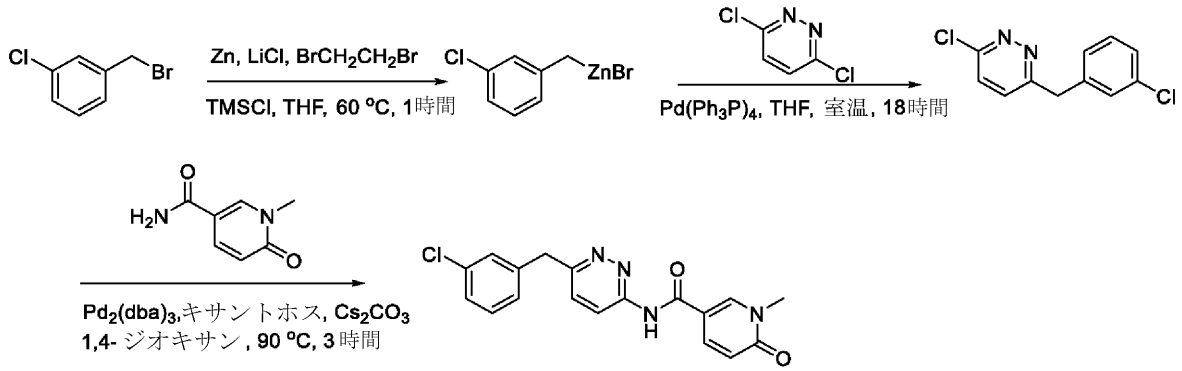
ステップ２：Ｎ－（６－（３－メトキシベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル

－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化７７６】



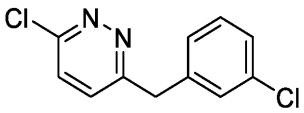
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０７１ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．１７１ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１６ｇ、０．９ｍｍｏｌ）を、窒素下、室温で加えた。混合物を室温で３０分間撹拌した後、６－（３－メトキシベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．０６４ｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（４０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール中アンモニア（７Ｎ）＝３５／１）によって精製して、Ｎ－（６－（３－メトキシベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０５７３ｇ、ｍｍｏｌ、４１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ １０．４２ （ｓ， １Ｈ），８．２３ （ｄ， Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．６３ （ｄ， Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ， １Ｈ），７．２３ （ｔ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ），６．８８－６．８９ （ｍ， １Ｈ），６．８５ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ），６．８０ （ｄｄ， Ｊ$_1$ ＝ ２．０ Ｈｚ， Ｊ$_2$ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ），４．２３ （ｓ， ２Ｈ），３．７３ （ｓ， ３Ｈ），３．３９ （ｓ， ３Ｈ），２．８６ （ｔ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， ２Ｈ），２．５１－２．５６ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５４．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１００７】
実施例１８３．Ｎ－（６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（１８３）の調製
【化７７７】



【１００８】
ステップ１：３－クロロ－６－（３－クロロベンジル）ピリダジンの調製

【化７７８】

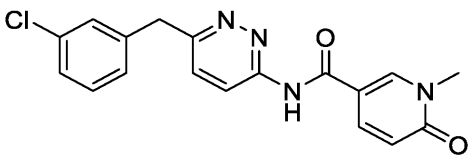


磁気攪拌子及び冷却管を備えた二つ口フラスコに、塩化リチウム（１．０７ｇ、２５．５ｍｍｏｌ）を投入した。フラスコをヒートガン（４００℃）で高真空下で１０分間加熱した。反応容器を２５℃まで冷却し、アルゴン（３ｘ）でフラッシュし、活性亜鉛末（１．６３ｇ、２５．５ｍｍｏｌ）続いて、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）。テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の１，２－ジブロモエタン（０．２７ｍＬ、３．１３ｍｍｏｌ）の溶液を５分かけて滴下し、反応混合物を６０℃まで加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中のトリメチルシリルクロリド（０．４０ｍＬ、４．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、５分かけて滴下し、混合物を６０℃まで３０分間加熱した後、テトラヒドロフラン（６ｍＬ）中の１－（ブロモメチル）－３－クロロベンゼン（４．００ｇ、１９．６ｍｍｏｌ）の溶液に２０分間かけて加えた。得られた混合物を６０℃で１時間攪拌した。混合物を室温まで冷却した後、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の３，６－ジクロロピリダジン（１．８２ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）及びテトラフェニルパラジウム（０．７１０ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の溶液を加え、室温で１８時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウムの飽和水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝１／１）によって精製して、３－クロロ－６－（３－クロロベンジル）ピリダジン（１．７７ｇ、７．４４ｍｍｏｌ、６０．５％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２３９．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１００９】

ステップ２：Ｎ－（６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化７７９】



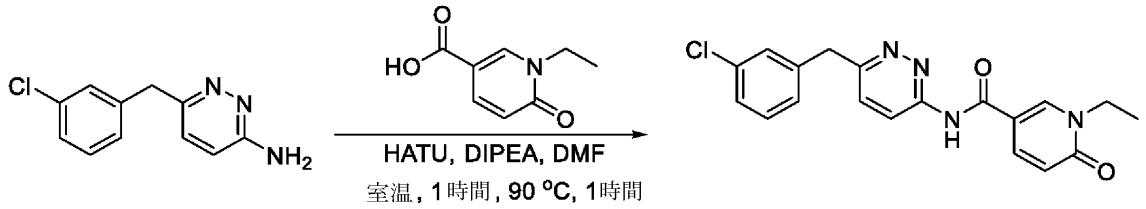
無水１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の３－クロロ－６－（３－クロロベンジル）ピリダジン（０．０５０ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．０６４ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．０１９ｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（０．０１８ｇ、０．０３１５ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（０．１３７ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下、９０℃で３時間攪拌した。反応容器を室温まで冷却し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（２５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００％酢酸エチル）によって精製して、Ｎ－（６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．０２０ｇ、０．０５６ｍｍｏｌ、２６．９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ６） δ １１．１６ （ｓ， １Ｈ）， ８．７２ （ｓ， １Ｈ）， ８．２６ （ｄ， Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．００ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．５， １．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６４ （ｄ， Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４３ －

７．１９（ｍ，４Ｈ），６．４５（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０１０】

実施例１８４．Ｎ－（６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（１８４）の調製

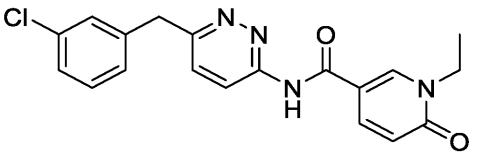
【化７８０】



【１０１１】

ステップ１：Ｎ－（６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化７８１】

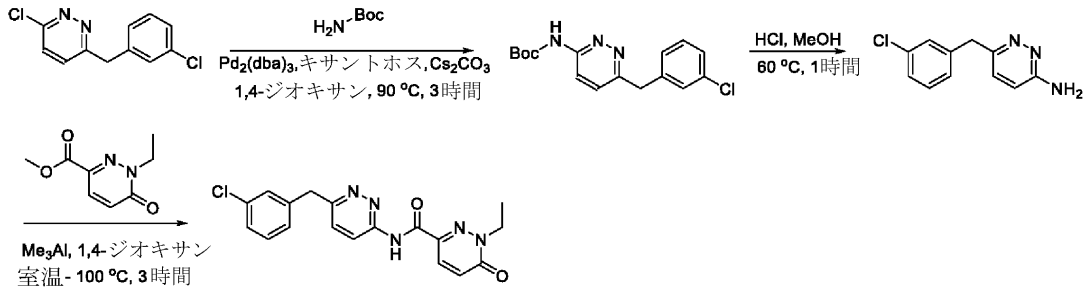


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．０６６ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．０６６ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．１５０ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１２０ｇ、０．９０ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１時間撹拌し、次いで、９０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ　ｐｒｅｐ　Ｃ１８　１０μｍ　ＯＢＤ　１９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）によって直接精製して、Ｎ－（６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．０４０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ、３６．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）δ　１１．２３（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄｄｄ，Ｊ＝４２．１，１８．９，８．９Ｈｚ，４Ｈ），６．４５（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０１２】

実施例１８５．Ｎ－（６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１８５）の調製

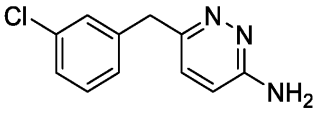
【化７８２】



【１０１３】

ステップ１：６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－アミンの調製

【化７８３】

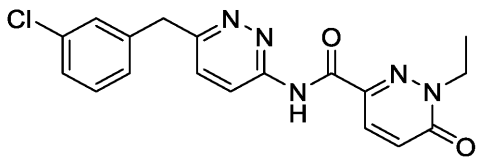


無水１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中の３－クロロ－６－（３－クロロベンジル）ピリダジン（１．５０ｇ、６．３０ｍｍｏｌ）、カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４８ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．５７７ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（０．５４７ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（４．４６ｇ、１２．６１ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下、９０℃で３時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、混合物を酢酸エチル（３００ｍＬ）で希釈した。有機層を水（１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をメタノール（３０ｍＬ）中に取り、塩酸（メタノール中３Ｍ、３０ｍＬ）を加えた。混合物を６０℃で１時間撹拌し、次いで、室温まで冷却し、真空下で濃縮した。粗製残渣を酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、０．５Ｎ塩酸（５０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた水層を固形の炭酸カリウムでｐＨ＝８に調整し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．７５０ｇ、３．４２ｍｍｏｌ、５４．４％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２２０．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０１４】

ステップ２：Ｎ－（６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化７８４】



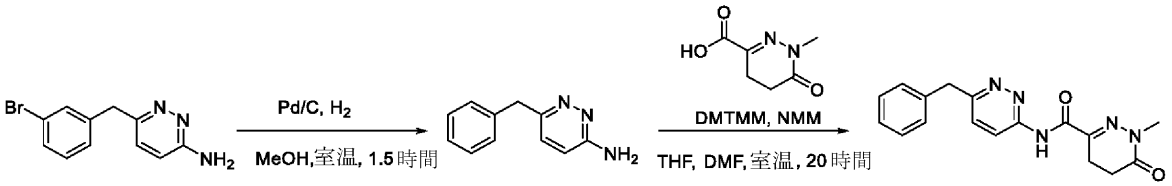
無水１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．１８０ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．４０ｍＬ、０．８０ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）をアルゴン下で滴下した。混合物を室温で１時間撹拌した後、無水１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．０３６ｇ、０．２ｍｍｏｌ）の溶液を上記溶液に滴下した。混合物を１００℃で３時間撹拌した。室温まで冷却したら、混合物を０．５Ｎ塩酸（２５ｍＬ）及び酢酸エチル（５０ｍＬ）でクエンチした。有機層を

０．５Ｎ塩酸（２５ｍＬ×２）、及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝２／１）によって精製して、Ｎ－（６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（３０ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ、４０．７％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ１０．９３（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．２０（ｍ，４Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｓ，２Ｈ），４．２５－４．１６（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０１５】

実施例１８６．Ｎ－（６－ベンジルピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１８６）の調製

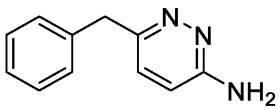
【化７８５】



【１０１６】

ステップ１：６－ベンジルピリダジン－３－アミンの調製

【化７８６】

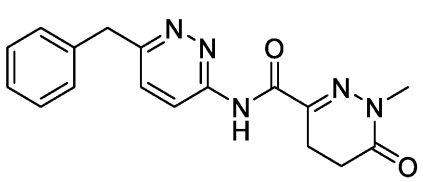


メタノール（３０ｍＬ）中の６－（３－ブロモベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．２６４ｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液に、パラジウム炭素（０．１０６ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を、水素バルーン下、室温で加えた。混合物を室温で１．５時間撹拌した後、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、メタノール（３０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮して、６－ベンジルピリダジン－３－アミン（０．２６０ｇ、粗製物）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８６．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０１７】

ステップ２：Ｎ－（６－ベンジルピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化７８７】



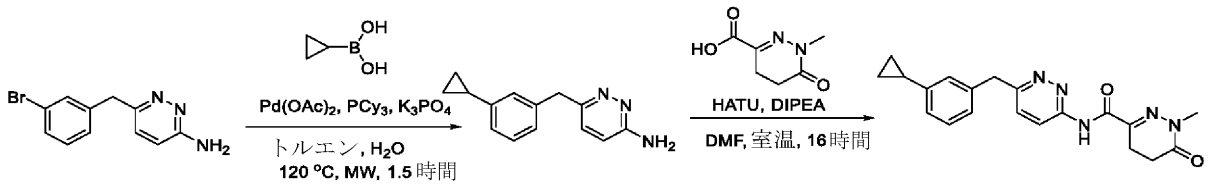
テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中の６－ベンジルピリダジン－３－アミン（０．１３０ｇ粗製物、０．５ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０９４ｇ、０．６ｍｍｏｌ）及びＮ－メチルモルホリン（０．１５２ｇ、１．５ｍｍｏｌ）の溶液に、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチル

モルホリニウムクロリド（０．１４７ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を、アルゴン下、室温で加えた。混合物を室温で２０時間撹拌した後、酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール中アンモニア（７Ｎ）＝３５／１）によって精製して、Ｎ－（６－ベンジルピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．０８０ｇ、０．２４５ｍｍｏｌ、４９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ １０．４２ （ｓ， １Ｈ）， ８．２４ （ｄ， Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６３ （ｄ， Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２９－７．３４ （ｍ， ４Ｈ）， ７．２３ （ｔ， Ｊ ＝ ７Ｈｚ， １Ｈ）， ４．２７ （ｓ， ２Ｈ）， ３．３９ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８５ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．４６－２．５６ （ｍ， ２Ｈ）．ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３２４．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０１８】

実施例１８７．Ｎ－（６－（３－シクロプロピルベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１８７）の調製

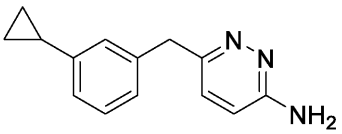
【化７８８】



【１０１９】

ステップ１：６－（３－シクロプロピルベンジル）ピリダジン－３－アミンの調製

【化７８９】

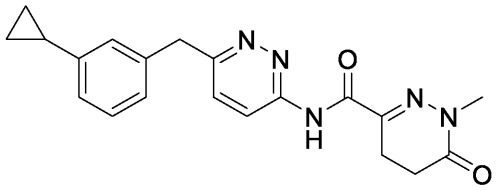


トルエン（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（３－ブロモベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．２６４ｇ、１ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（０．２５８ｇ、３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボラート（０．０３７ｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びリン酸カリウム（０．４２４ｇ、２ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．０２３ｇ、０．１ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。混合物をマイクロ波中１２０℃で１．５時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈した。有機層を水（３０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール中アンモニア（７Ｎ）＝２０／１）によって精製して、Ｎ－（６－（３－シクロプロピルベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを薄黄色の固体として得た（０．１１０ｇ、０．４９ｍｍｏｌ、４９％）。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ２２６．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０２０】

ステップ２：Ｎ－（６－（３－シクロプロピルベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化７９０】

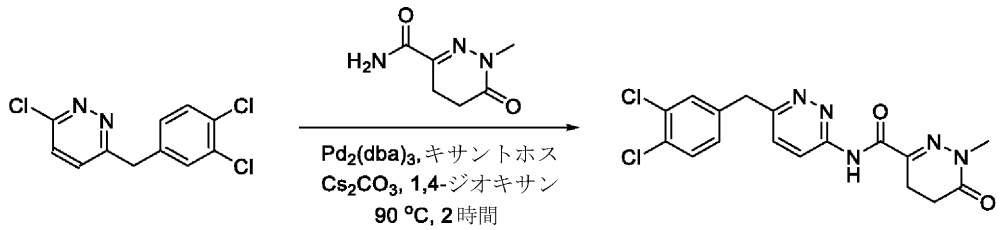


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０５９ｇ、０．３７５ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．１４３ｇ、０．３７５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０９７ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を、窒素下、室温で加えた。混合物を室温で３０分間撹拌した後、６－（３－シクロプロピルベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．０５７ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２０時間撹拌し、酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（６－（３－シクロプロピルベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（６７．１ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ、５３％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１０．４２　（ｓ，　１Ｈ），　８．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０２－７．０４　（ｍ，　２Ｈ），　６．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２１　（ｓ，　２Ｈ），　３．３９　（ｓ，　３Ｈ），　２．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５１－２．５６　（ｍ，　２Ｈ），　１．８５－１．９０　（ｍ，　１Ｈ），　０．９１－０．９４　（ｍ，　２Ｈ），　０．６２－０．６５　（ｍ，　２Ｈ）．ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６４．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０２１】

実施例１８８．Ｎ－（６－（３，４－ジクロロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１８８）の調製

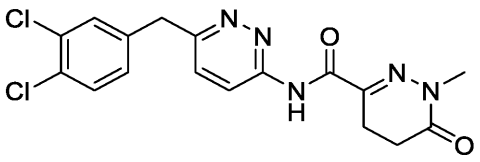
【化７９１】



【１０２２】

ステップ１：Ｎ－（６－（３，４－ジクロロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化７９２】

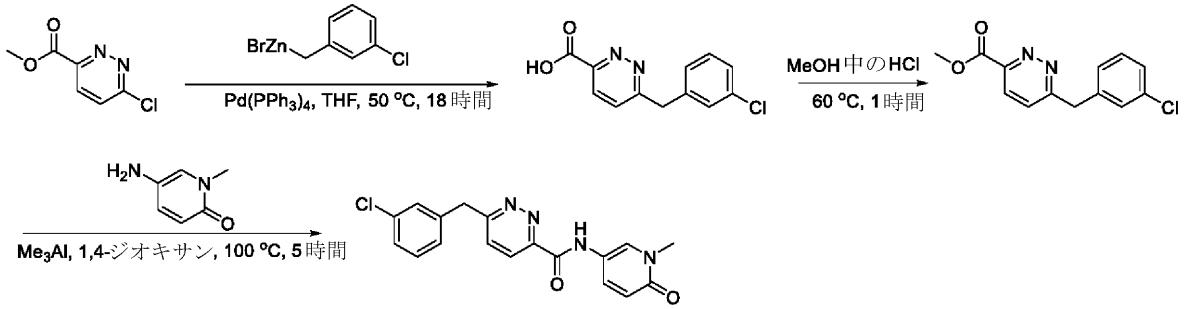


無水１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の３－クロロ－６－（３，４－ジクロロベンジル）ピリダジン（０．１５０ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１７１ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（５０ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（４８ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（０．３５８ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下、９０℃で２時間撹拌した。室温まで冷却したら、混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、水（２５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝２／１）によって精製し、続いて、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ ｐｒｅｐ Ｃ１８ １０μｍ ＯＢＤ １９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）によって精製して、Ｎ－（６－（３，４－ジクロロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（４５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、２１．８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ １０．４４ （ｓ， １Ｈ），８．２５ （ｄ，Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ， １Ｈ），７．６８ （ｄ，Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．６０ （ｄｄ，Ｊ ＝ １６．９， ５．１ Ｈｚ， ２Ｈ），７．２９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．３， ２．０ Ｈｚ， １Ｈ），４．２８ （ｓ， ２Ｈ），３．３８ （ｓ， ３Ｈ），２．８５ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ），２．５４ （ｔ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３９２．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０２３】

実施例１８９．６－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）ピリダジン－３－カルボキサミド（１８９）の調製

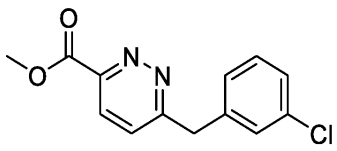
【化７９３】



【１０２４】

ステップ１：６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化７９４】

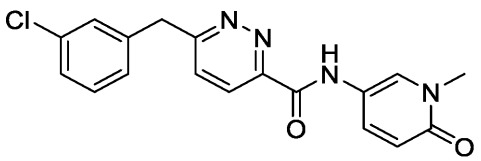


（３－クロロベンジル）亜鉛（ＩＩ）ブロミドの溶液（６０ｍＬ、３９．２ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（４０ｍＬ）中の６－クロロピリダジン－３－カルボン酸メチル（４．２３ｇ、２４．６０ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１．４２ｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の溶液に滴下した。反応混合物を５０℃で１８時間撹拌した後、塩化アンモニウムの飽和水溶液（５０ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をメタノール（１００ｍＬ）中に取り、塩酸（３．０Ｍ、１０ｍＬ）を加えた。混合物を６０℃で１時間撹拌した。濃縮し、続いて、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝１／１）を介して精製することで、６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－カルボキシレート（１．７８ｇ、６．７９ｍｍｏｌ、２７．６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６３．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０２５】

ステップ２：６－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）ピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化７９５】

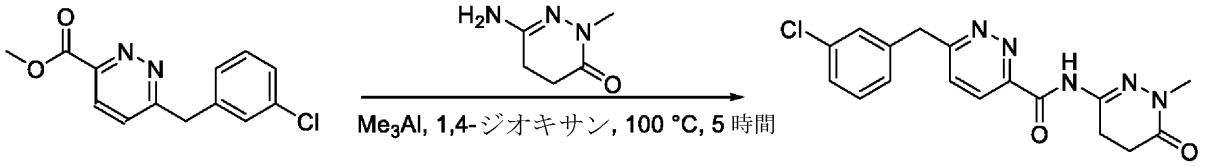


無水１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の５－アミノ－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（０．１９４ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．７６ｍＬ、１．５２ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）をアルゴン下で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した後、無水１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－カルボキシレート（０．１００ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。混合物を１００℃で５時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、０．５Ｎ塩酸（２５ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を０．５Ｎ塩酸（２５ｍＬ×２）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／メタノール＝２０／１）及び分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ ｐｒｅｐ Ｃ１８ １０μｍ ＯＢＤ １９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）によって精製して、６－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）ピリダジン－３－カルボキサミド（７５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、５５．８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）δ １０．９２（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝９．７，２．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．２４（ｍ，３Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ），３．４６（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０２６】

実施例１９０．６－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－イル）ピリダジン－３－カルボキサミド（１９０）の調製

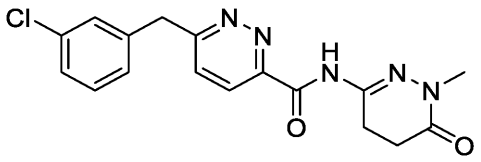
【化７９６】



【１０２７】

ステップ１：６－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－イル）ピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化７９７】

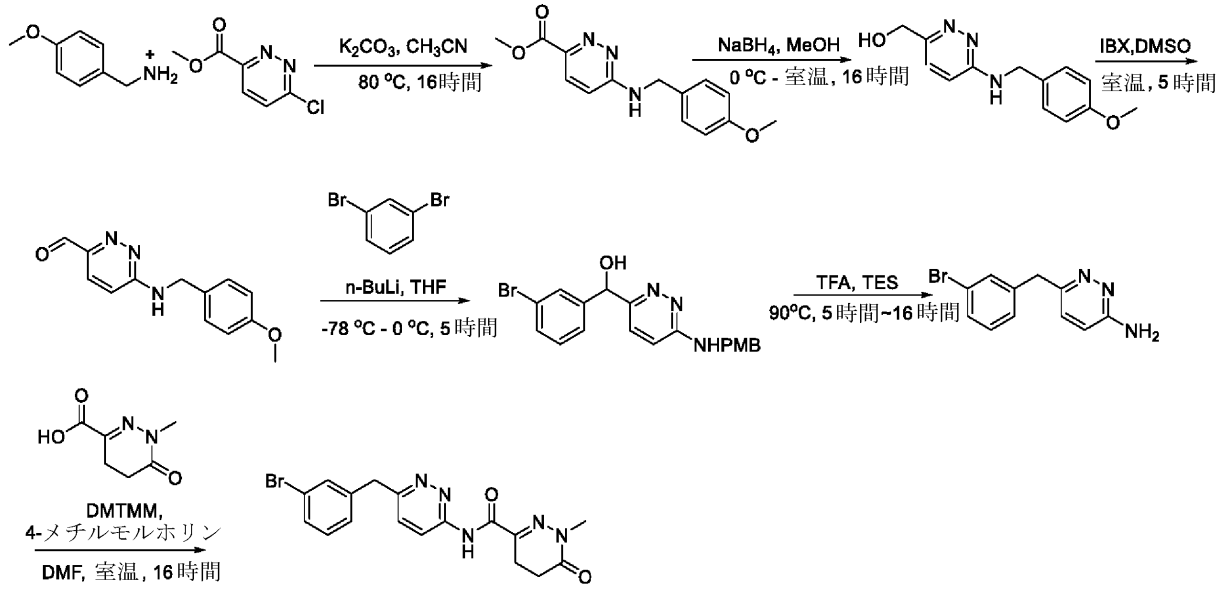


無水１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の６－アミノ－２－メチル－４，５－ジヒドロピリダジン－３（２Ｈ）－オン（０．１００ｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．３８ｍＬ、０．７６ｍｍｏｌ、トルエン中２．０Ｍ）をアルゴン下で滴下した。混合物を室温で１時間撹拌した後、無水１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－カルボキシレート（０．０５０ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。反応混合物を１００℃で５時間撹拌した。反応容器を室温まで冷却し、０．５Ｎ塩酸（２５ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を０．５Ｎ塩酸（２５ｍＬ×２）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール＝２０／１）及び分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ ｐｒｅｐ Ｃ１８ １０μｍ ＯＢＤ １９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）によって精製して、６－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－イル）ピリダジン－３－カルボキサミド（１３ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ、１９．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １０．５９ （ｓ， １Ｈ）， ８．１９ （ｄ， Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４５ （ｓ， １Ｈ）， ７．４０ － ７．２２ （ｍ， ３Ｈ）， ４．４４ （ｓ，２Ｈ）， ３．２５ － ３．０３ （ｍ， ５Ｈ）， ２．４９ （ｄ， Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５８．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０２８】

実施例１９１．Ｎ－（６－（３－ブロモベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１９１）の調製

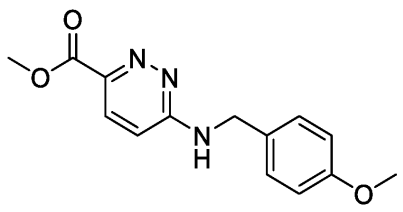
【化７９８】



【１０２９】

ステップ１：６－（４－メトキシベンジルアミノ）ピリダジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化７９９】

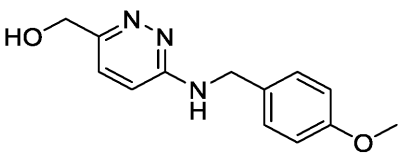


室温のアセトニトリル（１５０ｍＬ）中の（４－メトキシフェニル）メタンアミン（１９．９ｇ、１４５ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（２０．０ｇ、１４５ｍｍｏｌ）及び６－クロロピリダジン－３－カルボン酸メチル（１２．５ｇ、７２．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で１６時間攪拌した後、室温まで冷却し、水（３００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝１／３）によって精製して、６－（４－メトキシベンジルアミノ）ピリダジン－３－カルボン酸メチル（２８．０ｇ、粗製物）を薄黄色の油として得た。（ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２７４．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【１０３０】

ステップ２：（６－（４－メトキシベンジルアミノ）ピリダジン－３－イル）メタノールの調製

【化８００】



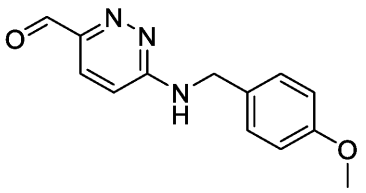
０℃のメタノール（３３６ｍＬ）中の６－（４－メトキシベンジルアミノ）ピリダジン－

３－カルボン酸メチル（９．２ｇ、３３．７ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（２．５６ｇ、６７．３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１６時間攪拌した後、氷水（２００ｍＬ）でクエンチした。水層をジクロロメタン（２００ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝３／１）によって精製して、（６－（４－メトキシベンジルアミノ）ピリダジン－３－イル）メタノール（４．３ｇ、１７．５ｍｍｏｌ、５２．１％）を白色固体として得た。（ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２４６．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０３１】

ステップ３：６－（４－メトキシベンジルアミノ）ピリダジン－３－カルバルデヒドの調製

【化８０１】

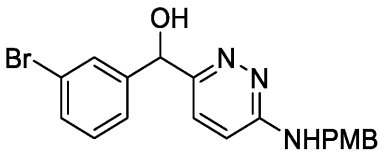


０℃のジメチルスルホキシド（１７５ｍＬ）中の（６－（４－メトキシベンジルアミノ）ピリダジン－３－イル）メタノール（４．３ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）の溶液に、２－ヨードキシ安息香酸（７．３６ｇ、２６．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で５時間攪拌した後、水（３００ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝２／１）によって精製して、６－（４－メトキシベンジルアミノ）ピリダジン－３－カルバルデヒド（４．０ｇ、１６．４ｍｍｏｌ、９３．８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２４４．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０３２】

ステップ４：（３－ブロモフェニル）（６－（４－メトキシベンジルアミノ）ピリダジン－３－イル）メタノールの調製

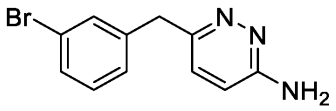
【化８０２】



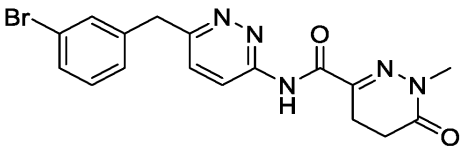
－７８℃の無水テトラヒドロフラン（８６ｍＬ）中の１，３－ジブロモベンゼン（６．１１ｇ、２５．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（１０．４ｍＬ、２５．９ｍｍｏｌ、ヘキサン中２．５Ｍ）を窒素下で加えた。反応混合物を－７８℃で１時間攪拌した後、６－（４－メトキシベンジルアミノ）ピリダジン－３－カルバルデヒド（２．１ｇ、８．６３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を５時間かけて０℃まで温めた後、氷水（３００ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）によって精製して、（３－ブロモフェニル）（６－（４－メトキシベンジルアミノ）ピリダジン－３－イル）メタノール（３．８ｇ、粗製物）を白色固体として得た。（ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　４００．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０３３】

ステップ５：６－（３－ブロモベンジル）ピリダジン－３－アミンの調製
【化８０３】

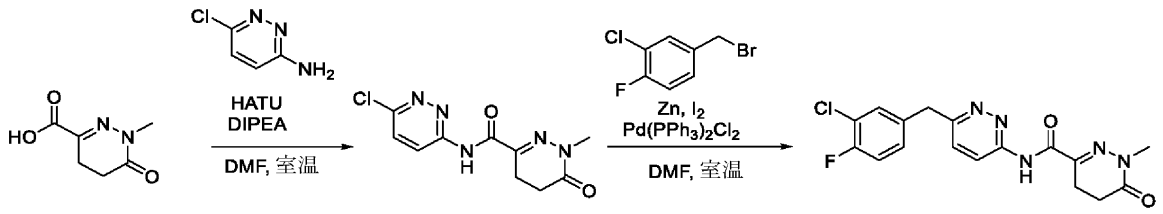


酢酸（８２ｍＬ）中の（３－ブロモフェニル）（６－（４－メトキシベンジルアミノ）ピリダジン－３－イル）メタノール（３．３ｇ、８．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、次亜リン酸（４８％、９．１０ｇ、６６．２ｍｍｏｌ）及びヨウ素（３．１５ｇ、１２．４１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で３２時間撹拌した後、室温まで冷却し、濃縮した。残渣を水（２００ｍＬ）及び炭酸水素ナトリウムの水溶液（１００ｍＬ）で希釈した。水層をジクロロメタン（１００ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）によって精製することで、６－（３－ブロモベンジル）ピリダジン－３－アミン（２．６ｇ、粗製物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２６４．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１０３４】
ステップ６：Ｎ－（６－（３－ブロモベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化８０４】



室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）中の６－（３－ブロモベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．１００ｇ、０．３７８ｍｍｏｌ）の溶液に、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０６０ｇ、０．４５４ｍｍｏｌ）、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド（０．１３４ｇ、０．４５４ｍｍｏｌ）及び４－メチルモルホリン（０．１９２ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、水（１００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（６－（３－ブロモベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（３０．０ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ、１９．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ６） δ １０．４４ （ｓ，１Ｈ），８．２５ （ｄ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７ （ｄ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３ （ｓ，１Ｈ），７．４５－７．４２ （ｍ，１Ｈ），７．３１ － ７．２６ （ｍ，２Ｈ），４．２７ （ｓ，２Ｈ），３．３８ （ｓ，３Ｈ），２．８５ （ｔ，Ｊ ＝ ２０．０ Ｈｚ，２Ｈ），２．５４ （ｔ，Ｊ ＝ ２０．０ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４０２．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１０３５】
実施例１９２．Ｎ－（６－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１９２）の調製

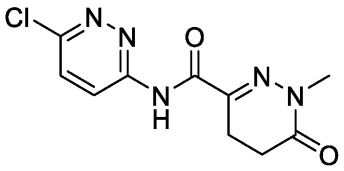
【化８０５】



【１０３６】

ステップ１：Ｎ－（６－クロロピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８０６】

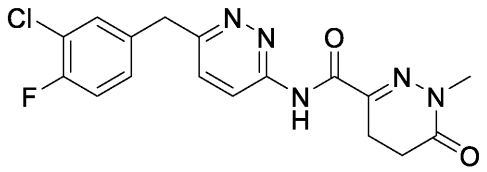


４０ｍＬ反応バイアル中で、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．５ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）を、６－クロロピリダジン－３－アミン（０．４１４ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）及び２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート（１．０３ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）と合わせた。バイアルにＮ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（１６．０ｍＬ）を加え、続いて、Ｎ－Ｎ－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．８３５ｍＬ、４．８０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応物を酢酸エチル（２５ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で３回洗浄し、ブライン（１５ｍＬ）で１回洗浄した。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、Ｎ－（６－クロロピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（３８１ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、４４％）を黄色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．８４（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝９．３，０．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），３．０９－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【１０３７】

ステップ２：Ｎ－（６－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８０７】



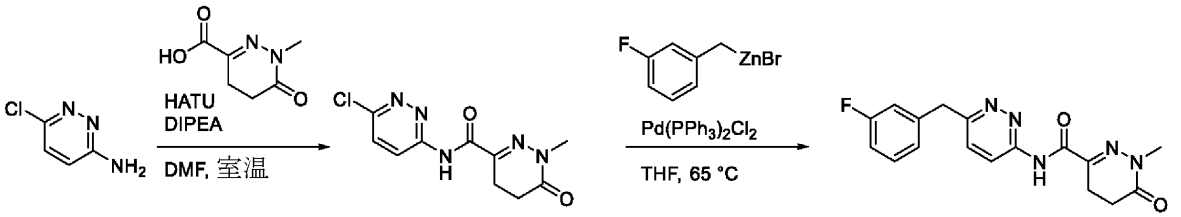
４０ｍＬ反応バイアル中で、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（０．０５０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）中に懸濁した。真空と窒素ガスのサイクルを３回繰り返すことによって、反応物を脱気した。ヨウ素（０．０１８ｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）を加え、室温で５分間撹拌し

た。４－（ブロモメチル）－２－クロロ－１－フルオロベンゼン（１９１μＬ、１．４２ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で３時間攪拌した。室温まで冷却し、亜鉛末（０．１８５ｇ、２．８４ｍｍｏｌ）及びＮ－（６－クロロピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．３８１ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を加え、次いで、室温で１６時間攪拌した。酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、次いで、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、Ｎ－（６－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（５９ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ、１１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ９．７９ （ｓ， １Ｈ）， ８．４４ （ｄ， Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４０ － ７．２５ （ｍ， ３Ｈ）， ７．２５ － ７．０４ （ｍ， ２Ｈ）， ４．２８ （ｓ， ２Ｈ）， ３．５１ （ｓ， ３Ｈ）， ２．９８ （ｔ， Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．６２ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３７６．２０６ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０３８】

実施例１９３．Ｎ－（６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１９３）の調製

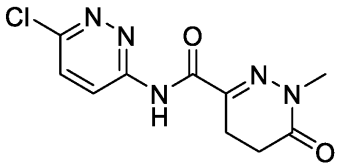
【化８０８】



【１０３９】

ステップ１：Ｎ－（６－クロロピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８０９】



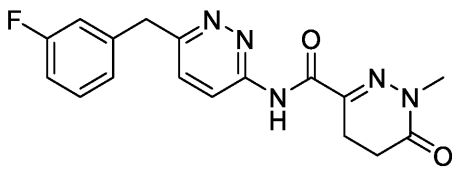
４０ｍＬ反応バイアル中で、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．５ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）を、６－クロロピリダジン－３－アミン（０．４１４ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）及び２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート（１．０３ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）と合わせた。バイアルにＮ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（１６．０ｍＬ）を加え、続いて、Ｎ－Ｎ－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８３５μＬ、４．８０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１６時間攪拌した。反応物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、次いで、ブライン（１０ｍＬ）で１回洗浄した。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、Ｎ－（６－クロロピリダジン

－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを黄色固体として得た（３８１ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、４４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ９．８４ （ｓ， １Ｈ），８．５５ （ｄ， Ｊ ＝ ９．３ Ｈｚ， １Ｈ），７．５６ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．３， ０．７ Ｈｚ， １Ｈ），３．５１ （ｓ， ３Ｈ），３．０９ － ２．９３ （ｍ， ２Ｈ），２．６３ （ｔ， Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ， ２Ｈ）．

【１０４０】

ステップ２：Ｎ－（６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８１０】

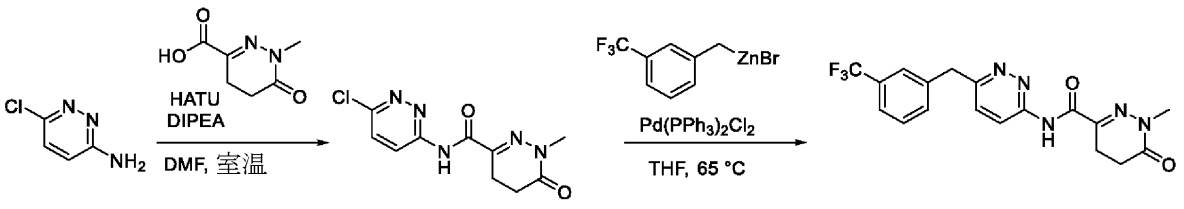


Ｎ－（６－クロロピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．３８１ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（８．０ｍＬ）中に懸濁し、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（０．０５０ｍｇ、０．０７１００ｍｍｏｌ）を加えた。真空と窒素ガスのサイクルを３回繰り返すことによって、反応物を脱気した。３－フルオロ－ベンジル亜鉛クロリド（テトラヒドロフラン中０．５Ｍ、８．５２ｍＬ、４．２６ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、６５℃で１６時間攪拌した。室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）でクエンチした。酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、次いで、水（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出によって精製した。精製を２回繰り返して、きれいな生成物を得た。単離して、Ｎ－（６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（８５ｍｇ、０．２４９ｍｍｏｌ、１８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ９．７９ （ｓ，１Ｈ），８．４２ （ｄ， Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ， １Ｈ），７．３９ － ７．２７ （ｍ， ３Ｈ），７．０７ （ｄ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ），６．９８ （ｄ， Ｊ ＝ １０．０ Ｈｚ， ２Ｈ），４．３３ （ｓ， ２Ｈ），３．５１ （ｓ， ３Ｈ），２．９８ （ｔ， Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ， ２Ｈ），２．６２ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３４２．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０４１】

実施例１９４．１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（６－（３－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリダジン－３－イル）－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１９４）の調製

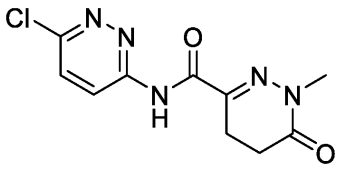
【化８１１】



【１０４２】

ステップ１：Ｎ－（６－クロロピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８１２】

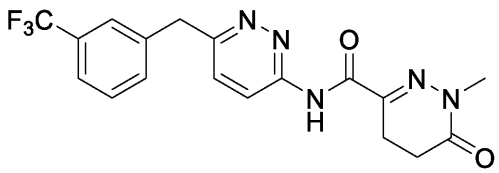


４０ｍＬ反応バイアル中で、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．５００ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）を、６－クロロピリダジン－３－アミン（０．４１４ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）及び２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート（１．０３ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）と合わせた。バイアルにＮ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（１６．０ｍＬ）を加え、続いて、Ｎ－Ｎ－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８３５μＬ、４．８０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１６時間攪拌した。反応物を酢酸エチル（１５ｍＬ×３）、水（１０ｍＬ）、次いで、ブライン（１０ｍＬ）で希釈した。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、Ｎ－（６－クロロピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを黄色固体として得た（１５６ｍｇ、０．５８３ｍｍｏｌ、１８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．８４（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝９．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝９．３，０．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），３．０９－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，２Ｈ）．

【１０４３】

ステップ２：１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（６－（３－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリダジン－３－イル）－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８１３】



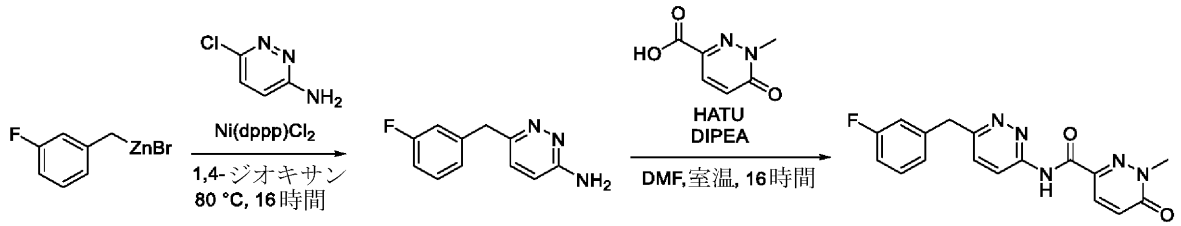
４０ｍＬ反応バイアル中で、亜鉛末（０．１２１ｇ、１．８６ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）中に懸濁し、ヨウ素（０．００８ｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）を慎重に加えた。室温で５分間攪拌した。１－（ブロモメチル）－３－（トリフルオロメチル）ベンゼン（２６９μＬ、１．７４ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、８５℃で４時間攪拌した。室温まで冷却し、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（０．０２０ｇ、０．０２９１４ｍｍｏｌ）及びＮ－（６－クロロピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１５６ｇ、０．５８２８ｍｍｏｌ）を加えた。真空と窒素のサイクルを３回繰り返すことによって、反応物を脱気した。反応物を室温で１６時間攪拌した。酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、次いで、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（６－（３－（ト

リフルオロメチル）ベンジル）ピリダジン－３－イル）－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを淡黄色の固体として得た（２５ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ、１１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　９．７９（ｓ，　１Ｈ），　８．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　－７．４３　（ｍ，　４Ｈ），　７．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３９　（ｓ，　２Ｈ），　３．５１　（ｓ，　３Ｈ），　３．０４　－　２．９２　（ｍ，　２Ｈ），　２．６２　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３９２．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０４４】

実施例１９５．Ｎ－（６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１９５）の調製

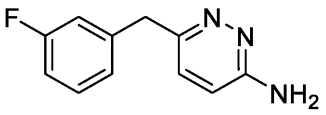
【化８１４】



【１０４５】

ステップ１：６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－アミンの調製

【化８１５】

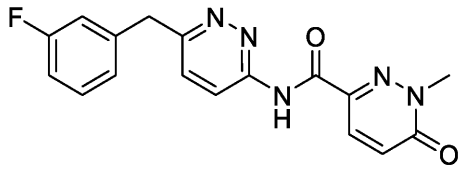


４０ｍＬ反応バイアル中で、６－クロロピリダジン－３－アミン（０．２００ｇ、１．５４ｍｍｏｌ）及び［１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン］ジクロロニッケル（ＩＩ）（０．１６６ｇ、０．３０８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（７．７０ｍＬ）中に懸濁した。真空と窒素ガスのサイクルを３回繰り返すことによって、反応物を脱気した。（３－フルオロベンジル）亜鉛（ＩＩ）クロリド（９．２４ｍＬ、４．６２ｍｍｏｌ）を慎重に加え、次いで、８０℃で１６時間攪拌した。室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）で希釈した。酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出し、次いで、水（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（１２ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－アミンを黄色の油として得た。（２４９ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、８０％）。（ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２０４．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０４６】

ステップ２：Ｎ－（６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８１６】

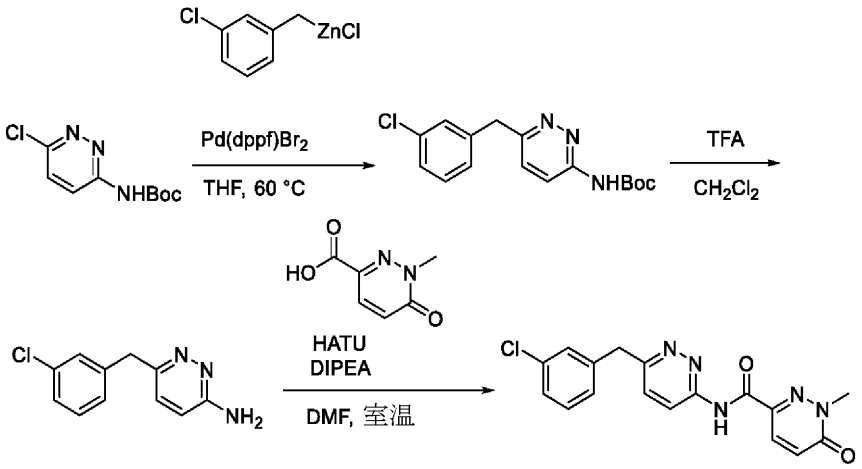


４０ｍＬ反応バイアル中で、６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．２４９ｇ、１．２２ｍｍｏｌ）及び１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１８８ｇ、１．２２ｍｍｏｌ）を、２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート（０．３９２ｇ、１．２２ｍｍｏｌ）と合わせた。５．０ｍＬのＮ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド中に懸濁し、Ｎ－Ｎ－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３１８μＬ、１．８３ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１６時間攪拌した。酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、次いで、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、Ｎ－（６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを黄色固体として得た（６１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、１５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．５０ （ｄ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４ （ｄ，Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７ （ｄ，Ｊ ＝ ９．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２ （ｓ，２Ｈ），７．０７ （ｄ，Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ，２Ｈ），６．９９ （ｄ，Ｊ ＝ １１．７ Ｈｚ，２Ｈ），４．３５ （ｓ，２Ｈ），３．９４ （ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ：３４０．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０４７】

実施例１９６．Ｎ－（６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１９６）の調製

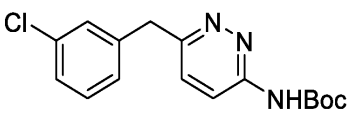
【化８１７】



【１０４８】

ステップ１：Ｎ－｛６－［（３－クロロフェニル）メチル］ピリダジン－３－イル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル）の調製

【化８１８】



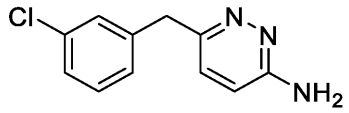
４０ｍＬバイアル中で、Ｎ－（６－クロロピリダジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．４００ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）を［（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート（０．０２７ｇ、０．０３４８ｍｍｏｌ）と合わせ、次いで、テトラヒドロフラン（３．４８ｍＬ）中に懸濁した。真空と窒素ガスのサイクルを３回繰り返すことによって、反応物を脱気した。３－クロ

ロベンジル亜鉛クロリド（テトラヒドロフラン中０．５Ｍ、６．９６ｍＬ、３．４８ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、６０℃で１６時間攪拌した。ジブロモ［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）（０．０２５ｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で１６時間攪拌した。室温まで冷却し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈した。飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）で洗浄し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、Ｎ－｛６－［（３－クロロフェニル）メチル］ピリダジン－３－イル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル）を白色固体として得た（１６２ｍｇ、０．５０６ｍｍｏｌ、２９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ８．１６ （ｄ， Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ， １Ｈ），７．３２ － ７．２０ （ｍ，３Ｈ），４．２６ （ｓ， ２Ｈ），１．５４ （ｓ，９Ｈ）．

【１０４９】

ステップ２：６－［（３－クロロフェニル）メチル］ピリダジン－３－アミンの調製

【化８１９】

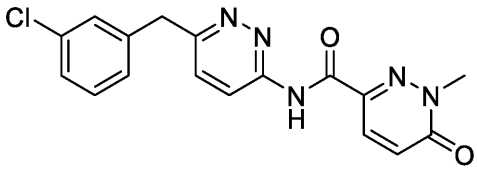


Ｎ－｛６－［（３－クロロフェニル）メチル］ピリダジン－３－イル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６２ｍｇ、０．５０６５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン中に溶解し、２，２，２－トリフルオロ酢酸（０．２５ｍＬ、０．５０７ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１６時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、粗製物で次の反応に用いる。

【１０５０】

ステップ３：Ｎ－｛６－［（３－クロロフェニル）メチル］ピリダジン－３－イル｝－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８２０】



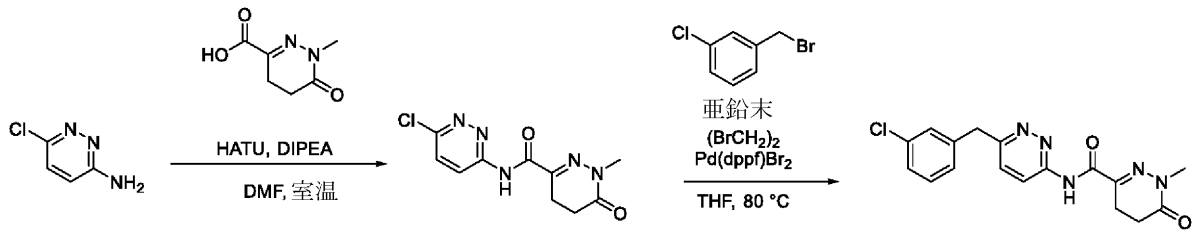
６－［（３－クロロフェニル）メチル］ピリダジン－３－アミン（０．１１１ｇ、０．５０５３ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０７８ｇ、０．５０５３ｍｍｏｌ）、及び［ビス（ジメチルアミノ）メチリデン］（｛３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル｝）オキシダニウム；テトラフルオロボラヌイド（０．１６２ｇ、０．５０５３ｍｍｏｌ）を２５ｍＬ丸底フラスコ中で合わせ、２．０ｍＬのＮ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド中に溶解した。エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（１３１μＬ、０．７５７９ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間攪拌した。酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、次いで、水（１０ｍＬ×３）及びブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、Ｎ－｛６－［（３－クロロフェニル）メチル］ピリダジン－３－イル｝－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（５７ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、３２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ８．５６（ｄ， Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ， １Ｈ），８．０３ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ，

１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｓ，４Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０５１】

実施例１９７．Ｎ－（６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１９７）の調製

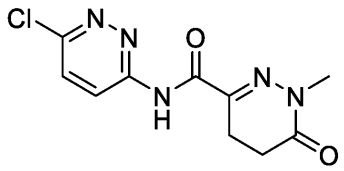
【化８２１】



【１０５２】

ステップ１：Ｎ－（６－クロロピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８２２】

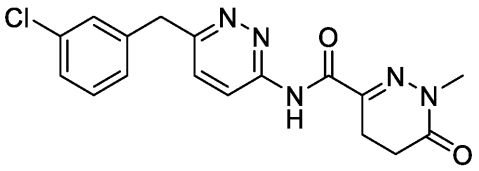


４０ｍＬ反応バイアル中で、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．５ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）を、６－クロロピリダジン－３－アミン（０．４１４ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）及び２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート（１．０３ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）と合わせた。バイアルにＮ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（１６．０ｍＬ）を加え、続いて、Ｎ－Ｎ－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８３５μＬ、４．８０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、次いで、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、Ｎ－（６－クロロピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（１４０ｍｇ、０．５２３ｍｍｏｌ、１６％）。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．５５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝９．３，０．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），２．９９（ｍ，２Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）．

【１０５３】

ステップ２：Ｎ－（６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８２３】

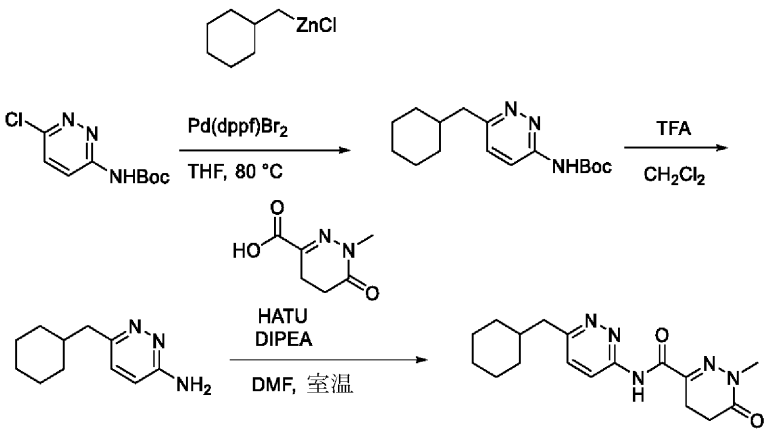


亜鉛末（０．０４８ｇ、０．７３２２ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２．６１ｍＬ）中に懸濁し、１，２－ジブロモエタン（１８．０μＬ、０．２０９２ｍｍｏｌ）を加えた。６５℃まで５分間加熱した。０℃まで冷却し、１－（ブロモメチル）－３－クロロベンゼン（８１．７μＬ、０．６２７５ｍｍｏｌ）を加えた。０℃で１時間撹拌した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジブロモパラジウム（ＩＩ）（０．０２１ｍｇ、０．０２６１５ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間撹拌した。Ｎ－（６－クロロピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１４０ｇ、０．５２３ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で１６時間撹拌した。室温まで冷却し、酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈した。１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、Ｎ－（６－（３－クロロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（１７ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ、９％）。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．８０（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．２７（ｍ，３Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），２．９８（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ３５８．４［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０５４】

実施例１９８．Ｎ－（６－（シクロヘキシルメチル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１９８）の調製

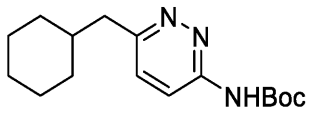
【化８２４】



【１０５５】

ステップ１：Ｎ－［６－（シクロヘキシルメチル）ピリダジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化８２５】

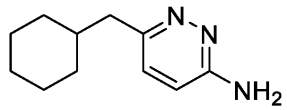


Ｎ－（６－クロロピリダジン－３－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．２００ｇ、０．８７０８ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジブロモパラジウム（ＩＩ）（０．０３６ｇ、０．０４３５４ｍｍｏｌ）を４０ｍＬ反応バイアル中で合わせ、テトラヒドロフラン（２．０ｍＬ）中に懸濁した。真空と窒素ガスのサイクルを３回繰り返すことによって、反応物を脱気した。クロロ（シクロヘキシルメチル）亜鉛末（テトラヒドロフラン中０．５Ｍ、５．２２ｍＬ、２．６１ｍｍｏｌ）をシリンジで慎重に加え、次いで、８０℃で１６時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出し、次いで、水（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。反応物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、Ｎ－［６－（シクロヘキシルメチル）ピリダジン－３－イル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを白色固体として得た（１７０ｍｇ、０．５８３ｍｍｏｌ、６７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　８．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　（ｓ，　１Ｈ），　２．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９２　－　１．５８　（ｍ，　６Ｈ），　１．５５　（ｓ，　９Ｈ），　１．１９　（ｍ，　３Ｈ），　１．０２　（ｍ，　３Ｈ）．

【１０５６】

ステップ２：６－（シクロヘキシルメチル）ピリダジン－３－アミンの調製

【化８２６】

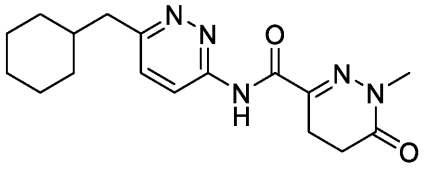


反応物をジクロロメタン（５．０ｍＬ）中に溶解し、０℃まで冷却した。２，２，２－トリフルオロ酢酸（０．４ｍＬ、０．５８３４ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、０℃で室温まで３時間かけて攪拌した。真空下で濃縮し、反応物を粗製物で次のステップに用いた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．４９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　５．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．７０　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．８　Ｈｚ，　８Ｈ），　１．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　４Ｈ），　１．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．０　Ｈｚ，　３Ｈ）．

【１０５７】

ステップ３：Ｎ－［６－（シクロヘキシルメチル）ピリダジン－３－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８２７】



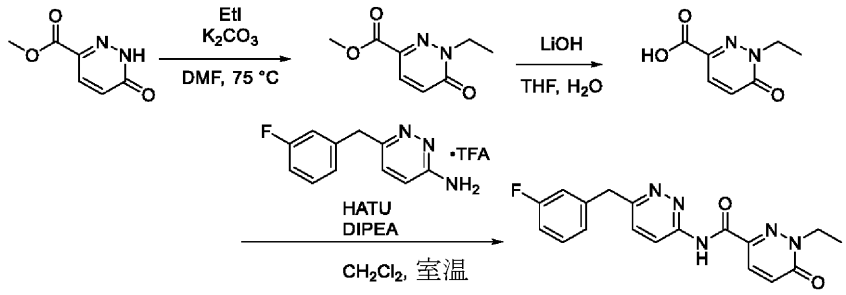
６－（シクロヘキシルメチル）ピリダジン－３－アミン（０．１１１ｇ、０．５８０３ｍ

ｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０９１ｇ、０．５８０３ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．１８６ｇ、０．５８０３ｍｍｏｌ）を２５ｍＬ丸底フラスコ中で合わせ、Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）中に溶解した。エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（１５０μＬ、０．８７０４ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間攪拌した。酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で３回洗浄し、次いで、ブライン（１０ｍＬ）で１回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、Ｎ－［６－（シクロヘキシルメチル）ピリダジン－３－イル］－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（２７ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ、１４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ８．５８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４８ （ｄ， Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．５３ （ｓ， ３Ｈ）， ２．９９ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．８９ （ｄ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．６３ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．６９ （ｄ， Ｊ ＝ １３．５ Ｈｚ， ８Ｈ）， １．２１ （ｄ， Ｊ ＝ ９．４ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３３０．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋

【１０５８】

実施例１９９．１－エチル－Ｎ－（６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１９９）の調製

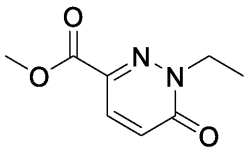
【化８２８】



【１０５９】

ステップ１：１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化８２９】



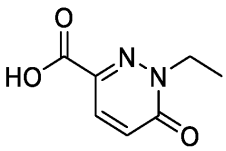
６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．５００ｇ、３．２４ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）中に溶解し、炭酸カリウム（０．６７１ｇ、４．８６ｍｍｏｌ）及びヨードエタン（３９０μＬ、４．８６ｍｍｏｌ）を加えた。７５℃で１６時間攪拌した。室温まで冷却し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈した。水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、次いで、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～５０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン

酸メチル（２１１ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、３６％）を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ７．８６ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９６ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．３３ （ｑ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．９８ （ｓ， ３Ｈ）， １．４３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ３Ｈ）．

【１０６０】

ステップ２：１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸の調製

【化８３０】

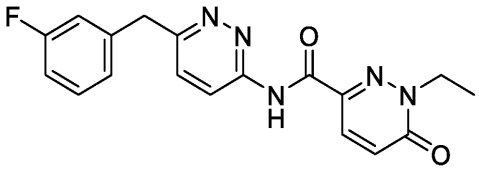


１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．２１１ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２．０ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）中に溶解した。水酸化リチウム水和物（０．１４４ｇ、３．４４ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間攪拌した。１０％塩酸溶液（６ｍＬ）で酸性化し、次いで、酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、濃縮して、１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（１０６ｍｇ、０．６３０ｍｍｏｌ、５５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ７．９３ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０４ （ｄ， Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．３２ （ｑ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．４６ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ３Ｈ）．

【１０６１】

ステップ３：１－エチル－Ｎ－｛６－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリダジン－３－イル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８３１】



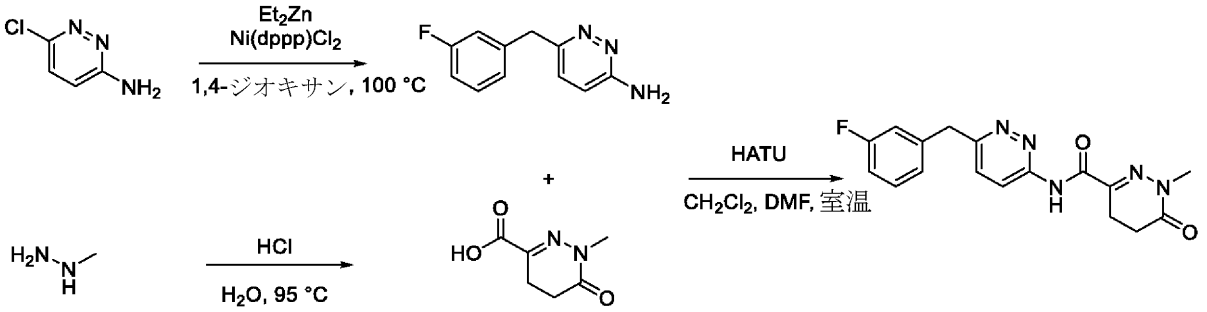
６－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリダジン－３－アミン；トリフルオロ酢酸（０．１００ｇ、０．３１５２ｍｍｏｌ）及び１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０５３ｇ、０．３１５２ｍｍｏｌ）を［ビス（ジメチルアミノ）メチリデン］（｛３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル｝）オキシダニウム；テトラフルオロボラヌイド（０．１０１ｇ、０．３１５２ｍｍｏｌ）と合わせた。塩化メチレン（２．０ｍＬ）中に溶解し、エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（１３６μＬ、０．７８７９ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１６時間攪拌した。反応物をカラムクロマトグラフィー（１２ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって直接精製して、１－エチル－Ｎ－｛６－［（３－フルオロフェニル）メチル］ピリダジン－３－イル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１８ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ、１６％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ８．５７ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０１ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．７，０．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４２ （ｄ， Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３９ －

７．２８（ｍ，１Ｈ），７．１４－６．９２（ｍ，４Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），１．４９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０６２】

実施例２００．Ｎ－（６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２００）の調製

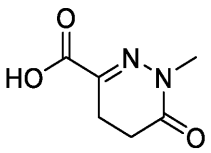
【化８３２】



【１０６３】

ステップ１：１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸の調製

【化８３３】

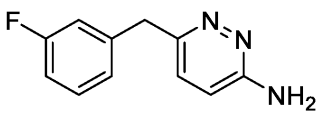


４０ｍＬ反応バイアル中で、２－オキソペンタン二酸（３．０ｇ、２０．５ｍｍｏｌ）を１５．０ｍＬの１０％塩酸中に溶解した。完全に溶解するまで撹拌した。メチルヒドラジン（１．０７ｍＬ、２０．５ｍｍｏｌ）を反応物に慎重に加え、次いで、９５℃で３時間撹拌した。室温まで冷却し、水（１５ｍＬ）で希釈した。ジクロロメタン（３０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸を白色固体として得た（１．４７ｇ、９．４１ｍｍｏｌ、４６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ３．４８（ｓ，３Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝８．６，２Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，２Ｈ）．

【１０６４】

ステップ２：６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－アミンの調製

【化８３４】



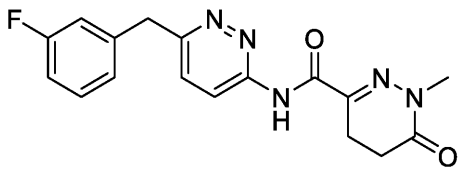
４０ｍＬ反応バイアル中で、［１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン］ジクロロニッケル（ＩＩ）（０．１６６ｇ、０．３０８０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）中に溶解し、窒素雰囲気にした。ジエチル亜鉛末（テトラヒドロフラン中１．０Ｍ、７．７０ｍＬ、７．７０ｍｍｏｌ）を慎重に加え、室温で１０分間撹拌した。１－（ブロモメチル）－３－フルオロベンゼン（１．１２ｍＬ、９．２４ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、１００℃で４時間撹拌した。２．０ｍＬのテトラヒドロフラン中の６－クロロピ

リダジン－３－アミン（０．２ｇ、１．５４ｍｍｏｌ）の溶液をシリンジにより加え、１００℃で２時間撹拌した。室温まで冷却し、メタノール（５ｍＬ）及び濃塩酸（２ｍＬ）でクエンチした。１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で塩基性化（ｐＨ約１０）し、次いで、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出し、次いで、ブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（１２ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－アミンを白色固体として得た（８６ｍｇ、０．４２３ｍｍｏｌ、２７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ７．２４ （ｄ， Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１８ － ６．８５ （ｍ， ４Ｈ）， ６．６９ （ｄ， Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．６４ （ｓ， ２Ｈ）， ４．２０ （ｓ， ２Ｈ）．

【１０６５】

ステップ３：Ｎ－（６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８３５】

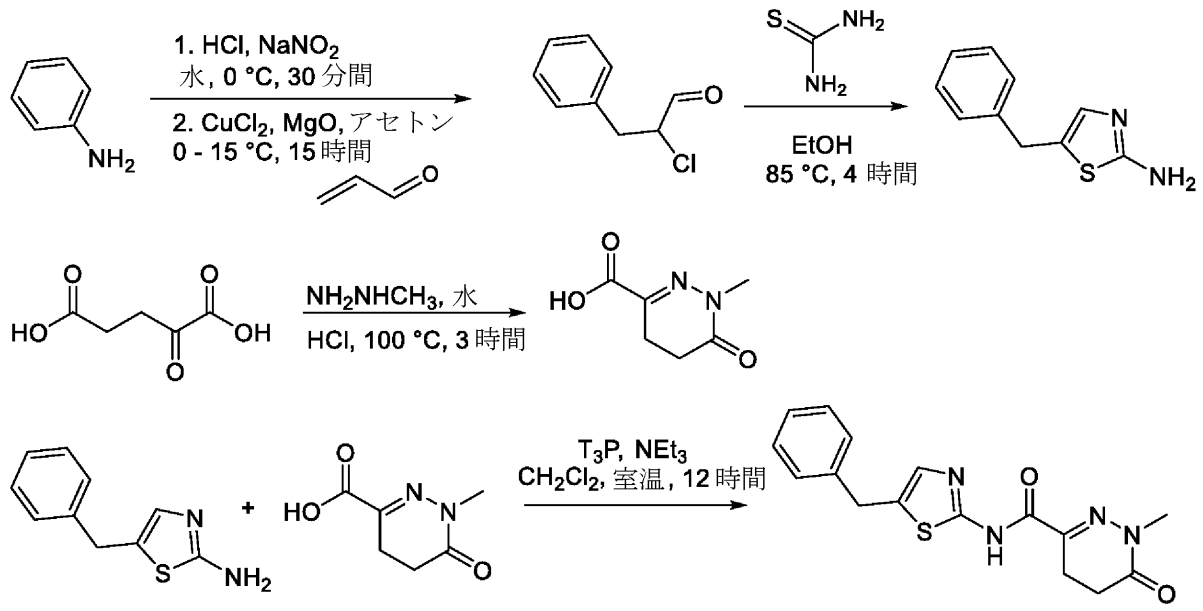


６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．０８６ｇ、０．４２３１ｍｍｏｌ）及び１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０６６ｇ、０．４２３１ｍｍｏｌ）を合わせ、２－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート（０．１３５ｇ、０．４２３１ｍｍｏｌ）を加えた。１．０ｍＬのジクロロメタンを加え、続いて、０．５０ｍＬのＮ，Ｎ’－ジメチルホルムアミドを加えた。反応物を室温で１６時間撹拌した。酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で３回洗浄し、ブライン（１０ｍＬ）で１回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（１２ｇのシリカゲルに通して０～５０％酢酸エチル／ジクロロメタンで溶出）によって精製して、Ｎ－（６－（３－フルオロベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（２２ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ、１５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ８．４３ （ｄ， Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３３ （ｄ， Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．１４ － ６．８７ （ｍ， ２Ｈ）， ４．３３ （ｓ， ２Ｈ）， ３．５１ （ｓ， ３Ｈ）， ２．９８ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．６２ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３４２．３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０６６】

実施例２０１．Ｎ－（５－ベンジルチアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２０１）の調製

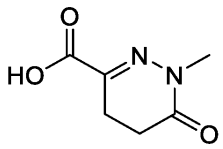
【化８３６】



【１０６７】

ステップ１：１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸の調製

【化８３７】

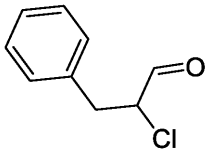


塩化水素水溶液（５０ｍＬ、１０％）中の２－オキソペンタン二酸（４．９９ｇ、３４．１ｍｍｏｌ）の溶液に、メチルヒドラジン（３．９３ｇ、３４．１ｍｍｏｌ、水中５０％）を滴下した。混合物を１００℃で３時間撹拌した。混合物をジクロロメタン（１０×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣をエタノール（２０ｍＬ）から再結晶させて、濾過して、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（２．５ｇ、１６．０ｍｍｏｌ、４７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ９．６３ （ｂｒ． ｓ， １Ｈ）， ３．４６ （ｓ， ３Ｈ）， ２．９８ － ２．８３ （ｍ， ２Ｈ）， ２．６７ － ２．５４ （ｍ， ２Ｈ）．

【１０６８】

ステップ２：２－クロロ－３－フェニル－プロパナールの調製

【化８３８】



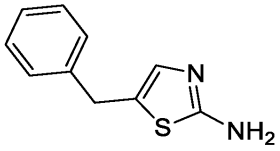
０℃の水（１５ｍＬ）中のアニリン（２．６１ｇ、２８ｍｍｏｌ）の混合物に、塩化水素（４ｍＬ、１２Ｍ）を加え、続いて、水（４ｍＬ）中の硝酸ナトリウム（２．１３ｇ、３０．８ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。添加後、混合物を０～１５℃で３０分間撹拌し、混合物を固形の炭酸水素ナトリウムで処理して、０℃でｐＨ＝６に調整した。別の三ツ口底中で、アセトン（１０ｍＬ）中の塩化銅（ＩＩ）（１．５１ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）、酸化マグネシウム（０．２８２ｇ、７．００ｍｍｏｌ）及びプロパ－２－エナール（１．５

７ｇ、２８．０ｍｍｏｌ）を撹拌した。上記溶液に、０℃の先の溶液を滴下した。添加後、混合物を１５℃までゆっくり温め、１５時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、２－クロロ－３－フェニル－プロパナール（５．０ｇ、粗製物）を黄色の油として得た。追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【１０６９】

ステップ３：５－ベンジルチアゾール－２－アミンの調製

【化８３９】

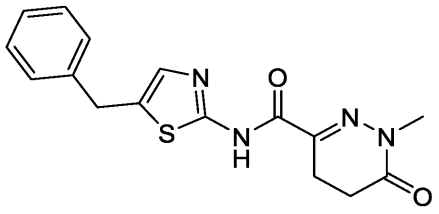


８５℃のエタノール（１００ｍＬ）中の２－クロロ－３－フェニル－プロパナール（４ｇ、７．１２ｍｍｏｌ）の混合物に、イソチオ尿素（２ｇ、２６．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８５℃で４時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、残渣を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４０ｇシリカ、０～２０％酢酸エチル／石油エーテル、３０分のグラジエント）によって精製して、５－ベンジルチアゾール－２－アミン（０．４ｇ、２．１０ｍｍｏｌ、３０％）を濃い赤色固体として得た。

【１０７０】

ステップ４：Ｎ－（５－ベンジルチアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８４０】

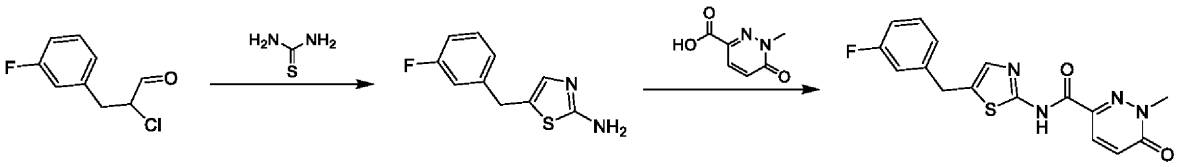


ジクロロメタン（１５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１５０ｇ、０．９６１ｍｍｏｌ）及び５－ベンジルチアゾール－２－アミン（０．３６５ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．２９１ｇ、２．８８ｍｍｏｌ）及び酢酸エチル中のプロピルホスホン酸無水物溶液（１．２２ｇ、１．９２ｍｍｏｌ、純度５０％）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を氷水（１０ｍＬ）中に注ぎ入れ、ジクロロメタン（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。粗製物質を分取ＨＰＬＣ（（Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕＭカラム；４５～６５％アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液、１２分のグラジエント）によって精製して、Ｎ－（５－ベンジルチアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１９０ｇ、０．５５８ｍｍｏｌ、５８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１１．８０　（ｂｒ．　ｓ，　１Ｈ），　７．３７－７．１３　（ｍ，　６Ｈ），　４．０９　（ｓ，　２Ｈ），　３．３１　（ｓ，　３Ｈ），　２．８５－２．７４　（ｍ，　２Ｈ），　２．５２－２．４９　（ｍ，２Ｈ）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　＝　９．９７　（ｂｒ．　ｓ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２７　－　７．２１　（ｍ，　３Ｈ），　７．１８　（ｓ，　１Ｈ），　４．１０　（ｓ，　２Ｈ），　３．４４　（ｓ，　３Ｈ），　３．００－２．８９　（ｍ，　２Ｈ），　２．６３－２．５１　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３２９．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０７１】

実施例２０２．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２０２）の調製

【化８４１】



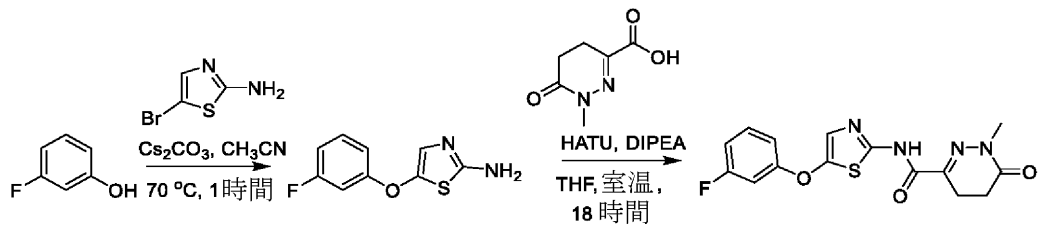
【１０７２】

化合物２０２は、化合物２０１の調製について報告される合成手順に従って合成した。Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０３３ｇ、０．０９４ｍｍｏｌ、１０％）が黄色固体として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　１１．１９　（ｂｒ．　ｓ，　１Ｈ），　７．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　－　７．３３　（ｍ，　２Ｈ），　７．１７　－　７．１１　（ｍ，　２Ｈ），　７．１０　－　７．０２　（ｍ，　２Ｈ），　４．１５　（ｓ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４５．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０７３】

実施例２０３．Ｎ－（５－（３－フルオロフェノキシ）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２０３）の調製

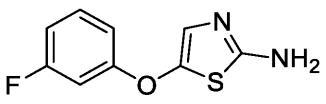
【化８４２】



【１０７４】

ステップ１：５－（３－フルオロフェノキシ）チアゾール－２－アミンの調製

【化８４３】

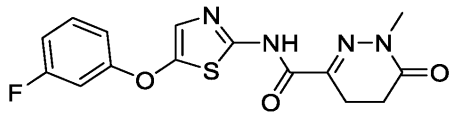


７０℃のアセトニトリル（２ｍＬ）中の５－ブロモチアゾール－２－アミン（０．１００ｇ、０．５６２ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（０．２７５ｇ、０．８４３ｍｍｏｌ）の混合物に、アセトニトリル（１ｍＬ）中の３－フルオロフェノール（０．０８２ｇ、０．７３１ｍｍｏｌ）の溶液に滴下した。次いで、反応物を７０℃で１時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、水（３０ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、５－（３－フルオロフェノキシ）チアゾール－２－アミン（０．１００ｇ、粗製物）を褐色の油として得、これを次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２１１．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０７５】

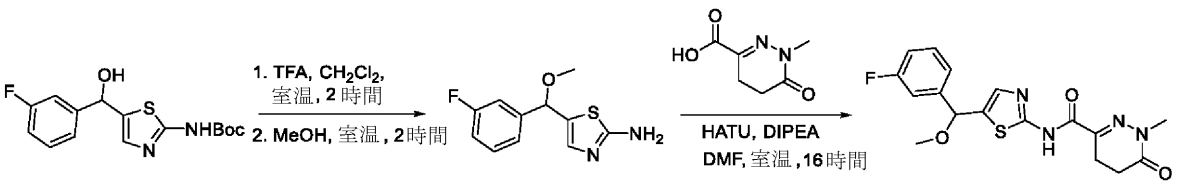
ステップ２：Ｎ－（５－（３－フルオロフェノキシ）チアゾール－２－イル）－１－メチ

ル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化８４４】

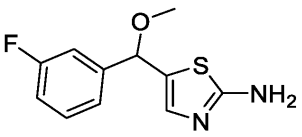


室温のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）中の５－（３－フルオロフェノキシ）チアゾール－２－アミン（０．０９０ｇ、０．４２８ｍｍｏｌ）及び１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０６７ｇ、０．４２８ｍｍｏｌ）の混合物に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．１９５ｇ、０．５１４ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（０．１１０ｇ、０．８５６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１６時間撹拌し、別のバッチ（９０ｍｇ）と合わせた。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロフェノキシ）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３カルボキサミド（２０．１ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ、１２％、）を薄黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　１２．１０　（ｓ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１５．０，　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３９　（ｓ，　１Ｈ），　７．０９－６．９３　（ｍ，　３Ｈ），　３．３７　（ｓ，　３Ｈ），　２．８４　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２　Ｈ），　２．５９－２．５７　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：３４９．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０７６】
実施例２０４．Ｎ－（５－（（３－フルオロフェニル）（メトキシ）メチル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２０４）の調製
【化８４５】



【１０７７】
ステップ１：５－（（３－フルオロフェニル）（メトキシ）メチル）チアゾール－２－アミンの調製
【化８４６】



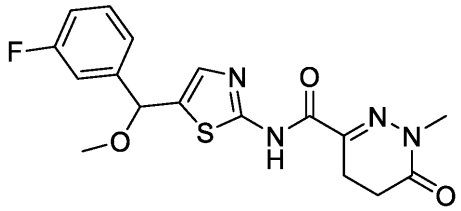
ジクロロメタン（２ｍＬ）中の５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．２００ｇ、０．６２ｍｍｏｌ

）及びトリフルオロ酢酸（２ｍＬ）の混合物を室温で１時間撹拌した。メタノール（２ｍＬ）を加え、反応物を室温で更に１時間撹拌し続けた。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル（６０ｍＬ）中に溶解した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（６０ｍＬ）及びブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、５－（（３－フルオロフェニル）（メトキシ）メチル）チアゾール－２－アミン（０．１２０ｇ、０．５０ｍｍｏｌ、８１％、）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２３９．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０７８】

ステップ２：Ｎ－（５－（（３－フルオロフェニル）（メトキシ）メチル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８４７】

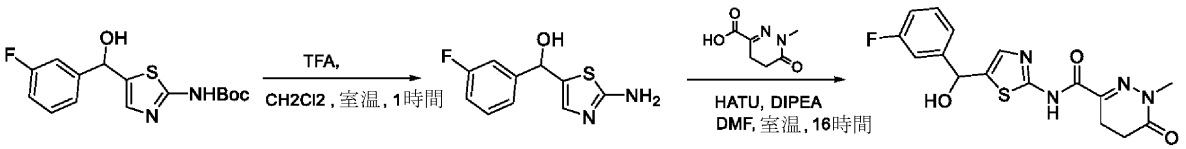


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の５－（（３－フルオロフェニル）（メトキシ）メチル）チアゾール－２－アミン（０．１１０ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１０８ｇ、０．６９ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２９７ｇ、２．３０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．２６２ｇ、０．６９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌し、５０℃まで更に１６時間加熱した。反応混合物を水（６０ｍＬ）中に注ぎ入れ、酢酸エチル（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機物をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、Ｎ－（５－（（３－フルオロフェニル）（メトキシ）メチル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０８５ｇ、０．２３ｍｍｏｌ、４９％、）を白色固体として得た。１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６） δ １２．０１ （ｓ，１Ｈ），７．５０ － ７．３８ （ｍ，２Ｈ），７．２８ － ７．１０ （ｍ，３Ｈ），５．６７ （ｓ，１Ｈ），３．３２ （ｓ，３Ｈ），３．２９ （ｓ，３Ｈ），２．８９ － ２．７７ （ｍ，２Ｈ），２．５３ － ２．４７ （ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３７７．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

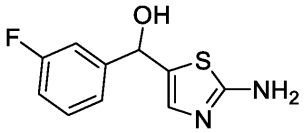
【１０７９】

実施例２０５．Ｎ－（５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２０５）の調製

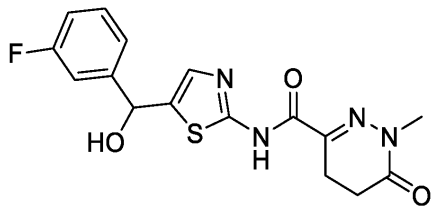
【化８４８】



【１０８０】
ステップ１：（２－アミノチアゾール－５－イル）（３－フルオロフェニル）メタノールの調製
【化８４９】

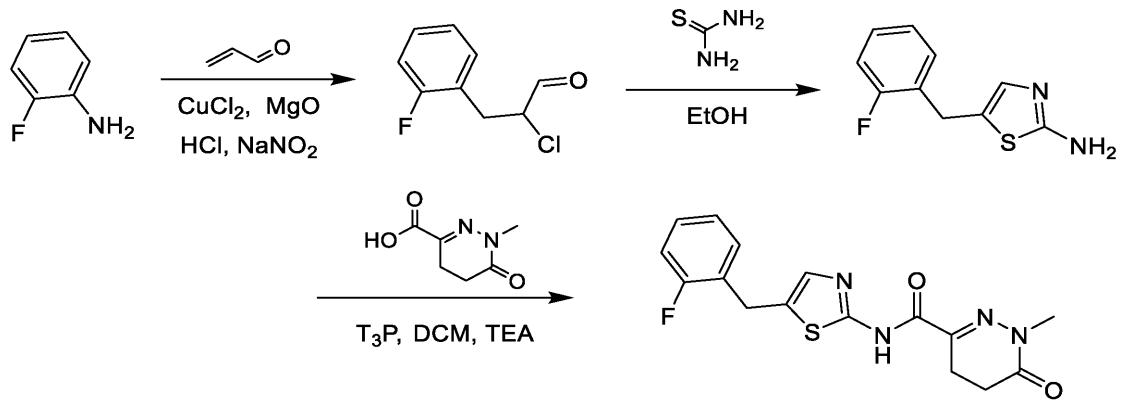


ジクロロメタン（３ｍＬ）中の５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．３００ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）及びトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）の混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（６０ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（２－アミノチアゾール－５－イル）（３－フルオロフェニル）メタノール（０．２０７ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１００％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１０８１】
ステップ２：Ｎ－（５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化８５０】

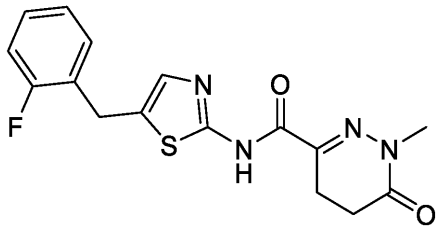


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の（２－アミノチアゾール－５－イル）（３－フルオロフェニル）メタノール（０．２０７ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（１４５ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３６１ｇ、２．７９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３８９ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水（６０ｍＬ）中に注ぎ入れ、酢酸エチル（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機物をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（４０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－$ｄ_6$）δ １１．９３（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｔｄ，Ｊ＝８．１，６．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．１９（ｍ，３Ｈ），７．１５－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．９９（ｄ，Ｊ＝３．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），２．８９－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．５３－２．４８（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０８２】
実施例２０６．Ｎ－（５－（２－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２０６）の調製
【化８５１】



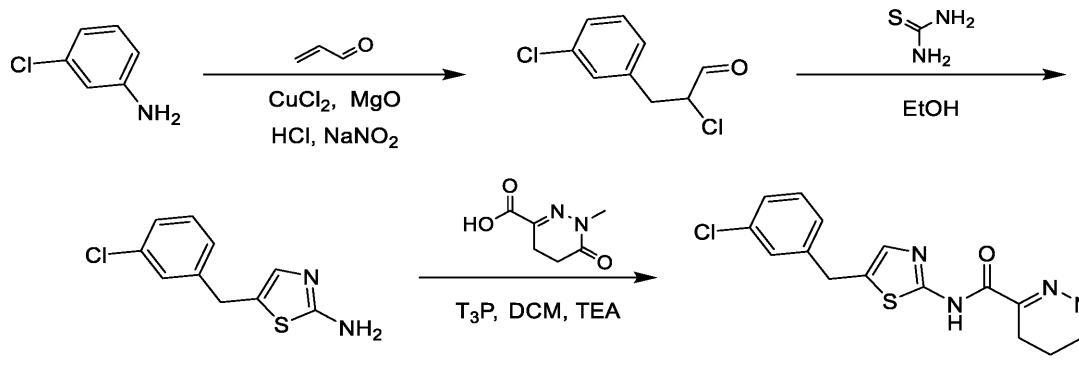
【１０８３】
ステップ１：Ｎ－（５－（２－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化８５２】



Ｎ－（５－（２－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドは、化合物２０１の調製について報告される合成手順に従って合成した。化合物Ｎ－（５－（２－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１７７ｇ、０．５０５ｍｍｏｌ、６１％）が淡黄色の固体として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　１０．１２　（ｂｒ．　ｓ，　１Ｈ），　７．２７　－　７．１９　（ｍ，　３Ｈ），　７．１２　－　７．０２　（ｍ，　２Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．４３　（ｓ，　３Ｈ），　２．９７　（ｔ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５９　（ｔ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４７．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０８４】
実施例２０７．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２０７）の調製

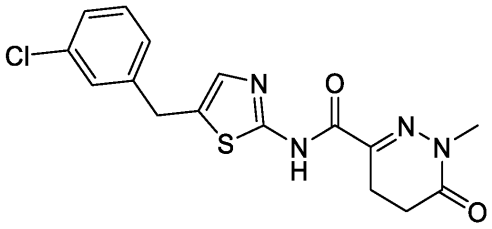
【化８５３】



【１０８５】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８５４】

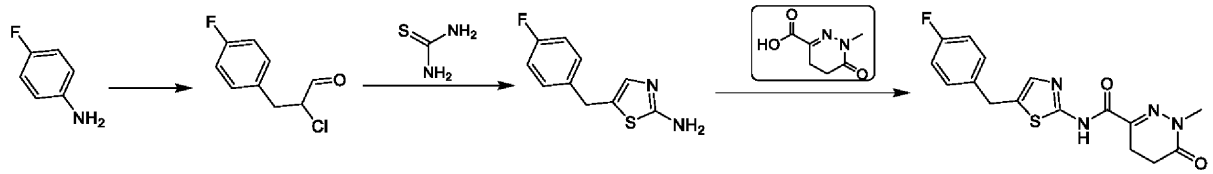


Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドは、化合物２０１の調製について報告される合成手順に従って合成した。化合物Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．２３１ｇ、０．６３１ｍｍｏｌ、６６％）が黄色固体として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）　δ　１１．８７　（ｂｒ．　ｓ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．３１　（ｍ，　３Ｈ），　７．３０　－　７．２１　（ｍ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．３３　（ｓ，　３Ｈ），　２．８５　－　２．７５　（ｍ，　２Ｈ），　２．５１　（ｓ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６３．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０８６】

実施例２０８．Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２０８）の調製

【化８５５】



【１０８７】

ステップ１：Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

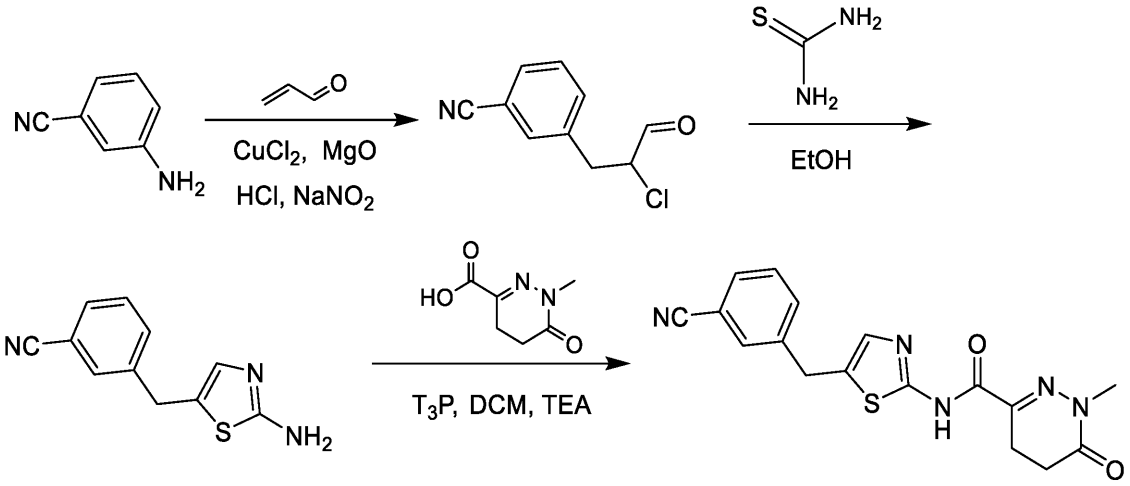
Ｎ－（５－（４－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドは、化合物２０１の調製について報告される合成手順に従って合成した。化合物Ｎ－（５－（４－フルオロベン

ジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１１３ｇ、０．３２２ｍｍｏｌ、３３％）が黄色固体として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　１０．１０　（ｂｒ．　ｓ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　７．０２　－　６．９８　（ｍ，　２Ｈ），　４．０７　（ｓ，　２Ｈ），　３．４３　（ｓ，　３Ｈ），　３．０１　－　２．９２　（ｍ，　２Ｈ），　２．６６　－　２．５４　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４７．０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０８８】

実施例２０９．Ｎ－（５－（３－シアノベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２０９）の調製

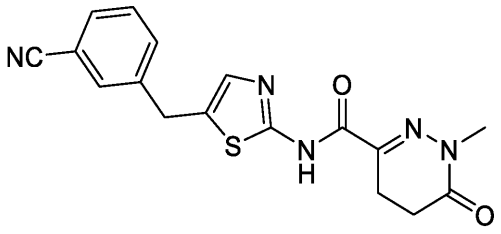
【化８５６】



【１０８９】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－シアノベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８５７】

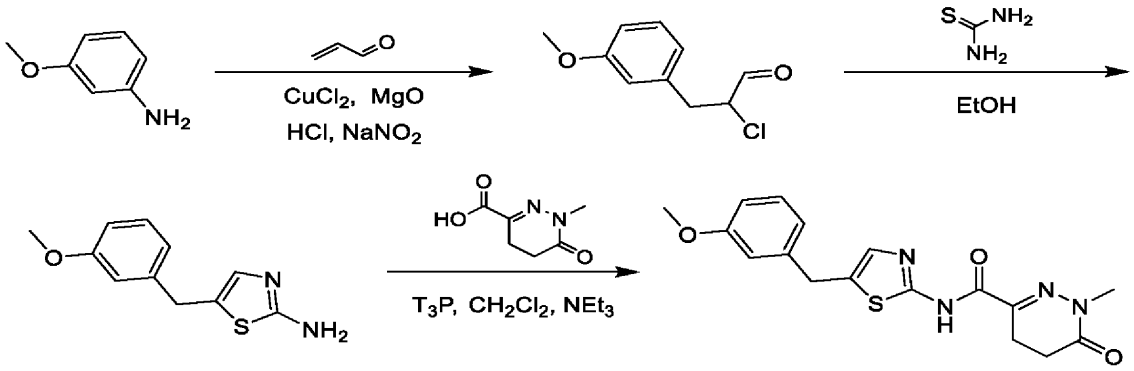


Ｎ－（５－（３－シアノベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドは、化合物２０１の調製について報告される合成手順に従って合成した。化合物Ｎ－（５－（３－シアノベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．２０６ｇ、０．５６３ｍｍｏｌ、７３％）が白色固体として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　１０．０５　（ｂｒ．　ｓ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．５２　（ｍ，　２Ｈ），　７．５２　－　７．４８　（ｍ，　１Ｈ），　７．４６　－　７．４０　（ｍ，　１Ｈ），　７．２２　（ｓ，　１Ｈ），　４．１５　（ｓ，　２Ｈ），　３．４５　（ｓ，　３Ｈ），　２．９７　（ｔ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．６０　（ｔ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５４．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０９０】

実施例２１０．Ｎ－（５－（３－メトキシベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２１０）の調製

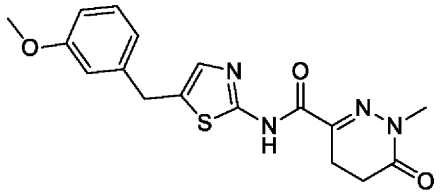
【化８５８】



【１０９１】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－メトキシベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８５９】

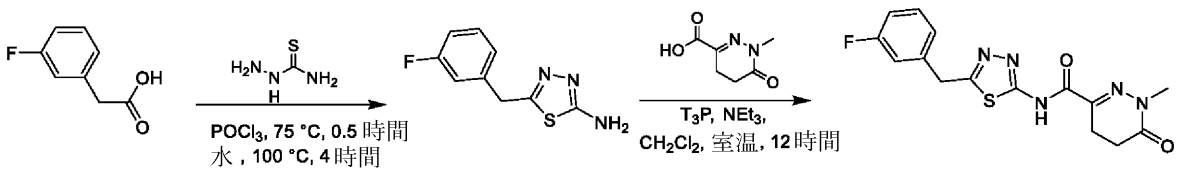


化合物Ｎ－（５－（３－メトキシベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドは、化合物２０１の調製について報告される合成手順に従って合成した。Ｎ－（５－（３－メトキシベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１６２ｇ、０．４５２ｍｍｏｌ、５４％）が黄色固体として得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ １０．０６ （ｂｒ．ｓ，１Ｈ），７．２６ － ７．１８ （ｍ，２Ｈ），６．８５ （ｄ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．８２ － ６．７５ （ｍ，２Ｈ），４．０８ （ｓ，２Ｈ），３．７９ （ｓ，３Ｈ），３．４４ （ｓ，３Ｈ），２．９７ （ｔ，Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ，２Ｈ），２．５９ （ｔ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５９．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０９２】

実施例２１１．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２１１）の調製

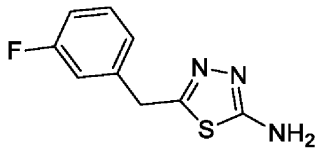
【化８６０】



【１０９３】

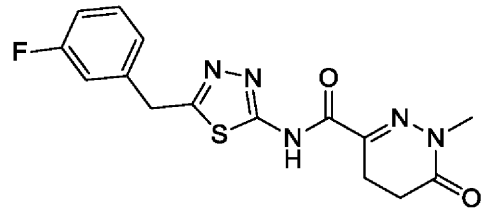
ステップ１：５－［（３－フルオロフェニル）メチル］－１，３，４－チアジアゾール－

２－アミンの調製
【化８６１】



オキシ塩化リン（Ｖ）（３ｍＬ）中の２－（３－フルオロフェニル）酢酸（２．００ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）及びアミノチオ尿素（１．１８ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）の混合物を撹拌し、７５℃まで０．５時間撹拌及び加熱した。混合物を１５℃まで冷却し、水（１０ｍＬ）を滴下した。次いで、混合物を１００℃で４時間撹拌した。次いで、反応物を１５℃まで冷却し、５０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ＝８に塩基性化した。沈殿物を濾過し、ケーキを真空下で乾燥させて、５－［（３－フルオロフェニル）メチル］－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン（２．０ｇ、７．４６ｍｍｏｌ、５７％）を白色固体として得た。固体を次のステップに直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　７．４３　－　７．３２　（ｍ，　１Ｈ），　７．２１　－　７．０２　（ｍ，　５Ｈ），　４．１９　（ｓ，　２Ｈ）．

【１０９４】
ステップ２：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化８６２】

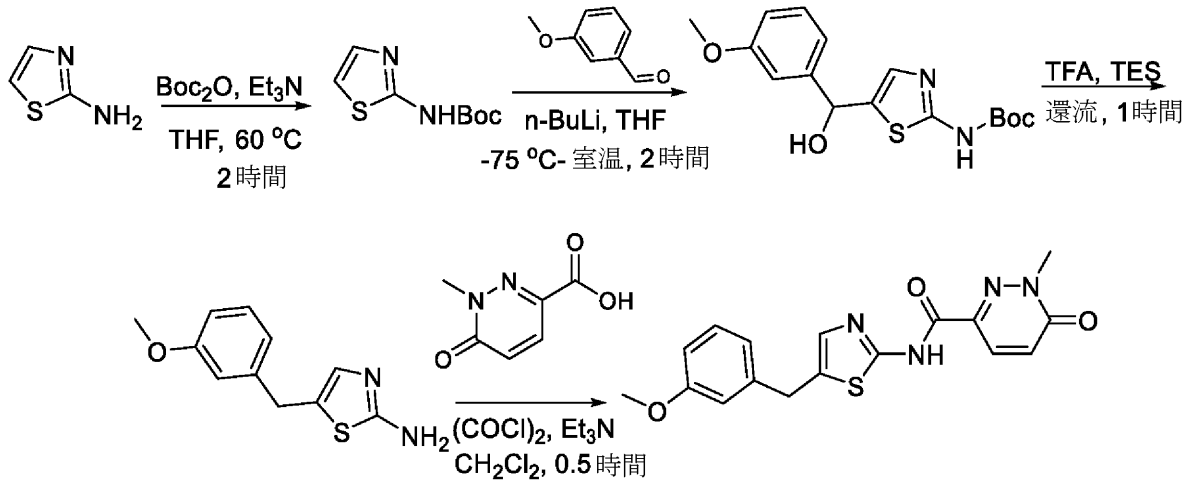


２５℃のジクロロメタン（１５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１５ｇ、０．９６１ｍｍｏｌ）及び５－［（３－フルオロフェニル）メチル］－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン（０．２０１ｇ、０．９６１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．１９４ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）及び酢酸エチル中プロピルホスホン酸無水物（０．９１７ｇ、１．４４ｍｍｏｌ、純度５０％）を順に加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応物を氷水（１０ｍＬ）中に注ぎ入れ、ジクロロメタン（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕＭカラム；１５～４５％アセトニトリル／１０ｍＭ炭酸水素アンモニウム水溶液、１２分のグラジエント）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．２４０ｇ、０．６７６ｍｍｏｌ、７０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　１０．５５　（ｂｒ．　ｓ，　１Ｈ），　７．３１　（ｄｔ，　Ｊ　＝　６．１，　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０５　－　６．９５　（ｍ，　２Ｈ），　４．３６　（ｓ，　２Ｈ），　３．４３　（ｓ，　３Ｈ），　２．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．６６　－　２．５７　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４８．０　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０９５】
実施例２１２．Ｎ－（５－（３－メトキシベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチ

ル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２１２）の調製

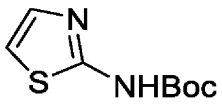
【化８６３】



【１０９６】

ステップ１：チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化８６４】

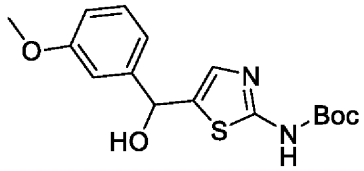


二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（６．５４ｇ、３０．０ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中のチアゾール－２－アミン（３．０ｇ、３０．０ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（６．０７ｇ、６０．０ｍｍｏｌ）の混合物にゆっくり加えた。混合物を６０℃まで加熱し、２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗製残渣を石油エーテル／酢酸エチル＝５０：１の混合物に加え、混合物を２時間撹拌した。濾過して、粗製物チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．４ｇ、粗製物）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０１．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０９７】

ステップ２：５－（ヒドロキシ（３－メトキシフェニル）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化８６５】



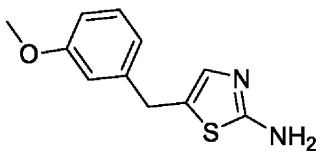
－７０℃のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中のチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２ｇ、６．０ｍｍｏｌ）の溶液をｎ－ブチルリチウム（５．３ｍＬ、１３．２ｍｍｏｌ）でゆっくり処理した。反応物を－７０℃で２時間撹拌した後、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の３－メトキシベンズアルデヒド（１．２２ｇ、９．０ｍｍｏｌ）の溶液を反応混合物にゆっくり加えた。水を加えて、反応物をクエンチした。揮発性物質を減圧下で除去した。水層をジクロロメタン（１００ｍＬ）で抽出し、次いで、有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、５－（ヒドロキシ（３－メトキシフェニル）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２２ｇ、６１％）を黄色固体として得た。Ｌ

ＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３３７．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０９８】

ステップ３：５－（３－メトキシベンジル）チアゾール－２－アミンの調製

【化８６６】

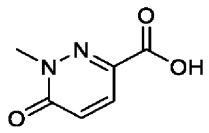


トリフルオロ酢酸（１０．０ｍＬ）中の５－（ヒドロキシ（３－メトキシフェニル）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）の溶液を、トリエチルシラン（１．６６ｇ、１４．２８ｍｍｏｌ）で処理し、９０℃まで１時間加熱した。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去し、粗製残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）中に溶解した。有機層を炭酸水素ナトリウム（５０ｍＬ）、ブライン（５０ｍＬ×１）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、５－（３－メトキシベンジル）チアゾール－２－アミン（０．７００ｇ、３．１８ｍｍｏｌ、８９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２２１．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１０９９】

ステップ４：１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸の調製

【化８６７】

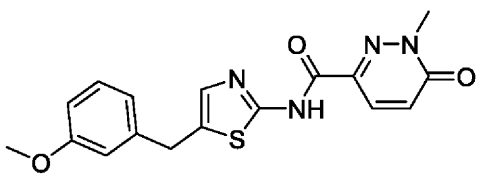


水（１．５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．１５ｇ、０．８９２ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（０．０７１ｇ、１．７９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃まで加熱し、１時間撹拌した。溶液を１Ｎ塩化水素でｐＨ値１～３に酸性化し、次いで、全ての揮発性物質を除去して、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、粗製物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １５５．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１００】

ステップ５：Ｎ－（５－（３－メトキシベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８６８】



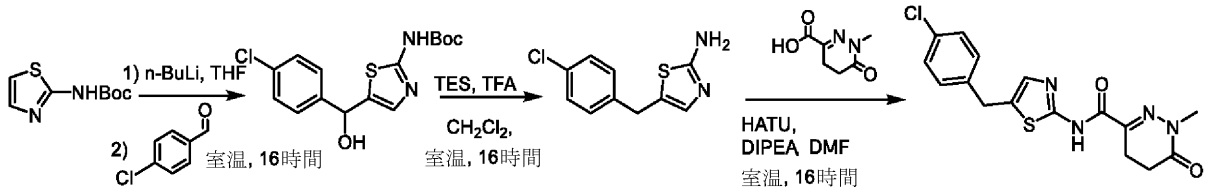
２０℃のジクロロメタン（２ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化オキサリル（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を２０℃で０．５時間撹拌し、真空下で濃縮した。粗製固体をジクロロメタン（４．０ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（５．０ｍＬ）中の

５－（３－メトキシベンジル）チアゾール－２－アミン（０．１８６ｇ、０．８４４ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．２５６ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）の混合物に滴下した。反応物を０℃で２０分間撹拌し、真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－メトキシベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．０６９２ｇ、０．１９５ｍｍｏｌ、３０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１２．２８　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９－７．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　（ｓ，　１Ｈ），　７．２４－７．２６　（ｔ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０４－７．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８０－６．８６　（ｍ，　３Ｈ），　４．０９　（ｓ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．７４５　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５７．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１０１】

実施例２１３．Ｎ－（５－（４－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２１３）の調製

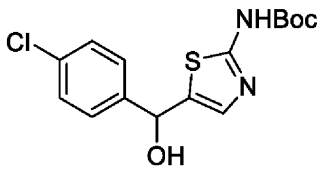
【化８６９】



【１１０２】

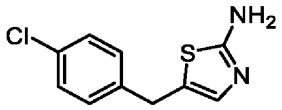
ステップ１：５－（（４－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化８７０】



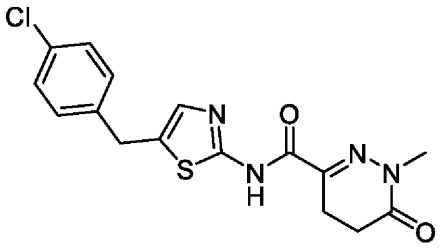
－７８℃のテトラヒドロフラン（４０ｍＬ）中のチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．００ｇ、５．００ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（４．４ｍＬ、１１ｍｍｏｌ、ヘキサン中２．５Ｍ）を窒素下で滴下した。反応物を－７８℃で１時間撹拌し、テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の４－クロロベンズアルデヒド（０．６６ｇ、４．７５ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃で滴下した。次いで、反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、室温まで１６時間温めた。反応物を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇシリカゲル、酢酸エチル／石油エーテルを４０％～５０％で用いて溶出）によって精製して、５－（（４－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．６ｇ、１．７６ｍｍｏｌ、３５％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４１．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１０３】
ステップ２：５－（４－クロロベンジル）チアゾール－２－アミンの調製
【化８７１】



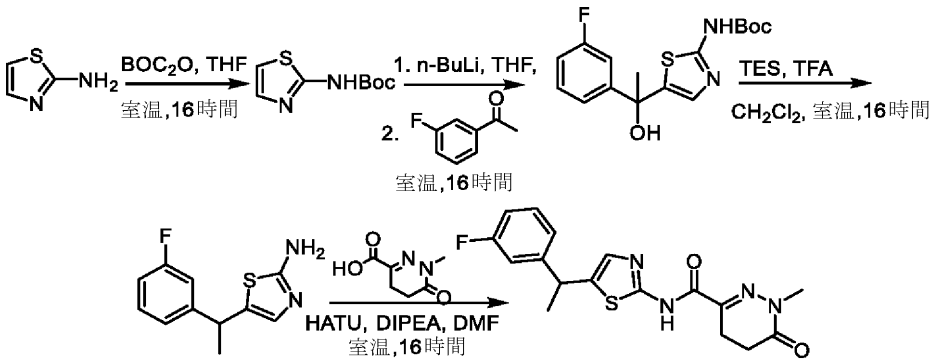
室温のジクロロメタン（２０ｍＬ）中の５－（（４－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５５ｇ、１．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルシラン（２ｍＬ、１２．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃まで冷却し、次いで、トリフルオロ酢酸（１．６５ｍＬ、２１．８ｍｍｏｌ）を滴下した。添加後、反応物を室温で１６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（１０ｍＬ）で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、ジクロロメタン（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をＣｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈ（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇシリカゲル、メタノール：ジクロロメタン＝１：１５で溶出）によって精製して、５－（４－クロロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．１７ｇ、０．７６ｍｍｏｌ、４７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１０４】
ステップ３：Ｎ－（５－（４－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化８７２】

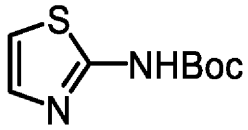


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１１０ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２２ｍＬ、１．３３ｍｍｏｌ）の溶液を室温で３０分間撹拌した。次いで、５－（４－クロロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．１５ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチル／水（２０ｍＬ／２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、Ｎ－（５－（４－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１４０ｇ、０．３８ｍｍｏｌ、５７．８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ７．２５－７．３５（ｍ，４Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．４６（ｓ，３Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６３．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

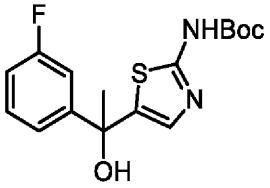
【１１０５】
実施例２１４．Ｎ－（５－（１－（３－フルオロフェニル）エチル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２１４）の調製
【化８７３】



【１１０６】
ステップ１：チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製
【化８７４】

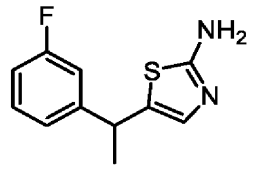


室温のテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中のチアゾール－２－アミン（１０．０ｇ、１００ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２６．２ｇ、１２０ｍｍｏｌ）の溶液をゆっくり加えた。添加後、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応物を濃縮し、得られた残渣を１００ｍＬ／２ｍＬの石油エーテル／酢酸エチルの混合溶液中に分散させ、濾過し、真空下で乾燥させて、チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８ｇ、９０ｍｍｏｌ、９０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$）： δ １１．４１ （ｓ， １Ｈ），７．３５ （ｄ，Ｊ ＝ ３．５ Ｈｚ， １Ｈ），７．１４ （ｄ，Ｊ ＝ ４ Ｈｚ， １Ｈ），１．４８ （ｓ， ９Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １４５．０ ［Ｍ－５５］$^{+}$．追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。
【１１０７】
ステップ２：５－（１－（３－フルオロフェニル）－１－ヒドロキシエチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製
【化８７５】

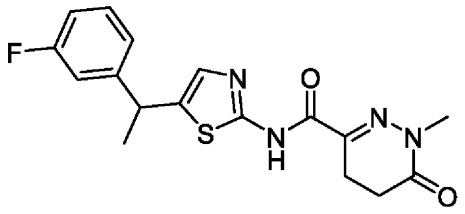


化合物２１３の合成と同じ手順を使用した。化合物５－（１－（３－フルオロフェニル）－１－ヒドロキシエチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．９ｇ、２．６６ｍｍｏｌ、５３％）が黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３３９．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【１１０８】
ステップ３：５－（１－（３－フルオロフェニル）エチル）チアゾール－２－アミンの調製
【化８７６】

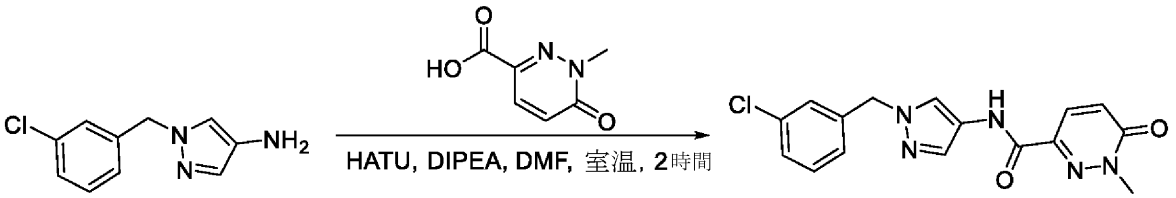


５－（１－（３－フルオロフェニル）－１－ヒドロキシエチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．４ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を使用して、化合物２１３の５－（４－クロロベンジル）チアゾール－２－アミンの合成と同じ手順を使用した。化合物５－（１－（３－フルオロフェニル）エチル）チアゾール－２－アミン（０．１５ｇ、０．６７ｍｍｏｌ、５７％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。
【１１０９】
ステップ４：Ｎ－（５－（１－（３－フルオロフェニル）エチル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化８７７】



５－（１－（３－フルオロフェニル）エチル）チアゾール－２－アミン（０．１３ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を使用して、化合物２１３のＮ－（５－（４－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの合成と同じ手順を使用した。化合物Ｎ－（５－（１－（３－フルオロフェニル）エチル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１３１ｇ、０．３６ｍｍｏｌ、６２％）が白色固体として得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９８（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｓ，３Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝９ Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｔ，Ｊ＝９ Ｈｚ，２Ｈ），１．７１（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６１．１［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１１１０】
実施例２１５．Ｎ－（１－（３－クロロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２１５）の調製

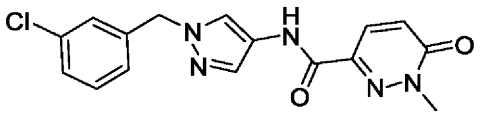
【化８７８】



【１１１１】

ステップ１：Ｎ－（１－（３－クロロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８７９】

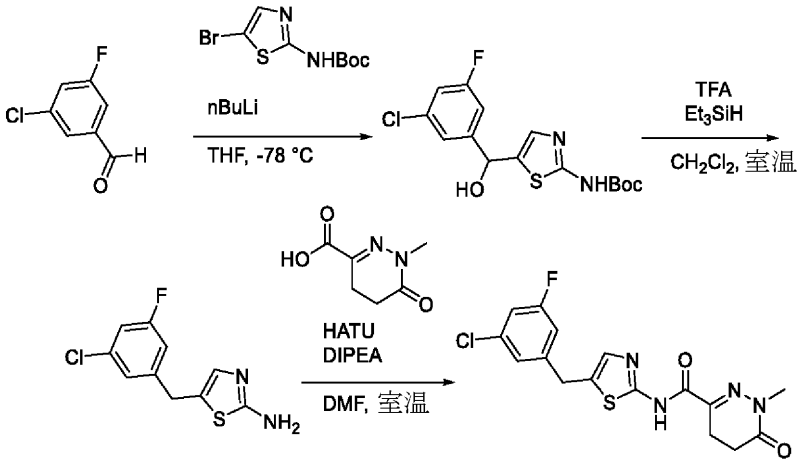


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．００ｍＬ）中の１－（３－クロロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（０．０９０ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０８０ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．１９８ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１６８ｇ、１．３１ｍｍｏｌ）を加えた。添加後、反応混合物を室温で２時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ Ｓｕｎｆｉｒｅ ｐｒｅｐ Ｃ１８ １０μｍ ＯＢＤ １９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分ｎ）を介して精製して、Ｎ－（１－（３－クロロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０４０ｇ、０．１２ｍｍｏｌ、２６．８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １０．６０ （ｓ， １Ｈ），８．１９ （ｓ， １Ｈ），７．９１ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．７２ （ｓ， １Ｈ），７．３８ （ｄ， Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ， ２Ｈ），７．２８ （ｓ， １Ｈ），７．２０ （ｄ， Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．０５ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ），５．３４ （ｓ， ２Ｈ），３．７８ （ｓ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３４４．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１１１２】

実施例２１６．Ｎ－（５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２１６）の調製

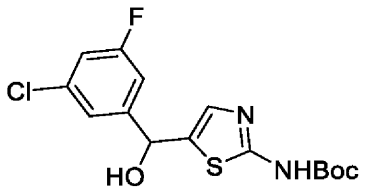
【化８８０】



【１１１３】

ステップ１：（５－（（３－クロロ－５－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化８８１】

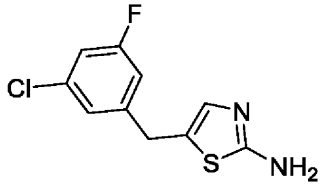


（５－ブロモチアゾール－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５ｇ、２．４９ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１２．４ｍＬ）中に溶解し、－７８℃まで冷却した。ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中１．６Ｍ、１．５９ｍＬ、３．９８ｍｍｏｌ）を慎重に加え、１０分間攪拌し、続いて、３－クロロ－５－フルオロベンズアルデヒド（４２４μＬ、３．４８ｍｍｏｌ）を加えた。飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、次いで、真空下で濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（４０ｇのシリカゲルに通して０～５０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、ｔ（５－（（３－クロロ－５－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルをオレンジ色の油として得た（１３８ｍｇ、０．３８４ｍｍｏｌ、１５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ７．２５ － ６．９５ （ｍ， ４Ｈ）， ５．９９ （ｓ， １Ｈ）， １．５４ （ｓ， ９Ｈ）．

【１１１４】

ステップ２：５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミンの調製

【化８８２】



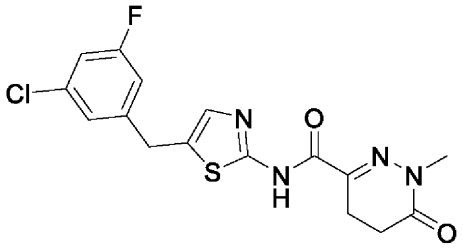
（５－（（３－クロロ－５－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．１３８ｇ、０．３８４５ｍｍｏｌ）を塩化

メチレン（１．９２ｍＬ）中に溶解し、トリエチルシラン（３０６μＬ、１．９２ｍｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロ酢酸（２３５μＬ、３．０７ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１６時間撹拌した。濃縮して、溶媒を除去した。酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）、で洗浄し、次いで、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。物質を粗製物で次のステップに用いた。

【１１１５】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドカルボキサミドの調製

【化８８３】

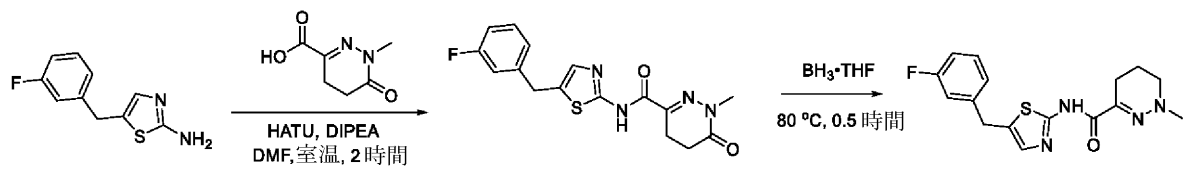


５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．０９３ｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）及び１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０６０ｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）を２５ｍＬ丸底フラスコ中で合わせ、２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート（０．１２３ｇ、０．３８３１ｍｍｏｌ）を加えた。Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（１．９１ｍＬ）中に溶解し、Ｎ－Ｎ－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１００μＬ、０．５７４６ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１６時間撹拌した。酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、ブライン（１０ｍＬ）で３回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、Ｎ－（５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドカルボキサミドを淡黄色の固体として得た（２９ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ、２０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．２４（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ），２．９９（ｔ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，２Ｈ），２．６１（ｔ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３８１．４［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１１６】

実施例２１７．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２１７）の調製

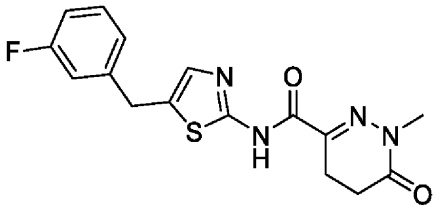
【化８８４】



【１１１７】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８８５】

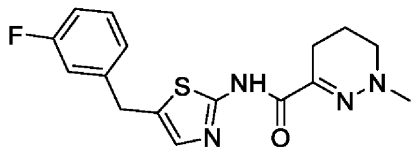


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．００ｍＬ）中の５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．２０８ｇ、１．００ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１７２ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．４１８ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３８７ｇ、３．００ｍｍｏｌ）を加えた。添加後、反応混合物を室温で２時間攪拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ ｐｒｅｐ Ｃ１８ １０μｍ ＯＢＤ １９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）を介して精製して、（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．２４０ｇ、０．６９ｍｍｏｌ、６９．４％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４７．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１１８】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８８６】



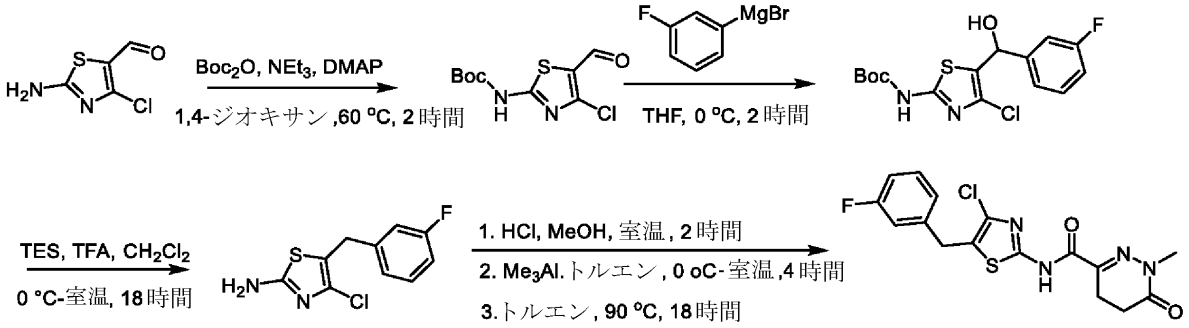
テトラヒドロフラン（１０．０ｍＬ）中の（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１４０ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、ボラン－テトラヒドロフラン（４．００ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ、１Ｍ）を加えた。混合物を８０℃で０．５時間攪拌した。０℃まで冷却したら、混合物をメタノール（１０．０ｍＬ）でクエンチし、１Ｎ塩化水素水溶液でｐＨ２に調整した。得られた混合物を８０℃で３０分間攪拌した。濃縮したら、残渣を酢酸エチル（５０ｍＬ）中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ ｐｒｅｐ Ｃ１８ １０μｍ ＯＢＤ １９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０７０ｇ、０．２１ｍｍｏｌ、５２．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ １０．７９（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｔｄ，Ｊ＝８．０，６．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１７－６．９９（ｍ，３Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．１８－

２．９６（ｍ，５Ｈ），２．２６（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．７０（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１１９】

実施例２１８．Ｎ－（４－クロロ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２１８）の調製

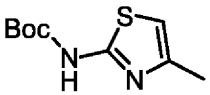
【化８８７】



【１１２０】

ステップ１：４－クロロ－５－ホルミルチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化８８８】

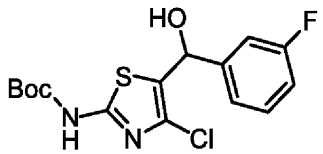


無水１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の２－アミノ－４－クロロチアゾール－５－カルバルデヒド（１．００ｇ、６．１７ｍｍｏｌ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．６ｇ、７．４０ｍｍｏｌ）及び４－（ジメチルアミノ）ピリジン（０．０７６ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の溶液を６０℃で２時間撹拌した。濃縮したら、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）によって精製した。化合物４－クロロ－５－ホルミルチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３０ｇ、４．９６ｍｍｏｌ、８０．４％）が褐色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６３．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１２１】

ステップ２：４－クロロ－５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化８８９】



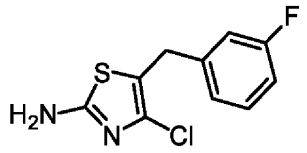
テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の４－クロロ－５－ホルミルチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１２ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、３－フルオロフェニル）マグネシウムブロミド溶液（８．５５ｍＬ、８．５５ｍｍｏｌ、テトラヒドロフラン中１Ｍ）を滴下した。混合物を０℃で１時間撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝４

／１）によって精製して、４－クロロ－５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０１ｇ、２．８２ｍｍｏｌ、６６．１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５９．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１２２】

ステップ３：４－クロロ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミンの調製

【化８９０】

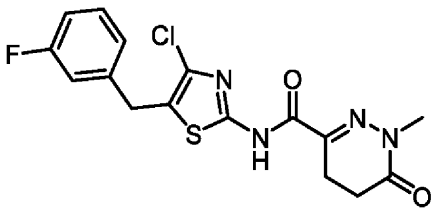


ジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中の４－クロロ－５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．００ｇ、２．７９ｍｍｏｌ）及びトリエチルシラン（３．６０ｍＬ、２２．３２ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、トリフルオロ酢酸（２．９０ｍＬ、３９．１ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温まで温め、１８時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）によって精製して、４－クロロ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．６５０ｇ、２．６９ｍｍｏｌ、９６．３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２４３．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１２３】

ステップ４：Ｎ－（４－クロロ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８９１】



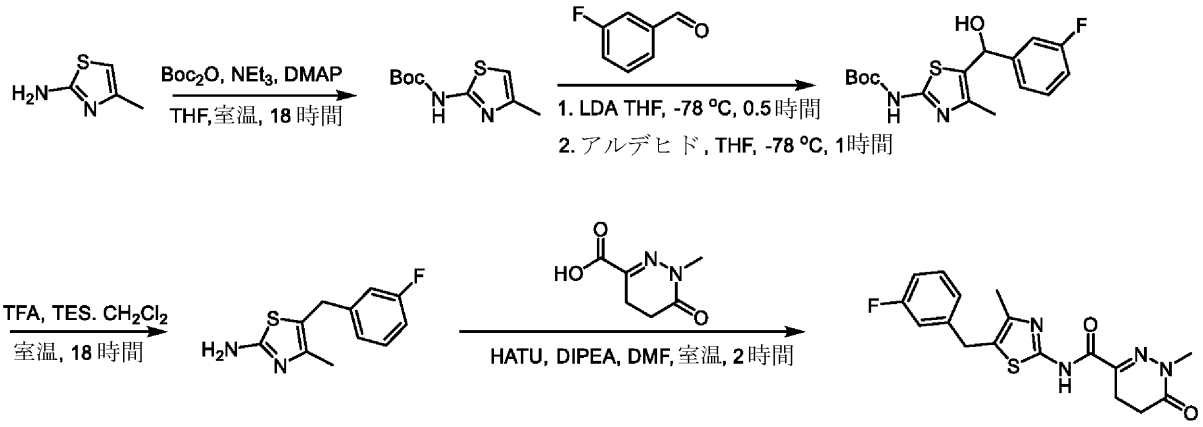
メタノール（５．００ｍＬ）中の４－クロロ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．５５７ｇ、２．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化水素（１．１５ｍｌ、３．４５ｍｍｏｌ、メタノール中３．０Ｍ）を加えた。混合物を室温で２時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた残渣を無水トルエン（５．００ｍＬ）中に溶解した。トリメチルアルミニウム（１．１５ｍＬ、２．３０ｍｍｏｌ、トルエン中２．０Ｍ）を０℃で滴下した。反応混合物を室温まで温め、４時間攪拌した。この溶液をトルエン（１．００ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．３２６ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液に滴下した。混合物を、密封管中、９０℃で１８時間攪拌した。室温まで冷却したら、混合物を水（２５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を１Ｎ塩化水素水溶液（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製すると、Ｎ－（４－クロロ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１００ｇ、０．２６ｍｍｏｌ、３１．３％）が白色固体として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチ

ルスルホキシド－ｄ６）　δ　１２．３８　（ｓ，　１Ｈ），　７．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２０　－　６．９５　（ｍ，　３Ｈ），　４．１１　（ｓ，　２Ｈ），　３．３５　（ｓ，　３Ｈ），　２．８１　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３８１．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１２４】

実施例２１９．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）－４－メチルチアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２１９）の調製

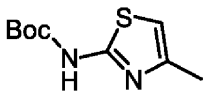
【化８９２】



【１１２５】

ステップ１：４－メチルチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化８９３】

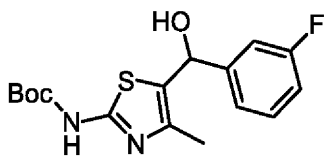


無水テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中の４－メチルチアゾール－２－アミン（２．５０ｇ、２１．９ｍｍｏｌ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５．２６ｇ、２４．１ｍｍｏｌ）、４－（ジメチルアミノ）ピリジン（０．０２５ｇ、１０重量％）及びトリエチルアミン（３．９５ｍＬ、２８．５ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１８時間撹拌した。濾過したら、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）によって精製して、４－メチルチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．７０ｇ、１２．６ｍｍｏｌ、５７．６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２１５．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１２６】

ステップ２：５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－４－メチルチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化８９４】



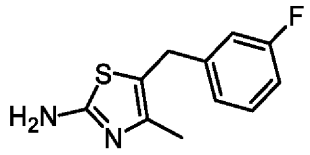
テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中の４－メチルチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０７ｇ、５．００ｍｍｏｌ）の溶液に、リチウムジイソプロピルアミ

ド（６．２５ｍＬ、１２．５ｍｍｏｌ、２．０Ｍ）を－７８℃で滴下した。混合物を－７８℃で３０分間撹拌した後、３－フルオロベンズアルデヒド（０．７４４ｇ、６．００ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。混合物を－７８℃で更に１時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－４－メチルチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３０ｇ、３．８５ｍｍｏｌ、７６．９％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１２７】

ステップ３：５－（３－フルオロベンジル）－４－メチルチアゾール－２－アミンの調製

【化８９５】

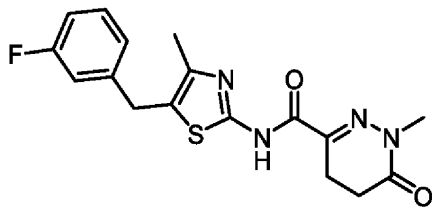


ジクロロメタン（５．００ｍＬ）中の５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－４－メチルチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．３３８ｇ、１．００ｍｍｏｌ）及びトリエチルシラン（０．９３０ｇ、８．００ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、トリフルオロ酢酸（１．６０ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温まで温め、１８時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、５－（３－フルオロベンジル）－４－メチルチアゾール－２－アミン（０．２０６ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、９２．８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２３／１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１２８】

ステップ４：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）－４－メチルチアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化８９６】



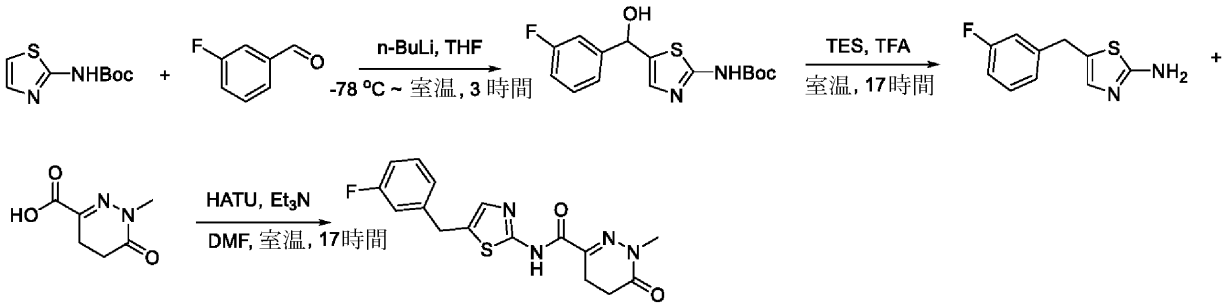
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．００ｍＬ）中の５－（３－フルオロベンジル）－４－メチルチアゾール－２－アミン（０．１８０ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１５１ｇ、０．９７ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３６９ｇ、０．９７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３１３ｇ、２．４３ｍｍｏｌ）を加えた。添加後、反応混合物を室温で２時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）－４－メ

チルチアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０６６ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、２２．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１１．８３　（ｓ，　１Ｈ），　７．３６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１４．９，　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１８．６，　８．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　４．０７　（ｓ，　２Ｈ），　２．８１　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５９　－　２．４１　（ｍ，　６Ｈ），　２．２７　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６１．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１２９】

実施例２２０．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－Ｎ，１－ジメチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２２０）の調製

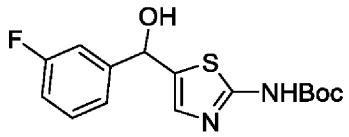
【化８９７】



【１１３０】

ステップ１：５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化８９８】

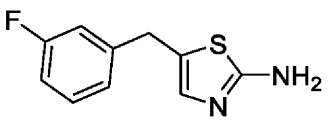


－７８℃のテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中のチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．０ｇ、２５．０ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、ｎ－ブチルリチウム（２２ｍＬ、５５ｍｍｏｌ、２．５Ｍ）を窒素下で５分かけて滴下した。３０分間攪拌した後、３－フルオロベンズアルデヒド（４．６５ｇ、３７．５ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を２時間かけて室温まで温め、次いで、氷水（１００ｍＬ）中に注ぎ入れた。溶液を１Ｍ塩化水素（２０ｍＬ）でｐＨ＝６～７に調整し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出し、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（５０ｍＬで処理して、５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６．５ｇ、２０．０ｍｍｏｌ、８０％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３２５．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１３１】

ステップ２：５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミンの調製

【化８９９】

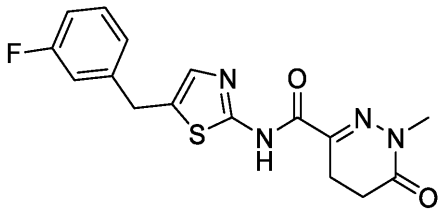


０℃のトリフルオロ酢酸（１５．０ｍＬ）中の５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０ｇ、３．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、トリエチルシラン（１．３９ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を室温で１７時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製試料を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（１０ｍＬ）で処理して、５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．６ｇ、２．８８ｍｍｏｌ、９３％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１３２】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化９００】

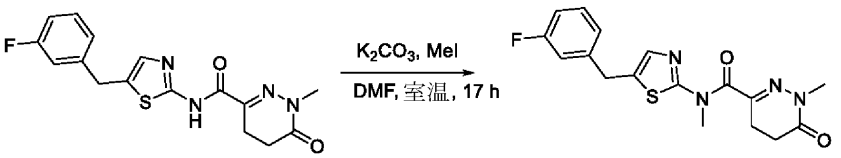


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．００ｍＬ）中の５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．３ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．２７０ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．６５７ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．７２７ｇ、７．２ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１７時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ ｐｒｅｐ Ｃ１８ １０μｍ ＯＢＤ １９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％炭酸水素ナトリウム）－アセトニトリル］；Ｂ％：４０％～５０％、７分）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．３００ｇ、０．８７ｍｍｏｌ、６０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．９８（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．４５（ｓ，３Ｈ），２．９７（ｔ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｔ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４７．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

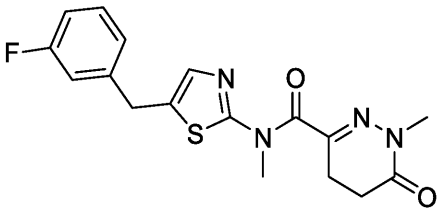
【１１３３】

実施例２２１．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２２１）の調製

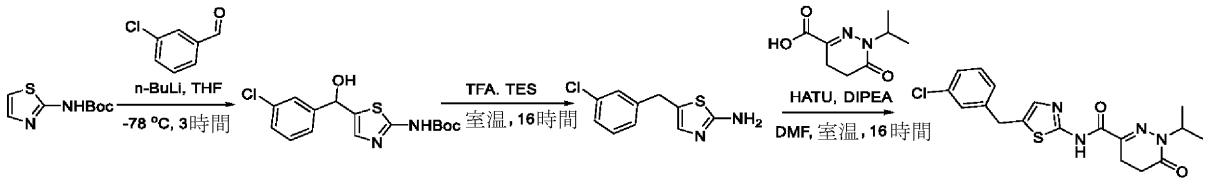
【化９０１】



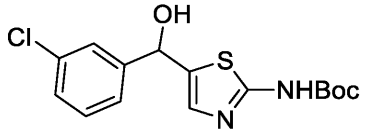
【１１３４】
ステップ１：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－Ｎ，１－ジメチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化９０２】



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）中のＮ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．２００ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．１２０ｇ、０．８７ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、ヨードメタン（０．２４６ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）を室温で１７時間加えた。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ ｐｒｅｐ Ｃ１８ １０μｍ ＯＢＤ １９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％炭酸水素ナトリウム）－アセトニトリル］；Ｂ％：４０％～５０％、７分）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－Ｎ，１－ジメチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０６２５ｇ、０．１７ｍｍｏｌ、３０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３６１．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ７．３２ （ｓ， １Ｈ）， ７．２４－７．２８ （ｍ， ２Ｈ）， ７．０２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９３ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．１０ （ｓ， ２Ｈ）， ３．８２ （ｓ， ３Ｈ）， ３．４０ （ｓ， ３Ｈ）， ２．９２ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．６１ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）．
【１１３５】
実施例２２２．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２２２）の調製
【化９０３】



【１１３６】
ステップ１：（５－（（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製
【化９０４】



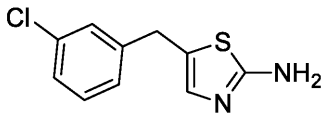
無水テトラヒドロフラン（８０ｍＬ）中のチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－

ブチル（２．８ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（８．４ｍＬ、２１．０ｍｍｏｌ、テトラヒドロフラン中２．５Ｍ）を、窒素下、－７８℃で加えた。反応混合物を－７８℃で１時間撹拌した後、３－クロロベンズアルデヒド（２．９５ｇ、２１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を０℃まで３時間温め、塩化アンモニウムの水溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝２：１）によって精製して、（５－（（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．８ｇ、８．２ｍｍｏｌ、５８．６％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３４１．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１３７】

ステップ２：５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－アミンの調製

【化９０５】

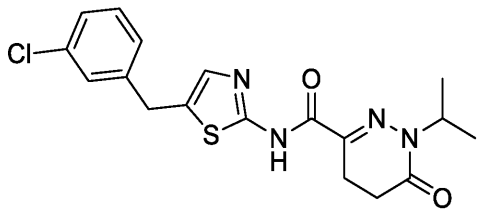


室温のトリエチルシラン（１０ｍＬ）中の（５－（（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０ｇ、２．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１．６７ｇ．１４．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製して、５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－アミン（５８０ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ、８８％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２２５．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１３８】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化９０６】



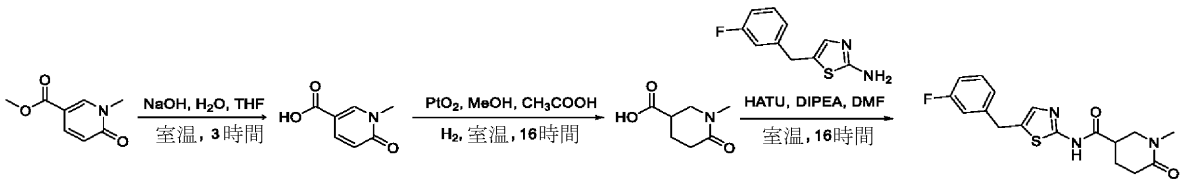
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．０９８ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、１－イソプロピル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１２０ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．２６３ｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２７６ｇ、２．１４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０９８ｇ、０．２５ｍｍｏｌ、４７．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １２．０７ （ｓ， １Ｈ

），７．４４－７．１６（ｍ，５Ｈ），４．８４（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ），２．８６－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．４８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９１．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１３９】

実施例２２３．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソピペリジン－３－カルボキサミド（２２３）の調製

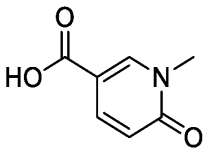
【化９０７】



【１１４０】

ステップ１：１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸の調製

【化９０８】

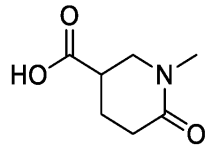


室温のテトラヒドロフラン（１０．０ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（１．５ｇ、８．９７ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（１．４４ｇ、３５．９ｍｍｏｌ）及び水（１０．０ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、水（１００ｍＬ）で希釈し、２Ｍ塩化水素水溶液でｐＨ＝３～４に調整し、酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１．１ｇ、７．１８ｍｍｏｌ、８０．０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１５４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１４１】

ステップ２：１－メチル－６－オキソピペリジン－３－カルボン酸の調製

【化９０９】

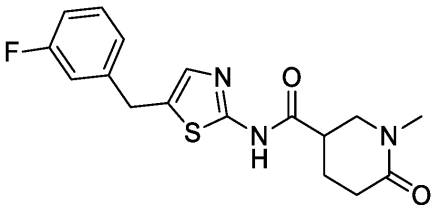


室温のメタノール（８ｍＬ）及び酢酸（２．０ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソピペリジン－３－カルボン酸（０．１３０ｇ、０．８５ｍｍｏｌ）の溶液に、酸化白金（ＩＶ）（０．１００ｇ）を加えた。反応混合物を、水素雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。反応溶液を濾過し、濃縮して、１－メチル－６－オキソピペリジン－３－カルボン酸（０．１３５ｇ、粗製物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１５８．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１４２】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソピペリジン－３－カルボキサミドの調製

【化９１０】

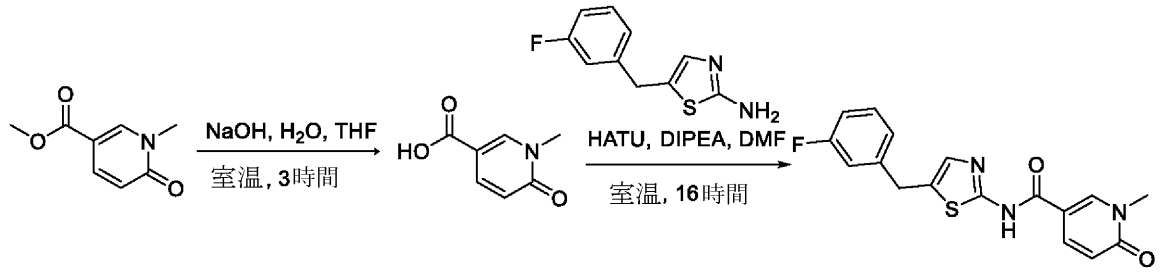


室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソピペリジン－３－カルボン酸（０．１３５ｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．１７７ｇ、０．８５ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．４２２．０ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４４０ｇ、３．４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１６時間攪拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソピペリジン－３－カルボキサミド（０．１３５ｇ、０．３８８ｍｍｏｌ、４５．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ １２．１５（ｓ，１Ｈ），７．３９ － ７．３２ （ｍ，１Ｈ），７．２８ （ｓ，１Ｈ），７．１１－７．０３（ｍ，３Ｈ），４．１１ （ｓ，３Ｈ），３．４３ （ｄｄ，Ｊ ＝ １１．９，９．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．０７ － ２．９６ （ｍ，１Ｈ），２．８２ （ｄ，Ｊ ＝ １６．３ Ｈｚ，３Ｈ），２．３１ － ２．１７ （ｍ，２Ｈ），２．０５ － １．９４ （ｍ，１Ｈ），１．９３ － １．８１ （ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３４８．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１４３】

実施例２２４．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（２１４）の調製

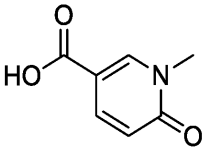
【化９１１】



【１１４４】

ステップ１：１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸の調製

【化９１２】



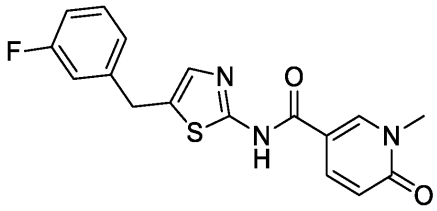
室温のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ

－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（１．５ｇ、８．９７ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（１．４４ｇ、３５．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間攪拌した。混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、２Ｍ塩化水素水溶液でｐＨを約３～４に調整し、酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１．１ｇ、７．１８ｍｍｏｌ、８０．０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １５４．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１４５】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製

【化９１３】

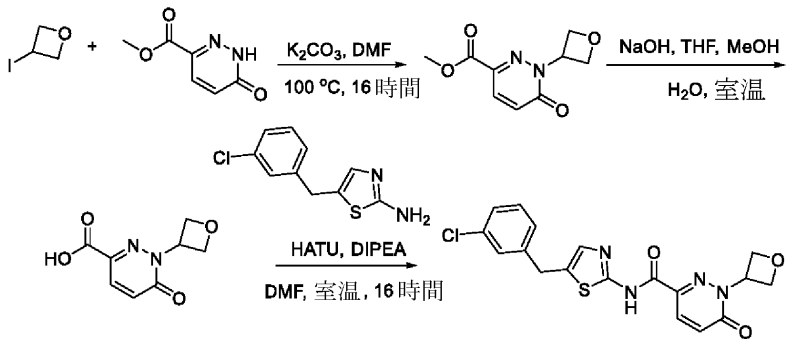


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．３６７ｇ、２．４ｍｍｏｌ）、５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．５００ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（１．１９ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．２４ｇ、９．６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１６時間攪拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．４５０ｇ、１．３１ｍｍｏｌ、５４．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ６） δ １２．２２ （ｓ， １Ｈ）， ８．６８ （ｄ， Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９９ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．５， ２．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４０ － ７．３２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．１４ － ７．０４ （ｍ， ３Ｈ）， ６．４４ （ｄ， Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．１３ （ｓ， ２Ｈ）， ３．５０ （ｓ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３３４．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

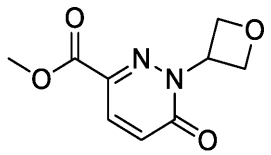
【１１４６】

実施例２２５．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－（オキセタン－３－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２２５）の調製

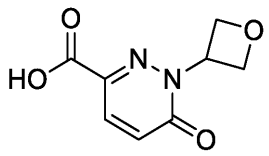
【化９１４】



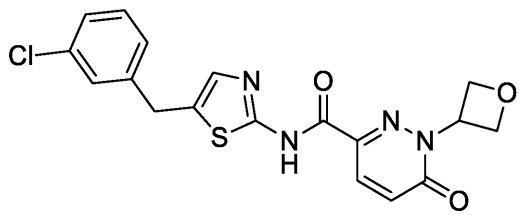
【１１４７】
ステップ１：１－（オキセタン－３－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチルの調製
【化９１５】



室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６０ｍＬ）中の６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（２．０ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）の溶液に、３－ヨードオキセタン（４．７７ｇ、２６．０ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３．５８ｇ、２６．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌し、室温まで冷却し、水（３００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３：１）によって精製して、１－（オキセタン－３－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（１．５ｇ、７．１４ｍｍｏｌ、５５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２１１．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１１４８】
ステップ２：１－（オキセタン－３－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸の調製
【化９１６】



テトラヒドロフラン（８ｍＬ）及び水（８ｍＬ）中の１－（オキセタン－３－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．２００ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（０．１５２ｇ、３．８０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。濃縮して、１－（オキセタン－３－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．３７０ｇ、粗製物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　１９７．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１１４９】
ステップ３：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－（オキセタン－３－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化９１７】



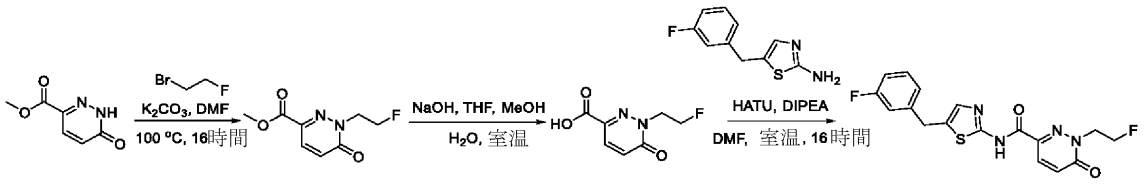
室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中の１－（オキセタン－３－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．３７０ｇ、０．９５ｍｍ

ｏｌ）、５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．２１３ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．４７１ｇ、１．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４９１ｇ、３．８０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で３時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－（オキセタン－３－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０４２ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１０．５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）δ １２．６１（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，３Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝１５．５，７．９ Ｈｚ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．８５－５．７９（ｍ，１Ｈ），５．１０（ｔ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，２Ｈ），４．８３（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，２Ｈ），４．１７（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１５０】

実施例２２６．Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－（２－フルオロエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２２６）の調製

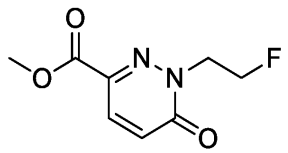
【化９１８】



【１１５１】

ステップ１：１－（２－フルオロエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化９１９】



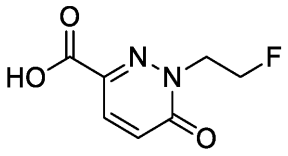
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６０．０ｍＬ）中の６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（２．５ｇ、１６．２ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ブロモ－２－フルオロエタン（４．１２ｇ、３２．４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４．４８ｇ、３２．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌し、室温まで冷却し、水（３００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝２／１）によって精製して、１－（２－フルオロエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（２．２ｇ、１１．０ｍｍｏｌ、６７．８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１５２】

ステップ２：１－（２－フルオロエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－

３－カルボン酸の調製

【化９２０】

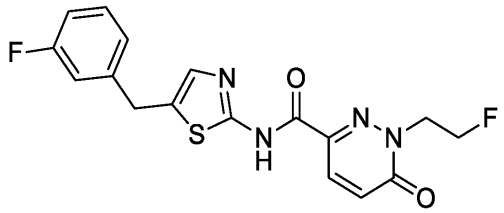


テトラヒドロフラン（８ｍＬ）及び水（８ｍＬ）中の１－（２－フルオロエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．２００ｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（０．０１６ｇ、４．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。濃縮して、１－（２－フルオロエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．４００ｇ、粗製物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１５３】

ステップ３：Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－（２－フルオロエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化９２１】

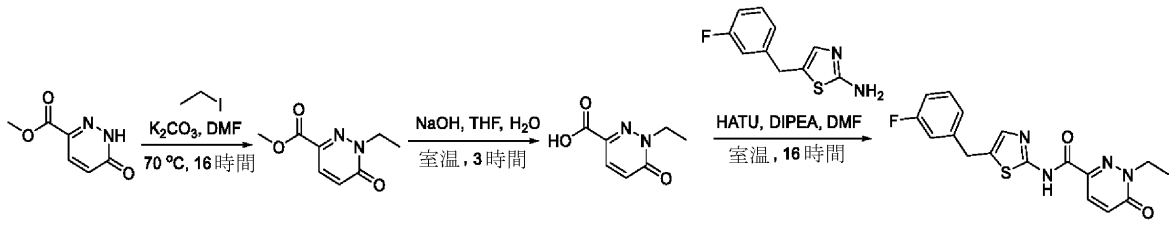


室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）中の１－（２－フルオロエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．４００ｇ、粗製物）の溶液に、５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．２０８ｇ、１．０ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．４９４ｇ、１．３ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５１７ｇ、４．０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－（２－フルオロエチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．２３０ｇ、０．２２７ｍｍｏｌ、２２．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ １２．４２（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．１２（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，２Ｈ），４．９９（ｔ，Ｊ＝４．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｔ，Ｊ＝４．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｔ，Ｊ＝４．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｔ，Ｊ＝４．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７７．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１５４】

実施例２２７．１－エチル－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２２７）の調製

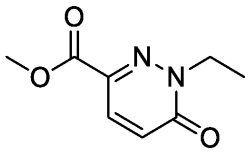
【化９２２】



【１１５５】

ステップ１：１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化９２３】

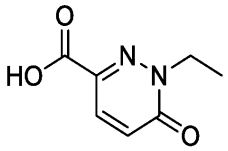


室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中の６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（１．１ｇ、７．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１．９７ｇ、１４．３ｍｍｏｌ）及びヨードエタン（２．２３ｇ、１４．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を７０℃で１６時間撹拌し、室温まで冷却し、水（３００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（１．０ｇ、５．４９ｍｍｏｌ、７６．９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １８３．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１５６】

ステップ２：１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸の調製

【化９２４】

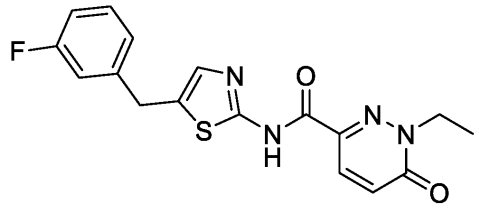


室温のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．４１０ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（０．１８０ｇ．４．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、２Ｍ塩化水素水溶液でｐＨ＝６～７に調整した。混合物を濃縮して、１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．６６０ｇ、粗製物）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １６９．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１５７】

ステップ３：１－エチル－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化９２５】

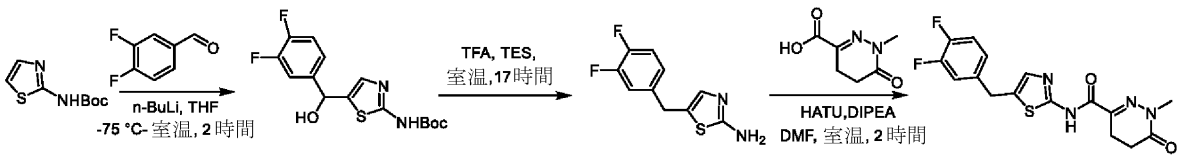


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．６６０ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．３６０ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．９２１ｇ、２．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．８９４ｇ、６．９２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、１－エチル－Ｎ－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．２０１ｇ、０．５６ｍｍｏｌ、３２．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$） δ １２．３７ （ｓ， １Ｈ）， ７．８８ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４４ － ７．３２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．１８ － ７．１１ （ｍ， ２Ｈ）， ７．１０ － ７．００ （ｍ， ２Ｈ）， ４．２２ － ４．１３ （ｍ， ４Ｈ）， １．３５ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５９．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１５８】

実施例２２８．Ｎ－（５－（３，４－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２２８）の調製

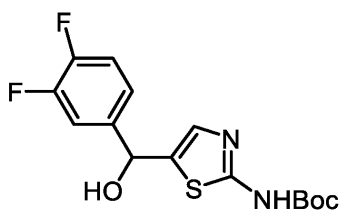
【化９２６】



【１１５９】

ステップ１：５－（（３，４－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化９２７】



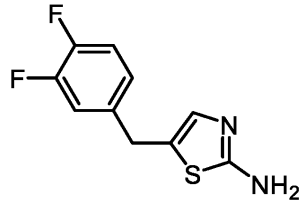
－７５℃のテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中のチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．５ｇ、７．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（６．６ｍＬ、１６．５ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を３０分間撹拌した後、３，４－ジフルオ

ロベンズアルデヒド（１．６ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。反応物を２時間かけて室温まで温めた。反応溶液を氷水（５０ｍＬ）中に注ぎ入れ、１Ｎ塩化水素水溶液で６～７に調整した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（５ｍＬ）で処理することで、５－（（３，４－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．９３０ｇ、２．７２ｍｍｏｌ、３６．３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【１１６０】

ステップ２：５－（３，４－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－アミンの調製

【化９２８】

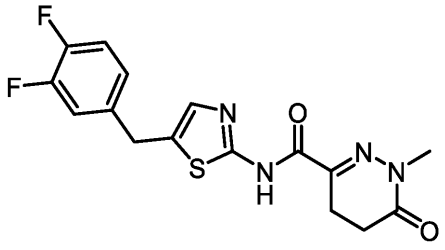


０℃のトリフルオロ酢酸（１２ｍＬ）中の５－（（３，４－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．８３０ｇ、２．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルシラン（１．１３ｇ、９．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温まで温め、５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で希釈した。水相を酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（２ｍＬ）で処理することで、５－（３，４－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．２５０ｇ、１．１１ｍｍｏｌ、４５．５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１６１】

ステップ３：Ｎ－（５－（３，４－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化９２９】



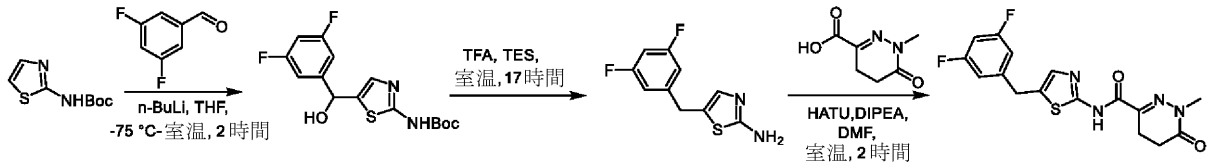
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０７０ｇ、０．４４８ｍｍｏｌ）、５－（３，４－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．１２１ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．２５５ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１７３ｇ、１．３４ｍｍｏｌ）の溶液を室温で２時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｃ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカ

ラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３，４－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１１９ｇ、０．３２７ｍｍｏｌ、７３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１１．９０　（ｓ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．３５　（ｍ，　２Ｈ），　７．３３　（ｓ，　１Ｈ），　７．１４　－７．１２　（ｍ，　１Ｈ），　４．２４　（ｓ，　２Ｈ），　３．３５　（ｓ，　３Ｈ），　２．８２　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．７５　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６４．３７　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１６２】

実施例２２９．Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２２９）の調製

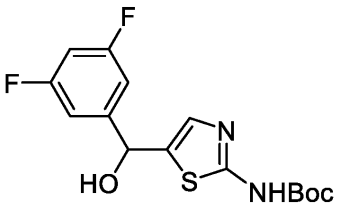
【化９３０】



【１１６３】

ステップ１：５－（（３，５－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化９３１】

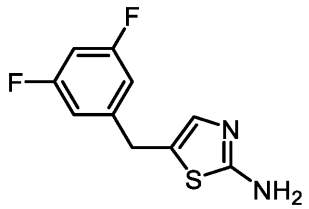


－７８℃のテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中のチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．５ｇ、７．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（６．６ｍＬ、１６．５ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物をこの温度で３０分間撹拌した後、３，４－ジフルオロベンズアルデヒド（１．６ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２時間かけて室温まで温めた。反応溶液を氷水（５０ｍＬ）中に注ぎ入れ、１Ｎ塩化水素水溶液でｐＨを６～７に調整した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（５ｍＬ）で処理することで、５－（（３，５－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．６５０ｇ、１．９０ｍｍｏｌ、２５．３％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４３．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【１１６４】

ステップ２：５－（３，５－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－アミンの調製

【化９３２】

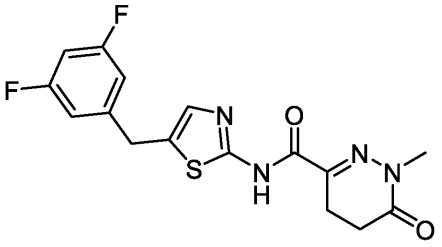


０℃のトリフルオロ酢酸（８ｍＬ）中の５－（（３，５－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５９０ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルシラン（０．８ｇ、６．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温まで温め、５時間撹拌した。揮発性物質を除去し、粗製残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（２ｍＬ）で処理することで、５－（３，５－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．３４０ｇ、０．５１３ｍｍｏｌ、８７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）２２７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１６５】

ステップ３：Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化９３３】



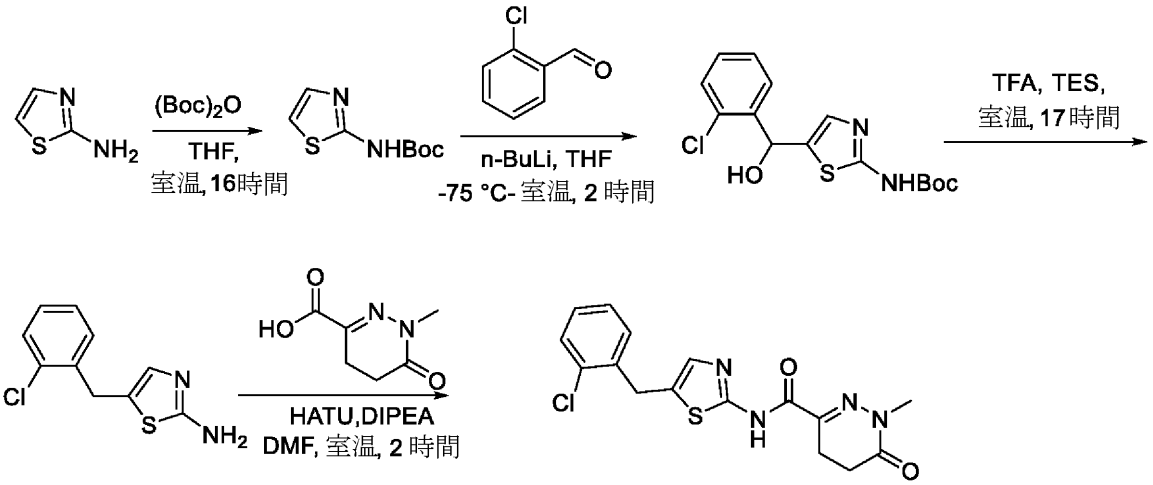
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１００ｇ、０．４６４ｍｍｏｌ）、５－（３，５－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．１７４ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．３６５ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２４８ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液を室温で２時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（３，５－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１３２ｇ、０．２６３ｍｍｏｌ、５６．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ １１．９２（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．１２－７．０８（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，２Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．５１（ｔ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６４．４［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１６６】

実施例２３０．Ｎ－（５－（２－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２３０

）の調製

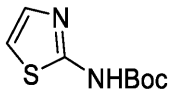
【化９３４】



【１１６７】

ステップ１：チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化９３５】

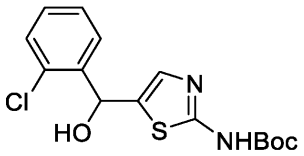


０℃のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中のチアゾール－２－アミン（１１ｇ、１００ｍｍｏｌ）の溶液に、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２６．２ｇ、１２０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１７時間撹拌した。濃縮し、続いて、得られた固体を石油エーテル／酢酸エチル＝１００：２（１００ｍＬ）で処理することで、チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルをかすかに黄色の固体として得た（１６．９ｇ、８４．５ｍｍｏｌ、８４．５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４５．１［Ｍ－５６］＋．追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【１１６８】

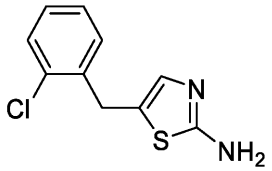
ステップ２：５－（（２－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化９３６】

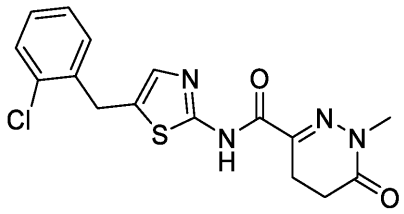


－７８℃のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中のチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１ｇ、５．００ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（４．４ｍＬ、１１．０ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を３０分間撹拌した後、２－クロロベンズアルデヒド（１．０５ｇ、７．５０ｍｍｏｌ）を－７８℃で加えた。反応混合物を２時間かけて室温まで温めた。溶液を氷水（５０ｍＬ）中に注ぎ入れ、１Ｎ塩化水素水溶液で中和し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（５ｍＬ）で処理することで、５－（（２－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを白色固体として得た（０．３４０ｇ、１．００ｍｍｏｌ、２０％）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．１

［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１１６９】
ステップ３：５－（２－クロロベンジル）チアゾール－２－アミンの調製
【化９３７】

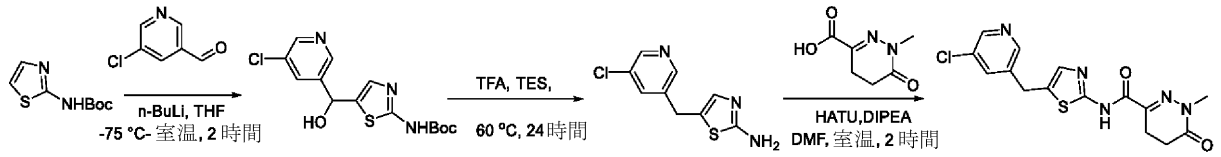


０℃のテトラヒドロフラン（６ｍＬ）中の５－（（２－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．３００ｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルシラン（０．４０９ｇ、３．５６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温まで温め、１７時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチルで抽出した（３０ｍＬ×２）。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（１ｍＬ）でトリチュレートして、５－（２－クロロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．１４０ｇ、０．４１２ｍｍｏｌ、４６．８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２２５．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１１７０】
ステップ４：Ｎ－（５－（２－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化９３８】



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０７０ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、５－（２－クロロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．１２０ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．２５７ｇ、０．６７５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１７４ｇ、１．３５ｍｍｏｌ）の溶液を室温で２時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（２－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．１６０ｇ、０．３４３ｍｍｏｌ、９８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$） δ １１．８９ （ｓ， １Ｈ）， ７．４７－７．４２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．３４ － ７．２７ （ｍ， ３Ｈ）， ４．２２ （ｓ， ２Ｈ）， ３．３４ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８２ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．５１ － ２．４９ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３６３．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１１７１】
実施例２３１．Ｎ－（５－（（５－クロロピリジン－３－イル）メチル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２３１）の調製

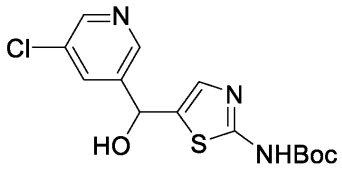
【化９３９】



【１１７２】

ステップ１：５－（（５－クロロピリジン－３－イル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化９４０】

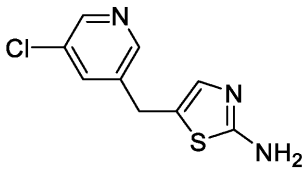


－７８℃のテトラヒドロフラン（５４ｍＬ）中のチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．８ｇ、９ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（７．９ｍＬ、１９．８ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を－７８℃で１時間撹拌した後、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の５－クロロニコチンアルデヒド（１．９ｇ、１３．５ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を２時間かけて室温まで温めた。混合物を氷水（５０ｍＬ）中に注ぎ入れ、１Ｎ塩化水素水溶液でｐＨを６～７に調整し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１０～１／２）によって精製することで、５－（（５－クロロピリジン－３－イル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．７ｇ、５５．４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４２．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１７３】

ステップ２：５－（（５－クロロピリジン－３－イル）メチル）チアゾール－２－アミンの調製

【化９４１】



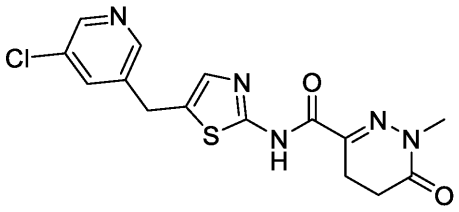
０℃のトリフルオロ酢酸（２２ｍＬ）中の５－（（５－クロロピリジン－３－イル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．５ｇ、４．４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルシラン（２．０４ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を６０℃で２４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈すると、沈殿物を形成した。沈殿物を濾過し、石油エーテルで洗浄して、５－（（５－クロロピリジン－３－イル）メチル）チアゾール－２－アミン（０．９００ｇ、３．５４ｍｍｏｌ、８０．４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２２６．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１７４】

ステップ３：Ｎ－（５－（（５－クロロピリジン－３－イル）メチル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カル

ボキサミドの調製

【化９４２】

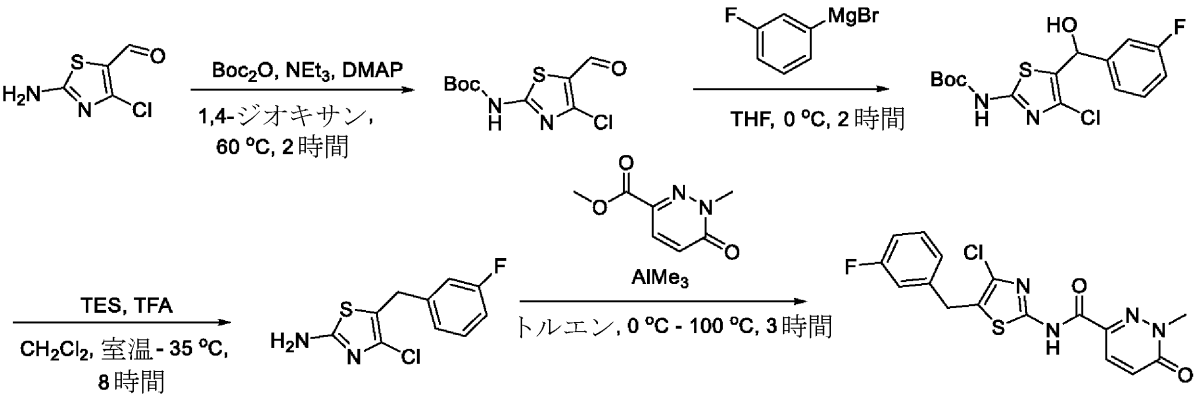


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０８０ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、５－（（５－クロロピリジン－３－イル）メチル）チアゾール－２－アミン（０．１３８ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．２９１ｇ、０．７６５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１９７ｇ、１．５３ｍｍｏｌ）の溶液を室温で８時間攪拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（（５－クロロピリジン－３－イル）メチル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを黄色固体として得た（０．０６９７ｇ、０．１５８ｍｍｏｌ、３１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ジメチルスルホキシド－ｄ６） δ １１．９４ （ｓ， １Ｈ），８．５２ （ｔ， Ｊ ＝ ２．３ Ｈｚ， ２Ｈ），７．８８ （ｔ， Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ， １Ｈ），７．３７ （ｓ， １Ｈ），４．１９ （ｓ， ２Ｈ），３．３５ （ｓ， ３Ｈ），２．８２ （ｔ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ２Ｈ），２．５１ （ｔ， Ｊ ＝ ５．３ Ｈｚ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３６３．８ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１７５】

実施例２３２．Ｎ－（４－クロロ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２３２）の調製

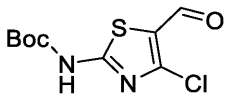
【化９４３】



【１１７６】

ステップ１：４－クロロ－５－ホルミルチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化９４４】

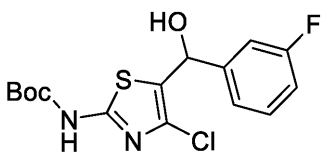


室温の１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）中の２－アミノ－４－クロロチアゾール－５－カルバルデヒド（０．８３８ｇ、５．１５ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．３５ｇ、６．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（０．０６３ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ塩酸水溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）によって精製して、４－クロロ－５－ホルミルチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１７ｇ、４．４５ｍｍｏｌ、８７％）を黄色固体として得た。（ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２０７．１　［Ｍ－５６＋Ｈ］＋．

【１１７７】

ステップ２：４－クロロ－５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化９４５】

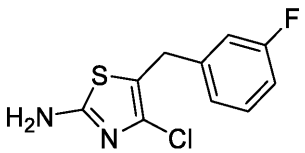


０℃のテトラヒドロフラン（４０ｍＬ）中の４－クロロ－５－ホルミルチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１４ｇ、４．３ｍｍｏｌ）の溶液に、（３－フルオロフェニル）マグネシウムブロミド（５．４ｍＬ、１０．８ｍｍｏｌ）をアルゴン下で滴下した。反応混合物を０℃で２時間撹拌した。反応物を塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）によって精製して、４－クロロ－５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．５１ｇ、４．２ｍｍｏｌ、９７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３０３．０　［Ｍ－５６＋Ｈ］＋．

【１１７８】

ステップ３：４－クロロ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミンの調製

【化９４６】



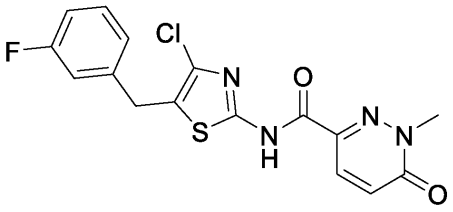
ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の４－クロロ－５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４９ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）及びトリエトキシシラン（５．４６ｇ、５８．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（６．６４ｇ、５８．２ｍｍｏｌ）を、窒素下、室温で加えた。反応混合物を３５℃で８時間撹拌した。揮発性物質を濃縮し、スラリーを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ９に調整した。水層をジクロロメタン（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマト

グラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）によって精製して、４－クロロ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（８００ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ、８０％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１７９】

ステップ４：Ｎ－（４－クロロ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化９４７】

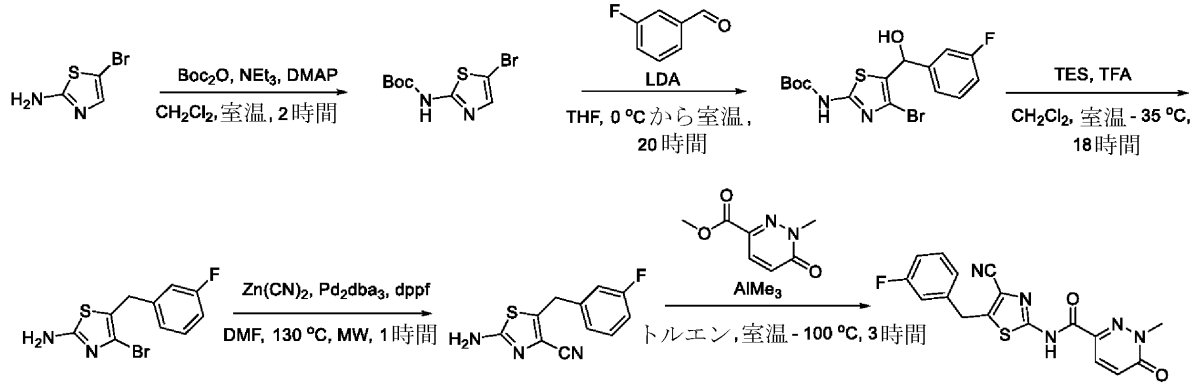


室温のトルエン（５ｍＬ）中の４－クロロ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．２９１ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．６ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、トルエン（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．１６８ｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を１００℃まで加熱し、３時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、メタノール及び２Ｎ塩酸水溶液でクエンチした。揮発性物質を真空下で除去し、水（２０ｍＬ）を加えた。水層をジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（ＢｏｓｔｏｎＣ１８　２１＊２５０ｍｍ　１０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（４－クロロ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．２００ｇ、０．５３ｍｍｏｌ、５３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ１２．７５（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．１４（ｍ，３Ｈ），７．０５－７．０８（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７９．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

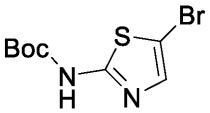
【１１８０】

実施例２３３．Ｎ－（４－シアノ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２３３）の調製

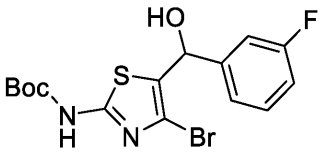
【化９４８】



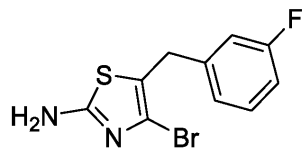
【１１８１】
ステップ１：５－ブロモチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製
【化９４９】



室温のジクロロメタン（１２０ｍＬ）中の５－ブロモチアゾール－２－アミン（４．４６ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（６．５２ｇ、３０ｍｍｏｌ）及び４－ジメチルアミノピリジン（０．３０４ｇ、２．５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（６．３ｇ、６２．３ｍｍｏｌ）を窒素下で滴下した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン（２００ｍＬ）で希釈し、１Ｎ塩酸溶液（５０ｍＬ×２）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）によって精製して、５－ブロモチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを白色固体として得た（４．０４ｇ、１８．１ｍｍｏｌ、７３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２３．０［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１１８２】
ステップ２：メチル４－ブロモ－５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製
【化９５０】



０℃のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中のリチウムジイソプロピルアミド（１６．５ｍＬ、３３ｍｍｏｌ）の溶液に、５－ブロモチアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．８ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を０℃で３０分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の３－フルオロベンズアルデヒド（４．１ｇ、３３．０ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応溶液を室温まで温め、２０時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）によって精製して、４－ブロモ－５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを黄色固体として得た（２．５ｇ、６．２ｍｍｏｌ、６２％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４６．９［Ｍ－５６＋Ｈ］＋．
【１１８３】
ステップ３：４－ブロモ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミンの調製
【化９５１】



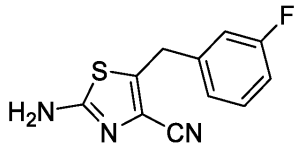
室温のジクロロメタン（２０ｍＬ）中の４－ブロモ－５－（（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．０ｇ、

５ｍｍｏｌ）及びトリエチルシラン（６．５７ｇ、４０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（８ｇ、７０ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を３５℃で１８時間攪拌した。揮発性物質を濃縮し、スラリーを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨ９に調整した。水層をジクロロメタン（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）によって精製して、４－ブロモ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（１．０９ｇ、３．８ｍｍｏｌ、７６％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２８７．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１８４】

ステップ４：２－アミノ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－４－カルボニトリルの調製

【化９５２】

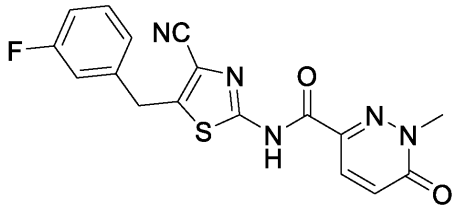


室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の４－ブロモ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．８２４ｇ、２．８７ｍｍｏｌ）及びシアン化亜鉛（０．２５３ｇ、２．１５ｍｍｏｌ）及び１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（０．０７８ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．０８２ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物をマイクロ波中１３０℃で１時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（１５０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）によって精製して、２－アミノ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－４－カルボニトリルを褐色固体として得た（０．２１０ｇ、０．９ｍｍｏｌ、３０％）。ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２３４．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１８５】

ステップ５：Ｎ－（４－シアノ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化９５３】



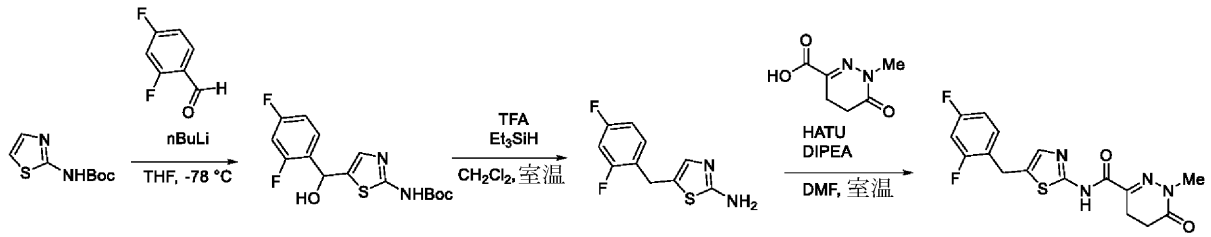
室温のトルエン（５ｍＬ）中の２－アミノ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－４－カルボニトリル（０．１００ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．２５ｍＬ、０．５ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で１時間攪拌した後、トルエン（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．０７２ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃まで加熱し、３時間攪拌した後、室温まで冷却し、メタノール及び２Ｎ塩酸水溶液でクエンチした。揮発性物質を除去し、水（２０ｍＬ）を加えた。水層をジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（ＢｏｓｔｏｎＣ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカ

ラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（４－シアノ－５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（３．１ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１２．９３　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　（ｄ，Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄｄ，　Ｊ$_1$　＝　６．４　Ｈｚ，　Ｊ$_2$　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１４　－　７．２３　（ｍ，　３Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　９．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３７　（ｓ，　２Ｈ），　３．７８（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３７０．０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１８６】

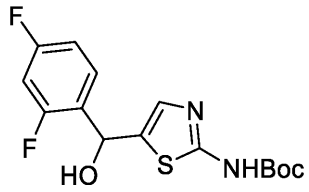
実施例２３４．Ｎ－（５－（２，４－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２３４）の調製

【化９５４】



ステップ１：（５－（（２，４－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化９５５】

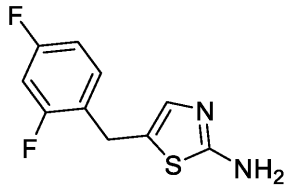


チアゾール－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５ｇ、２．４９ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１２．４ｍＬ）中に溶解し、－７８℃まで冷却した。ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中１．６Ｍ、１．３９ｍＬ、３．４８ｍｍｏｌ）を慎重に加え、１０分間攪拌し、続いて、２，４－ジフルオロベンズアルデヒド（３２５μＬ、２．９８ｍｍｏｌ）を加えた。飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、真空下で濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～５０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、（５－（（２，４－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルをオレンジ色の固体として得た（１６５ｍｇ、０．４８２ｍｍｏｌ、１９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　（ｓ，　１Ｈ），　６．９６　（ｄ，Ｊ　＝　１０．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．８８　－　６．７５　（ｍ，　１Ｈ），　６．２６　（ｓ，　１Ｈ），　１．５３　（ｓ，　９Ｈ）．

【１１８７】

ステップ２：５－（２，４－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－アミンの調製

【化９５６】

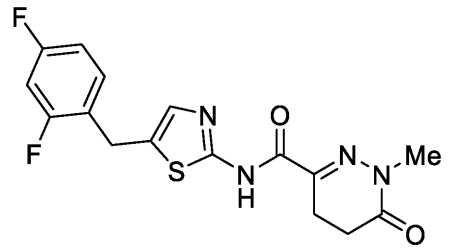


５０ｍＬ丸底フラスコ中で、（５－（（２，４－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．１６５ｇ、０．４８１９ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（２．４０ｍＬ）中に溶解し、トリエチルシラン（３８３μＬ、２．４０ｍｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロ酢酸（２９４μＬ、３．８５ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１６時間攪拌した。９時間後、０．１ｍＬ以上の２，２，２－トリフルオロ酢酸を加え、再び１６時間攪拌した。濃縮して溶媒を除去し、次いで、酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。５－（２，４－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－アミンを粗製物で次のステップに用いた。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ７．１８ （ｄ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９１ － ６．８２ （ｍ， ２Ｈ）， ６．８０ （ｄ， Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９５ （ｓ， ２Ｈ）．

【１１８８】

ステップ３：Ｎ－（５－（２，４－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化９５７】



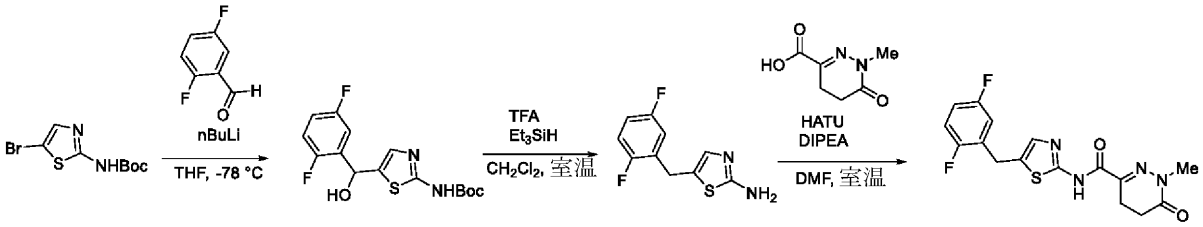
５－（２，４－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．１５８ｇ、０．６９８３ｍｍｏｌ）及び１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１０９ｇ、０．６９８３ｍｍｏｌ）を２５ｍＬ丸底フラスコ中で合わせ、２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート（０．２２４ｇ、０．６９８３ｍｍｏｌ）を加えた。Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（３．４９ｍＬ）中に溶解し、Ｎ－Ｎ－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１８０μＬ、１．０４ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１６時間攪拌した。酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で３回洗浄し、次いで、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、Ｎ－（５－（２，４－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを淡黄色の固体として得た（９３ｍｇ、０．２５５ｍｍｏｌ、３７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ７．２６ － ７．１５ （ｍ， ２Ｈ）， ６．８４ （ｔ， Ｊ ＝ ９．３ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．１０ （ｓ， ２Ｈ）， ３．４６ （ｓ， ３Ｈ）， ２．９８ （ｔ， Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．６１ （ｔ， Ｊ

＝８．６Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ３６５．４［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１８９】

実施例２３５．Ｎ－（５－（２，５－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２３５）の調製

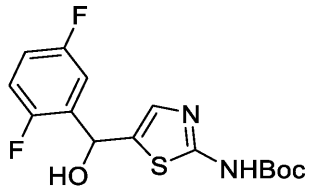
【化９５８】



【１１９０】

ステップ１：（５－（（２，５－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化９５９】

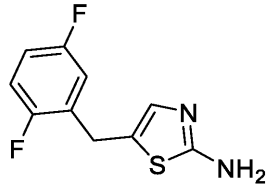


（５－ブロモチアゾール－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５ｇ、１．７９ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（８．９５ｍＬ）中に溶解し、－７８℃まで冷却した。ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中１．６Ｍ、１．１４ｍＬ、２．８６ｍｍｏｌ）を慎重に加え、１０分間攪拌し、続いて、２，５－ジフルオロベンズアルデヒド（２７１ｕＬ、２．５０ｍｍｏｌ）を加えた。－７８℃で３時間攪拌した。室温まで温め、飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）でクエンチした。酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～５０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、（５－（（２，５－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを黄色固体として得た（１５０ｍｇ、０．４３８ｍｍｏｌ、２４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．３７（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），７．１０－６．９２（ｍ，２Ｈ），６．２７（ｓ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ）．

【１１９１】

ステップ２：５－（２，５－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－アミンの調製

【化９６０】



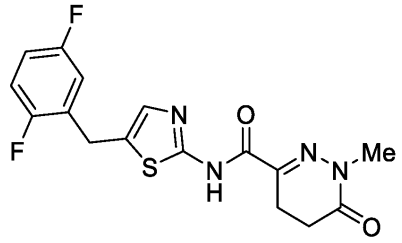
（５－（（２，５－ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．１５０ｇ、０．４３８１ｍｍｏｌ）を５ｍＬのジクロロメタン中に溶解し、２，２，２－トリフルオロ酢酸（２６７μＬ、３．５０ｍｍｏ

ｌ）及びトリエチルシラン（３４８μＬ、２．１９ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１６時間撹拌した。第２の投入量の２，２，２，－トリフルオロ酢酸（２６７μＬ、３．５０ｍｍｏｌ）及びトリエチルシラン（３４８μＬ、２．１９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で更に一晩撹拌した。濃縮して溶媒を除去し、２，２，２－トリフルオロ酢酸、次いで、ジクロロメタン（２０ｍＬ）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を次のステップに用いた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　６．９９　－　６．８４　（ｍ，　２Ｈ），　６．８４　－　６．７４　（ｍ，　１Ｈ），　６．７０　（ｓ，　１Ｈ），　３．８３　（ｓ，　２Ｈ）．

【１１９２】

ステップ３：Ｎ－（５－（２，５－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化９６１】

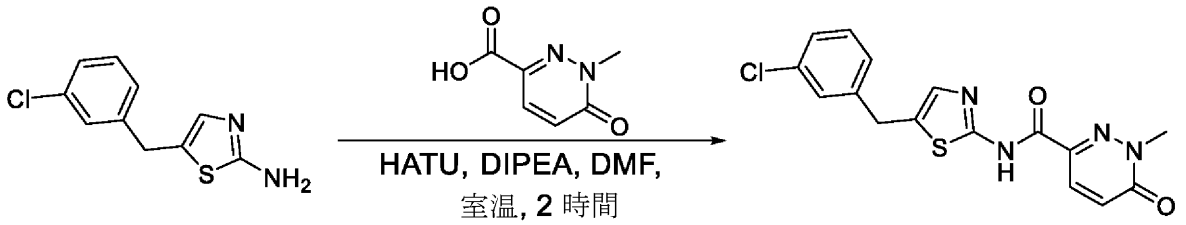


２５ｍＬ丸底フラスコ中で、５－（２，５－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．０８８ｇ、０．３８８９ｍｍｏｌ）及び１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（６０．７ｍｇ、０．３８８９ｍｍｏｌ）を、２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート（０．１３７ｇ、０．４２７７ｍｍｏｌ）と合わせ、Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）中に溶解した。Ｎ－Ｎ－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１０１μＬ、０．５８３３ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間撹拌した。酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で３回洗浄し、ブライン（１０ｍＬ）で１回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（２４ｇのシリカゲルに通して０～１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、Ｎ－（５－（２，５－ジフルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドをわずかに黄色の固体として得た（３２ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、２３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．２８　（ｓ，　１Ｈ），　７．０４　（ｓ，　１Ｈ），　６．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　０．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．９９　（ｔ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．６１　（ｔ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　３６５．５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１１９３】

実施例２３６．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２３６）の調製

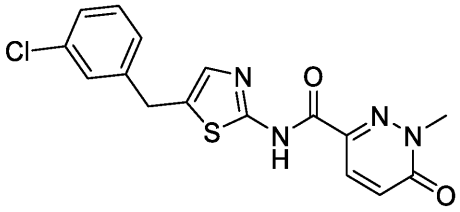
【化９６２】



【１１９４】

ステップ１：Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化９６３】

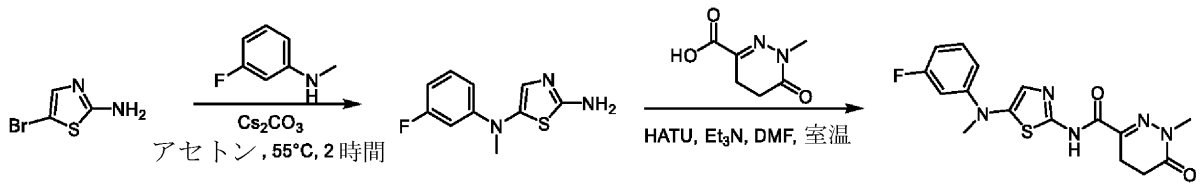


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．００ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．１００ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０８３ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．２００ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１７０ｇ、１．３４ｍｍｏｌ）を加えた。添加後、反応混合物を室温で２時間攪拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ　ｐｒｅｐ　Ｃ１８　１０μｍ　ＯＢＤ　１９＊２５０ｍｍ；移動相：［水（０．０５％トリフルオロ酢酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０７０ｇ、０．１９ｍｍｏｌ、４３．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ$_6$）　δ　１２．３０　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．３３　（ｍ，　３Ｈ），　７．２９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．６，　７．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１５　（ｓ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６１．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１９５】

実施例２３７．Ｎ－（５－（（３－フルオロフェニル）（メチル）アミノ）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２３７）の調製

【化９６４】

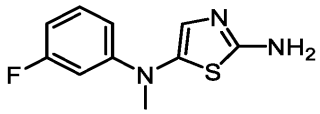


【１１９６】

ステップ１：Ｎ－（３－フルオロフェニル）－Ｎ－メチルチアゾール－２，５－ジアミン

の調製

【化９６５】

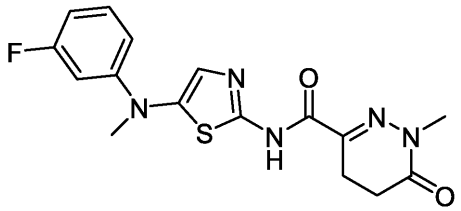


室温のアセトン（１０．０ｍＬ）中の５－ブロモチアゾール－２－アミン（０．３０ｇ、１．６８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、３－フルオロ－Ｎ－メチルベンゼンアミン（０．３１ｇ、２．５１ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（０．６６ｇ、２．０１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５５℃まで加熱し、この温度で２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を濃縮した。残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）によって精製して、Ｎ－（３－フルオロフェニル）－Ｎ－メチルチアゾール－２，５－ジアミン（０．２６ｇ、１．１７ｍｍｏｌ、６９．６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１９７】

ステップ２：Ｎ－（５－（（３－フルオロフェニル）（メチル）アミノ）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製

【化９６６】



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中のＮ－（３－フルオロフェニル）－Ｎ－メチルチアゾール－２，５－ジアミン（０．２５ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．２１ｇ、１．３５ｍｍｏｌ）及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．５１ｇ、１．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．３４ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃ１８ ２１＊２５０ｍｍ １０μｍカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、Ｎ－（５－（（３－フルオロフェニル）（メチル）アミノ）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．２２８ｇ、０．６３ｍｍｏｌ、５６．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ １１．９９（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄｄ，Ｊ＝１５．２，９．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．６６－６．６０（ｍ，３Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６２．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１９８】

実施例２３８．本発明の化合物の特性評価データ

以下の化合物を上記の方法と同様の方法によって合成した。

【１１９９】
化合物２３８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　８．５７　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　３．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．０９　－　７．９３　（ｍ，　２Ｈ），　７．４１　（ｓ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　５．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．３７　（ｓ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４９．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１２００】
化合物２３９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　１０．４５　（ｓ，　１Ｈ），　８．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３３　－　８．２０　（ｍ，　１Ｈ），　７．８７　（ｓ，　１Ｈ），　７．５９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　（ｓ，　１Ｈ），　７．１０　－　６．８４　（ｍ，　３Ｈ），　３．９９　（ｓ，　２Ｈ），　２．８０　（ｓ，　３Ｈ），　２．６４　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３３７．４　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１２０１】
化合物２４０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１０．９３　（ｓ，　１Ｈ），　８．３３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．５，　０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　８．０，　６．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２７　－　６．９６　（ｍ，　４Ｈ），　６．９３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．０，　０．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．０，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９８　（ｓ，　２Ｈ），　３．４５　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３３８．４　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１２０２】
化合物２４１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　１０．５４　（ｓ，　１Ｈ），　８．４３　－　８．１７　（ｍ，　３Ｈ），　７．６５　－　７．４５　（ｍ，　２Ｈ），　７．１１　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１０．２，　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３　－　６．８２　（ｍ，　２Ｈ），　３．９５　（ｓ，　２Ｈ），　２．８５　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４１．４　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１２０３】
化合物２４２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１０．３９　（ｓ，　１Ｈ），　９．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　－　６．８８　（ｍ，　３Ｈ），　４．０１　（ｓ，　２Ｈ），　２．７８　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４１．４　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１２０４】
化合物２４３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　１０．５４　（ｓ，　１Ｈ），　８．４３　－　８．２０　（ｍ，　３Ｈ），　７．５７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３３　－　７．１３　（ｍ，　３Ｈ），　７．１３　－　７．００　（ｍ，　１Ｈ），　３．９７　（ｓ，　２Ｈ），　２．８６　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３３９．３　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１２０５】
化合物２４４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　１０．４４　（ｓ，　１Ｈ），　８．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０９　－　７．９２　（ｍ，　１Ｈ），　７．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．０，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ）

，７．０９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．４［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２０６】

化合物２４５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ８．６２（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．１５（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．１１（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－７．００（ｍ，１Ｈ），４．３７（ｓ，２Ｈ），３．５３－３．４２（ｍ，３Ｈ），３．０４－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．６２－２．６０（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２０７】

化合物２４６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１０．４３（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝２９．５，２３．６，１２．８Ｈｚ，４Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７２．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２０８】

化合物２４７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１０．４１（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６４．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２０９】

化合物２４８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ１０．６２（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．４４（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３８．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２１０】

化合物２４９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．５２（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．１９（ｍ，４Ｈ），６．１１（ｓ，１Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），４．１４（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），４．０１－３．８７（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６８．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２１１】

化合物２５０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ８．００（ｄｄ，Ｊ＝２９．７，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．１０（ｍ，３Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），４．８１（ｓ，４Ｈ），４．２３（ｓ，４Ｈ），３．８８（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４４．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２１２】
化合物２５１：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．０５（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．０８－８．０６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．７５－７．７２（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．１０（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．０４－７．０１（ｔ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５３．０［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１２１３】
化合物２５２：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．２３（ｓ，１Ｈ），９．１９（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１２１４】
化合物２５３：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．４２（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２１（ｍ，５Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１２１５】
化合物２５４：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １１．０６（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｓ，２Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．０［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１２１６】
化合物２５５：^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．３７（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．２５（ｍ，２Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），３．１６（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ）；
【１２１７】
化合物２５６：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．１０（ｓ，１Ｈ），８．３４－８．３５（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４－８．０６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．９１（ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．０５－７．０７（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．０９（ｔ，Ｊ＝３．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８１．１［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１２１８】

化合物２５７：^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．９０（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｓ，２Ｈ），４．１６（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．８８－１．７９（ｍ，２Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ：３８４．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２１９】

化合物２５８：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．８４（ｓ，１Ｈ），８．４０－８．４１（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０２－８．０３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．７１－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．１２（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｍ，１Ｈ），６．４２－６．４６（ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．３９（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ：３６４．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２２０】

化合物２５９：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １１．２８（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝２．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝９．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．３９（ｓ，２Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ：３７１．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２２１】

化合物２６０：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ９．８３（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝１５．６，８．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄｄ，Ｊ＝２４．８，９．７ Ｈｚ，２Ｈ），６．８０（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．６１－２．５２（ｍ，２Ｈ）．

【１２２２】

化合物２６１：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ９．８４（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－６．９６（ｍ，２Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ：３７３．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２２３】

化合物２６２：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．２４（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０３－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－６．９８（ｍ，４Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ：３７１．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２２４】

化合物２６３：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．６３（ｓ，１Ｈ），８．６９ （ｄ，Ｊ ＝ ２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．４７ （ｄ，Ｊ ＝ １．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１７ （ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １０．９，９．０，２．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．３３ （ｔ，Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１４ （ｔ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６ － ６．９７ （ｍ，２Ｈ），６．４４ （ｄ，Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．１４ （ｓ，２Ｈ），３．５１ （ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３７０．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２２５】

化合物２６４：^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．７２（ｓ，１Ｈ），８．６７ （ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．４７ （ｄ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．１７ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．６，２．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．８，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３３ （ｔ，Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１４ （ｔ，Ｊ ＝ ４．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－７．００ （ｍ，２Ｈ），６．４３ （ｄ，Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．１４ （ｓ，２Ｈ），４．０１－３．９５ （ｍ，２Ｈ），１．２８ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３８４．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２２６】

化合物２６５：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ９．８３ （ｓ，１Ｈ），８．４５ （ｄ，Ｊ ＝ ２．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．１７ － ８．０９ （ｍ，１Ｈ），７．９５ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．６，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６ （ｔ，Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ６．１，３．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．０８ － ６．９８ （ｍ，１Ｈ），５．１２ （ｓ，２Ｈ），３．３７ （ｓ，３Ｈ），２．８６ （ｔ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．５３ （ｔ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３９１．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２２７】

化合物２６６：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．６４（ｓ，１Ｈ），８．６９ （ｄ，Ｊ ＝ ２．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．４６ （ｄ，Ｊ ＝ ２．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．１６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．５，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．９１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６ （ｔ，Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ６．１，３．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．０９ － ７．０１ （ｍ，１Ｈ），６．４４ （ｄ，Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．１２ （ｓ，２Ｈ），３．５１ （ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３８８．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２２８】

化合物２６７：^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １１．１７（ｓ，１Ｈ），８．７２ （ｄ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．２７ （ｄ，Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．００ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２ （ｄ，Ｊ ＝ ９．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２１ （ｍ，２Ｈ），６．４５ （ｄ，Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．３４ （ｓ，２Ｈ），３．５１ （ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３７５．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２２９】

化合物２６８：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ９．７０ （ｓ，１Ｈ），８．１６ （ｄ，Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０３ （ｄ，Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９ （ｓ，１Ｈ），７．５９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．０，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０

Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１９（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１７．０／４１９．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２３０】

化合物２６９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．７２（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８７－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝９．０，３．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８２．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２３１】

化合物２７０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．７３（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８２．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２３２】

化合物２７１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．４６（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｔ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，２Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３０．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２３３】

化合物２７２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．９０（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．６，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝２１．８，１５．３Ｈｚ，３Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８０．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２３４】

化合物２７３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．９０（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．６，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄｄｄ，Ｊ＝２２．２，１０．８，５．７Ｈｚ，４Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６７－５．４６（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／

ｚ：３９６．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２３５】

化合物２７４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．８０（ｓ，１Ｈ），８．５９－８．４５（ｍ，２Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５８．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２３６】

化合物２７５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．１６（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，２．０ Ｈｚ，２Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｔ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２３７】

化合物２７６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．６６（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，２．０ Ｈｚ，２Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｔ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２３８】

化合物２７７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．７３（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９２．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２３９】

化合物２７８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．１１（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９０．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２４０】

化合物２７９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．７７（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝２ Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．７１－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．６３（ｍ，１Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），

４．２２（ｓ，２Ｈ），３．４８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２４１】

化合物２８０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．２２（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．３４－８．３１（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７－８．０６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．１０（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，２Ｈ），７．０４－７．０１（ｍ，５．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１６．９［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２４２】

化合物２８１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．８７（ｄ，Ｊ＝１３．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．１６（ｍ，３Ｈ），７．０８－７．０４（ｍ，，１Ｈ），４．３３（ｓ，２Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．５２－２．４９（ｍ，５Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２４３】

化合物２８２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．１３（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．８７－６．８５（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２４４】

化合物２８３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．９１（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．０７（ｍ，２Ｈ），７．０８－６．９９（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２８．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２４５】

化合物２８４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．７５（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９７－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．９３－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３７－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２７（ｍ，２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），２．９６（ｓ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９４．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２４６】

化合物２８５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．７６（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７－８．０９（ｄ，Ｊ＝１３．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０１－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．８６－３．８９（ｍ，１Ｈ），１．１５－１．１８（ｍ，２Ｈ），１

．０１－１．０５（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２４７】

化合物２８６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．１４（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝３８．０，５．９ Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄｄｄ，Ｊ＝２２．５，１５．０，７．５ Ｈｚ，３Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｓ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２４８】

化合物２８７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．９８（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．１０－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．８９（ｔ，Ｊ＝５９．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．１５－７．０８（ｍ，２Ｈ），７．０６－６．９９（ｍ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２４９】

化合物２８８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．８７（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝２１．１，４．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．９，６．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２５０】

化合物２８９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．１９（ｓ，１Ｈ），９．１９（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），９．１２（ｓ，２Ｈ），８．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２４（ｍ，２Ｈ），４．４２（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），２．６７（ｔ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６７．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２５１】

化合物２９０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．１４－１１．１５（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０－８．２３（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．１１－８．１２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．２７（ｍ，２Ｈ），５．４６－５．４８（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．６４－４．６５（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７２．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２５２】

化合物２９１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．８９

（ｓ，１Ｈ），８．４２－８．４６（ｍ，２Ｈ），８．１４－８．１６（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｍ，１Ｈ），６．９９－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．４１－６．４３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），３．３５－３．３９（ｍ，１Ｈ），１．００－１．０２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２５３】

化合物２９２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．１１（ｓ，１Ｈ），９．０６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，２Ｈ），５．５７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２５４】

化合物２９３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．１１（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．０７－７．０４（ｍ，１Ｈ），５．５８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），４．６５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８８．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２５５】

化合物２９４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，４Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝５６Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），３．２７－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２５６】

化合物２９５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．２６（ｓ，１Ｈ），９．２０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝５４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７４．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２５７】

化合物２９６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＴＦＡ）δ ８．７１（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．４１（ｍ，２Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１８．２Ｈｚ，３Ｈ），

３．５９（ｄｄｄ，Ｊ＝２０．６，１３．１，７．０Ｈｚ，６Ｈ），３．３４（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７１．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２５８】

化合物２９７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．１０（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｓ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２５９】

化合物２９８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６１（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．１５（ｍ，３Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），２．３５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．７０－１．５１（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４６．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２６０】

化合物２９９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．１５（ｓ，１Ｈ），８．９３（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．３８（ｍ，４Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０２．０，４０４．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２６１】

化合物３００：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．１２（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８０－６．７７（ｍ，１Ｈ），６．６３－６．６０（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４０．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２６２】

化合物３０１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．２０（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７０－６．６５（ｍ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２６３】

化合物３０２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．６６（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（

d，J＝2．5Hz，1H），8．12（d，J＝8．5Hz，1H），8．00（dd，J＝9．5，2．5Hz，1H），7．70（dd，J＝9．5，3．0Hz，1H），7．26－7．21（m，1H），6．68－6．61（m，3H），6．44（d，J＝9．5Hz，1H），3．51（s，3H），3．29（s，3H）；LCMS（ESI）m／z：353．0［M＋H］＋．

【1264】

化合物303：^{1}H NMR（500MHz，DMSO－d6）δ10．05（s，1H），8．54（s，1H），8．20（d，J＝2．5Hz，1H），8．04－8．06（d，J＝9．0Hz，1H），7．90－7．92（d，J＝10．0Hz，1H），7．65－7．68（m，1H），7．22－7．26（m，1H），7．05－7．07（d，J＝9．0Hz，1H），6．97－6．99（m，2H），6．83－6．85（m，1H），4．09－4．10（m，1H），1．27－1．28（m，2H），1．01－1．03（m，2H）；LCMS（ESI）m／z：382．0［M＋H］＋．

【1265】

化合物304：^{1}H NMR（500MHz，DMSO－d6）δ10．04（s，1H），8．57（s，1H），8．20－8．21（d，J＝2．5Hz，1H），8．04－8．06（d，J＝8．5Hz，1H），7．90－7．92（d，J＝9．0Hz，1H），7．66－7．69（m，1H），7．24－7．26（m，1H），7．05－7．07（d，J＝9．5Hz，1H），6．83－6．85（d，J＝8．0Hz，1H），6．76－6．78（d，J＝11．5Hz，1H），6．59－6．62（m，1H），4．08－4．11（m，1H），1．27－1．28（m，2H），1．00－1．04（m，2H）；LCMS（ESI）m／z：366．1［M＋H］＋．

【1266】

化合物305：^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d6）δ8．29（s，1H），7．78（d，J＝2．7Hz，1H），7．42（dd，J＝9．6，2．8Hz，1H），7．31（t，J＝8．1Hz，1H），7．01（ddd，J＝22．5，10．2，2．0Hz，3H），6．36（d，J＝9．6Hz，1H），4．70－4．60（m，1H），3．78（dd，J＝8．7，5．2Hz，2H），3．41（s，3H），3．30－3．13（m，2H），1．95（d，J＝12．0Hz，2H），1．64－1．40（m，2H）；LCMS（ESI）m／z：362．0［M＋H］＋．

【1267】

化合物306：^{1}H NMR（500MHz，DMSO－d6）δ7．75（d，J＝3．1Hz，1H），7．38（dd，J＝9．8，3．1Hz，1H），7．32（t，J＝8．2Hz，1H），7．11－7．10（t，J＝2．1Hz，1H），7．03－6．94（m，2H），6．36－6．34（d，J＝9．8Hz，1H），4．77－4．64（m，1H），3．77－3．75（d，J＝55．8Hz，2H），3．43（s，1H），3．39（s，3H），3．36－3．19（m，1H），1．99（s，2H），1．64－1．62（d，J＝10．2Hz，2H）；LCMS（ESI）m／z：363．1［M＋H］＋．

【1268】

化合物307：^{1}H NMR（500MHz，DMSO－d6）δ7．47（

ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９５（ｍ，２Ｈ），４．７８－４．５６（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝４８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．５０－３．３１（ｍ，２Ｈ），１．９９（ｓ，２Ｈ），１．６７（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６４．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２６９】

化合物３０８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．１４（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ１＝２．５Ｈｚ，Ｊ２＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝１２Ｈｚ，２Ｈ），２．５０－２．５５（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．０４－１．１２（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６０．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２７０】

化合物３０９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．２２（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０４－４．０７（ｍ，２Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５０－２．５５（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．０３－１．１４（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６１．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２７１】

化合物３１０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．７０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０９－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．９７－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０４（ｍ，４Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２７２】

化合物３１１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１０．４９（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９３－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．７９－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０７（ｍ，３Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．４４（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２７３】

化合物３１２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．９１（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２７４】

化合物３１３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１０．４９（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｄ

，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．７９－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．１３（ｍ，１Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．４４（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２７５】

化合物３１４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．５９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），８．０６－８．０３（ｍ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２９．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２７６】

化合物３１５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．６１（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．０３（ｍ，３Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２９．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２７７】

化合物３１６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．４７（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２７８】

化合物３１７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．７７（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．１５（ｍ，４Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２３．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２７９】

化合物３１９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．２１（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４５－８．４８（ｍ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０９－８．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．２９（ｍ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７６．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２８０】

化合物３２０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．０６（ｓ，１Ｈ），９．０９（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．３１－８．４３（ｍ，２Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），７．１９－７．３９（ｍ，４Ｈ），５．５１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９２－４．０３（ｍ，４Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２８１】

化合物３２１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．３５

（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．２０－８．１７（ｍ，３Ｈ），８．０３－８．０１（ｍ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６６－１．６０（ｍ，５Ｈ），１．５５－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１０（ｍ，３Ｈ），０．９７－０．８８（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２８２】

化合物３２２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．１３（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｓ，１Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．５４（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．６５（ｍ，３Ｈ），１．４７－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．１５－１．２０（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７５．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２８３】

化合物３２３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．５８（ｂｓ，１Ｈ），９．４９（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．２６（ｍ，１Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６１．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２８４】

化合物３２４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．６１（ｂｓ，１Ｈ），９．５６（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．１０（ｍ，１Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２８５】

化合物３２５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．６７（ｂｓ，１Ｈ），９．９５（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，３Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

化合物３２６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．７０（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６７－１．６０（ｍ，５Ｈ），１．５１－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．２１－１．０７（ｍ，３Ｈ），０．９６－０．８９（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４０．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２８６】

化合物３２７：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １１．２８（ｓ，１Ｈ），９．２３（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２２－８．２０（ｍ，２Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．４８（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，２Ｈ），１．６７－１．６０（ｍ，５Ｈ），１．５２－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．２１－１．１０（ｍ，３Ｈ），０．９６－０．８９（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ：３２１．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２８７】

化合物３２８：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １２．４９（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，７．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（（ｄｄ，Ｊ＝１９．０，９．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ：３５６．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２８８】

化合物３２９：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １２．４９（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄｄ，Ｊ＝７．０，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２２－８．１７（ｍ，２Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－７．０３（ｍ，３Ｈ），６．６０（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ：３２７．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２８９】

化合物３３０：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １２．４８（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄｄ，Ｊ＝７．０，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．２２－８．１７（ｍ，２Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，８．０ Ｈｚ，２Ｈ），６．６０（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ：３５４．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２９０】

化合物３３１：^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １２．４９（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｔ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．２７（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ：３７２．０ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２９１】

化合物３３２：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ） δ １２．５１（ｓ，１Ｈ），８．４８－８．４６（ｍ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．７２－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｑ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝７

．０　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５２．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２９２】

化合物３３３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１１．１２　（ｓ，　１Ｈ），　８．９８　（ｓ，　１Ｈ），　８．３５　（ｓ，　１Ｈ），　８．２７－８．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　１０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１１－８．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３－７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３－７．３６　（ｍ，　２Ｈ），　７．２３－７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　７．０１－７．０７　（ｍ，　１Ｈ），　６．４７－６．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　１７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．７４－５．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　１１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９８　（ｓ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６８．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２９３】

化合物３３４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１０．２４　（ｓ，　１Ｈ），　８．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１９－７．９６　（ｍ，　２Ｈ），　７．７６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．９，　６．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１２　（ｔ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９９　（ｓ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３９１．９，　３９３．９　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２９４】

化合物３３５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１０．１６　（ｓ，　１Ｈ），　８．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３６　（ｓ，　１Ｈ），　８．１１　（ｄ，　Ｊ＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７２－７．８４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２８－７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　６．９２－７．１８　（ｍ，　４Ｈ），　３．９９　（ｓ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３３９．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２９５】

化合物３３６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５（ｄｄ，　Ｊ１　＝　２．５　Ｈｚ，　Ｊ２　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０－７．３３（ｍ，　１Ｈ），　７．２４－７．２５（ｍ，　２Ｈ），　７．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６４－３．６８　（ｍ，　１Ｈ），　３．４７（ｓ，　３Ｈ），　２．４９－２．５１　（ｍ，　２Ｈ），　１．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　１１．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．４６－１．５０　（ｍ，　１Ｈ），　１．２４（ｄｄ，　Ｊ１　＝　１０．５　Ｈｚ，　Ｊ２　＝　２３．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．０６（ｄｄ，　Ｊ１　＝　１１．０　Ｈｚ，　Ｊ２　＝　２４．５　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５９．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２９６】

化合物３３７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１０．６９　（ｓ，　１Ｈ），　８．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．４，　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５０　（ｓ，　３Ｈ），　１．６２　－　１．５０　（ｍ，　１Ｈ），　０．９５　－　０．８５　（ｍ，　２Ｈ），　０．７９　－　０．７１　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２９４．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２９７】

化合物３３８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１０．０８

（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０３（ｍ，２Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２９８】

化合物３３９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．５３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０７－７．０３（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．６９－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．４６（ｓ，１Ｈ），３．３９－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｓ，１Ｈ），１．１８（ｓ，３Ｈ），１．０５（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１２９９】

化合物３４０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．９３（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９７．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３００】

化合物３４１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．４９－１１．２５（ｍ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３０１】

化合物３４２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．５２（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３０２】

化合物３４３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．２１（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０３（ｍ，３Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５１（ｔ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４６．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３０３】

化合物３４４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．４８（ｓ，１Ｈ），９．５０（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），

７．１４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０８－７．０３（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４８．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３０４】

化合物３４５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．８３（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４６．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３０５】

化合物３４６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．８８（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８０．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３０６】

化合物３４７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．８５（ｂｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８０．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３０７】

化合物３４８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．０５（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｓ，１Ｈ），８．３４－８．３３（ｍ，２Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２３（ｍ，５Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｓ，４．２Ｈ），１．２９（ｓ，４．８Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６７．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３０８】

化合物３４９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．５３（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝９．６，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７８－６．７４（ｍ，１Ｈ），６．７４－６．５８（ｍ，１Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３０９】

化合物３５０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．７１（ｂｓ，１Ｈ），８．７２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝７．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，２Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３１０】

化合物３５１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．６９（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈ

ｚ，１Ｈ），７．５１－７．１６（ｍ，４Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３１１】

化合物３５２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．４８（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝９．６，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．０１（ｍ，３Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３１２】

化合物３５３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．７２（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ１＝２．８Ｈｚ，Ｊ２＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ１＝８．０Ｈｚ，Ｊ２＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．２１（ｍ，３Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６９．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３１３】

化合物３５４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．２６（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，８Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．４０（ｍ，４Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６６．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３１４】

化合物３５５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１０．４６（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１３－８．１０（ｍ，２Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．１０（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３１５】

化合物３５６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１０．５１（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．０５－７．００（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１１．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３１６】

化合物３５７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１０．４８（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．７８－７．７６（ｍ，１Ｈ），７

．３８－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．１２（ｍ，２Ｈ），７．０７－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ），３．４４（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３８．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３１７】

化合物３５８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．５２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），９．１７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｔｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．０８（ｓ，１Ｈ），４．０１（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６６．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３１８】

化合物３５９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．１０（ｓ，１Ｈ），９．２７（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｓ，２Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３１９】

化合物３６０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．１７（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄｔ，Ｊ＝２４．９，１２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９０－６．６５（ｍ，３Ｈ），４．２３（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３２０】

化合物３６１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．４５（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．４２（ｍ，３Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２０（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３２１】

化合物３６２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．２０（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．００－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，５．１Ｈｚ，３Ｈ），４．２１（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５１．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３２２】

化合物３６３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．８７

（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０－８．１３（ｍ，２Ｈ），７．９１－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．２３－７．３６（ｍ，３Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３２３】

化合物３６４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．３２（ｓ，１Ｈ），８．９４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．４０（ｍ，１Ｈ），６．９８－７．１７（ｍ，３Ｈ），４．０７（ｓ，３Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３２４】

化合物３６５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．４３－８．４６（ｍ，２Ｈ），８．１５－８．１７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．０６（ｍ，１Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），３．３７－３．４１（ｍ，１Ｈ），１．０２－１．０３（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３２５】

化合物３６６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．０５（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈ，１Ｈ），７．１９－７．３８（ｍ，４Ｈ），４．７１（ｂｒｓ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６８．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３２６】

化合物３６７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．１２（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３２７】

化合物３６９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－６．９５（ｍ，４Ｈ），４．６３（ｓ，１Ｈ），３．９０－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），１．９５－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６２．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３２８】

化合物３７０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．６７（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３６（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈ

z，２Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６６－１．５８（ｍ，５Ｈ），１．５４－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．０８（ｍ，３Ｈ），０．９６－０．８７（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２９．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３２９】

化合物３７１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．０３（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．０，９．３，５．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１９－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，５Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３３０】

化合物３７２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．３３（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，４．５Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６５．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３３１】

化合物３７３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．６１（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．０３（ｍ，３Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３３２】

化合物３７４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．９９（ｂｒｓ，１Ｈ），９．０４（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．２８－８．３８（ｍ，２Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．１９－７．４０（ｍ，４Ｈ），５．３８（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），１．４６（ｓ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８２．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３３３】

化合物３７５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．０８（ｓ，１Ｈ），９．０８（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．６４（ｍ，１Ｈ），４．６７（ｓ，２Ｈ），２．４８（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．６１（ｍ，５Ｈ），１．５３－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．１０（ｍ，３Ｈ），０．９８－０．８９（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３３４】

化合物３７６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．５５（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，２Ｈ），４．３６（ｓ，２Ｈ），４

．１６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．５４－１．３６（ｍ，１Ｈ），０．６８－０．５７（ｍ，２Ｈ），０．５２（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８０．３［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３３５】

化合物３７７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．１７（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．１１－７．０３（ｍ，３Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４１（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３３６】

化合物３７８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．８１（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１７－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３３７】

化合物３７９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．２３（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．０７（ｍ，２Ｈ），６．４５（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３３８】

化合物３８０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ １１．９６（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．６８（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．５７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．４７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．３２（ｓ，１Ｈ），４．３３（ｓ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），２．５１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３３９】

化合物３８１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．５６－８．４０（ｍ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．０４－６．８０（ｍ，３Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．４３（ｓ，３Ｈ），３．００－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．５３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．４［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３４０】

化合物３８２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．３６（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝５．８，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１５（ｍ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．４５（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３４１】
化合物３８３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．６９　（ｓ，　１Ｈ），　８．２７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８－７．７０　（ｍ，　１Ｈ），　７．１６　（ｓ，　４Ｈ），　３．９０　（ｓ，　４Ｈ），　３．３６　（ｓ，　３Ｈ），　２．８２－２．８６　（ｍ，　２Ｈ），　２．５２－２．５４　（ｍ，　２Ｈ），　１．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６５．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１３４２】
化合物３８４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１０．８９　（ｓ，　１Ｈ），　８．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８　（ｓ，　１Ｈ），　７．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　１０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３２　（ｓ，　２Ｈ），　３．８１　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３７４．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１３４３】
化合物３８５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１１．７３　（ｓ，　１Ｈ），　９．８２　（ｓ，　１Ｈ），　７．２８　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　６．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０８　（ｓ，　２Ｈ），　３．３４　（ｓ，　３Ｈ），　２．８２　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３７９．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１３４４】
化合物３８６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．０６　（ｓ，　１Ｈ），　７．４０　－　７．３３　（ｍ，　２Ｈ），　７．１６　－　７．１０　（ｍ，　２Ｈ），　７．０７　（ｔｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８０　（ｔ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１５　（ｓ，　２Ｈ），　４．０９　（ｔ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０６　－　３．９９　（ｍ，　１Ｈ），　２．８４　（ｑ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５６　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３７９．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１３４５】
化合物３８７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．７７　（ｓ，　１Ｈ），　７．９４－７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８－７．４０　（ｍ，　４Ｈ），　４．００　（ｓ，　２Ｈ），　３．８４　（ｓ，　３Ｈ），　３．３３　（ｓ，　３Ｈ），　２．８０－２．８４　（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５１－２．５３　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３８７．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１３４６】
化合物３８８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ３）　δ　＝　９．２３　（ｓ，　１Ｈ），　７．５５　（ｓ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．２９　（ｍ，　１Ｈ），　７．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０７　－　６．９３　（ｍ，　２Ｈ），　４．２８　（ｓ，　２Ｈ），　３．４９　（ｓ，　３Ｈ），　３．０３　－　２．９２　（ｍ，　２Ｈ），　２．６０　（ｔ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　３４７．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１３４７】
化合物３８９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１２．３４　（ｓ，　１Ｈ），　７．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０　（ｓ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７

．６５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）３５２．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３４８】

化合物３９０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．３８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），６．０１（ｓ，２Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ＝８．２５Ｈｚ，５Ｈ），２．３１（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）３８０．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３４９】

化合物３９１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．１８（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．３６－８．２９（ｍ，２Ｈ），８．１５－８．１１（ｍ，２Ｈ），７．８４－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－６．９９（ｍ，３Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）３８５．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３５０】

化合物３９２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．７１（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），２．０５－２．０２（ｍ，１Ｈ），０．９２－０．８４（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ３６４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３５１】

化合物３９３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＨ３ＯＤ）δ８．１４（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄｄｄ，Ｊ＝４０．７，２４．１，７．６Ｈｚ，４Ｈ），４．５１（ｓ，４Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），３．７０－３．４９（ｍ，４Ｈ），２．０４－１．８８（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７２．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３５２】

化合物３９４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ１１．２０（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．５Ｈｚ），７．９７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９Ｈｚ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．５６（ｍ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７４．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３５３】

化合物３９５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．１５（ｍ，１Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８８．２［Ｍ＋Ｈ］＋

【１３５４】
化合物３９６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　９．８３　（ｓ，　１Ｈ），　８．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４８　（ｓ，　２Ｈ），　３．３６　（ｓ，　３Ｈ），　２．８６　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．６０　－　２．５１　（ｍ，　２Ｈ），　１．４２　（ｓ，　３Ｈ），　０．７８　（ｔ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．４５　（ｑ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３１７．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１３５５】
化合物３９７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２６－７．３４　（ｍ，　２Ｈ），　６．９５－７．０９　（ｍ，　３Ｈ），　６．７１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７７　（ｓ，　２Ｈ），　３．１８　（ｓ，　３Ｈ），　２．４５　（ｔ，　Ｊ　＝　８　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．３１　（ｔ，　Ｊ　＝　８　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３２７．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１３５６】
化合物３９８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ３）　δ　８．５７　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　８．４６　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　４．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　（ｂｒ　ｄｄ，　Ｊ　＝　４．８，　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６０　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　４．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４６　（ｓ，　３Ｈ），　２．９９　－　２．９２　（ｍ，　２Ｈ），　２．６１　（ｂｒ　ｔ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３３０．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１３５７】
化合物３９９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ３）　δ　７．３３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１４．５，　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．００　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．７４　（ｓ，　１Ｈ），　４．０３　（ｓ，　２Ｈ），　３．４９　（ｓ，　３Ｈ），　２．９７　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．６１　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３３１．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１３５８】
化合物４００：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．３６　（ｓ，　１Ｈ），　７．３８　－　７．３１　（ｍ，　２Ｈ），　７．１２　－　７．０３　（ｍ，　３Ｈ），　４．３４　－　４．３２　（ｍ，　１Ｈ），　４．１２　（ｓ，　２Ｈ），　２．６４　（ｓ，　３Ｈ），　２．３０　－　２．１８　（ｍ，　３Ｈ），　１．９２　－　１．８７　（ｍ，　１Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３３４．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１３５９】
化合物４０１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１０．２１　（ｓ，　１Ｈ），　８．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　－　７．２２　（ｍ，　２Ｈ），　７．１７　－　７．０６　（ｍ，　２Ｈ），　７．０３　（ｓ，　１Ｈ），　４．０７　（ｓ，　２Ｈ），　３．３７　（ｓ，　３Ｈ），　２．８３　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４１．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１３６０】
化合物４０２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．７６　（ｓ，　１Ｈ），　８．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０６　（ｄ

，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４４．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３６１】

化合物４０３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＨ３ＯＤ）δ８．１１（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄｄｄ，Ｊ＝４１．７，２４．７，７．７Ｈｚ，４Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝２２．０，１３．１Ｈｚ，４Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｄｑ，Ｊ＝９．１，５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４４．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３６２】

化合物４０４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．３７（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．１９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．４５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３６３】

化合物４０５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１０．３１（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｓ，２Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４６．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３６４】

化合物４０６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．６１（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｔｄ，Ｊ＝７．９，６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－６．９９（ｍ，３Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５１（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４７．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３６５】

化合物４０７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ１１．０３（ｓ，１Ｈ），７．３６－７．２０（ｍ，４Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｑ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４７．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３６６】

化合物４０８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ１０．３０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｂｒｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄｔ，Ｊ＝２．５，８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．４６（ｓ，３Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７１－２．５７（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４８．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３６７】

化合物４０９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．４８（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），

４．３０（ｓ，２Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５０－２．５３（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４８．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３６８】

化合物４１０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．２５（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝１４．２，７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．０２（ｍ，３Ｈ），６．４５（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３６９】

化合物４１１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．４６（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｓ，５Ｈ），７．０４－６．９０（ｍ，３Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５３．５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３７０】

化合物４１２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ ９．７２（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｓ，４Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，４Ｈ），０．８８（ｓ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５８．３［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３７１】

化合物４１３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．７５（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄｔ，Ｊ＝７．６，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｔｄｄ，Ｊ＝８．４，２．７，１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６１．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３７２】

化合物４１４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ９．９９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３３－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．８９（ｍ，２Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．９３－３．８０（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｄｔ，Ｊ＝２．２，８．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５８（ｄｔ，Ｊ＝２．２，８．５Ｈｚ，２Ｈ），１．２５（ｄｔ，Ｊ＝２．３，７．０Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６１．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３７３】

化合物４１５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．４５（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．３７－８．３８（ｍ，２Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝０．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．３８（

m，４Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６４．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３７４】

化合物４１６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ７．４８（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．１０（ｍ，３Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ），２．９９（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６５．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３７５】

化合物４１７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．１１（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．１４－８．３５（ｍ，３Ｈ），７．７７－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．０２－７．１４（ｍ，３Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６６．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３７６】

化合物４１８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ １０．５１（ｂｒｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９ Ｈｚ），８．０６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９ Ｈｚ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．６５－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．５ Ｈｚ），７．４０－７．４９（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），２．８８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ），２．５６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３７７】

化合物４１９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．８４（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．０２－７．０９（ｍ，１Ｈ），６．３５（ｓ，１Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），２．７７－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．５６（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３７８】

化合物４２０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ １０．２３（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．９２－６．９５（ｍ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），４．０４（ｔ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．７３（ｓ，１Ｈ），２．５９（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３７９】

化合物４２１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ６）δ １０．２０（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．１０（ｍ，２Ｈ），７．０５－７．０２（ｍ，２Ｈ），５．３３－５．３０（ｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），２．６３－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．２８（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．８０（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３８０】

化合物４２２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．３８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝４．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．６１－

７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｓ，２Ｈ），３．２６（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７９．４［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３８１】

化合物４２３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．１２（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２５－８．１９（ｍ，２Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．００（ｍ，３Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８５．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３８２】

化合物４２４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．９８（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．０８－７．２５（ｍ，３Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），３．１８（ｓ，３Ｈ），２．７８－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．５４（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９１．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３８３】

化合物４２５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．１８（ｍ，２Ｈ），６．９８－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３８４】

化合物４２６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．２９（ｂｓ，１Ｈ），８．８５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２７－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３８５】

化合物４２７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．４８（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７９．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３８６】

化合物４２８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．５３（ｓ，１Ｈ），９．２３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．５８（

ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，８．０Ｈｚ，２Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝６．０，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－７．０４（ｍ，１Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１６．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３８７】

化合物４２９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．１７（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．２５（ｍ，５Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６４．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３８８】

化合物４３０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．３３（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ１＝４．０Ｈｚ，Ｊ２＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．１７－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．０５－７．０９（ｍ，２Ｈ），４．６２（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８８．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３８９】

化合物４３１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．６６（ｂｓ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝９．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄｔ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．４５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７９．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３９０】

化合物４３２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ７．５９（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．２８（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．０８（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９３（ｍ，３Ｈ），４．７９－４．６８（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｄ，Ｊ＝１４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．４６－３．４４（ｍ，２Ｈ），１．９８（ｓ，２Ｈ），１．６３（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４８．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３９１】

化合物４３３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ７．８３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｔｄｄ，Ｊ＝２０．０，１３．０，６．９Ｈｚ，３Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），２．８７（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３９２】

化合物４３４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．９６（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄ，

Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ），６．９２ （ｄ，Ｊ ＝ １０．０ Ｈｚ， １Ｈ），６．８２ （ｄ，Ｊ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ），３．５１ （ｓ，３Ｈ），３．３８－３．４２ （ｍ，１Ｈ），２．４８－２．５１ （ｍ，２Ｈ），１．８６－１．８９ （ｍ，２Ｈ），１．６２－１．６５ （ｍ，２Ｈ），１．４８－１．５３ （ｍ，１Ｈ），１．０２－１．１４ （ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３７５．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３９３】

化合物４３５：^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ９．６６－９．７５ （ｍ，１Ｈ），８．３７ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．２８ （ｄ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９ （ｄｄ，Ｊ１ ＝ ２．０ Ｈｚ，Ｊ２ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２ （ｄｄ，Ｊ１ ＝ ２．０ Ｈｚ，Ｊ２ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．９２ （ｓ，２Ｈ），３．３４ （ｓ，３Ｈ），２．８３ （ｔ，Ｊ ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．４５－２．５６ （ｍ，２Ｈ），２．４０ （ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３３８．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３９４】

化合物４３６：^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ９．６９（ｓ，１Ｈ），８．２７ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．００ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８ （ｄｄ，Ｊ１ ＝ ２．４ Ｈｚ，Ｊ２ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１８ （ｓ，１Ｈ），７．１０－７．１４（ｍ，２Ｈ），５．１３（ ｔ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．３４ （ｄ，Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．９３ （ｓ，２Ｈ），３．３５ （ｓ，３Ｈ），２．８４ （ｔ，Ｊ ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．５０－２．５３ （ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５３．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３９５】

化合物４３７：^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ９．７１ （ｓ，１Ｈ），８．２９－８．３２ （ｍ，２Ｈ），８．２５ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．０２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１ （ｄｄ，Ｊ１ ＝ ２．４ Ｈｚ，Ｊ２ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６ （ｓ，１Ｈ），３．９３ （ｓ，２Ｈ），３．４８ （ｓ，３Ｈ），２．８４ （ｔ，Ｊ ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．４８－２．５３ （ｍ，２Ｈ），２．２４ （ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３３８．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３９６】

化合物４３８：^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ９．７２（ｓ，１Ｈ），８．２２ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７ （ｄｄ，Ｊ１ ＝ ２．４ Ｈｚ，Ｊ２ ＝ ８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．１０ （ｍ，２Ｈ），６．９９－７．０４ （ｍ，１Ｈ），３．９３ （ｓ，２Ｈ），３．８５ （ｔ，Ｊ ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．１９－３．２３ （ｍ，１Ｈ），３．１４ （ｓ，３Ｈ），３．００ （ｄｄ，Ｊ１ ＝ ４．８ Ｈｚ，Ｊ２ ＝ １０．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．４０－２．４３ （ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．８４ （ｄｄ，Ｊ１ ＝ ４．４ Ｈｚ，Ｊ２ ＝ １３．６ Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３４４．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３９７】

化合物４３９：^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ９．８３ （ｓ，１Ｈ），８．２３ （ｄ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．

７２（ｍ，２Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．５３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．５４－６．５７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．５２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３２－３．３４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），２．７８－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．４８（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８１．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３９８】

化合物４４０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．９７（ｓ，１Ｈ），９．７１（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．７７（ｍ，３Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．５６（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．５３（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５１．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１３９９】

化合物４４１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＴＦＡ）δ ８．８０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．７４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），５．８５（ｓ，２Ｈ），４．５８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８０．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４００】

化合物４４２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ １０．７１（ｓ，１Ｈ），８．６０－８．３８（ｍ，３Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４２．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４０１】

化合物４４３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ １０．４１（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｓ，２Ｈ），７．４２－７．２０（ｍ，４Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５８．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４０２】

化合物４４４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．６８（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．７４（ｍ，１Ｈ），５．７７－５．８８（ｍ，１Ｈ），４．９３－５．０６（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５１－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．３８（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４０３】

化合物４４５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．７５（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．００－８．１０（ｍ，２Ｈ），７．７０－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９２．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４０４】
化合物４４６：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．０８－１０．２０（ｍ，１Ｈ），８．２４ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８－８．０１ （ｍ，１Ｈ），７．６５－７．６８ （ｍ，１Ｈ），７．３３ （ｄｄ，Ｊ１ ＝ ７．５ Ｈｚ，Ｊ２ ＝ １５．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．０９－７．１１（ｍ，２Ｈ），７．０２－７．０５（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．３４ （ｍ，１Ｈ），３．９７－３．９７ （ｍ，３Ｈ），３．６２ （ｄｄ，Ｊ１ ＝ ５．５ Ｈｚ，Ｊ２ ＝ １０．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．２６－３．３５ （ｍ，１Ｈ），３．１８－３．２４ （ｍ，３Ｈ），２．４５－２．５１（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．４０ （ｓ ，３Ｈ），１．２５－１．２８ （ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４３０．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４０５】
化合物４４７：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．２０（ｓ，１Ｈ），８．２３ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０３ （ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．６６ （ｄｄ，Ｊ１ ＝ ２．０ Ｈｚ，Ｊ２ ＝ ９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．１１（ｍ，２Ｈ），７．０１－７．０５ （ｍ，１Ｈ），３．９４ （ｓ，２Ｈ），３．８５－３．８７ （ｍ，１Ｈ），３．７３－３．７５ （ｍ，１Ｈ），３．１１ （ｓ，３Ｈ），３．００－３．０３ （ｍ，１Ｈ），２．９０－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０２－２．０５（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３３０．２ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４０６】
化合物４４８：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．２７（ｓ，１Ｈ），８．３４ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１９ （ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．１０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．５，４．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９１ （ｔ，Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．５，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５ （ｄｄ，Ｊ ＝ １４．５，８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．０２ （ｍ，３Ｈ），３．９９ （ｓ，２Ｈ），２．５９ （ｄ，Ｊ ＝ ３．０ Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３４０．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４０７】
化合物４４９：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．５１－１０．５２ （ｍ，１Ｈ），８．６７ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３９ （ｄ，Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．２９ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５ （ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８ （ｄｄ，Ｊ１ ＝ ２．０ Ｈｚ，Ｊ２ ＝ ９．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７ （ｄｄ，Ｊ１ ＝ ２．０ Ｈｚ，Ｊ２ ＝ ８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３ （ｄｄ，Ｊ１ ＝ ２．０ Ｈｚ，Ｊ２ ＝ ８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．１８ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．４３ （ｄ，Ｊ ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９３ （ｓ，２Ｈ），３．４９ （ｓ，３Ｈ），２．４２ （ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３３５．１ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４０８】
化合物４５０：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．５４（ｓ，１Ｈ），８．６７ （ｄ，Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．３１－８．３４ （ｍ，２Ｈ），８．２７ （ｄ，Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ１ ＝ ３．０ Ｈｚ，Ｊ２ ＝ ９．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ１ ＝ ２．０ Ｈｚ，Ｊ２ ＝ ８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），６．４３ （ｄ，Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９４ （ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，

３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４０９】

化合物４５１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．５６（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．２９（ｍ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６９．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４１０】

化合物４５２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．６３（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝２．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．１０（ｍ，２Ｈ），７．０８－７．００（ｍ，２Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４１１】

化合物４５３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．７０（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．５２－８．４３（ｍ，２Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４１２】

化合物４５４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．７３（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄｄ，Ｊ１＝９．０ Ｈｚ，Ｊ２＝１９．０ Ｈｚ，２Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ１＝２．０ Ｈｚ，Ｊ２＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．３０（ｍ，２Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８３．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４１３】

化合物４５５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．７６（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．１０（ｍ，３Ｈ），７．０４－７．０１（ｔ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４７．２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４１４】

化合物４５６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．７６（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．７０（ｄ，Ｊ＝９．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２６（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．２０（ｄ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），６．８５－６．８３（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，２Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），５．５２

（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６３．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４１５】

化合物４５７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．８７（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．８６（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．０２（ｍ，３Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝９．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３８．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４１６】

化合物４５８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．９１（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．０６（ｍ，２Ｈ），７．０６－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３０．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４１７】

化合物４５９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．０９（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），６．２７（ｓ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．４４（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４１８】

化合物４６０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．１３（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝９．６，５．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．４８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４１９】

化合物４６１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．６５（ｂｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝９．５，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｔｄ，Ｊ＝９．５，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４５．１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４２０】

化合物４６２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １２．６５（ｂｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝９．５，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，３Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６１．１［

Ｍ＋Ｈ］＋．
【１４２１】
化合物４６３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１２．７８　（ｓ，　１Ｈ），　１０．９２　（ｓ，　１Ｈ），　８．７３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，１Ｈ），　７．３３－７．３７　（ｍ，　１Ｈ），　７．１１－７．１３　（ｍ，　２Ｈ），　７．０３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９９　（ｓ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６５．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１４２２】
化合物４６４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　－　７．４８　（ｍ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．３０　（ｔ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　－　７．０８　（ｔ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０４　－　６．９１　（ｍ，　２Ｈ），　６．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８６　－　４．６０　（ｍ，　１Ｈ），　３．７９　（ｓ，　２Ｈ），　３．４６　（ｓ，　３Ｈ），　３．４０　－　３．２５　（ｍ，　２Ｈ），　１．９７　－　１．９５　（ｍ，　２Ｈ），　１．６９　－　１．４８　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４７．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１４２３】
化合物４６５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），７．８９　（ｄｄ，　Ｊ１　＝　２．５　Ｈｚ，　Ｊ２　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１－７．３４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２５－７．２６　（ｍ，　２Ｈ），　７．１５　（ｄ，　Ｊ　＝７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４０　（ｄ，　Ｊ　＝９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．８９　（ｄｄ，　Ｊ１　＝　３．５　Ｈｚ，　Ｊ２　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５０　（ｓ，　３Ｈ），　２．５１－２．６１　（ｍ，　２Ｈ），　１．７２－１．７５　（ｍ，１Ｈ），　１．６５－１．７０　（ｍ，　２Ｈ），　１．５１－１．５５　（ｍ，　２Ｈ），　１．４１－１．４８　（ｍ，　４Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５９．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１４２４】
化合物４６６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．００　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　（ｔ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３－６．９３　（ｍ，　３Ｈ），　６．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６２　（ｓ，　１Ｈ），　３．８７　（ｓ，　１Ｈ），　３．４８　（ｓ，　３Ｈ），　１．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．６６　（ｔ，　Ｊ　＝　１１．０　Ｈｚ，　６Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６１．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１４２５】
化合物４６７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．４３　（ｔ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３８　－　７．３４　（ｍ，　１Ｈ），　７．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１４　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８－７．０４　（ｍ，　１Ｈ），　６．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳ

Ｉ）　ｍ／ｚ：　３３８．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１４２６】
化合物４６８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．６５　（ｓ，　１Ｈ），　８．２４　（ｓ，　１Ｈ），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３６　（ｓ，　３Ｈ），　２．８６　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．６２　－　２．３８　（ｍ，　５Ｈ），　１．０７　－　０．８７　（ｍ，　１Ｈ），　０．５８　－　０．３９　（ｍ，　２Ｈ），　０．２１　（ｑ，　Ｊ　＝　４．７　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２８７．２［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１４２７】
化合物４６９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．７０　（ｓ，　１Ｈ），　８．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　４．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０３　（ｓ，　２Ｈ），　３．３６　（ｓ，　３Ｈ），　２．８４　（ｔ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．２７　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３３８．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１４２８】
化合物４７０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．７４　（ｓ，　１Ｈ），　８．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４９　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０７　（ｓ，　２Ｈ），　３．３６　（ｓ，　３Ｈ），　２．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６６．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１４２９】
化合物４７１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．９２－７．７８　（ｍ，　４Ｈ），　７．４０－７．２６　（ｍ，　４Ｈ），　３．８８　（ｓ，　２Ｈ），　２．７８　（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ）；（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３７２．１　［Ｍ－ＴＦＡ＋Ｈ］＋．
【１４３０】
化合物４７２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．９５　（ｓ，　１Ｈ），　８．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　－　７．１８　（ｍ，　４Ｈ），　４．０７　－　３．８２　（ｍ，　５Ｈ），　３．８３　－　３．６５　（ｍ，　２Ｈ），　２．４９　－　２．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．００　（ｄ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３４６．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．
【１４３１】
化合物４７４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．７６　（ｓ，　１Ｈ），　８．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　４Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３６　（ｓ，　１Ｈ），　８．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８－７．８０　（ｍ，　２Ｈ），　７．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　３．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．３６　（ｓ，　３Ｈ），　２．８３－２．８６　（ｍ，　２Ｈ），　２．５２－２．５４　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３９２．１　［Ｍ＋Ｈ］＋
【１４３２】

化合物４７５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ジメチルスルホキシド－ｄ６）　δ　１０．１７　（ｓ，　１Ｈ），　９．２３　（ｓ，　１Ｈ），　８．４６　（ｓ，　１Ｈ），　７．４６　－　７．１６　（ｍ，　４Ｈ），　４．１４　（ｓ，　２Ｈ），　３．３６　（ｓ，　３Ｈ），　２．８６　（ｔ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５３　（ｔ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３５８．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１４３３】

実施例２３９．本発明の化合物の特性評価データ

以下の化合物を上記の方法と同様の方法によって合成した。

【表３－１】

化合物番号	特性評価データ	
４７６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．６３（ｓ，１Ｈ），９．６３（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．９１（ｓ，１Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｄ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，２Ｈ），１．６３（ｄｄ，Ｊ＝２５．７，１１．７ Ｈｚ，５Ｈ），１．５４－１．４４（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．０８（ｍ，３Ｈ），０．９２（ｑ，Ｊ＝１２．０ Ｈｚ，２Ｈ）．
４７７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．７６（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．１９（ｓ，１Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．３４－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．２５（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．４４（ｍ，６Ｈ）．
４７８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．３６（ｓ，１Ｈ），９．２３（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．００（ｍ，３Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ）．
４７９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{19}$Ｈ$_{17}$ＣｌＮ$_{4}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３６９．１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２９（ｓ，１Ｈ），９．２７（ｓ，２Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．１５（ｍ，４Ｈ），４．６６（ｓ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ）．

【表３－２】

化合物番号	特性評価データ	
４８０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ８．４０（ｓ，１Ｈ），８．２１－８．１１（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－６．８３（ｍ，４Ｈ），５．５７－５．５２（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝４ Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ）．
４８１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２０（ｓ，１Ｈ），９．０８（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．５３－８．３１（ｍ，２Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｓ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）．
４８２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	１Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．３６（ｓ，１Ｈ），９．２３（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｔ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．５７－６．５３（ｍ，２Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ）．

【表３－３】

化合物番号	特性評価データ	
４８３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	１Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１１．２８（ｓ，１Ｈ），９．１３（ｄ，Ｊ＝１．８　Ｈｚ，１Ｈ），８．８０（ｄ，Ｊ＝１．５　Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝１６．８　Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２．０　Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，４．７　Ｈｚ，２Ｈ），７．３１－７．２０（ｍ，２Ｈ），４．６７（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）．
４８４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．５［Ｍ＋Ｈ］＋．	１Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　１０．５５（ｓ，１Ｈ），８．４１－８．２０（ｍ，３Ｈ），７．５８（ｄｄｄ，Ｊ＝８．６，３．０，０．６　Ｈｚ，２Ｈ），６．８１－６．５７（ｍ，３Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ）．
４８５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．５［Ｍ＋Ｈ］＋．	１Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　１０．４２（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｄ，Ｊ＝５．０　Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，０．８　Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄｔ，Ｊ＝２．５，０．７　Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝５．０，０．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４，０．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－６．８４（ｍ，３Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝０．６　Ｈｚ，３Ｈ）．

【表３－４】

化合物番号	特性評価データ	
４８６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．５［Ｍ＋Ｈ］＋．	１Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ １０．１７（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－６．８３（ｍ，２Ｈ），４．１６（ｓ，３Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ）．
４８７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５７（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝９．７，２．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．１ Ｈｚ，２Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｓ，２Ｈ），３．４５（ｓ，３Ｈ）．
４８８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５７（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄｔ，Ｊ＝８．１，４．９ Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝９．７，２．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄｔ，Ｊ＝９．１，３．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｓ，２Ｈ），３．４５（ｓ，３Ｈ）．

【表３－５】

化合物番号	特性評価データ	
４８９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．１／３５９．０［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．６０（ｂｓ，１Ｈ），９．５８（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２３（ｍ，２Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），４．０２－３．９７（ｍ，４Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ）；
４９０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．４７（ｓ，１Ｈ），９．２５（ｓ，２Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，５．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｔｄ，Ｊ＝８．７，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）．
４９１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．１４（ｓ，１Ｈ），９．１３（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２ Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．３８（ｍ，４Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），１．７４（ｓ，６Ｈ）．
４９２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．４３（ｓ，１Ｈ），９．２４（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．６６－８．４５（ｍ，２Ｈ），８．２３（ｔ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－６．９３（ｍ，３Ｈ），５．１７（ｓ，２Ｈ）．

【表３－６】

化合物番号	特性評価データ	
４９３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．４０（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－６．９９（ｍ，３Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）．
４９４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．０／３５７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．２５（ｓ，２Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．０ Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２３（ｍ，２Ｈ），５．４７（ｂｓ，１Ｈ），４．６８（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）；
４９５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５３（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．１２－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．９３－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．３，５．７ Ｈｚ，２Ｈ），７．１４－７．１０（ｔ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．０４－７．０１（ｄ，Ｊ＝９．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ）．

【表３－７】

化合物番号	特性評価データ	
４９６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３８．０［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．４７（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９２－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．７３（ｄｄ，Ｊ＝９．７，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．３，５．７ Ｈｚ，２Ｈ），７．１４－７．１０（ｔ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－４．０３（ｄ，Ｊ＝２４．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．４３（ｓ，３Ｈ）．
４９７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．５０（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝５．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，４．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．０６－７．０３（ｍ，１Ｈ），４．６８（ｓ，２Ｈ），４．００（ｍ，２Ｈ）．
４９８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．４３（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．７０－６．４６（ｍ，４Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ）．

【表３－８】

化合物番号	特性評価データ	
４９９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．１５（ｓ，１Ｈ），９．１６（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．２８（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）．
５００	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．６３（ｓ，１Ｈ），９．５４（ｓ，２Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，４．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）．
５０１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．７４（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．９２－５．６８（ｍ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）．

【表３－９】

化合物番号	特性評価データ	
５０２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６６．１／３６８．０［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．４２（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），２．７（ｓ，３Ｈ）；
５０３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２５（ｓ，１Ｈ），９．１３（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）．
５０４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．４６（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，２Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．９ Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｔｄ，Ｊ＝８．７，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）．

【表３－１０】

化合物番号	特性評価データ	
５０５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０８．３［Ｍ＋Ｈ］＋．	１Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．１１（ｓ，１Ｈ），８．８４－８．６３（ｍ，２Ｈ），８．３５（ｄｄ，Ｊ＝２．５，０．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，０．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．８３－７．４８（ｍ，４Ｈ），７．３５（ｔｄ，Ｊ＝８．０，６．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－６．９７（ｍ，３Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）．
５０６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４９．３［Ｍ＋Ｈ］＋．	１Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ １０．３２（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｄ，Ｊ＝ ４．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．４２－８．３１（ｍ，１Ｈ），８．２７（ｄｄ，Ｊ＝ ２．４，０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝ ４．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝ ８．５，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．０９－６．８０（ｍ，３Ｈ），２．４６－２．２８（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．１１（ｍ，４Ｈ）．
５０７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６８．１［Ｍ＋Ｈ］＋	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．４１（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ）；．
５０８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．９０（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ）．

【表３－１１】

化合物番号	特性評価データ	
５０９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４６．１［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．９１（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｍ，３Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ）．
５１０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６８．１／３７０．１［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．３７（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ，２Ｈ），５．５５（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．９３－４．９１（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）；
５１１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．２［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．３８（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．１１（ｍ，１Ｈ），５．５５（ｄ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．９５－４．８９（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）；

【表３－１２】

化合物番号	特性評価データ	
５１２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６９．１／３７１．１［Ｍ＋Ｈ］＋.	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．３８－８．３５（ｍ，２Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２５（ｍ，２Ｈ），５．８５（ｄ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．１４－５．１１（ｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６９．１／３７１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
５１３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０２（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｔ，Ｊ＝５．２，２Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，３Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．８２－４．７７（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，３Ｈ）.
５１４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０１（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．４７－８．２９（ｍ，２Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１７－７．０６（ｍ，１Ｈ），５．５４（ｄ，Ｊ＝４．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．８８－４．６５（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，３Ｈ）.

【表３－１３】

化合物番号	特性評価データ	
５１５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．１［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．９４（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝４０．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｓ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝６８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ）．
５１６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６９．１［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．６６（ｂｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．１３（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ）；
５１７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６７．０／３６９．１［Ｍ＋Ｈ］＋	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．７５（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２５（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ）；.
５１８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０５．０［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．４７（ｓ，１Ｈ），９．２５（ｓ，２Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄｄ，Ｊ＝１９．４，７．６，５．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ）.

【表３－１４】

化合物番号	特性評価データ	
５１９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０２（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３６－８．４０（ｍ，２Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２４（ｍ，２Ｈ），５．５４（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．８１－４．７８（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）．
５２０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０２（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３６－８．４０（ｍ，２Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２４（ｍ，２Ｈ），５．５４（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．８１－４．７８（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）．
５２１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２７（ｓ，１Ｈ），９．４７（ｓ，２Ｈ），９．２８（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．９５（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２８（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ）．

【表３－１５】

化合物番号	特性評価データ	
５２２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８５．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０２（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，２Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．２０（ｍ，２Ｈ），５．５５（ｓ，１Ｈ），４．８０（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ）．
５２３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．０２（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝１．１ Ｈｚ，３Ｈ）．
５２４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．０７（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－６．９６（ｍ，３Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝１．１ Ｈｚ，３Ｈ）．
５２５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．４３（ｓ，２Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．０ Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．１２（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ）；

【表３－１６】

化合物番号	特性評価データ	
５２６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５１．１［Ｍ＋Ｈ］＋．	１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．３０（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．５６－８．５９（ｑ，Ｊ＝３．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６－８．１４（ｍ，３Ｈ），７．０８－７．１２（ｍ，３Ｈ），４．１６（ｓ，２Ｈ）．
５２７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９９．０［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．６４（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ）．
５２８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９１．０［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．１５（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）．
５２９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５２．０［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．０２（ｓ，１Ｈ），９．０６（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．４０－８．３３（ｍ，２Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．０６－７．０２（ｍ，１Ｈ），５．５５（ｓ，１Ｈ），４．８０（ｑ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，３Ｈ）．

【表３－１７】

化合物番号	特性評価データ	
５３０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７１．１［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．５８（ｓ，１Ｈ），８．３８－８．３５（ｍ，２Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．１２（ｍ，１Ｈ），５．８６（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．１３－５．１１（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）；
５３１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．０７（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．０８－７．０３（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），２．５７－２．５３（ｍ，２Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，３Ｈ）．
５３２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．１［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １２．１５（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄｔ，Ｊ＝１４．０，６．４ Ｈｚ，３Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．００（ｍ，３Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ）．

【表３－１８】

化合物番号	特性評価データ	
５３３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．１［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．９４（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．００（ｍ，３Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄｄ，Ｊ＝７．０，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ）．
５３４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５８．１［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．４０（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｄ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝６．２，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ）．
５３５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５８．０［Ｍ＋Ｈ］＋．	Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．３４（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ）；

【表３－１９】

化合物番号	特性評価データ	
５３６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５８．０［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．４１（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｄｄ，Ｊ＝２．０，０．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，０．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５８（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ）；
５３７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．１５（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝１５．４，８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，６．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）．
５３８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５８（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．１１－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．７３－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝１５．５，８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）．

【表３－２０】

化合物番号	特性評価データ	
５３９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．１４（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｔｄ，Ｊ＝８．９，４．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．１９－７．００（ｍ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）．
５４０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．７４（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝１４．３，８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．１５－７．０８（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）．
５４１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．３２（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｄｄ，$Ｊ_{1}$＝２．０ Ｈｚ，$Ｊ_{2}$＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄｄ，$Ｊ_{1}$＝０．４ Ｈｚ，$Ｊ_{2}$＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，$Ｊ_{1}$＝２．４ Ｈｚ，$Ｊ_{2}$＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．１０（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ）；

【表３－２１】

化合物番号	特性評価データ	
５４２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２９（ｓ，１Ｈ），８．９４（ｄ，Ｊ＝５．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）．
５４３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５４（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．９，６．５，１．８ Ｈｚ，２Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）．
５４４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５３（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，２Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，J_1＝２．０ Ｈｚ，J_2＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．１１（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｔｄ，J_1＝２．４ Ｈｚ，J_2＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｓ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）；

【表３－２２】

化合物番号	特性評価データ	
５４５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５３（ｓ，１Ｈ），１０．５３（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３７（ｍ，４Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝５６．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）．
５４６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．１２（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．２５－８．２０（ｍ，２Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝１４．３，８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．０８（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｔｄ，Ｊ＝８．６，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ）．
５４７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．１３（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｑ，Ｊ＝４．３ Ｈｚ，２Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．０７（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ）．

【表３－２３】

化合物番号	特性評価データ	
５４８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．１５（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１７－７．０８（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ）．
５４９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．６２（ｓ，１Ｈ），９．５４（ｓ，２Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｔ，Ｊ＝１９．４，５．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）．
５５０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５４（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄｄ，Ｊ＝６．３，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）．

【表３－２４】

化合物番号	特性評価データ	
５５１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．１４（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｔ，Ｊ＝１０．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄｔ，Ｊ＝７．７，６．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）．
５５２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５５（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．０８（ｍ，２Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）．
５５３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．４６（ｓ，１Ｈ），９．１７（ｓ，２Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，J_1＝２．０ Ｈｚ，J_2＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．０９－７．０４（ｍ，３Ｈ），６．８７（ｄｄ，J_1＝１１．６ Ｈｚ，J_2＝１８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｄ，Ｊ＝１８．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝１０．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）；

【表３－２５】

化合物番号	特性評価データ	
５５４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．４１（ｓ，１Ｈ），９．５４－９．０７（ｍ，３Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｂｒｓ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）．
５５５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．５４（ｓ，１Ｈ），９．６５（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｔｄ，Ｊ＝８．０，６．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，４．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｔｄ，Ｊ＝８．６，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ）．
５５６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．５３（ｓ，１Ｈ），９．６４（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２２（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ）．
５５７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）δ ８．９８（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３８－８．２２（ｍ，２Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．２５（ｍ，４Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），１．４５（ｄｄ，Ｊ＝７．５，４．４ Ｈｚ，２Ｈ），１．２８（ｄｄ，Ｊ＝７．５，４．４ Ｈｚ，２Ｈ）．

【表３－２６】

化合物番号	特性評価データ	
５５８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．１４（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）．
５５９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．４９（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，２Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．０ Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－７．０４（ｍ，３Ｈ），５．６３（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）；
５６０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．４６（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝１４．３，８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．０６－７．０２（ｍ，１Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），５．４３（ｄ，Ｊ＝５．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝４．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ）．

【表３－２７】

化合物番号	特性評価データ	
５６１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．１２（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．２５（ｍ，４Ｈ），７．１５－６．８２（ｔ，Ｊ＝５６．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）．
５６２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８８．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．１５（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８３－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝１２．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－６．８８（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）．
５６３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２９（ｓ，１Ｈ），８．９４（ｄ，Ｊ＝５．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）．

【表３－２８】

化合物番号	特性評価データ	
５６４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．１３（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝４．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）．
５６５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５４（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．１，７．１，３．９ Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｔｄ，Ｊ＝８．２，４．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）．
５６６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５５（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，２Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ）．

【表３－２９】

化合物番号	特性評価データ	
５６７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６５．１［M+H］+.	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．４８（ｓ，１Ｈ），８．７７－８．７８（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．５０－８．５１（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．１５－８．１７（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．４０（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．０６－７．０９（ｍ，２Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ），２．８１－２．８２（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，３Ｈ）.
５６８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５３．１［M+H］+.	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．４５（ｓ，１Ｈ），９．１７（ｓ，２Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，J_1＝２．０ Ｈｚ，J_2＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．８７（ｄｄ，J_1＝１１．２ Ｈｚ，J_2＝１７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｄ，Ｊ＝１８．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝１１．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ）；
５６９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３６．２［M+H］+.	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．５６（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．２３－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝９．７，２．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，７．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．１９－６．９０（ｍ，３Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝１７．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｓ，３Ｈ）.

【表３－３０】

化合物番号	特性評価データ	
５７０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．３３（ｓ，１Ｈ），８．９０（ｄ，Ｊ＝５．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｔｄ，Ｊ＝８．０，６．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｔｄ，Ｊ＝８．４，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ）．
５７１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．１５（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝１７．８，８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）．
５７２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５５（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝１８．３，８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２３（ｍ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）．

【表３－３１】

化合物番号	特性評価データ	
５７３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５９．２［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．３４（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄｄ，Ｊ＝９．１，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．７，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｔ，Ｊ＝９．０，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－６．９３（ｍ，２Ｈ），６．８３（ｄｔ，Ｊ＝８．６，２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ）；
５７４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．５６（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．７３（ｍ，２Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）．
５７５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．３４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，６．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝５６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）．
５７６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５１．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．７９（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）．

【表３－３２】

化合物番号	特性評価データ	
５７７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １０．６６（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝１４．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ）．
５７８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １１．３０（ｓ，１Ｈ），８．８８（ｄ，Ｊ＝４．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．８１（ｄ，Ｊ＝５．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１４－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｔ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，３Ｈ）．
５７９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １１．２４（ｓ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），９．２０（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝１４．３，６．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．０（ｓ，２Ｈ）．

【表３－３３】

化合物番号	特性評価データ	
５８０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．１８（ｓ，１Ｈ），９．０８（ｄ，Ｊ＝１１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝１１．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｄｄ，Ｊ＝２５．３，１１．２ Ｈｚ，２Ｈ），８．１０（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｓ，３Ｈ），４．６５（ｄ，Ｊ＝１２．６ Ｈｚ，２Ｈ），３．９９（ｄ，Ｊ＝１２．４ Ｈｚ，２Ｈ）．
５８１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２１（ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，２Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，４．５ Ｈｚ，３Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ）．
５８２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．６３（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１９－７．００（ｍ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，６．２ Ｈｚ，４Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ）．

【表３－３４】

化合物番号	特性評価データ	
５８３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．６４（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，４．５ Ｈｚ，３Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９１（ｍ，４Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ）．
５８４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．２３（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｔ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．１４－６．８８（ｍ，４Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ）．
５８５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．６１（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄｄ，Ｊ＝５．５，３．３ Ｈｚ，２Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．０，１１．０，５．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．１７－７．０８（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）．

【表３－３５】

化合物番号	特性評価データ	
５８６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５９．２［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．３４（ｓ，１Ｈ），８．３７－８．３０（ｍ，１Ｈ），８．３０－８．１６（ｍ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝９．０，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄｔ，Ｊ＝８．７，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄｔ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ）；
５８７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５８．２［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．６６（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝２．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．２７－８．１１（ｍ，２Ｈ），７．９９（ｄｄ，Ｊ＝９．６，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝９．０，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｔ，Ｊ＝１０．５，９．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．８，６．８，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄｔｄ，Ｊ＝９．２，３．３，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）；
５８８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５８．３［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．７１（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝２．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｄｄ，Ｊ＝３．０，０．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄｄ，Ｊ＝９．０，０．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝９．６，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝９．０，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｔｔ，Ｊ＝９．４，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．７５（ｍ，２Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）．

【表３－３６】

化合物番号	特性評価データ	
５８９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．７１（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｄｄ，Ｊ＝３．０，０．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄｄ，Ｊ＝９．１，０．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝９．１，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄｔ，Ｊ＝８．７，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）；
５９０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．１６（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－６．９３（ｍ，４Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ）．
５９１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．４９（ｓ，１Ｈ），９．４３（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），９．３９（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，J_1＝２．４ Ｈｚ，J_2＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．１１（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）；

【表３－３７】

化合物番号	特性評価データ	
５９２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２０（ｓ，１Ｈ），９．１５（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．９２（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．１４（ｍ，４Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，３Ｈ）．
５９３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２２（ｓ，１Ｈ），９．１５（ｓ，１Ｈ），８．９４（ｄ，Ｊ＝４．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝１８．９，８．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝４．５ Ｈｚ，３Ｈ）．
５９４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＤ）δ ９．０１（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），８．４６－８．４２（ｍ，２Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｑ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），４．３６（ｓ，２Ｈ），１．７８（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）；

【表３－３８】

化合物番号	特性評価データ	
５９５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４８．１［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．２０（ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，２Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５７（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ）；
５９６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．０６（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．０６－７．０３（ｍ，３Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ）．
５９７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．１１（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．００（ｍ，３Ｈ），６．８３－６．７７（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝１０．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）．
５９８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．８２（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０２－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝１９．７，９．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．５，６．９，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｓ，２Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ）．

【表３－３９】

化合物番号	特性評価データ	
５９９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$））δ １０．２３（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．１，３．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－６．８５（ｍ，５Ｈ），５．１０（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ）．
６００	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．６４（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．１６－６．８９（ｍ，３Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ）．
６０１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２３（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－６．８６（ｍ，３Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）．
６０２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６１．０／３６３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．２８（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｂｓ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ）；

【表３－４０】

化合物番号	特性評価データ	
６０３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．４８（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｓ，２Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．０ Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．１０（ｍ，１Ｈ），５．６３（ｂｓ，１Ｈ），４．６８（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ）；
６０４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．４７（ｓ，１Ｈ），９．００（ｓ，２Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．０ Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．１０（ｍ，１Ｈ），５．６６（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．９６－４．９３（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，３Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ）；
６０５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８４．０／３８６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．９９（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．０ Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．４ Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２３（ｍ，２Ｈ），５．５７（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｍ，１Ｈ），４．６６－４．６４（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．７３－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．５０（ｍ，１Ｈ）；

【表３－４１】

化合物番号	特性評価データ	
６０６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＴＦＡ）δ ９．１５（ｓ，１Ｈ），９．０４（ｓ，１Ｈ），８．９９（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｓ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ）．
６０７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．８３（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄｔ，Ｊ＝８．８，７．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ）．
６０８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．３７（ｓ，１Ｈ），９．１５（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－６．９８（ｍ，３Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ）．
６０９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．０５（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝９．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ）．

【表３－４２】

化合物番号	特性評価データ	
６１０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．０４（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ）．
６１１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５９．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５６（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．４０（ｍ，２Ｈ），８．０９－８．１６（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．００－７．１８（ｍ，３Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）．
６１２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．４４（ｓ，１Ｈ），９．４１（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），９．０８（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｔ，Ｊ＝１４．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．００（ｍ，３Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ）．
６１３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５４（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１４－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－６．８４（ｍ，１Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）．

【表３－４３】

化合物番号	特性評価データ	
６１４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．１６（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，４．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）．
６１５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．２４（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．９ Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，４．３ Ｈｚ，１Ｈ），５．２３（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ）．
６１６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２５（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．３７（Ｓ，１Ｈ），８．２４－８．０３（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝１４．７，８．８ Ｈｚ，３Ｈ），４．２７－３．８１（ｍ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ）．
６１７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７９．０／３８１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５５（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．８ Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６２（ｍ，３Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ），；

【表３－４４】

化合物番号	特性評価データ	
６１８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７９．０／３８１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５６（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．４ Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｔ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｔ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．７２（ｍ，２Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ）；
６１９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０７（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，２Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－６．９６（ｍ，３Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ）．
６２０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．９４（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄｄ，Ｊ＝７．０，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），３．４６（ｓ，３Ｈ）．

【表３－４５】

化合物番号	特性評価データ	
６２１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２７．２［Ｍ＋Ｈ］＋．	１Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．６８（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），９．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．３，１．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄｄ，Ｊ＝５．３，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－６．８０（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ）．
６２２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２７．２［Ｍ＋Ｈ］＋．	１Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．６８（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），９．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．３，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．２４－８．１４（ｍ，１Ｈ），７．９３（ｄｄ，Ｊ＝５．３，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄｄｔ，Ｊ＝１０．１，４．５，２．３ Ｈｚ，３Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）．
６２３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ １０．４６（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．９５－７．０８（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）．

【表３－４６】

化合物番号	特性評価データ	
６２４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．３３（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２１－８．１４（ｍ，２Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔｄ，Ｊ＝８．０，６．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．０８（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｔｄ，Ｊ＝８．４，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ）．
６２５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．１５（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝１５．４，８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，６．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）．
６２６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８０．０／３８２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ９．４７（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝１０．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ）；
６２７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．９５（ｓ，１Ｈ），９．２９－９．１６（ｍ，２Ｈ），８．７２（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．０４（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ）．

【表３－４７】

化合物番号	特性評価データ	
６２８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０８（ｓ，１Ｈ），９．０１（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５５（ｍ，１Ｈ），５．４９（ｓ，１Ｈ），４．６２（ｓ，２Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ）．
６２９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．３２（ｓ，１Ｈ），９．２２（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．４ Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．４ Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．１２（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）；
６３０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．９５（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝７．８，３．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄｄ，Ｊ＝７．０，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．４６（ｓ，３Ｈ）．

【表３－４８】

化合物番号	特性評価データ	
６３１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．７２（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．１２（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．０４（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ）．
６３２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９３．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．９０（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）．
６３３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．９０（ｓ，１Ｈ），９．２８（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．６１（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝１４．３，７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．０８（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）．

【表３－４９】

化合物番号	特性評価データ	
６３４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．２８（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．９７（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．８６－６．７１（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ）．
６３５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．３０（ｓ，１Ｈ），９．１５（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．９７（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－６．９７（ｍ，３Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）．
６３６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．８７（ｓ，１Ｈ），９．０３（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝１０．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－６．９６（ｍ，３Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）．

【表３－５０】

化合物番号	特性評価データ	
６３７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０５（ｓ，１Ｈ），９．０６（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝２．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），５．６１（ｓ，１Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝５．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｔ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｔ，Ｊ＝５．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｔ，Ｊ＝５．０ Ｈｚ，２Ｈ）．
６３８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．４８（ｓ，１Ｈ），９．４４（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），９．３９（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ）．
６３９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５０（ｓ，１Ｈ），９．４４（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，３Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ）．

【表３－５１】

化合物番号	特性評価データ	
６４０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．２７（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝１４．３，８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）.
６４１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．１６（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９９－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）.
６４２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．１［Ｍ＋Ｈ］＋	１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．４１（Ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（Ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．４Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝７．６Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０１－７．０６（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ）；.

【表３－５２】

化合物番号	特性評価データ	
６４３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５９．０［Ｍ＋Ｈ］＋.	１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．４１（Ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（Ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，$Ｊ_1$＝２．０Ｈｚ，$Ｊ_2$＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．１２（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ）；
６４４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５９．１［Ｍ＋Ｈ］＋.	１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．４２（Ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（Ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，$Ｊ_1$＝２．０Ｈｚ，$Ｊ_2$＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－７．１０（ｍ，３Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ）；
６４５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$.	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ １０．０８（ｓ，１Ｈ），９．００（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔｄ，Ｊ＝８．０，６．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，４．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｔｄ，Ｊ＝８．７，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）.
６４６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$.	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ １０．３０（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．９７（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．５８－７．６１（ｍ，１Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ）.

【表３－５３】

化合物番号	特性評価データ	
６４７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５６（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｂｒｓ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，４Ｈ）．
６４８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５６（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．８５－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４０（ｍ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ）．
６４９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０６（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，２Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝９．４，６．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．２０（ｍ，２Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ）．

【表３－５４】

化合物番号	特性評価データ	
６５０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６．２［Ｍ＋Ｈ］＋．	１Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．６０（ｂｓ，１Ｈ），９．５８（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２３（ｍ，２Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），４．０２－３．９７（ｍ，４Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ）；
６５１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６．２［Ｍ＋Ｈ］＋．	１Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．０８－８．７７（ｍ，２Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄｄ，Ｊ＝８．６，０．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄｄ，Ｊ＝２．３，０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄｑ，Ｊ＝７．２，３．１，２．４ Ｈｚ，３Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ）．
６５２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．０［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．７３（ｓ，１Ｈ），９．０６（ｄ，Ｊ＝３．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．９９（ｄ，Ｊ＝３．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．７，７．８，４．３ Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ）．

【表３－５５】

化合物番号	特性評価データ	
６５３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．１５（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．０５－７．１２（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），１．３２（ｓ，４Ｈ）．
６５４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５０（ｓ，１Ｈ），９．４２（ｓ，１Ｈ），９．４０（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ）．
６５５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５１（ｓ，１Ｈ），９．４４（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），９．４０（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．６６－７．５３（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ）．
６５６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３４．０［Ｍ＋Ｈ］＋．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．４１（ｓ，１Ｈ），９．６４（ｓ，１Ｈ），９．４７（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．１４－８．１２（ｍ，２Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ）；

【表３－５６】

化合物番号	特性評価データ	
６５７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．４３（ｓ，１Ｈ），９．６１（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，２Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，３Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ）．
６５８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．２６（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．９８－６．６９（ｍ，３Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ）．
６５９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．３０（ｓ，１Ｈ），９．１５（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝１０．０，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）．

【表３－５７】

化合物番号	特性評価データ	
６６０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．２９（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－７．０４（ｍ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．２５－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．３５（ｍ，２Ｈ），３．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，３．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ）．
６６１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５１（ｓ，１Ｈ），９．４４（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），９．４０（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．１３（ｍ，１Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ）．
６６２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．５０（ｓ，１Ｈ），９．８８（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．８２（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－６．９０（ｍ，３Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ）．

【表３－５８】

化合物番号	特性評価データ	
６６３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２６（ｓ，１Ｈ），９．０４（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝９．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ）．
６６４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７２．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．２５（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝２．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝１９．８，９．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．３，６．６，２．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．９４－６．８２（ｍ，１Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ）．
６６５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０９（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｄ，Ｊ＝２．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄｄ，Ｊ＝９．５，１．９ Ｈｚ，２Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝５．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝９．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ）．
６６６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６８．１／３７０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．３６（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１５－８．１３（ｍ，２Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５８（ｍ，１Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ）；

【表３－５９】

化合物番号	特性評価データ	
６６７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８８．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．２４（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝１１．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ）．
６６８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７５．０／３７７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．４２（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．４ Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄｔ，Ｊ$_{1}$＝２．４ Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－（ｓ，１Ｈ），７．１８－７．１５（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ）；
６６９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．４０（ｓ，１Ｈ），９．６４（ｓ，１Ｈ），９．４７（ｄ，Ｊ＝５．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．３，３．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｔ，Ｊ＝１０．２ Ｈｚ，３Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ）．
６７０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．２３（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．１，３．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．４３－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．１８－６．９２（ｍ，３Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ）．

【表３－６０】

化合物番号	特性評価データ	
６７１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．２７（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．６８－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝９．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．２３（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ）．
６７２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．７９（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝１４．７，８．８ Ｈｚ，３Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ）．
６７３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．７８（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝１９．３，８．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．１２－７．０４（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ）．
６７４	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．３１（ｓ，１Ｈ），９．１５（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．９１（ｍ，４Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ）．

【表３－６１】

化合物番号	特性評価データ	
６７５	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．８７（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．８２（ｄ，Ｊ＝５．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，２Ｈ），８．１０（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝９．０，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，３Ｈ）．
６７６	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．４８（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，４．６ Ｈｚ，３Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）．
６７７	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５０（ｓ，１Ｈ），９．４４（ｓ，１Ｈ），９．４０（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．９４－７．７４（ｍ，４Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ）．
６７８	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．３９（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝５．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．４６（ｍ，３Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝１４．９，７．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，３Ｈ）．

【表３－６２】

化合物番号	特性評価データ	
６７９	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．４６（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝２．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，８．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）．
６８０	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．１７（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝９．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）．
６８１	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．５８（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．１６（ｍ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）．
６８２	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．８２（ｓ，１Ｈ），１１．３６（ｓ，１Ｈ），１０．３５（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２３（ｍ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）．

【表３－６３】

化合物番号	特性評価データ	
６８３	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５０（ｓ，１Ｈ），９．２８（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝９．６，４．４ Ｈｚ，３Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ）．

【１４３４】
実施例２４０．ステアロイル－ＣｏＡデサチュラーゼ（ＳＣＤ）は、本発明の化合物の標的である。
【１４３５】
材料及び方法：化合物のプロファイリング方法
唯一のデサチュラーゼとしてヒトＳＣＤ１及びＳＣＤ５遺伝子のＳＣＤ１またはＳＣＤ５を発現する株を使用し、成長の低下をＳＣＤ阻害の代わりとして用いて、ＳＣＤ１／ＳＣＤ５の阻害を評価した。これらの酵母株は、株内に含まれるプラスミドからヒトＳＣＤ１またはＳＣＤ５を発現し、酵母ＯＬＥ１遺伝子が欠失されている。
【１４３６】
全ての化合物プロファイリング実験は、同じ基本プロトコルを使用して実施した。酵母は、標準的な技術を使用し、ウラシルを含まず、酵母窒素原を含有し、２％（ｗ／ｖ）グルコースが添加された完全合成培地（ＳＤ－Ｕｒａ）中で培養した。スターター培養物を０．０１％Ｔｗｅｅｎならびに０．２ｍＭのパルミトレイン酸及びオレイン酸を含有する３ｍＬのＳＤ－Ｕｒａ培地中に播種した。培養物を３０℃の振盪インキュベーター（２２５ｒｐｍ）で一晩インキュベートした。翌朝の飽和培養液を遠心分離にかけ、ＴＷＥＥＮ－２０及び脂肪酸を含まないＳＤ－Ｕｒａ培地で洗浄し、次いで、同じくＴＷＥＥＮ－２０及び脂肪酸を含まない新しいＳＤ－Ｕｒａ培地で１：２０に希釈した。細胞を、振盪させながら、３０℃で、ＯＤ６００（光学密度）が約０．４～０．８になるまで６時間成長させた。
【１４３７】
化合物ストック（１００％ＤＭＳＯ中１０ｍＭ）を３８４丸ウェルｖ底ポリプロピレンプレート中にアレイし、指定の希釈係数に従って希釈した。化合物の投与を２段階のステップで実施した。はじめに、１５μＬのＳＤ－Ｕｒａを、ＭＵＬＴＩＤＲＯＰ（商標）Ｃｏｍｂｉ試薬ディスペンサーを使用して、空の３８４ウェルアッセイプレートに分注した。次いで、希釈した化合物ストックプレートを、１００ｎＬの化合物を移送するスロット付きピンを有する３８４ピンツールを備えた自動ワークステーション（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ ＪＡＮＵＳ（商標））を使用して、アッセイプレートにアプライした。上記の培養物を遠心分離にかけ、ＴＷＥＥＮ－２０またはオレイン酸及びパルミトレイン酸を含まない培地で洗浄した。次いで、培養物をＳＤ－Ｕｒａ中に２倍濃縮した０．０２のＯＤ６００（０．０．０１の最終ＯＤ６００）で再懸濁した。次いで、１５μＬの希釈培養物を、ピンを固定したアッセイプレートに分注し、３０μＬの１×ＯＤ６００培養物（０．０１）及び３３．３μＭの上部薬物濃度を達成した。
【１４３８】
酵母の移送後、アッセイプレートを、加湿条件下、３０℃で４０時間インキュベートした。酵母成長を、マイクロプレートリーダー（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ ＥｎＶｉｓｉｏｎ（商標））を使用して、各ウェルのＯＤ６００を読み取ることによってモニタリングし

た。データは、次のとおりに解析した。バックグラウンドを差し引き、値を当該株の未処理状態に対するパーセントに変換することによって未加工データを処理した［（ＥＸＰ－０．０３５）／（ＤＭＳＯ－０．０３５）×１００％］。

【１４３９】

Ｂ．結果

上記の方法を使用して、ＳＣＤ１及びＳＣＤ５の阻害を、本発明の化合物について試験した。結果を表３に示す。

【１４４０】

【表４－１】

表３．本発明の化合物によるＳＣＤ１及びＳＣＤ５の阻害

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
１	＞４５．００	５．１６
２	＞４５．００	２．６５
３	０．９９	０．４５
４	１．７３	０．５８
５	３．３４	１．８７
６	＞４５．００	１．０２
７	２．０７	０．０２
８	＞４５．００	４．２０
９	３．０４	０．５６
１０	９．５４	０．５０
１１	２．７４	０．０８
１２	１．６０	０．２１
１３	＞４５．００	１．５４
１４	１７．２８	３．７４
１５	＞４５．００	０．４５
１６	＞４５．００	１３．２８
１７	＞４５．００	０．７７
１８	８．５７	１．６０
１９	＞４５．００	４．６９
２０	０．２２	０．０３

【表４－２】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
２１	＞４５．００	１．７８
２２	＞４５．００	０．４６
２３	＞４５．００	２．４９
２４	１０．８０	０．２９
２５	４．０３	０．５３
２６	＞４５．００	１．９５
２７	＞４５．００	０．３９
２８	１．９５	０．０２
２９	１１．８６	０．０５
３０	＞４５．００	３．５３
３１	６．２８	０．０５
３２	２６．４３	０．３１
３３	＞４５．００	１７．９８
３４	＞４５．００	０．７１
３５	＞４５．００	０．３０
３６	１６．８９	０．３８
３７	１０．２５	０．０５
３８	１５．６６	０．８９
３９	＞４５．００	０．９２
４０	０．１１	０．０１
４１	０．１９	０．０１
４２	２．４１	０．０８
４３	４．０６	０．２１
４４	１４．１２	０．７８
４５	１５．３９	０．４３
４６	０．０６	０．０１
４７	１．１０	０．１３
４８	０．１５	０．０１
４９	＞４５．００	２１．２２
５０	１．５３	０．０２
５１	＞４５．００	１．５６
５２	８．２１	０．１３
５３	０．２８	０．０１
５４	１２．０２	０．５８

【表４－３】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
５５	１．２１	０．１６
５６	０．０２	０．０１
５７	０．５６	０．０１
５８	＞４５．００	３５．６５
５９	０．３１	０．０１
６０	４．３８	０．６５
６１	７．５２	０．６０
６２	２．３４	２．０６
６３	０．３８	０．３２
６４	０．５６	０．０６
６５	１．２１	０．１４
６６	１．４４	０．０１
６７	０．４４	０．１２
６８	１．６５	０．２６
６９	＞４５．００	０．２７
７０	２．９０	０．４９
７１	＞４５．００	３．９１
７２	４．７０	０．３９
７３	８．０８	０．１７
７４	０．２５	０．０１
７５	１．４９	０．０１
７６	０．０１	０．０１
７７	＞４５．００	６．７３
７８	＞４５．００	０．６４
７９	５．１９	０．０１
８０	２７．８８	１．５７
８１	＞４５．００	２．４２
８２	＞４５．００	０．０３
８３	＞４５．００	０．４２
８４	６．６６	０．３７
８５	３．２１	０．３０
８６	９．６９	０．０７
８７	＞４５．００	０．２８
８８	０．６５	０．０２

【表４－４】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
８９	０．１１	０．０１
９０	１８．０２	０．６２
９１	０．０１	０．０１
９２	０．１１	０．０２
９３	０．５５	０．０２
９４	０．０３	０．０１
９５	＞４５．００	０．０１
９６	１．０８	０．１３
９７	１．１０	０．０２
９８	２．９６	０．０４
９９	０．１４	０．０１
１００	１．７４	０．０２
１０１	１．０８	０．０２
１０２	１０．３５	０．０８
１０３	０．１６	０．０８
１０４	０．０４	０．０４
１０５	＞４５．００	０．８３
１０６	＞４５．００	１．２４
１０７	＞４５．００	１．０６
１０８	７．６１	１．４０
１０９	０．３７	０．２８
１１０	３．９４	０．２２
１１１	０．０１	０．０１
１１２	０．０１	０．０１
１１３	０．０８	０．０１
１１４	０．０５	０．０１
１１５	＞４５．００	０．０５
１１６	０．０１	０．０１
１１７	０．６３	０．０７
１１８	＞４５．００	０．４４
１１９	０．０１	０．０１
１２０	＞４５．００	０．０３
１２１	０．０２	０．０２
１２２	０．０１	０．０１

【表４－５】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
１２３	＞４５．００	８．９４
１２４	＞４５．００	１０．０５
１２５	０．０１	０．０１
１２６	０．８３	０．２３
１２７	３．１２	０．２２
１２８	０．１８	０．０１
１２９	＞４５．００	０．０５
１３０	＞４５．００	０．０４
１３１	０．０１	０．０１
１３２	０．０１	０．０１
１３３	＞４５．００	０．２３
１３４	０．０９	０．０１
１３５	１４．１４	０．１５
１３６	１．２６	０．４９
１３７	０．０１	０．０１
１３８	０．５５	０．０８
１３９	４．９３	０．０６
１４０	０．２９	０．０１
１４１	＞４５．００	０．１６
１４２	＞４５．００	０．０１
１４３	０．５１	０．３７
１４４	０．０１	０．０１
１４５	１．７１	０．１０
１４６	０．１９	０．０１
１４７	０．３１	０．０４
１４８	０．０１	０．０１
１４９	０．２３	０．０１
１５０	０．０２	０．０１
１５１	１．３４	０．０８
１５２	＞４５．００	１．９９
１５３	５．３０	７．６０
１５４	＞４５．００	１４．６４
１５５	２４．７０	７．８０
１５６	＞４５．００	２８．１５

【表４－６】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
１５７	＞４５．００	６．６５
１５８	１０．４８	６．１９
１５９	＞４５．００	８．０４
１６０	＞４５．００	３．０７
１６１	＞４５．００	１．６４
１６２	＞４５．００	１．７９
１６３	＞４５．００	０．２４
１６４	＞４５．００	６．２２
１６５	１４．１５	３．３１
１６６	１４．７３	９．３６
１６７	２５．９０	０．９３
１６８	＞４５．００	１．７２
１６９	＞４５．００	２．４８
１７０	＞４５．００	１．０７
１７１	＞４５．００	０．８６
１７２	２．２９	０．３７
１７３	１．７２	０．１５
１７４	７．５６	０．０８
１７５	＞４５．００	２０．０８
１７６	＞４５．００	２．６６
１７７	＞４５．００	５．４９
１７８	６．６７	０．７７
１７９	＞４５．００	１．０３
１８０	６．０２	０．９１
１８１	＞４５．００	１．２２
１８２	＞４５．００	１３．２６
１８３	１０．６７	１．４１
１８４	＞４５．００	２８．９３
１８５	＞４５．００	８．５９
１８６	＞４５．００	１２．５９
１８７	＞４５．００	６．５１
１８８	４．４０	０．１９
１８９	＞４５．００	５．０７
１９０	＞４５．００	３３．００

【表４－７】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
１９１	＞４５．００	２．６８
１９２	１１．８７	１．３１
１９３	＞４５．００	２．２９
１９４	＞４５．００	１．５４
１９５	１５．９１	２．３１
１９６	５．５８	１．５６
１９７	２．７５	０．３７
１９８	＞４５．００	７．１８
１９９	＞４５．００	５．８０
２００	＞４５．００	０．４４
２０１	０．５９	０．１９
２０２	０．０２	０．０２
２０３	４．２４	３．７２
２０４	＞４５．００	２７．９１
２０５	＞４５．００	２９．４２
２０６	３．３６	２．５１
２０７	０．０９	０．０１
２０８	０．１３	０．０５
２０９	１．６９	２．４５
２１０	０．３８	１．３１
２１１	１４．５６	２．９４
２１２	０．１５	０．０４
２１３	０．３９	０．３８
２１４	１４．５４	１．７５
２１５	１．２８	４．０２
２１６	０．０１	０．０２
２１７	３．６９	２．３８
２１８	２．７３	０．３６
２１９	１．５８	１．３５
２２０	０．６６	０．５２
２２１	＞４５．００	＞４５．００
２２２	７．４５	２．５１
２２３	＞４５．００	１１．２８
２２４	０．３１	０．２２

【表４－８】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
２２５	２．０７	１．９６
２２６	７．２７	５．７１
２２７	０．４４	０．３６
２２８	０．３４	０．３２
２２９	０．１４	０．１１
２３０	２．８８	３．８０
２３１	８．９３	３．１７
２３２	０．１４	０．０７
２３３	１．６３	０．８７
２３４	６．３０	１．４４
２３５	１．８８	１．７７
２３６	０．０１	０．０１
２３７	７．２１	３．２０
２３８	４．０６	３．９６
２３９	０．２５	０．０１
２４０	４．３９	０．３１
２４１	２．０３	０．０７
２４２	０．０５	０．０１
２４３	０．０６	０．０１
２４４	０．０１	０．０１
２４５	＞４５．００	＞４５．００
２４６	６．４５	１．５９
２４７	＞４５．００	２．０２
２４８	０．２０	０．０１
２４９	＞４５．００	６．７５
２５０	＞４５．００	９．７５
２５１	＞４５．００	０．１５
２５２	０．６９	０．１３
２５３	＞４５．００	４．７５
２５４	＞４５．００	３．５３
２５５	＞４５．００	４．７４
２５６	０．７５	０．０４
２５７	＞４５．００	４．３６
２５８	３．８６	０．１８

【表４－９】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
２５９	５．３７	０．５７
２６０	４．５８	０．１７
２６１	１．４２	０．０５
２６２	３．９８	０．２６
２６３	＞４５．００	０．１７
２６４	＞４５．００	８．８４
２６５	２３．２５	０．３５
２６６	１．８５	０．４０
２６７	＞４５．００	１０．５６
２６８	＞４５．００	３．０４
２６９	＞４５．００	０．０３
２７０	＞４５．００	６．８８
２７１	＞４５．００	１４．７８
２７２	＞４５．００	１２．９６
２７３	＞４５．００	３．２５
２７４	＞４５．００	０．７６
２７５	＞４５．００	３．０２
２７６	＞４５．００	０．９５
２７７	＞４５．００	１３．４０
２７８	３９．９２	２．０３
２７９	２１．４８	１．９６
２８０	０．１３	０．０２
２８１	＞４５．００	２．７５
２８２	０．２１	０．０２
２８３	２．９６	０．２７
２８４	＞４５．００	４．５２
２８５	９．４１	１．４３
２８６	４．００	０．２４
２８７	０．８６	０．１４
２８８	＞４５．００	２．５２
２８９	＞４５．００	９．２０
２９０	０．０１	０．０１
２９１	２２．５３	４．９１
２９２	２．０７	０．０１

【表４－１０】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
２９３	０．０８	０．０４
２９４	＞４５．００	０．３０
２９５	２２．４９	０．３４
２９６	＞４５．００	０．８６
２９７	＞４５．００	１．２０
２９８	２．７５	０．３４
２９９	＞４５．００	３．７９
３００	＞４５．００	５．６０
３０１	＞４５．００	５．２２
３０２	＞４５．００	３．３４
３０３	４．１８	０．９７
３０４	＞４５．００	２．７０
３０５	２７．０５	６．９４
３０６	３．８６	２．１１
３０７	１．１７	０．５７
３０８	２２．８４	３．１２
３０９	０．５４	０．０５
３１０	０．１４	０．０１
３１１	１．０２	０．０１
３１２	１．８２	０．０３
３１３	１．８６	０．０２
３１４	０．１０	０．０２
３１５	０．０１	０．０１
３１６	０．０１	０．０１
３１７	０．９８	０．１０
３１８	０．１３	０．０５
３１９	＞４５．００	０．４６
３２０	＞４５．００	１．５８
３２１	０．０１	０．０１
３２２	１２．６５	６．０７
３２３	１０．６８	０．８１
３２４	＞４５．００	１．１３
３２５	１６．４５	０．６６
３２６	＞４５．００	４．７１

【表４－１１】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
３２７	＞４５．００	１．３２
３２８	１．７６	０．０１
３２９	０．１０	０．０１
３３０	０．５７	０．０１
３３１	０．１３	０．０１
３３２	１．６８	０．４８
３３３	０．１１	０．１８
３３４	＞４５．００	９．３９
３３５	１５．４０	０．６９
３３６	＞４５．００	４．２７
３３７	＞４５．００	９．８７
３３８	＞４５．００	１６．３０
３３９	＞４５．００	１７．７４
３４０	０．０９	０．１２
３４１	＞４５．００	２．７０
３４２	＞４５．００	２０．９４
３４３	３．１４	３．４２
３４４	＞４５．００	２６．３１
３４５	３．９５	２．５２
３４６	０．３４	０．５５
３４７	０．６８	０．７１
３４８	７．３７	４．９６
３４９	＞４５．００	３２．３０
３５０	２．６０	５．４２
３５１	＞４５．００	３５．４５
３５２	＞４５．００	３５．４６
３５３	１．９４	１．３６
３５４	６．７８	０．２８
３５５	０．５４	０．１６
３５６	０．１２	０．０４
３５７	４．０６	０．０５
３５８	６．０５	０．１７
３５９	１８．６６	３．２７
３６０	３２．５６	６．５９

【表４－１２】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
３６１	＞４５．００	２．６３
３６２	＞４５．００	１４．５３
３６３	３．１６	０．１３
３６４	０．７１	０．０２
３６５	２５．８１	４．００
３６６	０．０２	０．０２
３６７	２５．８４	２．９８
３６８	１．３７	０．２４
３６９	＞４５．００	１４．０２
３７０	＞４５．００	６．６５
３７１	０．１２	０．０１
３７２	＞４５．００	０．７７
３７３	０．３０	０．０３
３７４	３８．４６	７．０４
３７５	０．０１	０．０１
３７６	＞４５．００	＞４５．００
３７７	＞４５．００	＞４５．００
３７８	＞４５．００	＞４５．００
３７９	＞４５．００	＞４５．００
３８０	＞４５．００	＞４５．００
３８１	＞４５．００	＞４５．００
３８２	＞４５．００	＞４５．００
３８３	＞４５．００	＞４５．００
３８４	＞４５．００	＞４５．００
３８５	＞４５．００	＞４５．００
３８６	＞４５．００	＞４５．００
３８７	＞４５．００	＞４５．００
３８８	１７．６３	＞４５．００
３８９	＞４５．００	＞４５．００
３９０	＞４５．００	＞４５．００
３９１	１．２４	＞４５．００
３９２	＞４５．００	＞４５．００
３９３	＞４５．００	＞４５．００
３９４	＞４５．００	＞４５．００

【表４－１３】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
３９５	＞４５．００	＞４５．００
３９６	＞４５．００	＞４５．００
３９７	＞４５．００	＞４５．００
３９８	＞４５．００	＞４５．００
３９９	＞４５．００	＞４５．００
４００	＞４５．００	＞４５．００
４０１	＞４５．００	＞４５．００
４０２	＞４５．００	＞４５．００
４０３	＞４５．００	＞４５．００
４０４	＞４５．００	＞４５．００
４０５	＞４５．００	＞４５．００
４０６	＞４５．００	＞４５．００
４０７	＞４５．００	＞４５．００
４０８	＞４５．００	＞４５．００
４０９	＞４５．００	＞４５．００
４１０	＞４５．００	＞４５．００
４１１	＞４５．００	＞４５．００
４１２	＞４５．００	＞４５．００
４１３	＞４５．００	＞４５．００
４１４	２５．０２	＞４５．００
４１５	＞４５．００	＞４５．００
４１６	＞４５．００	＞４５．００
４１７	＞４５．００	＞４５．００
４１８	＞４５．００	＞４５．００
４１９	＞４５．００	＞４５．００
４２０	＞４５．００	＞４５．００
４２１	＞４５．００	＞４５．００
４２２	＞４５．００	＞４５．００
４２３	＞４５．００	＞４５．００
４２４	＞４５．００	＞４５．００
４２５	＞４５．００	＞４５．００
４２６	＞４５．００	＞４５．００
４２７	＞４５．００	＞４５．００
４２８	＞４５．００	＞４５．００

【表４－１４】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
４２９	＞４５．００	＞４５．００
４３０	＞４５．００	＞４５．００
４３１	１．０７	＞４５．００
４３２	＞４５．００	＞４５．００
４３３	＞４５．００	＞４５．００
４３４	＞４５．００	＞４５．００
４３５	＞４５．００	＞４５．００
４３６	６．２４	＞４５．００
４３７	＞４５．００	＞４５．００
４３８	＞４５．００	＞４５．００
４３９	＞４５．００	＞４５．００
４４０	＞４５．００	＞４５．００
４４１	＞４５．００	＞４５．００
４４２	＞４５．００	＞４５．００
４４３	＞４５．００	＞４５．００
４４４	＞４５．００	＞４５．００
４４５	＞４５．００	＞４５．００
４４６	＞４５．００	＞４５．００
４４７	＞４５．００	＞４５．００
４４８	＞４５．００	＞４５．００
４４９	＞４５．００	＞４５．００
４５０	＞４５．００	＞４５．００
４５１	１．４０	＞４５．００
４５２	＞４５．００	＞４５．００
４５３	０．１８	＞４５．００
４５４	１．９３	＞４５．００
４５５	＞４５．００	＞４５．００
４５６	＞４５．００	＞４５．００
４５７	＞４５．００	＞４５．００
４５８	＞４５．００	＞４５．００
４５９	＞４５．００	＞４５．００
４６０	＞４５．００	＞４５．００
４６１	＞４５．００	＞４５．００
４６２	＞４５．００	＞４５．００

【表４－１５】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
４６３	＞４５．００	＞４５．００
４６４	＞４５．００	＞４５．００
４６５	＞４５．００	＞４５．００
４６６	＞４５．００	＞４５．００
４６７	＞４５．００	＞４５．００
４６８	＞４５．００	＞４５．００
４６９	＞４５．００	＞４５．００
４７０	＞４５．００	＞４５．００
４７１	＞４５．００	＞４５．００
４７２	＞４５．００	＞４５．００
４７３	＞４５．００	＞４５．００
４７４	ＮＴ	ＮＴ
４７５	ＮＴ	ＮＴ
４７６	＞４５．００	７．６
４７７	＞４５．００	１８
４７８	２．１	０．０１９
４７９	１２	０．６８
４８０	３．５	０．２３
４８１	０．１２	０．０２７
４８２	４．８	０．６２
４８３	０．０７５	０．０１７
４８４	０．５３	０．０１４
４８５	０．２１	０．０２１
４８６	７．８	０．１１
４８７	４．６	０．３１
４８８	５．８	０．１０９
４８９	＞４５．００	０．５４４
４９０	＞４５．００	２．２
４９１	２５	６．５
４９２	＞４５．００	５．８
４９３	３２	０．０４３
４９４	０．０１	０．０１
４９５	０．５６	０．０１５
４９６	０．２２２	０．０１
４９７	０．０１	０．０１

【表４－１６】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
４９８	２．７	５．２
４９９	１０	０．８２
５００	＞４５．００	０．０１
５０１	０．０１	０．０１
５０２	＞４５．００	０．０１
５０３	０．０１２	０．０１
５０４	２．８	０．２６
５０５	ＮＴ	ＮＴ
５０６	１．５	０．０１４
５０７	０．９８	１．２
５０８	２．６	０．４５
５０９	０．４３	０．１２
５１０	０．１	０．０７７
５１１	０．１４３	０．１９
５１２	０．０４９	０．０６
５１３	０．７７	０．１７
５１４	２．６	０．３２
５１５	５．９	０．３２
５１６	０．９６	０．７７
５１７	０．１８	０．１４
５１８	＞４５．００	１．７
５１９	０．８８	０．２２
５２０	０．３６	０．０９
５２１	２．５	５．３
５２２	０．３６	０．０６
５２３	＞４５．００	０．１１
５２４	＞４５．００	０．０２９
５２５	＞４５．００	０．５５
５２６	０．０９９	０．０１
５２７	＞４５．００	１．３
５２８	０．０６	０．０１
５２９	１．１	０．６７
５３０	０．１６	０．１９
５３１	１．３	０．３４
５３２	０．０１	０．０１

【表４－１７】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
５３３	０．２２	０．０１
５３４	６	０．２
５３５	＞４５．００	０．４８
５３６	１	０．１１
５３７	１７	０．４９
５３８	１．６	０．１８
５３９	３．５	０．１７
５４０	０．０６	０．０１
５４１	６．６	０．２２
５４２	１８	０．０１
５４３	０．０３７	０．０１
５４４	０．０１	０．９６
５４５	０．７１	０．１
５４６	０．３２	０．０２７
５４７	０．２４	０．０１
５４８	＞４５．００	３
５４９	＞４５．００	０．８９
５５０	２．４	０．３７
５５１	＞４５．００	１．２
５５２	１．９	０．３６
５５３	ＮＴ	ＮＴ
５５４	３．２	８．８
５５５	０．７４	０．０１
５５６	２．３	０．０１
５５７	＞４５．００	１．９
５５８	４３	０．０６４
５５９	０．０１	０．０１
５６０	０．２５	０．０２２
５６１	６．７	０．２
５６２	１	０．０１
５６３	１．１	０．５７
５６４	１．４	０．０６２
５６５	２．７	０．０２
５６６	＞４５．００	５．６
５６７	０．０１	０．０１

【表４－１８】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
５６８	３．９	０．８８
５６９	＞４５．００	１．２
５７０	１０	０．４３
５７１	０．５２	０．０１
５７２	０．０１７	０．０１
５７３	＞４５．００	２．３
５７４	ＮＴ	ＮＴ
５７５	０．３７	０．０１
５７６	＞４５．００	０．４
５７７	２３	６．４
５７８	＞４５．００	０．３７
５７９	＞４５．００	０．７４
５８０	０．０１９	０．０１
５８１	０．６８	０．０６２
５８２	４．３	０．２８
５８３	ＮＴ	ＮＴ
５８４	＞４５．００	１．２
５８５	＞４５．００	０．３８
５８６	＞４５．００	１．３
５８７	１７	１．１
５８８	６．２	０．５３
５８９	２．３	０．１５
５９０	３０	０．４７
５９１	２．２	０．０１８
５９２	＞４５．００	０．２７６
５９３	＞４５．００	０．４３
５９４	３．１	０．１２
５９５	３５	０．４２
５９６	１．０８	０．０２６
５９７	２．６	０．０７
５９８	３９	０．１５
５９９	＞４５．００	０．９４
６００	２８	１．６
６０１	＞４５．００	０．０３４
６０２	＞４５．００	０．０６６

【表４－１９】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
６０３	０．０１	０．０１
６０４	０．０３７	０．０４２
６０５	０．２８	０．３２
６０６	０．６１	０．１７
６０７	＞４５．００	０．５８
６０８	０．９１	０．０２７
６０９	＞４５．００	０．２８４
６１０	３．４	０．６
６１１	＞４５．００	０．３７１
６１２	４．４	１．２
６１３	３．４	０．６
６１４	＞４５．００	２．５
６１５	＞４５．００	０．０７９
６１６	０．５２２	０．０１
６１７	０．２２	０．０３９
６１８	０．５１	０．０２２
６１９	２８	０．１５
６２０	０．２	０．２
６２１	０．０３５	０．０２５
６２２	０．０２３	０．０１６
６２３	０．２３２	０．０１９
６２４	＞４５．００	０．０５４
６２５	４．８	０．３１
６２６	＞４５．００	０．０１４
６２７	０．３２７	０．０１
６２８	０．１９	０．０３
６２９	３．３	０．２５
６３０	１．１	０．３２
６３１	０．６５	２．２
６３２	＞４５．００	０．０７
６３３	１．８	０．２７
６３４	＞４５．００	０．２８
６３５	＞４５．００	０．０６２
６３６	＞４５．００	０．１４２
６３７	１２	８．１

【表４－２０】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
６３８	３．２	０．０９８
６３９	０．４９	０．０３９
６４０	３．２	１．３
６４１	＞４５．００	０．５４
６４２	０．０９２	０．０１
６４３	０．０７２	０．０１
６４４	０．０４２	０．０１
６４５	１．３	０．２１
６４６	＞４５．００	０．１４
６４７	９．３	２．４
６４８	＞４５．００	０．９９
６４９	１．４	０．４８
６５０	０．１７	０．０５６
６５１	０．０９	０．０２４
６５２	１．９	０．０８６
６５３	＞４５．００	１．４
６５４	１．９	０．０５６
６５５	０．３６	０．０３５
６５６	０．２２	０．１１
６５７	０．０１	０．０１
６５８	１．６	０．１８
６５９	０．３５	０．０５５
６６０	＞４５．００	８．９
６６１	０．１８	０．０１
６６２	０．３	０．１８
６６３	＞４５．００	０．０３９
６６４	３１	０．９
６６５	＞４５．００	０．４９
６６６	３．６	０．２９
６６７	＞４５．００	０．３１
６６８	０．０１	０．０１
６６９	０．２２	０．０７３
６７０	＞４５．００	１．８
６７１	＞４５．００	２
６７２	０．５	０．４２

【表４－２１】

化合物番号	ＳＣＤ１　ＩＣ５０（μＭ）	ＳＣＤ５　ＩＣ５０（μＭ）
６７３	３．１	０．３６
６７４	ＮＴ	ＮＴ
６７５	＞４５．００	１２
６７６	０．０８３	０．０１
６７７	＞４５．００	０．０７９
６７８	０．３２	０．３８
６７９	０．５７	０．０１
６８０	２．７	０．０２５
６８１	＞４５．００	２．１
６８２	０．１	０．２
６８３	８．１	３．９

「ＮＴ」は、試験していないことを示す。

【１４４１】
他の実施形態
本発明について、現時点で好ましい例と思われるものを参照して説明してきたが、本発明は、開示されている例に限定されないことを理解されたい。反対に、本発明は、添付の特許請求の範囲の趣旨及び範囲内に含まれる様々な変更及び同等の構成を網羅することが意図される。
【１４４２】
全ての公開物、特許及び特許出願は、それぞれ個々の公開物、特許または特許出願について、その全体が参照により援用されることが具体的かつ個別に示されている場合と同様に、その全体が参照により本明細書に援用される。本出願中のある用語が、参照により本明細書に援用される文書において異なる定義がなされていることが認められる場合、本明細書で提供されている定義がその用語に対する定義になるものとする。
【１４４３】
他の実施形態は、特許請求の範囲内である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 20/23913

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 7, 17-25
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
--see attached extra sheet--

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-6 and 8-11

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 20/23913

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - C07D 261/18; C07D 413/04; C07D 413/10 (2020.01)
CPC - A61K 31/42; A61K 31/4439; A61P 35/00; C07D 261/18; C07D 413/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2013/0317020 A1 (RUAH et al.) 28 November 2013 (28.11.2013), entire document, especially: pg 23, Table 1, formula 31.	1-6, 8-11
A	US 9,266,832 B2 (GRIFFIOEN et al.) 23 February 2016 (23.02.2016), entire document, especially: col 97-98, Table 1, Cpd 107.	1-6, 8-11
A	PubChem-CID-91412014, Create Date: 17 March 2015 (17.03.2015), pg 2, Fig.	1-6, 8-11
A, P	WO 2019/183587 A1 (YUMANITY THERAPEUTICS INC) 26 September 2019 (26.09.2019), entire document.	1-6, 8-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 July 2020	28 JUL 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US 20/23913

--BOX III - LACK OF UNITY--

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-6 and 8-11, drawn to a compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof, having the structure of any one of compounds 476-683 in Table 2.

Group II: Claims 12-16, drawn to a method of treating a primary brain cancer in a subject in need thereof, the method comprising administering an effective amount of a compound having the structure of Formula I.

Special Technical Features

The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Group I requires a compound having the structure of any one of compounds 476-683 in Table 2, which is not required by Group II.

Group II requires a method of treating a primary brain cancer with a compound having the structure of Formula I, which is not required by Group I.

Shared Common Features

The only feature shared by Groups I and II that would otherwise unify the groups is a disubstituted 6-membered aromatic ring wherein the substituents are separated by 2 positions (i.e. para-substituted). However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is anticipated by US 2013/0317020 A1 (RUAH et al.). Ruah discloses a disubstituted 6-membered aromatic ring wherein the substituents are separated by 2 positions (i.e. para-substituted) (page 21, Table 1, row 3, compound 24).

As the technical features were known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups. Groups I and II therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Note reg. item 4: Claims 7 and 17-25 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　３１/４４３９(2006.01)	Ａ６１Ｋ	３１/４４３９		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ　３１/５０１(2006.01)	Ａ６１Ｋ	３１/５０１		４Ｃ０８６
Ｃ０７Ｄ　２１３/８４　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	２１３/８４		４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ　３１/４４４(2006.01)	Ａ６１Ｋ	３１/４４４		
Ａ６１Ｋ　３１/５０６(2006.01)	Ａ６１Ｋ	３１/５０６		
Ｃ０７Ｄ　２１３/８２　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	２１３/８２		
Ｃ０７Ｄ　２１３/８１　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	２１３/８１		
Ｃ０７Ｄ　４１３/１２　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	４１３/１２		
Ｃ０７Ｄ　４９５/０４　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	４９５/０４	１０５Ｚ	
Ａ６１Ｋ　３１/５１９(2006.01)	Ａ６１Ｋ	３１/５１９		
Ｃ０７Ｄ　４１７/１２　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	４１７/１２		
Ｃ０７Ｄ　４０５/１４　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	４０５/１４		
Ａ６１Ｋ　３１/４９７(2006.01)	Ａ６１Ｋ	３１/４９７		
Ｃ０７Ｄ　４０１/１４　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	４０１/１４		
Ａ６１Ｋ　３１/４４　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	３１/４４		
Ａ６１Ｋ　３１/４１８８(2006.01)	Ａ６１Ｐ	４３/００	１２１	
Ａ６１Ｋ　３１/１７　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	３１/４１８８		
Ａ６１Ｋ　３９/３９５(2006.01)	Ａ６１Ｋ	３１/１７		
Ａ６１Ｋ　３１/４３６(2006.01)	Ａ６１Ｋ	３９/３９５	Ｎ	
Ａ６１Ｋ　３１/４７５(2006.01)	Ａ６１Ｋ	３１/４３６		
Ａ６１Ｋ　３１/１６６(2006.01)	Ａ６１Ｋ	３１/４７５		
Ｃ０７Ｄ　４８７/０４　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	３１/１６６		
Ｃ０７Ｄ　４９８/１８　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	４８７/０４	１４４	
Ｃ０７Ｄ　５１９/０４　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	４９８/１８		
	Ｃ０７Ｄ	５１９/０４		

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

トリート　４８

(72)発明者　オズボヤ，ケレム

アメリカ合衆国　０２１３８　マサチューセッツ州，ケンブリッジ，エレリー　ストリート　１１　アパートメント　ナンバー１

(72)発明者　パンディア，バウミク

アメリカ合衆国　０１７３０　マサチューセッツ州，ベドフォード，スプリングス　ロード　３２５

(72)発明者　ターディフ，ダニエル

アメリカ合衆国　０２４７４　マサチューセッツ州，アーリントン，ニューランド　ロード　４８

(72)発明者　ティビトマハイスーン，パーチャレー

アメリカ合衆国　０２２１５　マサチューセッツ州，ボストン，コモンウェルス　アベニュー　５８０　ナンバー６０６

(72)発明者　ヴロナ，イヴォナ

アメリカ合衆国　０２０６７　マサチューセッツ州，シャロン，ハーディング　ストリート　１７

Ｆターム（参考）　4C050　AA01 BB05 CC07 EE05 FF03 GG03 HH01

4C055　AA01 AA04 BA01 BA02 BA42 BA53 BA58 BA59 BB02 BB06

BB11 CA02 CA03 CA06 CA13 CA16 CA18 CA27 CA58 CB04 CB06

Fターム（参考） CB07 DA01 DA06 DA11 EA01 EA02
4C063 AA01 AA03 BB02 BB03 BB09 CC12 CC22 CC28 CC29 CC34 CC52 CC58 CC62 CC78 DD02 DD12 EE01
4C071 AA01 BB01 CC02 CC11 DD40 EE13 FF05 HH01 HH28 JJ01 JJ05 LL01
4C072 AA03 BB03 CC01 CC12 DD07 EE09 FF15 GG07 HH01 QQ00 UU01
4C085 AA14 EE03
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC36 BC41 BC42 BC47 BC69 BC71 BC82 CB05 CB21 CB22 CB26 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA01 ZB26 ZC41 ZC75
4C206 AA01 AA02 HA03 HA28 MA02 MA04 MA14 MA17 NA05 ZA01 ZB26 ZC41 ZC75