

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7417742号
(P7417742)

(45)発行日 令和6年1月18日(2024.1.18)

(24)登録日 令和6年1月10日(2024.1.10)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 4 5

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 0 1

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 28 (全338頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-537266(P2022-537266)

(86)(22)出願日 令和2年12月16日(2020.12.16)

(65)公表番号 特表2023-508858(P2023-508858
A)

(43)公表日 令和5年3月6日(2023.3.6)

(86)国際出願番号 PCT/CN2020/136998

(87)国際公開番号 WO2021/121294

(87)国際公開日 令和3年6月24日(2021.6.24)

審査請求日 令和4年6月21日(2022.6.21)

(31)優先権主張番号 201911296884.9

(32)優先日 令和1年12月16日(2019.12.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者 520356113

シャanghai エスアイエムアール バイオ
テクノロジー カンパニー リミテッド
中華人民共和国 2 0 1 3 2 1 シャanghai
イ プトン ニュー エリア シャanghai
インターナショナル メディカル パーク
、バンシア ロード、1 0 0 ビルディン
グ 2 6

(73)特許権者 520356124

シャanghai エスアイエムアールディー
バイオテクノロジー カンパニー リミテ
ッド
中華人民共和国 2 0 1 3 9 9 シャanghai
イ プトン ニュー エリア ナンホイ ニ
ュー タウン ウェスト ホアンチュー ロ
最終頁に続く

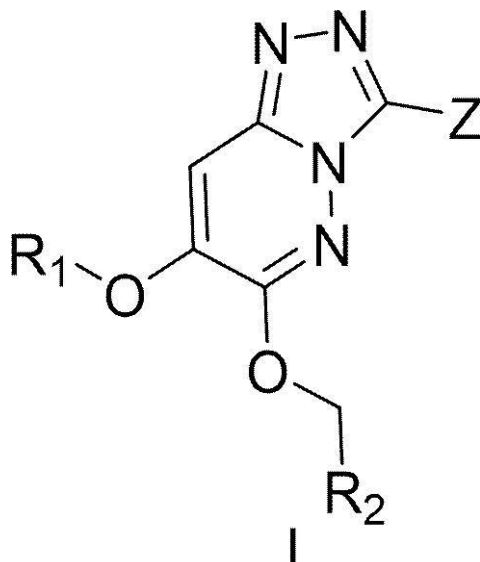
(54)【発明の名称】 トリアゾロピリダジン系誘導体、その調製方法、医薬組成物及び使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

【化1】



(ただし、Zは1、2又は3個の独立して酸素、窒素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロ芳香環であり、前記ヘテロ芳香環は任意選択で一つ又は複数のR₃で置換され；

R₃は独立してハロゲン、シアノ、C₁–6アルキル、又はC₁–6アルコキシ(C₁–6)アルキルであり、R₃は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁–6アルキル及びC₁–6アルキルアミノから選択される1～4個の置換基で置換され；

R₁はC₁–6アルキル又はC₃–6シクロアルキル(C₁–6)アルキルであり、R₁は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁–6アルキル、C₁–6アルコキシ及びC₁–6アルキルアミノから選択される1～4個の置換基で置換され；

R₂はヘテロシクリル、フェニル又はヘテロアリールであり、R₂は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、オキソ、–R、–OR、–C(O)R、–NHR、C₃–6シクロアルケニル、–NR₄R₅、–C(O)NR₄R₅、–COOH、–SO₂–C₁–6アルキル及び–SO₂NR₆R₇から選択される1～4個の置換基で置換され；

Rは独立してH、C₁–6アルキル、C₁–6アルケニル、C₃–6シクロアルキル、C₃–6シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、Rは任意選択で1～3個のR'で置換され；

R'は独立してハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₃–6シクロアルキル、C₁–6アルキルアミノ、C₁–6アルキル、(C₁–6)アルコキシ、シアノ又はハロゲンで置換されたC₁–3アルキル、C₁–6アルキルスルフリル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、1～3個のR¹で置換された5～10員ヘテロアリール、–(C=O)NR₈R₉、1～3個のシアノで置換されたC₃–6シクロアルキル、–(C=O)R²、C₆–18アリール又は1～3個のR³で置換された3～9員ヘテロシクリル、–SO₂R₁₀であり；

R¹は独立してC₁–6アルキルであり；

R₈とR₉は独立してH又はC₁–6アルキルであり、又は、R₈とR₉はそれらと連結された窒素原子と一緒に5又は6員ヘテロシクリルを形成し、ヘテロ原子はN、S及びOの一つ又は複数から選択され、ヘテロ原子の個数は1、2又は3個であり；

R²はC₃–6シクロアルキル又はC₁–6アルキルであり；

R³は独立してC₁–6アルキルであり；

R₁₀はC₁–6アルキルであり；

R₄とR₅は独立してH、C₁–6アルキル又はC₃–6シクロアルキルであり、又は、R₄とR₅はそれらと連結された窒素原子と一緒に5又は6員ヘテロシクロアルキルを形成し、ヘテロ原子はN、S及びOの一つ又は複数から選択され、ヘテロ原子の個数は1、2又は3個であり；それぞれ独立して任意選択で1～5個の置換基で置換され得、前記置換基は独立してアミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁–6アルキル及びC₁–6アルコキシから選択され；

R₆とR₇は独立してC₁–6アルキルである。))

【請求項2】

前記式Iは式IIで表される通りであることを特徴とする、請求項1に記載の式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

10

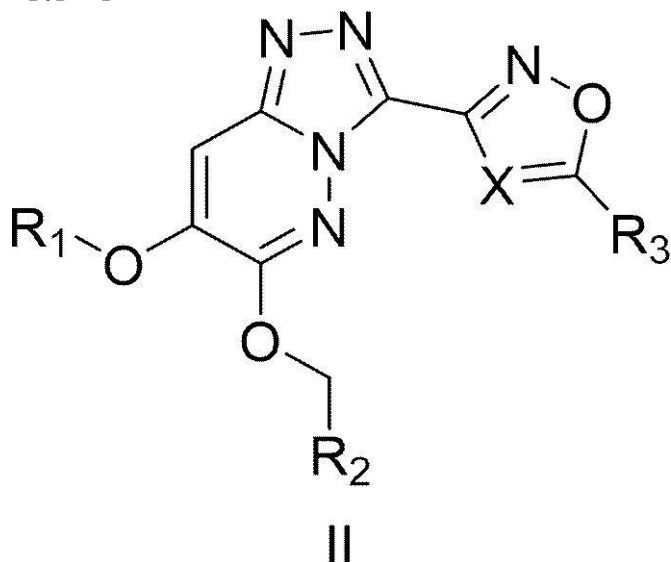
20

30

40

50

【化 2】

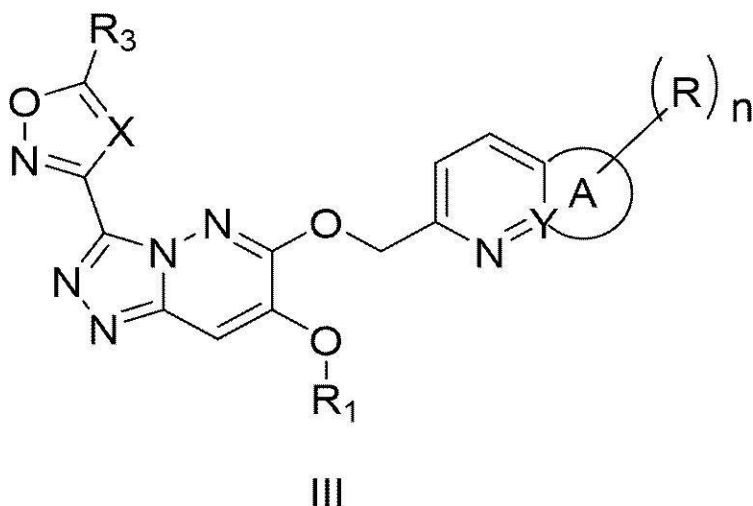


(ただし、XはN又はCHである。)

【請求項 3】

前記式IIは式IIIで表される通りであることを特徴とする、請求項2に記載の式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

【化 3】



(ただし、YはC又はNであり；Aは5～6員ヘテロ環、5～6員ヘテロアリール環であるか又は存在せず、前記5～6員ヘテロ環と5～6員ヘテロアリール環のヘテロ原子は独立してNであり、ヘテロ原子の個数は1個又は2個であり；nは0～4の任意一つの整数である。)

【請求項 4】

R₃はC₁～6アルキル又はC₁～6アルコキシ(C₁～6)アルキルであり、R₃は任意選択で1～4個のヒドロキシで置換され；

R₁はC₁～6アルキル又はC₃～6シクロアルキル(C₁～6)アルキルであり、R₁は任意選択で1～4個のハロゲンで置換され；

R₂はフェニル又はヘテロアリールであり；R₂は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、オキソ、-R、-OR、-C(O)R、C₃～6シクロアルケニル、-NR₄R₅、-C(O)NR₄R₅、-COOH、-SO₂-C₁～6アルキル及び-SO₂NR₆R₇から選択される1～4個の置換基で置換され；

ここで、前記-Rは-C₁～6アルキル、-C₁～6アルケニル、-C₃～6シクロアル

キル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり；前記 $-OR$ は $-O-C_{1-6}$ アルキル又は $-O$ -ヘテロシクリルであり；前記 $-C(O)R$ は $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C(O)-C_{3-6}$ シクロアルキル又は $-C(O)$ -アリールである、ことを特徴とする請求項1に記載の式Iで表される化合物、そのシーストランズ異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

R_3 は C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルキルであり、 R_3 は任意選択で1～4個のヒドロキシで置換され；

R_1 は C_{1-6} アルキル又は C_{3-6} シクロアルキル(C_{1-6})アルキルであり、 R_1 は任意選択で1～4個のハロゲンで置換され；

R_2 はフェニル又はヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは5～6員単環式ヘテロアリール又は9～10員二環式ヘテロアリールであり、前記9～10員二環式ヘテロアリールは5～6員ヘテロアリール縮合5～6員ヘテロアリールである二環式ヘテロアリールであり；

R_2 は任意選択で1～4個の独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 C_{3-6} シクロアルケニル、 $-NR_4R_5$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル及び $-SO_2NR_6R_7$ から選択される1～4個の置換基で置換され；前記 $-R$ は $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり；前記 $-OR$ は $-O-C_{1-6}$ アルキル又はヘテロシクリルである、ことを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の式Iで表される化合物、そのシーストランズ異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

R_3 は C_{1-6} アルキルであり；

R_1 は C_{1-6} アルキルであり；

R_2 は9～10員二環式ヘテロアリールであり、前記9～10員二環式ヘテロアリールは5～6員ヘテロアリール縮合5～6員ヘテロシクリルの二環式ヘテロアリールであり；

R_2 は任意選択で1～4個の独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 C_{3-6} シクロアルケニル、 $-NR_4R_5$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル及び $-SO_2NR_6R_7$ から選択される1～4個の置換基で置換され；前記 $-R$ は $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり；前記 $-OR$ は $-O-C_{1-6}$ アルキル又はヘテロシクリルである、ことを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の式Iで表される化合物、そのシーストランズ異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

R_1 は C_{1-6} アルキルであり；

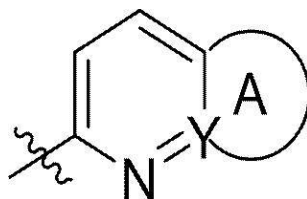
R_3 は C_{1-6} アルキルであり；

R_2 はヘテロアリールであり；前記ヘテロアリールは5～10員ヘテロアリールであり、ヘテロ原子はNであり、ヘテロ原子の個数は1、2又は3個であり； R_2 は任意選択で独立してシアノ、 $-R$ 又は $-OR$ から選択される1～4個の置換基で置換され； R は独立して C_{1-6} アルキル又はヘテロシクリルであり、 R は任意選択で1～3個の R' で置換され； R' は独立してハロゲン、ヒドロキシ、1～3個の R'^3 で置換された3～9員ヘテロシクリル、 R'^1 で置換された5～10員ヘテロアリール又は(C_{1-6})アルコキシである、ことを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の式Iで表される化合物、そのシーストランズ異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

R_1 は C_{1-6} アルキルであり；

R_3 は C_{1-6} アルキルであり；
 R_2 は
 【化 4】



であり；YはC又はNであり；Aは5～6員ヘテロ環であり、前記5～6員ヘテロ環のヘテロ原子はNであり、ヘテロ原子の個数は1個又は2個であり； R_2 は任意選択で C_{1-6} アルキル又はヘテロシクリルから選択される1～4個の置換基で置換され；

10

R' は独立してヒドロキシ又は1～3個の R'^{-1} で置換された5～10員ヘテロアリールであり；

R_2 が任意選択で1～4個の C_{1-6} アルキル又はヘテロシクリルで置換される場合、前記置換位置はA環のヘテロ原子に位置する、ことを特徴とする請求項7に記載の式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

Zは1、2又は3個の独立して酸素、窒素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリール環であり、前記ヘテロアリール環は一つ又は複数の R_3 で置換されてもよく；

20

R_3 はハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルキルから選択され、それはそれぞれ任意選択で独立してハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルキルアミノから選択される1～4個の置換基で置換され；

R_1 は C_{1-6} アルキル又は C_{3-6} シクロアルキル(C_{1-6})アルキルであり、それぞれ任意選択で独立してハロゲンから選択される1～4個の置換基で置換され；

R_2 はヘテロシクリル、フェニル又はヘテロアリールであり；それはそれぞれ任意選択で独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-NHR$ 、 C_{3-6} シクロアルケニル、 $-NR_4R_5$ 、 $-C(O)NR_4R_5$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキルから選択される1～4個の置換基で置換され；

30

RはH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、それはそれぞれ任意選択で1～3個の R' で置換され；

R' はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル、(C_{1-6})アルコキシ、シアノ又はハロゲンで置換された C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフィリル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールから選択され；

R_4 と R_5 は独立してH又は C_{1-6} アルキルであり、前記 C_{1-6} アルキルは任意選択で1～5個の置換基で置換され、前記置換基は独立してアミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシから選択される、ことを特徴とする請求項1に記載の式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項10】

R_3 は独立して C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルキルであり； R_3 は任意選択で1～4個のヒドロキシで置換され；

及び／又は、Zは2個の独立して酸素及び窒素から選択されるヘテロ原子を含む5員ヘテロアリール環であり；

及び／又は、 R_1 は C_{1-6} アルキル又は C_{3-6} シクロアルキル(C_{1-6})アルキル

50

であり、 R_1 は任意選択で1～4個のハロゲンで置換され；

及び／又は、 R_2 はフェニル又はヘテロアリールであり；前記ヘテロアリールは5～10員ヘテロアリールであり、前記5～10員ヘテロアリールのヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、ヘテロ原子の個数は1～4個であり；

及び／又は、前記 R_2 は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NHR$ 、 C_3-6 シクロアルケニル、 $-NR_4R_5$ 、 $-SO_2-C_1-6$ アルキル及び $-SO_2NR_6R_7$ から選択される1～4個の置換基で置換される、ことを特徴とする請求項1に記載の式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

前記5～10員ヘテロアリールは5～6員単環式ヘテロアリール又は9～10員二環式ヘテロアリールであり；

及び／又は、 R_2 は任意選択でシアノ、 $-R$ 及び $-OR$ から選択される1～4個の置換基で置換されている、ことを特徴とする、請求項1に記載の式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

前記9～10員二環式ヘテロアリールは、5～6員ヘテロアリール縮合5～6員ヘテロアリールである二環式ヘテロアリール、又は、5～6員ヘテロアリール縮合5～6員ヘテロシクリルである二環式ヘテロアリールであることを特徴とする、請求項11に記載の式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

前記Zが1、2又は3個の独立して酸素、窒素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員ヘテロアリール環である場合、前記1、2又は3個の独立して酸素、窒素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員ヘテロアリール環は2個の独立して酸素、窒素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員ヘテロアリール環であり；

及び／又は、 R_3 が複数個である場合、前記 R_3 は同じであるか、又は異なり；

及び／又は、前記 R_3 の個数は1個又は2個であり；

及び／又は、前記 R_3 が C_1-6 アルキルである場合、前記 C_1-6 アルキルはメチル、エチル、 n -プロピル又はイソプロピルであり；

及び／又は、前記 R_3 が C_1-6 アルコキシ C_1-6 アルキルである場合、そのアルキル端は前記Zと連結され；

及び／又は、前記 R_3 が C_1-6 アルコキシ C_1-6 アルキルである場合、前記 C_1-6 アルコキシはメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ又は $tert$ -ブトキシであり；

及び／又は、前記 R_3 が C_1-6 アルコキシ C_1-6 アルキルである場合、前記 C_1-6 アルキルはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル又は $tert$ -ブチルであり；

及び／又は、前記 R_3 が1～4個の置換基で置換される場合、前記置換基の個数は1個、2個、3個又は4個であり；

及び／又は、前記 R_3 が C_1-6 アルキルである場合、前記 C_1-6 アルキルはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル又は $tert$ -ブチルであり；

及び／又は、前記 R_1 が C_1-6 アルキルである場合、前記 C_1-6 アルキルは、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル又は $tert$ -ブチルであり；

及び／又は、前記 R_1 がハロゲンで置換される場合、前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり；

10

20

30

40

50

及び／又は、前記 R_1 が 1 ～ 4 個の置換基で置換される場合、前記置換基の個数は 1 個、2 個、3 個又は 4 個であり；

及び／又は、前記 R_1 が C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチルであり；

及び／又は、前記 R_1 が C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり；

及び／又は、前記 R_2 がヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、ヘテロ原子の個数は 1 ～ 4 個であり；

10

及び／又は、前記 R_2 が 1 ～ 4 個の置換基で置換される場合、前記置換基の個数は 1 個、2 個、3 個又は 4 個であり；

及び／又は、前記 R_2 がハロゲンで置換される場合、前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり；

及び／又は、前記 R_2 が C_{3-6} シクロアルケニルで置換される場合、前記 C_{3-6} シクロアルケニルはシクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル又はシクロヘキセニルであり；

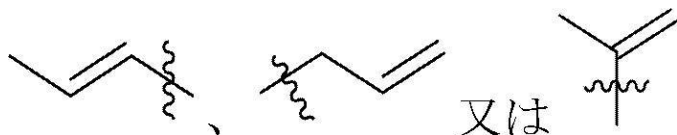
及び／又は、前記 R_2 が $-SO_2-C_{1-6}$ アルキルで置換される場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチルであり；

20

及び／又は、前記 R が独立して C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチルであり；

及び／又は、前記 R が独立して C_{1-6} アルケニルである場合、前記 C_{1-6} アルケニルはエテニル、

【化 5】



30

であり；

及び／又は、前記 R が独立して C_{3-6} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり；

及び／又は、前記 R が独立してヘテロシクリルである場合、前記ヘテロシクリルは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、ヘテロ原子の個数は 1 又は 2 又は 3 個であり；

及び／又は、前記 R が C_{3-6} シクロアルケニルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルケニルはシクロヘキセン、シクロプロピル又はシクロブチルであり；

及び／又は、前記 R がアリールである場合、前記アリールは C_{6-14} アリールであり；

40

及び／又は、前記 R がヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、ヘテロ原子の個数は 1、2 又は 3 個であり；

及び／又は、前記 R' が独立してハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり；

及び／又は、前記 R' が独立して C_{3-6} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり；

及び／又は、前記 R' が独立して C_{1-6} アルキルアミノである場合、前記 C_{1-6} アルキルアミノは C_{1-3} アルキルアミノであり；

及び／又は、前記 R' が独立して C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは、

50

メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル又は $tert$ -ブチルであり；

及び／又は、前記 R' が独立して C_1-6 アルコキシである場合、前記 C_1-6 アルコキシはメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ又は $tert$ -ブトキシであり；

及び／又は、前記 R' が独立してシアノ又はハロゲンで置換された C_1-3 アルキルである場合、前記 C_1-3 アルキルはメチル、エチル、 n -プロピル又はイソプロピルであり；

及び／又は、前記 R' が独立してヘテロシクリルである場合、前記ヘテロシクリルは3～6員単環式ヘテロシクリルであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、ヘテロ原子の個数は1又は2個であり；

及び／又は、前記 R' が独立してヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは5～10員ヘテロアリールであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、ヘテロ原子の個数は1、2又は3個であり；

及び／又は、前記 R' が独立して1～3個の R'^1 で置換された5～10員ヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは5～6員ヘテロアリールであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、ヘテロ原子の個数は1、2又は3個であり；

及び／又は、前記 R'^1 が独立して C_1-6 アルキルである場合、前記 C_1-6 アルキルはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル又は $tert$ -ブチルであり；

及び／又は、前記 R' が独立して1～3個のシアノで置換された C_3-6 シクロアルキルである場合、前記 C_3-6 シクロアルキルは5員二環式架橋シクロアルキルであり；

及び／又は、前記 R' が独立して C_6-14 アリールである場合、前記 C_6-14 アリールはフェニル、ナフチル、フェナントリル又はアントラニルであり；

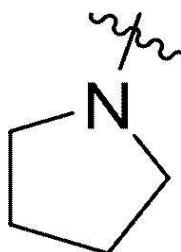
及び／又は、前記 R' が独立して1～3個の R'^3 で置換された3～6員ヘテロシクリルである場合、前記3～6員ヘテロシクリルは4～6員モノヘテロシクリルであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、ヘテロ原子の個数は1又は2個であり；

及び／又は、前記 R'^3 が独立して C_1-6 アルキルである場合、前記 C_1-6 アルキルは、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル又は $tert$ -ブチルであり；

及び／又は、前記 R_8 と R_9 が独立して C_1-6 アルキルである場合、前記 C_1-6 アルキルはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル又は $tert$ -ブチルであり；

及び／又は、前記 R_8 と R_9 がそれらと連結された窒素原子と一緒に5又は6員ヘテロシクリルを形成する場合、前記5又は6員ヘテロシクリルは

【化6】



であり；

及び／又は、前記 R_{10} が C_1-6 アルキルである場合、前記 C_1-6 アルキルはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル又は $tert$ -ブチルであり；

及び／又は、前記 R_4 と R_5 が独立して C_1-6 アルキルである場合、前記 C_1-6 アルキルはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル又は $tert$ -ブチルであり；

10

20

30

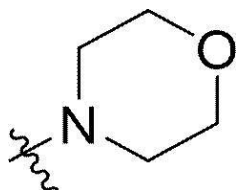
40

50

及び／又は、前記 R_4 と R_5 が独立して C_{3-6} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり；

及び／又は、 R_4 と R_5 がそれらと連結された窒素原子と一緒に 5 又は 6 員ヘテロシクロアルキルを形成する場合、前記 5 又は 6 員ヘテロシクロアルキルは、

【化 7】



10

であり；

及び／又は、前記 R_4 と R_5 が独立して 1 ～ 5 個の置換基で置換され、前記置換基が独立してハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり；

及び／又は、前記 R_4 と R_5 が独立して 1 ～ 5 個の置換基で置換される場合、前記置換基の個数は 1 個又は 2 個又は 3 個であり；

及び／又は、前記 R_6 と R_7 が独立して C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル又は $tert$ -ブチルであり；

20

及び／又は、 R_2 が 1 ～ 4 個の置換基で置換され、前記置換基が $-R$ である場合、前記 $-R$ は $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-$ ヘテロシクリル、 $-$ アリール又は $-$ ヘテロアリールであり；

及び／又は、 R_2 が 1 ～ 4 個の置換基で置換され、前記置換基が $-OR$ である場合、前記 $-OR$ は $-O-C_{1-6}$ アルキル又は $-O-$ ヘテロシクリルであり；

及び／又は、 R_2 が 1 ～ 4 個の置換基で置換され、前記置換基が $-C(O)R$ である場合、前記 $-C(O)R$ は $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C(O)-C_{3-6}$ シクロアルキル又は $-C(O)-$ アリールである、ことを特徴とする請求項 1 に記載の式 I で表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 1 4】

前記 Z がイソキサゾールであり；

及び／又は、前記 R_3 が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチルであり；

及び／又は、前記 R_3 が C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルコキシはメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ又はイソプロポキシであり；

及び／又は、前記 R_3 が C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチル、エチル、 n -プロピル又はイソプロピルであり；

及び／又は、前記 R_3 が 1 ～ 4 個の置換基で置換される場合、前記置換基の個数は 1 個又は 2 個であり；

40

及び／又は、前記 R_3 が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチル、エチル、 n -プロピル又はイソプロピルであり；

及び／又は、前記 R_1 がハロゲンで置換される場合、前記ハロゲンはフッ素であり；

及び／又は、前記 R_1 が 1 ～ 4 個の置換基で置換される場合、前記置換基の個数は 1 個又は 2 個であり；

及び／又は、前記 R_1 が C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチルであり；

及び／又は、前記 R_1 が C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルキルはシクロプロピル又はシクロブチルであり；

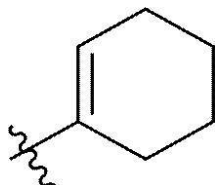
50

及び／又は、前記 R_2 がヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは5～6員単環式ヘテロアリール又は9～10員二環式ヘテロアリールであり；

及び／又は、前記 R_2 が1～4個の置換基で置換される場合、前記置換基の個数は1個又は2個であり；

及び／又は、前記 R_2 がハロゲンで置換される場合、前記ハロゲンはフッ素又は塩素であり；

及び／又は、前記 R_2 がシクロヘキセニルで置換される場合、前記シクロヘキセニルは【化8】



10

であり；

及び／又は、前記 R_2 が $-SO_2-C_{1-6}$ アルキルで置換される場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチル、エチル、 n -プロピル又はイソプロピルであり；

及び／又は、前記 R が独立して C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル又は *tert*-ブチルであり；

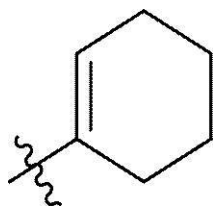
及び／又は、前記 R が独立して C_{3-6} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルキルは、シクロブチル又はシクロプロピルであり；

20

及び／又は、前記 R が独立してヘテロシクリルである場合、前記ヘテロシクリルは5～6員モノヘテロシクリル又は7～8員ヘテロスピロシクリルであり、ヘテロ原子は独立して窒素及び／又は酸素であり、ヘテロ原子の個数は1又は2個であり；

及び／又は、前記 R が C_{3-6} シクロアルケニルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルケニルは

【化9】



30

であり；

及び／又は、前記 R が C_{6-14} アリールである場合、前記 C_{6-14} アリールはフェニル、ナフチル、フェナントニル又はアントラニルであり；

及び／又は、前記 R がヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは5員単環式ヘテロアリールであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、ヘテロ原子の個数は2又は3個であり；

及び／又は、前記 R' が独立してハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素であり；

40

及び／又は、前記 R' が独立して C_{3-6} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルキルはシクロプロピルであり；

及び／又は、前記 R' が独立して G_1-6 アルキルアミノである場合、前記 C_{1-6} アルキルアミノはエチルアミノであり；

及び／又は、前記 R' が独立して G_1-6 アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは、メチル、エチル、 n -プロピル又はイソプロピルであり；

及び／又は、前記 R' が独立して G_1-6 アルコキシである場合、前記 C_{1-6} アルコキシはメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ又はイソプロポキシであり；

及び／又は、前記 R' が独立してシアノ又はハロゲンで置換された G_1-3 アルキルである場合、前記 C_{1-3} アルキルはメチルであり；

50

及び／又は、前記 R' が独立してヘテロシクリルである場合、前記ヘテロシクリルはテトラヒドロフラニル、オキセタニル、アゼチジニル、モルホリニル又はピペラジニルであり；

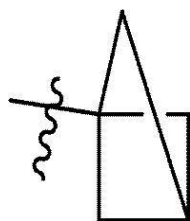
及び／又は、前記 R' が独立してヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは5員単環式ヘテロアリールであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、ヘテロ原子の個数は2又は3個であり；

及び／又は、前記 R' が独立して1～3個の R⁻¹ で置換された5～10員ヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールはオキサジアゾリル又はイソキサゾリルであり；

及び／又は、前記 R⁻¹ が独立して C₁～6 アルキルである場合、前記 C₁～6 アルキルはメチル、エチル、n-プロピル又はイソプロピルであり；

及び／又は、前記 R' が独立して1～3個のシアノで置換された C₃～6 シクロアルキルである場合、前記 C₃～6 シクロアルキルは

【化10】



であり；

及び／又は、前記 R' が独立して C₆～14 アリールである場合、前記 C₆～14 アリールはフェニルであり；

及び／又は、前記 R' が独立して1～3個の R⁻³ で置換された3～6員ヘテロシクリルである場合、前記3～6員ヘテロシクリルはピペラジニル又はオキセタニルであり；

及び／又は、前記 R⁻³ が独立して C₁～6 アルキルである場合、前記 C₁～6 アルキルはメチル、エチル、n-プロピル又はイソプロピルであり；

及び／又は、前記 R₈ と R₉ が独立して C₁～6 アルキルである場合、前記 C₁～6 アルキルはメチル、エチル、n-プロピル又はイソプロピルであり；

及び／又は、前記 R₁₀ が C₁～6 アルキルである場合、前記 C₁～6 アルキルはメチル、エチル、n-プロピル又はイソプロピルであり；

及び／又は、前記 R₄ と R₅ が独立して C₁～6 アルキルである場合、前記 C₁～6 アルキルはメチル、エチル又はn-プロピルであり；

及び／又は、前記 R₄ と R₅ が独立して C₃～6 シクロアルキルである場合、前記 C₃～6 シクロアルキルはシクロヘキシルであり；

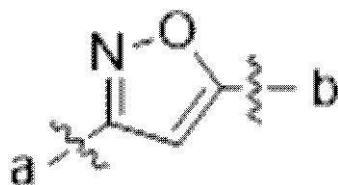
及び／又は、前記 R₄ と R₅ が独立して1～5個の置換基で置換され、前記置換基が独立してハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素であり；

及び／又は、前記 R₆ と R₇ が独立して C₁～6 アルキルである場合、前記 C₁～6 アルキルはメチル、エチル、n-プロピル又はイソプロピルである、ことを特徴とする請求項13に記載の式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

前記 Z が

【化11】



10

20

30

40

50

であり、その b 端は前記 R₃ に連結され；

及び／又は、前記 R₃ が C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキルである場合、前記 C₁₋₆ アルコキシはメトキシであり；

及び／又は、前記 R₃ が C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキルである場合、前記 C₁₋₆ アルキルはメチルであり；

及び／又は、前記 R₃ が C₁₋₆ アルキルである場合、前記 C₁₋₆ アルキルはメチルであり；

及び／又は、前記 R₂ がヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは 5～6 員単環式ヘテロアリール、5～6 員ヘテロアリール縮合 5～6 員ヘテロアリールである 9～10 員二環式ヘテロアリール、又は、5～6 員ヘテロアリール縮合 5～6 員ヘテロシクリルである 9～10 員二環式ヘテロアリールであり；

及び／又は、前記 R₂ が -SO₂-C₁₋₆ アルキルで置換される場合、前記 C₁₋₆ アルキルはメチル又はエチルであり；

及び／又は、前記 R が独立してヘテロシクリルである場合、前記ヘテロシクリルはモルホリニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキサタニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル又は 2-オキソ-[3, 3] ヘプチルであり；

及び／又は、前記 R が C₆₋₁₄ アリールである場合、前記 C₆₋₁₄ アリールはフェニルであり；

及び／又は、前記 R がヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールはピリミジニル、オキサジアゾール又はイソキサゾリルであり；

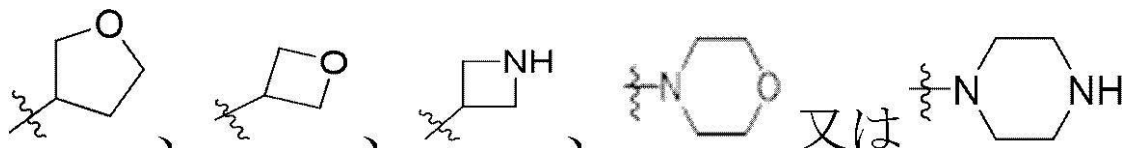
及び／又は、前記 R' が独立して G₁₋₆ アルキルアミノである場合、前記 C₁₋₆ アルキルアミノは -NH Et であり；

及び／又は、前記 R' が独立して G₁₋₆ アルキルである場合、前記 C₁₋₆ アルキルはメチルであり；

及び／又は、前記 R' が独立して G₁₋₆ アルコキシである場合、前記 C₁₋₆ アルコキシはメトキシであり；

及び／又は、前記 R' が独立してヘテロシクリルである場合、前記ヘテロシクリルは

【化 1 2】



であり；

及び／又は、前記 R' が独立してヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールはピリミジニル、オキサジアゾール又はイソキサゾリルであり；

及び／又は、前記 R' が独立して 1～3 個の R⁻¹ で置換された 5～10 員ヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは

【化 1 3】



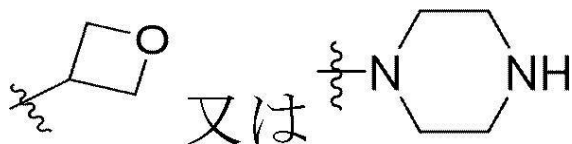
であり；

及び／又は、前記 R⁻¹ が独立して C₁₋₆ アルキルである場合、前記 C₁₋₆ アルキルはメチルであり；

及び／又は、前記 R' が独立して 1～3 個の R⁻³ で置換された 3～6 員ヘテロシクリル

である場合、前記 3 ～ 6 員ヘテロシクリルは

【化 1 4】



であり；

及び／又は、前記 R^{*3} が独立して C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチルであり；

及び／又は、前記 R_8 と R_9 が独立して C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチルであり；

及び／又は、前記 R_{10} が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチルであり；

及び／又は、前記 R_4 と R_5 が独立して C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチル、エチル、又は n -プロピルであり；

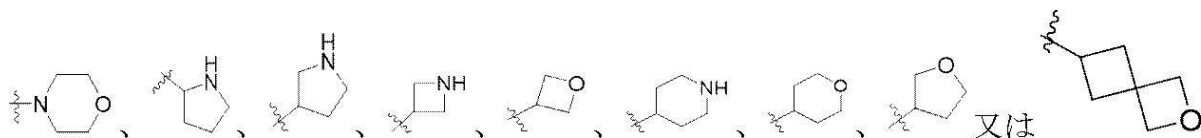
及び／又は、前記 R_6 と R_7 が独立して C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチルである、ことを特徴とする請求項 1 4 に記載の式 I で表される化合物、そのシス・トランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

前記 R_2 がヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールはトリアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾロピリジル、ピロロピリジル、ピリドピロロニル、ナフチリジニル、キノリル、イミダゾピリジル、ジオキサノピリジル、ピリドオキサジニル、ピラゾロピリミジニル、ピリドピラゾリル、ピリドピロリル、ピリドピラゾリル、ピリドニル、ピリドイミダゾリル、ピリドトリアゾリル、ピリジノニル、ピリドトリアゾリル、ピリダジノニル、ヘテロナフチル、ナフチリジノニル、イミダゾピリダジニル、インドリル、ジアザナフチル、テトラヒドロナフチリジニルまたはナフチリジニルであり；

及び／又は、前記 R が独立してヘテロシクリルである場合、前記ヘテロシクリルは

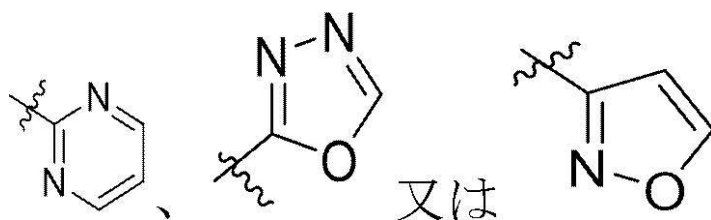
【化 1 5】



であり；

及び／又は、前記 R がヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは

【化 1 6】



であり；

及び／又は、前記 R' が独立してヘテロシクリルである場合、前記ヘテロシクリルは

10

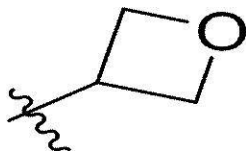
20

30

40

50

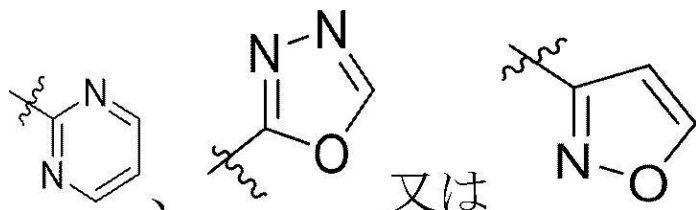
【化 1 7】



であり；

及び／又は、前記 R ' が独立してヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは

【化 1 8】



10

である、ことを特徴とする請求項 1 5 に記載の式 I で表される化合物、そのシーストラン
ス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、
その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

前記 R₂ がヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは

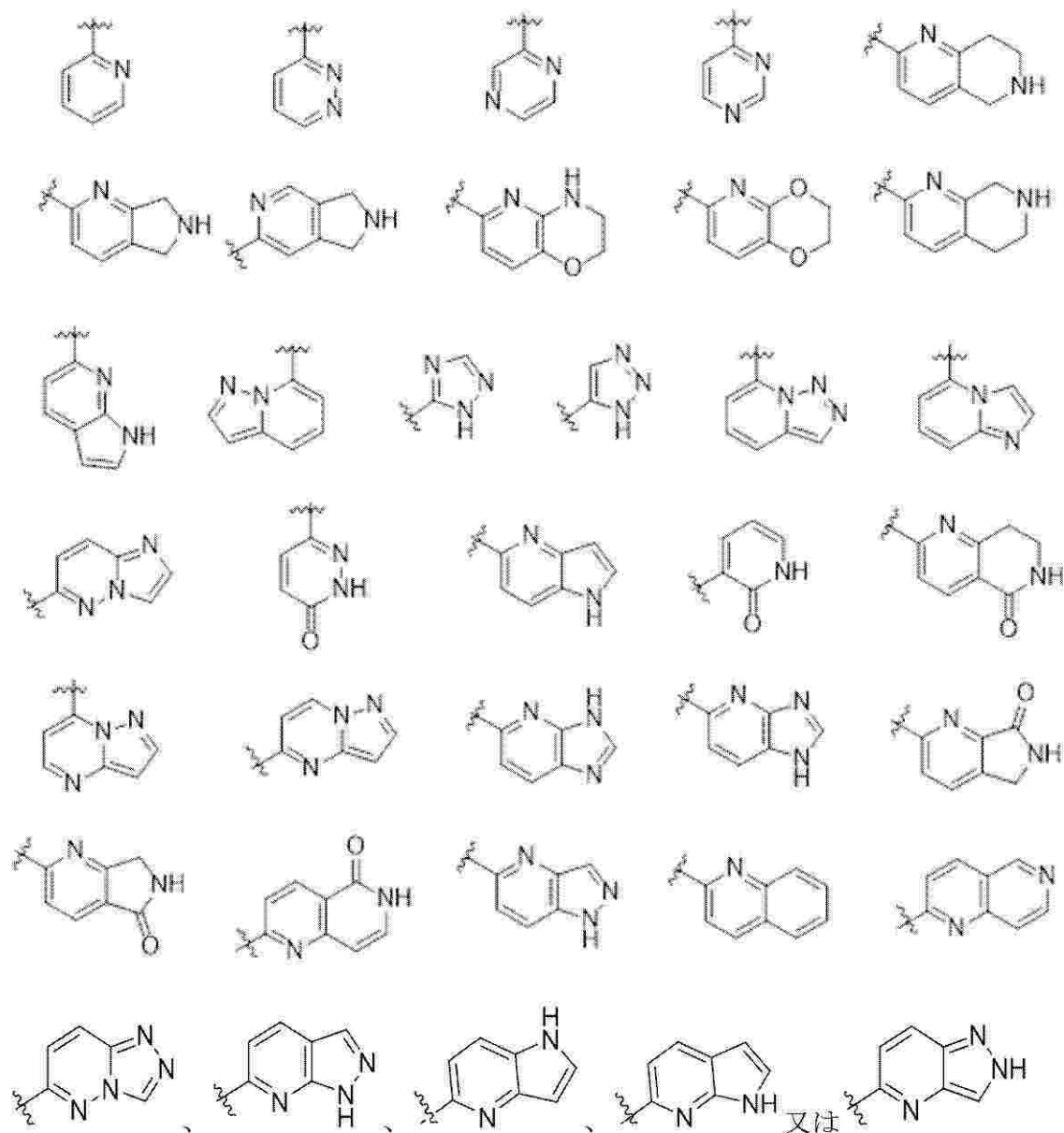
20

30

40

50

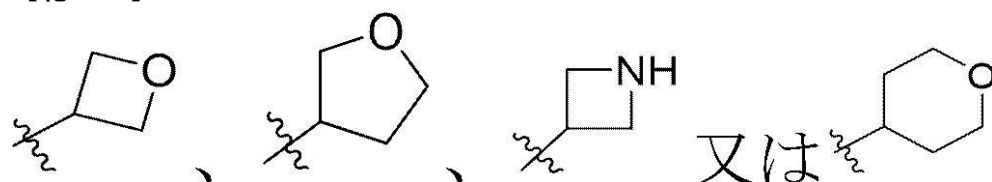
【化 19】



であり；

及び／又は、前記 R が独立してヘテロシクリルである場合、前記ヘテロシクリルは

【化 20】



である、ことを特徴とする請求項 16 に記載の式 I で表される化合物、そのシーストラン
ス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、
その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

前記 R₂ がヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは

10

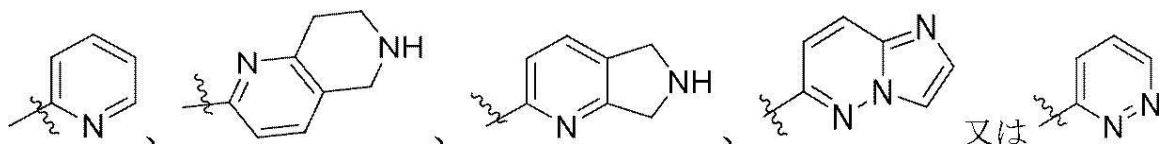
20

30

40

50

【化 2 1】



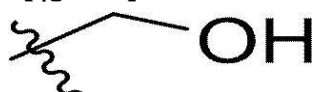
である、ことを特徴とする請求項 1 7 に記載の式 I で表される化合物、そのシーストラン
ス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、
その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 9】

前記 R_3 が C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルは C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキルであり；

及び／又は、前記 R_3 がヒドロキシで置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 R_3 は

【化 2 2】



であり；

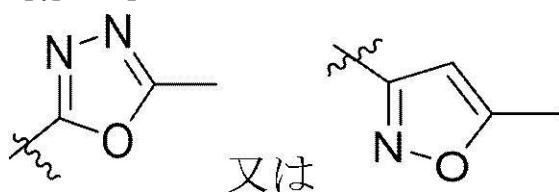
及び／又は、前記 R_1 が C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキルは C_3 シクロアルキル (C_{1-3}) アルキルであり；

及び／又は、前記 R_2 が 2 個、3 個又は或 4 個の置換基で置換される場合、前記置換基は同じであるか、又は異なり；

及び／又は、前記 R_2 が 5 ～ 6 員ヘテロアリアル縮合 5 ～ 6 員ヘテロシクリルである 9 ～ 10 員二環式ヘテロアリアルである場合、前記置換基の置換位置は前記 5 ～ 6 員ヘテロシクリルのヘテロ原子に位置し；

及び／又は、前記 R' が独立して R'^{1} で置換された 5 ～ 10 員ヘテロアリアルである場合、前記 R'^{1} で置換された 5 ～ 10 員ヘテロアリアルは

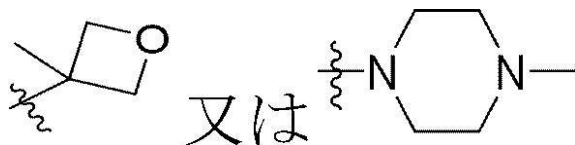
【化 2 3】



であり；

及び／又は、前記 R' が独立して 1 ～ 3 個の R'^{3} で置換された 3 ～ 6 員ヘテロシクリルである場合、前記 1 ～ 3 個の R'^{3} で置換された 3 ～ 6 員ヘテロシクリルは

【化 2 4】



であり；

及び／又は、前記 R_4 と R_5 が独立して 1 ～ 5 個の置換基で置換される場合、前記 R_4 と R_5 は独立して

10

20

30

40

50

【化 2 5】

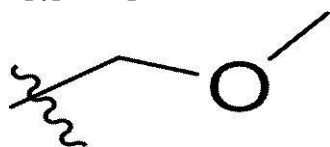


である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の式 I で表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

前記 R_3 が C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキルは

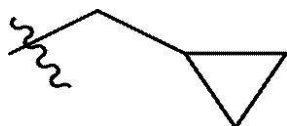
【化 2 6】



であり；

及び／又は、前記 R_1 が C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキルは

【化 2 7】



である、ことを特徴とする請求項 19 に記載の式 I で表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

前記式 I で表される化合物が下記のいずれか一つの化合物である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の式 I で表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【化 2 8】

実施例	構造	実施例	
1		9 1	
2		9 2	
3		9 3	
4		9 4	
5		9 5	
6		9 6	
7		9 7	

10

20

30

40

50

【化 2 9】

実施例	構造	実施例	
8		9 8	
9		9 9	
1 0		1 0 0	
1 1		1 0 1	
1 2		1 0 2	
1 3		1 0 3	
1 4		1 0 4	

10

20

30

40

【化 3 0】

実施例	構造	実施例	
1 5		1 0 5	
1 6		1 0 6	
1 7		1 0 7	
1 8		1 0 8	
1 9		1 0 9	
2 0		1 1 0	
2 1		1 1 1	

10

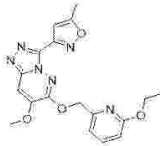
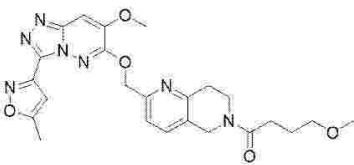
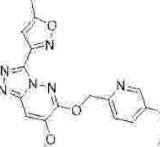
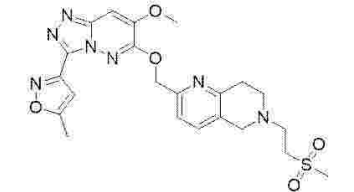
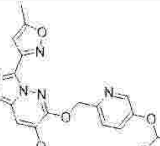
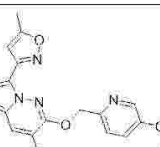
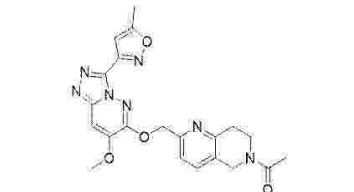
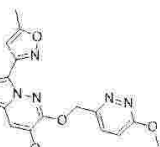
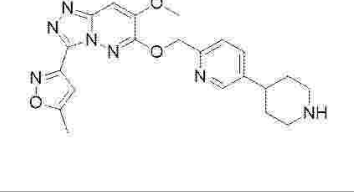
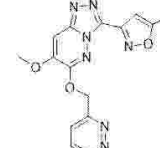
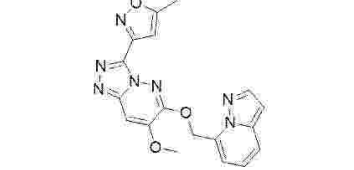
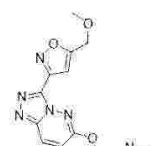
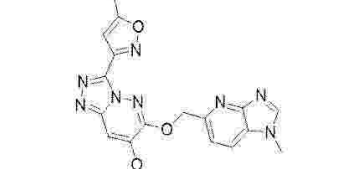
20

30

40

50

【化 3 1】

実施例	構造	実施例	
2 2		1 1 2	
2 3		1 1 3	
2 4		1 1 4	
2 5		1 1 5	
2 6		1 1 6	
2 7		1 1 7	
2 8		1 1 8	

10

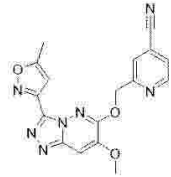
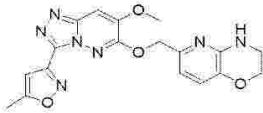
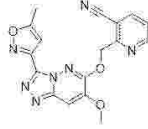
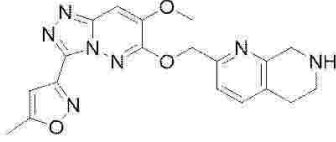
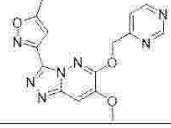
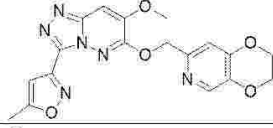
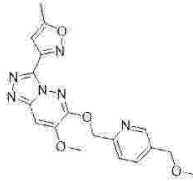
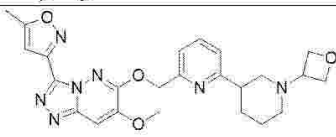
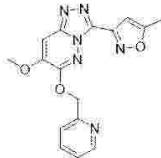
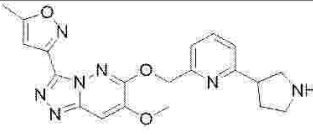
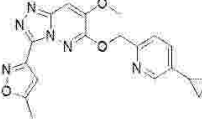
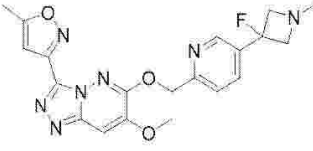
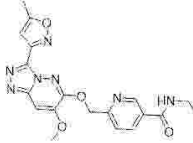
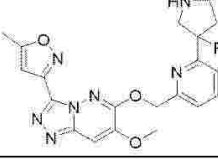
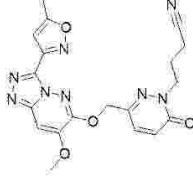
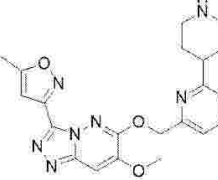
20

30

40

50

【化 3 2】

実施例	構造	実施例	
2 9		1 1 9	
3 0		1 2 0	
3 1		1 2 1	
3 2		1 2 2	
3 3		1 2 3	
3 4		1 2 4	
3 5		1 2 5	
3 6		1 2 6	

10

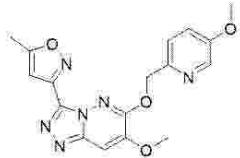
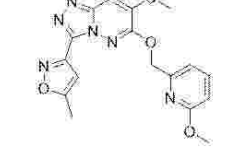
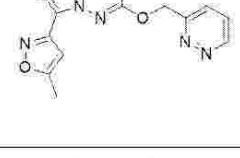
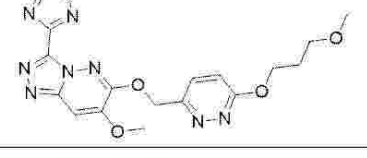
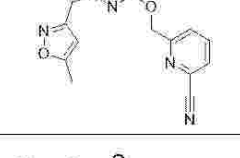
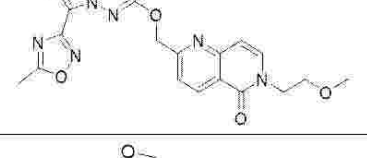
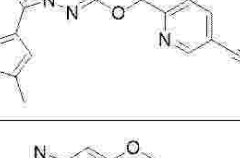
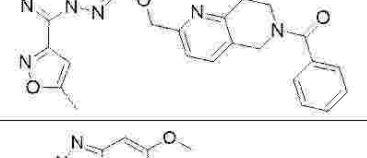
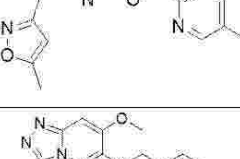
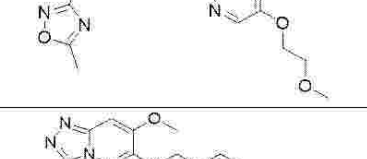
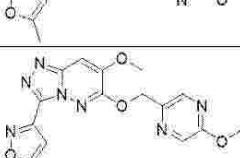
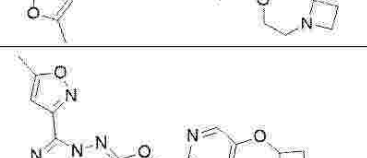
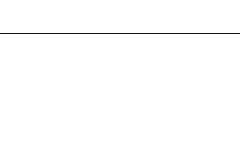
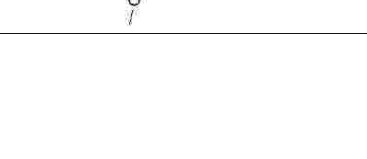
20

30

40

50

【化 3 3】

実施例	構造	実施例	
3 7		1 2 7	
3 8		1 2 8	
3 9		1 2 9	
4 0		1 3 0	
4 1		1 3 1	
4 2		1 3 2	
4 3		1 3 3	
4 4		1 3 4	

10

20

30

40

50

【化 3 4】

実施例	構造	実施例	
4 5		1 3 5	
4 6		1 3 6	
4 7		1 3 7	
4 8		1 3 8	
4 9		1 3 9	
5 0		1 4 0	

10

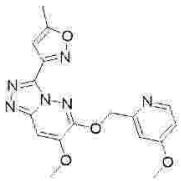
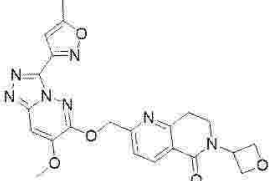
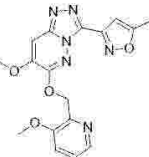
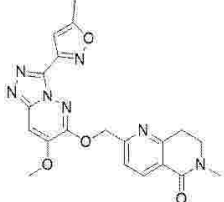
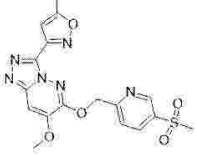
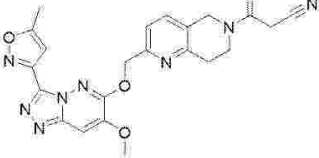
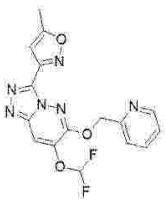
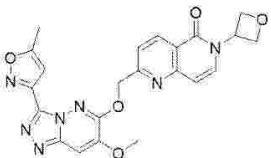
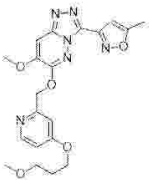
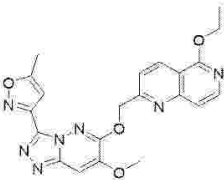
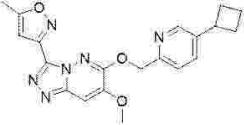
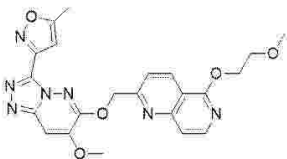
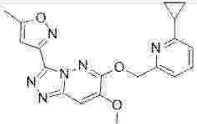
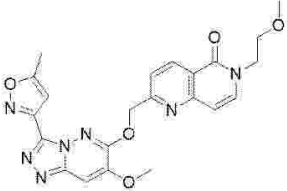
20

30

40

50

【化 3 5】

実施例	構造	実施例	
5 1		1 4 1	
5 2		1 4 2	
5 3		1 4 3	
5 4		1 4 4	
5 5		1 4 5	
5 6		1 4 6	
5 7		1 4 7	

10

20

30

40

50

【化 3 6】

実施例	構造	実施例	
5 8		1 4 8	
5 9		1 4 9	
6 0		1 5 0	
6 1		1 5 1	
6 2		1 5 2	
6 3		1 5 3	
6 4		1 5 4	
6 5		1 5 5	

10

20

30

40

50

【化 3 7】

実施例	構造	実施例	
6 6		1 5 6	
6 7		1 5 7	
6 8		1 5 8	
6 9		1 5 9	
7 0		1 6 0	
7 1		1 6 1	
7 2		1 6 2	

10

20

30

40

50

【化 3 8】

実施例	構造	実施例	
7 3		1 6 3	
7 4		1 6 4	
7 5		1 6 5	
7 6		1 6 6	
7 7		1 6 7	
7 8		1 6 8	
7 9		1 6 9	
8 0		1 7 0	

10

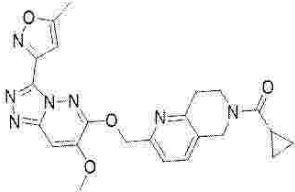
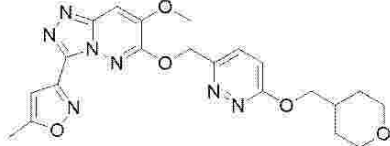
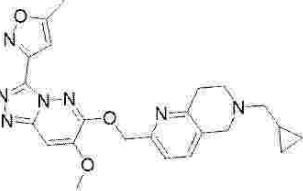
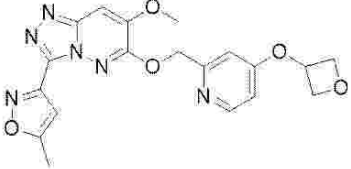
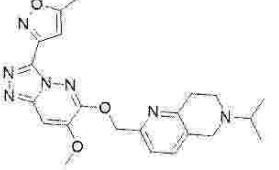
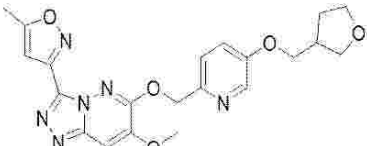
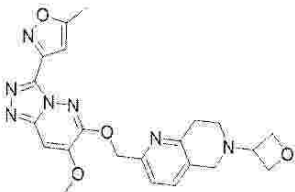
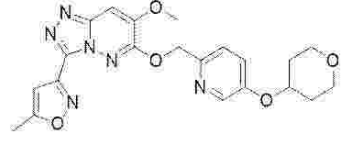
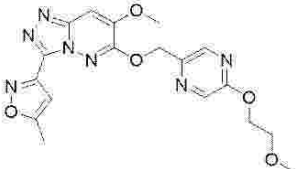
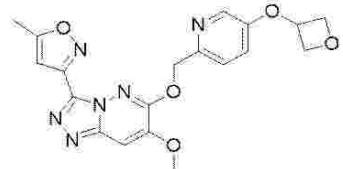
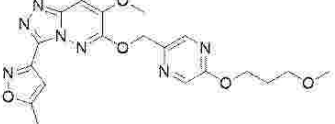
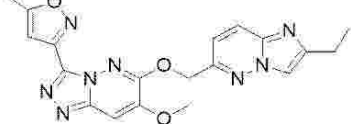
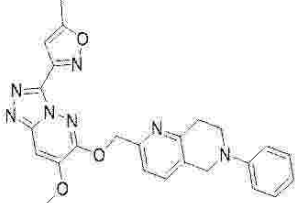
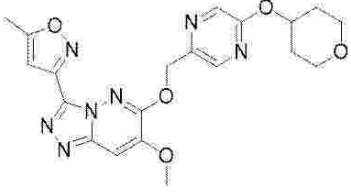
20

30

40

50

【化 3 9】

実施例	構造	実施例	
8 1		1 7 1	
8 2		1 7 2	
8 3		1 7 3	
8 4		1 7 4	
8 5		1 7 5	
8 6		1 7 6	
8 7		1 7 7	

10

20

30

40

50

【化 4 0】

実施例	構造	実施例	
8 8		1 7 8	
8 9		1 7 9	
9 0		1 8 0	
1 8 1		2 2 0	
1 8 2		2 2 1	
1 8 3		2 2 2	
1 8 4		2 2 3	

10

20

30

40

50

【化 4 1】

実施例	構造	実施例	
1 8 5		2 2 4	
1 8 6		2 2 5	
1 8 7		2 2 6	
1 8 8		2 2 7	
1 8 9		2 2 8	
1 9 0		2 2 9	
1 9 1		2 3 0	
1 9 2		2 3 1	

10

20

30

40

50

【化 4 2】

実施例	構造	実施例	
1 9 3		2 3 2	
1 9 4		2 3 3	
1 9 5		2 3 4	
1 9 6		2 3 5	
1 9 7		2 3 6	
1 9 8		2 3 7	
1 9 9		2 3 8	
2 0 0		2 3 9	

10

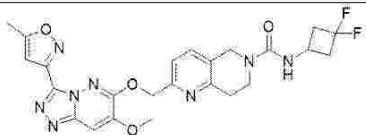
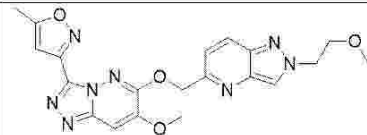
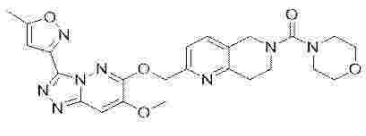
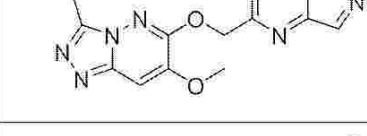
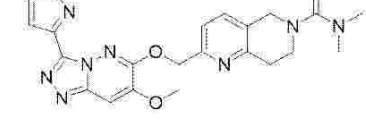
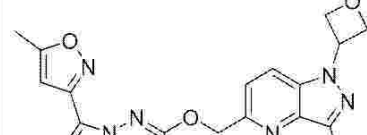
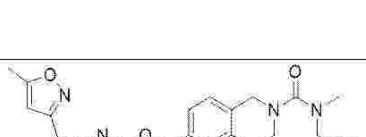
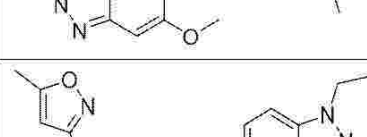
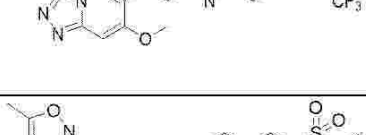
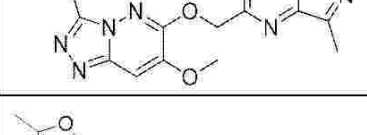
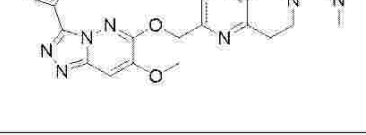
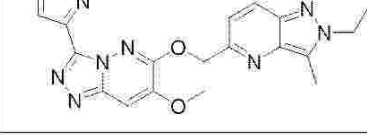
20

30

40

50

【化 4 3】

実施例	構造	実施例	
2 0 1		2 4 0	
2 0 2		2 4 1	
2 0 3		2 4 2	
2 0 4		2 4 3	
2 0 5		2 4 4	
2 0 6		2 4 5	
2 0 7		2 4 6	

10

20

30

40

50

【化 4 4】

実施例	構造	実施例	
2 0 8		2 4 7	
2 0 9		2 4 8	
2 1 0		2 4 9	
2 1 1		2 5 0	
2 1 2		2 5 1	
2 1 3		2 5 2	
2 1 4		2 5 3	

10

20

30

40

50

【化 4 5】

実施例	構造	実施例	
215		254	
216		255	
217		256	
218		257	
219		258	

【請求項 2 2】

下記のステップを含む、ことを特徴とする請求項 1 ～ 21 のいずれか 1 項に記載の式 I で表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩を調製する方法。

10

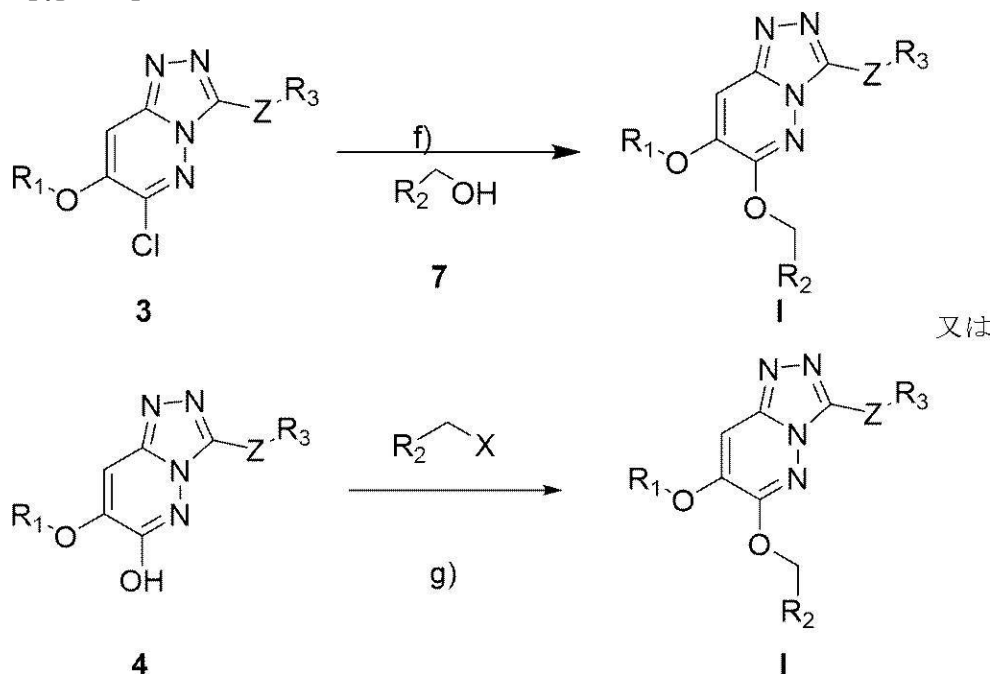
20

30

40

50

【化 4 6】



(ただし、Xはハロゲンであり、Z、R₁とR₂の定義は請求項1～21のいずれか1項に記載された通りであり、R₃は存在しないか、又はハロゲン、シアノ、C₁～6アルキル、又はC₁～6アルコキシ(C₁～6)アルキルであり、R₃は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁～6アルキル及びC₁～6アルキルアミノから選択される1～4個の置換基で置換される。)

【請求項 2 3】

請求項1～21のいずれか1項に記載の式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物。

【請求項 2 4】

医薬の調製における、請求項1～21のいずれか1項に記載の式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩、又は請求項23に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 2 5】

前記医薬はα5-GABA_A受容体関連疾患の治療、予防、又は改善に使用され；前記α5-GABA_A受容体関連疾患は、認知疾患、アルツハイマー病、記憶障害、ダウン症候群、筋萎縮性側索硬化症、薬物中毒、ムズムズ脚症候群、認知障害、マルチテリア認知症、疼痛、脳卒中、注意欠陥の一つ又は複数である、ことを特徴とする請求項24に記載の使用。

【請求項 2 6】

前記医薬はα5-GABA_A受容体関連疾患の治療、予防、又は改善に使用され、前記α5-GABA_A受容体関連疾患は疼痛である、請求項25に記載の使用。

【請求項 2 7】

α5-GABA_A受容体関連疾患を治療又は予防する医薬の調製における、請求項1～21のいずれか1項に記載の式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩、又は請求項23に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 2 8】

疾患を治療又は予防する医薬の調製における、請求項1～21のいずれか1項に記載の

式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩、又は請求項23に記載の医薬組成物の使用であって、前記疾患は疼痛、アルツハイマー病、マルチテリア認知症、脳卒中の一つ又は複数である使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は出願日が2019年12月16日である中国特許出願201911296884.9の優先権を主張する。本出願は前記中国特許出願の前文を引用する。

本発明は、 $\alpha 5$ -GABA_A受容体に対して調節機能を有するトリアゾロピリダジン系誘導体、その調製方法、それを含む医薬組成物、及びその医薬品としての使用に関する。

【背景技術】

【0002】

γ -アミノ酪酸(GABA)は、哺乳動物の中枢神経系において重要な阻害性神経伝達物質で、自然界に2種類のGABA受容体があり、一種類はリガンド依存性イオンチャネルのスーパーファミリーに属するGABA_A受容体であり、もう一種類は、Gタンパク質共役受容体のスーパーファミリーに属するGABA_B受容体である。哺乳動物におけるGABA_A受容体のサブユニットで発見されたのは、 $\alpha 1-6$ 、 $\beta 1-4$ 、 $\gamma 1-3$ 、 δ 、 ϵ 、 θ と $\rho 1-2$ などのサブユニットがあり、中で、 α サブユニット、 β サブユニット及び γ サブユニットは完全の機能型GABA_A受容体の形成にとって不可欠であり、 α サブユニットはベンゾジアゼピンとGABA_A受容体の結合に非常に重要である。

【0003】

$\alpha 5$ を含むGABA_A受容体($\alpha 5$ -GABA_A受容体)は、哺乳動物の脳のGABA_A受容体の中で占める比率は5%未満であり、大脳皮質における発現レベルが非常に低いが、大脳の海馬組織におけるGABA_A受容体の中で占める比率は20%を超え、他の大脳区域ではほとんど発現されていない。 $\alpha 5$ -GABA_A受容体の大脳の海馬組織における特異的な分布と機能の研究を考え、ロシュを含む多くの製薬会社が $\alpha 5$ -GABA_A受容体のリガンドの研究に取り込み、続々と大量の化合物、特に大脳の海馬組織を標的とする $\alpha 5$ サブユニットを含むGABA_A受容体の逆作動薬が合成され、中で、 $\alpha 5$ IA及びMRK-016は動物疾患モデルにおいて優れた認知系疾患を治療する効果を示した。一般的に、 $\alpha 5$ サブユニットのGABA_A受容体の逆作動薬が認知系疾患の治療、特にアルツハイマー病の治療に有用であると見なされている。特許出願US20110224278A1では、 $\alpha 5$ サブユニットを含むGABA_A受容体の逆作動薬がマルチテリア認知症及び卒中関連疾患の治療に有用であることが開示された。

【0004】

最近十年の研究では、多くの疾患、特に神経変性疾患、アルツハイマー病と脳卒中などにおいて、血液脳関門が壊され、大脳に入ることができなかった物質も相応する薬理的作用を果たすことができるため、血液脳関門を通過することができなかった $\alpha 5$ サブユニットのGABA_A受容体の逆作動薬もアルツハイマー病と脳卒中の治療に有用であることが証明された(ZlokovichらNat Rev Neurosci.; 12(12): 723-738)。

【0005】

2002年に、張旭研究室により、 $\alpha 5$ -GABA_A受容体が主に小ニューロンでも発現され、そして神経切断モデルにおいて発現が向上することが報告された(Xiao HSら、Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain. "Proc Natl Acad Sci USA. 2002年6月11日; 99(12))。特許出願CN103239720Aでは、 $\alpha 5$ -GABA_A受容体が末梢神経系で発現され、神経一部損傷モデルにおいて発現が有意に向上し、 $\alpha 5$ -GABA_A受容体の逆作動薬は選択的に末梢神経系の $\alpha 5$ -G

A B A_A受容体に結合することにより、様々な疼痛を阻害する効果を果たし、動物実験モデルのデータから、逆作動薬の逆作動効果が強ければ、その疼痛に対する阻害効果が良くなることが開示された。

【0006】

化合物が $\alpha 5$ サブユニットを含むGABA_A受容体の逆作動薬又は拮抗剤であるかどうかという検出に対しては、多くの研究が行われ、例えば国際特許出願WO92/22652及びWO94/13799では、GABA_A受容体の $\alpha 5$ 、 $\beta 3$ 及び $\gamma 2$ の組み合わせで特定の化合物が当該受容体と結合するかどうか検出され、薬物スクリーニングの過程において、通常、Goedersらによって報告された方法（Goeders NEとKuhar MJ（1985）Benzodiazepine binding in vivo with [sup. 3H] Ro15-1788. Life Sci 37:345-355）が使用される。GABA_A受容体の $\alpha 5$ サブユニットと結合することができるリガンドが拮抗剤、作動薬、それとも逆作動薬であるかどうかという検出も、多くの研究が行われ、Waffordらによって報告された方法（Wafford KA、Whiting PJ及びKemp JA（1993）Differences in affinity and efficacy of benzodiazepine receptor ligands on recombinant GABA_A sub. A receptor subtypes. Mol. Pharmacol 43:240-244）を参照することができる。

10

【0007】

スクリーニング薬物が血液脳関門を通過するかどうかという検出方法は幅広いが、文献（Jonesら、Pharmacokinetics and metabolism studies on (3-tert-butyl-7-(5-methylisoxazol-3-yl)-2-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)methoxy)pyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazine、a functionally selective GABA_A $\alpha 5$ inverse agonist for cognitive dysfunction. Bioorg Med Chem Lett. 2006 Feb 15; 16(4):872-5）では、化合物の(³H) Ro-15-1788 ($\alpha 5$ -GABA_A受容体で標識された特異性逆作動薬)の脳における結合に対する阻害を検出することができ、MRK016は効果的に(³H) Ro-15-1788の中枢における結合を阻害することができるが、MRK016-M3は(³H) Ro-15-1788の中枢における結合を有意に阻害することができないことが報告された。異なる組織における薬物を検出する方法によって検出してもよく、例えば、薬物の脳と血漿における分布の比率を検出することによって、薬物が有効に血液脳関門を通過するかどうか確認することができる。

20

30

【0008】

従来の研究では、薬物又は遺伝子を使用する方法によって $\alpha 5$ -GABA_A受容体を媒介する顕著な外部阻害効果を阻害又は低減すると、認知及び学習能力が改善されるが、同時に軽度の不安様行動が生じることが発見された（Brickley、S. G. & Mody、I. Extrasynaptic GABA_A receptors: their function in the CNS and implications for disease. Neuron 73、23-34（2012）。; Harris、D.ら Selective influence on contextual memory: physiochemical properties associated with selectivity of benzodiazepine ligands at GABA_A receptors containing the $\alpha 5$ subunit. J. Med. Chem. 51、3788-3803（2008）。; Savic、M. M.ら PWZ-029、a compound with moderate inverse agonist functional selectivity at GABA_A receptors containing $\alpha 5$ subunits、improves passive、but not active、avoidance learning in rats. Brain Res. 1208、150-159

40

50

(2008); Clement, Y. ら Gabra5-gene haplotype block associated with behavioral properties of the full agonist benzodiazepine chlordiazepoxide. Behav. Brain Res. 233, 474-482 (2012)). 研究では、恐怖や不安の特徴は Gabra5 mRNA の低下に関連することが発見された (Heldt, S. A. & Ressler, K. J. Training-induced changes in the expression of GABA_A associated genes in the amygdala after the acquisition and extinction of Pavlovian fear. Eur. J. Neurosci. 26, 3631-3644 (2007). ; Tasan, R. O. ら Altered GABA transmission in a mouse model of increased trait anxiety. Neuroscience 183, 71-80 (2011).). Paolo Botta らは $\alpha 5$ -GABA_A 受容体が不安や恐怖の機序に関与することを開示した。脳区域に特異的に $\alpha 5$ -GABA_A 受容体をノックアウトすると、動物の恐怖や不安の行為を産生する。従って、従来に開示された $\alpha 5$ -GABA_A 逆作動薬が脳に入ると、恐怖や不安の副作用が生じ、医薬の分野での使用に適せず、それに対して改造しないといけない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明はトリアゾロピリダジン系誘導体、その調製方法、医薬組成物及び使用を提供する。当該化合物は、 $\alpha 5$ -GABA_A に対して良好な逆アゴニスト活性、熱力学的溶解性、バイオアベイラビリティ及び薬物動態特性を持っている。

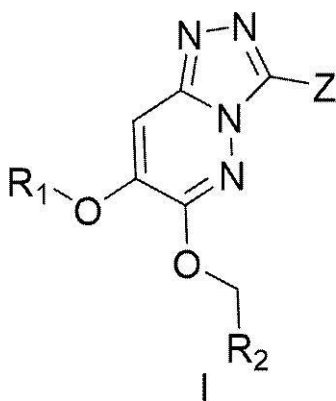
【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は式 I で表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、その薬学的に許容される塩又はそのプロドラッグを提供し、

【0011】

【化1】



【0012】

ただし、Z は 1、2 又は 3 個の独立して酸素、窒素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロ芳香環であり、前記ヘテロ芳香環は任意選択で一つ又は複数の R₃ で置換され；

R₃ は独立してハロゲン、シアノ、C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ (C₁-6) アルキル、C₃-6 シクロアルキル (C₁-6) アルコキシ、C₃-6 シクロアルキル (C₁-6) アルコキシ (C₁-6) アルキル、C₃-7 ヘテロシクロアルキル、又は C₃-7 ヘテロシクロアルキル (C₁-6) アルキルであり、それはそれぞれ任意選択で独立してハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁-6 アルキル、及び C₁-6 アルキルアミノから選択される

1～4個の置換基で置換されてもよく；

R_1 はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル(C_{1-6})アルキル、又は C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルキルであり、それはそれぞれ任意選択で独立してハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} アルキルアミノから選択される1～4個の置換基で置換されてもよく；

R_2 はヘテロシクリル、フェニル又はヘテロアリールであり、それはそれぞれ任意選択で独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-NHR$ 、 C_{3-6} シクロアルケニル、 $-NR_4R_5$ 、 $-C(O)NR_4R_5$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、及び $-SO_2NR_6R_7$ から選択される1～4個の置換基で置換されてもよく；
 R は独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、それはそれぞれ任意選択で1～3個の R' で置換されてもよく；

R' は独立してハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 G_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル、(C_{1-6})アルコキシ、シアノ又はハロゲンで置換された C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフリル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、1～3個の R'^1 で置換された5～10員ヘテロアリール、 $-(C=O)NR_8R_9$ 、1～3個のシアノで置換された C_{3-6} シクロアルキル、 $-(C=O)R'^2$ 、 C_{6-18} アリール又は1～3個の R'^3 で置換された3～9員ヘテロシクリル、 $-SO_2R_{10}$ であり；

R'^1 は独立して C_{1-6} アルキルであり；

R_8 と R_9 は独立してH又は C_{1-6} アルキルであり、又は、 R_8 と R_9 はそれらと連結された窒素原子と一緒に5又は6員ヘテロシクリルを形成し、ヘテロ原子はN、S及びOから選択される一つ又は複数であり、個数は1、2又は3個であり；

R'^2 は C_{3-6} シクロアルキル又は C_{1-6} アルキルであり；

R'^3 は独立して C_{1-6} アルキルであり；

R_{10} は C_{1-6} アルキルであり；

R_4 と R_5 は独立してH、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-6} シクロアルキルであり、又は、 R_4 と R_5 はそれらと連結された窒素原子と一緒に5又は6員ヘテロシクロアルキルを形成し、ヘテロ原子はN、S、及びOの一つ又は複数から選択され、個数は1、2又は3個であり；それぞれ任意選択で1～5個の置換基で置換されてもよく、前記置換基は独立して：アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシから選択され；

R_6 と R_7 は独立して C_{1-6} アルキルである。

【0013】

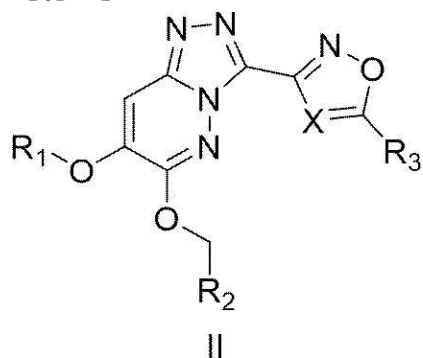
一つの技術的解決策において、前記化合物I、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、その薬学的に許容される塩又はそのプロドラッグで、一部の基の定義は下記の通りであってもよく（注釈されていない定義は前記のいずれかに記載の通りであり、以下では、「ある一つの技術的解決策において」と略する）：

【0014】

前記式Iは、更に式IIで表される通りであり、

【0015】

【化 2】



10

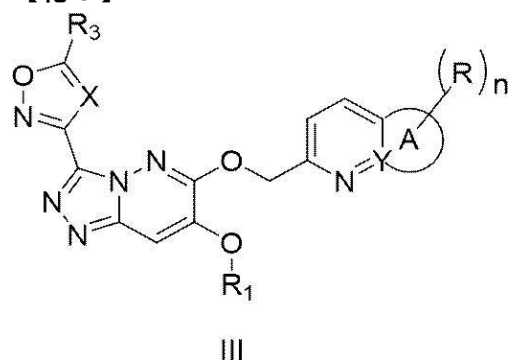
【0016】

ただし、XはN又はCHであり；

好ましくは、前記式IIは式III、IV又はVで表される通りであり；

【0017】

【化 3】



20

【0018】

ただし、YはC又はNであり；Aは5～6員ヘテロ環、5～6員ヘテロ芳香環であるか、又は存在しなく、前記5～6員ヘテロ環、及び5～6員ヘテロ芳香環のヘテロ原子は独立してNであり、個数は1個又は2個であり；nは0～4の任意の一つの整数である。

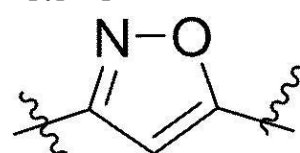
30

【0019】

一つの技術的解決策において、前記Zが1、2又は3個の独立して酸素、窒素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員ヘテロ芳香環である場合、前記1、2又は3個の独立して酸素、窒素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員ヘテロ芳香環は、例えば、2個の独立して酸素、窒素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員ヘテロ芳香環であり、また、例えば、イソキサゾールであり、また、例えば、

【0020】

【化 4】



40

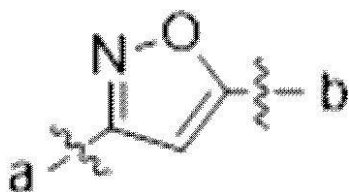
【0021】

であり、更に、例えば、

【0022】

50

【化5】



【0023】

であり、そのb端は前記R₃と連結される。

【0024】

一つの技術的解決策において、R₃が複数である場合、前記R₃は、例えば、同じであるか、又は異なる。

【0025】

一つの技術的解決策において、前記R₃の個数は、例えば、1個又は2個である。

【0026】

一つの技術的解決策において、前記R₃がC₁₋₆アルキルである場合、前記C₁₋₆アルキルは、例えば、C₁₋₃アルキルであり、また、例えば、メチル、エチル、n-プロピル又はイソプロピルであり、更に、例えば、メチルである。

【0027】

一つの技術的解決策において、前記R₃がC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルである場合、そのアルキル端は前記Zと連結されてもよい。

【0028】

一つの技術的解決策において、前記R₃がC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルである場合、前記C₁₋₆アルコキシは、例えば、C₁₋₄アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）であり、また、例えば、C₁₋₃アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ又はイソプロポキシ）であり、更に、例えば、メトキシである。

【0029】

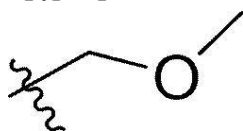
一つの技術的解決策において、前記R₃がC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルである場合、前記C₁₋₆アルキルは、例えば、C₁₋₄アルキル（メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル）であり、また、例えば、C₁₋₃アルキル（メチル、エチル、n-プロピル又はイソプロピル）であり、更に、例えば、メチルである。

【0030】

一つの技術的解決策において、前記R₃がC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルである場合、前記C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルは、例えば、C₁₋₃アルコキシC₁₋₃アルキルであり、また、例えば、

【0031】

【化6】



【0032】

である。

【0033】

一つの技術的解決策において、前記R₃が1～4個の置換基で置換される場合、前記置換基の個数は、例えば、1個、2個、3個又は4個であり、また、例えば、1個又は2個である。

【0034】

一つの技術的解決策において、前記 R_3 が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは、例えば、 C_{1-4} アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル又は $tert$ -ブチル）であり、また、例えば、 C_{1-3} アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル又はイソプロピル）であり、更に、例えば、メチルである。

【0035】

一つの技術的解決策において、前記 R_3 がヒドロキシで置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 R_3 は、例えば、

【0036】

【化7】



【0037】

である。

【0038】

一つの技術的解決策において、前記 R_1 が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは、例えば、 C_{1-4} アルキルであり、また、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル又は $tert$ -ブチルである。

【0039】

一つの技術的解決策において、前記 R_1 がハロゲンで置換される場合、前記ハロゲンは、例えば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、また、例えば、フッ素である。

【0040】

一つの技術的解決策において、前記 R_1 が 1～4 個の置換基で置換される場合、前記置換基の個数は、例えば、1 個、2 個、3 個又は 4 個であり、また、例えば、1 個又は 2 個である。

【0041】

一つの技術的解決策において、前記 R_1 が C_{1-6} アルキルであり、且つ、前記 C_{1-6} アルキルが 1～4 個の置換基で置換される場合、前記 R_1 は、例えば、2 個のハロゲンで置換されたメチルであり、また、例えば、ジフルオロメチルである。

【0042】

一つの技術的解決策において、前記 R_1 が C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは、例えば、 C_{1-4} アルキルであり、また、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル又は $tert$ -ブチルであり、更に、例えば、メチルである。

【0043】

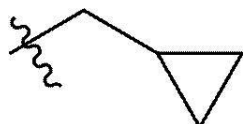
一つの技術的解決策において、前記 R_1 が C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルキルは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、また、例えば、シクロプロピル又はシクロブチルである。

【0044】

一つの技術的解決策において、前記 R_1 が C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキルは、例えば、 C_3 シクロアルキル (C_{1-3}) アルキルであり、また、例えば、

【0045】

【化8】



10

20

30

40

50

【0046】

である。

【0047】

一つの技術的解決策において、 R_2 が1～4個の置換基で置換され、前記置換基と R_2 に連結された炭素原子がキラル炭素原子である場合、前記キラル炭素原子は、例えば、R配置炭素原子又はS配置炭素原子である。

【0048】

一つの技術的解決策において、前記 R_2 がヘテロアリアルである場合、前記ヘテロアリアルは、例えば、5～10員ヘテロアリアルであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、個数は1～4個であり；また、例えば、5～6員単環式ヘテロアリアル又は9～10員二環式ヘテロアリアル（前記9～10員二環式ヘテロアリアルは、例えば、5～6員ヘテロアリアル縮合5～6員ヘテロアリアルである二環式ヘテロアリアル、又は、5～6員ヘテロアリアル縮合5～6員ヘテロシクリルである二環式ヘテロアリアルである）であり、また、例えば、トリアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾロピリジル、ピロロピリジル、ピリドピロロニル、ナフチリジニル、キノリル、イミダゾピリジル、ジオキシノピリジル、ピリドオキサジニル、ピラゾロピリミジニル、ピリドピラゾリル、ピリドピロリル、ピリドピラゾリル、ピリドニル、ピリドイミダゾリル、ピリドトリアゾリル、ピリジニル、ピリドトリアゾリル、ピリダジノニル、ヘテロナフチル、ナフチリジノニル、イミダゾピリダジニル、インドリル、ジアザナフチル、テトラヒドロナフチリジニル又はナフチリジニルであり、また、例えば、

【0049】

10

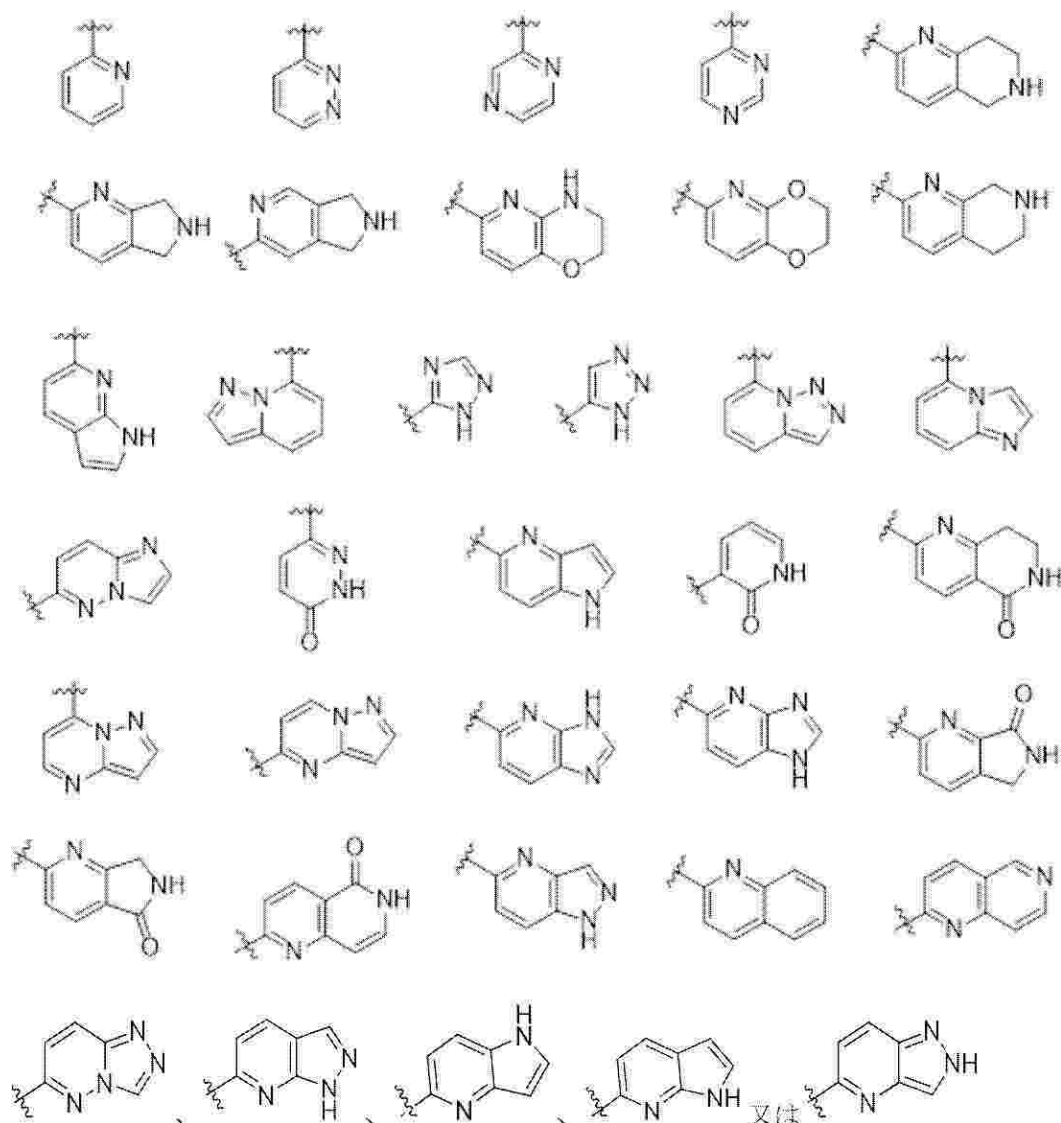
20

30

40

50

【化 9】

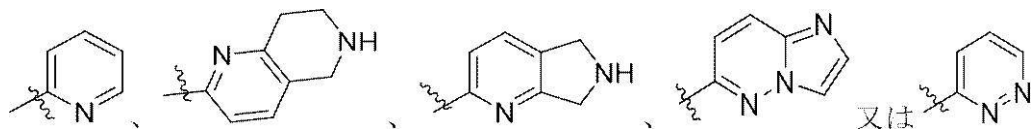


【 0 0 5 0 】

であり、更に、例えば、

【 0 0 5 1 】

【化 1 0】



【 0 0 5 2 】

である。

【 0 0 5 3 】

一つの技術的解決策において、前記 R_2 が 5 ～ 6 員ヘテロアリール縮合 5 ～ 6 員ヘテロシクリルで形成された 9 ～ 10 員二環式ヘテロアリールである場合、前記置換基の置換位置は前記 5 ～ 6 員ヘテロシクリルのヘテロ原子に位置する。

【 0 0 5 4 】

一つの技術的解決策において、前記 R_2 が 1 ～ 4 個の置換基で置換される場合、前記置換基の個数は、例えば、1 個、2 個、3 個又は 4 個であり、また、例えば、1 個又は 2 個である。

【 0 0 5 5 】

一つの技術的解決策において、前記 R_2 が 2 個、3 個又は 4 個の置換基で置換される場合、前記置換基は、例えば、同じであるか、又は異なる。

【0056】

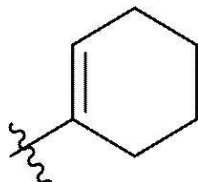
一つの技術的解決策において、前記 R_2 がハロゲンで置換される場合、前記ハロゲンは、例えば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、また、例えば、フッ素又は塩素である。

【0057】

一つの技術的解決策において、前記 R_2 が C_3-6 シクロアルケニルで置換される場合、前記 C_3-6 シクロアルケニルは、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル又はシクロヘキセニルであり、また、例えば、

【0058】

【化11】



【0059】

である。

【0060】

一つの技術的解決策において、前記 R_2 が $-SO_2-C_1-6$ アルキルで置換される場合、前記 C_1-6 アルキルは、例えば、 C_1-4 アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）であり、また、例えば、 C_1-3 アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル又はイソプロピル）であり、更に、例えば、メチル又はエチルである。

【0061】

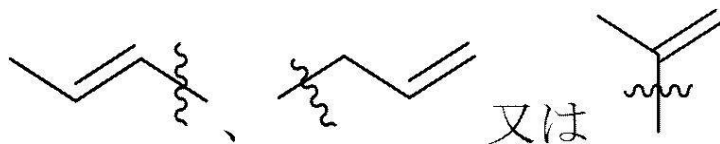
一つの技術的解決策において、前記 R が独立して C_1-6 アルキルである場合、前記 C_1-6 アルキルは、例えば、 C_1-4 アルキルであり、また、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチルであり、更に、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル又は *tert*-ブチルである。

【0062】

一つの技術的解決策において、前記 R が独立して C_1-6 アルケニルである場合、前記 C_1-6 アルケニルは、例えば、 C_2-3 アルケニルであり、また、例えば、エテニル、

【0063】

【化12】



【0064】

である。

【0065】

一つの技術的解決策において、前記 R が独立して C_3-6 シクロアルキルである場合、前記 C_3-6 シクロアルキルは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、また、例えば、シクロブチル又はシクロプロピルである。

【0066】

一つの技術的解決策において、前記 R が独立してヘテロシクリルである場合、前記ヘテロシクリルは、例えば、3~10員ヘテロシクリルであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸

10

20

30

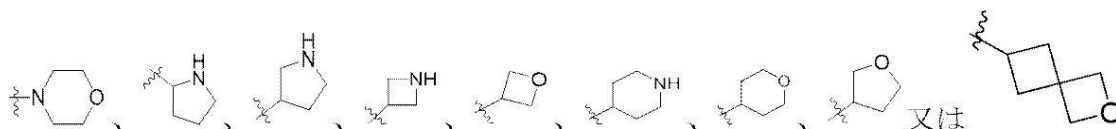
40

50

素であり、個数は1又は2又は3個であり、また、例えば、5～6員モノヘテロシクリル又は7～8員ヘテロスピロシクリルであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、個数は1又は2個であり、また、例えば、モルホリニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル又は2-オキソ- [3, 3] ヘプチルであり、また、例えば、

【0067】

【化13】



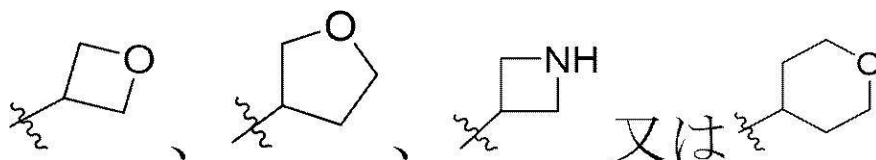
10

【0068】

であり、更に、例えば、

【0069】

【化14】



20

【0070】

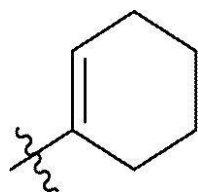
である。

【0071】

一つの技術的解決策において、前記RがC₃-6シクロアルケニルである場合、前記C₃-6シクロアルケニルは、例えば、シクロヘキセニル、シクロプロペニル又はシクロブテニルであり、また、例えば、

【0072】

【化15】



30

【0073】

である。

【0074】

一つの技術的解決策において、前記Rがアリールである場合、前記アリールは、例えば、C₆-14アリールであり、また、例えば、フェニル、ナフチル、フェナントニル又はアントラニルであり、また、例えば、フェニルである。

40

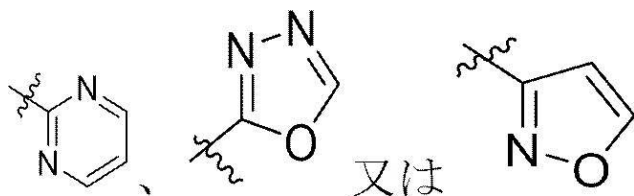
【0075】

一つの技術的解決策において、前記Rがヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは、例えば、5～10員ヘテロアリールであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、個数は1、2又は3個であり、また、例えば、5員単環式ヘテロアリールであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、個数は2又は3個であり、例えば、ピリミジニル、オキサジアゾリル又はイソキサゾリルであり、また、例えば、

【0076】

50

【化 16】



【0077】

である。

【0078】

一つの技術的解決策において、前記 R' が独立してハロゲンである場合、前記ハロゲンは、例えば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、また、例えば、フッ素である。

【0079】

一つの技術的解決策において、前記 R' が C_3-6 シクロアルキルである場合、前記 C_3-6 シクロアルキルは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、また、例えば、シクロプロピルである。

【0080】

一つの技術的解決策において、前記 R' が独立して C_1-6 アルキルアミノである場合、前記 C_1-6 アルキルアミノは、例えば、 C_1-3 アルキルアミノであり、また、例えば、エチルアミノであり、更に、例えば $-NHEt$ である。

【0081】

一つの技術的解決策において、前記 R' が独立して C_1-6 アルキルである場合、前記 C_1-6 アルキルは、例えば、 C_1-4 アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル又は $tert$ -ブチル）であり、また、例えば、 C_1-3 アルキル（メチル、エチル、 n -プロピル又はイソプロピル）であり、更に、例えば、メチルである。

【0082】

一つの技術的解決策において、前記 R' が独立して C_1-6 アルコキシである場合、前記 C_1-6 アルコキシは、例えば、 C_1-4 アルコキシ（メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ又は $tert$ -ブトキシ）であり、また、例えば、 C_1-3 アルコキシ（メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ又はイソプロポキシ）であり、更に、例えば、メトキシである。

【0083】

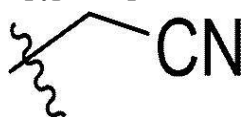
一つの技術的解決策において、前記 R' が独立してシアノ又はハロゲンで置換された C_1-3 アルキルである場合、前記 C_1-3 アルキルは、また、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル又はイソプロピルであり、更に、例えば、メチルである。

【0084】

一つの技術的解決策において、前記 R' が独立してシアノ又はハロゲンで置換された C_1-3 アルキルである場合、前記 R' は、例えば、

【0085】

【化 17】



【0086】

である。

【0087】

一つの技術的解決策において、前記 R' が独立して C_1-6 アルキルスルフリルである場合、前記 C_1-6 アルキルは、例えば、 C_1-4 アルキル（メチル、エチル、 n -プロピル、

イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル)であり、また、例えば、 C_{1-3} アルキル(メチル、エチル、*n*-プロピル又はイソプロピル)であり、更に、例えば、メチルである。

【0088】

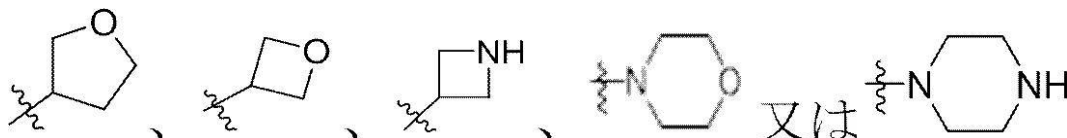
一つの技術的解決策において、前記 R' が独立して C_{1-6} アルキルスルフリルである場合、前記 C_{1-6} アルキルスルフリルは、例えば、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2CH_2SO_2Me$ であり、また、例えば、 $-SO_2Me$ である。

【0089】

一つの技術的解決策において、前記 R' が独立してヘテロシクリルである場合、前記ヘテロシクリルは、例えば、3~6員単環式ヘテロシクリルであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、個数は1又は2個であり、また、例えば、テトラヒドロフランリル、オキサタニル、アゼチジニル、モルホリニル又はピペラジニルであり、また、例えば、

【0090】

【化18】

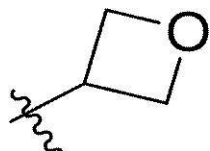


【0091】

であり、更に、例えば、

【0092】

【化19】



【0093】

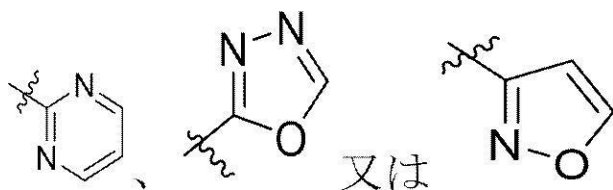
である。

【0094】

一つの技術的解決策において、前記 R' がヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは、例えば、5~10員ヘテロアリールであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、個数は1、2又は3個であり、また、例えば、5員単環式ヘテロアリールであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、個数は2又は3個であり、また、例えば、ピリミジニル、オキサジアゾリル又はイソキサゾリルであり、更に、例えば、

【0095】

【化20】



【0096】

である。

【0097】

一つの技術的解決策において、前記 R' が独立して1~3個の R'^{1} で置換された5~10員ヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは、例えば、5~6員ヘテロアリールであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、個数は1、2又は3個であり、例えば

、オキサジアゾリル又はオキサジアゾリルであり、また、例えば、

【0098】

【化21】



【0099】

である。

【0100】

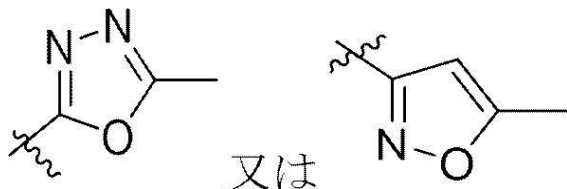
一つの技術的解決策において、前記 R^{*1} が独立して C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは、例えば、 C_{1-4} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）であり、また、例えば、 C_{1-3} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル又はイソプロピル）であり、更に、例えば、メチルである。

【0101】

一つの技術的解決策において、前記 R' が独立して R^{*1} で置換された 5～10 員ヘテロアリールである場合、前記 R^{*1} で置換された 5～10 員ヘテロアリールは、例えば、

【0102】

【化22】



【0103】

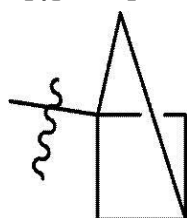
である。

【0104】

一つの技術的解決策において、前記 R' が独立して 1～3 個のシアノで置換された C_{3-6} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルキルは、例えば、5 員二環式架橋シクロアルキルであり、また、例えば、

【0105】

【化23】



【0106】

である。

【0107】

一つの技術的解決策において、前記 R' が独立して C_{6-14} アリールである場合、前記 C_{6-14} アリールは、例えば、フェニル、ナフチル、フェナントニル又はアントラニルであり、また、例えば、フェニルである。

【0108】

10

20

30

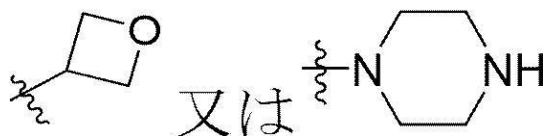
40

50

一つの技術的解決策において、前記 R' が独立して 1～3 個の R'^3 で置換された 3～6 員ヘテロシクリルである場合、前記 3～6 員ヘテロシクリルは、例えば、4～6 員モノヘテロシクリルであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、個数は 1 又は 2 個であり、また、例えば、ピペラジニル又はオキサタニルであり、更に、例えば、

【0109】

【化24】



10

【0110】

である。

【0111】

一つの技術的解決策において、前記 R'^3 が独立して C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは、例えば、 C_{1-4} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）であり、また、例えば、 C_{1-3} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル又はイソプロピル）であり、更に、例えば、メチルである。

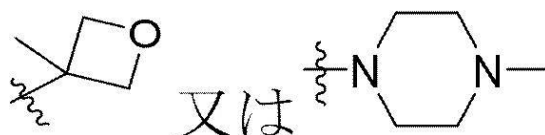
【0112】

一つの技術的解決策において、前記 R' が独立して 1～3 個の R'^3 で置換された 3～6 員ヘテロシクリルである場合、前記 1～3 個の R'^3 で置換された 3～6 員ヘテロシクリルは、例えば、

20

【0113】

【化25】



【0114】

である。

30

【0115】

一つの技術的解決策において、前記 R_8 と R_9 が独立して C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは、例えば、 C_{1-4} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）であり、また、例えば、 C_{1-3} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル又はイソプロピル）であり、更に、例えば、メチルである。

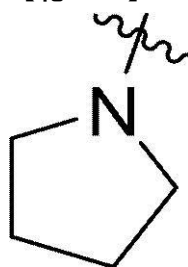
【0116】

一つの技術的解決策において、前記 R_8 と R_9 がそれらと連結された窒素原子と一緒に 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成する場合、前記 5 又は 6 員ヘテロシクリルは、例えば、

【0117】

40

【化26】



【0118】

50

である。

【0119】

一つの技術的解決策において、前記 R_{10} が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは、例えば、 C_{1-4} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）であり、また、例えば、 C_{1-3} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル又はイソプロピル）であり、更に、例えば、メチルである。

【0120】

一つの技術的解決策において、前記 R_4 と R_5 が独立して C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは、例えば、 C_{1-4} アルキルであり、また、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチルであり、更に、例えば、メチル、エチル又は *n*-プロピルである。

10

【0121】

一つの技術的解決策において、前記 R_4 と R_5 が独立して C_{3-6} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルキルは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、また、例えば、シクロヘキシルである。

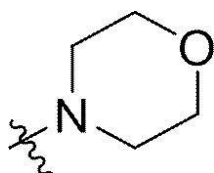
【0122】

一つの技術的解決策において、 R_4 と R_5 がそれらと連結された窒素原子と一緒に 5 又は 6 員ヘテロシクロアルキルを形成する場合、前記 5 又は 6 員ヘテロシクロアルキルは、例えば、

20

【0123】

【化27】



【0124】

である。

【0125】

一つの技術的解決策において、前記 R_4 と R_5 が 1～5 個の置換基で置換され、前記置換基が独立してハロゲンである場合、前記ハロゲンは、例えば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、また、例えば、フッ素である。

30

【0126】

一つの技術的解決策において、前記 R_4 と R_5 が 1～5 個の置換基で置換される場合、前記置換基の個数は、例えば、1 個、2 個、3 個、4 個又は 5 個であり、また、例えば、1 個又は 2 個又は 3 個である。

【0127】

一つの技術的解決策において、前記 R_4 と R_5 が独立して 1～5 個の置換基で置換される場合、前記 R_4 と R_5 は独立して、例えば、

40

【0128】

【化28】



【0129】

である。

【0130】

一つの技術的解決策において、前記 R_6 と R_7 が独立して C_{1-6} アルキルである場合、前

50

記 C_{1-6} アルキルは、例えば、 C_{1-4} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）であり、また、例えば、 C_{1-3} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル又はイソプロピル）であり、更に、例えば、メチルである。

【0131】

一つの技術的解決策において、 R_2 が 1～4 個の置換基で置換され、前記置換基が $-R$ である場合、前記 $-R$ は $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-$ ヘテロシクリル、 $-$ アリール又は $-$ ヘテロアリールである。

【0132】

一つの技術的解決策において、 R_2 が 1～4 個の置換基で置換され、前記置換基が $-OR$ である場合、前記 $-OR$ は $-O-C_{1-6}$ アルキル又は $-O-$ ヘテロシクリルである。

10

【0133】

一つの技術的解決策において、 R_2 が 1～4 個の置換基で置換され、前記置換基が $-C(O)R$ である場合、前記 $-C(O)R$ は $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C(O)-C_{3-6}$ シクロアルキル又は $-C(O)-$ アリールである。

【0134】

一つの技術的解決策において、 R_3 は独立して C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルキルであり； R_3 は任意選択で 1～4 個のヒドロキシで置換される。

【0135】

一つの技術的解決策において、 R_3 はメチル、

20

【0136】

【化29】



【0137】

である。

【0138】

一つの技術的解決策において、 $-Z$ は 2 個の独立して酸素と窒素から選択されるヘテロ原子を含む 5 員ヘテロアリール環である。

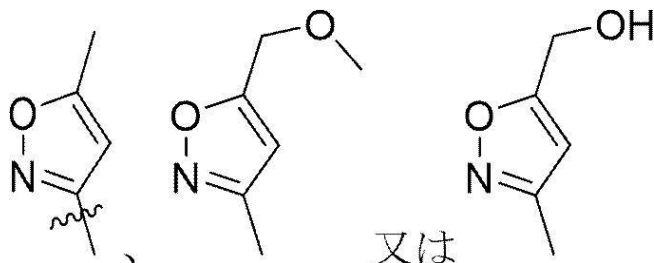
30

【0139】

一つの技術的解決策において、 $-Z$ は

【0140】

【化30】



40

【0141】

である。

【0142】

一つの技術的解決策において、 R_1 は C_{1-6} アルキル又は C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルキルであり、 R_1 は任意選択で 1～4 個のハロゲンで置換される。

【0143】

一つの技術的解決策において、 R_1 はメチル、エチル、

50

【0144】

【化31】



【0145】

である。

【0146】

一つの技術的解決策において、 R_2 はフェニル又はヘテロアリールであり；前記ヘテロアリールは5～10員ヘテロアリールであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、ヘテロ原子の個数は1～4個であり；好ましくは、5～6員単環式ヘテロアリール又は9～10員二環式ヘテロアリールである。

【0147】

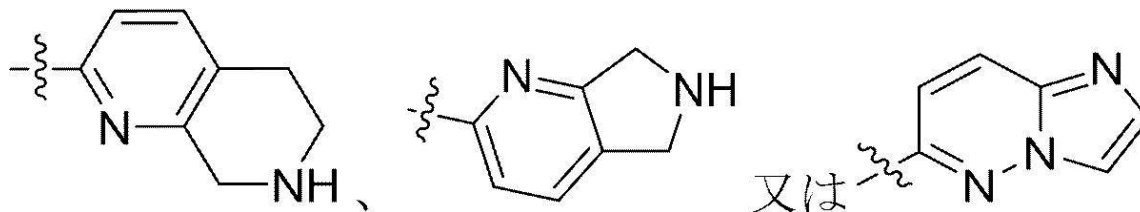
一つの技術的解決策において、 R_2 はフェニル、トリアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾロピリジル、ピロロピリジル、ピリドピロロニル、ナフチリジニル、キノリル、イミダゾピリジル、ジオキシノピリジル、ピリドオキサジニル、ピラゾロピリミジニル、ピリドピラゾリル、ピリドピロリル、ピリドピラゾリル、ピリドニル、ピリドイミダゾリル、ピリドトリアゾリル、ピリジニル、ピリドトリアゾリル、ピリダジノニル、ヘテロナフチル、ナフチリジノニル、イミダゾピリダジニル、インドリル、又はジアザナフチルであり、

【0148】

好ましくは、ピリジル、ピリダジニル、

【0149】

【化32】



【0150】

である。

【0151】

一つの技術的解決策において、前記 R_2 は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NHR$ 、 C_3-6 シクロアルケニル、 $-NR_4R_5$ 、 $-SO_2-C_1-6$ アルキル及び $-SO_2NR_6R_7$ から選択される1～4個の置換基で置換され、好ましくは、シアノ、 $-R$ 及び $-OR$ である。

【0152】

一つの技術的解決策において、前記 R_2 は1～4個の独立して Me 、 $-Et$ 、 $-iPr$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-NMe_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CN$ 、 $-(CH_2)_3CN$ 、 $-CH_2NHEt$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2CH_2SO_2Me$ 、 $-COOH$ 、

【0153】

10

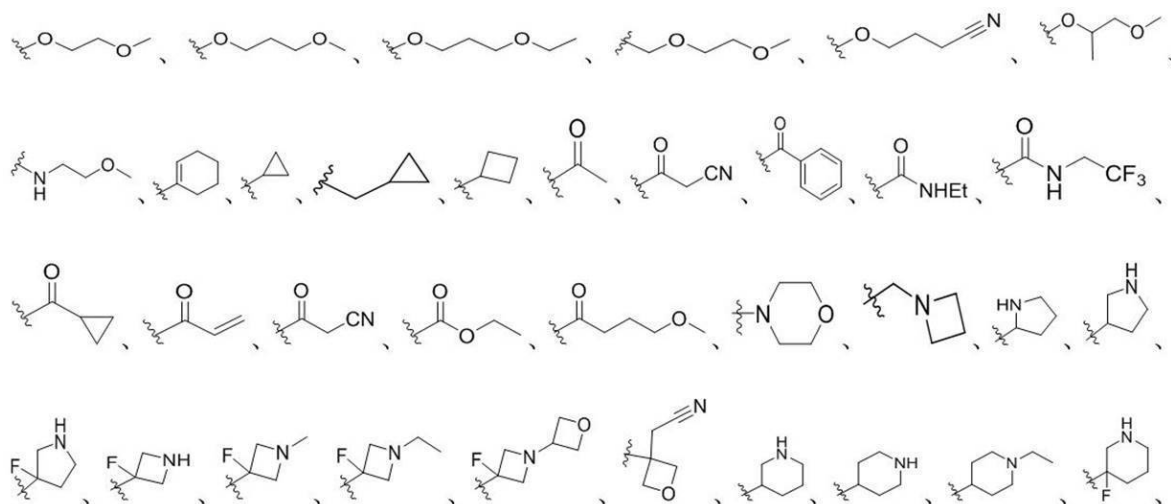
20

30

40

50

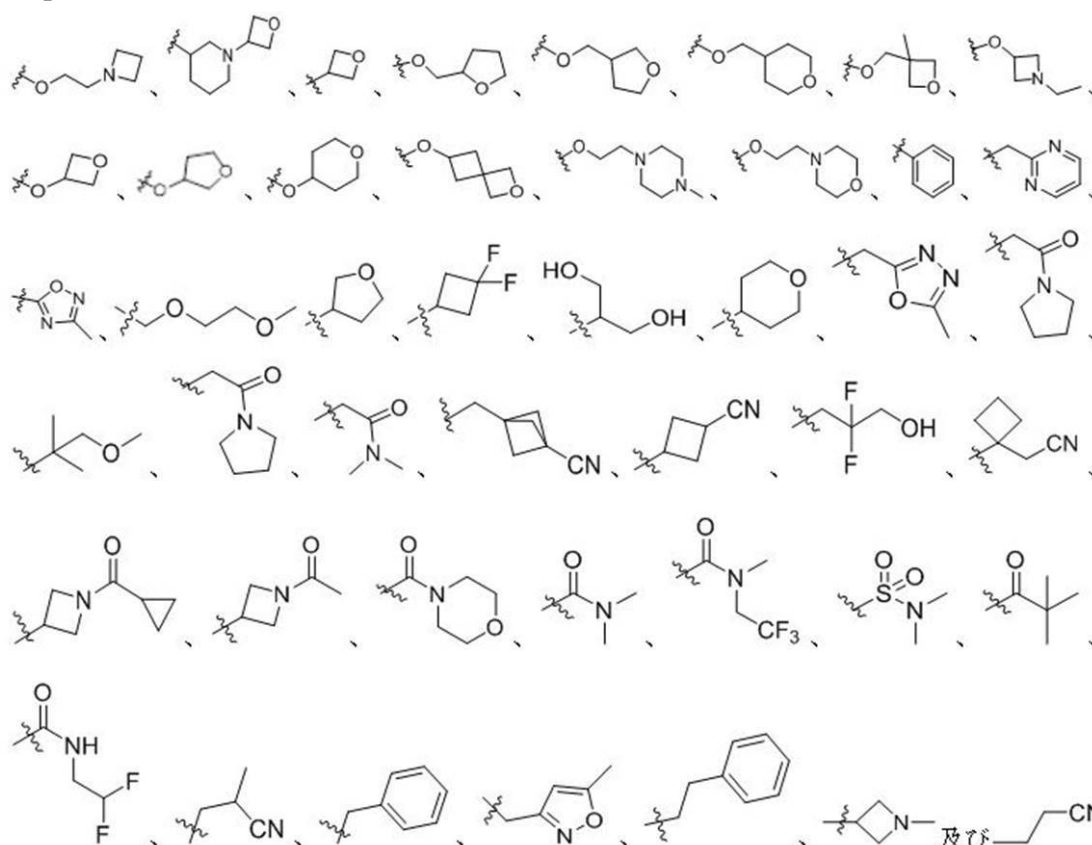
【化 3 3】



10

【0 1 5 4】

【化 3 4】



20

30

40

【0 1 5 5】

から選択される置換基で置換され、

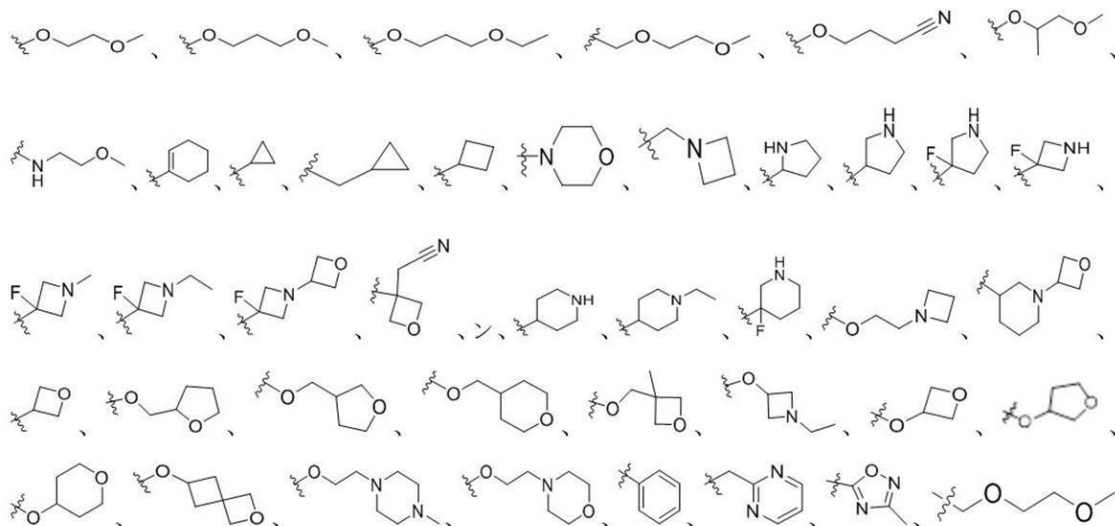
【0 1 5 6】

好ましくは、Me、-Et、-iPr、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-Cl、-F、-CN、-OMe、-OEt、-NMe₂、-CH₂CF₃、-(CH₂)₂CN、-(CH₂)₃CN、-CH₂NHEt、-OCHF₂、-OCH(CH₃)₂、-CH₂OCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-(CH₂)₃OCH₃、-SO₂Me、-CH₂CH₂SO₂Me、-COOH、

【0 1 5 7】

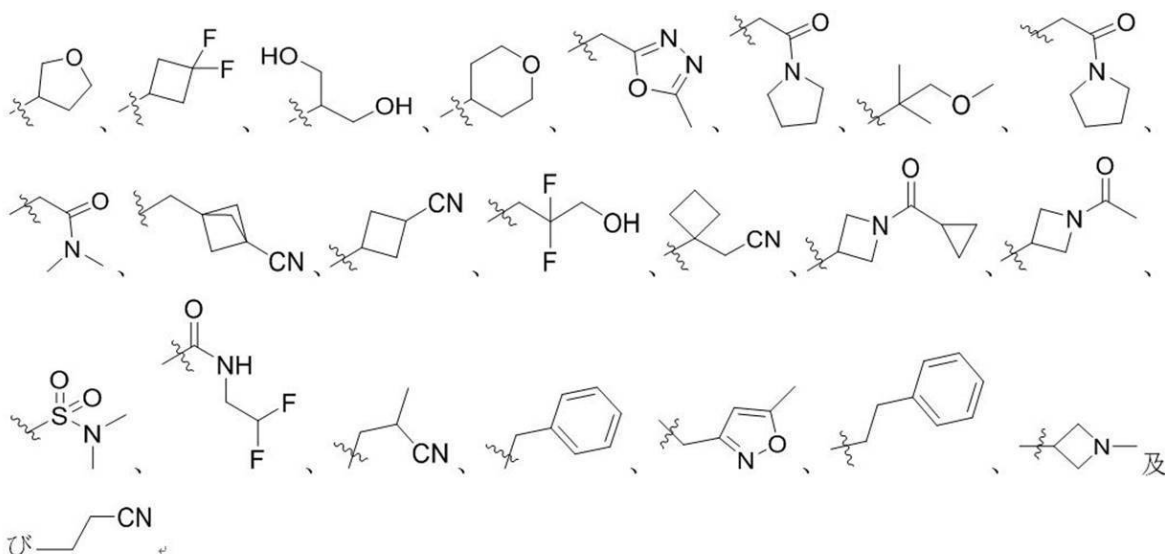
50

【化 3 5】



10

【化 3 6】



20

30

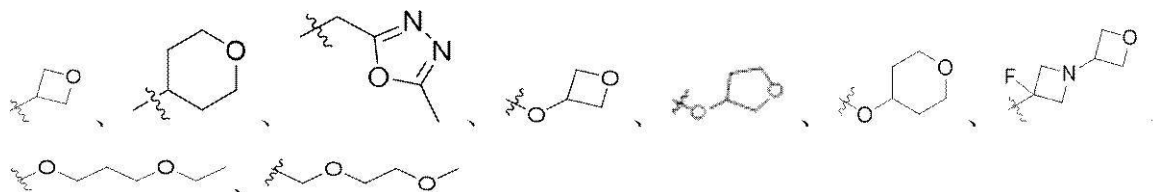
【0158】

であり、

更に好ましくは、Me、-CN、

【0159】

【化 3 7】



40

【0160】

及び-CH₂OCH₃である。

【0161】

一つの技術的解決策において、R₃はC₁-6アルキル又はC₁-6アルコキシ(C₁-6アルキルであり、R₃は任意選択で1~4個のヒドロキシで置換され；

R₁はC₁-6アルキル又はC₃-6シクロアルキル(C₁-6)アルキルであり、R₁は任

50

意選択で1～4個のハロゲンで置換され；

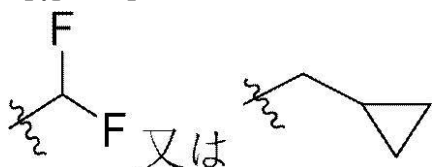
R_2 はフェニル又はヘテロアリールであり； R_2 は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 C_{3-6} シクロアルケニル、 $-NR_4R_5$ 、 $-C(O)NR_4R_5$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル及び $-SO_2NR_6R_7$ から選択される1～4個の置換基で置換され；前記 $-R$ は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり；前記 $-OR$ は $-O-C_{1-6}$ アルキル又は $-O-$ ヘテロシクリルであり；前記 $-C(O)R$ は $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C(O)-C_{3-6}$ シクロアルキル又は $-C(O)-$ アリールである。

【0162】

一つの技術的解決策において、 R_1 はメチル、エチル、

【0163】

【化38】



【0164】

であり；

【0165】

R_3 はメチル、

【0166】

【化39】



【0167】

であり；

【0168】

R_2 はフェニル、トリアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾロピリジル、ピロロピリジル、ピリドピロロニル、ナフチリジニル、キノリル、イミダゾピリジル、ジオキシノピリジル、ピリドオキサジニル、ピラゾロピリミジニル、ピリドピラゾリル、ピリドピロリル、ピリドピラゾリル、ピリドニル、ピリドイミダゾリル、ピリドトリアゾリル、ピリドニル、ピリドトリアゾリル、ピリダジノニル、ヘテロナフチル、ナフチリジノニル、イミダゾピリダジニル、インドリル、又はジアザナフチルであり、 R_2 は任意選択で独立してMe、 $-Et$ 、 $-iPr$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-NMe_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CN$ 、 $-(CH_2)_3CN$ 、 $-CH_2NHEt$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2CH_2SO_2Me$ 、 $-COOH$ 、

【0169】

10

20

30

40

50

、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 C_{3-6} シクロアルケニル、 $-NR_4R_5$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル及び $-SO_2NR_6R_7$ から選択される1～4個の置換基で置換され；前記 $-R$ は $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-$ ヘテロシクリル、 $-$ アリール又は $-$ ヘテロアリールであり；前記 $-OR$ は $-O-C_{1-6}$ アルキル又は $-$ ヘテロシクリルであり；前記 $-C(O)-R$ は $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C(O)-C_{3-6}$ シクロアルキル又は $-C(O)-$ アリールである。

【0173】

一つの技術的解決策において、 R_3 は C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルキルであり、 R_3 は任意選択で1～4個のヒドロキシで置換され；

R_1 は C_{1-6} アルキル又は C_{3-6} シクロアルキル(C_{1-6})アルキルであり、 R_1 は任意選択で1～4個のハロゲンで置換され；

R_2 はフェニル又はヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは5～6員単環式ヘテロアリール又は9～10員二環式ヘテロアリールであり、前記9～10員二環式ヘテロアリールは5～6員ヘテロアリール縮合5～6員ヘテロアリールであるヘテロアリールであり； R_2 は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 C_{3-6} シクロアルケニル、 $-NR_4R_5$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル及び $-SO_2NR_6R_7$ から選択される1～4個の置換基で置換され；前記 $-R$ は $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-$ ヘテロシクリル、 $-$ アリール又は $-$ ヘテロアリールであり；前記 $-OR$ は $-O-C_{1-6}$ アルキル又は $-$ ヘテロシクリルであり；前記 $-C(O)-R$ は $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C(O)-C_{3-6}$ シクロアルキル又は $-C(O)-$ アリールである。

【0174】

一つの技術的解決策において、 R_3 は C_{1-6} アルキルであり；

R_1 は C_{1-6} アルキルであり；

R_2 はヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは5～6員ヘテロアリール縮合5～6員ヘテロシクリルである二環式9～10員ヘテロアリールであり；

R_2 は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 C_{3-6} シクロアルケニル、 $-NR_4R_5$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル及び $-SO_2NR_6R_7$ から選択される1～4個の置換基で置換され；前記 $-R$ は $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-$ ヘテロシクリル、 $-$ アリール又は $-$ ヘテロアリールであり；前記 $-OR$ は $-O-C_{1-6}$ アルキル又は $-$ ヘテロシクリルであり；前記 $-C(O)-R$ は $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C(O)-C_{3-6}$ シクロアルキル又は $-C(O)-$ アリールである。

【0175】

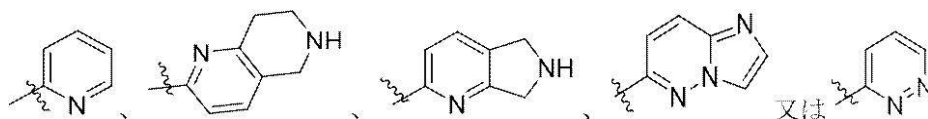
一つの技術的解決策において、 R_1 は C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル又は $tert$ -ブチル）であり；

R_3 は C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル又はイソプロピルであり、また、例えば、メチルである）であり；

R_2 はヘテロアリールであり；前記ヘテロアリールは5～10員ヘテロアリールであり、ヘテロ原子はNであり、個数は1、2又は3個（例えば、5～6員単環式ヘテロアリール又は9～10員二環式ヘテロアリールであり；また、例えば、ピリジル、ピラゾロピリジル、テトラヒドロナフチリジニル、ピロロピリジル、ピリダジニル又はイミダゾピリダジニルであり；更に、例えば、

【0176】

【化42】



【0177】

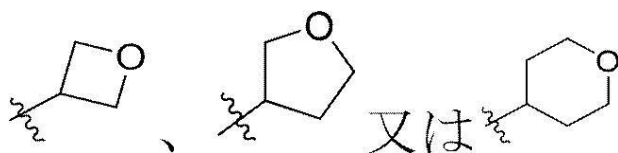
である)であり;

R_2 は任意選択で独立してシアノ、 $-R$ 又は $-OR$ から選択される1~4個の置換基で置換され;

R は独立して C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル又は $tert$ -ブチル、また、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル又は $tert$ -ブチル)又はヘテロシクリル(また、例えば、3~10員ヘテロシクリルであり、ヘテロ原子は窒素及び/又は酸素であり、個数は1又は2又は3個であり、更に、例えば、5~6員モノヘテロシクリル又は7~8員ヘテロスピロシクリルであり、ヘテロ原子が窒素及び/又は酸素であり、個数は1又は2個であり、又は、例えば、モルホリニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル又は2-オキソ- [3, 3]ヘプチルであり、また、例えば、

【0178】

【化43】



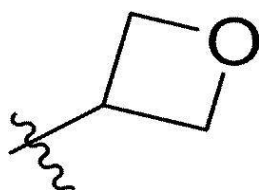
【0179】

である)であり、 R は任意選択で1~3個の R' で置換される;

R' は独立してハロゲン、ヒドロキシ、1~3個の R''^3 で置換された3~9員ヘテロシクリル(例えば、4~6員モノヘテロシクリルであり、ヘテロ原子は窒素及び/又は酸素であり、個数は1又は2個であり、また、例えば、ピペラジニル又はオキセタニルであり、また、例えば、

【0180】

【化44】

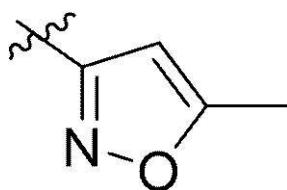


【0181】

であり)、 R'^1 で置換される5~10員ヘテロアリール(例えば、

【0182】

【化45】



【0183】

であり)又は(C_{1-6})アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ又は $tert$ -ブトキシであり、また、例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ又はイソプロポキシであり、更に、例えば、メトキシである)である。

【0184】

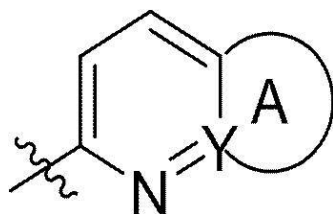
一つの技術的解決策において、 R_1 は C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチルである）であり；

R_3 は C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル又はイソプロピルであり、また、例えば、メチルである）であり；

R_2 は

【0185】

【化46】



10

【0186】

であり； Y は C 又は N であり； A は5～6員ヘテロ環であり、前記5～6員ヘテロ環のヘテロ原子は N であり、個数は1個又は2個（例えば、

【0187】

【化47】



20

【0188】

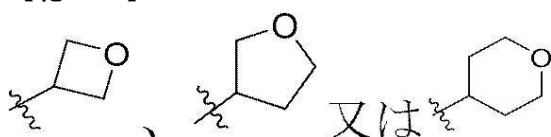
）であり；

R_2 は任意選択で1～4個の C_{1-6} アルキル又はヘテロシクリル（ヘテロシクリルは例えば、3～10員ヘテロシクリルであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、個数は1又は2又は3個であり、また、例えば、5～6員モノヘテロシクリル又は7～8員ヘテロスピロシクリルであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、個数は1又は2個であり、また、例えば、モルホリニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル又は2-オキソ-〔3，3〕ヘブチルであり、更に、例えば、

30

【0189】

【化48】



40

【0190】

である）から選択される置換基で置換され；

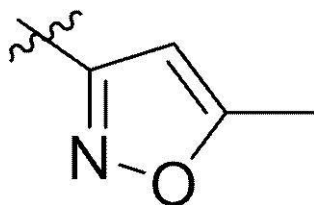
【0191】

R' は独立してヒドロキシ又は1～3個の R'^{1} で置換された5～10員ヘテロアリール（例えば、

【0192】

50

【化 49】



【0193】

である)である。

【0194】

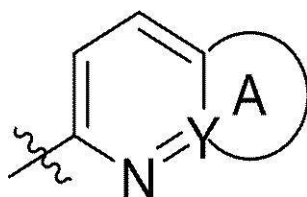
一つの技術的解決策において、 R_1 は C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル又は $tert$ -ブチル)であり；

R_3 は C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル又はイソプロピルであり、また、例えば、メチルである)であり；

 R_2 は

【0195】

【化 50】



【0196】

であり； Y は C 又は N であり； A は5～6員ヘテロ環であり、前記5～6員ヘテロ環のヘテロ原子は N であり、個数は1個又は2個(例えば、

【0197】

【化 51】



【0198】

である)であり；

【0199】

R_2 は任意選択で1～4個の C_{1-6} アルキル又はヘテロシクリル(ヘテロシクリルは例えば、3～10員ヘテロシクリルであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、個数は1又は2又は3個であり、また、例えば、5～6員モノヘテロシクリル又は7～8員ヘテロスピロシクリルであり、ヘテロ原子は窒素及び／又は酸素であり、個数は1又は2個であり、また、例えば、モルホリニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル又は2-オキソ-[3,3]ヘプチルであり、更に、例えば、

【0200】

10

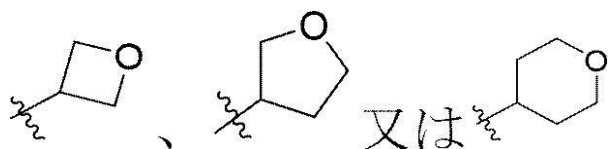
20

30

40

50

【化52】



【0201】

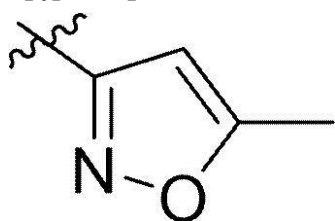
である)から選択される置換基で置換され；

【0202】

R'は独立してヒドロキシ又は1～3個のR'¹で置換された5～10員ヘテロアリール（例えば、

【0203】

【化53】



【0204】

である)である。

【0205】

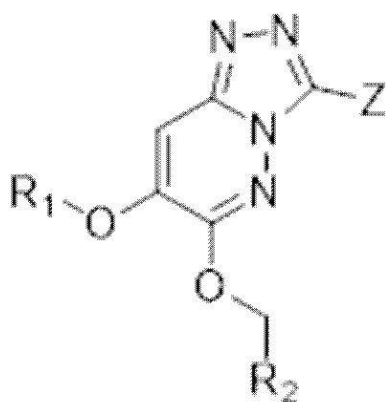
R₂が任意選択で1～4個のC₁～6アルキル又はヘテロシクリルで置換された場合、前記置換位置はA環のヘテロ原子に位置する。

【0206】

一つの技術的解決策において、前記化合物I、そのシスートランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、その薬学的に許容される塩又はそのプロドラッグの、幾つかの基の定義は下記の通りであってもよく（注釈されていない定義は前記のいずれかに記載の通りである）：

【0207】

【化54】



(I)

【0208】

ただし、Zは1、2又は3個の独立して酸素、窒素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロ芳香環であり、前記ヘテロ芳香環は一つ又は複数のR₃で置換され；

R_3 はハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルコキシ (C_{1-6}) アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル (C_{1-6}) アルキルから選択され、それはそれぞれ任意選択で独立してハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルキルアミノから選択される 1~4 個の置換基で置換されてもよく；

R_1 は H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6}) アルキルから選択され、それはそれぞれ任意選択で独立してハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ及び C_{1-6} アルキルアミノから選択される 1~4 個の置換基で置換され；

R_2 はヘテロシクリル、フェニル又はヘテロアリールであり；

R_2 は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-NHR$ 、 C_{3-6} シクロアルケニル、 $-NR_4R_5$ 、 $-C(O)NR_4R_5$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキルから選択される 1~4 個の置換基で置換されてもよく；

R は H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、それはそれぞれ任意選択で 1~3 個の R' で置換されてもよく；

R' はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル、(C_{1-6}) アルコキシ、シアノ又はハロゲンで置換された C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフリル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールから選択され；

R_4 又は R_5 は独立して H 又は C_{1-6} アルキルであり、それぞれ任意選択で 1~5 個の置換基で置換されてもよく、前記置換基は独立してアミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシから選択される。

【0209】

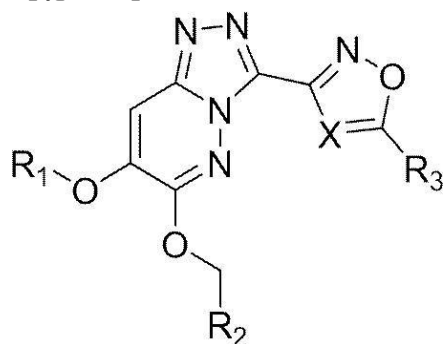
一つの技術的解決策において、前記化合物 I、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、その薬学的に許容される塩又はそのプロドラッグの、幾つかの基の定義は下記の通りであってもよく（注釈されていない定義は前記のいずれかに記載の通りである）：

【0210】

前記式 I は更に式 II で表される通りである。

【0211】

【化 55】



(II)

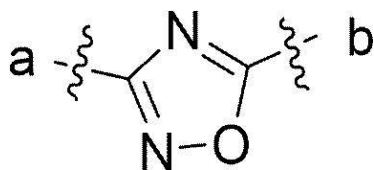
【0212】

一つの技術的解決策において、前記 Z が 1、2 又は 3 個の独立して酸素、窒素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を含む 5 員ヘテロ芳香環である場合、前記 1、2 又は 3 個の独立して酸素、窒素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を含む 5 員ヘテロ芳香環は、例えば、

2個の独立して酸素、窒素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員ヘテロ芳香環であり、また、例えば、イソキサゾールであり、更に、例えば、

【0213】

【化56】

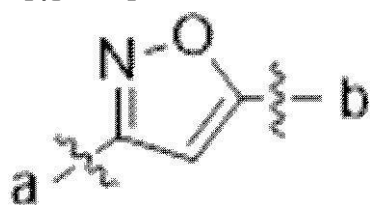


【0214】

であり、更に、例えば、

【0215】

【化57】



【0216】

であり、そのb端は前記R₃と連結される。

【0217】

一つの技術的解決策において、前記R₃がC₁₋₆アルキルである場合、前記C₁₋₆アルキルは、例えば、C₁₋₃アルキルであり、また、例えば、メチル、エチル、n-プロピル又はイソプロピルであり、更に、例えば、メチルである。

【0218】

一つの技術的解決策において、前記R₃がC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルである場合、そのアルキル端は前記Zと連結されてもよい。

【0219】

一つの技術的解決策において、前記R₃がC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルである場合、前記C₁₋₆アルコキシは、例えば、C₁₋₃アルコキシであり、また、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ又はイソプロポキシであり、更に、例えば、メトキシである。

【0220】

一つの技術的解決策において、前記R₃がC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルである場合、前記C₁₋₆アルキルは、例えば、C₁₋₃アルキルであり、また、例えば、メチル、エチル、n-プロピル又はイソプロピルであり、更に、例えば、メチルである。

【0221】

一つの技術的解決策において、前記R₃がヒドロキシで置換されたC₁₋₆アルキルである場合、前記C₁₋₆アルキルはC₁₋₃アルキルであり、また、例えば、メチル、エチル、n-プロピル又はイソプロピルであり、更に、例えば、メチルである。

【0222】

一つの技術的解決策において、前記R₃が一つ又は複数の置換基で置換される場合、前記置換基の個数は、例えば、1個、2個、3個、4個又は5個であり、また、例えば、1個又は2個である。

【0223】

一つの技術的解決策において、前記Zが一つ又は複数のR₃で置換される場合、前記置換基の個数は、例えば、1個、2個、3個、4個又は5個であり、また、例えば、1個又は2個である。

【0224】

10

20

30

40

50

一つの技術的解決策において、前記 R_1 が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは、例えば、 C_{1-3} アルキルであり、また、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル又はイソプロピルであり、更に、例えば、メチル又はエチルである。

【0225】

一つの技術的解決策において、前記 R_1 が C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは、例えば、 C_{1-3} アルキルであり、また、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル又はイソプロピルであり、更に、例えば、メチルである。

【0226】

一つの技術的解決策において、前記 R_1 が C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6}) アルキルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルキルは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、また、例えば、シクロプロピル又はシクロブチルである。

10

【0227】

一つの技術的解決策において、前記 R_1 がハロゲンで置換される場合、前記ハロゲンは、例えば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、また、例えば、フッ素である。

【0228】

一つの技術的解決策において、前記 R_1 が 1～4 個の基で置換される場合、前記置換基の個数は、例えば、1 個、2 個、3 個、4 個又は 5 個であり、また、例えば、1 個又は 2 個である。

【0229】

一つの技術的解決策において、前記 R_2 がヘテロアリアルである場合、前記ヘテロアリアルは、例えば、トリアゾリル、ピリジル、ピリドピロロニル、ピリドピラゾリル、ピリドニル、ピリドイミダゾリル、ピリドトリアゾリル、ピリドオキサジニル、ジオキシノピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジノニル、ピラゾロピリミジニル、ヘテロナフチル、ナフチリジノニル、イミダゾピリダジニル、ナフチリジニル、キノリルであり、例えば 1, 2, 4-トリアゾリル、ジアザナフチルであり、更に、例えば、

20

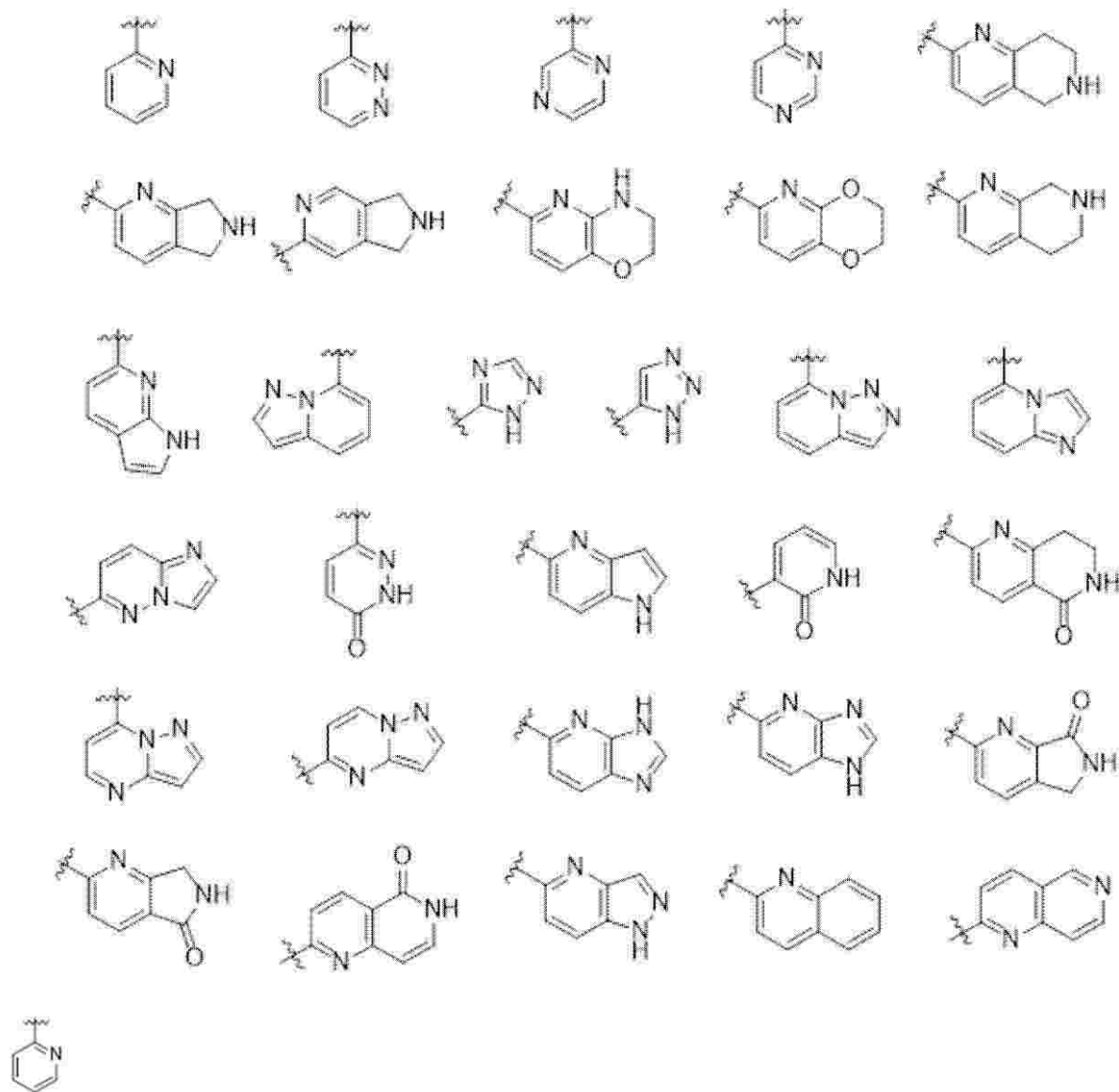
【0230】

30

40

50

【化 5 8】



【 0 2 3 1 】

である。

【 0 2 3 2 】

一つの技術的解決策において、前記 R_2 が 1 ～ 4 個の置換基で置換される場合、前記置換基の個数は、例えば、1 個、2 個、3 個、4 個又は 5 個であり、また、例えば、1 個又は 2 個である。

【 0 2 3 3 】

一つの技術的解決策において、前記 R_2 がハロゲンで置換される場合、前記ハロゲンは、例えば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、また、例えば、フッ素又は塩素である。

【 0 2 3 4 】

一つの技術的解決策において、前記 R_2 が $-SO_2-C_{1-6}$ アルキルで置換される場合、前記 C_{1-6} アルキルは、例えば、 C_{1-3} アルキルであり、また、例えば、メチル及びエチルである。

【 0 2 3 5 】

一つの技術的解決策において、前記 R が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは、例えば、 C_{1-3} アルキルであり、また、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル又はイソプロピルである。

【 0 2 3 6 】

一つの技術的解決策において、前記 R が C₁ - 6 アルコキシである場合、前記 C₁ - 6 アルコキシは、例えば、C₁ - 3 アルコキシであり、また、例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ又はイソプロポキシであり、更に、例えば、メトキシである。

【0237】

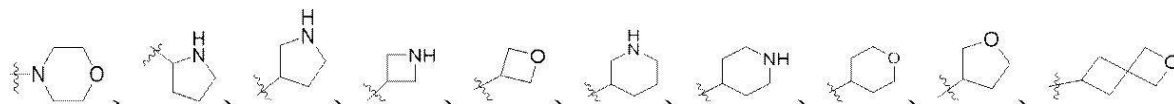
一つの技術的解決策において、前記 R が C₁ - 6 アルケニルである場合、前記 C₁ - 6 アルケニルは、例えば、C₁ - 3 アルケニルであり、また、例えば、エテニルまたはプロペニルである。

【0238】

一つの技術的解決策において、前記 R がヘテロシクリルである場合、前記ヘテロシクリルは、例えば、モルホリニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、スピロ環であり、また、例えば、

【0239】

【化59】



【0240】

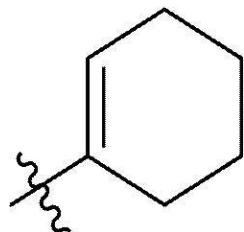
である。

【0241】

一つの技術的解決策において、前記 R が C₃ - 6 シクロアルキルである場合、前記 C₃ - 6 シクロアルキルは、例えば、シクロヘキセニル、シクロプロピル、シクロブチルであり、また、例えば、

【0242】

【化60】



【0243】

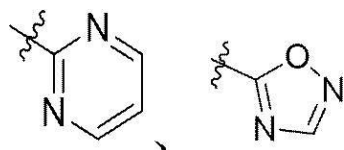
である。

【0244】

一つの技術的解決策において、前記 R がヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは、例えば、ピリミジニル、オキサジアゾリルであり、また、例えば、

【0245】

【化61】



【0246】

である。

【0247】

一つの技術的解決策において、前記 R が 1 ~ 3 個の R' で置換される場合、前記置換基の個数は、例えば、1 個、2 個、3 個、4 個又は 5 個であり、また、例えば、1 個又は 2 個又は 3 個である。

【0248】

一つの技術的解決策において、前記R'が C_{1-6} アルコキシである場合、前記 C_{1-6} アルコキシは、例えば、 C_{1-3} アルコキシであり、また、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ又はイソプロポキシであり、更に、例えば、メトキシである。

【0249】

一つの技術的解決策において、前記R'が C_{1-6} アルキルアミノである場合、前記 C_{1-6} アルキルアミノは、例えば、 C_{1-3} アルキルアミノであり、また、例えば、エチルアミノであり、更に、例えば、NHEtである。

【0250】

一つの技術的解決策において、前記R'がハロゲンである場合、前記ハロゲンは、例えば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、また、例えば、フッ素である。

10

【0251】

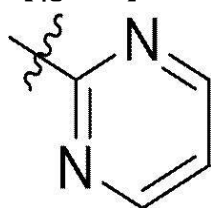
一つの技術的解決策において、前記R'が C_{3-6} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルキルは、例えば、シクロプロピルである。

【0252】

一つの技術的解決策において、前記R'がヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは、例えば、ピリミジニルであり、また、例えば、

【0253】

【化62】



20

【0254】

である。

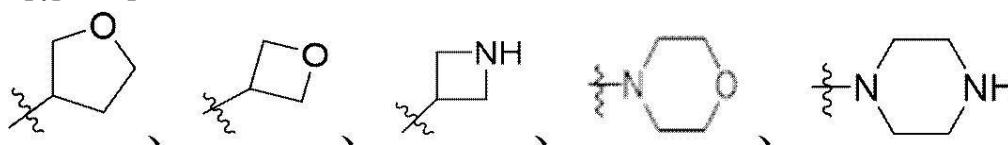
【0255】

一つの技術的解決策において、前記R'がヘテロシクリルである場合、前記ヘテロシクリルは、例えば、テトラヒドロフラン、オキセタニル、アゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニルであり、また、例えば、

30

【0256】

【化63】



【0257】

である。

40

【0258】

一つの技術的解決策において、前記R'が C_{1-6} アルキルスルフリルである場合、前記 C_{1-6} アルキルスルフリルは、例えば、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2CH_2SO_2Me$ であり、また、例えば、 $-SO_2Me$ である。

【0259】

一つの技術的解決策において、前記 R_4 と R_5 が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは、例えば、 C_{1-3} アルキルであり、また、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル又はイソプロピルであり、更に、例えば、メチル、エチル又は*n*-プロピルである。

【0260】

一つの技術的解決策において、前記 R_4 と R_5 がハロゲンである場合、前記ハロゲンは、

50

例えば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、更に、例えば、フッ素である。

【0261】

一つの技術的解決策において、前記 R_4 と R_5 が 1～5 個の置換基で置換される場合、前記置換基は、例えば、ハロゲンであり、また、例えば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、更に、例えば、フッ素である。

【0262】

一つの技術的解決策において、前記 R_4 又は R_5 が任意選択で 1～5 個の置換基で置換される場合、前記置換基の個数は、例えば、1 個、2 個、3 個、4 個又は 5 個であり、また、例えば、1 個又は 2 個又は 3 個である。

【0263】

一つの技術的解決策において、 X は N 又は CH であり；

R_1 は C_{1-6} アルキル、ハロゲンで置換された C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルで置換された C_{1-6} アルキルから選択され；

R_3 は C_{1-6} アルキル、ヒドロキシで置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシで置換された C_{1-6} アルキルから選択される。

【0264】

R_2 はフェニル又はヘテロアリールであり；

R_2 は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-NHR$ 、 C_{3-6} シクロアルケニル、 $-NR_4R_5$ 、 $-C(O)NR_4R_5$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキルから選択される 1～4 個の置換基で置換され；

R は H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、それはそれぞれ独立して 1～3 個の R' で置換されてもよい。

【0265】

R' はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、シアノ又はハロゲンで置換される C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフリル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールから選択され；

R_4 又は R_5 は独立して H 又は C_{1-6} アルキルであり、 C_{1-6} アルキルは 1～5 個の置換基で置換されてもよく、前記置換基は独立して：アミノ、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシから選択される。

【0266】

一つの技術的解決策において、 X は N 又は CH であり；

R_1 は C_{1-3} アルキル、フッ素で置換された C_{1-3} アルキル、又は C_{3-6} シクロアルキルで置換された C_{1-3} アルキルから選択され；

R_3 は C_{1-3} アルキル、ヒドロキシで置換された C_{1-3} アルキル、又は C_{1-3} アルコキシで置換された C_{1-3} アルキルから選択される。

【0267】

R_2 はフェニル又はヘテロアリールであり；

R_2 は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-NHR$ 、 C_{3-6} シクロアルケニル、 $-NR_4R_5$ 、 $-C(O)NR_4R_5$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキルから選択される 1～4 個の置換基で置換され；

R は H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、それはそれぞれ任意選択で 1～3 個の R' で置換されてもよい。

【0268】

R' はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、シアノ又はハロゲンで置換された C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフリル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールから選択され；

R_4 又は R_5 は独立して H 又は C_{1-6} アルキルから選択され、 C_{1-6} アルキルは 1～5 個の置換基で置換され、前記置換基は独立してアミノ、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルコキシ

10

20

30

40

50

、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシから選択される。

【0269】

一つの技術的解決策において、 X は N 又は CH であり；

R_1 はメチル、エチル、シクロプロピルメチル、ジフルオロメチルから選択され；

R_3 はメチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチルから選択され；

R_2 はフェニル又はヘテロアリールであり；

R_2 は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-NHR$ 、 C_{3-6} シクロアルケニル、 $-NR_4R_5$ 、 $-C(O)NR_4R_5$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキルから選択される1～4個の置換基で置換され；

R は H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、それはそれぞれ任意選択で1～3個の R' で置換されてもよい。

10

【0270】

R' はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、シアノ又はハロゲンで置換された C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフリル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールから選択され；

R_4 と R_5 は独立して H 又は C_{1-6} アルキルであり、 C_{1-6} アルキルは1～5個の置換基で置換されてもよく、前記置換基は独立してアミノ、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシから選択される。

【0271】

20

一つの技術的解決策において、 X は N 又は CH であり；

R_1 は C_{1-6} アルキル、ハロゲンで置換された C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルで置換された C_{1-6} アルキルから選択され；

R_3 は C_{1-6} アルキル、ヒドロキシで置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシで置換された C_{1-6} アルキルから選択され；

R_2 はフェニル、トリアゾリル、ピリジル、トリアゾロピリジル、ピリジノニル、ピリダジニル、ピリダジノニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、ピロロピリジル、ジヒドロピロロピリジル、ジヒドロピロリジノピリジル、ピラゾロピリジル、イミダゾピリジル、イミダゾピリダジニル、ピリドオキサジニル、1,4-ジオキシノピリジル、イミダゾピリダジニル、ヘテロナフチル、ナフチリジニル、ナフチリジノニル、ジヒドロナフチリジノニル、キノリルから選択され；

30

R_2 は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-NHR$ 、 C_{3-6} シクロアルケニル、 $-NR_4R_5$ 、 $-C(O)NR_4R_5$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキルから選択される1～4個の置換基で置換され；

R は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、それはそれぞれ任意選択で1～3個の R' で置換され；

R' はハロゲン、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、シアノ又はハロゲンで置換される C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフリル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールから選択され；

40

R_4 又は R_5 は独立して H 、1～5個のハロゲンで置換された C_{1-6} アルキルから選択される。

【0272】

一つの技術的解決策において、 X は N 又は CH であり；

R_1 は C_{1-3} アルキル、フッ素で置換された C_{1-3} アルキル、又は C_{3-6} シクロアルキルで置換された C_{1-3} アルキルから選択され；

R_3 は C_{1-3} アルキル、ヒドロキシで置換された C_{1-3} アルキル、又は C_{1-3} アルコキシで置換された C_{1-3} アルキルから選択される。

【0273】

R_2 はフェニル、トリアゾリル、ピリジル、トリアゾロピリジル、ピリドニル、ピリダジ

50

ニル、ピリダジノニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、ピロロピリジル、ジヒドロピロロピリジル、ジヒドロピロリジノピリジル、ピラゾロピリジル、イミダゾピリジル、イミダゾピリダジニル、ピリドオキサジニル、1,4-ジオキサノピリジル、イミダゾピリダジニル、ヘテロナフチル、ナフチリジニル、ナフチリジノニル、ジヒドロナフチリジノニル、キノリニルから選択され；

R_2 は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-NHR$ 、 C_3-6 シクロアルケニル、 $-NR_4R_5$ 、 $-C(O)NR_4R_5$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2-C_1-6$ アルキルから選択される1~4個の置換基で置換され；

R は C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルケニル、 C_3-6 シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、それはそれぞれ任意選択で1~3個の R' で置換されてもよく；

R' はハロゲン、シアノ、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 アルキルアミノ、 C_1-6 アルキル、 (C_1-6) アルコキシ、シアノ又はハロゲンで置換される C_1-3 アルキル、 C_1-6 アルキルスルフリル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールから選択され；

R_4 又は R_5 は独立してH、1~5個のハロゲンで置換された C_1-6 アルキルから選択される。

【0274】

一つの技術的解決策において、 X はN又はCHであり；

R_1 はメチル、エチル、シクロプロピルメチル、ジフルオロメチルから選択され；

R_3 はメチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチルから選択される。

【0275】

R_2 はフェニル、トリアゾリル、ピリジル、トリアゾロピリジル、ピリドニル、ピリダジニル、ピリダジノニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、ピロロピリジル、ジヒドロピロロピリジル、ジヒドロピロリジノピリジル、ピラゾロピリジル、イミダゾピリジル、イミダゾピリダジニル、ピリドオキサジニル、1,4-ジオキシノピリジル、イミダゾピリダジニル、ヘテロナフチル、ナフチリジニル、ナフチリジノニル、ジヒドロナフチリジノニル、キノリルから選択され；

R_2 は任意選択で独立して下ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-NHR$ 、 C_3-6 シクロアルケニル、 $-NR_4R_5$ 、 $-C(O)NR_4R_5$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2-C_1-6$ アルキルから選択される1~4個の置換基で置換され；

R は C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルケニル、 C_3-6 シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、それはそれぞれ任意選択で1~3個の R' で置換されてもよく；

R' はハロゲン、シアノ、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 アルキルアミノ、 C_1-6 アルキル、 (C_1-6) アルコキシ、シアノ又はハロゲンで置換された C_1-3 アルキル、 C_1-6 アルキルスルフリル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールから選択され；

R_4 又は R_5 は独立してH、1~5個のハロゲンで置換された C_1-6 アルキルから選択される。

【0276】

一つの技術的解決策において、 X はN又はCHであり；

R_1 は C_1-3 アルキル、フッ素で置換された C_1-3 アルキル、又は C_3-6 シクロアルキルで置換された C_1-3 アルキルから選択され；

R_3 は C_1-3 アルキル、ヒドロキシで置換された C_1-3 アルキル、又は C_1-3 アルコキシで置換された C_1-3 アルキルから選択され；

R_2 はフェニル、トリアゾリル、ピリジル、トリアゾロピリジル、ピリドニル、ピリダジニル、ピリダジノニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、ピロロピリジル、ジヒドロピロロピリジル、ジヒドロピロリジノピリジル、ピラゾロピリジル、イミダゾピリジル、イミダゾピリダジニル、ピリドオキサジニル、1,4-ジオキシノピリジル、イミダゾピリダジニル、ヘテロナフチル、ナフチリジニル、ナフチリジノニル、ジヒドロナフチリジノニル、キノリルから選択され；

R_2 は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-NHR$ 、シクロヘキセン、 $-NR_4R_5$ 、 $-C(O)NR_4R_5$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2-C_{1-3}$ アルキルから選択される 1～2 個の置換基で置換され；

R は C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルケニル、シクロプロピル、シクロブチル、モルホリニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、スピロ環、ピリミジニル、オキサジアゾールから選択され、それはそれぞれ任意選択で 1～3 個の R' で置換されてもよく；

R' はハロゲン、シアノ、シクロプロピル、 G_{1-3} アルキルアミノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、シアノ又はハロゲンで置換された C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルスルフリル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、アゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、ピリミジニルから選択され；

R_4 又は R_5 は H 、1～3 個のフッ素で置換された C_{1-3} アルキルから選択される。

【0277】

一つの技術的解決策において、 X は N 又は CH であり；

R_1 はメチル、エチル、シクロプロピルメチル、ジフルオロメチルから選択され；

R_3 はメチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチルから選択される。

【0278】

R_2 はフェニル、トリアゾリル、ピリジル、トリアゾロピリジル、ピリドニル、ピリダジニル、ピリダジノニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、ピロロピリジル、ジヒドロピロロピリジル、ジヒドロピロリジノピリジル、ピラゾロピリジル、イミダゾピリジル、イミダゾピリダジニル、ピリドオキサジニル、1,4-ジオキサノピリジル、イミダゾピリダジニル、ヘテロナフチル、ナフチリジニル、ナフチリジノニル、ジヒドロナフチリジノニル、キノリニルから選択され；

R_2 は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-NHR$ 、シクロヘキセン、 $-NR_4R_5$ 、 $-C(O)NR_4R_5$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2-C_{1-3}$ アルキルから選択される 1～2 個の置換基で置換され；

R は C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルケニル、シクロプロピル、シクロブチル、モルホリニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、スピロ環、アリール、ピリミジニル、オキサジアゾールから選択され、それはそれぞれ任意選択で 1～3 個の R' で置換されてもよく；

R' はハロゲン、シアノ、シクロプロピル、 G_{1-3} アルキルアミノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、シアノ又はハロゲンで置換された C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルスルフリル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、アゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、ピリミジニルから選択され；

R_4 又は R_5 は H 、1～3 個のフッ素で置換された C_{1-3} アルキルから選択される。

【0279】

一つの技術的解決策において、 X は N 又は CH であり；

R_1 はメチル、エチル、シクロプロピルメチル、ジフルオロメチルから選択され；

R_3 はメチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチルから選択され。

R_2 はフェニル及び下記の置換基：

【0280】

10

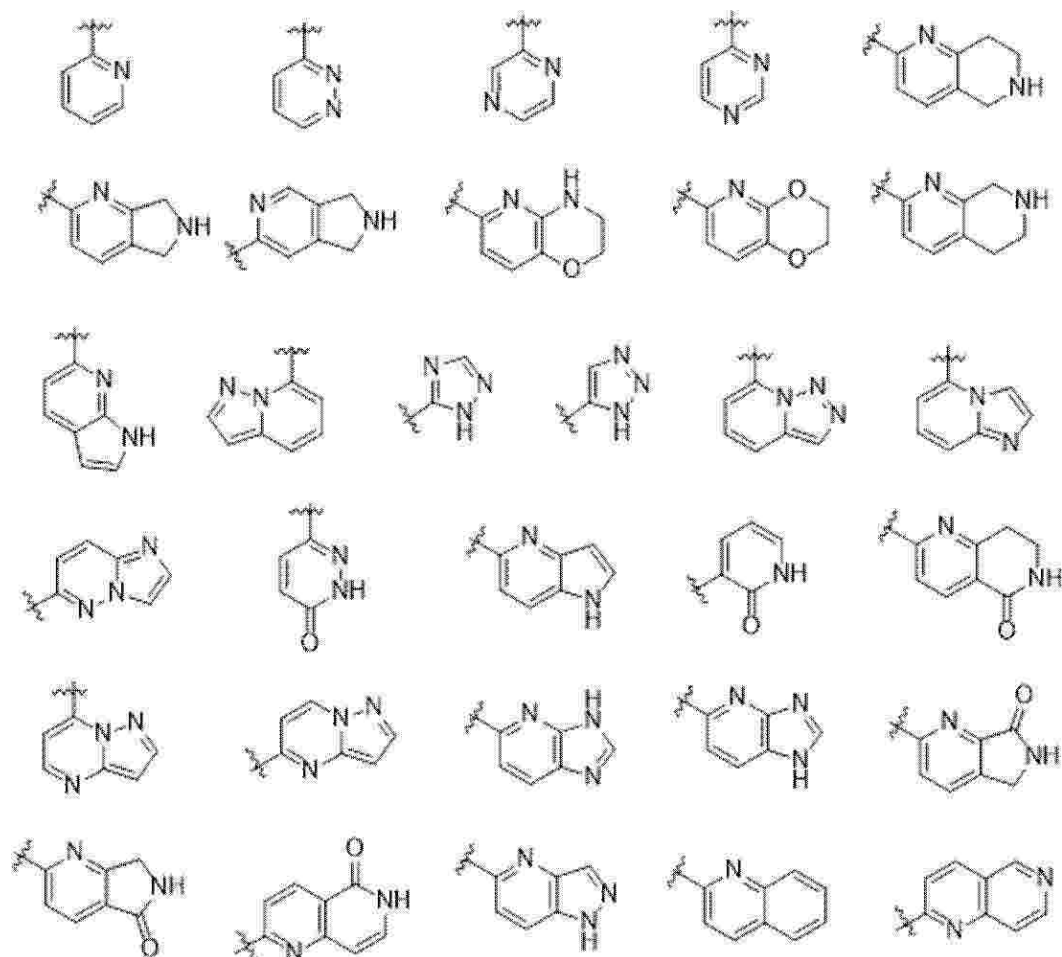
20

30

40

50

【化 6 4】



10

20

【0281】

から選択される。

【0282】

R_2 は任意選択で独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-NHR$ 、シクロヘキセン、 $-NR_4R_5$ 、 $-C(O)NR_4R_5$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2-C_{1-3}$ アルキルから選択される1~2個の置換基で置換され；

R は C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルケニル、シクロプロピル、シクロブチル、モルホリニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、スピロ環、アリール、ピリミジニル、オキサジアゾールから選択され、それはそれぞれ任意選択で1~3個の R' で置換されてもよく；

R' はハロゲン、シアノ、シクロプロピル、 G_{1-3} アルキルアミノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、シアノ又はハロゲンで置換された C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルスルフリル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、アゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、ピリミジニルから選択され；

R_4 又は R_5 は H、1~3 個のフッ素で置換される C_{1-3} アルキルから選択される。

【0283】

一つの技術的解決策において、 X は N 又は CH であり；

R_1 はメチル、エチル、シクロプロピルメチル、ジフルオロメチルから選択され；

R_3 はメチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチルから選択される。

【0284】

R_2 はフェニル、トリアゾリル、ピリジル、トリアゾロピリジル、ピリドニル、ピリダジニル、ピリダジノニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、ピロロピリジニル、ジヒドロピロロピリジニル、ジヒドロピロリジノピリジニル、ピラゾロピリジニル、イミ

30

40

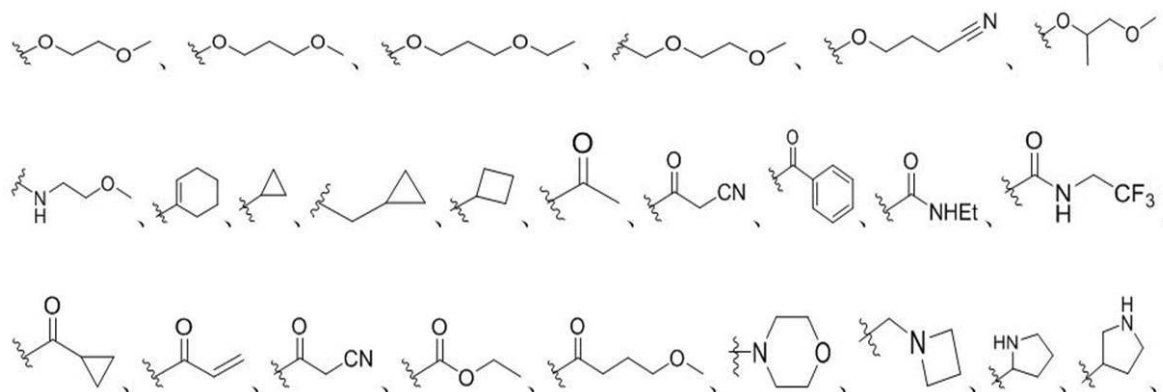
50

ダゾピリジル、イミダゾピリダジニル、ピリドオキサジニル、1,4-ジオキシノピリジル、イミダゾピリダジニル、ヘテロナフチル、ナフチリジニル、ナフチリジノニル、ジヒドロナフチリジノニル、キノリルから選択され；

R₂は任意選択で独立して-Me、-Et、-iPr、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-Cl、-F、-CN、-OMe、-OEt、-NMe₂、-CH₂CF₃、-(CH₂)₂CN、-(CH₂)₃CN、-CH₂NHEt、-OCHF₂、-OCH(CH₃)₂、-CH₂OCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-(CH₂)₃OCH₃、-SO₂Me、-CH₂CH₂SO₂Me、-COOH、

【0285】

【化65】

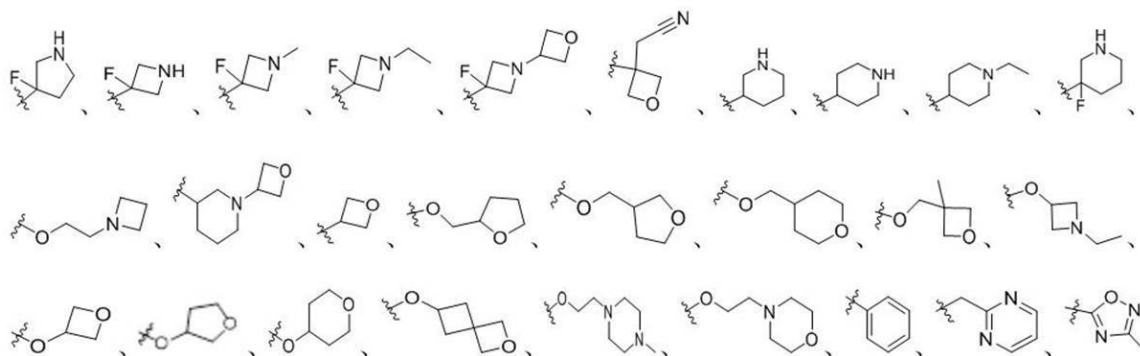


10

20

【0286】

【化66】



30

【0287】

から選択される1～4個の置換基で置換される。

【0288】

一つの技術的解決策において、XはN又はCHであり；

R₁はメチル、エチル、シクロプロピルメチル、ジフルオロメチルから選択され；

R₃はメチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチルから選択され；

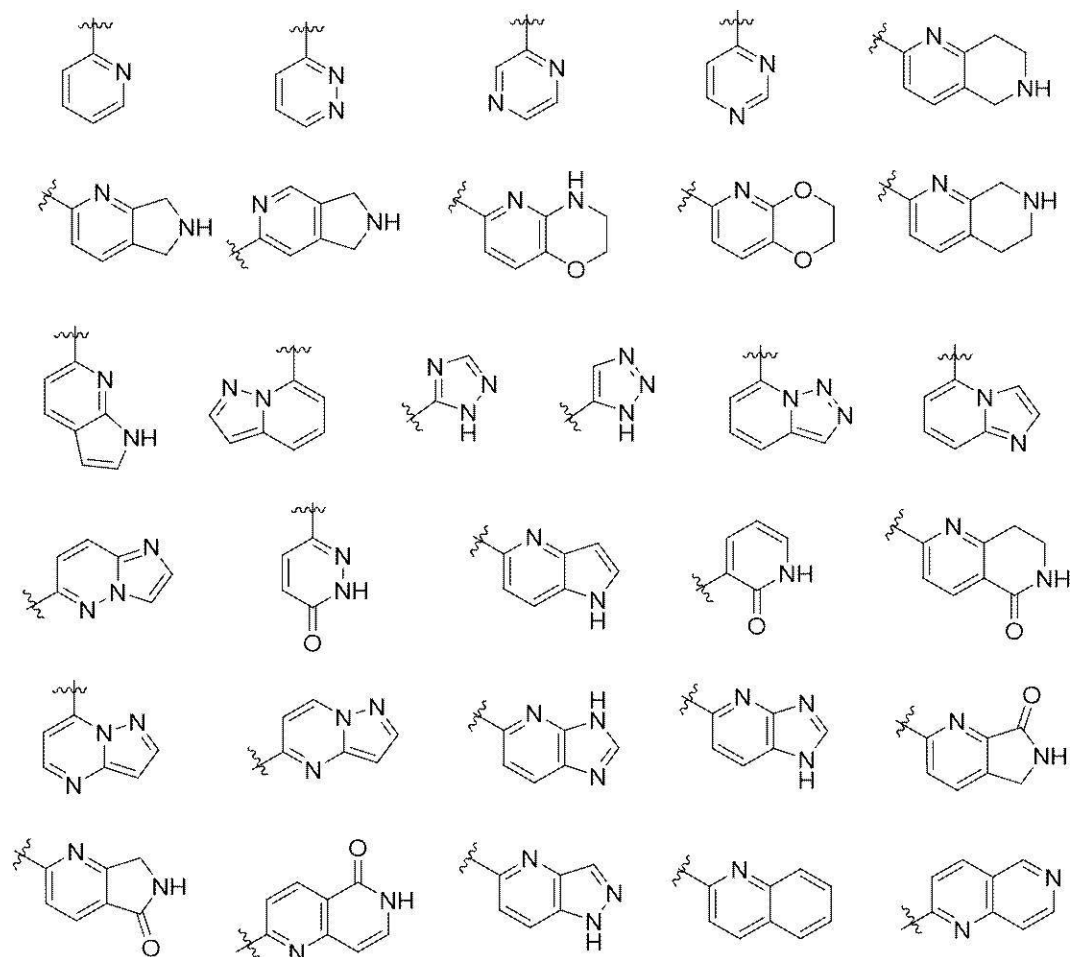
R₂はフェニル及び下記の置換基：

【0289】

40

50

【化 6 7】



10

20

【0290】

から選択される。

【0291】

R_2 は任意選択で独立して $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-iPr$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-NMe_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CN$ 、 $-(CH_2)_3CN$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2CH_2SO_2Me$ 、 $-COOH$ 、

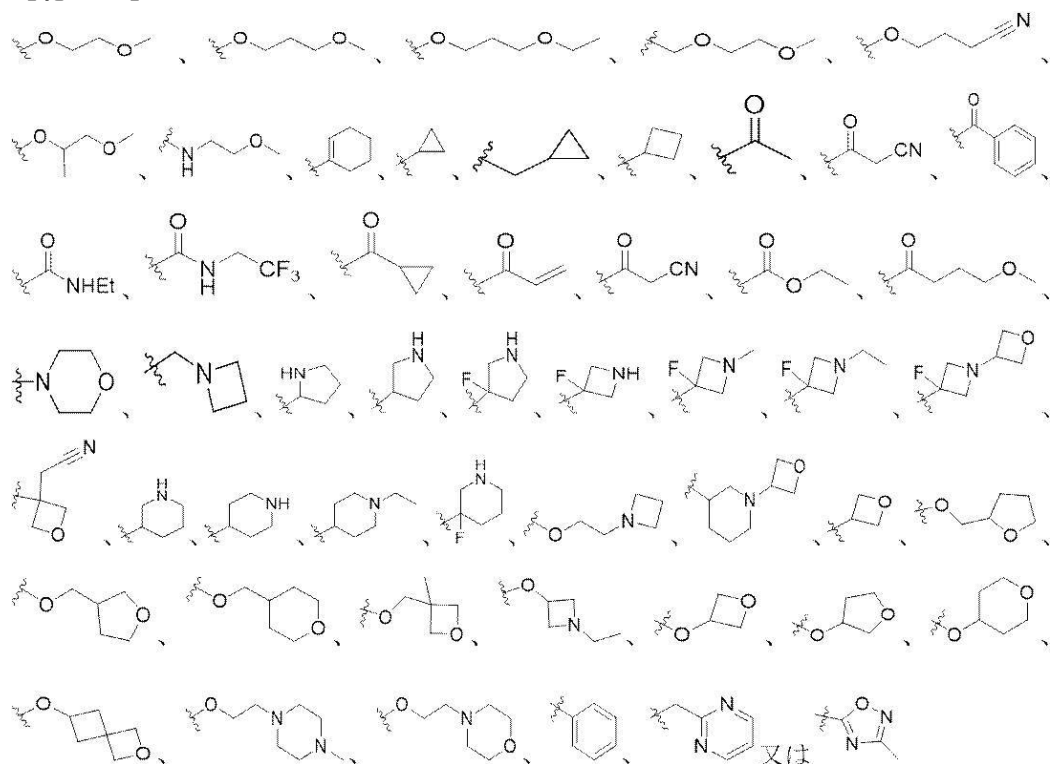
【0292】

30

40

50

【化 6 8】



10

20

【 0 2 9 3 】

から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換され。

【 0 2 9 4 】

一つの技術的解決策において、前記化合物 I は下記のいずれか一つの化合物である：

【 0 2 9 5 】

30

40

50

【化 6 9】

実施例	構造	実施例	構造
1		9 1	
2		9 2	
3		9 3	
4		9 4	
5		9 5	
6		9 6	
7		9 7	

【 0 2 9 6】

10

20

30

40

50

【化 7 0】

実施例	構造	実施例	構造
8		9 8	
9		9 9	
1 0		1 0 0	
1 1		1 0 1	
1 2		1 0 2	
1 3		1 0 3	
1 4		1 0 4	

【 0 2 9 7】

10

20

30

40

50

【化 7 1】

実施例	構造	実施例	構造
1 5		1 0 5	
1 6		1 0 6	
1 7		1 0 7	
1 8		1 0 8	
1 9		1 0 9	
2 0		1 1 0	
2 1		1 1 1	

【 0 2 9 8 】

10

20

30

40

50

【化 7 2】

実施例	構造	実施例	構造
2 2		1 1 2	
2 3		1 1 3	
2 4		1 1 4	
2 5		1 1 5	
2 6		1 1 6	
2 7		1 1 7	
2 8		1 1 8	

【 0 2 9 9 】

10

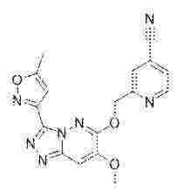
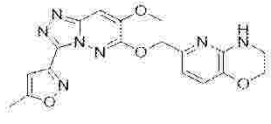
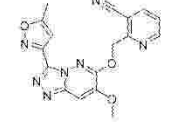
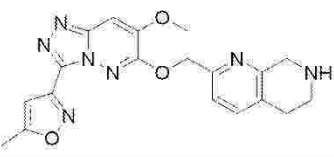
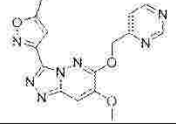
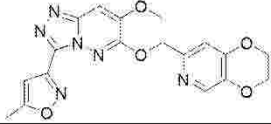
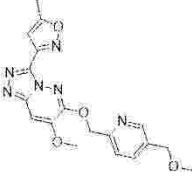
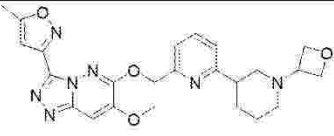
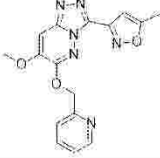
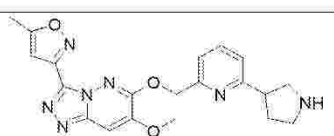
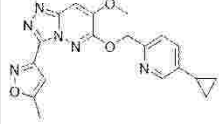
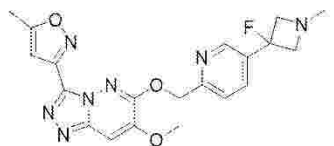
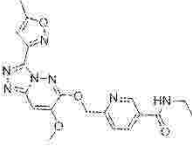
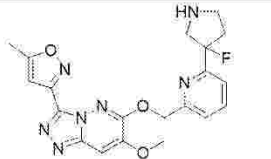
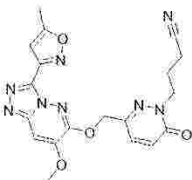
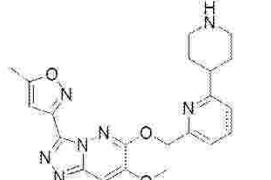
20

30

40

50

【化 7 3】

実施例	構造	実施例	構造
2 9		1 1 9	
3 0		1 2 0	
3 1		1 2 1	
3 2		1 2 2	
3 3		1 2 3	
3 4		1 2 4	
3 5		1 2 5	
3 6		1 2 6	

【 0 3 0 0】

10

20

30

40

50

【化 7 4】

実施例	構造	実施例	構造
3 7		1 2 7	
3 8		1 2 8	
3 9		1 2 9	
4 0		1 3 0	
4 1		1 3 1	
4 2		1 3 2	
4 3		1 3 3	
4 4		1 3 4	

【 0 3 0 1】

10

20

30

40

50

【化 7 5】

実施例	構造	実施例	構造
45		135	
46		136	
47		137	
48		138	
49		139	
50		140	

10

20

30

40

【 0 3 0 2 】

【化 7 6】

実施例	構造	実施例	構造
5 1		1 4 1	
5 2		1 4 2	
5 3		1 4 3	
5 4		1 4 4	
5 5		1 4 5	
5 6		1 4 6	
5 7		1 4 7	

【 0 3 0 3 】

10

20

30

40

50

【化 7 7】

実施例	構造	実施例	構造
5 8		1 4 8	
5 9		1 4 9	
6 0		1 5 0	
6 1		1 5 1	
6 2		1 5 2	
6 3		1 5 3	
6 4		1 5 4	
6 5		1 5 5	

【 0 3 0 4】

10

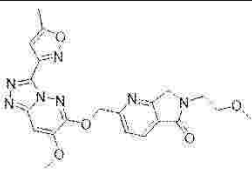
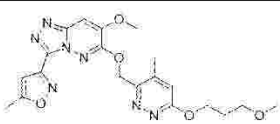
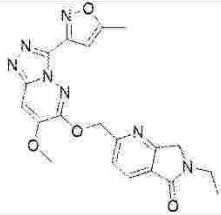
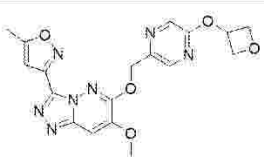
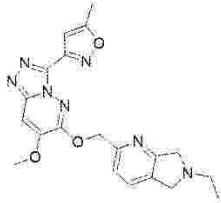
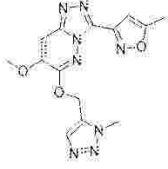
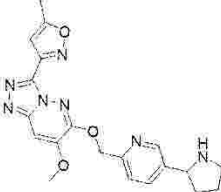
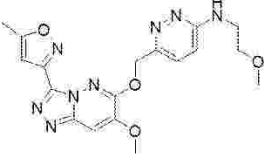
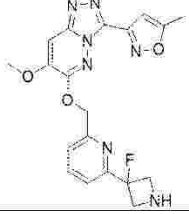
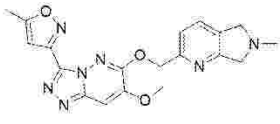
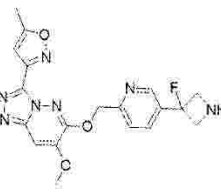
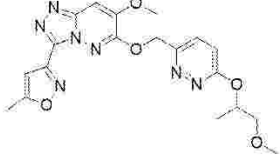
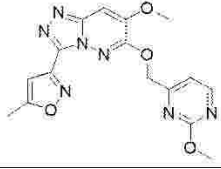
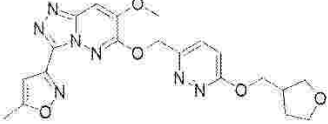
20

30

40

50

【化 7 8】

実施例	構造	実施例	構造
6 6		1 5 6	
6 7		1 5 7	
6 8		1 5 8	
6 9		1 5 9	
7 0		1 6 0	
7 1		1 6 1	
7 2		1 6 2	

【 0 3 0 5】

10

20

30

40

50

【化 7 9】

実施例	構造	実施例	構造
7 3		1 6 3	
7 4		1 6 4	
7 5		1 6 5	
7 6		1 6 6	
7 7		1 6 7	
7 8		1 6 8	
7 9		1 6 9	
8 0		1 7 0	

【 0 3 0 6】

10

20

30

40

50

【化 8 0】

実施例	構造	実施例	構造
8 1		1 7 1	
8 2		1 7 2	
8 3		1 7 3	
8 4		1 7 4	
8 5		1 7 5	
8 6		1 7 6	
8 7		1 7 7	

【 0 3 0 7】

10

20

30

40

50

【化 8 1】

实施例	構造	实施例	構造
88		178	
89		179	
90		180	
181		220	
182		221	
183		222	
184		223	

【 0 3 0 8 】

【化 8 2】

実施例	構造	実施例	構造
185		224	
186		225	
187		226	
188		227	
189		228	
190		229	
191		230	
192		231	

【0309】

10

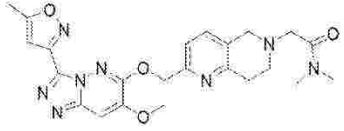
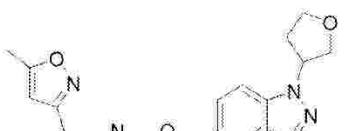
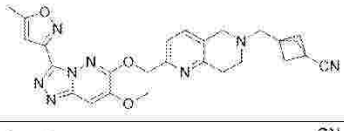
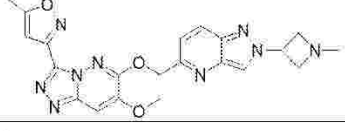
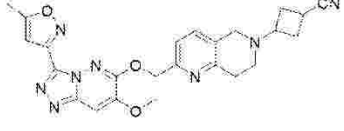
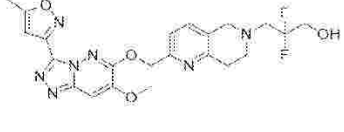
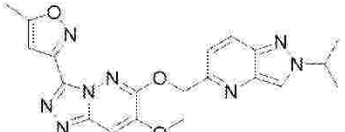
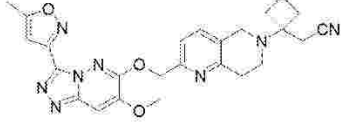
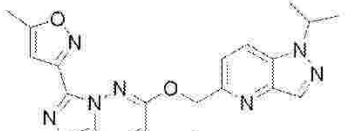
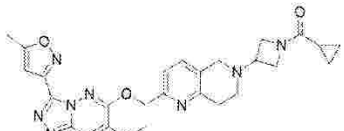
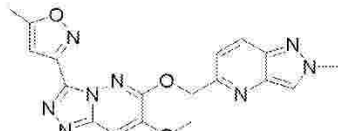
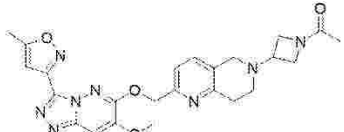
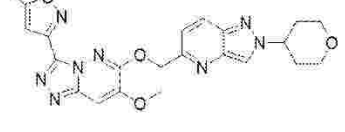
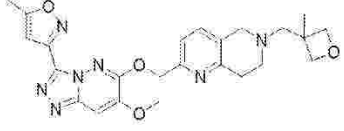
20

30

40

50

【化 8 3】

実施例	構造	実施例	構造
1 9 3		2 3 2	
1 9 4		2 3 3	
1 9 5		2 3 4	
1 9 6		2 3 5	
1 9 7		2 3 6	
1 9 8		2 3 7	
1 9 9		2 3 8	
2 0 0		2 3 9	

【 0 3 1 0 】

10

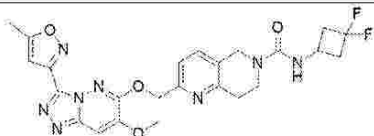
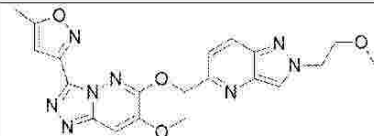
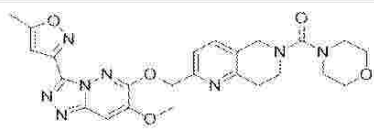
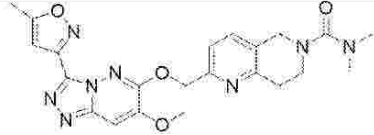
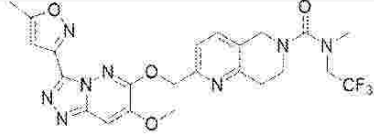
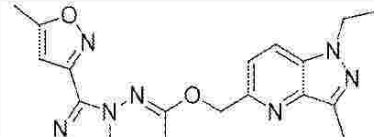
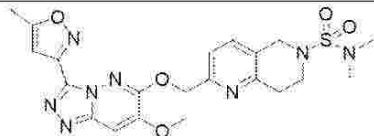
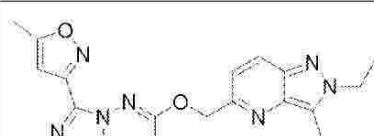
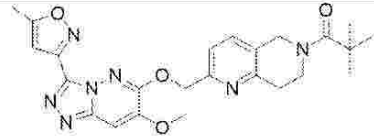
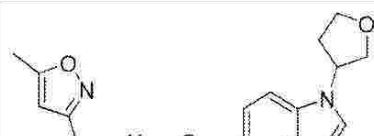
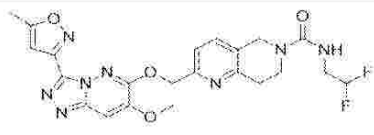
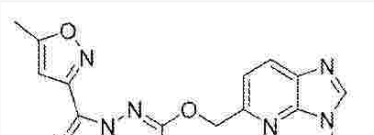
20

30

40

50

【化 8 4】

実施例	構造	実施例	構造
201		240	
202		241	
203		242	
204		243	
205		244	
206		245	
207		246	

【0311】

10

20

30

40

50

【化 8 5】

実施例	構造	実施例	構造
208		247	
209		248	
210		249	
211		250	
212		251	
213		252	
214		253	

【0312】

10

20

30

40

50

【化 8 6】

実施例	構造	実施例	構造
215		254	
216		255	
217		256	
218		257	
219		258	

【 0 3 1 3 】

本発明は、更に、前記式 I 又は I I で表される化合物を製造する方法を提供する：

【 0 3 1 4 】

10

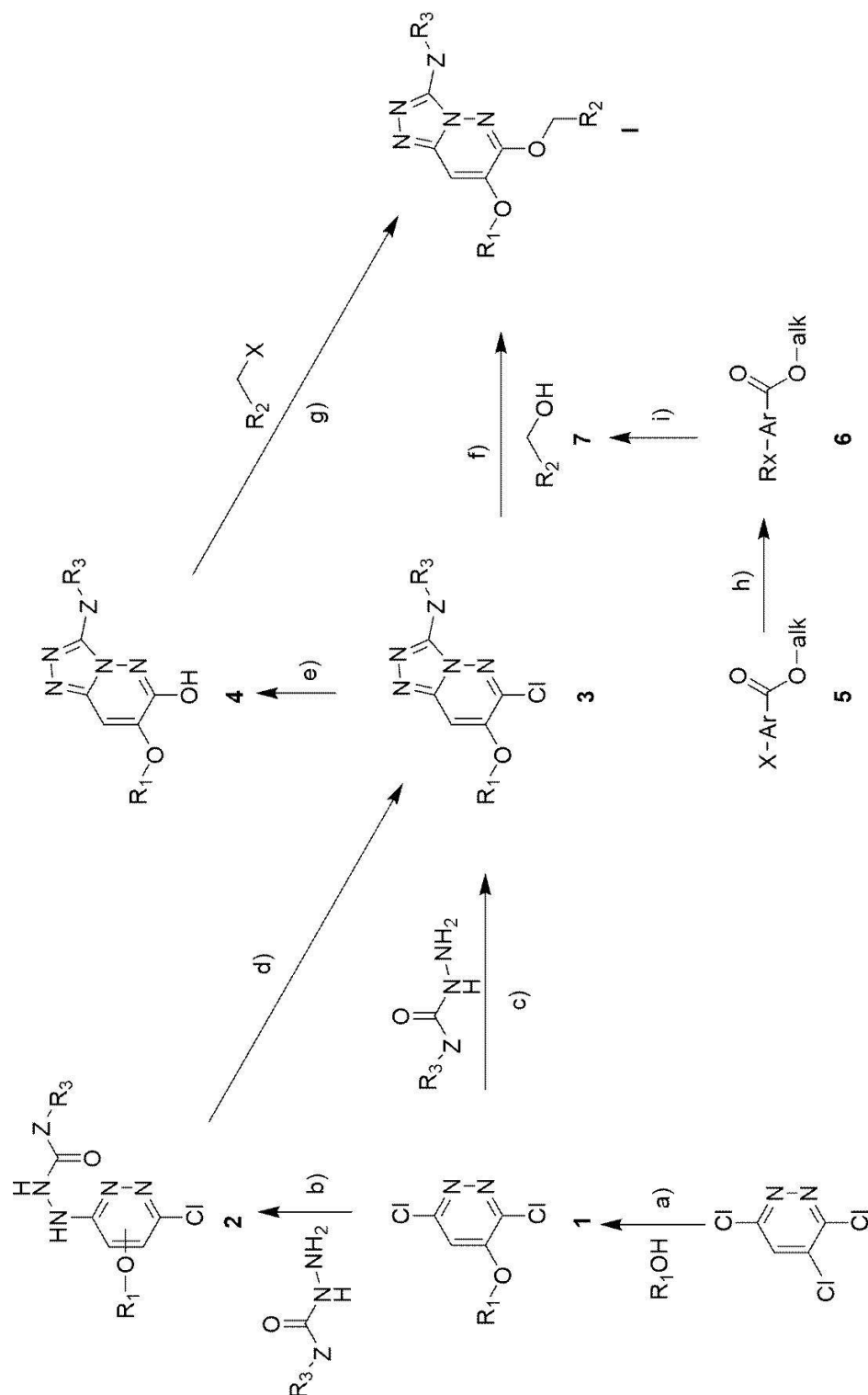
20

30

40

50

【化 8 7】



【0315】

1) 一般的に化合物 1 は市販の原料で提供され、特殊な構造の化合物 1 の場合、対応するアルコールと化合物 8 からステップ a の置換反応によって得られ、一般に、金属ナトリウム、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシドなどのアルカリ試薬の存在下で、エーテル系又は対応するアルコール系溶媒の中で反応させる；

【0316】

2) 化合物 3 の調製は、ステップ c を通じて、対応するヒドラジドと化合物 1 を、p-トルエンスルホン酸などの酸触媒作用の条件下で、さまざまなエーテル系又はアルコール系溶媒の中で加熱して直接調製され、同時に、さまざまな位置異性体が生成され、分離する

必要があり；又は、反応性の弱い基質の場合、ステップ b と c の類似した条件下でヒドラジドを化合物 1 と反応させ、分離して化合物 2 を得、更にステップ d を通じてアルコール系、酢酸などの溶媒の中で加熱して閉環させ、異性体を分離した後、化合物 3 を得る。

【0317】

3) 化合物 7 は、対応するエステル系化合物 6 を、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムを、エーテル系、アルコール系などの溶媒の中でステップ i で還元させて得られ；さらに、複雑な構造のエステル系化合物 6 の場合、対応するハロゲン化ヘテロアリールエステル、又はフェノール性ヒドロキシルで置換されたヘテロアリールエステルをステップ h、置換、カップリングなどの反応を通じて得られる；

【0318】

化合物 (I) は、化合物 3 と化合物 7 をステップ f で置換反応させて直接生成でき、例えば、炭酸セシウム、リン酸カリウムなどの対応する塩基性条件で、DMF、アセトニトリルなどのさまざまな溶媒の中で反応させ；又は、化合物 3 を、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基性条件で、ステップ e を通じて対応するフェノール系化合物 4 に変換させ、次に、対応する市販のハロゲン化合物とステップ g を通じて炭酸銀、炭酸セシウムなどの塩基性条件下で置換して得られる。

【0319】

本発明はまた、前記記載の方法によって製造される前記一般式 (I) 又は (II) で表される化合物を提供する。

【0320】

実施例にその製造方法が記載されていない場合、式 (I) 又は (II) で表される化合物及びその中間体産物は類似する方法又は前記方法によって製造することができる。当技術分野で既知の原料は市販で得られるか、又は当技術分野で既知の方法又は既知の方法に類似する方法によって製造することができる。

【0321】

本発明の一般式 (I) 又は (II) で表される化合物は官能基から誘導することができ、これによって体内でさらに母体化合物に転換できる誘導体が得られることが理解されたい。

【0322】

実施例にその製造方法が記載されていない場合、式 (I) 又は (II) で表される化合物及びその中間体産物は類似する方法又は前記方法によって製造することができる。当技術分野で既知の原料は市販で得られるか、又は当技術分野で既知の方法又は既知の方法に類似する方法によって製造することができる。

【0323】

本発明は更に、前記式 I で表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物又はその薬学的に許容される塩又はそのプロドラッグと薬学的に許容される補助剤を含む医薬組成物を提供する。

【0324】

本発明は更に、医薬の調製における、前記式 I で表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物又はその薬学的に許容される塩又はそのプロドラッグ、又は前記医薬組成物の使用を提供する。

【0325】

一つの実施の態様において、前記医薬は $\alpha 5 - \text{GABA}_A$ 受容体関連疾患の治療、予防、又は改善に使用される。前記 $\alpha 5 - \text{GABA}_A$ 受容体関連疾患は、例えば、認知疾患、アルツハイマー病、記憶障害、ダウン症候群、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、薬物中毒、ムズムズ脚症候群、認知障害、マルチテリア認知症、疼痛、脳卒中及び注意欠陥の一つ又は複数であり、また、例えば、疼痛である。

【0326】

一つの実施の態様において、前記医薬は、認知疾患、アルツハイマー病、記憶障害、ダウ

10

20

30

40

50

ン症候群、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、薬物中毒、ムズムズ脚症候群、認知障害、マルチテリア認知症、疼痛、脳卒中及び注意欠陥の一つ又は複数、また、例えば、疼痛の治療、予防、又は改善に使用できる。

【0327】

一つの好ましい実施の態様において、前記疼痛は神経障害性疼痛、炎症性疼痛、及び癌性疼痛の1つ又は複数である。

【0328】

一つの好ましい実施の態様において、前記疼痛は頭痛、顔の痛み、首の痛み、肩の痛み、背の痛み、胸の痛み、腹痛、背部の痛み、腰痛、下肢の痛み、筋骨格痛、血管痛、痛風、関節炎の痛み、内臓痛、感染症（例えば、AIDS及び帯状疱疹後の神経痛）による疼痛、骨の痛み、鎌状赤血球貧血、自己免疫疾患、多発性硬化症又は炎症に伴う痛み、怪我又は手術による慢性疼痛、侵害受容性疼痛、痛みを伴う糖尿病、三叉神経痛、腰部又は頸部神経根症、舌咽神経痛、自律神経反射痛、反射性交感神経性ジストロフィー、神経根剥離、癌、化学的損傷、毒素、栄養不足、ウイルス又は細菌感染症、変性性骨関節症に関連する疼痛から選択される。

【0329】

本発明は更に、前記式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物又はその薬学的に許容される塩又はそのプロドラッグ、又は前記医薬組成物の $\alpha 5 - GABA_A$ 受容体関連疾患を治療又は予防する医薬の調製における使用を提供する。ここで、前記 $\alpha 5 - GABA_A$ 受容体関連疾患は本発明に記載された通りである。

【0330】

本発明は更に、前記式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物又はその薬学的に許容される塩又はそのプロドラッグ、又は前記医薬組成物の疾患を治療又は予防する医薬の調製における使用を提供し、前記疾患は疼痛、アルツハイマー病、マルチテリア認知症、脳卒中の一つ又は複数である。ここで、前記疼痛は本発明に記載された通りである。

【0331】

本発明は更に、患者に治療有効量の前記式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩、又はそのプロドラッグ、又は前記医薬組成物を投与することを含む、 $\alpha 5 - GABA_A$ 受容体関連疾患を治療又は予防する方法を提供する。

【0332】

一つの実施の態様において、本発明の組成物、使用及び方法で、前記式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩、又はそのプロドラッグは治療有効量であってもよい。

【0333】

一つの実施の態様において、本発明の組成物、使用及び方法で、前記式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩、又はそのプロドラッグは他の医薬と併用できるしてもよい。

【0334】

本発明は更に、例えば、疼痛、アルツハイマー病、マルチテリア認知症及び脳卒中のような疾患を治療又は予防する医薬の調製における本明細書に記載の化合物又は組成物の使用を提供する。

【0335】

本発明は更に、患者に治療有効量の前記式Iで表される化合物、そのシーストランス異性体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩、又はそのプロドラッグ、又は前記医薬組成物を投

10

20

30

40

50

与することを含む、疾患を治療又は予防する方法を提供し、前記疾患は疼痛、アルツハイマー病、マルチテリア認知症及び脳卒中の一つ又は複数である。ここで、前記疼痛は本発明に記載された通りである。

【発明を実施するための形態】

【0336】

特に明記しない限り、以下の定義は、本発明を説明するために本明細書で使用される様々な用語の意味及び範囲を説明及び定義するために使用される。

【0337】

単独でも組み合わせで現れても、一般的に、用語の以下の定義はいずれも適用できる。

【0338】

本出願で使用される命名規則はChemDrawによるIUPACシステム命名によって生成される。本明細書で示された構造における炭素、酸素、硫黄又は窒素原子にある任意の未結合手は水素原子が存在することを示す。

【0339】

本発明の特定の化合物は、非対称炭素原子（光学中心）又は二重結合を有してもよい。ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体及び単独の異性体はいずれも本発明の範囲内に含まれる。

【0340】

特別に説明しない限り、用語「置換」とは指定された基又は部分が1、2、3、4、5又は6個の置換基を有してもよいことである。基が複数の置換基を有してもよく、かつ複数の可能な置換基を示した場合、前記置換基は独立に選ばれ、必ずしも同様のものとは限らない。

用語「無置換」とは指定された基が置換基を有さないことをである。

用語「任意に置換」とは指定された基が無置換のものであるか、あるいは独立に可能な置換基から選ばれる一つ又は複数の置換で置換されることである。

置換基の数が明示された場合、用語「一つ又は複数」とは一つの置換から可能な最高の数の置換で、すなわち、一つの水素からすべての水素が置換基で置換されることである。特別に明示しない限り、好ましくは1、2、3、4又は5個の置換基である。

用語「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素及びヨウ素である。

用語「シクロアルキル基」とは1個の飽和の環状炭化水素基を指し、架橋環とスピロ環を含み、好ましくは3～7個の環炭素原子を有する1個の飽和の環状炭化水素基で、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、及び下記で特別に例示された基である。

【0341】

用語「複素環」又は「ヘテロシクリル」は1～4個の炭素原子が独立してN、N(R)、S、S(O)、S(O)及びOから選択されるヘテロ原子で置換された環状炭化水素を指す。ヘテロ環は飽和又は不飽和であってもよいが、芳香族ではない。ヘテロシクリルは、また、1、2又は3個の環を含んだものであってもよく、架橋環とスピロ環の構造を含む。適切なヘテロシクリルの実施例にはアゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、2-オキソピロリジニル、ピロリニル、ピラニル、ジオキサラニル、ピペリジニル、2-オキソピペリジニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、チアゾリニル、ジチオシクロペンタジエニル、オキサチオシクロペンタジエニル、ジオキサニル、ジオキセニル、ジオキサゾリル、オキサチオゾリル、オキサゾロニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリニル、3-オキソモルホリニル、ジチアニル、トリチアニル及びオキサジニルが含まれるが、これらに限定されない。

【0342】

用語架橋環化合物とは一つ又は複数の原子（即ち、C、O、N又はS）が二つの隣接しない炭素原子又は窒素原子を連結する化合物を指す。好ましい架橋環は一個の炭素原子、2個の炭素原子、一個の窒素原子、2個の窒素原子と一個の炭素-窒素を含むが、これらに限定されない。注意すべきことは、一つの架橋は常に単環式を三環式に変更させることで

10

20

30

40

50

ある。架橋において、環上の置換基は架橋上に現れてもよい。

【0343】

スピロ環化合物とは二つの単環が1個の炭素原子を共有する多環化合物で、共有する炭素原子はスピロ原子と呼ばれる。

【0344】

用語「アリール基」は6～14個、好ましくは6～10個の炭素原子を含有し、かつ少なくとも一つの芳香環を有するか、又はそのうちの少なくとも一つの環が芳香環である、多縮合環の1価の芳香族炭素環系である。アリールの例示はフェニル、ナフチル、ビフェニル又はインダニル、及び下記で特別に例示された基である。好適なアリールはフェニルで、アリールは置換されてもよく、上記及び請求項で定義された通りである。

10

【0345】

用語「ヘテロアリール」は各環に最大7個の原子を有する安定的な単環、二環、又は三環を指し、その中で少なくとも一つは芳香族であり、且つ、少なくとも1～4個のO、N及びSから選択されるヘテロ原子を含む。当該定義の範囲内のヘテロアリールは、アクリジニル、カルバゾリル、シノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ピラゾリル、インドリル、イソインドリル、1H、3H-1-オキソイソインドリル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、チエニル、ピリドモルホリニル、ピリドピペリジニル、ピリドピロリジニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサフェニル、キノリル、イソキノリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、テトラヒドロキノリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,5-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,2,4,5-テトラジニル、テトラゾリル、キサンチル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、アゼピニル、オキサゼピニル、及びチアゾニルを含むがこれらに限定されない。特別に、ヘテロアリールは5又は6員環を有し、例えば、フリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ジアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリドモルホリニル、ピリドピペリジニル、ピリドピロリジニルである。ヘテロアリールは置換されてもよく、下記及び請求項で定義された通りである。

20

30

【0346】

式(I)又は(II)で表される化合物は薬学的に許容される酸付加塩を形成していてもよい。このような薬学的に許容される塩の例示は式(I)、又は(II)で表される化合物と生理学的に相容の無機酸又は有機酸からなる塩で、無機酸は例えば塩酸、硫酸、亜硫酸又はリン酸で、有機酸は例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸又はサリチル酸である。用語「薬学的に許容される塩」とはこのような塩を指す。酸性基、例えばCOOHを含有する式(I)、(II)又は(III)の化合物は塩基と塩を形成してもよい。このような塩の例示はアルカリ金属、アルカリ土類金属及びアンモニウム塩、例えばNa⁺、K⁺、Ca⁺及びトリメチルアンモニウム塩である。用語「薬学的に許容される塩」とはこのような塩も指す。

40

【0347】

用語「プロドラッグ」は式(I)、又は(II)で表される化合物の機能性誘導体で、当該誘導体は体内において容易に式(I)、又は(II)で表される化合物に転換する。当業者に周知の通常の技術によって選択して適切な当該誘導体を製造することができ、例えばDesign of Prodrugs、ed. H. Bundgaard、Elsevier、1985を参照する。

【0348】

本明細書におけるラセミ体、アンビスケールミック(ambiscalemic)化合物及びスケールミック(scalemic)化合物又は鏡像異性的に純粋な化合物の図式的

50

表示は、Maehr, J. Che. Ed. 1985、62:114-120から引用している。別途に説明しない限り、楔形の結合及び破線の結合でキラル中心の絶対配置を示す。本明細書に記載された化合物がオレフィン系の二重結合又はほかの幾何学的不斉中心を含有する場合、別途に定義しない限り、これらは、E、Z幾何異性体を含む。同様に、すべての互変異性形態も本発明の範囲内に含まれる。

【0349】

本発明の化合物は、当該化合物を構成する一つ又は複数の原子には、非天然の比率の原子同位体が含まれてもよく、前記同位体は同様の原子数を有するが、その原子質量又は質量数が自然界で優勢に存在する原子質量又は質量数と異なる。例えば、重水素 (^2H)、三重水素 (^3H)、ヨウ素-125 (^{125}I) 又はC-14 (^{14}C) のような放射性同位体で化合物を標識することができる。本発明の化合物のすべての同位体の構成の変換は、放射性の有無を問わず、いずれも本発明の範囲内に含まれる。同位体バリエーションはある治療の利点を向上させる可能性があり、例えば重水素化は体内半減期を増加させるか、必要な投与量を減少させることができ、あるいは生物サンプルの特徴付けとして有用な標準品化合物を提供することができる。当業者に周知の通常の技術、又は本明細書の経路及び実施例に記載の類似する方法により、適切な同位体がエンリッチされた試薬及び／又は中間体を使用し、限られた実験で、一般式Iにおける同位体がエンリッチされた化合物を製造することができる。

10

【0350】

上記のように、本発明の新しい化合物及びその薬学的に許容される塩及びプロドラッグは、重要な薬理学的特性を有し、 $\alpha 5 \text{ GABA}_A$ 受容体逆アゴニストである。したがって、本発明の化合物は、 $\alpha 5$ サブユニットを含む GABA_A 受容体リガンドによって媒介される疾患を治療又は予防するために、単独で又は他の薬剤と組み合わせて使用することができる。これらの疾患には、疼痛、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、脳卒中が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0351】

したがって、本発明はまた医薬組成物に関し、当該医薬組成物は上記に定義された化合物と、薬学的に許容される担体及び／又は補助剤を含む。

【0352】

同様に、本発明はまた、 $\alpha 5 \text{ GABA}_A$ 受容体関連疾患を治療又は予防するための、特に疼痛、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症及び脳卒中を治療又は予防するための医薬の調製における前記化合物を含む。

30

【0353】

疼痛を治療又は予防することが好ましい。

【0354】

神経障害性疼痛、炎症性疼痛、及び癌性疼痛を治療又は予防することが特に好ましい。

【0355】

本明細書で用いられるように、「癌性疼痛」とは、悪性腫瘍の発展過程に現れる疼痛で、癌性疼痛の発生は、癌の発展によって直接生じる疼痛、癌治療後生じる疼痛及び癌患者の併発する疼痛性疾患という三種の機序があると思われる。

40

【0356】

本明細書で用いられるように、「神経病理性疼痛」は神経系の原発性損傷及び機能障害による疼痛である。

【0357】

本明細書で用いられるように、「炎症性疼痛」は局所急性炎症又は慢性炎症の神経に対する刺激による疼痛である。

【0358】

本明細書で用いられるように、「治療」は、予防性投与も含み、一旦前記病症が生じると、前記病症を緩和又は解消する。

【0359】

50

本明細書で用いられるように、「患者」は、任意の温血動物と定義されており、例えば、マウス、モルモット、イヌ、ウマやヒトが挙げられるが、これらに限定されず、前記患者は、ヒトが最も好ましい。

【0360】

本明細書で用いられるように、「急性疼痛」は、皮膚、身体構造や内臓の損傷及び／又は疾患による有害な刺激で生じる疼痛、あるいは実際に組織損傷が生じない筋肉や内臓の機能異常による疼痛と定義されている。

【0361】

本明細書で用いられるように、「慢性疼痛」は、急性疾患の通常の経過又は損傷の治癒の合理的な時間を超えるもの、あるいは継続的な疼痛を起こす慢性の病理過程に関わるもの、あるいは疼痛が一定の間隔で数ヶ月か数年再発し、治癒したはずの時又は通常の治療過程を超えた後、まだ存在する疼痛と定義されている。疼痛の経過時間の長さは、疼痛の性質と疼痛に関連する治療過程によるもので、疼痛が通常の治療過程を超えると、疼痛は慢性のものである。

【0362】

本発明で開示された薬物は、有効に以上のように定義された慢性疼痛を治療することができ、かつ本発明に開示された薬物は、痛覚過敏、異常疼痛、痛覚増加や疼痛記憶増加を含む他の病症に伴う異痛を治療することができるため、この発明はその疼痛の治療を改善する。

【0363】

本明細書で用いられるように、「頭痛」は、原発性頭痛と続発性頭痛に分けられ、原発性頭痛は、緊張型頭痛、片頭痛や群発頭痛を含むが、続発性頭痛は他の疾患によるものである。頭面部の疼痛に敏感な組織が病変し、あるいは刺激を受けた時、各種の頭痛が生じ、これらの疼痛に敏感な組織は、頭皮、面部、口腔や咽喉などに分布し、主に頭部の筋肉又は血管であるため、大量の神経線維を含有し、疼痛に比較的に敏感なので、これらの組織が侵害されると、頭痛が生じる。

【0364】

本明細書で用いられるように、「面部痛」は、三叉神経痛、非定型顔面痛、顔面神経麻痺や顔面痙攣を含むが、これらに限定されない。

【0365】

本明細書で用いられるように、「三叉神経痛」は、独特な慢性痛性疾患で、疼痛性チックとも呼ばれ、三叉神経が分布する区域で短時間で、発作的で、再発する電撃のような激しい疼痛で、同側の顔面痙攣が伴うこともある。三叉神経痛は、原発性と続発性の二種類に分かれ、原発性三叉神経痛とは、臨床で神経系の所見がなく、検査で器質性病変がないもので、続発性三叉神経痛とは、臨床で神経系の所見が見られ、検査で器質性病変があるもので、例えば腫瘍や炎症などが挙げられる。

【0366】

本明細書で用いられるように、「非定型顔面痛」とは、複数の病因による疼痛を指す。持続的な焼灼痛が見られ、間欠性ではなく、特定の動作や触発刺激と関係なく、疼痛は大体両側で、よく三叉神経の分布範囲を超え、ひいては頸部皮膚まで影響する。病因は、鼻洞炎、悪性腫瘍、顎や頭蓋底の感染などの原因が三叉神経を刺激又は損傷することによって疼痛が生じる。

【0367】

本明細書で用いられるように、「頸痛、背痛、肩痛」とは、急・慢性筋挫傷や骨関節の変性や外傷などによる疼痛を指す。首、肩及び上肢の疼痛を引き起こす通常の疾患は、頸肩筋筋膜炎、項靱帯炎、頸椎症、肩関節周囲炎、胸郭出口症候群、上腕骨外側上顆炎などがあり、また自己免疫疾患による疼痛はよく関節リウマチ、強直性脊椎炎やリウマチ性関節炎などの疾患で見られ、他の頸痛、背痛、肩痛の原因となる疾患は、さらに、頸部・肩部の腫瘍、神経炎、動・静脈の疾患や各種の感染、及び胸・腹腔臓器の病変による関連痛などがある。

10

20

30

40

50

【0368】

本明細書で用いられるように、「胸・腹及び背部痛」とは、胸・腹部の内臓、胸・腹壁組織の疾患による疼痛を指す。

【0369】

本明細書で用いられるように、「腰・下肢痛」とは、下背、腰仙、仙腸、骨盤、臀部及び下肢の疼痛を指す。

【0370】

本明細書で用いられるように、「筋肉・骨格痛」は、筋筋膜痛、創傷による疼痛や慢性局所疼痛症候群を含むが、これらに限定されない。

【0371】

本明細書で用いられるように、「有痛性糖尿病」とは、糖尿病と併発する神経障害による疼痛を指すが、糖尿病における神経障害は少なくとも一部が血流減少と高血糖によるものである。

【0372】

本明細書で用いられるように、「内臓痛」は、過敏性腸症候群（IBS）、慢性疲労症候群（CFS）、炎症性腸疾患（IBD）や間質性膀胱炎が伴うか伴わない疼痛を含むが、これらに限定されない。

【0373】

本明細書で用いられるように、「血管痛」は、以下の一種又は複数種の要素による疼痛である。第一は、組織の不適な灌注。一時又は連続の局所虚血を引き起こすが、例えば運動時肢体の筋肉に局所虚血が生じる。第二は、遅発性変化。例えば、皮膚又は腹部の内臓に潰瘍又は壊疽が生じる。第三は、大血管径の突然又は加速の変化。例えば、動脈瘤に変化が生じる。第四、主動脈の破裂。その結果、血液が流出し、腹膜又は胸膜の壁層における侵害受容線維を刺激する。第五は、動脈における注射が動脈内皮を刺激することによる激しい痙攣。第六は、静脈還流の損害。その結果、筋区画の迅速な拡張によって大量の水腫が生じる（Bonicaら、The Management of Pain、第一巻（第二版）、Philadelphia；Lea & Febiger、1990）。

【0374】

本明細書で用いられるように、「自律神経反射性疼痛」とは、「反射性交感神経性萎縮症」による疼痛を指す。反射性交感神経性萎縮症とは、生体が急・慢性損傷を受けた後、激しい自発の疼痛があり、触覚と痛覚が過敏になる。

【0375】

本明細書で用いられるように、「術後疼痛」とは、身体の疾患そのもの及び手術による組織損傷に対する一種の複雑な生理反応を指し、心理と行為上の不愉快な経験として現れる。

【0376】

本明細書で用いられるように、「関節炎性疼痛」は、骨関節炎、関節リウマチ、関節強直性脊椎炎、乾癬性関節症、痛風、偽痛風、伝染性関節炎、腱炎、滑液包炎、骨損傷や関節軟部組織炎症などの疾患による疼痛を含むが、これらに限定されない。

【0377】

本明細書で用いられるように、「带状疱疹後神経痛」とは、带状疱疹の皮疹が癒合した後、元の皮疹区の皮下に長期間に存在する激しい疼痛を指す。

【0378】

本明細書で用いられるように、「侵害感受性疼痛」は、侵害受容器への刺激によって伝達した組織の損害過程による疼痛、あるいは侵害受容器の延長した興奮による疼痛である。

【0379】

当技術分野の常識に違反しないことに基づいて、上記の好ましい条件は、任意に組み合わせて、本発明の各好ましい実施例を得ることができる。

【0380】

本発明で使用される試薬及び原料はすべて市販されている。

【0381】

10

20

30

40

50

本発明の積極的な進歩効果は、本発明におけるトリアゾロピリダジン系誘導体が、 α 5-GABA A に対して良好な逆アゴニスト活性、熱力学的溶解性、バイオアベイラビリティ及び薬物動態学的特性を有していることにある。

【実施例】

【0382】

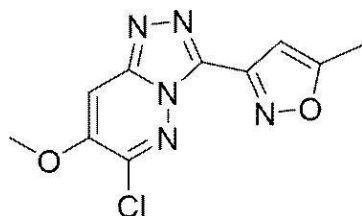
実施例と調製方法

中間体 1

3-(6-クロロ-7-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール

【0383】

【化88】



【0384】

3,6-ジクロロ-4-メトキシピリダジン(9.9 g、55.6 mmol)、5-メチルイソキサゾール-3-カルボン酸ヒドラジド(7.8 g、55.6 mmol)を順次に50 mLのn-ブタノールに加え、アルゴンガス保護下で4時間加熱して還流させ、溶媒を蒸発して乾燥させ、固体をジクロロメタンでスラリー化させ、不溶性物質を濾過し、有機相を濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィーで精製して、500 mgの白色の表題の化合物固体を得、収率は3%であった。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.07 (s, 3H). LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 266$.

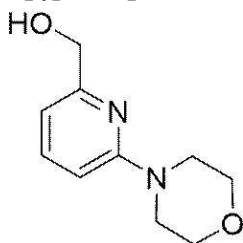
【0385】

中間体 2

(6-モルホリノピリジン-2-イル)メタノール

【0386】

【化89】



【0387】

(6-フルオロピリジン-2-イル)メタノール(150 mg、1.2 mmol)、モルホリン(1 mL、12 mmol)を混合し、反応混合物を密閉チューブ内で160°Cで6時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィーで分離して、表題の化合物220 mgを得、収率は94%であり、外観は淡黄色の固体であった。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 195$.

【0388】

中間体 3

(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-2-イル)メタノール

【0389】

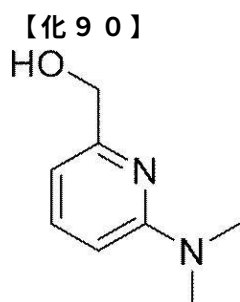
10

20

30

40

50



【0 3 9 0】

(6-フルオロピリジン-2-イル)メタノール(150mg、1.2mmol)とジメチルアミンテトラヒドロフラン溶液(2M、3mL、6mmol)を混合し、反応混合物を密閉チューブ内で90℃で16時間攪拌した。混合物を減圧濃縮して、原料(6-フルオロピリジン-2-イル)メタノールを含む粗生成物である表題の化合物180mgを得、外観は淡黄色のオイル状であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 153$ 。

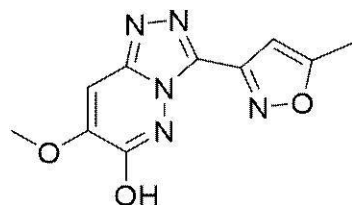
【0 3 9 1】

中間体 4

7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-オール

【0 3 9 2】

【化 9 1】



【0 3 9 3】

3-(6-クロロ-7-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール(380mg、1.43mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、10%の水酸化カリウム水溶液(5mL)を加え、室温で3日間攪拌した。1Nの塩酸でpHを2に調節し、析出した固体を濾過し、乾燥させて、表題の化合物310mgを得、収率は87.6%であり、外観は淡黄色の固体であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 248$ 。

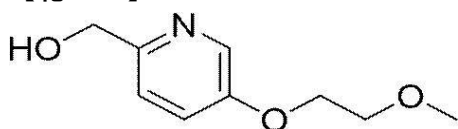
【0 3 9 4】

中間体 5

(5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)メタノール

【0 3 9 5】

【化 9 2】



【0 3 9 6】

ステップ1) 5-(2-メトキシエトキシ)ピコリン酸メチルの調製

【0 3 9 7】

5-ヒドロキシピコリン酸メチル(2.5g、16.3mmol)、1-ブロモ-2-メトキシエタン(2.7g、19.6mmol)と炭酸セシウム(8.0g、24.5mmol)を順次にDMF(30mL)に加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、ジクロロメタンで3回抽出し、有機相を合わせ、水で3回洗浄し、飽和

食塩水で1回洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮して、5-(2-メトキシエトキシ)ピコリン酸メチルを3.4 g得、収率は99%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 212$

【0398】

ステップ2) (5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)メタノールの調製

【0399】

5-(2-メトキシエトキシ)ピコリン酸メチル(3.4 g、16.1 mmol)をTHF(80 mL)とMeOH(20 mL)の混合溶媒に溶解させ、バッチでNaBH₄(1.2 g、32.2 mmol)を加えた後、反応混合物を室温で16時間攪拌した。氷水でクエンチングさせた後、ジクロロメタンで3回抽出し、有機相を合わせ、水で1回洗浄し、飽和食塩水で1回洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮して、表題の化合物の粗成生物2.31 gを得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 184$

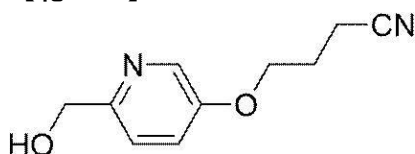
【0400】

中間体6

4-((6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)ブチロニトリル

【0401】

【化93】



【0402】

実験操作は中間体5と同じであり、5-ヒドロキシピコリン酸メチル(150 mg、1 mmol)、4-ブromoブチロニトリル(178 mg、1.2 mmol)と炭酸カリウム(207 mg、1.5 mmol)を順次にDMF(2 mL)で加え、2つのステップの反応により表題の化合物95 mgを得、2つのステップの収率は49%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 193$ 。

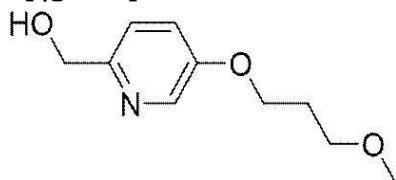
【0403】

中間体7

(5-(3-メトキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)メタノール

【0404】

【化94】



【0405】

実験操作は中間体5と同じであり、5-ヒドロキシピコリン酸メチル(150 mg、1 mmol)、1-ブromo-3-メトキシプロパン(184 mg、1.2 mmol)と炭酸セシウム(489 mg、1.5 mmol)を順次にDMF(2 mL)に加え、2つのステップの反応により表題の化合物100 mgを得、2つのステップの収率は51%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 198$ 。

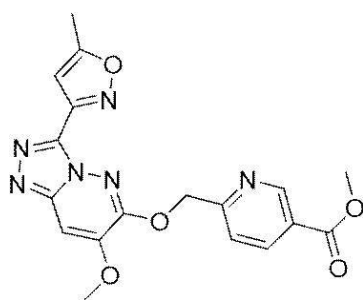
【0406】

中間体8

6-(((7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル))-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)ニコチン酸メチル

【0407】

【化 9 5】



10

【0 4 0 8】

6-クロロ-7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン(240mg、0.9mmol)、6-(ヒドロキシメチル)ニコチン酸メチル(150mg、0.9mmol)と炭酸セシウム(585mg、1.8mmol)を順次に10mLのアセトニトリルに加え、次に50℃に加熱して、2時間攪拌した。珪藻土で炭酸セシウム固体を濾過し、有機相を濃縮した。残留物を分取TLC(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で精製して、白色の固体である表題の化合物300mgを得、収率は84%であり、外観は白色の固体であった。LC-MS: m/z [M+H]⁺=397。

【0 4 0 9】

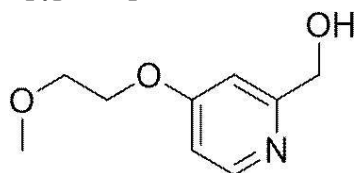
20

中間体 9

(4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)メタノール

【0 4 1 0】

【化 9 6】



【0 4 1 1】

30

実験操作は中間体 5 を参照し、4-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸メチル(150mg、0.98mmol)、1-ブロモ-2-メトキシエタン(180mg、1.29mmol)から出発して、表題の化合物47mgを得、2つのステップの収率は26.5%であった。LC-MS: m/z [M+H]⁺=184。

【0 4 1 2】

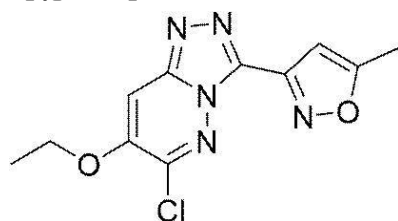
中間体 10

3-(6-クロロ-7-エトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール(3-(6-chloro-7-ethoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)-5-methylisoxazole)

40

【0 4 1 3】

【化 9 7】



【0 4 1 4】

50

3, 6-ジクロロ-4-エトキシ-ピリダジン (2 g、10.4 mmol、合成は *Pharmaceutical Bulletin*, 1958, vol. 6, p. 641 を参照)、5-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸ヒドラジド (1.47 g、10.4 mmol) を順次に 50 mL の *n*-ブタノールに加え、合成ステップは中間体 1 と同じであって、白色の固体である表題の化合物 110 mg を得、収率は 4 % であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 280$ 。

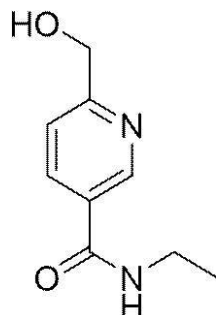
【0415】

中間体 11

N-エチル-6-ヒドロキシメチル-ニコチンアミド

【0416】

【化98】



10

20

【0417】

6-ヒドロキシメチル-ニコチン酸メチル (10 g、60 mmol) を 150 mL の 35 % のエチルアミンエタノール溶液に溶解させ、チューブを密封し、一晚加熱して還流させた。溶媒を蒸発して乾燥させて、表題の化合物の粗生成物 12 g を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 181$ 。

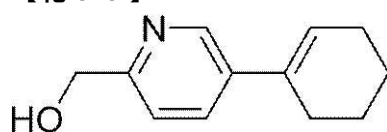
【0418】

中間体 12

(5-(シクロヘキセン-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノール

【0419】

【化99】



30

【0420】

5-(ブromo-ピリジン-2-イル)-メタノール (350 mg、1.9 mmol)、シクロヘキセン-1-ボロン酸ピナコールエステル (350 mg、1.9 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムクロリド、炭酸セシウム触媒量を 10 mL のジオキサランに溶解させ、100 °C に加熱しながら一晚置いた。濾過し、濾液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/酢酸エチル = 1/2) で精製して、黄色の固体である表題の化合物 200 mg を得、収率は 55 % であり、外観は黄色の液体であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 190$ 。

40

【0421】

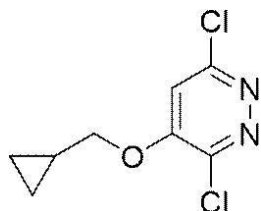
中間体 13

3, 6-ジクロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)-ピリダジン

【0422】

50

【化100】



【0423】

シクロプロピルメタノール（400mg、5.5mmol）を20mlの無水テトラヒドロフランに溶解させ、0℃に冷却させ、水素化ナトリウム（250mg、5.5mmol）を加え、10分間攪拌し、次に3,4,6-トリクロロピリダジン（1g、5.5mmol）を加え、室温に昇温させて1時間攪拌した。一滴の水を加えて反応をクエンチングさせた。濃縮し、20mlの水を加えて固体を溶解させ、20mlのジクロロメタンで2回抽出し、乾燥（無水硫酸ナトリウム）させ、蒸発させて、白色の固体である表題の化合物1.2gを得、収率は100%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 219$ 。

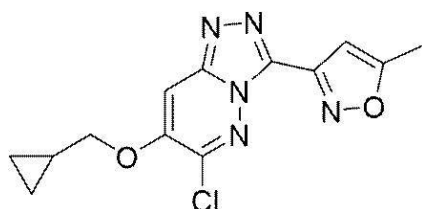
【0424】

中間体14

6-クロロ-7-シクロプロピルメトキシ-3-(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン

【0425】

【化101】



【0426】

3,6-ジクロロ-4-シクロプロピルメトキシピリダジン（1.2g、5.4mmol）、5-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸ヒドラジド（770mg、5.4mmol）を順次に50mlのn-ブタノールに加え、合成ステップは中間体1と同じであって、白色の固体である表題の化合物100mgを得、収率は10%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 306$ 。

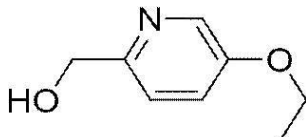
【0427】

中間体15

(5-エトキシ-ピリジン-2-イル)-メタノール

【0428】

【化102】



【0429】

5-エトキシ-ピリジン-2-カルボン酸メチル（4g、10mmol）を100mlの無水テトラヒドロフランに溶解させ、完全に溶解するまで攪拌し、0℃に冷却させ、水素化アルミニウムリチウム（380mg、11mmol）を加え、15分間攪拌した後、400mgの水素化アルミニウムリチウムを追加的に加え、10分間攪拌した。次に、順次に水0.8ml、15%の水酸化ナトリウム溶液1.5ml、水2.5mlを加え、濾過し、濾液を乾燥（無水硫酸ナトリウム）させ、濃縮し、残留物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＝３０／１)で精製して、黄色の表題の化合物液体８５０mgを得、収率は５６％であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 154$ 。

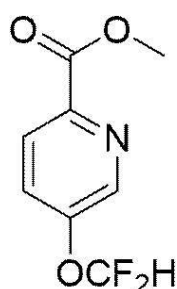
【０４３０】

中間体１６

５－（ジフルオロメトキシ）ピコリン酸メチル

【０４３１】

【化１０３】



10

【０４３２】

５－ヒドロキシーピリジン－２－カルボン酸メチル（１g、６．５４mmol）、２－クロロ－２，２－ジフルオロ酢酸ナトリウム（２g、１３．０８mmol）と炭酸カリウム（１．１g、７．８４mmol）を２７mLの（N，N－ジメチルホルムアミド／水＝８：１）に溶解させ、アルゴンガス保護下で、１００℃で２時間攪拌し、クエンチングさせた後、１００mLの酢酸エチルで２回抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して表題の化合物８００mgを得、収率は６０％であり、外観は白色の固体であった。LCMS: m/z $[M+H]^+ = 204$ 。

20

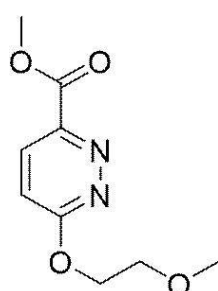
【０４３３】

中間体１７

６－（２－メトキシーエトキシ）ピリダジン－３－カルボン酸メチル

【０４３４】

【化１０４】



30

【０４３５】

６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（５００mg、３．２mmol）、２－ブromoエチルメチルエーテル（５４１mg、３．９mmol）と炭酸銀（１．７８g、６．５mmol）を順次に５mLのトルエンに加え、次にチューブを密閉して１００℃に加熱し、一晚攪拌した。濾過し、濾液を濃縮した。残留物を分取TLC（ジクロロメタン／メタノール＝３０／１）で精製して、無色のオイル状である表題の化合物９０mgを得、収率は１３％であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 213$ 。

40

【０４３６】

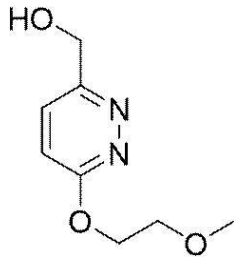
中間体１８

【６－（２－メトキシーエトキシ）－ピリダジン－３－イル】－メタノール

【０４３７】

50

【化105】



【0438】

6-(2-メトキシエトキシ)ピリダジン-3-カルボン酸メチル(90mg、0.42mmol)を10mlの無水テトラヒドロフランに溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(32mg、0.84mmol)を加え、1時間攪拌した。1mlのメタノールを加えてクエンチングさせ、濃縮し、残留物を分取TLC(ジクロロメタン/メタノール=30/1)で精製して、黄色のオイル状物である表題の化合物40mgを得、収率は52%であった。LC-MS: m/z [M+H]⁺=185。

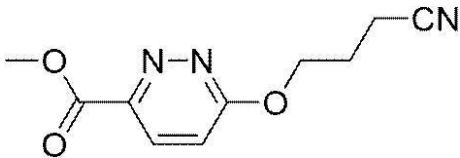
【0439】

中間体19

6-(3-シアノプロポキシ)ピリダジン-3-カルボン酸メチル

【0440】

【化106】



【0441】

6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル(1g、6.4mmol)と4-ブロモブチロニトリル(1.5g、11.7mmol)を50mlのトルエンに溶解させ、炭酸銀(3.6mmol、13.0mmol)を加え、100℃に加熱し、5時間攪拌した。反応溶液を冷却させ、濾過し、反応溶液を濃縮し、残留物を分取TLC(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で精製して、オイル状である標的の化合物100mgを得、収率は7%であり、外観は黄色のオイル状物であった。

【0442】

LC-MS: m/z [M+H]⁺=222。

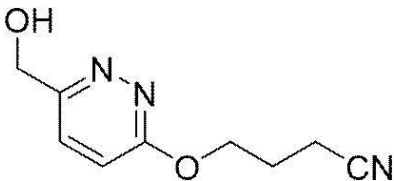
【0443】

中間体20

4-((6-(ヒドロキシメチル)ピリダジン-3-イル)オキシ)ブチロニトリル

【0444】

【化107】



【0445】

6-(3-シアノプロポキシ)ピリダジン-3-カルボン酸メチル(100mg、0.45mmol)を5mlの無水テトラヒドロフランに溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(34mg、0.90mmol)を加え、1時間攪拌した。1mlのメタノールを加えてクエ

10

20

30

40

50

ンチングさせ、有機相を濃縮した。残留物を分取TLC（ジクロロメタン／メタノール＝20／1）で精製して、黄色のオイル状物である表題の化合物20mgを得、収率は23%であった。LC-MS： m/z $[M+H]^+ = 194$ 。

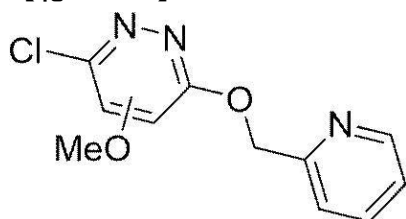
【0446】

中間体21

3-クロロ-4-メトキシ-6-（ピリジン-2-メトキシ）ピリダジンと異性体

【0447】

【化108】



10

【0448】

ピリジン-2-メタノール（13.7g、83.75mmol）をテトラヒドロフラン（250mL）に加え、水素化ナトリウム（5.1g、125.6mmol、鉱油で60%）を加え、室温で30分間反応させ、次に0℃に冷却させ、3,6-ジクロロ-4-メトキシピリダジン（15g、83.75mmol）を加え、40℃で2時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝50／1）で分離して3-クロロ-4-メトキシ-6-（ピリジン-2-メトキシ）ピリダジンと異性体6-クロロ-4-メトキシ-3-（ピリジン-2-メトキシ）ピリダジンの混合物（11g、52%）を得、更に精製することなく次のステップの反応に使用した。 ^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3$ ）：8.64–8.62（m, 1H），7.73–7.69（m, 1H），7.51–7.47（m, 1H），7.28–7.22（m, 1H），6.80（s, 1H），5.67（s, 2H），3.95（s, 3H）。

20

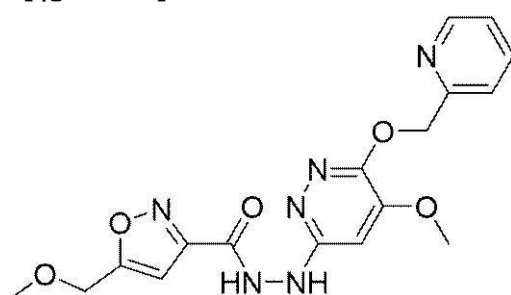
【0449】

中間体22

N-（5-メトキシ-6-（2-ピリジル-メトキシ）ピリダジン-3-イル）-5-（メトキシメチル）イソキサゾール-3-カルボキシルヒドラジド

【0450】

【化109】



40

【0451】

3-クロロ-4-メトキシ-6-（ピリジン-2-メトキシ）ピリダジンと6-クロロ-4-メトキシ-3-（ピリジン-2-メトキシ）ピリダジンの混合物（600mg、23.84mmol）、5-（メトキシメチル）イソキサゾール-3-カルボキシルヒドラジド（605mg、35.76mmol、合成はCN106854207Aを参照）とp-トルエンスルホン酸一水和物（453mg、23.84mmol）をジオキサン（100mL）に加え、120℃で3時間反応させた。反応溶液をジクロロメタンとメタノール（

50

10 / 1) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンとメタノール (10 / 1) で抽出し、有機相を合わせ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール = 10 / 1) で分離して N - (5 - メトキシ - 6 - (2 - ビリジル - メトキシ) ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (メトキシメチル) イソキサゾール - 3 - カルボキシルヒドラジド (120 mg、13%) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 433$ 。

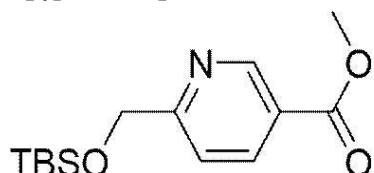
【0452】

中間体 23

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

【0453】

【化110】



【0454】

6 - (ヒドロキシメチル) ニコチン酸 (5.98 g、38.8 mmol) をジクロロメタン (200 ml) に溶解させ、それぞれイミダゾール (2.9 g、42.7 mmol) と tert-ブチルジメチルシリルクロリド (6.44 g、42.7 mmol) を加え、添加完了後、室温で3時間反応させた。反応溶液を濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、有機相を水 (50 ml × 3回) で洗浄し、更に飽和塩化アンモニウム溶液 (50 ml) で1回洗浄し、次に飽和食塩水 (50 ml × 1回) で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮して、表題の化合物 2 g を得、収率は18.9%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 282$ 。

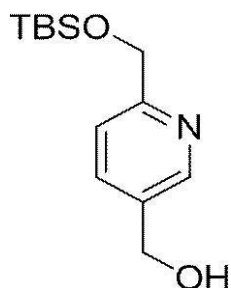
【0455】

中間体 24

(6 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ピリジン - 3 - イル) メタノール

【0456】

【化111】



【0457】

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 (1.28 g、4.5 mmol) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム (684 mg、22 mmol) を加え、室温で3時間反応させ、反応溶液をクエンチングさせ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、表題の化合物 325 mg を得、収率は28.6%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 254.2$ 。

【0458】

中間体 25

2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 5 - (メトキシメチル) ピリジン

【0459】

10

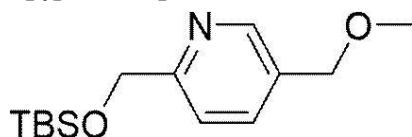
20

30

40

50

【化 1 1 2】



【0 4 6 0】

(6-(tert-butyldimethylsilylmethyl)oxymethyl)pyridine-3-yl)メタノール(270mg、1.06mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)に加え、アルゴンガス保護下で、水素化ナトリウム(51mg、1.28mmol)を加え、0℃で10分間攪拌し、ヨードメタン(150mg、1.06mmol)を加え、添加完了後、室温で3時間反応させ、反応溶液に水を加えてクエンチングさせ、ジクロロメタン(20ml×3回)で抽出し、有機相を合わせた後、飽和食塩水(15ml×1回)で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮して、表題の化合物300mgを得、収率は87%であった。LC-MS: m/z [M+H]⁺=268。

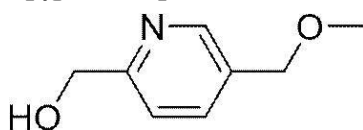
【0 4 6 1】

中間体 2 6

(5-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)メタノール

【0 4 6 2】

【化 1 1 3】



【0 4 6 3】

2-(tert-butyldimethylsilylmethyl)oxymethyl)-5-(methoxymethyl)pyridine(300mg、1.12mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、テトラブチルアンモニウムフルオリド(783mg、3.36mmol)を加え、室温で3時間反応させ、反応溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、表題の化合物30mgを得、収率は17%であった。LC-MS: m/z [M+H]⁺=154。

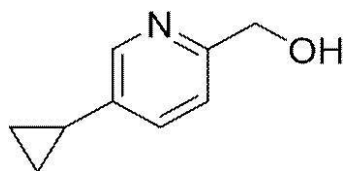
【0 4 6 4】

中間体 2 7

5-シクロプロピル-2-ピリジンメタノール

【0 4 6 5】

【化 1 1 4】



【0 4 6 6】

5-ブromo-2-ピリジンメタノール(1.0g、5.32mmol)、シクロプロピルボロン酸(1.37g、15.96mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(612mg、0.53mmol)と炭酸カリウム(2.2g、15.96mmol)をジオキサン(15ml)に加え、窒素ガス保護下で120℃で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=50/1)で精製して、オイル状物である表題の化合物(400mg、50%)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺=150。

【0 4 6 7】

中間体 2 8

10

20

30

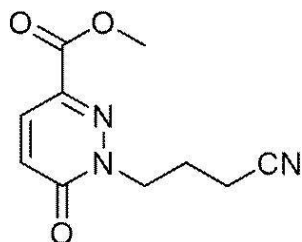
40

50

1-(3-シアノプロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル

【0468】

【化115】



10

【0469】

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 g、6.49 mmol)、4-ブロモブチロニトリル (960 mg、6.49 mmol) と炭酸セシウム (4.2 g、13 mmol) を順次に 50 ml のアセトニトリルに加え、次に 50℃ で 2 時間攪拌した。クエンチングさせた後、濾過し、濃縮した。残留物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 = 20/1) で精製して、白色の表題の化合物固体 1 g を得、収率は 69% であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 222$ 。

【0470】

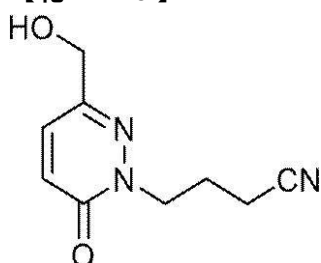
中間体 29

20

4-(3-(ヒドロキシメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)ブチロニトリル

【0471】

【化116】



30

【0472】

1-(3-シアノプロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル (400 mg、1.8 mmol) を 5 ml の無水テトラヒドロフランに溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム (102 mg、2.7 mmol) を加え、1 時間攪拌した。1 ml のメタノールを加えてクエンチングさせ、濃縮し、残留物を分取 TLC (ジクロロメタン/メタノール = 20/1) で精製して、黄色のオイル状物である表題の化合物 90 mg を得、収率は 26% であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 194$ 。

【0473】

40

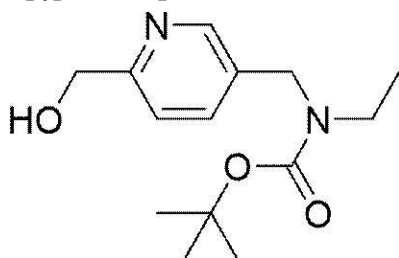
中間体 30

((6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル

【0474】

50

【化 1 1 7】



【0 4 7 5】

(5-(エチルアミノ)メチル)ピリジン-2-イル)メタノール(800mg、粗生成物、5mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.5ml、6mmol)とトリエチルアミン(2ml、10mmol)を順次に50mlのジクロロメタンに加え、次に、室温で2時間攪拌した。50mlの水と50mlの塩化アンモニウム水溶液を加え、50mlのジクロロメタンで2回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物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=40/1)で精製して、黄色の表題の化合物液体120mgを得、収率は9%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+=267$ 。

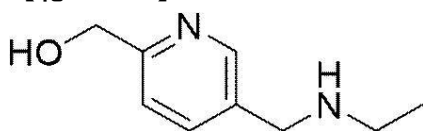
【0 4 7 6】

中間体 3 1

(5-(エチルアミノ)メチル)ピリジン-2-イル)メタノール

【0 4 7 7】

【化 1 1 8】



【0 4 7 8】

N-エチル-6-(ヒドロキシメチル)ニコチンアミド(900mg、5mmol)を20mlのボラントetraヒドロフラン溶液に溶解させ、密封し、70℃に加熱しながら一晩置いた。1Mの塩酸10mlを加えてクエンチングさせ、溶媒を濃縮して、黄色の液体である表題の化合物の粗成生物800mgを得、収率は100%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+=167$ 。

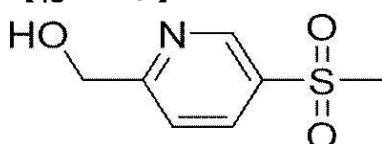
【0 4 7 9】

中間体 3 2

(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)メタノール

【0 4 8 0】

【化 1 1 9】



【0 4 8 1】

一口フラスコに5-(メチルスルホニル)ピコリン酸メチル(100mg、0.46mmol)とテトラヒドロフラン(20mL)を加え、次に、水素化ホウ素ナトリウム(50mg、1.4mmol)を加え、外部温度を50℃に加熱して1時間反応させた。0.5mLの水を加えて過剰の水素化ホウ素ナトリウムをクエンチングさせ、濃縮し、残留物を分取TLCで精製し、展開溶媒はジクロロメタン/メタノール=20/1であり、表題の化合物35mgを得、収率は40.2%であり、外観は黄色の固体であった。LC-MS

: m/z $[M+H]^+ = 188$ 。

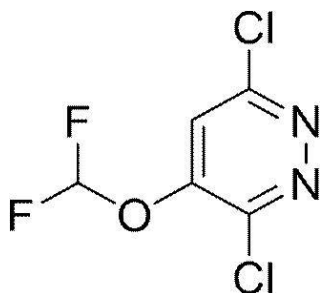
【0482】

中間体 33

3,6-ジクロロ-4-(ジフルオロメトキシ)ピリダジン

【0483】

【化120】



10

【0484】

3,6-ジクロロ-4-ヒドロキシピリダジン (1.55 g、9.5 mmol)、炭酸カリウム (1.54 g、11.2 mmol)、2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (2.88 g、18.9 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (40 ml) と水 (5 ml) に加え、100℃の油浴で3時間攪拌した。反応系に水を加え、次に、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、次に飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。得られたものをカラムクロマトグラフィーで分離して、表題の化合物 0.83 g を得、収率は 40.8% であり、淡黄色の液体であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 215$ 。

20

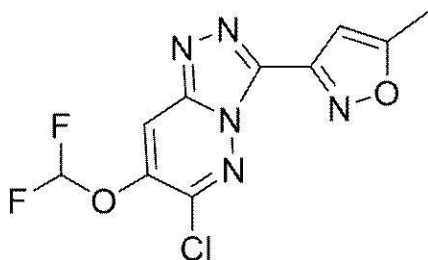
【0485】

中間体 34

3-(6-クロロ-7-(ジフルオロメトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール

【0486】

【化121】



30

【0487】

3,6-ジクロロ-4-(ジフルオロメトキシ)ピリダジン (0.82 g、3.8 mmol) と 5-メチルイソキサゾール-3-カルボキシヒドライド (0.54 g、3.8 mmol) を n-ブタノール (20 ml) に加え、アルゴンガスで保護し、120℃の油浴で3時間攪拌した。反応系の不溶性物質を濾過して除去し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離した。得られたものを分取 TLC で更に精製して、表題の化合物 124 mg を得、収率は 10.7% であり、黄色の固体であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 302$ 。

40

【0488】

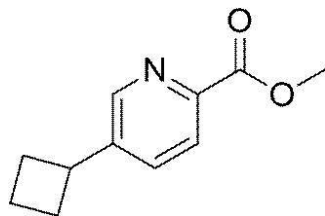
中間体 35

5-シクロブチルピコリン酸メチル

【0489】

50

【化 1 2 2】



【0 4 9 0】

無水・無酸素の条件下で、マグネシウム粉末（1.154 g、48 mmol）を三口フラスコに加え、THF（2 mL）を加えた。40℃の条件下で、開始剤であるイソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体溶液（テトラヒドロフランに溶解させ、1.3 M、0.96 mL、0.74 mmol）を加えた。原料ブロモシクロブタン（5.0 g、37 mmol）をテトラヒドロフラン（30 mL）に溶解させ、徐々に反応溶液に加えた。40℃の条件下で2時間反応させた。0℃の条件下で、塩化亜鉛（5.54 g、40.7 mmol）を加え、室温で2時間反応させた。反応溶液に、原料5-ブロモピコリン酸メチル（3.98 g、18.5 mmol）、ヨウ化第一銅（351.5 g、1.85 mmol）と[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウムクロリド（1.35 g、1.85 mmol）を加えた。次に、窒素ガスで保護し、80℃の条件下で一晩反応させた。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液（100 mL）を加え、次に、酢酸エチルで3回抽出し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、分取液相で精製して黄色の表題の化合物固体（1.04 g、14.7%）を得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）：8.56（s, 1H），8.08（d, J = 8.0 Hz, 1H），7.69（dd, J = 8.0 Hz, 2.4 Hz, 1H），4.00（s, 3H），3.66–3.62（m, 1H），2.46–2.39（m, 2H），2.22–2.10（m, 3H），1.96–1.92（m, 1H）。

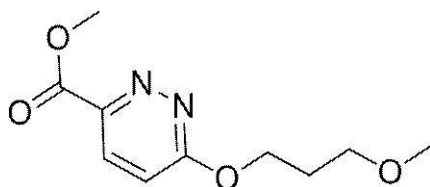
【0 4 9 1】

中間体 3 6

6-（3-メトキシプロポキシ）ピリダジン-3-カルボン酸メチル

【0 4 9 2】

【化 1 2 3】



【0 4 9 3】

6-クロロピリダジン-3-カルボン酸メチル（2 g、11.63 mmol）、3-メトキシプロパノール（1.25 g、14 mmol）と炭酸セシウム（11.34 g、34.89 mmol）を100 mLのアセトニトリルに溶解させ、アルゴンガスで保護し、室温で一晩攪拌した。濾過し、濾液を100 mLの酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、無色のオイル状物である表題の化合物0.5 gを得、収率は19%であった。LC-MS：
m/z [M+H]⁺ = 227。

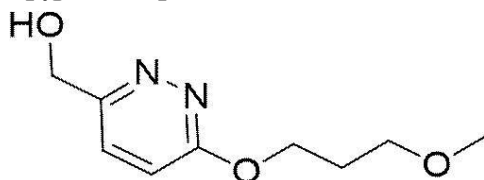
【0 4 9 4】

中間体 3 7

（6-（3-メトキシプロポキシ）ピリダジン-3-イル）メタノール

【0 4 9 5】

【化 1 2 4】



【 0 4 9 6】

6-(3-メトキシプロポキシ)ピリダジン-3-カルボン酸メチル(0.5 g、2.21 mmol)を20 mlのテトラヒドロフランに溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(160 mg、4.21 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。1 mlのメタノールを加えてクエンチングさせ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、表題の化合物0.3 gを得、収率は69%であり、外観は無色のオイル状物であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 199$ 。

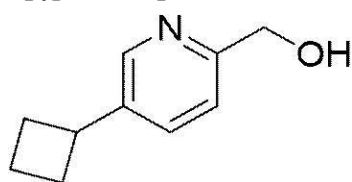
【 0 4 9 7】

中間体 3 8

(5-シクロブチルピリジン-2-イル)メタノール

【 0 4 9 8】

【化 1 2 5】



【 0 4 9 9】

5-シクロブチルピコリン酸メチル(750 mg、3.92 mmol)をメタノール(7 mL)に溶解させ、室温で水素化ホウ素ナトリウム(430 mg、11.8 mmol)をゆっくりと加えた後、室温で一晩反応させた。反応溶液を直接水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)で分離して、淡黄色のオイル状物である表題の化合物(550 mg、85%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.39 (s, 1H), 7.55 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.57-3.53 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.17-1.88 (m, 4H)。

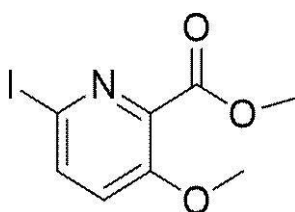
【 0 5 0 0】

中間体 3 9

6-ヨード-3-メトキシピコリン酸メチル

【 0 5 0 1】

【化 1 2 6】



【 0 5 0 2】

6-ブロモ-3-メトキシピリジン-2カルボン酸メチル(500 mg、2.32 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解させ、ヨウ化銅(1320 mg、

6.97 mmol)を加え、170℃で4時間反応させ、反応溶液を冷却させ、水(30 ml)を加え、酢酸エチル(20 ml×3回)で抽出し、有機相を合わせ、次に飽和食塩水(15 ml×1回)で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮して、表題の化合物400 mgを得、収率は65%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 293.9$ 。

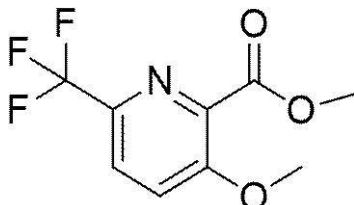
【0503】

中間体40

3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸メチル

【0504】

【化127】



10

【0505】

6-ヨード-3-メトキシピコリン酸メチル(106 mg、0.55 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)に溶解させ、ヨウ化銅(106 mg、0.55 mmol)とフルオロスルホニルジフルオロ酢酸メチル(500 mg、2.6 mmol)を加え、90℃で1時間反応させ、反応溶液を冷却させ、水(30 ml)を加え、酢酸エチル(20 ml×3回)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水(15 ml×1回)で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、表題の化合物120 mgを得、収率は92%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 236$ 。

20

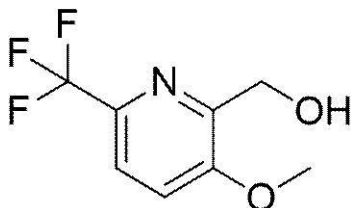
【0506】

中間体41

3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-メタノール

【0507】

【化128】



30

【0508】

3-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸メチル(80 mg、0.38 mmol)をテトラヒドロフラン(5 ml)に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(29 mg、0.76 mmol)を加えて室温で3時間反応させ、反応溶液をクエンチングさせ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、表題の化合物20 mgを得、収率は25.3%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 208$ 。

40

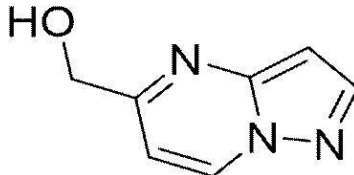
【0509】

中間体42

ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルメタノール

【0510】

【化129】



50

【0511】

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸 (68 mg、0.417 mmol) の THF (15 mL) 溶液にトリエチルアミン (84 mg、84 μ L、0.834 mmol) とクロロギ酸イソブチル (62 mg、62 μ L、0.458 mmol) を加え、十分に攪拌して室温で1時間反応させた。次に、1 mL の NaBH_4 (31 mg、0.834 mmol) 水溶液を滴下した。十分に攪拌して室温で0.5時間反応させた。LCMSは反応が完了したことを示した。濃縮し、分取薄層クロマトグラフィーで精製して、表題の化合物 33 mg を得、収率は53%であった。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 210.1$ 。

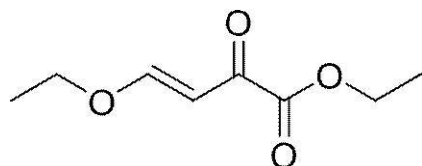
【0512】

中間体 43

エチル (E)-4-エトキシ-2-オキソブト-3-エノエート

【0513】

【化130】



【0514】

アルゴンガス保護で、氷浴下で、エチルビニルエーテル (36 g、263 mmol) を 2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル (10 mL、263 mmol) に滴下し、過程は約20分間続いた。続いて氷浴で約2時間保護した。次に、氷浴を撤去し、化合物をゆっくりと室温に昇温させ、15時間の反応させた後、反応溶液を分別蒸留して生成物を収集し、表題の化合物 0.5 g を得、黄色のオイル状物であった。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 173.1$ 。

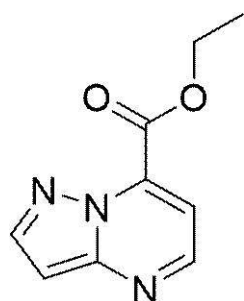
【0515】

中間体 44

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-カルボン酸エチル

【0516】

【化131】



【0517】

エチル (E)-4-エトキシ-2-オキソブト-3-エノエート (300 mg、1.74 mmol) を 10 mL のエタノールに溶解させ、次に、2-アミノピラゾール (100 mg、1.74 mmol) を加えた。反応溶液を 90°C で 16 時間反応させた。濃縮し、残留物を分取プレートで分離して、表題の化合物 120 mg を得た。LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 192.1$ 。

【0518】

中間体 45

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルメタノール

【0519】

10

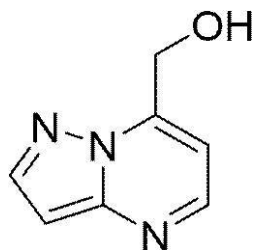
20

30

40

50

【化 1 3 2】



【0 5 2 0】

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-カルボン酸エチル (47.7 mg、2.5 mmol) を 5 mL のテトラヒドロフランと 5 mL のメタノールに溶解させ、次に水素化ホウ素ナトリウム (22.5 mg、7.5 mmol) を加えた。室温で 16 時間反応させた。濃縮し、残留物を分取プレートで分離して、表題の化合物 27 mg を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 150.1。

10

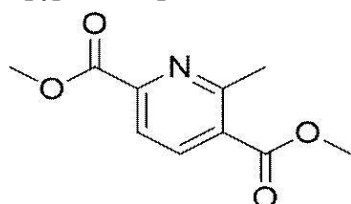
【0 5 2 1】

中間体 4 6

6-メチルピリジン-2, 5-ジカルボン酸ジメチル

【0 5 2 2】

【化 1 3 3】



20

【0 5 2 3】

3, 6-ジブロモ-2-ピリジン (7.5 g、30 mmol) をメタノール (100 mL) に加え、トリエチルアミン (9.1 g、90 mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムクロリド (1.1 g、1.5 mmol) を加え、100 °C、5 MPa の一酸化炭素ガス雰囲気で一晩反応させた。濃縮し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 2/1) で分離して、淡黄色の固体である表題の化合物 (4.5 g、72%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.80 (s, 1H), 2.91 (s, 3H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 210.1。

30

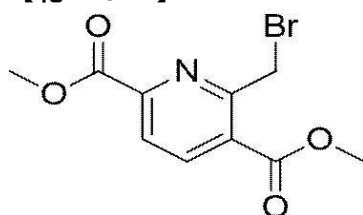
【0 5 2 4】

中間体 4 7

6-(ブロモメチル)ピリジン-2, 5-ジカルボン酸ジメチル

【0 5 2 5】

【化 1 3 4】



40

【0 5 2 6】

6-メチルピリジン-2, 5-ジカルボン酸ジメチル (5.0 g、23.9 mmol) を四塩化炭素 (60 mL) に加え、N-ブロモスクシンイミド (4.25 g、23.9 mmol) を

50

ol)を加え、過酸化ジベンゾイル(291mg、1.2mmol)を加え、80℃で一晩攪拌した。水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、黄色のオイル状物である表題の化合物(5.6g、81%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 288.0$ 。

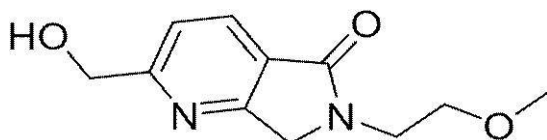
【0527】

中間体48

2-(ヒドロキシメチル)-6-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

【0528】

【化135】



【0529】

6-(ブロモメチル)ピリジン-2,5-ジカルボン酸ジメチル(1.0g、3.47mmol)をアセトニトリル(20mL)、2-メトキシエチルアミン(260mg、3.47mmol)、トリエチルアミン(701mg、6.94mmol)に溶解させ、室温で一晩攪拌した。水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離(ジクロロメタン:メタノール=100:1~50:1)して、白色の固体化合物130mgを得、それをメタノール(1.5mL)に加え、0℃で水素化ホウ素ナトリウム(30mg、0.78mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。少量の水を加えて反応をクエンチングさせ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離(ジクロロメタン:メタノール=100:1~20:1)して、白色の固体である表題の化合物(100mg、2つのステップの収率:13%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.62 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 223.1$ 。

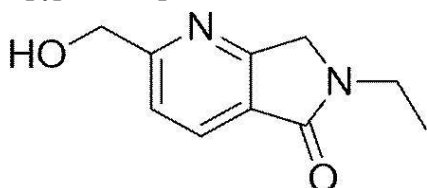
【0530】

中間体49

6-エチル-2-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

【0531】

【化136】



【0532】

6-(ブロモメチル)ピリジン-2,5-ジカルボン酸ジメチル(5.6g、19.4mmol)をアセトニトリル(60mL)に溶解させ、エチルアミン塩酸塩(1.90g、23.28mmol)、トリエチルアミン(4.91g、48.6mmol)を加え、40℃で2時間攪拌した。水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、ジクロロメタンで抽出

10

20

30

40

50

し、有機相を合わせ、スピン乾燥させ、試料を混合し、カラムクロマトグラフィーで分離（ジクロロメタン：メタノール＝１００：１～２５：１）して、淡黄色の固体である化合物（１．０ｇ、２３％）を得、それをメタノール（１５ｍＬ）に加え、水素化ホウ素ナトリウム（２５７ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離（ジクロロメタン／メタノール＝１００／１～２５／１）して、表題の化合物（４３０ｍｇ、２つのステップの収率：１１％）を得、淡黄色の固体であった。¹H NMR（４００ MHz，DMSO-d₆）δ ８．０５（d，J＝８．０ Hz，１H），７．５７（d，J＝８．０ Hz，１H），５．６２（t，J＝６．０ Hz，１H），４．６６（d，J＝６．０ Hz，２H），４．４９（s，２H），３．５６（q，J＝７．２ Hz，２H），１．１８（t，J＝７．２ Hz，３H）。LC-MS：m/z [M+H]⁺＝１９３．１。

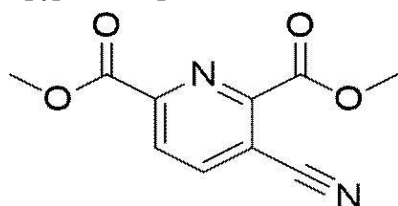
【０５３３】

中間体５０

３－シアノピリジン－１，６－ジカルボン酸ジメチル

【０５３４】

【化１３７】



【０５３５】

２，６－ジクロロニコチノニトリル（１０．０ｇ、５７．８ｍｍｏｌ）、[１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウムクロリド（４．２３ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（１７．５１ｇ、１７３．４ｍｍｏｌ）を順次にメタノール（１５０ｍＬ）に加えた。次に、５MPa、８０℃の一酸化炭素ガス雰囲気条件下で一晩反応させた。濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離（石油エーテル／酢酸エチル＝４：１～２：１）して、白色の固体である表題の化合物（２．３０ｇ、１８．１％）を得た。¹H NMR（４００ MHz，CDCl₃）：８．４１（d，J＝８．０ Hz，１H），８．３４（d，J＝８．０ Hz，１H），４．１０（s，３H），４．０７（s，３H）。LC-MS：m/z [M+H]⁺＝２２１。

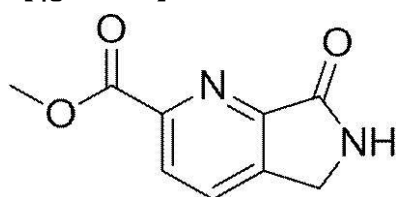
【０５３６】

中間体５１

７－オキソ－６，７－ジヒドロ－５H－ピロロ[３，４－b]ピリジン－２－カルボン酸メチル

【０５３７】

【化１３８】



【０５３８】

３－シアノピリジン－１，６－ジカルボン酸ジメチル（２．３ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）とラネーニッケル（１．２４ｇ、２１．０ｍｍｏｌ）を順次にメタノール（３００ｍＬ）に加えた。次に、５０psi、４０℃の水素ガス条件下で５時間反応させた。吸引濾過し、濃縮して、表題の化合物の粗生成物２．１ｇを得た。LC-MS：m/z [M+H]⁺

= 193。

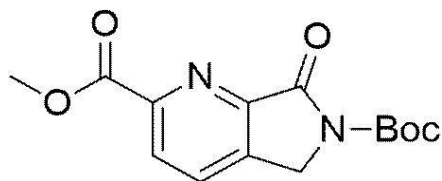
【0539】

中間体52

6-tert-ブチル-2-メチル-7-オキソ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2,6(7H)-ジカルボキシレート

【0540】

【化139】



10

【0541】

7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル(2.1g、11.0mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(201mg、1.65mmol)を順次にジクロロメタン(20mL)に加えた。次に、原料二炭酸ジ-tert-ブチル(3.6g、16.5mmol)を一滴ずつ滴下し、50℃で30分間反応させた。濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離(ジクロロメタン/メタノール=100:1)して、黄色の固体である表題の化合物(1.7g、53.0%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.36(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.03(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85(s, 2H), 4.03(s, 3H), 1.62(s, 9H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 293。

20

【0542】

中間体53

7-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボン酸tert-ブチル

【0543】

【化140】



30

【0544】

0℃の条件下で、原料6-tert-ブチル-2-メチル-7-オキソ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2,6(7H)-ジカルボキシレート(930mg、3.2mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に加えた。窒素ガス条件下で、原料水素化ジイソブチルアルミニウム(テトラヒドロフランに溶解させ、9.6mL、9.6mmol、1M)をゆっくりと溶液に滴下した。常温で一晩反応させた。反応溶液に水を加えて反応をクエンチングさせ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離(ジクロロメタン/メタノール=30:1~20:1)して、褐色の固体である表題の化合物(376mg、44.2%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.63(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32(dd, J = 8.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.83(s, 2H), 4.69-4.68(m, 2H), 4.07-4.03(m, 1H), 1.55(s, 9H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 267。

40

【0545】

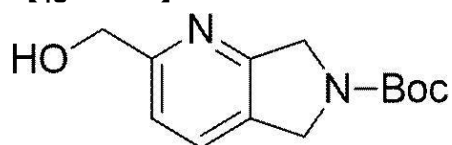
50

中間体 5 4

2-（ヒドロキシメチル）-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボン酸tert-ブチル

【0546】

【化141】



10

【0547】

7-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボン酸tert-ブチル（376mg、1.4mmol）とシアノ水素化ホウ素ナトリウム（97.0mg、1.54mmol）を順次に酢酸（4mL）に加えた。常温で1時間反応させた。酢酸を低温でスピン乾燥させ、ジクロロメタン／メタノール＝10：1で溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpH～9に調節し、ジクロロメタン／メタノール＝10：1で抽出し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、スピン乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝60：1～40：1）で精製して、黄色の固体である表題の化合物（200mg、57.1%）を得、生成物であった。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：7.60-7.53（m, 1H），7.15（d, J = 8.0 Hz, 1H），4.78-4.77（m, 2H），4.71-4.68（m, 4H），3.43-3.37（m, 1H），1.53（s, 9H）。LC-MS：m/z [M+H]⁺ = 251。

20

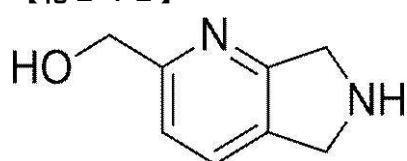
【0548】

中間体 5 5

（6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル）メタノール

【0549】

【化142】



30

【0550】

2-（ヒドロキシメチル）-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボン酸tert-ブチル（240mg、0.96mmol）とトリフルオロ酢酸（3mL）を順次にジクロロメタン（3mL）に加えた。常温条件下で30分間反応させ、溶液を低温でスピン乾燥させ、メタノールに溶解させ、イオン交換樹脂を加え、溶液のpHがアルカリ性になるまで3時間攪拌した。濾過し、濃縮して表題の化合物の粗成生物200gmを得、赤褐色のオイル状物であった。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）：7.82（d, J = 8.0 Hz, 1H），7.48（d, J = 8.0 Hz, 1H），4.70（s, 2H），4.54（s, 2H），4.30（s, 2H）。LC-MS：m/z [M+H]⁺ = 151。

40

【0551】

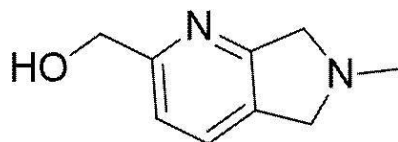
中間体 5 6

（6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル）メタノール

【0552】

50

【化143】



【0553】

(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)メタノール(150mg、1mmol、粗生成物)をジクロロメタン(3mL)に溶解させ、酢酸1滴を滴下し、更にホルムアルデヒド水溶液(0.5mL)を加え、室温で30分間反応させ、次に酢酸水素化ホウ素ナトリウム(636mg、3mmol)を加え、室温で一晩反応させた。反応溶液を濃縮し、メタノールで溶解させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離(ジクロロメタン：メタノール=10：1)して、褐色のオイル状物である表題の化合物(80mg、30%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ & CD₃OD) 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.01–3.99 (m, 4H), 2.66 (s, 3H)。

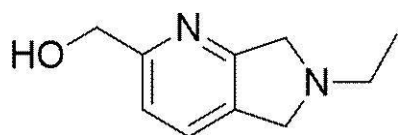
【0554】

中間体57

(6-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)メタノール

【0555】

【化144】



【0556】

(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)メタノール(200mg、1.3mmol)、ヨードエタン(203mg、1.3mmol)とトリエチルアミン(404mg、3.9mmol)を順次にアセトニトリル(2mL)に加えた。85℃の条件下で一晩反応させた。濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離(ジクロロメタン／メタノール=50：1～10：1)して、黄色の固体である表題の化合物(120mg、70.2%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)：7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.05–3.99 (m, 4H), 2.90–2.85 (m, 2H), 1.16–1.14 (m, 3H)。LC-MS：m/z [M+H]⁺ = 179。

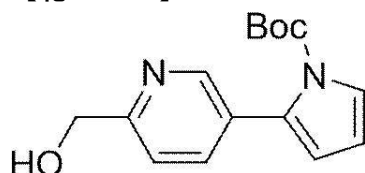
【0557】

中間体58

2-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル

【0558】

【化145】



【0559】

(5-ブロモピリジン-2-イル)メタノール(2.5 g、13.3 mmol)、(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピロール-2-イル)ボロン酸(3.37 g、15.96 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムクロリド(974 mg、1.33 mmol)、炭酸カリウム(2.75 g、39.9 mmol)をジオキサン(25 mL)に加え、水(5 mL)を加え、100℃で4時間攪拌し、窒素ガスで保護した。濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離(石油エーテル/酢酸エチル=50/1~10/1)して、表題の化合物(3.5 g、96%)を得、黄色のオイル状物であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56-8.55 (m, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.27-6.24 (m, 2H), 4.79-4.78 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 1H), 1.41 (s, 9H). LC-MS: m/z [M+H]⁺= 275.0。

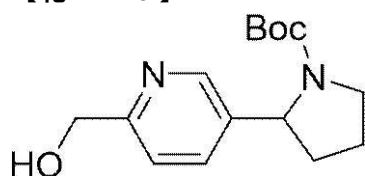
【0560】

中間体59

2-(6-ヒドロキシメチルピリジン-3-イル)ピロリジンカルボン酸tert-ブチル

【0561】

【化146】



【0562】

2-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル(4.0 g、3.65 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解させ、パラジウム/カーボン(10%、4.0 g)を加え、水素ガス雰囲気下で、50℃、50 Psiで、40時間反応させた。濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離(ジクロロメタン/メタノール=100:1~20:1)して、表題の化合物(2.3 g、57%)を得、淡黄色のオイル状物であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 4.95-4.81 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.64-3.49 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.45-1.21 (m, 9H). LC-MS: m/z [M+H]⁺= 279.0。

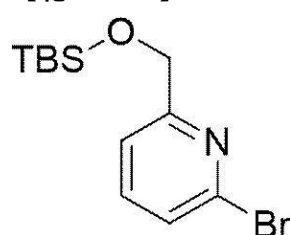
【0563】

中間体60

2-ブロモ-6-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン

【0564】

【化147】



【0565】

(6-ブロモピリジン-2-イル)メタノール(9.96 g、53.0 mmol)をジクロロメタン(110 mL)に加え、攪拌を開始し、イミダゾール(10.82 g、159 mmol)を反応溶液に加えた。氷浴下で、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(

11.98 g、79.5 mmol) をゆっくりと反応液に加え、窒素ガス保護下で、室温で一晩反応させ、反応溶液を順次に飽和塩化アンモニウム溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離（石油エーテル：酢酸エチル＝50：1）して、無色のオイル状物である表題の化合物（15.00 g、94%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 7.78 (t, J=8 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。

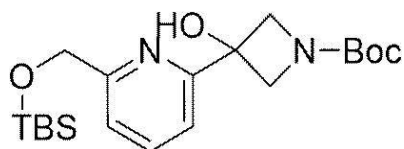
【0566】

中間体61

3-ヒドロキシ-3-(6-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0567】

【化148】



【0568】

2-ブromo-6-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン（5.0 g、16.6 mmol）をテトラヒドロフラン（50 mL）に溶解させ、-78℃でn-ブチルリチウム（2.5 M、7.3 mL、18.3 mmol）を加え、-78℃で30分間攪拌し、3-オキソアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（2.83 g、16.6 mmol）を加え、-78℃で2時間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで分離（PE：EA＝50：1～5：1）して、表題の化合物（3.8 g、58%）を得、黄色のオイル状物であった。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.86-7.82 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.31-4.29 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.13 (s, 6H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 394.9。

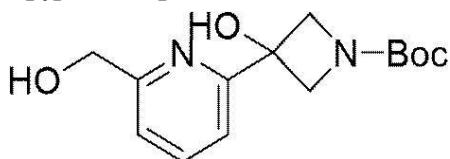
【0569】

中間体62

3-ヒドロキシ-3-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0570】

【化149】



【0571】

3-ヒドロキシ-3-(6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（3.8 g、9.6 mmol）をテトラヒドロフラン（30 mL）に溶解させ、テトラブチルアンモニウムフルオリド（1 M、5.8 mL、5.8 mmol）を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチル（150 mL）を加え、飽和塩化アンモニウム溶液（50 mL×2）

で洗浄し、乾燥させ、濃縮した後、表題の化合物（2.6 g、96%）を得、黄色のオイル状物であった。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.86–7.82（m, 1H）, 7.60–7.58（m, 1H）, 7.35–7.34（m, 1H）, 4.81（s, 2H）, 4.31–4.28（m, 2H）, 4.16–4.12（m, 2H）, 1.49（s, 9H）。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 281.0。

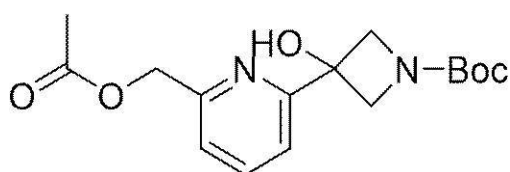
【0572】

中間体63

3-ヒドロキシ-3-(6-(アセトキシメチル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0573】

【化150】



【0574】

3-ヒドロキシ-3-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル（2.6 g、9.3 mmol）をジクロロメタン（90 mL）に溶解させ、0℃でトリエチルアミン（1.88 g、18.6 mmol）、無水酢酸（949 mg、9.3 mmol）を加えた。0℃で1時間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。水（100 mL）を加え、ジクロロメタンで抽出し、飽和塩化ナトリウム溶液で3回洗浄し、乾燥させ、濃縮して、表題の化合物の粗成生物（2.6 g、87%）を得、黄色のオイル状物であった。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.77–7.73（m, 1H）, 7.53–7.52（m, 1H）, 7.26–7.24（m, 1H）, 5.13（s, 2H）, 4.22–4.20（m, 2H）, 4.02–3.99（m, 2H）, 2.01（s, 3H）, 1.39（s, 9H）。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 322.9。

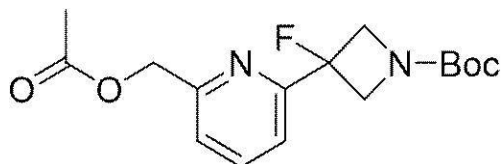
【0575】

中間体64

3-フルオロ-3-(6-(アセトキシメチル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0576】

【化151】



【0577】

3-ヒドロキシ-3-(6-(アセトキシメチル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル（2.6 g、8 mmol）をジクロロメタン（90 mL）に溶解させ、0℃で三フッ化ジエチルアミノ硫黄（1.95 g、12 mmol）を加えて5分間反応させた。反応溶液を炭酸ナトリウム（100 mL）を含む水溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで分離（PE:EA=50:1~5:1）して表題の化合物（1.5 g、57%）を得、黄色のオイル状物であった。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.77–7.75（m, 1H）, 7.45–7.43（m, 1H）, 7.31–7.29（m, 1H）, 5.25（s,

10

20

30

40

50

2 H), 4.54–4.46 (m, 2 H), 4.32–4.24 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.49 (s, 9 H). LC-MS: m/z $[M+H-56]^+ = 269.0$.

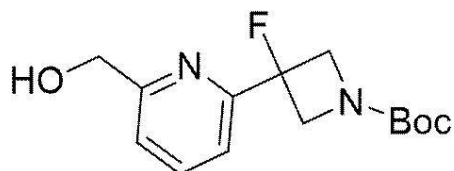
【0578】

中間体 65

3-フルオロ-3-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0579】

【化152】



10

【0580】

3-フルオロ-3-(6-(アセトキシメチル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.5 g, 4.6 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解させ、水 (10 mL) を加え、水酸化リチウム-水和物 (292 mg, 6.9 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌し、反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離 (PE:EA=20:1~5:1) して、表題の化合物 (1.2 g, 92%) を得、黄色の固体であった。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76–7.72 (m, 1 H), 7.44–7.42 (m, 1 H), 7.23–7.21 (m, 1 H), 4.79–4.78 (m, 2 H), 4.52–4.45 (m, 2 H), 4.35–4.27 (m, 2 H), 3.68–3.69 (m, 1 H), 1.48 (s, 9 H). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 283.0$.

20

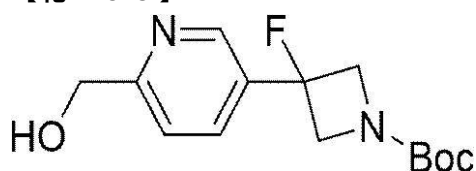
【0581】

中間体 66

3-フルオロ-3-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0582】

【化153】



30

【0583】

(5-ブロモピリジン-2-イル)メタノール (10.0 g, 53.4 mmol) から出発して、中間体 65 と同じ合成方法で、表題の化合物 (1.1 g, 63%) を得、黄色のオイル状物であり、しばらくの間を置いて黄色の固体になった。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1 H), 7.79–7.77 (m, 1 H), 7.36–7.34 (m, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 4.45–4.41 (m, 2 H), 4.29–4.22 (m, 2 H), 3.64 (s, 1 H), 1.49 (s, 9 H).

40

【0584】

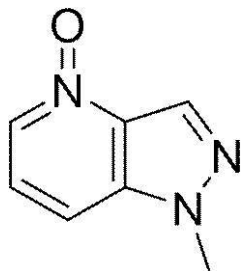
中間体 67

1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド

【0585】

50

【化154】



【0586】

1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(1.03g、7.7mmol)(文献US20140343065A1を参照)とm-クロロペルオキシ安息香酸(1.47g、8.5mmol、85%)を順次にジクロロメタン(40mL)に加え、反応混合物を室温で16時間撹拌した。混合物を4Mの水酸化ナトリウム水溶液で塩基性に調節し、ジクロロメタンで抽出し、乾燥させ、濃縮して、表題の化合物904mgを得、収率は75%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 150$ 。

【0587】

中間体68

1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【0588】

【化155】



【0589】

1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド(870mg、5.8mmol)、トリメチルシリルシアニド(863mg、8.7mmol)とトリエチルアミン(1.17g、11.6mmol)を順次にアセトニトリル(30mL)に加え、反応混合物を110℃で16時間撹拌した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、表題の化合物958mgを得、収率は100%であった。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H) LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 159$ 。

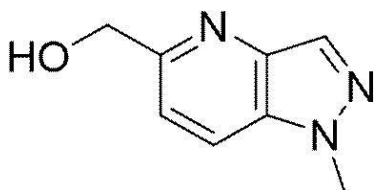
【0590】

中間体69

(1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【0591】

【化156】



【0592】

1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(200mg、1.26mmol)と水酸化ナトリウム(202mg、5.04mmol)を順次にメ

10

20

30

40

50

タノール（20 mL）と水（4 mL）に加え、反応混合物を100℃で16時間攪拌した。濃縮し、残留物を1 Nの塩酸でpH=3~4に調節し、析出した固体を濾過して収集し、ドライ乾燥させて、1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸208 mgを得、それとトリメチルシリルジアゾメタン（4.68 mL、9.36 mmol、2 Mのn-ヘキサン溶液）を順次にジクロロメタン（4 mL）とメタノール（0.5 mL）に加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、乾燥させ、濃縮して、表題の化合物の粗生成物260 mgを得、それと水素化ホウ素ナトリウム（206 mg、5.4 mmol）を順次にテトラヒドロフラン（6 mL）とメタノール（1.5 mL）に加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応を水でクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、薄層クロマトグラフィーで分離して、表題の化合物120 mgを得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺=164。

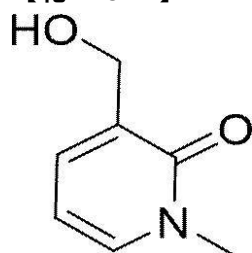
【0593】

中間体70

1-メチル-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2(1H)-オン

【0594】

【化157】



【0595】

3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2(1H)-オン（100 mg、0.8 mmol）、ヨードメタン（1.1 g、8 mmol）と炭酸カリウム（442 mg、3.2 mmol）を順次にメタノール（4 mL）に加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、乾燥させ、濃縮し、薄層クロマトグラフィーで分離して、表題の化合物93 mgを得た。

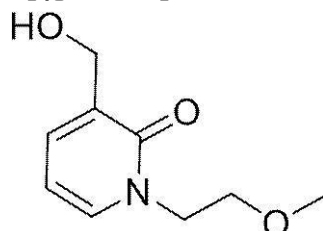
【0596】

中間体71

1-(2-メトキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2(1H)-オン

【0597】

【化158】



【0598】

3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2(1H)-オン（100 mg、0.8 mmol）、1-ブロモ-2-メトキシエタン（667 mg、4.8 mmol）と炭酸カリウム（442 mg、3.2 mmol）を順次メタノール（4 mL）に加え、実験操作は中間体70と同じであり、薄層クロマトグラフィーで分離して表題の化合物48 mgを得た。

【0599】

中間体72

1-エチル-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2(1H)-オン

10

20

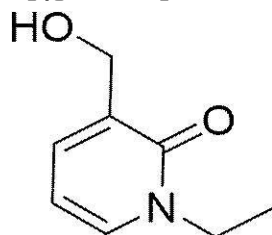
30

40

50

【0600】

【化159】



【0601】

3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2(1H)-オン(150mg、1.2mmol)、ヨードエタン(1.87g、12mmol)と炭酸カリウム(663mg、4.8mmol)を順次にメタノール(10mL)に加え、実験操作は中間体70と同じであり、表題の化合物75mgを得た。

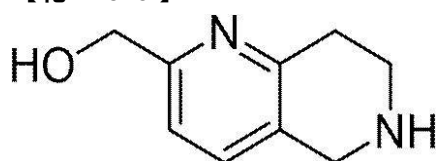
【0602】

中間体73

(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-イル)メタノール

【0603】

【化160】



【0604】

2-(ヒドロキシメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸tert-ブチル(1.1g、4.2mmol)のジクロロメタン溶液(10mL)にトリフルオロ酢酸(10mL)を加え、16時間攪拌した。濃縮して、表題の化合物3gを得、粗収率>99%であり、外観は淡黄色のオイル状物であった。LC-MS: m/z [M+H]⁺=165。

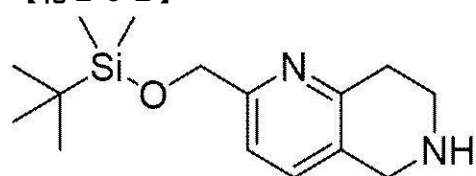
【0605】

中間体74

2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン

【0606】

【化161】



【0607】

(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-イル)メタノール(2.9g、4.2mmol、粗生成物)、ジイソプロピルエチルアミン(11.2g、87mmol)をテトラヒドロフラン(80mL)に加え、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(2.64g、17.4mmol)のTHF(20mL)溶液を前記の溶液に滴下し、反応溶液を一晩攪拌した。反応溶液をカラムクロマトグラフィーで分離して、表題の化合物とジイソプロピルエチルアミンの混合物(2.5g、純度:40%)を得、収率は85%であり、外観は黄色のオイルであった。LC-MS: m/z [M+H]⁺=279。

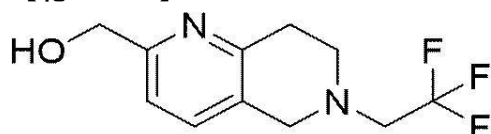
【0608】

中間体 75

(6-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)メタノール

【0609】

【化162】



10

【0610】

2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン(500mg、純度:40%、0.72mmol)、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(335mg、1.44mmol)と炭酸セシウム(469mg、1.44mmol)を順次にアセトニトリル(8mL)に加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、濃縮して、表題の化合物140mgを得、それとテトラブチルアンモニウムフルオリド三水和物(246mg、0.78mmol)を順次にジクロロメタン(5mL)に加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、薄層クロマトグラフィーで分離して、表題の化合物54mgを得、2つのステップの収率は30.5%であった。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 247。

20

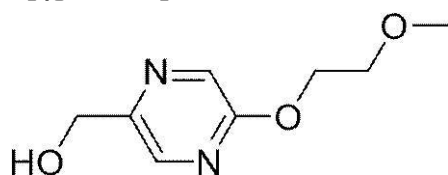
【0611】

中間体 76

5-(2-メトキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)メタノール

【0612】

【化163】



30

【0613】

5-クロロピラジン-2-カルボン酸メチル(1g、5.8mmol)、エチレングリコールメチルエーテル(1g、11.6mmol)と炭酸セシウム(5.7g、17.4mmol)を順次に50mLのアセトニトリルに加え、次に50℃に加熱して一晩攪拌した。珪藻土で炭酸セシウム固体を濾過し、反応溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル/酢酸エチル=5/1)で精製して、黄色の液体である2-メトキシエチル5-(2-メトキシエトキシ)ピラジン-2-カルボキシレート180mgを得、それを20mLの無水テトラヒドロフランに溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(120mg、3.5mmol)を加え、70℃に加熱して1時間還流させた。1mLのメタノールを加えてクエンチングさせ、固体を濾過し、有機相を濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=2/1)で精製して、無色のオイル状物である表題の化合物60mgを得、2つのステップの収率は6%であった。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 185。

40

【0614】

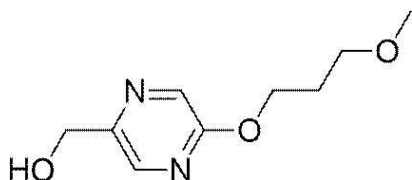
中間体 77

(5-(3-メトキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)メタノール

【0615】

50

【化 1 6 4】



【0 6 1 6】

5-クロロピラジン-2-カルボン酸メチル (1 g、5.8 mmol)、3-メトキシ-1-プロパノール (1 g、11.6 mmol) と炭酸セシウム (5.7 g、mmol) を順次に 50 mL のアセトニトリルに加え、実験操作は中間体 7 6 と同じであり、無色のオイル状物である表題の化合物 120 mg を得、2つのステップの収率は 9 %であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 199$

10

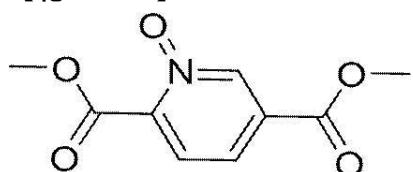
【0 6 1 7】

中間体 7 8

2, 5-ビス(メトキシカルボニル)ピリジン1-オキシド

【0 6 1 8】

【化 1 6 5】



20

【0 6 1 9】

ジメチルピリジン-2, 5-ジカルボキシレート (4 g、20 mmol) を 200 mL のジクロロメタンに溶解させ、0 °C に冷却させ、バッチで m-クロロペルオキシ安息香酸 (10.6 g、61 mmol) を加えた。反応溶液をチオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル/酢酸エチル = 10 / 1 ~ 2 / 1) で精製して、黄色の固体である標的の化合物 3.5 g を得、収率は 81 % であり、概観は黄色の固体であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 212$ 。

30

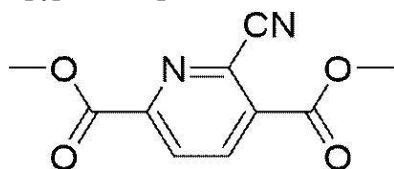
【0 6 2 0】

中間体 7 9

6-シアノピリジン-2, 5-ジカルボン酸ジメチル

【0 6 2 1】

【化 1 6 6】



40

【0 6 2 2】

2, 5-ビス(メトキシカルボニル)ピリジン1-オキシド (3.5 g、15.8 mmol)、TMSCN (3.1 g、31.7 mmol) とトリエチルアミン (2.4 g、23.7 mmol) を順次に 100 mL のアセトニトリルに加え、80 °C に加熱して、一晩攪拌した。反応溶液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル/酢酸エチル = 10 / 1 ~ 2 / 1) で精製して、黄色の固体である表題の化合物 1.8 g を得、収率は 52 % であり、外観は黄色の固体であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 221$ 。

【0 6 2 3】

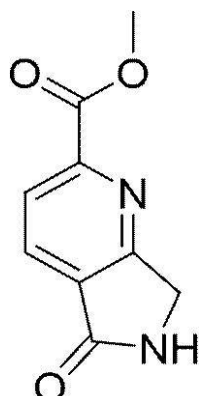
中間体 8 0

50

5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン酸
メチル

【0624】

【化167】



10

【0625】

6-シアノピリジン-2,5-ジカルボン酸ジメチル(1.8g、8.1mol)を100mlのメタノールに溶解させ、ラネーニッケルを加え、水素ガス雰囲気下で、室温で一晩攪拌した。反応溶液を濾過し、ケーキをスピン乾燥させて、灰色の固体である表題の化合物1gを得、収率は64%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 193$ 。

20

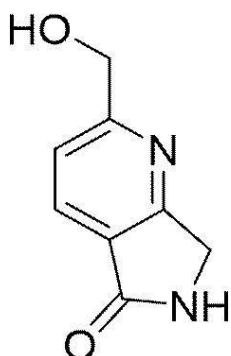
【0626】

中間体81

2-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

【0627】

【化168】



30

【0628】

5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル(300mg、1.5mol)を50mlの無水テトラヒドロフランに溶解させ、-10℃に冷却させ、DIBAL-H(1N、9ml、9mmol)を加え、10分間攪拌し、ゆっくりと室温に昇温させて1時間攪拌した。1mlの水を加え、反応溶液を濃縮し、残留物を分取TLC(ジクロロメタン/メタノール=50/1~20/1)で精製して、灰色の固体である表題の化合物200mgを得、収率は78%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 165$ 。

40

【0629】

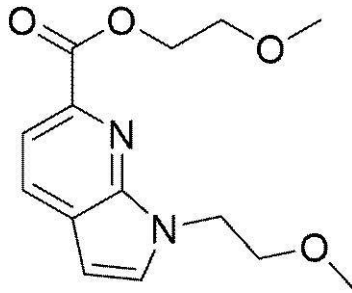
中間体82

2-メトキシエチル1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキシレート

【0630】

50

【化169】



10

【0631】

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸(200mg、1.23mmol)、2-ブロモエチルメチルエーテル(514mg、3.7mmol)と炭酸カリウム(852mg、6.2mmol)を順次に50mLのDMFに加え、次に80℃に加熱しながら一晩置いた。反応溶液を水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(ジクロロメタン/メタノール=50/1~20/1)で精製した。液体である表題の化合物160mgを得、収率は59%であり、外観は黄色のオイル状物であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 279$ 。

【0632】

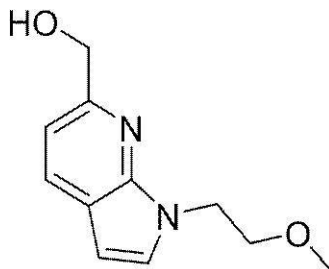
中間体83

20

(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メタノール

【0633】

【化170】



30

【0634】

2-メトキシエチル1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキシレート(320mg、1.2mol)を10mLの無水テトラヒドロフランに溶解させ、0℃に冷却させ、水素化アルミニウムリチウム(91mg、2.4mmol)を加え、10分間攪拌した。順次に水0.1mL、15%の水酸化ナトリウム溶液0.1mL、水0.3mLを加え、固体を濾過し、有機相を濃縮し、残留物を分取TLC(ジクロロメタン/メタノール=50/1~20/1)で精製して黄色の液体である表題の化合物160mgを得、収率は65%であり、外観は黄色のオイル状物であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 207$ 。

40

【0635】

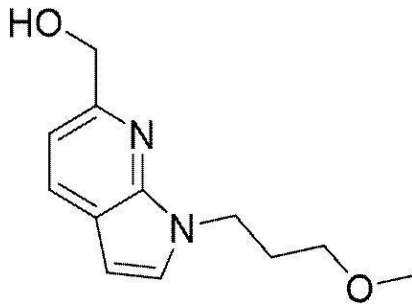
中間体84

(1-(3-メトキシプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メタノール

【0636】

50

【化 1 7 1】



10

【0 6 3 7】

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸(200mg、1.23mmol)、1-ブromo-3-メトキシプロパン(567mg、3.7mmol)と炭酸カリウム(852mg、6.2mmol)を順次に50mLのDMFに加え、実験操作は中間体83と同じであり、2つのステップの反応で黄色の液体である表題の化合物170mgを得、収率は65%であり、外観は黄色のオイル状物であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 221$ 。

【0 6 3 8】

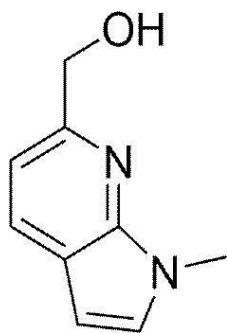
中間体 8 5

(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メタノール

20

【0 6 3 9】

【化 1 7 2】



30

【0 6 4 0】

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸(250mg、1.54mmol)、ヨードメタン(1.02g、7.7mmol)と炭酸カリウム(1.28g、9.2mmol)を順次に10mLのDMFに加え、実験操作は中間体83と同じであり、2つのステップの反応で黄色の液体である表題の化合物150mgを得、収率は67%であり、外観は黄色のオイル状物であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 163$

【0 6 4 1】

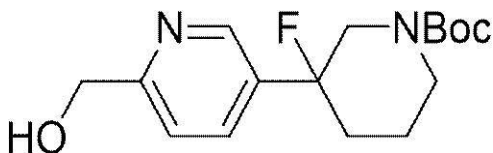
中間体 8 6

3-フルオロ-3-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

40

【0 6 4 2】

【化 1 7 3】



【0 6 4 3】

50

5-ブロモ-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン (4 g、13.2 mmol) と 3-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.6 g、13.2 mmol) から出発し、実験操作は中間体 65 の合成方法と同じで、黄色のオイル状物である表題の化合物 130 mg を得た。g L C-M S: m/z [M+H]⁺ = 311。

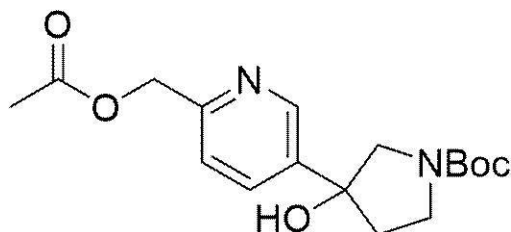
【0644】

中間体 87

3-(6-(アセトキシメチル)ピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0645】

【化174】



【0646】

5-ブロモ-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン (2 g、6.6 mmol) と 3-オキソピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.2 g、6.6 mmol) を原料として出発し、実験操作は中間体 63 の合成方法と同じであり、黄色の液体である表題の化合物 300 mg を得た。L C-M S: m/z [M+H]⁺ = 337。

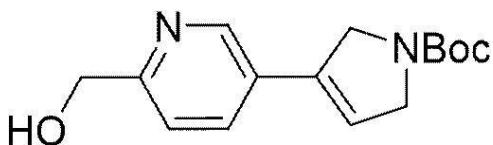
【0647】

中間体 88

3-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロロール-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0648】

【化175】



【0649】

3-(6-(アセトキシメチル)ピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (300 mg、0.89 mmol) を 50 mL のジクロロメタンに溶解させ、0℃に冷却させ、DAST (215 mg、1.33 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応溶液を 20 mL の炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クエンチングさせ、ジクロロメタンで抽出し、乾燥させ、濃縮して、黄色のオイル状物である 3-(6-(アセトキシメチル)ピリジン-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロロール-1-カルボン酸 tert-ブチル 300 mg を得、それを 5 mL のテトラヒドロフランに溶解させ、水酸化リチウム水和物 (60 mg、1.4 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (ジクロロメタン/メタノール = 20/1) で精製し、黄色のオイル状物である表題の化合物 250 mg を得、2つのステップの収率は 90% であった。L C-M S: m/z [M+H]⁺ = 277。

【0650】

中間体 89

10

20

30

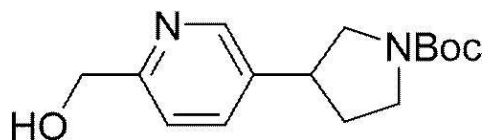
40

50

3-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0651】

【化176】



【0652】

3-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチル (250 mg、0.9 mmol) を 10 mL のメタノールに溶解させ、パラジウムカーボン触媒 (20 mg) を加え、常圧の水素ガス雰囲気下で、室温で一晩攪拌した。パラジウムカーボンを濾過し、反応溶液を濃縮して、黄色のオイル状物である表題の化合物 210 mg を得、収率は 90% であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 279$ 。

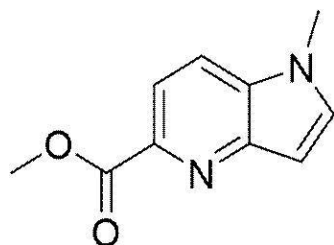
【0653】

中間体 90

1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル

【0654】

【化177】



【0655】

1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル (200 mg、1.14 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、炭酸セシウム (743 mg、2.28 mmol) とヨードメタン (324 mg、2.28 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (4 mL × 4) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題の化合物 210 mg を得、収率は 97% であり、外観は黄色のオイルであった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 191$ 。

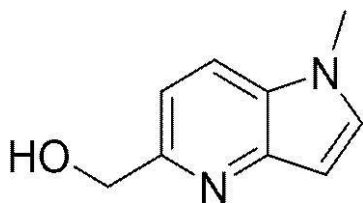
【0656】

中間体 91

(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【0657】

【化178】



【0658】

1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル (160 mg、0.84 mmol) を $LiAlH_4$ (96 mg、2.53 mmol) の THF (10 mL) 懸濁液に加え、2 時間攪拌した。96 mg の水を加えてクエンチングさせ、濾過し、

10

20

30

40

50

濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、表題の化合物 50 mg を得、収率は 37 % であり、外観は淡黄色の固体であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 163$ 。

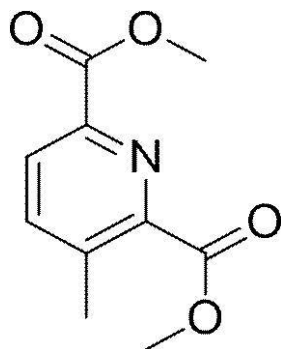
【0659】

中間体 92

3-メチルピリジン-2,6-ジカルボン酸ジメチル

【0660】

【化179】



10

【0661】

化合物 2,6-ジクロロ-3-メチルピリジン (10.04 g、62 mmol) を 180 mL の無水メタノールに加え、順次に反応溶液にトリエチルアミン (18.78 g、186 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムクロリド (4.54 g、6.2 mmol) に加え、一酸化炭素で内圧が 5.0 MPa になるまで換気し、100℃に加熱して一晚反応させた。反応溶液に水とジクロロメタンを加え、分層させ、有機相を飽和食塩水で洗浄し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離 (石油エーテル:酢酸エチル 8:1~2:1) して、灰色の固体である表題の化合物 (11.7 g、90.7%) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 210$ 。

20

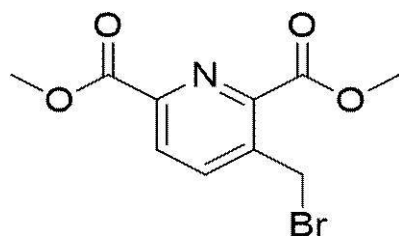
【0662】

中間体 93

3-(ブロモメチル)ピリジン-2,6-ジカルボン酸ジメチル

【0663】

【化180】



30

【0664】

0℃の条件下で、原料 3-メチルピリジン-2,6-ジカルボン酸ジメチル (5.7 g、27.3 mmol)、原料 N-ブロモスクシンイミド (4.86 g、27.3 mmol) と過酸化ベンゾイル (339 mg、1.4 mmol) を順次に四塩化炭素 (60 mL) に加えた。次に、85℃の条件下で還流させて一晚反応させた。スピン乾燥させ、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 20:1~10:1) で分離して、白色の固体 (6.14 mg、78.1%) を得、生成物であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.27-8.24 (m, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.04-4.02 (m, 6H)。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 290$ 。

40

【0665】

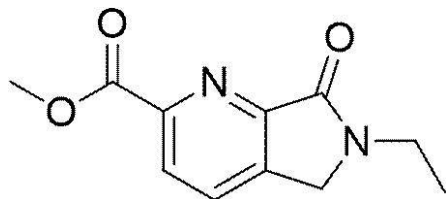
中間体 94

50

メチル-6-エチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボキシレート

【0666】

【化181】



10

【0667】

原料3-(ブロモメチル)ピリジン-2,6-ジカルボン酸ジメチル(4.44g、15.4mmol)、原料エチルアミン塩酸塩(1.5g、18.5mmol)と炭酸カリウム(4.68g、34mmol)を順次にテトラヒドロフラン(45mL)に加えた。常温条件下で反応させた。反応溶液に水(100mL)を加え、酢酸エチルで抽出し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、スピン乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=100:1~60:1)で精製して、黄色の固体である表題の化合物(1.2g、35.4%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.30-8.28 (m, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.80-3.75 (m, 2H), 1.32-1.29 (m, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 221。

20

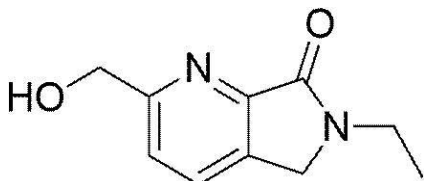
【0668】

中間体95

6-エチル-2-(ヒドロキシメチル)-5Hピロロ[3,4-b]ピリジン-7(6H)-オン

【0669】

【化182】



30

【0670】

0℃の条件下で、メチル-6-エチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-カルボキシレート(1.2g、5.5mmol)と原料水素化ホウ素ナトリウム(627mg、16.5mmol)を順次にメタノール(15mL)に加えた。常温条件下で一晩反応させた。濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=60:1~50:1)で分離して、黄色のオイル状物である表題の化合物(420mg、39.8%)を得、生成物であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.90-4.89 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.77-3.75 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 193。

40

【0671】

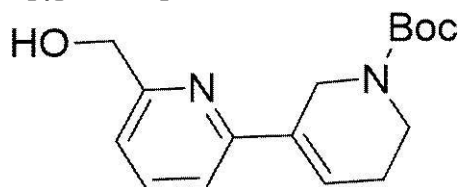
中間体96

6-(ヒドロキシメチル)-5',6'-ジヒドロ-[2,3'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸tert-ブチル

【0672】

50

【化183】



【0673】

(6-ブロモピリジン-2-イル)メタノール(450mg、2.39mmol)、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(500mg、2.39mmol)、Pd(dppf)Cl₂(146mg、0.2mmol)と炭酸カリウム(990mg、7.17mmol)をジオキサンと水(8mL/2mL)に加え、窒素ガス保護下で100℃で5時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で精製して生成物(500mg、72%)を得た。
LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 291。

10

【0674】

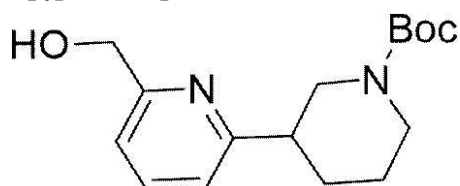
中間体97

3-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

20

【0675】

【化184】



【0676】

6-(ヒドロキシメチル)-5',6'-ジヒドロ-[2,3'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸tert-ブチル(500mg、1.72mmol)をメタノール(10mL)に溶解させ、10%のパラジウムカーボン(50mg)を加え、水素ガス下で、室温で4時間攪拌した。反応溶液を濾過し、濃縮し、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)で精製して、表題の化合物(350mg、70%)を得た。
LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 293。

【0677】

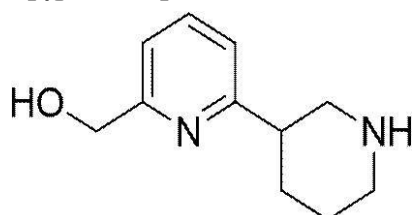
中間体98

(6-(ピペリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)メタノール

【0678】

【化185】

40



【0679】

3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)-1-ピペリジincarボン酸tert-ブチル(1.13g、3.86mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解させ、

50

トリフルオロ酢酸（6 mL）を加え、次に室温で一晩反応させた。反応溶液を直接スピン乾燥させ、メタノールに溶解させ、固体炭酸カリウムを加えて30分間攪拌し、濾過し、濾液に塩基性アルミナを加え、カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝10：1）で精製して、淡黄色のオイル状物である表題の化合物（500 mg、67%）を得た。LC-MS： m/z $[M+H]^+ = 193$ 。

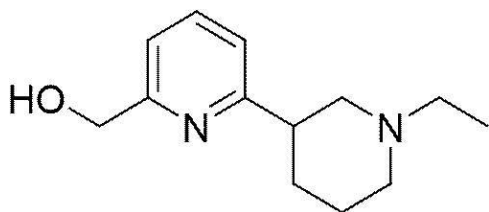
【0680】

中間体99

（6-（1-エチルピペリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）メタノール

【0681】

【化186】



【0682】

（6-（ピペリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）メタノール（200 mg、1 mmol）、ヨードエタン（468 mg、3 mmol）と炭酸セシウム（1.0 g、3 mmol）を順次に10 mLのアセトニトリルに加え、次に室温で一晩攪拌した。固体炭酸セシウムを珪藻土で濾過し、有機相を濃縮した。分取TLC（ジクロロメタン／メタノール＝5／1）で精製して、無色のオイル状物である表題の化合物（80 mg、35%）を得た。LC-MS： m/z $[M+H]^+ = 221$ 。

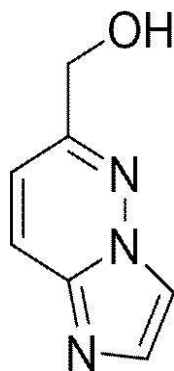
【0683】

中間体100

イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルメタノール

【0684】

【化187】



【0685】

メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸メチル（200 mg、1.13 mmol）をテトラヒドロフラン（5 mL）とメタノール（2 mL）の混合溶液に加え、アルゴンガスで保護し、氷浴下で、水素化ホウ素ナトリウム（85 mg、2.26 mmol）をテトラヒドロフランに溶解させて滴下し、0℃で2時間反応させ、反応溶液を炭酸ナトリウム溶液（30 mL）で希釈し、酢酸エチルで抽出（20 mL×3回）し、有機物相を合わせ、次に飽和食塩水（10 mL）で洗浄した。有機相を濃縮して、表題の化合物110 mgを得、収率は64.9%であった。LC-MS： m/z $[M+H]^+ = 150$ 。

【0686】

中間体101

（5-（（テトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）メタノール

10

20

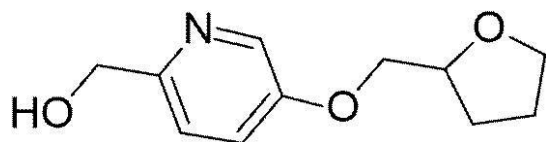
30

40

50

【0687】

【化188】



【0688】

5-ヒドロキシピコリン酸メチル (306 mg、2 mmol)、2-(ブロモメチル) テトラヒドロフラン (990 mg、6 mmol) と炭酸カリウム (1.38 g、10 mmol) を順次に 30 mL のアセトニトリルに加え、実験操作は中間体 5 と同じであり、無色のオイル状物である表題の化合物 40 mg を得、収率は 22 % であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 210$ 。

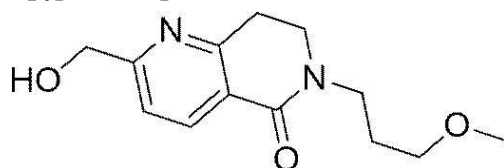
【0689】

中間体 102

2-(ヒドロキシメチル)-6-(3-メトキシプロピル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

【0690】

【化189】



【0691】

(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル) メタノール (1 g、6.1 mmol)、1-ブromo-3-メトキシプロパン (1 g、6.7 mmol) と炭酸カリウム (2.52 g、18.3 mmol) を順次に 30 mL のアセトニトリルに加え、次に 70 °C で一晩撹拌した。混合物を吸引濾過し、母液を蒸発乾燥させて、黄色のオイル状物 820 mg を得、それを 160 mL の THF と水の混合溶媒 (THF/H₂O = 2.5/1) に溶解させ、順次に炭酸水素ナトリウム (2.85 g、33.9 mmol) とヨウ素 (6.46 g、25.43 mmol) に加え、次に室温で一晩撹拌した。色が薄くなるまでチオ硫酸ナトリウムで中和し、DCM で抽出し、カラムクロマトグラフィーで精製して 400 mg の無色のオイル状物を得、2つのステップの収率は 47 % であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 251$ 。

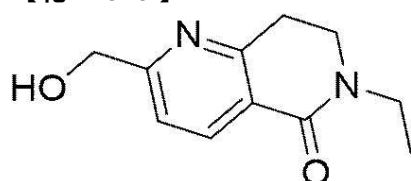
【0692】

中間体 103

6-エチル-2-(ヒドロキシメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

【0693】

【化190】



【0694】

(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル) メタノール (400 mg、2.44 mmol)、ヨードエタン (380 mg、2.44 mmol) と炭酸カ

リウム (1.01 g、7.32 mmol) を順次に 20 mL のアセトニトリルに加え、実験操作は中間体 102 と同じであり、60 mg の無色のオイル状物である表題の化合物を得、2つのステップの収率は 12.5% であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 207$ 。

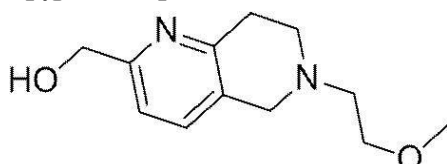
【0695】

中間体 104

(6-(2-メトキシエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)メタノール

【0696】

【化191】



10

【0697】

(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)メタノール (650 mg、3.96 mmol)、1-ブromo-2-メトキシエタン (650 mg、4.76 mmol) と炭酸カリウム (1.64 g、12 mmol) を順次に 20 mL のアセトニトリルに加え、実験操作は中間体 102 と同じであり、85 mg の無色のオイル状物である表題の化合物を得、収率は 10% であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 237$ 。

20

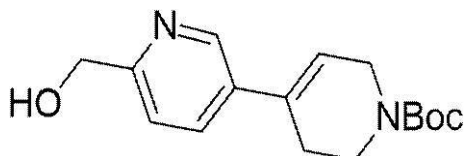
【0698】

中間体 105

6-(ヒドロキシメチル)-5',6'-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸tert-ブチル

【0699】

【化192】



30

【0700】

(5-ブromoピリジン-2-イル)メタノール (1.88 g、10 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (4.5 g、15 mmol)、炭酸セシウム (6.5 g、20 mmol) と Pd(dppf)₂Cl₂ (0.8 g、1 mmol) を順次に 80 mL のジオキササンに加え、アルゴンガスで保護し、次に 100°C で一晩攪拌した。TLC (ジクロロメタン:メタノール=20:1) は原料が完全に反応したことを示した。珪藻土で吸引濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=20/1) で精製して、無色のオイル状物である表題の化合物 3 g を得た。LC-MS: $[M+H]^+ = 291$ 。

40

【0701】

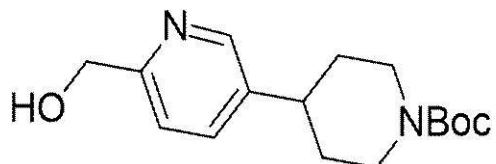
中間体 106

4-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0702】

50

【化193】



【0703】

6-((ヒドロキシメチル)-5',6'-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸tert-ブチル(3g、10.3mmol)を50mLのメタノールに溶解させ、パラジウムカーボン(200mg)を加え、常温常圧で水素化させ、一晩撹拌した。濾過し、濃縮して、黄色のオイル状物である表題の化合物2g得た。LC-MS：
 $[M+H]^+ = 293$ 。

10

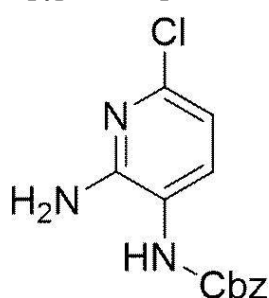
【0704】

中間体107

ベンジル(2-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)カルバメート

【0705】

【化194】



20

【0706】

6-クロロピリジン-2,3-ジアミン(2.27g、15.8mmol)を150mLの1,4-ジオキサンに溶解させた。クロロギ酸ベンジル(2.70g、15.8mmol)を加え、暗所で一晩撹拌した。反応溶液を濾過し、固体をジクロロメタンに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=5：1)で分離して、1.20gの淡黄色の固体を得、収率は27%であった。LC-MS： m/z $[M+H]^+ = 278$ 。

30

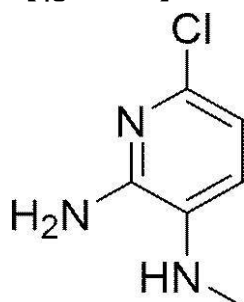
【0707】

中間体108

6-クロロ-N³-メチルピリジン-2,3-ジアミン

【0708】

【化195】



40

【0709】

ベンジル(2-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)カルバメート(1.20g、4

50

． 60 mmol) をテトラヒドロフラン (60 ml) に溶解させた。ゆっくりと 3 回に分けて水素化アルミニウムリチウム (0.66 g、17.5 mmol) を加え、15 分間加熱して還流させた。反応を水でクエンチングさせた。溶液を酢酸で中性に調節し、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 8 : 1) で分離して、表題の化合物 375 mg を得、収率は 52 % であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 158$ 。

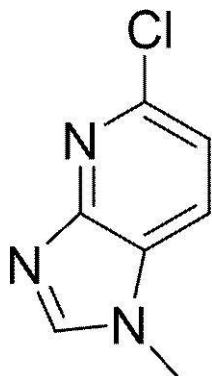
【0710】

中間体 109

5-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

【0711】

【化196】



【0712】

6-クロロ-N³-メチルピリジン-2-3-ジアミン (150 mg、0.96 mmol) をギ酸 (7.5 ml) に溶解させ、3 時間加熱して還流させ、溶媒を除去し、残留物をジクロロメタンに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮した後、150 mg の生成物を得、収率は 93 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.88 (s, 3 H) 7.37 (d, J = 8.31 Hz, 1 H) 8.14 (d, J = 8.31 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H) LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 168$ 。

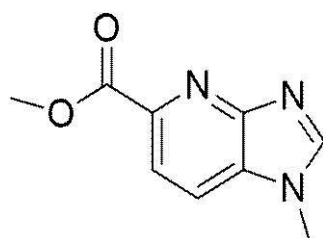
【0713】

中間体 110

1-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル

【0714】

【化197】



【0715】

5-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (100 mg、0.59 mmol)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムクロリド (43 mg、0.059 mmol) とトリエチルアミン (180 mg、1.78 mmol) をメタノール (5 ml) に溶解させ、5 MPa の一酸化炭素で、120 °C で一晩反応させた。[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムクロリド (43 mg、0.059 mmol) を追加的に加え、続いて一晩反応させた。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール

= 20 : 1) で分離して、オレンジ色のオイル状物である表題の化合物 60 mg を得、収率は 53 % であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 192$ 。

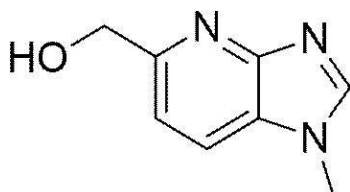
【0716】

中間体 111

(1-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【0717】

【化198】



10

【0718】

5-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (100 mg、0.59 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムクロリド (43 mg、0.059 mmol) とトリエチルアミン (180 mg、1.78 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解させ、5 MPa の一酸化炭素で、120 °C で一晚反応させた。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムクロリド (43 mg、0.059 mmol) を追加的に加え、反応溶液を 5 MPa の一酸化炭素で、120 °C で一晚反応させた。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロメタン/メタノール = 20/1) してオイル状化合物 (60 mg、53 %) を得、それをテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解させ、0 °C で水素化アルミニウムリチウム (48 mg、1.256 mmol) を加え、室温で一晚反応させた。反応溶液を少量の酢酸エチルで希釈し、更に少量の水を加えてクエンチングさせ、試料を直接混合し、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 30/1) で分離して、オレンジ色のオイル状物である表題の化合物 (34 mg、収率 66 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.07 (s, 1H), 7.74–7.72 (m, 1H), 7.22–7.20 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.89 (s, 3H). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 192$ 。

20

30

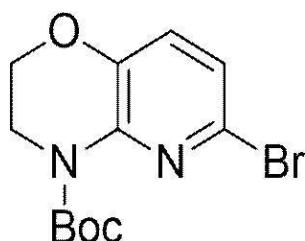
【0719】

中間体 112

tert-ブチル-6-ブロモ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4(3H)-カルボン酸メチル

【0720】

【化199】



40

【0721】

6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン (1.86 g、8.65 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.21 g、1.73 mmol)、トリエチルアミン (1.75 g、17.3 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に加え、窒素ガス保護下で氷浴で温度を 0 ~ 10 °C に冷却させた。BOC 酸無水物 (2.83 g、12.97 mmol) をゆっくりと反応溶液に加え、室温で 15 分間攪拌した後、40 °C に加熱して 3 時間反応させた。反応溶液に水を加えてクエンチングさせ、

50

ジクロロメタンで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次に、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１２／１）で濃縮して、白色の表題の固体化合物（２．６４ｇ、９７％）を得た。¹H NMR（４００ MHz，DMSO-d₆） ７．２６－７．２１（m，２H），４．２４（t，J＝４ Hz，２H），３．８１（t，J＝４ Hz，２H），１．４８（s，９H）。

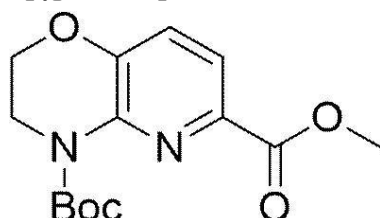
【０７２２】

中間体１１３

４-tert-ブチル-6-メチル-2Hピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4,6(3H)-ジカルボキシレート

【０７２３】

【化２００】



【０７２４】

tert-ブチル-6-ブロモ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4(3H)-カルボン酸メチル（２．３２ｇ、７．３６mmol）を無水メタノール（５０mL）に加えた。順次にトリエチルアミン（２．２３ｇ、２２．０８mmol）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウムクロリド（０．５４ｇ、０．７４mmol）を加えた。一酸化炭素で内圧が６．０MPaになるまで換気し、１２０℃に加熱して一晚反応させた。反応溶液に水、ジクロロメタンを加え、分層させ、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、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）で精製して、白色の固体である表題の化合物（０．８１ｇ、３７％）を得た。¹H NMR（４００ MHz，DMSO-d₆） ７．７４（d，J＝８ Hz，１H），７．３８（d，J＝８ Hz，１H），４．３３（t，J＝４ Hz，２H），３．８５（t，J＝４ Hz，２H），３．８３（s，１H），１．５０（s，９H） LC-MS：m/z [M+H]⁺＝２９５。

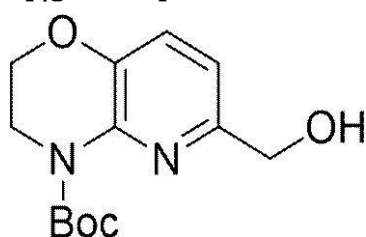
【０７２５】

中間体１１４

tert-ブチル 6-（ヒドロキシメチル）-2-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4(3H)-カルボキシレート

【０７２６】

【化２０１】



【０７２７】

４-tert-ブチル-6-メチル-2Hピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4,6(3H)-ジカルボン酸メチル（５９０mg、２．０mmol）を無水テトラヒドロフラン（８mL）に加え、窒素ガス保護下で、氷浴で０～１０℃に冷却させた。３０分間攪拌した後、水素化ジイソブチルアルミニウム（n-ヘキサンで１．０M）（５．０mL）をゆっくりと反応溶液に加え、氷浴下で２時間反応させた。反応溶液に水を加えてク

エンティングさせ、酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）で精製して、オフホワイトの固体である表題の化合物（２１０ｍｇ、３９％）を得た。ＬＣ－ＭＳ： m/z $[M+H]^+ = 267$ 。

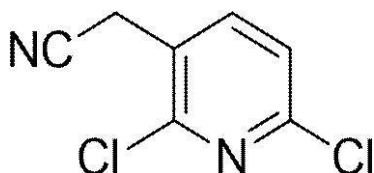
【０７２８】

中間体１１５

２－（２，６－ジクロロピリジン－３－イル）アセトニトリル

【０７２９】

【化２０２】



10

【０７３０】

３－（ブロモメチル）－２，６－ジクロロピリジン（５００ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）に加え、０℃に冷却させ、シアン化ナトリウム（５０８ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）の水（２ｍＬ）溶液を加え、室温で５時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機相を濃縮し、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）で分離して、表題の化合物（１８０ｍｇ、４６％）を得た。 ^1H NMR（４００ MHz， $CDCl_3$ ） ７．８５（ｄ， $J = 8.0$ Hz，１Ｈ）， ７．３７（ｄ， $J = 8.0$ Hz，１Ｈ）， ３．８４（ｓ，２Ｈ）。

20

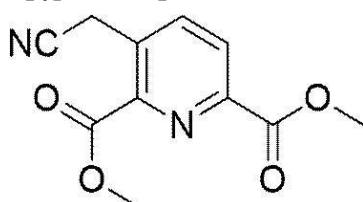
【０７３１】

中間体１１６

３－（シアノメチル）ピリジン－２，６－ジカルボン酸ジメチル

【０７３２】

【化２０３】



30

【０７３３】

２－（２，６－ジクロロピリジン－３－イル）アセトニトリル（１８０ｍｇ、０．９６３ｍｍｏｌ）、 $Pd(dppf)Cl_2$ （７３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（２９２ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）をメタノール（４ｍＬ）に加え、１００℃で、５ＭＰａ圧力の一酸化炭素で一晩反応させた。反応溶液を濃縮し、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）で分離して、表題の化合物（１００ｍｇ、４４％）を得た。 ^1H NMR（４００ MHz， $CDCl_3$ ） ８．３４（ｄ， $J = 8.0$ Hz，１Ｈ）， ８．１９（ｄ， $J = 8.0$ Hz，１Ｈ）， ４．３４（ｓ，２Ｈ）， ４．０３（ｓ，６Ｈ）。

40

【０７３４】

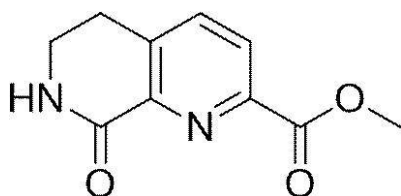
中間体１１７

８－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，７－ナフチリジン－２－カルボン酸メチル

【０７３５】

50

【化 2 0 4】



【0 7 3 6】

原料 3 - (シアノメチル) ピリジン - 2, 6 - ジカルボン酸ジメチル (1 0 0 m g、0 . 4 3 m m o l) とラネーニッケル (5 1 m g、0 . 8 6 m m o l) を順次にメタノール (3 0 m L) に加えた。4 0 °C、5 0 P s i の水素ガスで 5 時間反応させた。吸引濾過、濾液をスピンド乾燥させ、得られた粗生成物を次のステップの反応に直接使用した。L C - M S : m/z $[M+H]^+ = 207$ 。

10

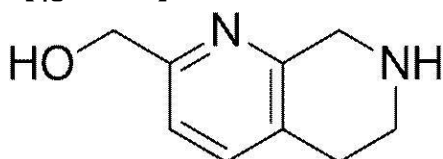
【0 7 3 7】

中間体 1 1 8

(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) メタノール

【0 7 3 8】

【化 2 0 5】



20

【0 7 3 9】

8 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - カルボン酸メチル (5 0 0 m g、2 . 4 2 m m o l) をテトラヒドロフラン (1 0 m L) に加え、0 °C に冷却させ、リチウムアルミニウム四水素化物のテトラヒドロフラン溶液 (4 . 8 4 m L、4 . 8 4 m m o l) を加え、次に室温で一晩攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却させ、酢酸エチルを滴下した後、水を加え、反応溶液を濃縮して粗生成物 (1 . 0 g、1 0 0 %) を得た。

30

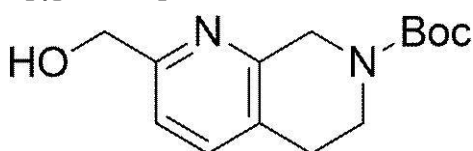
【0 7 4 0】

中間体 1 1 9

2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - 6 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 7 - (8 H) - カルボン酸 tert - ブチル

【0 7 4 1】

【化 2 0 6】



40

【0 7 4 2】

(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル) メタノール (1 . 0 g、6 . 1 m m o l)、二炭酸ジ tert - ブチル (1 . 3 3 g、6 . 1 m m o l) とトリエチルアミン (1 . 8 5 g、1 8 . 3) をジクロロメタンに加え、室温で 3 時間攪拌し、反応溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (5 0 m g、8 %) で分離して生成物を得た。L C - M S : m/z $[M+H]^+ = 265$ 。

【0 7 4 3】

中間体 1 2 0

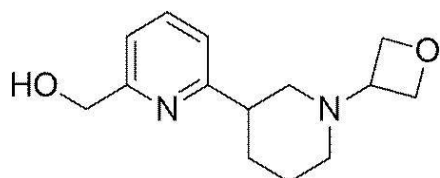
(6 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - ピペリジニル) ピリジン - 2 - イル) メタ

50

ノール

【0744】

【化207】



【0745】

(6-(ピペリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)メタノール(100mg、0.52mmol)をジクロロメタン(3mL)に溶解させ、1滴の酢酸を滴下し、更にオキセタン-3-オン(116mg、1.56mmol)を加え、次に、室温で30分間反応させ、酢酸水素化ホウ素ナトリウム(330mg、1.56mmol)を加え、室温で一晩反応させた。反応溶液を直接濾過し、濃縮し、濾液を薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で分離して、黄色のオイル状物である表題の化合物(100mg、77%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 249$ 。

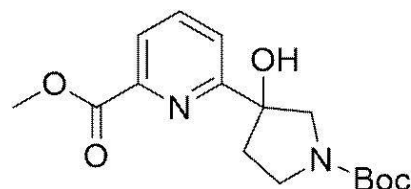
【0746】

中間体121

6-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシピロリジン-3-イル)ピコリン酸メチル

【0747】

【化208】



【0748】

2,6-ジブロモピリジン(7.0g、29.55mmol)をテトラヒドロフラン(70mL)に加え、 -78°C に冷却させ、*n*-ブチルリチウム(13mL、32.5mmol)を滴下し、 -78°C で30分間攪拌し、更に、3-オキソピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(5.47g、32.5mmol)を加え、自然に室温に昇温させて1時間反応させた。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、生成物3(6-ブロモピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.0g)を得、それとPd(dppf) Cl_2 (637mg、0.87mmol)、トリエチルアミン(2.65g、26.22mmol)をメタノール(50mL)に加え、1MPaの一酸化炭素ガス環境下で 80°C で一晩反応させた。反応溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で分離して、表題の化合物(1.5g、2つのステップの収率: 16%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 323$ 。

【0749】

中間体122

3-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0750】

10

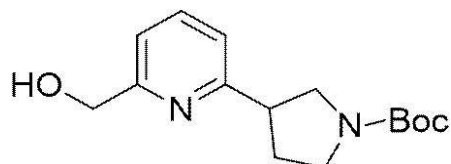
20

30

40

50

【化 2 0 9】



【0 7 5 1】

6-(1-(tert-butoxycarbonyl)-3-hydroxypyrrolidin-3-yl)ピコリン酸メチル (860 mg、2.67 mmol)、トリエチルアミン (809 mg、18.01 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、0℃に冷却させてメタンスルホニルクロリド (397 mg、3.47 mmol) を加え、次に室温で一晩反応させた。反応溶液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 5/1) で分離して、淡黄色の固体 430 mg を得、それをメタノール (8 mL) に溶解させ、パラジウム/カーボン (800 mg) を加え、50℃で水素ガス雰囲気下で一晩反応させた。反応溶液を濾過してパラジウム/カーボンを除去し、濾液をスピン乾燥させて、灰色のオイル状物である粗生成物 440 mg を得、200 mg を取り出してテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解させ、氷エタノール浴で水素化ジイソブチルアルミニウム (1 M、1.95 mL、1.95 mmol) を加え、0℃で2時間反応させた。反応溶液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 50/1) で分離して、黄色のオイル状物 90 mg を得、複数のステップの収率は25%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 279$ 。

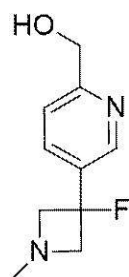
【0 7 5 2】

中間体 1 2 3

(5-(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)ピリジン-2-イル)メタノール

【0 7 5 3】

【化 2 1 0】



【0 7 5 4】

(5-(3-フルオロアゼピン-3-イル)ピリジン-2-イル)メタノール (600 mg、3.3 mmol) をジクロロメタン (6 mL) に溶解させ、1滴の酢酸とホルムアルデヒド水溶液 (1.5 mL) を滴下し、室温で30分間反応させ、更に酢酸水素化ホウ素ナトリウム (2 g、9.9 mmol) を加え、室温で一晩反応させた。反応溶液をスピン乾燥させ、メタノールに溶解させ、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール = 10:1) で分離して、黄色のオイル状物である表題の化合物 100 mg を得、収率は13%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 197$ 。

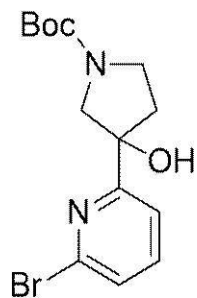
【0 7 5 5】

中間体 1 2 4

3-(6-プロモピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0 7 5 6】

【化 2 1 1】



10

【0 7 5 7】

2, 6-ジブロモピリジン (7.0 g、29.55 mmol) をテトラヒドロフラン (70 mL) に加え、 -78°C に冷却させ、*n*-ブチルリチウム (13 mL、32.5 mmol) を滴下し、 -78°C で30分間攪拌し、更に2 (5.47 g、32.5 mmol) を加え、自然に室温に昇温させて1時間反応させた。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=3：1) で分離して、表題の化合物 3.0 g を得、収率は30%であった。LC-MS： m/z $[M+H-56]^+ = 289$ 。

【0 7 5 8】

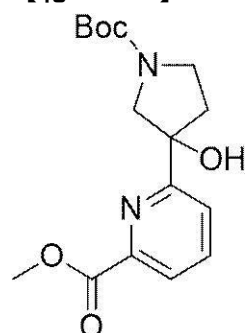
中間体 1 2 5

6-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシピロリジン-3-イル)ピコリン酸メチル

20

【0 7 5 9】

【化 2 1 2】



30

【0 7 6 0】

3-(6-ブロモピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.0 g、8.74 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (637 mg、0.87 mmol)、トリエチルアミン (2.65 g、26.22 mmol) をメタノール (50 mL) に加え、 80°C で1 MPaの一酸化炭素雰囲気下で一晩反応させた。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=1：1) で分離して、表題の化合物 (1.5 g、54%) を得た。LC-MS： m/z $[M+H]^+ = 323$ 。

40

【0 7 6 1】

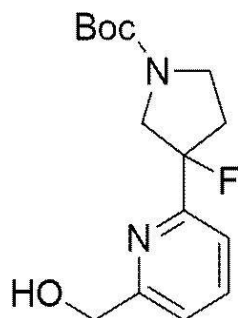
中間体 1 2 6

3-フルオロ-3-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0 7 6 2】

50

【化 2 1 3】



10

【0 7 6 3】

6-(1-(tert-butoxycarbonyl)-3-ヒドロキシピロリジン-3-イル)ピコリン酸メチル(500mg、1.55mmol)をジクロロメタン(10mL)に加え、0℃に冷却させ、DAST(375mg、2.33mmol)を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、pHを8に調節し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=3：1)で分離して、化合物300mgを得、それをテトラヒドロフラン(5mL)に加え、0℃に冷却させ、DIBAL-H(2.8mL、2.78mmol)を滴下し、2時間反応させた。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機相を濃縮し、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)で分離して、表題の化合物(120mg、2つのステップの収率：26.4%)を得た。LC-MS： m/z $[M+H]^+ = 297$ 。

20

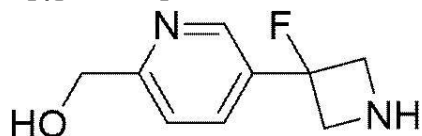
【0 7 6 4】

中間体 1 2 7

(5-(3-フルオロアゼピン-3-イル)ピリジン-2-イル)メタノール

【0 7 6 5】

【化 2 1 4】



30

【0 7 6 6】

3-フルオロ-3-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(500mg、1.77mmol)をジクロロメタン(3mL)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(1mL)を加えて室温で1時間反応させた。トリフルオロ酢酸(1mL)を追加的に加え、室温で2時間反応させた。反応溶液を直接スピン乾燥させた後、更にメタノールで溶解させ、固体炭酸カリウムを加えて30分間攪拌し、濾過し、スピン乾燥させ、塩基性アルミナカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン／メタノール=5／1)で分離して、黄色のオイル状物である表題の化合物200mgを得、収率は62%であった。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.78 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.327 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.29-4.21 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 2H), 2.53-2.22 (m, 2H)。

40

【0 7 6 7】

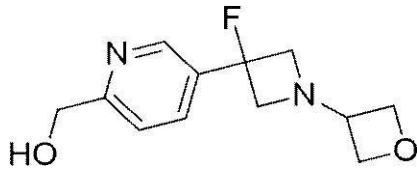
中間体 1 2 8

(5-(3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル)ピリジン-2-イル)メタノール

【0 7 6 8】

50

【化 2 1 5】



【0 7 6 9】

(5-(3-(4-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)-2-fluoropiperidin-1-yl)-2-oxetane) (150 mg, 0.81 mmol) をジクロロメタン (3 mL) に溶解させ、1 滴の酢酸を滴下し、更にオキセタン-3-オン (179.8 mg, 2.43 mmol) を加え、室温で 30 分間反応させた後、酢酸水素化ホウ素ナトリウム (515 mg, 2.43 mmol) を加え、室温で一晩反応させた。反応液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、分取カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 20/1) で分離して、黄色の固体である表題の化合物 80 mg を得、収率は 30% であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 239$ 。

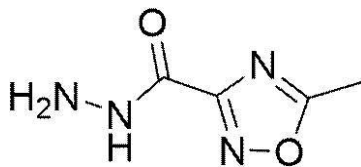
【0 7 7 0】

中間体 1 2 9

5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボヒドラジド

【0 7 7 1】

【化 2 1 6】



【0 7 7 2】

5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル (10 g, 64.1 mmol) をエタノール (100 mL) に溶解させ、氷浴下でヒドラジン水和物 (2.46 g, 76.92 mmol, 99%) を滴下し、室温で 16 時間溶解させ、反応溶液を濾過し、ケーキをエタノールで洗浄し、ケーキを乾燥させて、表題の化合物 7.2 g を得、収率は 7.5% であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 143$ 。

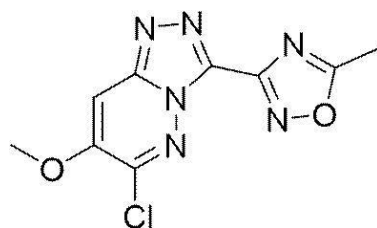
【0 7 7 3】

中間体 1 3 0

3-(6-クロロ-7-メトキシ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール

【0 7 7 4】

【化 2 1 7】



【0 7 7 5】

3, 6-ジクロロ-4-メトキシピリダジン (1 g, 5.62 mmol) と 5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボヒドラジド (797 mg, 5.62 mmol) を tert-ブタノール (20 mL) に溶解させ、メタンスルホン酸 (1.08 g, 11.24 mmol) を加え、アルゴンガスで保護し、85°C で 16 時間反応させ、反応溶液を冷却させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、表題の化合物 36 mg を

得、収率は 2.4% であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 267$ 。

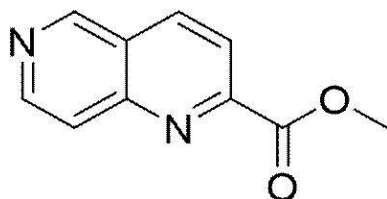
【0776】

中間体 131

1,6-ナフチリジン-2-カルボン酸メチル

【0777】

【化218】



10

【0778】

4-アミノ-3-ピリジンホルムアルデヒド (5.0 g, 41 mmol)、ピルビン酸ナトリウム (4.56 g, 41 mmol)、水酸化ナトリウム (0.62 g, 16 mmol) をエタノール (300 ml) に溶解させ、添加完了後、70℃に昇温させて5時間反応させた。反応終了後、反応溶液を濾過し、ケーキを少量のエタノールですすぎ、次に、乾燥させて固形化合物 7.83 g を得、それを濃硫酸 (9.0 ml) とメタノール (350 ml) に溶解させ、添加完了後、昇温させ、還流して3時間反応させ、反応終了後、濃縮して大部分の溶媒を除去し、残留物に150 mlの水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、反応系のpH値を8~9に調節した後、ジクロロメタン (400 ml × 2回) で抽出し、有機相を合わせ、次に飽和食塩水 (400 ml × 1回) で洗浄し、有機相を乾燥させ、濃縮して、表題の化合物 6.4 g を得、2つのステップの収率は83%であった。

20

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 189.07$ 。

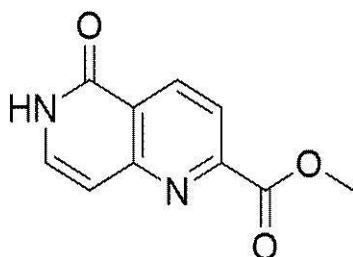
【0779】

中間体 132

5-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-カルボン酸メチル

【0780】

【化219】



30

【0781】

1,6-ナフチリジン-2-カルボン酸メチル (5.1 g, 27 mmol)、m-クロロペルオキシ安息香酸 (9.36 g, 54 mmol) をジクロロメタン (75 ml) に加え、添加完了後、室温で2時間攪拌して反応させ、反応完了後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (150 ml) を加え、15分間攪拌した後、放置して分層させ、有機相を分離し、水相をジクロロメタン (200 ml × 3回) で抽出し、有機相を合わせた後、飽和食塩水 (300 ml × 1回) で洗浄した。有機相を乾燥させ、スピン乾燥させて固形化合物を得、それを酢酸無水化物 (110 ml) に溶解させ、添加完了後、140℃に昇温させて4時間反応させた後、反応系を100℃に冷却させ、水 (40 ml) を加えて続いて0.5時間攪拌して反応させた後、反応系を室温に冷却させ、反応系に水 (100 ml) を加え、次に、酢酸エチル (250 ml × 3回) で抽出し、有機相を合わせた後、飽和食塩水 (300 ml × 1回) で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮して表題の化合物 2.66 g を得

40

50

、2つのステップの収率は48%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 205.11$ 。

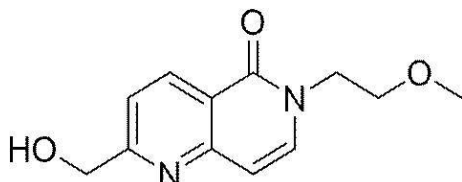
【0782】

中間体133

2-(ヒドロキシメチル)-6-(2-メトキシエチル)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

【0783】

【化220】



10

【0784】

5-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-カルボン酸メチル(200 mg、0.98 mmol)と1-ブロモ-2-メトキシエタン(135 mg、0.98 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)に溶解させ、水素ナトリウム(58 mg、1.47 mmol、60%)を加えて室温で3時間反応させ、反応溶液を水に加えてクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出(10 ml×3回)し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄(15 ml×1回)した。有機相を乾燥させ、濃縮して固形化合物を得、それをテトラヒドロフラン(5 ml)とメタノール(5 ml)の混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(87 mg、2.29 mmol)を加えて室温で1時間反応させ、反応溶液にメタノールを加えてクエンチングさせ、カラムクロマトグラフィーで分離して、表題の化合物82 mgを得、2つのステップの収率は36.2%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 235$ 。

20

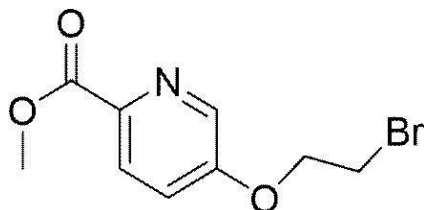
【0785】

中間体134

5-(2-ブロモエトキシ)ピコリン酸メチル

【0786】

【化221】



30

【0787】

5-ヒドロキシピコリリン酸メチル(3 g、19.5 mmol)と1,2-ジブロモエタン(10.9 g、58.5 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)に溶解させ、炭酸セシウム(6.3 g、19.5 mmol)を加え、アルゴンガスで保護し、60℃で一晩反応させ、反応溶液を冷却させて水を加え、酢酸エチル(20 ml×3回)で抽出し、有機相を合わせ、次に飽和食塩水(25 ml×1回)で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮して、表題の化合物2.5 gを得、収率は49.5%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 259$ 。

40

【0788】

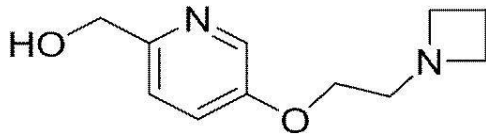
中間体135

(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エトキシ)ピリジン-2-イル)メタノール

【0789】

50

【化 2 2 2】



【0 7 9 0】

5-(2-ブロモエトキシ)ピコリン酸メチル(100mg、0.39mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(30mg、0.78mmol)を加え、50℃で5時間反応させ、反応溶液にメタノールを加えてクエンチングさせ、スピン乾燥させ、ジクロロメタン(10ml×3回)で抽出し、有機相を合わせた後、飽和食塩水(15ml×1回)で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮して化合物65mgを得、それとアゼチジン(48mg、0.85mmol)をアセトニトリル(10ml)に溶解させ、添加完了後、室温で16時間反応させ、反応溶液を濃縮して表題の化合物35mgを得、2つのステップの収率は39%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 209$ 。

10

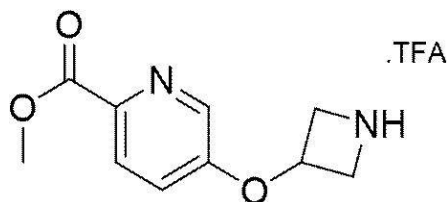
【0 7 9 1】

中間体 1 3 6

5-(アゼチジン-3-イルオキシ)ピコリン酸メチルトリフルオロ酢酸塩

【0 7 9 2】

【化 2 2 3】



20

【0 7 9 3】

5-ヒドロキシピコリン酸メチル(2g、13.0mmol)と3-ヨードアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(7.4g、26.0mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)に溶解させ、それぞれ炭酸セシウム(8.4g、26mmol)とヨウ化第一銅(2.5g、13mmol)を加え、アルゴンガスで保護し、100℃で一晩反応させ、反応溶液を冷却させ、珪藻土をを通して濾過し、水とジクロロメタンで洗浄し、濾液をジクロロメタン(50ml×3回)で抽出し、有機相を合わせ、次に飽和食塩水(30ml×1回)で洗浄した。有機相を乾燥させ、スピン乾燥し、クロマトグラフィーカラムで分離して化合物1.92gを得、収率:47.8%であり、1gの化合物を取ってジクロロメタン(20ml)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(5ml)を加え、室温で3時間反応させ、反応溶液をスピン乾燥させ、更に酢酸エチルを加えてスピン乾燥させ、トルエンを加えてスピン乾燥させて、表題の化合物1.04gを得、収率:100%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 209$ 。

30

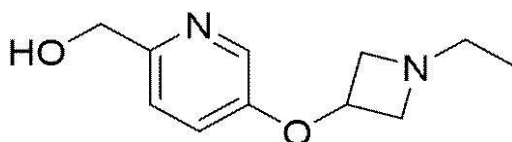
【0 7 9 4】

中間体 1 3 7

(5-((1-エチルアゼチジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)メタノール

【0 7 9 5】

【化 2 2 4】



40

【0 7 9 6】

50

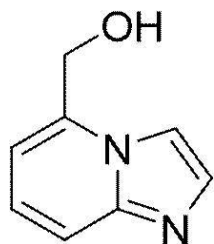
5-(アゼチジン-3-イルオキシ)ピコリン酸メチル(1.04 g、3.23 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解させ、アセトアルデヒドのテトラヒドロフラン溶液(6.26 mL、6.26 mmol)を加え、次に酢酸水素化ホウ素ナトリウム(2.05 g、9.69 mmol)を加え、添加完了後、室温で16時間反応させ、反応溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、283 mgの化合物を得、収率：37.0%であり、化合物(113 mg、0.55 mmol)を取ってテトラヒドロフランとメタノールの混合溶液(4 mL)に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(150 mg、4 mmol)を加えて室温で6時間反応させ、反応溶液に塩化アンモニウム溶液を加えてクエンチングさせ、酢酸エチル(10 mL×3回)で抽出し、有機相を合わせた後、飽和食塩水(15 mL×1回)で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮して、表題の化合物25 mgを得、収率は21.8%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 209$ 。
【0797】

中間体138

イミダゾ[1,2]ピリジン-5-イルメタノール

【0798】

【化225】



【0799】

イミダゾ[1,2]ピリジン-5-カルボン酸(100 mg、0.62 mmol)をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解させ、氷浴下で水素化アルミニウムリチウム(35 mg、0.93 mmol)を加え、アルゴンガスで保護し、室温で2時間反応させ、反応溶液に15 mLの水と15 mLの15%水酸化ナトリウム溶液を加えてクエンチングさせ、ジクロロメタン(20 mL×3回)で抽出し、有機相を合わせた後、飽和食塩水(15 mL×1回)で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、表題の化合物45 mgを得、収率は48.7%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 149$ 。

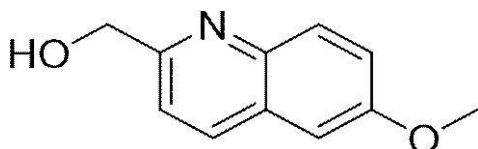
【0800】

中間体139

(6-メトキシキノリン-2-イル)メタノール

【0801】

【化226】



【0802】

原料6-メトキシキノリン-2-カルボン酸(203 mg、1 mmol)を無水テトラヒドロフラン(20 mL)に加え、水素化アルミニウムリチウム(60 mg、1.5 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。3滴の水を加えて過剰の水素化アルミニウムリチウムをクエンチングさせ、吸引濾過し、濾液をスピン乾燥させ、分取プレートで精製して、表題の化合物30 mgを得、収率は15.8%であり、無色の液体であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 190$ 。

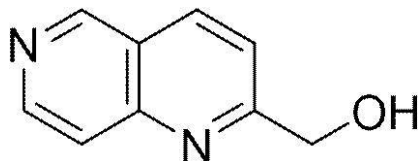
【0803】

中間体 140

(1,6-ナフチリジン-2-イル)メタノール

【0804】

【化227】



【0805】

1,6-ナフチリジン-2-カルボン酸メチル(200mg、1.06mmol)、メタノール(4mL)、水素化ホウ素ナトリウム(200mg、5.26mmol)をテトラヒドロフラン(12mL)に溶解させ、添加完了後、室温で1.5時間攪拌し、カラムクロマトグラフィーで分離して表題の化合物62mgを得、収率は36.5%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 161.10$ 。

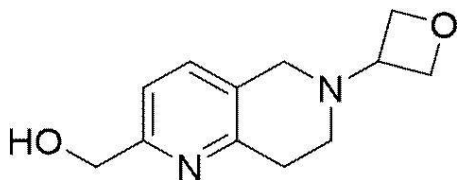
【0806】

中間体 141

(6-(オキシタン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)メタノール

【0807】

【化228】



【0808】

(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフタレン-2-イル)メタノール(400mg、2.44mmol)、オキシタン-3-オン(878.4mg、12.2mmol)と酢酸水素化ホウ素ナトリウム(2.58g、12.2mmol)を1,2-ジクロロエタン(40mL)に加え、15時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて攪拌し、ジクロロメタン(20mL×5)で抽出し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィーで分離して、表題の化合物140mgを得、収率は26.1%であり、外観は黄色の固体であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 221$ 。

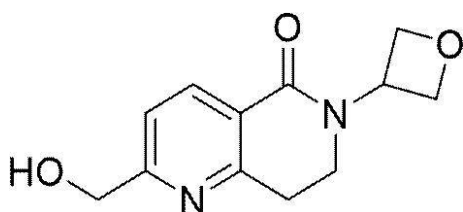
【0809】

中間体 142

2-(ヒドロキシメチル)-6-(オキシタン-3-イル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

【0810】

【化229】



【0811】

(6-(オキシタン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフタレン-2-イル)メタノール(140mg、0.64mmol)、炭酸水素ナトリウム(53

10

20

30

40

50

7.6 mg、6.4 mmol)、ヨード単体(1219.4 mg、4.8 mmol)を順次に13 mLのTHF/H₂O(2.5:1)溶液に加え、室温で5時間攪拌した。反応溶液が退色するまでNa₂S₂O₃溶液を滴下し、ジクロロメタン(10 mL×5)で抽出し、有機相を合わせ、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィーで分離して、表題化合物30 mgを得、収率は20.0%であり、外観は無色の固体であった。LC-MS: m/z [M+H]⁺=235。

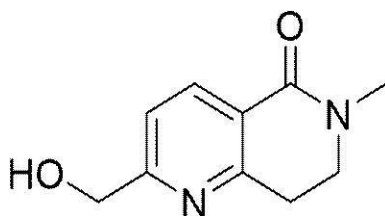
【0812】

中間体143

2-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

【0813】

【化230】



【0814】

(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフタレン-2-イル)メタノール(400 mg、1.68 mmol)と37 wt%のホルムアルデヒド溶液(102.28 mg、3.66 mmol)をメタノール(10 mL)に加え、氷水浴下でバッチでNaBH₄(369 mg、9.76 mmol)を加え、1時間攪拌した。5 mLのアセトンを加えて10分間攪拌し、珪藻土で濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィーで分離して黄色の固体230 mgを得、200 mgの固体と炭酸水素ナトリウム(924 mg、11 mmol)、ヨード単体(2.1 g、8.3 mmol)を順次に35 mLのTHF/H₂O(2.5:1)溶液に加え、室温で5時間攪拌した。反応溶液が退色するまでチオ硫酸ナトリウム溶液を滴下し、ジクロロメタン(10 mL×5)で抽出し、有機相を合わせ、濃縮して、表題の化合物70 mgを得、2つのステップの収率は25%であり、外観は黄色の固体であった。LC-MS: m/z [M+H]⁺=193。

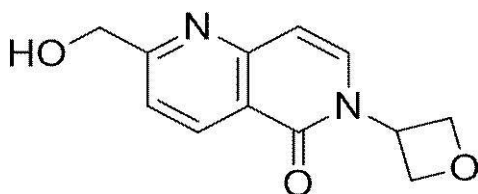
【0815】

中間体144

2-(ヒドロキシメチル)-6-(オキシタン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

【0816】

【化231】



【0817】

5-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-カルボン酸メチル(204 mg、1.0 mmol)、水素化ナトリウム(60%) (80 mg、2.0 mmol)、3-ヨード-オキシタン(920 mg、5.0 mmol)をDMF(12.0 mL)に溶解させ、添加完了後、50℃に昇温させて3時間攪拌して反応させ、完全に反応した後、水(50 mL)を反応系に加え、次に、酢酸エチル(50 mL×2回)で抽出し、有機相を合わせた後、飽和食塩水(30 mL×1回)で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮した

後、カラムクロマトグラフィーで分離して、化合物 18.0 mg を得、それと水素化ホウ素ナトリウム (80 mg、2.35 mmol) をテトラヒドロフランとメタノールの混合溶液 (テトラヒドロフラン：メタノール = 4 : 1) (10 ml) に溶解させ、添加完了後、室温で 1.5 時間攪拌して反応させ、反応完了後、反応液をカラムクロマトグラフィーで分離して、表題の化合物 10.0 mg を得、2 つのステップの収率は 4.3 % であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 233.08$ 。

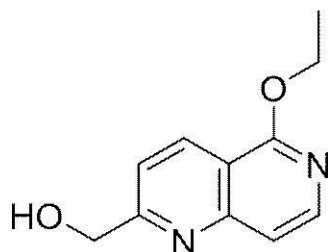
【0818】

中間体 145

(5-エトキシ-1,6-ナフチリジン-2-イル)メタノール

【0819】

【化232】



【0820】

5-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-カルボン酸メチル (200 mg、1.0 mmol) をオキシ塩化リン (3.0 ml) に溶解させ、反応系を 80 °C に昇温させて 4 時間攪拌し、完全に反応した後、反応系内の過剰なオキシ塩化リンを蒸留して除去し、次に、残留物にエタノール (20.0 ml) を加えて室温で 2 時間攪拌し、完全に反応した後、減圧蒸留して反応系内の過剰なエタノールを除去し、次に反応系に水 (20 ml) を加えた後、酢酸エチル (40 ml × 2 回) で抽出し、有機相を合わせた後、飽和食塩水 (30 ml × 1) で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮して化合物の粗生成物 200 mg を得、170 mg を取り出し、水素化ホウ素ナトリウム (140 mg、3.68 mmol) とテトラヒドロフランとメタノールの混合溶液 (テトラヒドロフラン：メタノール = 4 : 1) (10 ml) に溶解させ、添加完了後、室温で 2.0 時間攪拌して反応させ、反応完了後、反応溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、表題の化合物 147.0 mg を得、収率：98.3 % であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 205.11$ 。

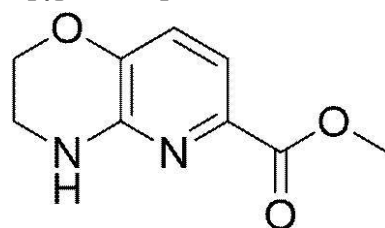
【0821】

中間体 146

3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-6-カルボン酸メチル

【0822】

【化233】



【0823】

6-ブromo-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-4 (3H)-カルボン酸 tert-ブチル (2.32 g、7.36 mmol) を無水メタノール (50 mL) に加えた。順次にトリエチルアミン (2.23 g、22.08 mmol)、[1,1'-ビス

(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムクロリド(0.54 g、0.74 mmol)を加えた。一酸化炭素で内圧が6.0 MPaになるまで換気し、120℃に加熱して一晩反応させた。反応溶液に水、ジクロロメタンを加え、分層し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=1：1)で分離して、白色の固体である表題の化合物(0.87 g、61%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.26–7.24 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.42–3.40 (m, 2H) LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 195。

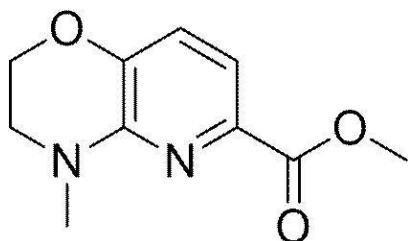
【0824】

中間体147

4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジーン-6-カルボン酸メチル

【0825】

【化234】



【0826】

3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジーン-6-カルボン酸メチル(194 mg、1.0 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)に加え、攪拌を開始した。順次に反応溶液に炭酸セシウム(488 mg、1.5 mmol)、ヨウ化メチル(142 mg、1.0 mmol)を加えた。窒素ガス保護下で、40℃に加熱して一晩反応させた。反応溶液に水を加えてクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後、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)で分離して、黄色の固体である表題の化合物(42 mg、20%)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 209。

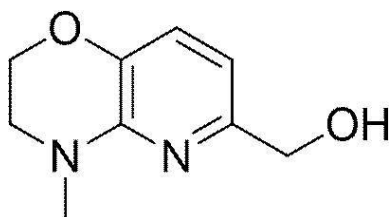
【0827】

中間体148

4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジーン-6-イルメタノール

【0828】

【化235】



【0829】

0℃の条件下で、メチル-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジーン-6-カルボキシレート(71 mg、0.34 mmol)と水素化アルミニウムリチウム(38.8 mg、1.02 mmol)を順次にテトラヒドロフラン(2 mL)に加えた。2時間反応させた。反応溶液に水を加えて反応をクエンチングさせ、濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=100：1~8

0 : 1) で分離して、黄色のオイル状物である表題の化合物 (53 mg、86.9%) を得、生成物であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.25–4.23 (m, 2H), 3.65–3.64 (m, 1H), 3.46–3.44 (m, 2H), 3.15 (s, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 181.

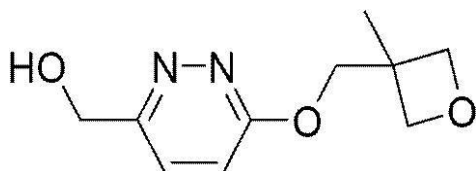
【0830】

中間体149

(6-(3-メチルピリジン-3-イル)メトキシ)ピリダジン-3-イル)メタノール

【0831】

【化236】



【0832】

6-クロロピリダジン-3-カルボン酸メチル (500 mg、2.90 mmol) と (3-メチルピリジン-3-イル)メタノール (3 g、29 mmol) をアセトニトリル (30 mL) に溶解させ、炭酸セシウム (1.9 g、5.8 mmol) を加え、室温で3時間反応させ、反応溶液に25 mLの水を加え、酢酸エチル (20 mL×3回) で抽出し、有機相を合わせ、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して無色のオイル状物250 mgを得、それをテトラヒドロフラン (10 mL) とメタノール (10 mL) の混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム (119 mg、3.15 mmol) を加え、室温で3時間反応させた。反応溶液を直接濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、無色のオイル状物である表題の化合物 (120 mg、2つのステップの収率: 20%) を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 211.

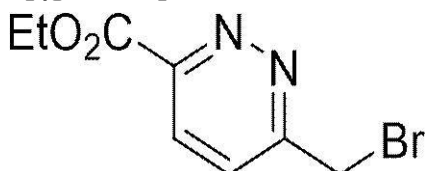
【0833】

中間体150

6-(ブロモメチル)ピリダジン-3-カルボン酸エチル

【0834】

【化237】



【0835】

6-メチルピリダジン-3-カルボン酸エチル (460 mg、2.8 mmol)、NBS (605 mg、3.4 mmol) とAIBN (49 mg、0.3 mmol) を順次にDMF (6 mL) に加え、混合物を80℃に加熱して0.5時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機相を水で3回洗浄し、飽和食塩水で1回洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、分取薄層クロマトグラフィーで粗生成物を分離して、赤褐色の固体である表題の化合物 (400 mg、58%) を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 245/247.

【0836】

中間体151

6-(メトキシメチル)ピリダジン-3-カルボン酸

【0837】

10

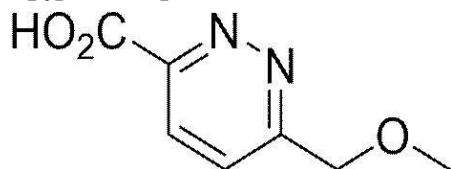
20

30

40

50

【化238】



【0838】

6-(ブロモメチル)ピリダジン-3-カルボン酸エチル(400mg、1.6mmol)と1.8Mのナトリウムメトキシドメタノール溶液(3.5mL、6.4mmol)をメタノール(3.5mL)に溶解させ、混合物を室温で16時間攪拌した。反応溶液をpH=5~6に酸性化させ、ジクロロメタン(35mL)を加えて希釈し、混合物を珪藻土で濾過し、濾液を濃縮して、淡黄色のオイル状物である表題の化合物(340mg、粗生成物)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 169。

10

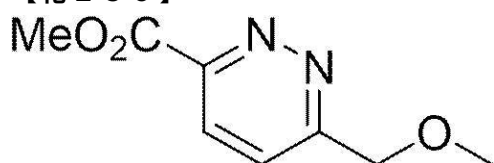
【0839】

中間体152

6-(メトキシメチル)ピリダジン-3-カルボン酸メチル

【0840】

【化239】



20

【0841】

6-(メトキシメチル)ピリダジン-3-カルボン酸(340mg、粗生成物)、塩化オキサリル(432mg、3.4mmol)と触媒量のDMFを順次にジクロロメタン(5mL)に加え、反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。メタノール(5mL)を加え、反応物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(40mL)に注ぎ、ジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で1回洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、分取薄層クロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で粗生成物を分離して、表題の化合物(153mg、2つのステップの収率は51%である)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 183。

30

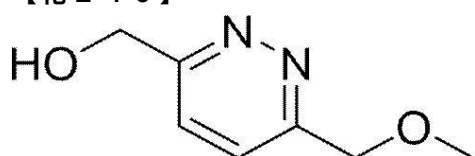
【0842】

中間体153

(6-(メトキシメチル)ピリダジン-3-イル)メタノール

【0843】

【化240】



40

【0844】

6-(メトキシメチル)ピリダジン-3-カルボン酸メチル(150mg、0.82mmol)をテトラヒドロフラン(8mL)とメタノール(2mL)に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(240mg、6.3mmol)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。反応液を珪藻土で濾過し、濾液を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=10/1)で分離して、淡黄色のオイル状物である表題の化合物(95mg、75%)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 155。

【0845】

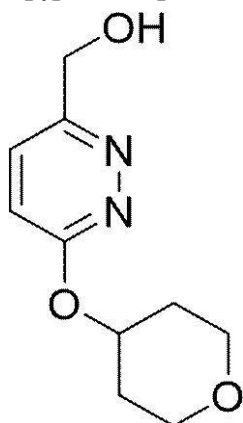
50

中間体 154

(6-(4-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)ピリダジン-3-イル)メタノール

【0846】

【化241】



10

【0847】

6-クロロピリダジン-3-カルボン酸メチル(500mg、2.90mmol)とテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール(1.48g、14.5mmol)をアセトニトリル(50mL)に溶解させ、炭酸セシウム(1.9g、5.8mmol)を加え、室温で3時間反応させ、反応溶液に25mLの水を加え、酢酸エチル(30mL×3回)で抽出し、有機相を合わせ、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、無色のオイル状物180mgを得、それをテトラヒドロフラン(5mL)とメタノール(5mL)の混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(86mg、2.27mmol)を加え、室温で2時間反応させた。反応溶液を直接濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、無色のオイル状物である表題の化合物(134mg、84%)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺=211。

20

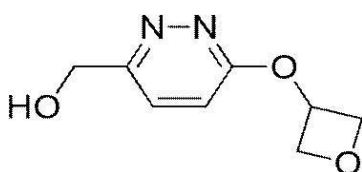
【0848】

中間体 155

(6-(オキシタン-3-イルオキシ)ピリダジン-3-イル)メタノール

【0849】

【化242】



30

【0850】

6-クロロピリダジン-3-カルボン酸メチル(2.9g、16.8mmol)、オキシタン-3-オール(2.5g、33.7mmol)と炭酸セシウム(17.2g、52.8mmol)をアセトニトリル(80mL)に加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液にジクロロメタン(200mL)を加え、0.5時間攪拌した後、濾過し、濾液を減圧濃縮して、エステル粗生成物5.0gを得、3.5gのエステル粗生成物、水素化ホウ素ナトリウム(1.9g、50.0)をメタノール(20mL)とテトラヒドロフラン(80mL)に加え、室温で4時間攪拌し、反応溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で分離して黄色のオイル状物である表題の化合物の粗生成物3.5gを得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺=183.1。

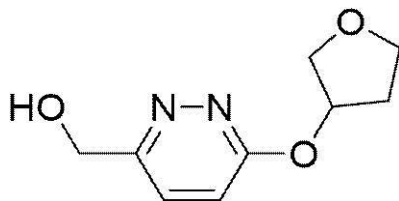
40

【0851】

中間体 156

50

(6-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)メタノール
【0852】
【化243】



【0853】

6-クロロピリダジン-3-カルボン酸メチル(500mg、2.90mmol)とテトラヒドロフラン-3-オール(1.3g、14.5mmol)をアセトニトリル(50ml)に溶解させ、炭酸セシウム(1.9g、5.8mmol)を加え、室温で3時間反応させ、反応溶液に25mlの水を加え、酢酸エチル(30ml×3回)で抽出し、有機相を合わせ、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して無色のオイル状物である化合物130mgを得、それをテトラヒドロフラン(10ml)とメタノール(5ml)の混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(50mg、1.28mmol)を加え、室温で3時間反応させた。反応溶液を直接濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、無色のオイル状物である表題の化合物(83mg、2つのステップの収率は15.6%である)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺=197。

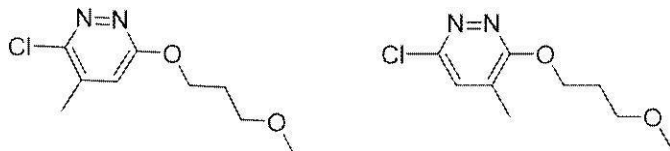
【0854】

中間体157

6-クロロ-3-(3-メトキシプロポキシ)-4-メチルピリダジンと3-クロロ-6-(3-メトキシプロポキシ)-4-メチルピリダジン

【0855】

【化244】



【0856】

3,6-ジクロロ-4-メチルピリダジン(3g、18.4mmol)、3-メトキシプロパン-1-オール(1.82g、20.24mmol)をテトラヒドロフラン(50ml)に溶解させ、0℃で60%の水素化ナトリウム(736mg、18.4mmol)を加えた後、室温で1時間反応させた。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)で分離して、黄色のオイル状物である6-クロロ-3-(3-メトキシプロポキシ)-4-メチルピリダジンと3-クロロ-6-(3-メトキシプロポキシ)-4-メチルピリダジンの混合物(2.4g、61%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 7.20(s, 1H), 6.84(s, 1H), 4.59-4.53(m, 4H), 3.57-3.52(m, 4H), 3.35(s, 6H), 2.34(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.12-2.06(m, 4H)。

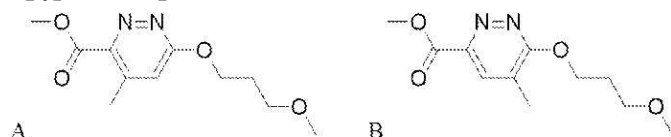
【0857】

中間体158

6-(3-メトキシプロポキシ)-4-メチルピリダジン-3-カルボン酸メチルと6-(3-メトキシプロポキシ)-5-メチルピリダジン-3-カルボン酸メチル

【0858】

【化 2 4 5】



【0 8 5 9】

6-クロロ-3-(3-メトキシプロポキシ)-4-メチルピリダジンと3-クロロ-6-(3-メトキシプロポキシ)-4-メチルピリダジンの混合物(2.4 g、11.11 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムクロリド(813 mg、1.11 mmol)とトリエチルアミン(3.36 g、33.33 mmol)をメタノール(24 mL)に溶解させ、5 MPaの一酸化炭素で、80℃で一晩反応させた。反応溶液を直接濃縮し、一部を取って薄層クロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=3：1)で2回、(石油エーテル：酢酸エチル=2.5：1)で2回分離して、黄色のオイル状物である6-(3-メトキシプロポキシ)-4-メチルピリダジン-3-カルボン酸メチル(140 mg)¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.81 (s, 1H), 4.68-4.65 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 2H)を得た。黄色の固体である6-(3-メトキシプロポキシ)-5-メチルピリダジン-3-カルボン酸メチル(85 mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.89 (s, 1H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.15-2.12 (m, 2H)。

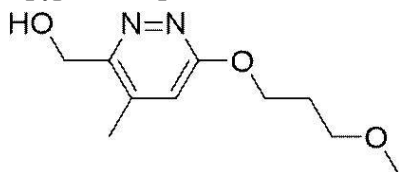
【0 8 6 0】

中間体 1 5 9

(6-(3-メトキシプロポキシ)-4-メチルピリダジン-3-イル)メタノール

【0 8 6 1】

【化 2 4 6】



【0 8 6 2】

6-(3-メトキシプロポキシ)-4-メチルピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル(140 mg、0.58 mmol)をメタノール(2 mL)に溶解させ、0℃で水素化ホウ素ナトリウム(44.3 mg、1.167 mmol)を加え、室温で一晩反応させた。反応溶液に0.5 mLの水を加えてクエンチングさせ、濃縮し、更にジクロロメタンに溶解させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=50：1)で分離して、黄色のオイル状である表題の化合物(90 mg、収率：73%)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 213。

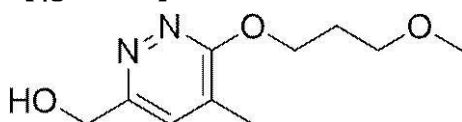
【0 8 6 3】

中間体 1 6 0

(6-(3-メトキシプロポキシ)-5-メチルピリダジン-3-イル)メタノール

【0 8 6 4】

【化 2 4 7】



10

20

30

40

50

【0865】

実験操作は上記と同じであり、原料6-(3-メトキシプロポキシ)-5-メチルピリダジン-3-カルボン酸メチル(85mg、0.35mmol)から出発して、黄色の固体である(6-(3-メトキシプロポキシ)-5-メチルピリダジン-3-イル)メタノール(56mg、75.6%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 213$ 。

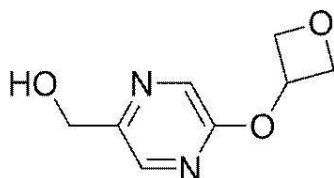
【0866】

中間体161

(5-(オキセタン-3-イルオキシ)ピラジン-2-イル)メタノール

【0867】

【化248】



【0868】

6-クロロピリダジン-3-カルボン酸メチル(600mg、3.49mmol)とオキセタン-3-オール(774mg、10.46mmol)をアセトニトリル(50ml)に溶解させ、炭酸セシウム(2.27g、6.98mmol)を加え、室温で3時間反応させ、反応溶液に25mlの水を加え、酢酸エチル(30ml×3回)で抽出し、有機相を合わせ、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、無色のオイル状物である化合物220mgを得、それをテトラヒドロフラン(10ml)とメタノール(5ml)の混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(108mg、2.86mmol)を加え、室温で3時間反応させた。反応溶液を直接濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、無色のオイル状である表題の化合物(85mg、2つのステップの収率: 14.7%)を得た、LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 183$ 。

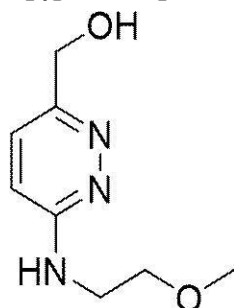
【0869】

中間体162

(6-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリダジン-3-イル)メタノール

【0870】

【化249】



【0871】

6-クロロピリダジン-3-カルボン酸メチル(500mg、2.9mmol)と2-メトキシエチルアミン(2.15g、29mmol)をアセトニトリル(20ml)に溶解させ、炭酸セシウム(1.9g、5.8mmol)を加え、室温で一晩反応させ、反応溶液に水20mlを加え、酢酸エチルで抽出し(20ml×3回)、有機相を合わせ、乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフカラムで分離して、黄色のオイル状である粗生成物230mgを得、それをテトラヒドロフラン(10ml)とメタノール(10ml)の混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(207mg、5.45mmol)を加え、室温で3時間反応させた。反応溶液を直接濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、無色

10

20

30

40

50

のオイル状物である表題の化合物（40 mg、20%）を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 184。

【0872】

中間体163

（6-（（1-メトキシプロパン-2-イル）オキシ）ピリダジン-3-イル）メタノール

【0873】

【化250】



10

【0874】

当該化合物は中間体154と同じ方法で調製し、1-メトキシプロパン-2-オール（607 mg、6.7 mmol）を使用して、黄色のオイル状物である表題の化合物粗生成物（80 mg、46%）を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 199。

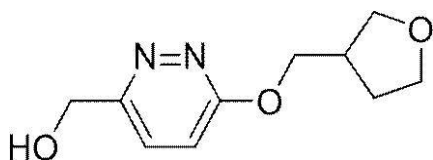
【0875】

中間体164

（6-（（テトラヒドロフラン-3-イル）メトキシ）ピリダジン-3-イル）メタノール

【0876】

【化251】



20

【0877】

当該化合物は中間体154と同じ方法で調製し、3-テトラヒドロフランメタノール（704 mg、7.0 mmol）を使用して、黄色のオイル状である表題の化合物粗生成物（180 mg、34%）を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 211。

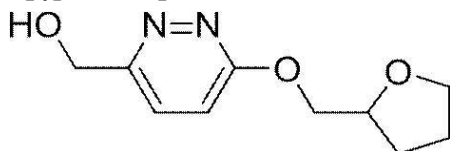
【0878】

中間体165

（6-（（テトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）ピリダジン-3-イル）メタノール

【0879】

【化252】



30

40

【0880】

当該化合物は中間体154と同じ方法で調製し、テトラヒドロフルフリルアルコール（704 mg、7.0 mmol）を使用して、黄色のオイル状である表題の化合物粗生成物（150 mg、29%）を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 211。

【0881】

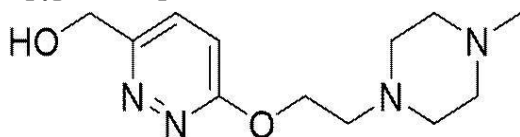
中間体166

（6-（2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エトキシ）ピリダジン-3-イル）メタノール

【0882】

50

【化 2 5 3】



【0 8 8 3】

当該化合物は中間体 1 5 4 と同じ方法で調製し、1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピペラジン (1 g、6.94 mmol) を使用して、オイル状である表題の化合物 (34 mg、2%) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 253.16$ 。

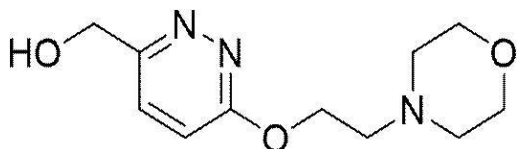
【0 8 8 4】

中間体 1 6 7

(6-(2-モルホリノエトキシ)ピリダジン-3-イル)メタノール

【0 8 8 5】

【化 2 5 4】



【0 8 8 6】

当該化合物は中間体 1 5 4 と同じ方法で調製し、N-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン (150 mg、1.14 mmol) を使用して、オイル状である表題の化合物 (34 mg、12.2%) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 239.13$ 。

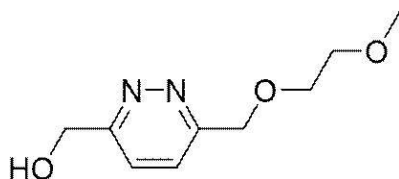
【0 8 8 7】

中間体 1 6 8

(6-((2-メトキシエトキシ)メチル)ピリダジン-3-イル)メタノール

【0 8 8 8】

【化 2 5 5】



【0 8 8 9】

当該化合物は中間体 1 5 3 と同じ方法で調製でき、6-(ブロモメチル)ピリダジン-3-カルボン酸エチル (100 mg、0.41 mmol)、エチレングリコールモノメチルエーテル (62 mg、0.82 mmol) を使用して、淡黄色のオイル状である表題の化合物 (10 mg、71%) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 199$ 。

【0 8 9 0】

中間体 1 6 9

(6-(3-エトキシプロポキシ)ピリダジン-3-イル)メタノール

【0 8 9 1】

10

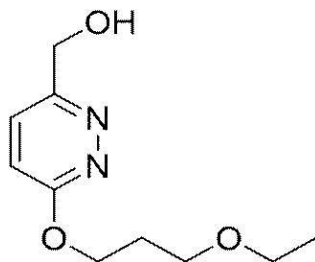
20

30

40

50

【化 2 5 6】



【0 8 9 2】

6-クロロピリダジン-3-カルボン酸メチル (500 mg、2.9 mmol) と 3-エトキシプロパン-1-オール (907 mg、8.72 mmol) をアセトニトリル (20 mL) に溶解させ、炭酸セシウム (1.9 g、5.8 mmol) を加え、室温で一晩反応させ、反応溶液に 15 mL の水を加え、ジクロロメタン (20 mL × 3 回) で抽出し、有機相を合わせ、乾燥させ、濃縮して黄色のオイル 300 mg を得、それをテトラヒドロフラン (10 mL) とメタノール (5 mL) の混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム (98 mg、2.60 mmol) を加え、室温で一晩反応させた。反応溶液を直接濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離・精製して、無色のオイル状である表題の化合物 170 mg を得、2つのステップの収率は 27.7% であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 213$ 。

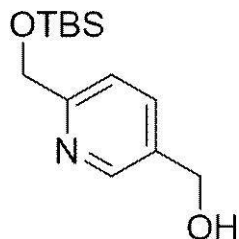
【0 8 9 3】

中間体 170

(6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタノール

【0 8 9 4】

【化 2 5 7】



【0 8 9 5】

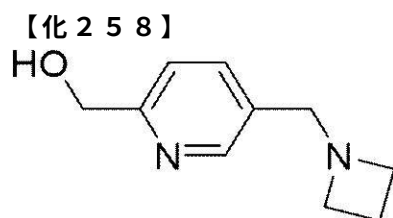
6-(ヒドロキシメチル)ニコチン酸メチル (2.0 g、11.98 mmol) と TBSCl (2.2 g、14.37 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解させ、0°C でイミダゾール (2.44 g、35.94 mmol) を加え、室温で 1 時間反応させた。反応溶液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 5:1) で分離して、無色の液体 (3.5 g、粗生成物) を得、それを無水テトラヒドロフラン (50 mL) に溶解させ、0°C で水素化アルミニウムリチウム (455 mg、11.98 mmol) を加え、室温で 10 分間反応させた。反応溶液に順次に水 0.5 mL、15% の水酸化ナトリウム水溶液 0.5 mL、水 1.5 mL を加えた。5 分間攪拌し、吸引濾過し、母液を濃縮して、淡黄色のオイル状である表題の化合物 (3 g、粗生成物) を得、次のステップで直接使用した。LC-MS: $[M+H]^+ = 254$ 。

【0 8 9 6】

中間体 171

(5-(アゼチジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル)メタノール

【0 8 9 7】



【0 8 9 8】

(6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタノール(0.5g、1.98mmol)とトリエチルアミン(1g、10mmol)をジクロロメタン(20ml)に溶解させ、0℃でMscL(338mg、2.96mmol)を滴下し、室温で2時間反応させた；更に、アゼチジン(339mg、5.94mmol)を加え、室温で2時間反応させた。反応溶液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、淡黄色のオイル状である化合物(0.5g、粗生成物)を得た。それをジクロロメタン(30ml)に溶解させ、テトラブチルアンモニウムフルオリド(893mg、3.42mmol)を加え、50℃で5時間反応させた。カラムクロマトグラフィーで分離して、無色のオイル状である表題の化合物(0.53g、粗生成物)を得た。LC-MS： $[M+H]^+ = 179$ 。

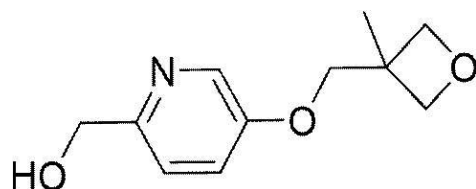
【0 8 9 9】

中間体 172

(5-((3-メチルピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)メタノール

【0 9 0 0】

【化 2 5 9】



【0 9 0 1】

5-フルオロピリジン-2-ホルムアルデヒド(500mg、4mmol)と(3-メチルピリジン-3-イル)メタノール(1.12g、12mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解させ、炭酸セシウム(2.6g、8mmol)を加え、100℃で2時間反応させ、反応溶液に25mlの水を加え、酢酸エチル(20ml×3回)で抽出し、有機相を合わせ、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して無色のオイル状物を得、それをテトラヒドロフラン(10ml)とメタノール(10ml)の混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(200mg、5.31mmol)を加え、室温で3時間反応させた。反応溶液を直接濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、無色のオイル状物である表題の化合物(120mg、54.2%)を得た。LC-MS： m/z $[M+H]^+ = 210$ 。

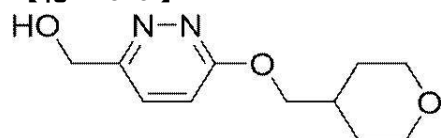
【0 9 0 2】

中間体 173

(6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)ピリダジン-3-イル)メタノール

【0 9 0 3】

【化 2 6 0】



10

20

30

40

50

【0904】

6-クロロピリダジン-3-カルボン酸メチル（500mg、2.90mmol）と（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メタノール（1.01g、8.72mmol）をアセトニトリル（20mL）に溶解させ、炭酸セシウム（1.89g、5.8mmol）を加え、室温で3時間反応させ、反応溶液に25mLの水を加え、酢酸エチル（30mL×3回）で抽出し、有機相を合わせ、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して黄色のオイル状物を得、それをテトラヒドロフラン（5mL）とメタノール（5mL）の混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム（140mg、3.69mmol）を加え、室温で16時間反応させた。反応溶液を直接濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離・精製して、無色のオイル状である表題の化合物（97mg、2つのステップの収率：19%）を得た。LC-MS： m/z $[M+H]^+ = 225$ 。

10

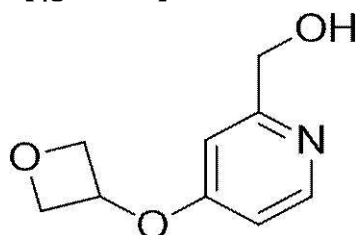
【0905】

中間体174

（4-（オキセタン-3-イルオキシ）ピリジン-2-イル）メタノール

【0906】

【化261】



20

【0907】

4-クロロピコリン酸メチル（380mg、2.25mmol）とオキセタン-3-オール（170mg、2.25mmol）をアセトニトリル（5mL）に溶解させ、炭酸セシウム（1.461g、4.50mmol）を加え、室温で16時間反応させた。反応溶液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル=5：1）で分離して、無色の液体化合物を得、それを無水テトラヒドロフラン（20mL）に溶解させ、0℃で水素化アルミニウムリチウム（114mg、3.0mmol）を加え、室温で10分間反応させた。反応溶液に順次に水0.1mL、15%の水酸化ナトリウム水溶液0.1mL、水0.3mLを加えた。5分間攪拌し、吸引濾過し、母液を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィーで精製して、淡黄色のオイル状物である表題の化合物（40mg、25%）を得た。LC-MS： m/z $[M+H]^+ = 182$ 。

30

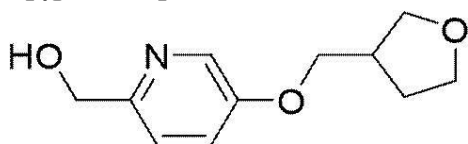
【0908】

中間体175

（5-（（テトラヒドロフラン-3-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）メタノール

【0909】

【化262】



40

【0910】

5-フルオロピリジン-2-ホルムアルデヒド（380mg、3.1mmol）、3-テトラヒドロフランメタノール（634mg、6.3mmol）と炭酸セシウム（4.0g、12.6mmol）を順次に30mLのDMFに加え、100℃に加熱しながら一晩置いた。水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフ

50

イー（ジクロロメタン／メタノール＝３０／１）で精製した。黄色のオイル状物を得、それを５ｍＬのテトラヒドロフランに溶解させ、１ｍＬのメタノールを加え、水素化ホウ素ナトリウム（７２ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）を加え、１５分間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム（７２ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）を追加的に加えた。５ｍＬのメタノールを加えてクエンチングさせ、有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝１５／１）で精製して、無色のオイル状である表題の化合物（１１０ｍｇ、収率５７％）を得た。ＬＣ－ＭＳ： m/z $[M+H]^+ = 210$ 。

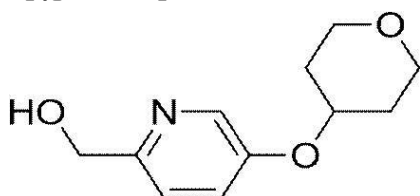
【０９１１】

中間体１７６

（５－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）ピリジン－２－イル）メタノール

【０９１２】

【化２６３】



【０９１３】

５－フルオロピリジン－２－ホルムアルデヒド（３３０ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール（８０９ｍｇ、７．９ｍｍｏｌ）と炭酸セシウム（１．７ｇ、５．２ｍｍｏｌ）を順次にＤＭＦ（１５ｍＬ）に加え、混合物を１００℃に加熱して１．５時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を水で３回洗浄し、飽和食塩水で１回洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮して粗化合物を得、それをテトラヒドロフラン（４ｍＬ）とメタノール（１ｍＬ）に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム（８６ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１６時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィーで分離して、淡黄色のオイル状である表題の化合物（１３３ｍｇ、２つのステップの収率：２４％）を得た。ＬＣ－ＭＳ： m/z $[M+H]^+ = 210$ 。

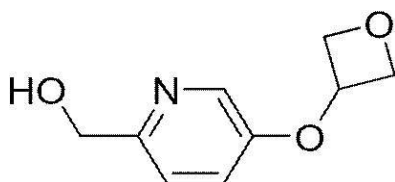
【０９１４】

中間体１７７

（５－（オキシタン－３－イルオキシ）ピリジン－２－イル）メタノール

【０９１５】

【化２６４】



【０９１６】

６－フルオロピリジン－３－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）とオキシセタン－３－オール（４３０ｇ、５．８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３０ｍＬ）に溶解させ、炭酸セシウム（１．２６ｇ、３．８８ｍｍｏｌ）を加え、室温で５時間反応させ、反応溶液に２５ｍＬの水を加え、酢酸エチルで抽出（３０ｍＬ×３回）し、有機相を合わせ、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して黄色のオイル状物を得、それをテトラヒドロフラン（５ｍＬ）とメタノール（５ｍＬ）の混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム（４３ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で１６時間反応させた。反応溶液を直接濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離・精製して、無色のオイル

状である表題の化合物（61mg、2つのステップの収率：17.5%）を得た。LC-MS： m/z $[M+H]^+=182$ 。

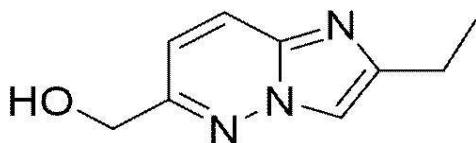
【0917】

中間体178

（2-エチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル）メタノール

【0918】

【化265】



10

【0919】

6-アミノピリダジン-3-カルボン酸メチル（153mg、1.0mmol）、1-ブロモブタン-2-オン（222mg、1.2mmol）をDMF（10mL）に加え、反応系を90℃に昇温させて4時間攪拌して反応させた。反応溶液を室温に冷却させ、ジクロロメタン（50mL）と水（40mL）を加えて抽出し、有機相を薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール=20/1）で分離して固体化合物を得、それをテトラヒドロフラン（10mL）とメタノール（2.5mL）の混合溶液に加え、水素化ホウ素ナトリウム（55.4mg、1.46mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。濃縮し、薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール=20/1）で分離して、表題の化合物（50.0mg、2つのステップの収率：28%）を得た。LC-MS： m/z $[M+H]^+=178.1$ 。

20

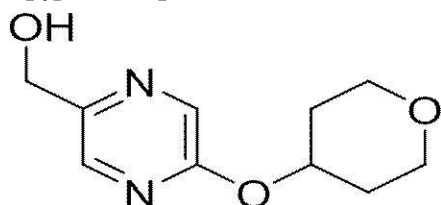
【0920】

中間体179

（5-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）オキシ）ピラジン-2-イル）メタノール

【0921】

【化266】



30

【0922】

6-クロロピリダジン-3-カルボン酸メチル（400mg、2.33mmol）とテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール（711mg、6.98mmol）をアセトニトリル（30mL）に溶解させ、炭酸セシウム（1.5g、4.66mmol）を加え、室温で16時間反応させ、反応溶液に25mLの水を加え、酢酸エチル（30mL×3回）で抽出し、有機相を合わせ、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して黄色のオイル状物を得、それをテトラヒドロフラン（5mL）とメタノール（5mL）の混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム（60mg、1.56mmol）を加え、50℃で24時間反応させた。反応溶液を直接濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体である表題の化合物（60mg、2つのステップの収率：12.2%）を得た。LC-MS： m/z $[M+H]^+=211$ 。

40

【0923】

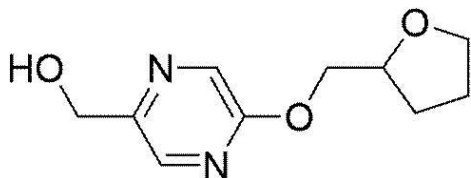
中間体180

（5-（（テトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）ピラジン-2-イル）メタノール

【0924】

50

【化 2 6 7】



【0 9 2 5】

5-クロロピラジン-2-カルボン酸メチル（600mg、3.5mmol）、テトラヒドロフルフリルアルコール（711mg、7.0mmol）と炭酸セシウム（4.5g、13.9mmol）を順次に20mLのアセトニトリルに加え、次に室温で一晩攪拌した。30mLの水を加えて炭酸セシウムを溶解させ、有機溶媒を除去し、大量の固体を析出させ、固体を濾過し、ドライ乾燥させて、表題の化合物を得、黄色の固体（600mg）であり、300mgを取って5mLのテトラヒドロフランに溶解させ、1mLのメタノール、水素化ホウ素ナトリウム（48mg、2.6mmol）を加え、15分間攪拌した後水素化ホウ素ナトリウム（48mg、2.6mmol）を追加的に加えた。5mLのメタノールを加えてクエンチングさせ、有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝15／1）で精製して、無色のオイル状である表題の化合物（180mg、2つのステップの収率：49%）を得た。LC-MS： m/z [M+H]⁺ = 211。

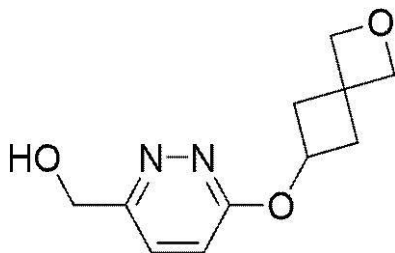
【0 9 2 6】

中間体 1 8 1

（6-（（2-オキサスピロ〔3.3〕ヘプト-6-イル）オキシ）ピリダジン-3-イル）メタノール

【0 9 2 7】

【化 2 6 8】



【0 9 2 8】

6-クロロピリダジン-3-カルボン酸メチル（300mg、1.74mmol）と2-オキサスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-オール（200mg、1.74mmol）をアセトニトリル（10mL）に溶解させ、炭酸セシウム（1.13g、3.48mmol）を加え、室温で一晩反応させ、反応溶液に20mLの水を加え、酢酸エチルで抽出（20mL×3回）し、有機相を合わせ、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、黄色のオイル状粗生成物を得、それをテトラヒドロフラン（10mL）とメタノール（10mL）の混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム（96mg、2.52mmol）を加え、室温で2時間反応させた。反応溶液を直接濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離・精製して、白色の固体である表題の化合物（48mg、2つのステップの収率：13%）を得た。LC-MS： m/z [M+H]⁺ = 223。

【0 9 2 9】

中間体 1 8 2

3-クロロ-5-（オキセタン-3-イルオキシ）ピリダジン

【0 9 3 0】

10

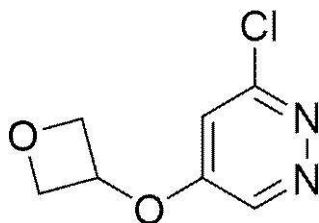
20

30

40

50

【化 2 6 9】



【0 9 3 1】

3-オキセタノール CAS : 7 7 4 8 - 3 6 - 9 (5 5 0 m g 、 6 . 7 m m o l) を 2 0 m L のテトラヒドロフランに溶解させ、0℃に冷却させ、水素化ナトリウム (2 9 5 m g 、 7 m m o l) を加え、15分間攪拌し、3,5-ジクロロピリダジン CAS : 1 8 3 7 - 5 5 - 4 (1 g 、 6 . 7 m m o l) を加え、室温に昇温させて1時間攪拌した。水を加えてクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、濃縮した。白色の固体粗生成物である表題の化合物 (8 0 0 m g 、 6 4 %) を得た。LC-MS : m/z $[M+H]^+ = 187$ 。

10

【0 9 3 2】

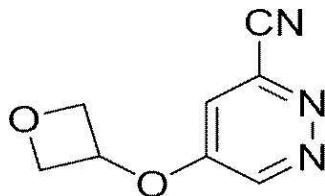
中間体 1 8 3

5-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリダジン-3-カルボニトリル

【0 9 3 3】

20

【化 2 7 0】



【0 9 3 4】

3-クロロ-5-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリダジン (7 0 0 m g 、 3 . 8 m m o l) 、シアン化亜鉛 (3 0 8 m g 、 2 . 6 m m o l) 、 $Pd_2(dba)_3$ (1 0 3 m g 、 0 . 1 1 m m o l) とDPPF (1 2 5 g 、 0 . 2 2 m m o l) を順次に20mLのDMFに加え、アルゴンガス保護で一晩加熱して還流させた。反応溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 1 0 0 : 1) で分離した。黒色のオイル状である表題の化合物 (1 . 5 g 、 1 0 0 %) を得た。LC-MS : m/z $[M+H]^+ = 178$ 。

30

【0 9 3 5】

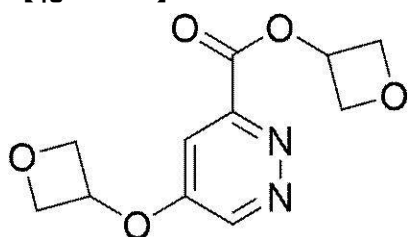
中間体 1 8 4

オキセタン-3-イル 5-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリダジン-3-カルボキシレート

【0 9 3 6】

40

【化 2 7 1】



【0 9 3 7】

5-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリダジン-3-カルボニトリル (6 0 0 m g 、 3

50

． 4 mmol) を 5 mL の 3-オキセタノールに溶解させ、炭酸セシウム (1 g、10 mmol) を加えた後、室温で 2 日間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮し、残留物を分取 TLC (ジクロロメタン/メタノール = 20/1) で精製して、白色の固体である表題の化合物 (150 mg、22%) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 253$ 。

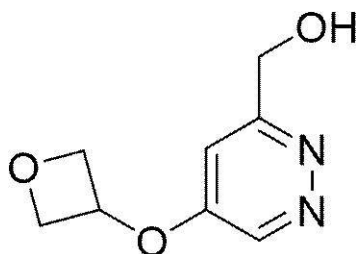
【0938】

中間体 185

(5-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリダジン-3-イル)メタノール

【0939】

【化272】



【0940】

オキセタン-3-イル 5-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリダジン-3-カルボキシレート (150 mg、0.7 mmol) を 5 mL のテトラヒドロフランに溶解させ、1 mL のメタノールを加え、水素化ホウ素ナトリウム (54 mg、1.4 mmol) を加え、30 分間攪拌した。10 mL のメタノールを加えてクエンチングさせ、有機相を濃縮した。残留物を分取 TLC (ジクロロメタン/メタノール = 10/1) で精製して、黄色のオイル状である表題の化合物 (30 mg、24%) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 183$ 。

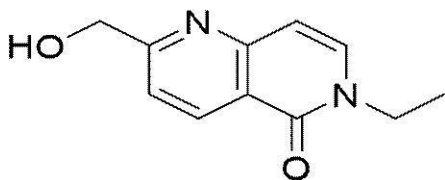
【0941】

中間体 186

6-エチル-2-(ヒドロキシメチル)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

【0942】

【化273】



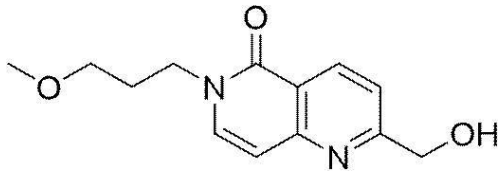
【0943】

5-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-カルボン酸メチル (150 mg、0.735 mmol)、水素化ナトリウム (60%) (45 mg、1.1 mmol)、ヨードエタン (1.15 g、7.35 mmol) を DMF (6.0 mL) に溶解させ、添加完了後、室温で 3 時間攪拌して反応させ、反応完了後、反応系に水 (20 mL) を加え、次に酢酸エチル (40 mL × 2) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (30 mL × 1 回) で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮した後、水素化ホウ素ナトリウム (130 mg、3.5 mmol) とテトラヒドロフランとメタノール (テトラヒドロフラン:メタノール = 4:1) (10 mL) の混合溶液に溶解させ、添加完了後、室温で一晩攪拌し、反応完了後、反応溶液をカラムクロマトグラフィーで分離して、標準の化合物 53 mg を得、収率: 40.2% であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 205.12$ 。

【0944】

中間体 187

【化 2 7 4】



【0 9 4 5】

原料 5-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-カルボン酸メチル (100 mg、0.49 mmol)、3-ブロモプロピルメチルエーテル (380 mg、2.48 mmol) から出発し、実験ステップは中間体 133 と同じであり、表題の化合物 40 mg を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 249$ 。

10

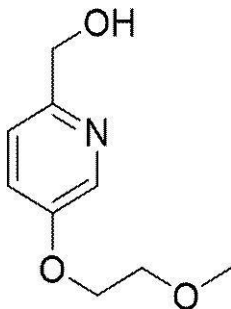
【0 9 4 6】

中間体 188

(5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)メタノール

【0 9 4 7】

【化 2 7 5】



20

【0 9 4 8】

5-ヒドロキシピコリン酸メチル (1 g、6.54 mmol) と 2-メトキシエタノール (1 g、13.16 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (30 ml) に溶解させ、トリフェニルホスフィン (5.14 g、19.62 mmol) とアゾジカルボン酸ジイソプロピル (3.96 g、19.62 mmol) を加え、室温で一晩反応させ、反応溶液を試料と混合し、カラムクロマトグラフィーで精製し、濾液をスピン乾燥させて固体化合物を得、それをテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム (180 mg、4.74 mmol) を加え、添加完了後、室温で 16 時間反応させ、反応溶液をメタノールに加えてクエンチングさせ、カラムクロマトグラフィーで分離して、表題化合物を 180 mg 得、2つのステップの収率は 15% であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 184$ 。

30

【0 9 4 9】

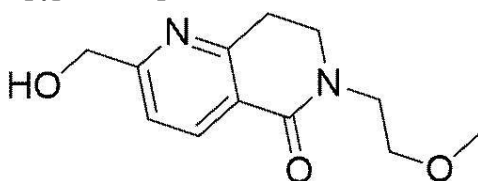
中間体 187

2-(ヒドロキシメチル)-6-(2-メトキシエチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

40

【0 9 5 0】

【化 2 7 6】



【0 9 5 1】

(6-(2-メトキシエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン

50

−2−イル)メタノール(800mg、3.6mmol)をTHF/H₂O(2.5/1、35mL)に溶解させ、順次に炭酸水素ナトリウム(3.027g、36mmol)とヨード(6.685g、27mmol)を加えた後、室温で一晩撹拌した。TLC(ジクロロメタン:メタノール=20:1)は原料が完全に反応したことを示した。退色するまでチオ硫酸ナトリウムで中和し、ジクロロメタンで抽出し、カラムクロマトグラフィーで精製して、無色のオイル状である表題の化合物85mgを得、収率は10%であった。LC-MS: [M+H]⁺ = 237。

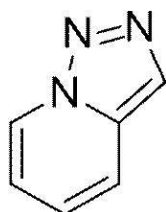
【0952】

中間体188

【1, 2, 3】トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン

【0953】

【化277】



【0954】

ピリジン−2−ホルムアルデヒド(2.0g、18.7mmol)をメタノールに加え、更にp-トルエンスルホニルヒドラジド(3.48g、18.7mmol)を加え、室温で6時間撹拌した。反応溶液を0℃に冷却させ、濾過し、ケーキを少量のメタノールで洗浄し、固体を乾燥させて固体生成物を得、それをモルホリン(30mL)に加え、100℃で3時間撹拌して反応させた。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で分離して、黄色のオイル状物(900mg、2つのステップの収率:40%)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 120。

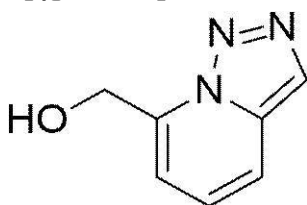
【0955】

中間体189

【1, 2, 3】トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン−7−メタノール

【0956】

【化278】



【0957】

ジイソプロピルアミン(383mg、3.78mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に加え、−78℃に冷却させ、n-ブチルリチウム(1.2mL、3.02mmol)を滴下し、0℃で20分間反応させ、次に−78℃に冷却させ、【1, 2, 3】トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン(300mg、2.52mmol)のテトラヒドロフラン溶液を滴下し、−78℃で20分間撹拌した後、更にDMF(0.5mL)を加え、20分間撹拌し、反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で分離して、生成物(230mg、62%)を得、それをメタノール(5mL)に加え、更に水素化ホウ素ナトリウム(119mg、3.13mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=30/1)で分離して、表題の化合物(120mg、52%)を得た。¹H NMR (

10

20

30

40

50

400 MHz, CDCl₃): 8.27 (s, 1H), 7.92–7.89 (m, 1H), 7.48–7.44 (m, 1H), 7.21–7.19 (m, 1H), 5.92–5.89 (m, 1H), 5.06–5.05 (m, 2H)。

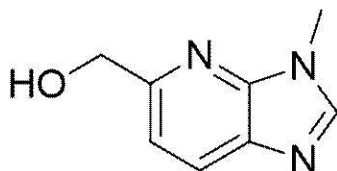
【0958】

中間体190

(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【0959】

【化279】



10

【0960】

原料5-クロロ-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(200mg、1.2mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムクロリド(88mg、0.12mmol)とトリエチルアミン(364mg、3.6mmol)を順次にメタノール(5mL)に加えた。次に、一酸化炭素、5MPa、120℃の条件下で一晩反応させた。濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、赤色の固体(180mg)を得、℃の条件下でそれと水素化リチウムアルミニウム(107mg、2.82mmol)を順次にテトラヒドロフラン(5mL)に加えた。常温の条件下で12時間反応させた。反応溶液に水を加えて反応をクエンチングさせ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、黄色の固体(100mg、65.3%)を得、生成物であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.06–8.01 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 164。

20

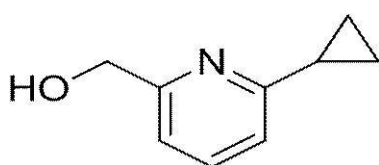
【0961】

中間体191

(6-シクロプロピルピリジン-2-イル)メタノール

【0962】

【化280】



30

【0963】

化合物(6-シクロプロピルピコリン酸メチル)(1.81g、10.2mmol)を20mLのメタノールに溶解させ、窒素ガス保護下で氷浴で0~5℃に冷却させた。反応溶液にゆっくりと水素化ホウ素ナトリウム(1.15g、30.6mmol)を加え、添加完了後、室温で5時間攪拌した。反応溶液に1.0mLの水を加え、1時間攪拌した後濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、無色のオイル状物(1.10g、72%)を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 7.631–7.593 (m, 1H), 7.203–7.184 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.104–7.084 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.284–5.256 (m, 1H), 4.464–4.450 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.060–2.028 (m, 1H), 0.916–0.862 (m, 4H) LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 150。

40

【0964】

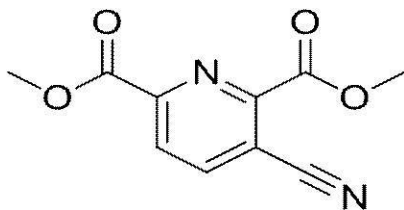
中間体192

50

3-シアノピリジン-1,6-ジカルボン酸ジメチル

【0965】

【化281】



【0966】

原料2,6-ジクロロニコチノニトリル (17.0 g、98.7 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムクロリド (7.2 g、9.87 mmol) とトリエチルアミン (29.9 g、296.1 mmol) を、順次にメタノール (150 mL) に加えた。次に、CO、5 MPa、80℃の条件下で一晩反応させた。N0036-78と合わせて処理した。吸引濾過、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=300:1) で分離して白色の固体 (2.16 g、10.0%) を得、生成物であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.07 (s, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 221.

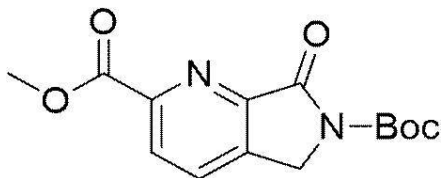
【0967】

中間体193

6-tert-ブチル-2-メチル-7-オキソ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2,6(7H)-ジカルボキシレート

【0968】

【化282】



【0969】

原料3-シアノピリジン-1,6-ジカルボン酸ジメチル (2.5 g、11.4 mmol) とラネーニッケル (1.4 g、22.8 mmol) を順次にメタノール (300 mL) に加えた。次に、水素ガス、50 psi、40℃の条件下で8時間反応させた。濃縮して灰色の固体を得、それと4-ジメチルアミノピリジン (124 mg、1.02 mmol) を順次にジクロロメタン (10 mL) に加えた。次に、原料二炭酸ジ-tert-ブチル (2.2 g、10.2 mmol) を加え、50℃の条件下で30分間反応させた。濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、赤褐色の固体 (1.25 g、63.0%) を得、生成物であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.62 (s, 9H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 293.

【0970】

中間体194

tert-ブチル-7-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-5Hピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート

【0971】

10

20

30

40

50

【化 2 8 3】



【0 9 7 2】

0℃の条件下で、原料6-tert-ブチル-2-メチル-7-オキソ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2,6(7H)-ジカルボキシレート(900mg、3.1mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に加えた。次に、窒素ガス条件下で、原料水素化ジイソブチルアルミニウム(テトラヒドロフランに溶解させ、6.2mL、6.2mmol、1M)を1滴ずつ溶液に滴下した。2時間の反応した後、原料水素化ジイソブチルアルミニウム(6.2mL、6.2mmol、1M)を追加的に加えた。常温下で3時間反応させた。反応溶液に水(10mL)を滴下して過剰の水素化ジイソブチルアルミニウムをクエンチングさせ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して黄色の固体である表題の化合物(320mg、37.6%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.68-4.61 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 1.59 (s, 9H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 267.

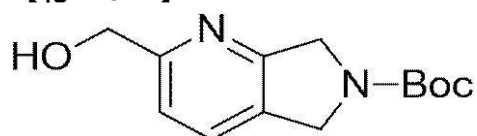
【0 9 7 3】

中間体195

tert-ブチル2-(ヒドロキシメチル)-5Hピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート

【0 9 7 4】

【化 2 8 4】



【0 9 7 5】

原料tert-ブチル-7-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-5Hピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート(320mg、1.2mmol)とシアノ水素化ホウ素ナトリウム(83.2mg、1.32mmol)を順次に酢酸(5mL)に加えた。常温下で1時間反応させた。低温で酢酸をスピン乾燥させ、ジクロロメタン/メタノール=10:1に溶解させ、飽和炭酸ナトリウム溶液でpH~9に調節し、ジクロロメタン/メタノール=10:1で抽出し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、黄色の固体である表題の化合物(190mg、63.3%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.60-7.53 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.78-4.77 (m, 2H), 4.71-4.67 (m, 4H), 1.50 (s, 9H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 251.

【0 9 7 6】

中間体196

(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)メタノール

【0 9 7 7】

10

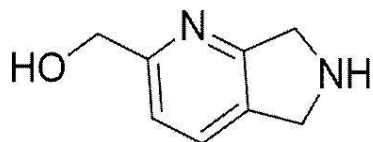
20

30

40

50

【化 2 8 5】



【0 9 7 8】

2-(ヒドロキシメチル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボン酸 tert-ブチル (300 mg、1.2 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で 1 時間反応させた。反応溶液を直接濃縮し、更にメタノールに溶解させ、イオン性樹脂を加えて 30 分間攪拌し、濾過し、濃縮して、褐色の固体である表題の化合物 (180 mg、粗生成物) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 151$ 。

10

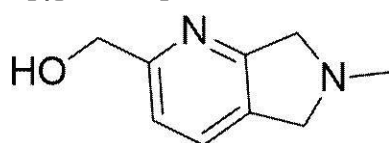
【0 9 7 9】

中間体 1 9 7

(6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル) メタノール

【0 9 8 0】

【化 2 8 6】



20

【0 9 8 1】

(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル) メタノール (150 mg、1 mmol、粗生成物) をジクロロメタン (3 mL) に溶解させ、1 滴の酢酸を滴下し、更にホルムアルデヒド水溶液 (0.5 mL) を加え、室温で 30 分間反応させ、酢酸水素化ホウ素ナトリウム (636 mg、3 mmol) を加え、室温で一晩反応させた。反応液を濃縮し、メタノールで溶解させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離して、褐色のオイル状である表題の化合物 (80 mg、30%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ & CD_3OD) 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.01-3.99 (m, 4H), 2.66 (s, 3H)。

30

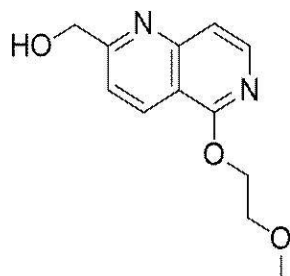
【0 9 8 2】

中間体 1 9 8

(5-(2-メトキシエトキシ)-1,6-ナフチリジン-2-イル) メタノール

【0 9 8 3】

【化 2 8 7】



40

【0 9 8 4】

5-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-カルボン酸メチル (200 mg、1.0 mmol) をオキシ塩化リン (3.0 mL) に溶解させ、反応系を 80 °C に

50

昇温させて4時間反応させ、反応終了後、反応系を室温に冷却させ、次に、反応系にエチレングリコールモノメチルエーテル(30.0mL)を加え、室温で0.5時間攪拌し、反応終了後、反応系を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpH=8~9に調節し、次に反応系に水(20mL)を加え、酢酸エチル(40mL×2回)で抽出し、有機相を合わせ、その後、飽和食塩水(30mL×1回)で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮した後、水素化ホウ素ナトリウム(433mg、11.4mmol)とテトラヒドロフランとメタノールの混合溶液(テトラヒドロフラン:メタノール=4:1)(20mL)に溶解させ、添加完了後、室温で2.0時間攪拌して反応させ、反応完了後、反応溶液層をカラムクロマトグラフィーで分離して表題の化合物(105.0mg、19.6%)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺=235.10。

10

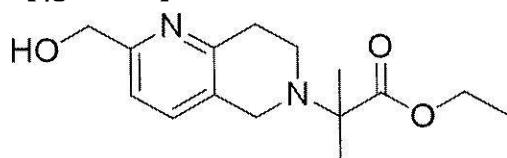
【0985】

中間体199

2-(2-(ヒドロキシメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6-yl)-2-メチルプロピオン酸エチル

【0986】

【化288】



20

【0987】

(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-yl)メタノール(1g、6.1mmol)、2-プロモイソ酪酸エチル(CAS:600-00-0、2g、12mmol)と炭酸カリウム(2.5g、21.8mmol)を10mLのアセトニトリルに溶解させ、次に、80℃に加熱して一晩攪拌した。固体を濾過し、反応溶液を濃縮し、分取プレート(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製して、無色の液体である表題の化合物(1g、59%)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺=279。

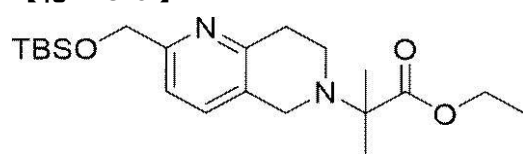
【0988】

中間体200

2-(2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6-yl)-2-メチルプロピオン酸エチル

【0989】

【化289】



30

【0990】

2-(2-(ヒドロキシメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6-yl)-2-メチルプロピオン酸エチル(1g、4mmol)、イミダゾール(900mg、6mmol)を10mLのジクロロメタンに溶解させ、次に0℃に冷却させ、TBSCl(1g、15mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。固体を濾過し、反応溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=30:1)で精製して、黄色の液体である表題の化合物(400mg、28%)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺=393。

40

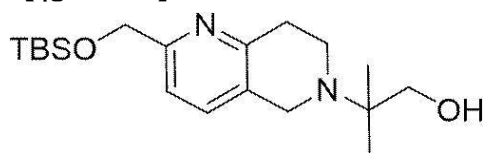
【0991】

中間体201

2-(2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7,8-ジヒ

50

ドロー１，６－ナフチリジン－６（５Ｈ）－イル）－２－メチルプロパン－１－オール
 【０９９２】
 【化２９０】



【０９９３】

２－（２－（（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７，８－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－６（５Ｈ）－イル）－２－メチルプロピオン酸エチル（４００mg、１mmol）を１０mLのテトラヒドロフランに溶解させ、次に、０℃に冷却させ、水素化アルミニウムリチウム（８０mg、２mmol）を加え、室温で３０分間撹拌した。硫酸ナトリウム十水和物を加えてクエンチングさせ、固体を濾過し、反応溶液を濃縮し、分取プレート（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）で精製して、無色の液体である表題の化合物（３００mg、９０％）を得る。LC-MS： m/z [M+H]⁺ = 351。

10

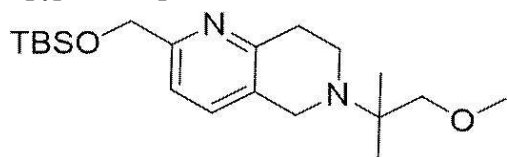
【０９９４】

中間体２０２

２－（（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－６－（１－メトキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン
 【０９９５】

20

【化２９１】



【０９９６】

２－（２－（（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－７，８－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－６（５Ｈ）－イル）－２－メチルプロパン－１－オール（３００mg、０．８mmol）をテトラヒドロフラン１０mLに溶解させ、次に、０℃に冷却させ、水素化ナトリウム（４０mg、１mmol）を加えて３０分間撹拌した。ヨードメタン０．５mLを加え、室温で２時間撹拌した。固体を濾過し、反応溶液を濃縮し、分取プレート（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）で精製して、無色の液体である表題の化合物（３００mg、１００％）を得た。LC-MS： m/z [M+H]⁺ = 365。

30

【０９９７】

中間体２０３

（６－（１－メトキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－２－イル）メタノール

40

【０９９８】

【化２９２】



【０９９９】

２－（（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－６－（１－メトキシ－

50

2-メチルプロパン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン (300 mg、0.8 mmol) を 5 mL のテトラヒドロフランに溶解させ、1 M のテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を濃縮し、分取プレート (ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1) で精製して、無色の液体である表題の化合物 (200 mg、95%) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 251$ 。

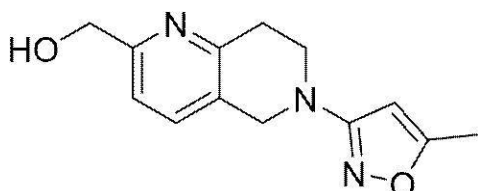
【1000】

中間体 204

(6-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-イル) メタノール

【1001】

【化293】



【1002】

3-ブromo-5-メチルイソチアゾール (CAS: 25741-97-3、330 mg、2 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸メチル (1 mL) を 80°C に加熱して 1 時間攪拌した後、冷却させ、濃縮し、メタノールを加えて溶解させ、(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-イル) メタノール (330 mg、2 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、反応溶液を濃縮し、次に DMF を加えて溶解させ、トリフェニルホスフィン (500 mg、2 mmol) を加え、アルゴンガスで保護し、120°C に一晩加熱した。水を加え、ジクロロメタンで抽出し、濃縮し、分取プレート (ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1 から酢酸エチルに置換) で精製して、黄色のオイル状である表題の化合物 (100 mg、20%) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 246$ 。

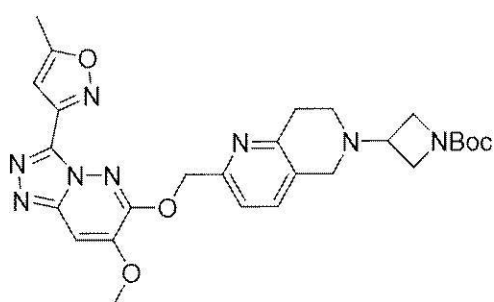
【1003】

中間体 205

3-(2-(((7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【1004】

【化294】



【1005】

3-(7-メトキシ-6-(((5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフトピリジン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール (300 mg、0.7 mmol) と 1-(tert-

ブトキシカルボニル) - 3 - アゼチジノン (CAS : 398489 - 26 - 4、171 mg、1 mmol) を 10 mL のメタノールに溶解させ、次にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (200 mg、3 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。水を加え、ジクロロメタンで抽出し、分離し、濃縮し、分取プレート (ジクロロメタンメタノール = 10 : 1) で精製して、白色の固体である表題の化合物 (300 mg、78%) を得た。LC-MS : m/z $[M+H]^+ = 549$ 。

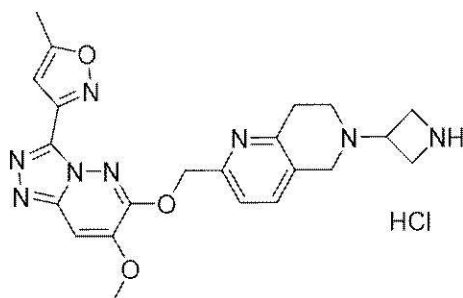
【1006】

中間体 206

3 - (6 - ((6 - (アゼチジン - 3 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - メトキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 5 - メチルイソキサゾール塩酸塩

【1007】

【化295】



【1008】

3 - (2 - (((7 - メトキシ - 3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 6 - イル) オキシ) メチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (300 mg、0.6 mmol) を 10 mL のジクロロメタンに溶解させ、次に 10 mL の塩酸酢酸エチル溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液を濃縮し、メタノールに溶解させ、固体炭酸水素ナトリウムを加えて中性に中和し、濾過し、有機相を濃縮して、白色の固体である表題の化合物 (300 mg、100%) を得た。LC-MS : m/z $[M+H]^+ = 449$ 。

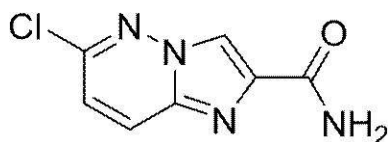
【1009】

中間体 207

6 - クロロイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボキサミド

【1010】

【化296】



【1011】

窒素ガス保護で、40℃の条件下で、6 - クロロイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボン酸メチル (2.0 g、9.45 mmol) をアセトニトリル (30 mL) に分散させ、アンモニア水 (100 mL) を加え、反応溶液を 2 時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を室温に冷却させ、濾過し、固体を乾燥させて表題の生成物 (1.6 g、白色の固体) を得、収率は 86% であった。LC-MS : m/z $[M+H]^+ = 197$ 。

【1012】

中間体 208

2 - カルバモイルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボン酸メチル

10

20

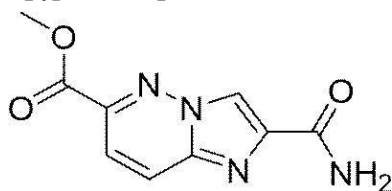
30

40

50

【1013】

【化297】



【1014】

オートクレーブで6-クロロイミダゾ〔1,2-b〕ピリダジン-2-カルボキサミド（937mg、4.8mmol）をメタノール（30mL）に分散させ、〔1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウムクロリド（936mg、1.15mmol）、トリエチルアミン（9mL）を加え、反応溶液を3Mpaの一酸化炭素ガス雰囲気下80℃で16時間反応させた。反応完了後、室温に冷却させ、反応溶液を濾過し、濾液を濃縮し、残留物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＝10／1）で精製して、表題の生成物（1g、褐色の固体）を得、収率は99％であった。LC-MS： m/z [M+H]⁺ = 221。

10

【1015】

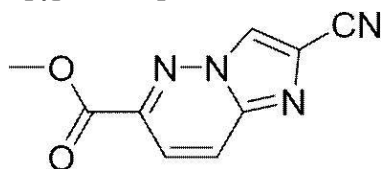
中間体209

2-シアノイミダゾ〔1,2-b〕ピリダジン-6-カルボン酸メチル

20

【1016】

【化298】



【1017】

窒素ガス保護で、室温の条件下で、2-カルバモイリミダゾ〔1,2-b〕ピリダジン-6-カルボン酸メチル（1g、4.55mmol）をテトラヒドロフラン（20mL）に溶解させ、トリエチルアミン（920mg、9.10mmol）、トリフルオロ酢酸無水物（3.81g、18.20mmol）を加え、反応溶液を2時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を濃縮し、残留物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＝10／1）で精製して、表題の生成物（645mg、白色の固体）を得、収率は70％であった。LC-MS： m/z [M+H]⁺ = 203。

30

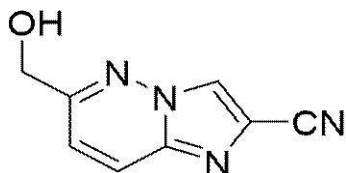
【1018】

中間体210

6-（ヒドロキシメチル）イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジン-2-カルボニトリル

【1019】

【化299】



40

【1020】

窒素ガス保護下で、30℃の条件下で、2-シアノイミダゾ〔1,2-b〕ピリダジン-6-カルボン酸メチル（550mg、2.72mmol）をテトラヒドロフラン（15mL）で溶解させ、無水塩化カルシウム（604mg、5.45mmol）、水素化ホウ素ナトリウム（206mg、5.45mmol）を加え、反応溶液を2時間攪拌した。反応

50

終了後、反応溶液を冷却させ、濃縮し、残留物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＝１０／１）で精製して、表題の生成物（３５０ｍｇ、白色の固体）を得、収率は７３％であった。ＬＣ－ＭＳ： m/z $[M+H]^+ = 175$ 。

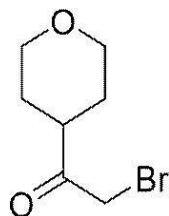
【１０２１】

中間体２１１

２－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エタン－１－オン

【１０２２】

【化３００】



10

【１０２３】

１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エタン－１－オンを無水メタノール（５ｍｌ）に入れ、０℃に冷却させた。０℃の条件下で液体臭素（０．４ｍｌ）を反応溶液に滴下し、０℃を維持させながら４５分間反応させ、次に室温に昇温させて４５分間反応させた。その後、濃硫酸（２．７ｍｌ）を反応溶液に加え、室温で一晩反応させた。反応溶液に飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液（５ｍｌ）を加えた後、酢酸エチル（２００ｍｌ）を加え、酢酸エチルを水で３回洗浄した後、酢酸エチルを無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、スピン乾燥させて、黄色のオイル状物である表題の化合物（６７７ｍｇ、４１．９％）を得た。ＬＣ－ＭＳ： m/z $[M+H]^+ = 208$ 。

20

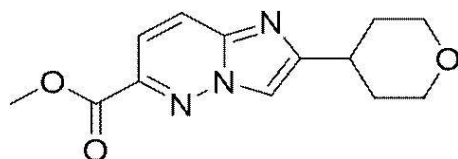
【１０２４】

中間体２１２

２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）イミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－６－カルボン酸メチル

【１０２５】

【化３０１】



30

【１０２６】

２－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エタン－１－オン（６７７ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ）、６－アミノピリダジン－３－カルボン酸メチル（５００ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ）をエチレングリコールジメチルエーテル（１０ｍｌ）に入れ、９０℃で２時間反応させた。反応溶液を直接薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン／無水メタノール＝２０／１）で分離して、黄色の固体である表題の化合物（４３０ｍｇ、５０．４％）を得た。ＬＣ－ＭＳ： m/z $[M+H]^+ = 262$ 。

40

【１０２７】

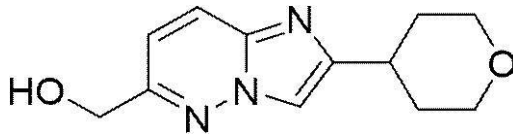
中間体２１３

（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）イミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－６－イル）メタノール

【１０２８】

50

【化 3 0 2】



【1 0 2 9】

実験操作は、(2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メタノールと同じであり、原料2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸メチル(430mg、1.6mmol)で、黄色の固体である表題の化合物(200mg、52.1%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 234$ 。

10

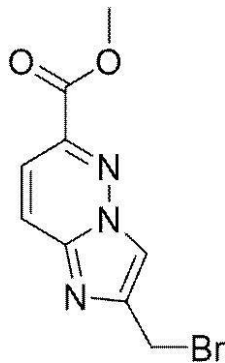
【1 0 3 0】

中間体 2 1 4

2-(ブロモメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸メチル

【1 0 3 1】

【化 3 0 3】



20

【1 0 3 2】

6-アミノピリダジン-3-カルボン酸メチル(300mg、2mmol)、1,2-ジブromoアセトン(440mg、2.2mmol)を1,2-ジメトキシエタン(2ml)に加え、90℃で2時間反応させた。分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=30/1)で分離して、表題の化合物である黄色の固体(193mg、35.9%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 270, 272$ 。

30

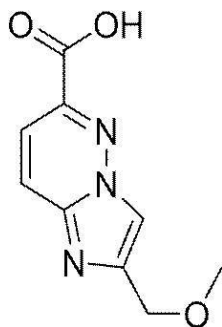
【1 0 3 3】

中間体 2 1 5

2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸

【1 0 3 4】

【化 3 0 4】



40

【1 0 3 5】

2-(ブロモメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸メチル(190mg、0.72mmol)をテトラヒドロフラン(2ml)とメタノール(1ml)の混合溶液に加え、炭酸カリウム(200mg、1.45mmol)を反応溶液に加え、5

50

5℃で2時間反応させた。反応溶液を氷酢酸でpHを約5に調節し、濃縮し、逆相クロマトグラフィーで精製して粗生成物を得た。

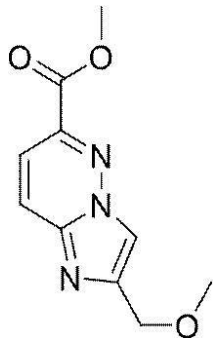
【1036】

中間体216

2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸メチル

【1037】

【化305】



10

【1038】

2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸(前のステップの粗生成物)をメタノール(5ml)に加え、塩化チオニル(1ml)をゆっくりと反応溶液に滴下し、60℃で1時間反応させた。分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=30/1)で分離して、表題の化合物である黄褐色の固体(87mg、2つのステップの収率:54.9%)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 222。

20

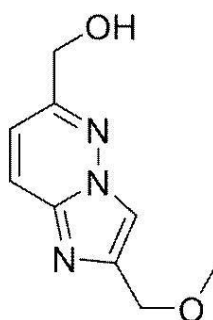
【1039】

中間体217

(2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)メタノール

【1040】

【化306】



30

【1041】

2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸メチル(87mg, 0.40mmol)をテトラヒドロフラン(2ml)とメタノール(0.5ml)の混合溶液に加え、水素化ホウ素ナトリウム(45mg, 1.2mmol)を2回に分けて反応溶液に加え、室温で1時間攪拌した。メタノール(20ml)を反応溶液に加えてクエンチングさせ、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で分離して、表題の化合物である黄色の固体(68mg, 88%)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 194。

40

【1042】

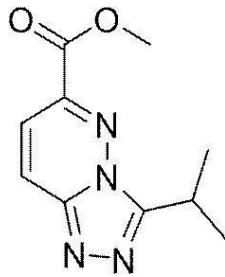
中間体218

3-イソプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-カルボン酸メチル

50

【1043】

【化307】



10

【1044】

6-ヒドラジノピリダジン-3-カルボン酸メチル二塩酸塩（400mg、1.659mmol）、イソブチルアルデヒド（239mg、3.32mmol）、酢酸カリウム（326mg、3.32mmol）を無水エタノール（3ml）に加え、室温で30分間撹拌した。臭化銅（407mg、1.83mmol）を反応溶液に加え、ペルオキシ硫酸カリウム複合塩（1.123g、1.83mmol）を水（2ml）に溶解させて反応溶液に加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液を吸引濾過し、有機相を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝40／1）で分離して、表題の化合物である黄色の固体（280mg、76.7%）を得た。LC-MS： m/z $[M+H]^+ = 221$ 。

20

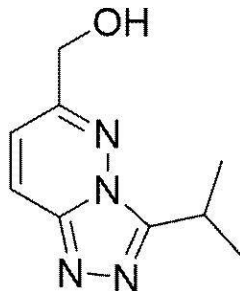
【1045】

中間体219

（3-イソプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジン-6-イル）メタノール

【1046】

【化308】



30

【1047】

3-イソプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジン-6-カルボン酸メチル（280mg、1.280mmol）をテトラヒドロフラン（2ml）に加え、-20℃で15分間撹拌した。-20℃で、水素化アルミニウムリチウム（99mg、2.56mmol）を3回に分けて反応溶液に加え、添加完了後、-20℃で30分間反応させた。反応溶液に硫酸ナトリウム十水和物（5g）を加え、反応溶液を吸引濾過し、有機相を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝25／1）で分離して、表題の化合物である褐色のオイル状液体（62mg、25.2%）を得た。LC-MS： m/z $[M+H]^+ = 193$ 。

40

【1048】

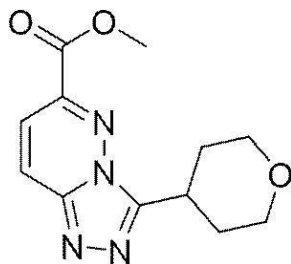
中間体220

3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジン-6-カルボン酸メチル

【1049】

50

【化 3 0 9】



【1 0 5 0】

6-ヒドラジノピリダジン-3-カルボン酸メチル二塩酸塩 (300 mg、1.25 mmol)、酢酸カリウム (366 mg、3.74 mmol)、テトラヒドロピラン4-ホルムアルデヒド (284 mg、2.49 mmol) をエタノール (2 ml) に加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液に臭化銅 (305 mg、1.37 mmol) を加え、ペルオキシ硫酸カリウム複合塩 (842 mg、1.37 mmol) を水 (1.5 ml) に溶解させて反応溶液に加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を吸引濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 20/1) で分離して、表題の化合物である黄色の固体 (184 mg、56.4%) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 263$ 。

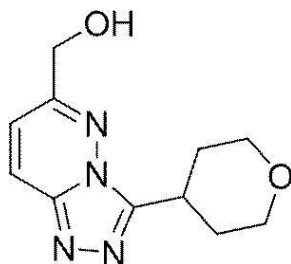
【1 0 5 1】

中間体 2 2 1

(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)メタノール

【1 0 5 2】

【化 3 1 0】



【1 0 5 3】

3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-カルボン酸メチル (168 mg、0.641 mmol) をテトラヒドロフラン (2 ml) に加え、-20℃で15分間攪拌した。-20℃で水素化アルミニウムリチウム (49 mg、1.282 mmol) を3回に分けて反応溶液に加え、添加完了後-20℃で30分間反応させた。反応溶液に硫酸ナトリウム十水和物 (5 g) を加え、反応溶液を吸引濾過し、有機相を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 20/1) で分離して、表題の化合物である褐色のオイル状液体 (86 mg、57.3%) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 235$ 。

【1 0 5 4】

中間体 2 2 2

3-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-カルボン酸メチル

【1 0 5 5】

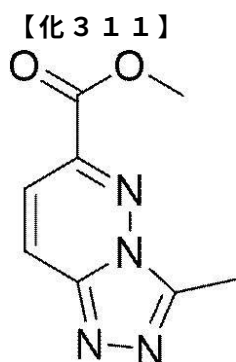
10

20

30

40

50



10

【1 0 5 6】

6-ヒドラジノピリダジン-3-カルボン酸メチル二塩酸塩（484 mg、2 mmol）、酢酸カリウム（588 mg）をオルトギ酸トリエチル（2 mL）に加え、90℃で一晩反応させた。反応溶液を分取薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝30／1）で分離して、表題の化合物である黄色の固体（321 mg、99.2%）を得た。LC-MS： m/z $[M+H]^+ = 193$ 。

【1 0 5 7】

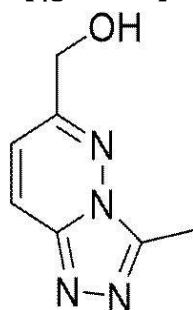
中間体 2 2 3

（3-メチル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジン-6-イル）メタノール

20

【1 0 5 8】

【化 3 1 2】



30

【1 0 5 9】

3-メチル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジン-6-カルボン酸メチル（300 mg、1.562 mmol）をテトラヒドロフラン（4 mL）に加え、-20℃で15分間攪拌した。水素化アルミニウムリチウム（54 mg、1.406 mmol）を-20℃で3回に分けて反応溶液に加え、-20℃で30分間攪拌した。反応溶液に硫酸ナトリウム十水和物（5 g）を加え、吸引濾過し、有機相を濃縮し、分取プレート（ジクロロメタン／メタノール＝30／1）で分離して、表題の化合物である黄色の固体（88 mg、34.3%）を得た。LC-MS： m/z $[M+H]^+ = 165$ 。

【1 0 6 0】

40

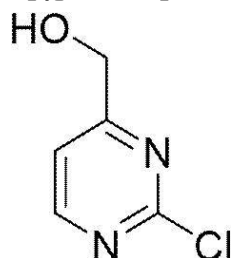
中間体 2 2 4

（2-クロロピリミジン-4-イル）メタノール

【1 0 6 1】

50

【化 3 1 3】



【1 0 6 2】

2-クロロピリミジン-4-カルボン酸メチル（500 mg、2.89 mmol）をテトラヒドロフラン（4 ml）に加え、-20℃で15分間攪拌した。-20℃で水素化アルミニウムリチウム（99 mg、2.6 mmol）を3回に分けて反応溶液に加え、添加完了後-20℃で30分間反応させた。硫酸ナトリウム十水和物（10 g）を反応溶液に加え、吸引濾過し、有機相を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝30／1）で分離して、表題の化合物であるブラウンブラックの固体（168 mg、40.3%）を得た。LC-MS： m/z [M+H]⁺ = 145, 147。

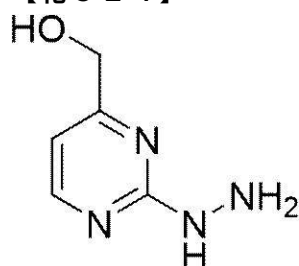
【1 0 6 3】

中間体 2 2 5

（2-ヒドラジニルピリミジン-4-イル）メタノール

【1 0 6 4】

【化 3 1 4】



【1 0 6 5】

（2-クロロピリミジン-4-イル）メタノール（168 mg、1.16 mmol）、ヒドラジン水和物（64 mg、1.27 mmol）を無水エタノール（2 ml）に加え、90℃で1.5時間反応させた。分取薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝10／1）で分離して、表題の化合物である黄褐色のオイル状液体（141 mg、86.9%）を得た。LC-MS： m/z [M+H]⁺ = 141。

【1 0 6 6】

中間体 2 2 6

（3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-7-イル）メタノール

【1 0 6 7】

10

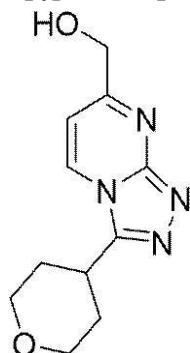
20

30

40

50

【化 3 1 5】



10

【1 0 6 8】

(2-ヒドラジノピリミジン-4-イル)メタノール(141mg、1.0mmol)、テトラヒドロピラン4-ホルムアルデヒド(228mg、2.0mmol)をエタノール(2ml)に加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に臭化銅(246mg、1.1mmol)を加え、ペルオキソ硫酸カリウム複合塩(681mg、1.1mmol)を水(1.5ml)に溶解させて反応溶液に加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を吸引濾過し、有機相を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=30/1)で分離して、表題の化合物である褐色のオイル状液体(101mg、43.1%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 235$ 。

20

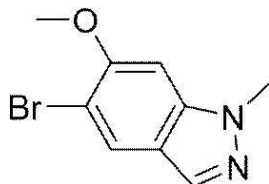
【1 0 6 9】

中間体 2 2 7

5-ブロモ-6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール(中間体 2 2 7-A)

【1 0 7 0】

【化 3 1 6】



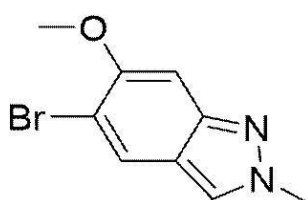
30

【1 0 7 1】

5-ブロモ-6-メトキシ-2-メチル-2H-インダゾール(中間体 2 2 7-B)

【1 0 7 2】

【化 3 1 7】



40

【1 0 7 3】

窒素ガス保護の0℃の条件下で、5-ブロモ-6-メトキシ-1H-インダゾール(2.27g、10mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解させ、ゆっくりと水素化ナトリウム(0.48g、12mmol、60%を鉱油に分散させる)を加えた。室温で0.5時間攪拌した後、ヨードメタン(2.13g、15mmol)を加えた。室温で続いて2時間攪拌した。飽和塩化ナトリウム水溶液でクエンチングさせ、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。有機相を濃縮し、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)で精製して、小さな極性成分である5-ブロモ-6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール(1.5g、淡黄色の固体)を得、収率は6

50

2.5%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 241$; 大きな極性成分である5-ブロモ-6-メトキシ-2-メチル-2H-インダゾール(800mg、淡黄色の固体)を得、収率は33%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 241$ 。

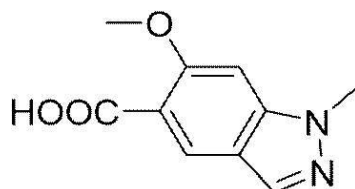
【1074】

中間体228

6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【1075】

【化318】



10

【1076】

窒素ガス保護下で、5-ブロモ-6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール(1.4g、5.8mmol)を20mLのテトラヒドロフランに溶解させ、窒素ガス保護下で溶液を-78℃に冷却させた。当該温度で、ゆっくりとn-ブチルリチウム(2.6mL、6.4mmol、2.5Mのn-ヘキサン溶液)を加えた。当該温度で0.5時間攪拌した後、二酸化炭素ガスを導入した。反応溶液を当該温度で1時間攪拌した後、自然に室温に昇温させ、続いて12時間攪拌した。1Nの塩酸でpHを5~6に調節した。ジクロロメタン(50mL×3)で抽出した。有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で精製して、表題の生成物(700mg、黄色の固体)を得、収率は59%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 207$ 。

20

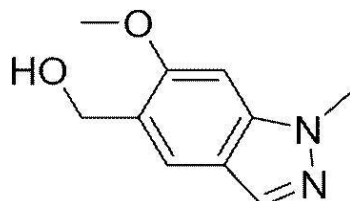
【1077】

中間体229

(6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)メタノール

【1078】

【化319】



30

【1079】

窒素ガス保護下で、6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸(100mg、0.49mmol)を5mLのテトラヒドロフランに溶解させ、溶液を0℃に冷却させた。当該温度で、水素化アルミニウムリチウム(55mg、1.46mmol)をゆっくりと加えた。当該温度で2時間攪拌した。次に、水でクエンチングさせ、濾過した。濾液をジクロロメタン(50mL×3)で抽出した。有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で精製して、表題の生成物(70mg、白色固体)を得、収率は75%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 193$ 。

40

【1080】

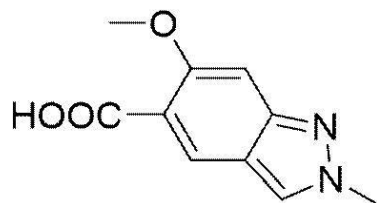
中間体330

6-メトキシ-2-メチル-2H-インダゾール-5-カルボン酸

【1081】

50

【化 3 2 0】



【1 0 8 2】

窒素ガス保護下で、5-ブロモ-6-メトキシ-2-メチル-2H-インダゾール（300 mg、1.24 mmol）を10 mLのテトラヒドロフランに溶解させ、窒素ガス保護下で溶液を-78に冷却させた。当該温度で、n-ブチルリチウム（0.55 mL、6.4 mmol、2.5 Mのn-ヘキサン溶液）をゆっくりと加えた。当該温度で0.5時間攪拌した後、二酸化炭素ガスを導入した。反応溶液を当該温度で1時間攪拌した後、自然に室温に昇温させ、続いて12時間攪拌した。1 Nの塩酸でpHを5~6に調整した。ジクロロメタン（50 mL×3）で抽出した。有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）で精製して、表題の生成物（250 mg、黄色の固体）を得、収率は97%であった。LC-MS： m/z [M+H]⁺ = 207。

10

【1 0 8 3】

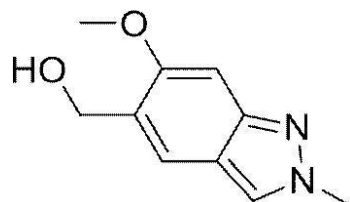
中間体 2 3 1

（6-メトキシ-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル）メタノール

20

【1 0 8 4】

【化 3 2 1】



【1 0 8 5】

窒素ガス保護下で、6-メトキシ-2-メチル-2H-インダゾール-5-カルボン酸（100 mg、0.49 mmol）を5 mLのテトラヒドロフランに溶解させ、溶液を0℃に冷却させた。当該温度で、ゆっくりと水素化アルミニウムリチウム（55 mg、1.46 mmol）を加えた。当該温度で2時間攪拌した。次に水でクエンチングさせ、濾過した。濾液をジクロロメタン（50 mL×3）で抽出した。有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）で精製して、表題の生成物（60 mg、白色の固体）を得、収率は65%であった。LC-MS： m/z [M+H]⁺ = 193。

30

【1 0 8 6】

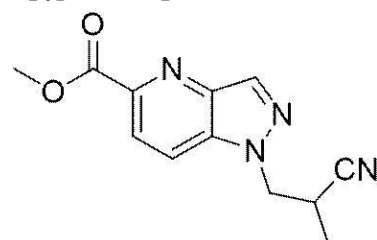
中間体 2 3 2

1-（2-シアノプロピル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル

40

【1 0 8 7】

【化 3 2 2】



50

【1088】

メチル1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(CAS:1033772-23-4、400mg、2.3mmol)、2-ヨード-2-メチルプロピオニトリル(CAS:19481-79-9、800mg、4mmol)と炭酸セシウム(1.6g、5mmol)を10mLのアセトニトリルに溶解させ、次に70℃に加熱して一晩攪拌した。固体を濾過し、反応溶液を濃縮し、分取プレート(ジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製して、白色の固体である表題の化合物(350mg、64%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 245$ 。

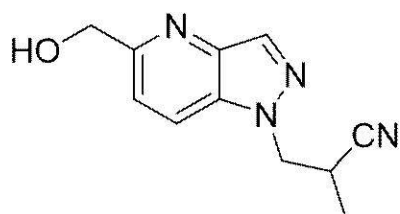
【1089】

中間体233

3-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-イル)-2-メチルプロピオニトリル

【1090】

【化323】



【1091】

1-(2-シアノプロピル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(200mg、0.9mmol)を5mLのテトラヒドロフランに溶解させ、次に5mLのメタノール、水素化ホウ素ナトリウム(100mg、3mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液を濃縮し、分取プレート(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製して、白色の固体である表題の化合物(100mg、45%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 217$ 。

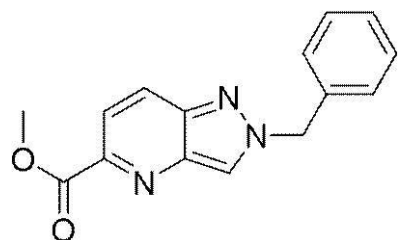
【1092】

中間体234

2-ベンジル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(中間体234-A)

【1093】

【化324】



【1094】

1-ベンジル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(中間体234-B)

【1095】

10

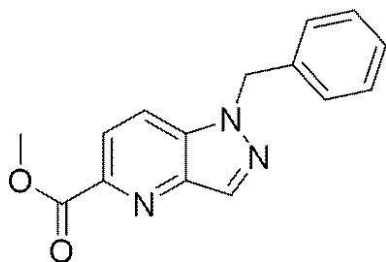
20

30

40

50

【化 3 2 5】



【1 0 9 6】

10

実験操作は、中間体 2 3 2 の合成方法と同じであり、原料 2 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル (5 0 0 m g、2 . 8 2 m m o l)、(ブロモメチル) ベンゼン (9 6 0 m g、5 . 6 5 m m o l) で黄色の固体である表題の化合物を得、大きな極性成分 2-ベンジル-2 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル (1 7 0 m g、2 2 . 5 %)、小さな極性成分 2-ベンジル-2 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル (3 0 0 m g、3 9 . 8 %) を得た。L C-M S : m/z [M+H]⁺ = 2 6 8。

【1 0 9 7】

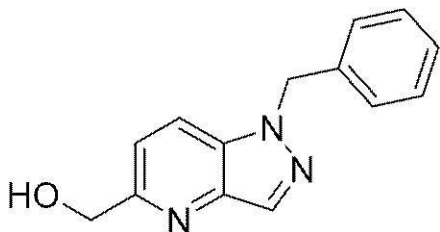
中間体 2 3 5

(1-ベンジル-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) メタノール

20

【1 0 9 8】

【化 3 2 6】



【1 0 9 9】

30

実験操作は中間体 2 3 3 の合成方法と同じであり、原料 1-ベンジル-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル (3 0 0 m g、1 . 1 m m o l) で黄色のオイル状である表題の化合物 (3 0 0 m g、粗生成物) を得た。L C-M S : m/z [M+H]⁺ = 2 4 0。

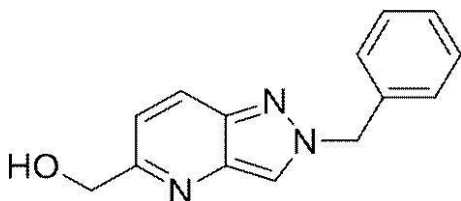
【1 1 0 0】

中間体 2 3 6

(2-ベンジル-2 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) メタノール

【1 1 0 1】

【化 3 2 7】



40

【1 1 0 2】

実験操作は中間体 2 3 3 の合成方法と同じであり、原料 2-ベンジル-2 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル (1 7 0 m g、0 . 6 4 m m o l) で黄色の固体である表題の化合物 (1 0 0 m g、6 5 . 7 %) を得た。L C-M S : m/z [M+H]⁺ = 2 4 0。

50

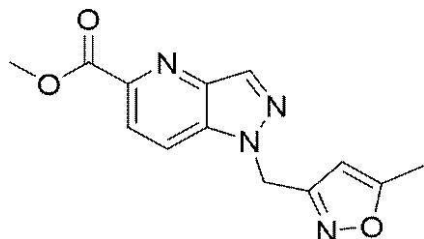
【1103】

中間体237

1-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(中間体237-A)

【1104】

【化328】



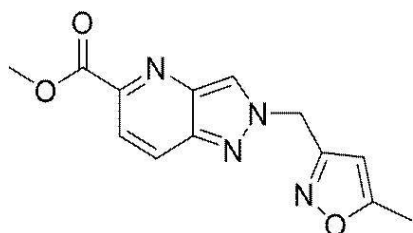
10

【1105】

2-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(中間体237-B)

【1106】

【化329】



20

【1107】

1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(300mg、1.65mmol)、炭酸セシウム(1.6g、4.95mmol)と3-(クロロメチル)-5-メチルイソチアゾール(217mg、1.65mmol)をアセトニトリル(10mL)に加え、85℃で一晩攪拌した。反応溶液を直接分取プレート(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で精製して2-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(130mg、29%)と1-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(250mg、56%)を得た。LC-MS:
 m/z $[M+H]^+ = 273$ 。

30

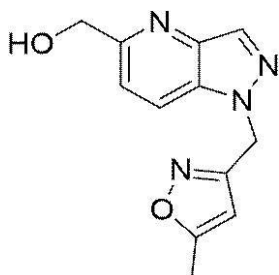
【1108】

中間体238

1-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【1109】

【化330】



40

【1110】

50

1-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(230mg、0.84mmol)とNaBH₄(300mg、8mmol)をTHF/MeOH(6/3mL)に加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液を分取プレート(ジクロロメタン/メタノール=15/1)で分離・精製して表題の化合物(160mg、78.4%)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺=246。

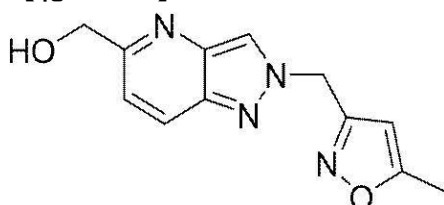
【1111】

中間体239

(2-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【1112】

【化331】



【1113】

2-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(130mg、0.48mmol)とNaBH₄(200mg、10mmol)をTHF/MeOH(6/3mL)に加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液を分取プレート(ジクロロメタン/メタノール=15/1)で分離・精製して表題の化合物(90mg、76.3%)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺=246。

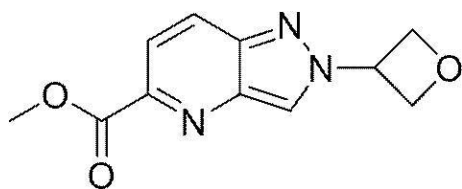
【1114】

中間体240

2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(中間体240-A)

【1115】

【化332】

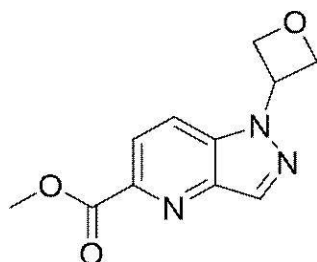


【1116】

1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(中間体240-B)

【1117】

【化333】



10

20

30

40

50

【1118】

2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(400mg、2.2mmol)、3-ヨードオキセタン(500mg、2.6mmol)、炭酸セシウム(2.20g、6.6mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に加えた。60℃で一晩反応させた。反応溶液を直接薄層クロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で精製して、白色の固体である表題の化合物を得、大きい極性成分2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(100mg、19%)、小さい極性成分1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(150mg、28.5%)であった。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 234。

10

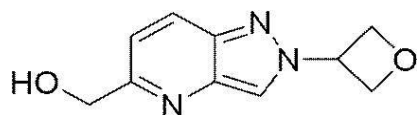
【1119】

中間体241

(2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【1120】

【化334】



20

【1121】

実験操作は中間体233の合成方法と同じであり、原料2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(100mg、0.43mmol)で、白色のオイル状である表題の化合物(20mg、28.5%)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 206。

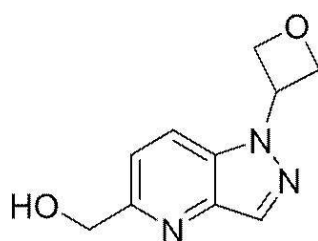
【1122】

中間体242

(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【1123】

【化335】



30

【1124】

実験操作は中間体233の合成方法と同じであり、原料1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(150mg、0.64mmol)で、黄色の固体である表題の化合物(100mg、75.8%)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 206。

40

【1125】

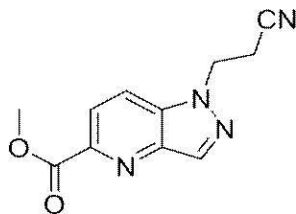
中間体243

1-(2-シアノエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル

【1126】

50

【化 3 3 6】



【1 1 2 7】

実験操作は中間体 2 3 2 の合成方法と同じであり、原料 2 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル (5 0 0 m g、2. 8 2 m m o l)、3-ブロモプロパンニトリル (6 8 0 m g、5. 6 5 m m o l) で、黄色の固体である表題の化合物 (5 7 0 m g、8 7. 7 %) を得た。L C-M S: m/z $[M+H]^+ = 231$ 。

10

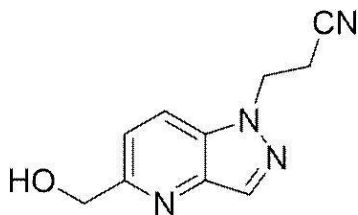
【1 1 2 8】

中間体 2 4 4

3-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-1-イル) プロパンニトリル

【1 1 2 9】

【化 3 3 7】



20

【1 1 3 0】

実験操作は中間体 2 3 3 の合成方法と同じであり、原料 1-(2-シアノエチル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル (5 7 0 m g、2. 5 m m o l) で、黄色の固体である表題の化合物 (2 0 0 m g、4 0 %) を得た。L C-M S: m/z $[M+H]^+ = 203$ 。

30

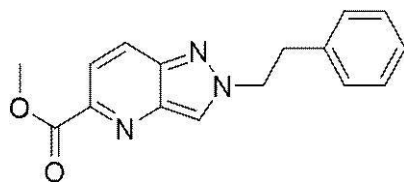
【1 1 3 1】

中間体 2 4 5

2-フェニルエチル-2H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル (中間体 2 4 5-A)

【1 1 3 2】

【化 3 3 8】



40

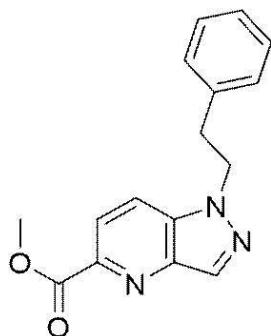
【1 1 3 3】

1-フェニルエチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル (中間体 2 4 5-B)

【1 1 3 4】

50

【化 3 3 9】



10

【1 1 3 5】

実験操作は中間体 2 3 2 の合成方法と同じであり、原料 2 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル (500 mg、2.82 mmol)、(2-ヨードエチル) ベンゼン (1300 mg、5.65 mmol) で黄色の固体である表題の化合物 2-フェニルエチル-2 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル / 1-フェニルエチル-2 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルの混合物 (600 mg、75.6%) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 282$ 。

【1 1 3 6】

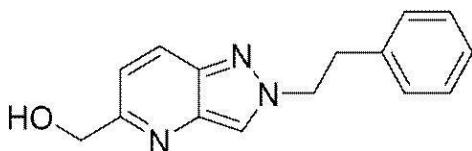
中間体 2 4 6

20

(2-フェニルエチル-2 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) メタノール (中間体 2 4 6-A)

【1 1 3 7】

【化 3 4 0】



【1 1 3 8】

30

(1-フェニルエチル-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) メタノール (中間体 2 4 6-B)

【1 1 3 9】

【化 3 4 1】



40

【1 1 4 0】

実験操作は中間体 2 3 3 の合成方法と同じであり、原料 2-フェニルエチル-2 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル / 1-フェニルエチル-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル (600 mg、2.14 mmol) で黄色のオイル状である表題の化合物 (2-フェニルエチル-2 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) メタノール / (1-フェニルエチル-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) メタノール (500 mg、92.6%) を得た。LC-MS

50

: m/z $[M+H]^+ = 254$ 。

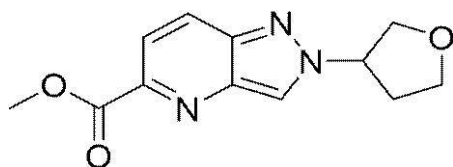
【1141】

中間体 247

2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(中間体247-A)

【1142】

【化342】



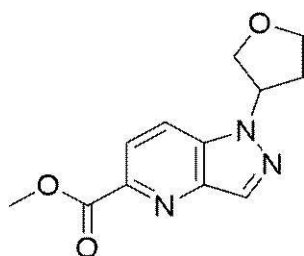
10

【1143】

1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(中間体247-B)

【1144】

【化343】



20

【1145】

実験操作は中間体232の合成方法と同じであり、原料2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(500mg、2.82mmol)、3-ヨードテトラヒドロフラン(1100mg、5.65mmol)で黄色の固体である表題の化合物の大きい極性成分2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(230mg、33%)と、無色のオイル状の小さい極性成分1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(330mg、47.3%)であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 248$ 。

30

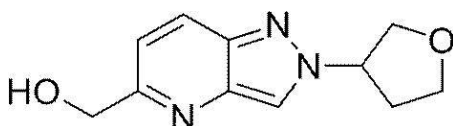
【1146】

中間体 248

(2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【1147】

【化344】



40

【1148】

実験操作は中間体233の合成方法と同じであり、原料2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(230mg、1.1mmol)で黄色の固体である表題の化合物(150mg、73.5%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 220$ 。

【1149】

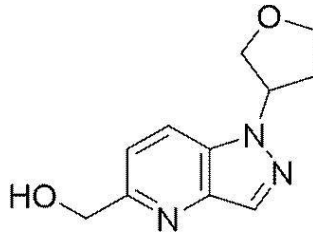
50

中間体 249

(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【1150】

【化345】



10

【1151】

実験操作は中間体233の合成方法と同じであり、原料1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(300mg、1.21mmol)で黄色の固体である表題の化合物(100mg、37.6%)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 220。

【1152】

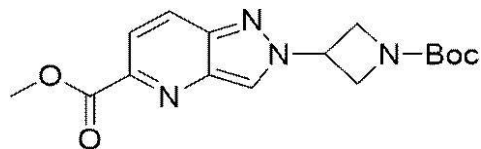
中間体 250

2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(中間体250-A)

20

【1153】

【化346】



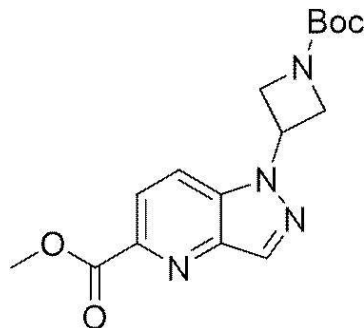
【1154】

1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(中間体250-B)

30

【1155】

【化347】



40

【1156】

実験操作は中間体232の合成方法と同じであり、原料2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(500mg、2.82mmol)、3-(トシルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1600mg、5.65mmol)で無色のオイル状物である表題の化合物の大きい極性成分2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(300mg、32%)と小さい極性成分1-(1-(tert-ブトキ

50

シカルボニル) アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(400mg、42.6%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 333$ 。

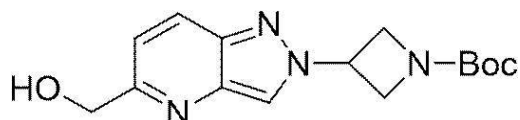
【1157】

中間体251

3-(5-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【1158】

【化348】



10

【1159】

実験操作は中間体233の合成方法と同じであり、原料2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(300mg、0.9mmol)で無色のオイル状である表題の化合物(170mg、62.9%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 305$ 。

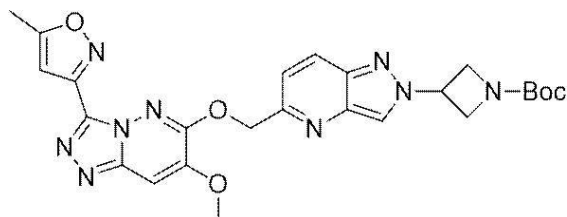
【1160】

中間体252

3-(5-(((7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【1161】

【化349】



30

【1162】

実験操作は中間体226の合成方法と同じであり、原料3-(5-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(170mg、0.56mmol)、3-(6-クロロ-7-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール(150mg、0.56mmol)で黄色の固体である表題の化合物(130mg、43.6%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 534$ 。

【1163】

中間体253

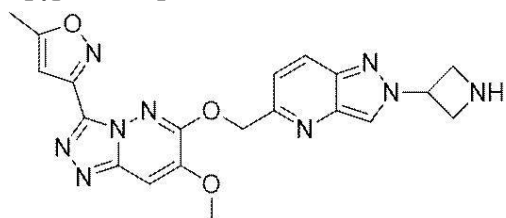
3-(6-((2-(アゼチジン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)-7-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール

【1164】

40

50

【化 3 5 0】



【1 1 6 5】

3 - (5 - (((7 - メトキシ - 3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 6 - イル) オキシ) メチル) - 2 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (130 mg、0.24 mmol) を酢酸エチル (5 ml) に入れ、自分で調製した塩酸 / 酢酸エチル (2 ml、4 M) を反応溶液に滴下し、常温で4時間反応させた。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性に調節し、固体を沈殿させ、濾過し、ケーキを水で3回洗浄して、黄色の固体である表題の化合物 (100 mg、94.7%) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 434$ 。

10

【1 1 6 6】

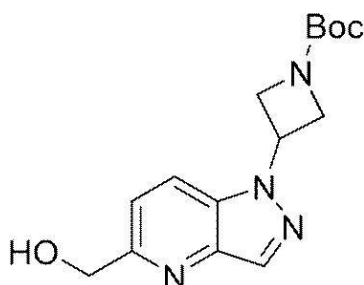
中間体 2 5 4

3 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

20

【1 1 6 7】

【化 3 5 1】



30

【1 1 6 8】

実験操作は中間体 2 3 3 の合成方法と同じであり、原料 1 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (400 mg、1.2 mmol) で無色のオイル状である表題の化合物 (260 mg、71%) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 305$ 。

【1 1 6 9】

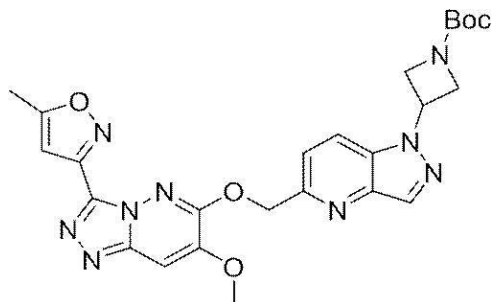
中間体 2 5 5

3 - (5 - (((7 - メトキシ - 3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 6 - イル) オキシ) メチル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ナフチリジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

40

【1 1 7 0】

【化 3 5 2】



10

【1 1 7 1】

実験操作は実施例 2 2 6 の合成方法と同じであり、原料 3 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2 6 0 m g 、 0 . 8 6 m m o l) 、 3 - (6 - クロロ - 7 - メトキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 5 - メチルイソキサゾール (2 3 0 m g 、 0 . 8 6 m m o l) で黄色の固体である表題の化合物 (2 6 0 m g 、 5 7 %) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 534$ 。

【1 1 7 2】

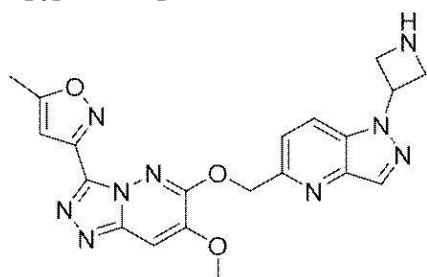
中間体 2 5 6

3 - (6 - ((1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) メトキシ) - 7 - メトキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 5 - メチルイソキサゾール

20

【1 1 7 3】

【化 3 5 3】



30

【1 1 7 4】

実験操作は中間体 2 5 3 の合成方法と同じであり、原料 3 - (5 - (((7 - メトキシ - 3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] ピリダジン - 6 - イル) オキシ) メチル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ナフチリジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2 6 0 m g 、 0 . 4 9 m m o l) から、黄色の固体である表題の化合物 (1 7 0 m g 、 8 0 . 5 %) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 434$ 。

【1 1 7 5】

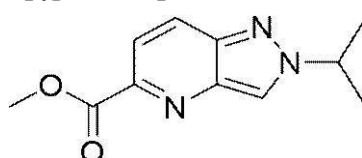
中間体 2 5 7

2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (中間体 2 5 7 - A)

40

【1 1 7 6】

【化 3 5 4】



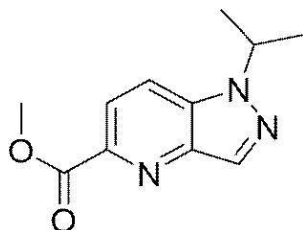
50

【1177】

1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル（中間体257-B）

【1178】

【化355】



10

【1179】

実験操作は中間体232の合成方法と同じであり、原料2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル（500mg、2.82mmol）、2-ヨードプロパン（960mg、5.65mmol）で黄色の液体である表題の化合物の大きい極性成分2-イソプロピル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル（260mg、42%）と小さい極性成分1-イソプロピル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル（350mg、56.6%）を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 220。

20

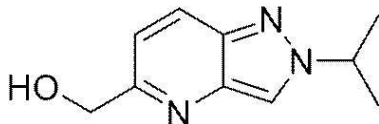
【1180】

中間体258

（2-イソプロピル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル）メタノール

【1181】

【化356】



【1182】

実験操作は中間体233の合成方法と同じであり、原料2-イソプロピル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル（250mg、1.14mmol）で黄色の固体である表題の化合物（120mg、55%）を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 192。

30

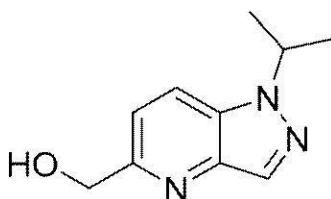
【1183】

中間体259

（1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル）メタノール

【1184】

【化357】



40

【1185】

実験操作は中間体233の合成方法と同じであり、原料1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル（350mg、1.6mmol）で黄色のオイル状である表題の化合物（220mg、72%）を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 192。

50

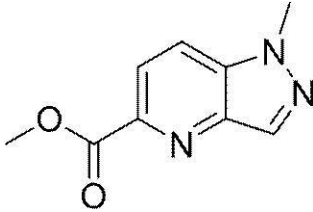
【1186】

中間体260

1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(中間体260-A)

【1187】

【化358】



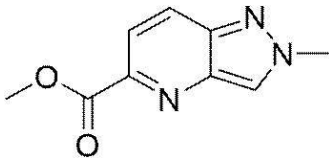
10

【1188】

2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(中間体260-B)

【1189】

【化359】



20

【1190】

実験操作は中間体232の合成方法と同じであり、原料2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(500mg、2.82mmol)、ヨードメタン(800mg、5.65mmol)で黄色の固体である表題の化合物の大きい極性成分2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(270mg、50%)と小さい極性成分1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(200mg、37%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 192$ 。

30

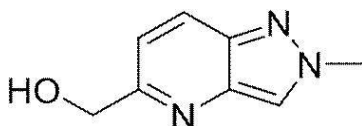
【1191】

中間体261

(2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【1192】

【化360】



40

【1193】

実験操作は中間体233の合成方法と同じであり、原料2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(200mg、1.05mmol)で黄色のオイル状である表題の化合物(200mg、117%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 164$ 。

【1194】

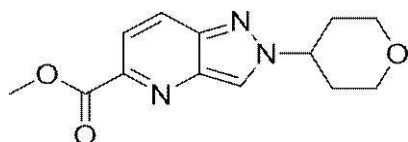
中間体262

2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(中間体262-A)

【1195】

50

【化 3 6 1】



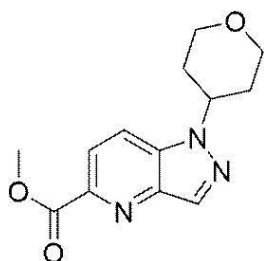
【1 1 9 6】

1-(テトラヒドロ-1H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(中間体 2 6 2-B)

【1 1 9 7】

10

【化 3 6 2】



【1 1 9 8】

20

実験操作は中間体 2 3 2 の合成方法と同じであり、原料 2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(500mg、2.82mmol)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル 4-メチルベンゼンスルホン酸塩(1400mg、5.65mmol)で黄色の固体である表題の化合物の大きい極性成分 2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(220mg、29.8%)と小さい極性成分 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(220mg、29.8%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 262$ 。

【1 1 9 9】

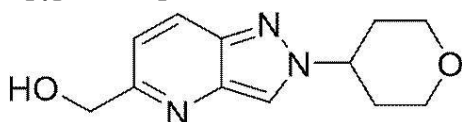
中間体 2 6 3

30

(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【1 2 0 0】

【化 3 6 3】



【1 2 0 1】

40

実験操作は中間体 2 3 3 の合成方法と同じであり、原料 2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(220mg、0.84mmol)で黄色のオイル状である表題の化合物(60mg、30.6%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 234$ 。

【1 2 0 2】

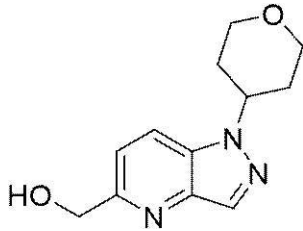
中間体 2 6 4

(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【1 2 0 3】

50

【化 3 6 4】



【1 2 0 4】

実験操作は中間体 2 3 3 の合成方法と同じであり、原料 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (220 mg、0.84 mmol) で白色の固体である表題の化合物 (100 mg、51%) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 234$ 。

10

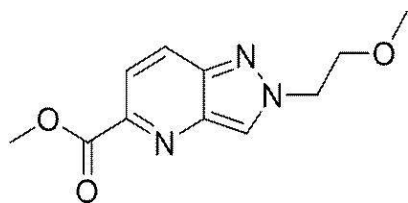
【1 2 0 5】

中間体 2 6 5

2 - (2 - メトキシエチル) - 2 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (中間体 2 6 5 - A)

【1 2 0 6】

【化 3 6 5】



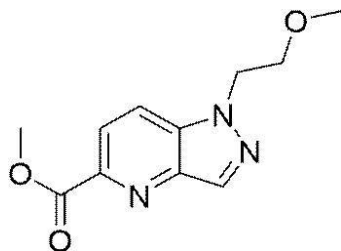
20

【1 2 0 7】

1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (中間体 2 6 5 - B)

【1 2 0 8】

【化 3 6 6】



30

【1 2 0 9】

実験操作は中間体 2 3 2 の合成方法と同じであり、原料 2 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (500 mg、2.82 mmol)、1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン (780 mg、5.65 mmol) で黄色の固体である表題の化合物の大きい極性成分 2 - (2 - メトキシエチル) - 2 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (290 mg、43.7%) と小さい極性成分 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (340 mg、51.2%) を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 236$ 。

40

【1 2 1 0】

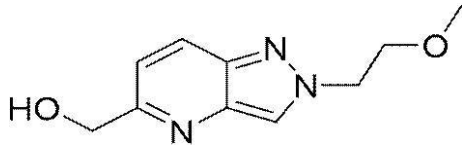
中間体 2 6 6

(2 - (2 - メトキシエチル) - 2 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) メタノール

【1 2 1 1】

50

【化 3 6 7】



【1 2 1 2】

実験操作は中間体 2 3 3 の合成方法と同じであり、原料 2 - (2 - メトキシエチル) - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (2 9 0 m g、1 . 2 3 m m o l) で黄色のオイル状である表題の化合物 (1 0 0 m g、3 9 %) を得た。L C - M S : m / z [M + H]⁺ = 2 0 8。

10

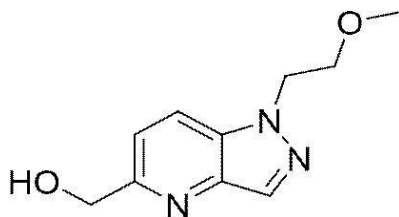
【1 2 1 3】

中間体 2 6 7

(1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) メタノール

【1 2 1 4】

【化 3 6 8】



20

【1 2 1 5】

実験操作は中間体 2 3 3 の合成方法と同じであり、原料 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (3 4 0 m g、1 . 4 5 m m o l) で黄色のオイル状である表題の化合物 (2 0 0 m g、6 6 . 7 %) を得た。L C - M S : m / z [M + H]⁺ = 2 0 8。

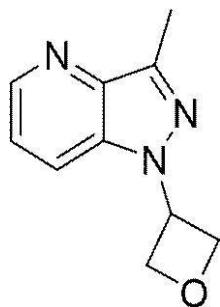
【1 2 1 6】

中間体 2 6 8

3 - メチル - 1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン (中間体 2 6 8 - A)

【1 2 1 7】

【化 3 6 9】



40

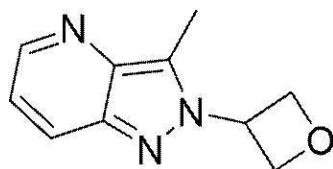
【1 2 1 8】

3 - メチル - 2 - (オキセタン - 3 - イル) - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン (中間体 2 6 8 - B)

【1 2 1 9】

50

【化 3 7 0】



【1 2 2 0】

窒素ガス保護で、80℃の条件下で、3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(3.0g、22.5mmol)、3-ヨードオキセタン(4.97g、27.0mmol)と炭酸セシウム(8.81g、27.0mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(40mL)に溶解させ、反応溶液を3時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を濃縮し、残留物を分取液相で精製して、小さな極性成分である3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(2.3g、白色の固体)を得、収率は54%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 190$; 大きな極性成分である3-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(0.5g、白色の固体)を得、収率は11.7%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 190$ 。

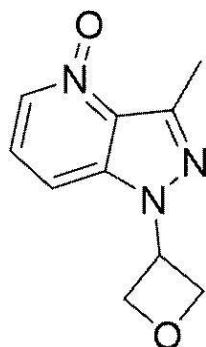
【1 2 2 1】

中間体 2 6 9

3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド

【1 2 2 2】

【化 3 7 1】



【1 2 2 3】

3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(1.6g、8.72mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解させ、m-クロロペルオキシ安息香酸(3.8g、21.8mmol)を加え、反応溶液を室温で16時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を濃縮し、残留物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=10/1)で精製して、表題の生成物(1.7g、淡黄色の固体)を得、収率は99%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 206$ 。

【1 2 2 4】

中間体 2 7 0

3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【1 2 2 5】

10

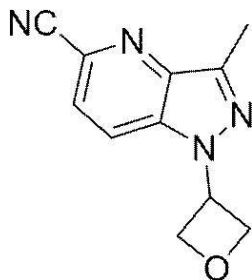
20

30

40

50

【化 3 7 2】



【1 2 2 6】

3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド(1.7g、8.8mmol)をジクロロメタン(25mL)に溶解させ、トリメチルシアノシラン(1.61g、16.4mmol)とジメチルカルバモイルクロリド(1.77g、16.4mmol)を加え、反応溶液を30℃で16時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物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=10/1)で精製して、表題の生成物(1.2g、白色の固体)を得、収率は69%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 215$ 。

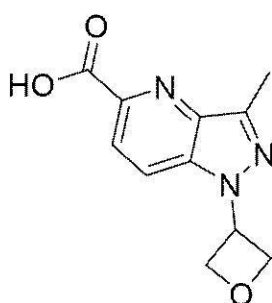
【1 2 2 7】

中間体 2 7 1

3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸

【1 2 2 8】

【化 3 7 3】



【1 2 2 9】

3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(500mg、2.3mmol)をエタノール(20mL)に溶解させ、水酸化ナトリウム(934mg、23.4mmol)の飽和水溶液を加え、反応溶液を90℃で2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を室温に冷却させ、1Nの塩酸でpH<7に調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮して、表題の生成物(437mg、白色の固体)を得、収率は54%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 234$ 。

【1 2 3 0】

中間体 2 7 2

3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル

【1 2 3 1】

10

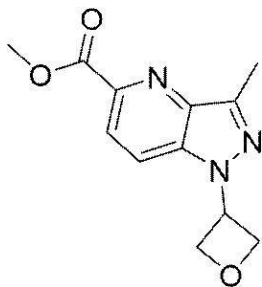
20

30

40

50

【化 3 7 4】



【1 2 3 2】

窒素ガス保護下で、3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(280mg、1.2mmol)をメタノール/トルエン=1/4(7.5mL)に溶解させ、トリメチルシリル化ジアゾメタン(466mg、4.1mmol)を加え、反応溶液を室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を濃縮して、表題の生成物(130mg、白色の固体)を得、収率は44%であった。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 248。

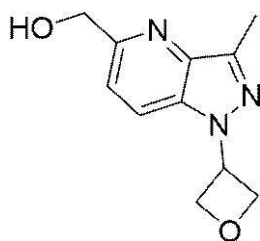
【1 2 3 3】

中間体 2 7 3

(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【1 2 3 4】

【化 3 7 5】



【1 2 3 5】

窒素ガス保護下で、3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(130mg、0.52mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解させ、無水塩化カルシウム(117mg、1.04mmol)、水素化ホウ素ナトリウム(40mg、1.04mmol)を加え、反応溶液を60℃で8時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して、表題の生成物(90mg、白色の固体)を得、収率は78%であった。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 220。

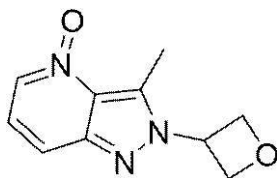
【1 2 3 6】

中間体 2 7 4

3-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド

【1 2 3 7】

【化 3 7 6】



【1 2 3 8】

3-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(0.5g、2.65mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解させ、m-クロロペルオキシ安息香酸(1.14g、6.6mmol)を加え、反応溶液を24℃で16時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を濃縮し、残留物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=10/1)で精製して、表題の生成物(380mg、淡黄色の固体)を得、収率は70%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 206$ 。

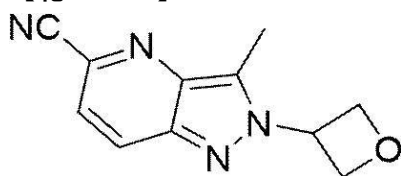
【1239】

中間体275

3-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【1240】

【化377】



【1241】

3-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド(330mg、1.61mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解させ、トリメチルシアノシラン(320mg、3.2mmol)とジメチルカルバモイルクロリド(346mg、3.2mmol)を加え、反応溶液を30℃で16時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物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=10/1)で精製して、表題の生成物(280mg、白色の固体)を得、収率は80%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 215$ 。

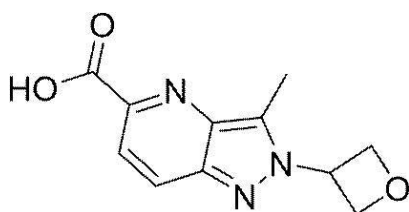
【1242】

中間体276

3-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸

【1243】

【化378】



【1244】

3-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(280mg、1.3mmol)をエタノール(20mL)に溶解させ、水酸化ナトリウム(523mg、13.1mmol)の飽和水溶液を加え、反応溶液を90℃で2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を室温に冷却させ、1Nの塩酸でpH<7に調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮して表題の生成物(110mg、白色の固体)を得、収率は34%であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 234$ 。

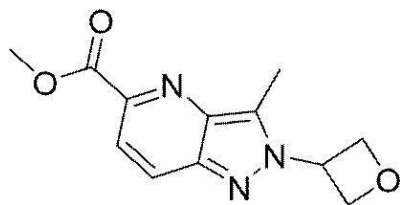
【1245】

中間体277

3-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル

【1246】

【化 3 7 9】



【1 2 4 7】

窒素ガス保護下で、3-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(130mg、0.56mmol)をメタノール/トルエン=1/4(7.5mL)を溶解させ、トリメチルシリル化ジアゾメタン(191mg、1.67mmol)を加え、反応溶液を室温で2時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を濃縮して表題の生成物(110mg、白色の固体)を得、収率は79%であった。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 248。

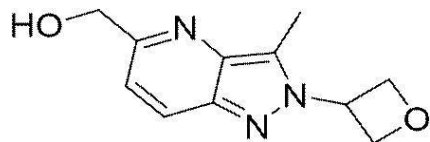
【1 2 4 8】

中間体 2 7 8

(3-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【1 2 4 9】

【化 3 8 0】



【1 2 5 0】

窒素ガス保護下で、3-メチル-2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(110mg、0.44mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解させ、無水塩化カルシウム(99mg、0.88mmol)、水素化ホウ素ナトリウム(34mg、0.88mmol)を加え、反応溶液を60℃で8時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して、表題の生成物(30mg、白色の固体)を得、収率は34%であった。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 220。

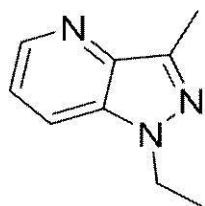
【1 2 5 1】

中間体 2 7 9

1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(中間体 2 7 9-A)

【1 2 5 2】

【化 3 8 1】



【1 2 5 3】

2-エチル-3-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(中間体 2 7 9-B)

【1 2 5 4】

10

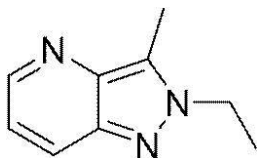
20

30

40

50

【化 3 8 2】



【1 2 5 5】

3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(2.0 g、15 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に溶解させ、反応溶液に氷浴の冷却下で水素化ナトリウム(720 mg、18.0 mmol、60%を鉱油に分散させる)を加え、反応溶液を30分間攪拌し、次にヨードエタン(2.8 g、18.0 mmol)を加え、反応溶液を16時間攪拌した。水を加えて反応溶液をクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を乾燥させ、濃縮し、残留物を分取液相で精製して、小さな極性成分の白色の固体1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(1.0 g、収率：43%)を得た。MS m/z (ESI)：162 [M+1]。大きな極性成分の2-エチル-3-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(0.8 g、白色の固体)を得、収率は34%であった。MS m/z (ESI)：162 [M+1]。

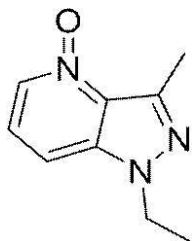
【1 2 5 6】

中間体 2 8 0

1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド

【1 2 5 7】

【化 3 8 3】



【1 2 5 8】

1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(1.0 g、6.2 mmol)をジクロロメタン(20 mL)に溶解させ、m-クロロペルオキシ安息香酸(2.14 g、12.4 mmol)を加え、反応溶液を室温で16時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物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=10/1)で精製して、表題の生成物(0.8 g、淡黄色の固体)を得、収率は73%であった。MS m/z (ESI)：178 [M+1]。

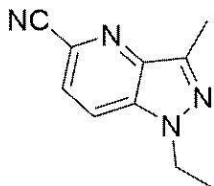
【1 2 5 9】

中間体 2 8 1

1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【1 2 6 0】

【化 3 8 4】



【1 2 6 1】

1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド(0.4

g、2.26 mmol) をジクロロメタン (8 mL) に溶解させ、トリメチルシアノシラン (0.45 g、4.5 mmol) とジメチルカルバモイルクロリド (0.24 g、2.26 mmol) を加え、反応溶液を 30℃ で 16 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物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 = 10/1) で精製して、表題の生成物 (0.3 g、白色の固体) を得、収率は 71% であった。MS m/z (ESI): 187 [M+1]。

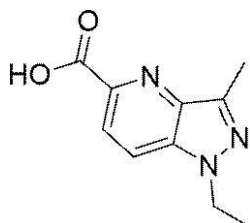
【1262】

中間体 282

1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸

【1263】

【化385】



【1264】

1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (300 mg、1.61 mmol) を濃塩酸 (5 mL) に溶解させ、反応溶液を 100℃ で 2 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却させ、炭酸水素ナトリウム水溶液で pH = 6~7 に調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮して、表題の生成物 (200 mg、白色の固体) を得、収率は 61% であった。MS m/z (ESI): 206 [M+1]。

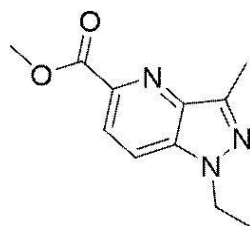
【1265】

中間体 283

1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル

【1266】

【化386】



【1267】

窒素ガス条件下で、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (200 mg、0.97 mmol) をメタノール/トルエン = 1/4 (7.5 mL) に溶解させ、トリメチルシリル化ジアゾメタン (336 mg、2.9 mmol) を加え、反応溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を濃縮して、残留物である表題の生成物 (200 mg、白色の固体) を得、収率は 93.6% であった。MS m/z (ESI): 220 [M+1]。

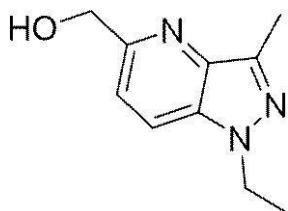
【1268】

中間体 284

(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル) メタノール

【1269】

【化 3 8 7】



【1 2 7 0】

窒素ガス保護下で、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(200mg、0.9mmol)をテトラヒドロフラン(6mL)に溶解させ、無水塩化カルシウム(0.2g、1.8mmol)、水素化ホウ素ナトリウム(70mg、1.8mmol)を加え、反応溶液を60℃で8時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留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=10/1)で精製して、表題の生成物(80mg、白色の固体)を得、収率は46%であった。MS m/z (ESI): 193 [M+1]。

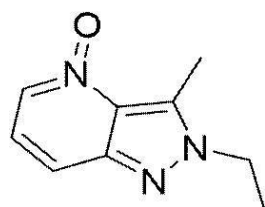
【1 2 7 1】

中間体 2 8 5

2-エチル-3-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド

【1 2 7 2】

【化 3 8 8】



【1 2 7 3】

2-エチル-3-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(0.8g、5.0mmol)をジクロロメタン(16mL)に溶解させ、m-クロロペルオキシ安息香酸(1.72g、9.92mmol)を加え、反応溶液を室温で16時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物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=10/1)で精製して、表題の生成物(0.64g、淡黄色の固体)を得、収率は73%であった。MS m/z (ESI): 178 [M+1]。

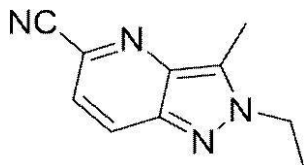
【1 2 7 4】

中間体 2 8 6

2-エチル-3-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【1 2 7 5】

【化 3 8 9】



【1 2 7 6】

2-エチル-3-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド(0.4g、2.26mmol)をジクロロメタン(8mL)に溶解させ、トリメチルシアノシラン(0.45g、4.5mmol)とジメチルカルバモイルクロリド(0.24g、2.26mmol)を加え、反応溶液を30℃で16時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物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=10/1)で精製して、表題の生成物(0.3g、白色の固体)を得、収率は71%であった。MS m/z (E

S I) : 187 [M+1]。

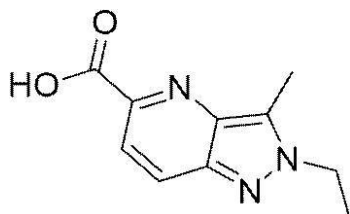
【1277】

中間体287

2-エチル-3-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸

【1278】

【化390】



10

【1279】

2-エチル-3-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (300mg、1.61mmol) を濃塩酸 (5mL) に溶解させ、反応溶液を100℃で2時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却させ、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=6~7に調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮して、表題の生成物である2-エチル-3-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (200mg、白色の固体) を得、収率は61%であった。MS m/z (ESI) : 206 [M+1]。

20

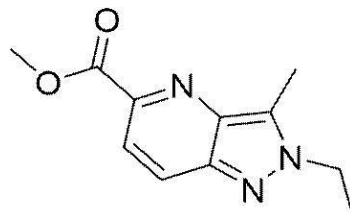
【1280】

中間体288

2-エチル-3-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル

【1281】

【化391】



30

【1282】

窒素ガス保護下で、2-エチル-3-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (200mg、0.97mmol) をメタノール/トルエン=1/4 (7.5mL) に溶解させ、トリメチルシリル化ジアゾメタン (336mg、2.9mmol) を加え、反応溶液を室温で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物である表題の生成物 (200mg、白色の固体) を得、収率は93.6%であった。MS m/z (ESI) : 220 [M+1]。

40

【1283】

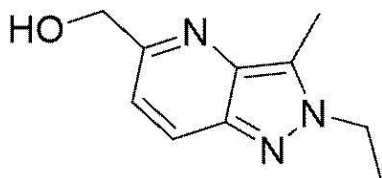
中間体289

(2-エチル-3-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル) メタノール

【1284】

50

【化 3 9 2】



【1 2 8 5】

窒素ガス保護下で、2-エチル-3-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(200mg、0.9mmol)をテトラヒドロフラン(6mL)に溶解させ、無水塩化カルシウム(0.2g、1.8mmol)、水素化ホウ素ナトリウム(70mg、1.8mmol)を加え、反応溶液を60℃で8時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留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=10/1)で精製して、表題の生成物(80mg、白色の固体)を得、収率は46%であった。MS m/z (ESI): 193 [M+1]。

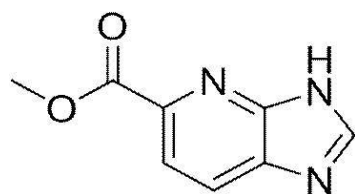
【1 2 8 6】

中間体 2 9 0

3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル

【1 2 8 7】

【化 3 9 3】



【1 2 8 8】

3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(0.50g、3.07mmol)、塩化チオニル(1mL)を順次にメタノール(10mL)に加え、80℃で2時間攪拌した。反応溶液をスピン乾燥させて表題の化合物(0.60g、粗生成物)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 178。

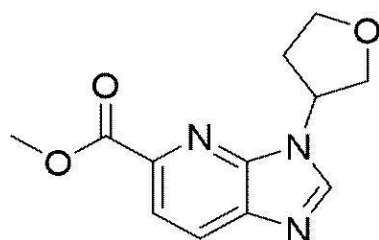
【1 2 8 9】

中間体 2 9 1

3-(テトラヒドロフラン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(中間体 2 9 1-A)

【1 2 9 0】

【化 3 9 4】



【1 2 9 1】

1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(中間体 2 9 1-B)

【1 2 9 2】

10

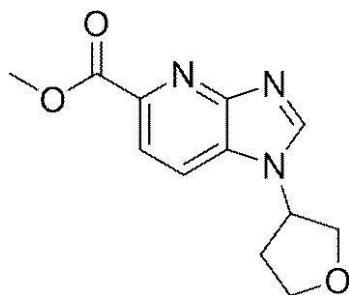
20

30

40

50

【化 3 9 5】



10

【1 2 9 3】

3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(600mg、3.39mmol)、3-ヨードテトラヒドロフラン(1008mg、5.09mmol)と炭酸カリウム(1403mg、10.17mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に加え、80℃で16時間攪拌した。分取薄層クロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で分離して、淡黄色のオイル状液体である2つの表題の化合物の混合物(1000mg、粗生成物)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 248$.

【1 2 9 4】

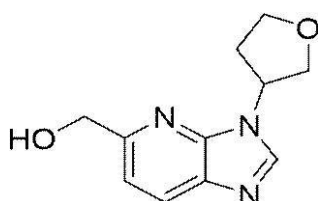
中間体 2 9 2

20

(3-(テトラヒドロフラン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)メタノール(中間体292-A)

【1 2 9 5】

【化 3 9 6】



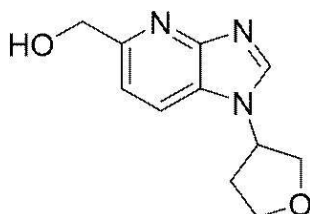
30

【1 2 9 6】

(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)メタノール(中間体292-B)

【1 2 9 7】

【化 3 9 7】



40

【1 2 9 8】

テトラヒドロフラン(10mL)、3-(テトラヒドロフラン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルと1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルの混合物(1000mg、4.05mmol)と水素化ホウ素ナトリウム(770mg、20.25mmol)を順次にメタノール(10mL)に加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液の固体を濾別し、濾液を濃縮した後、分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で分離して、淡黄色のオイル状液体である(3-(テトラヒドロフラン

50

ー３－イル)ー３Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジンー５－イル)メタノール(９０ｍｇ、１０．１％)、淡黄色のオイル状液体である(１－(テトラヒドロフランー３－イル)ー１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジンー５－イル)メタノール(４０ｍｇ、４．５％)を得た。ＬＣ－ＭＳ： m/z $[M+H]^+ = 220$ 。

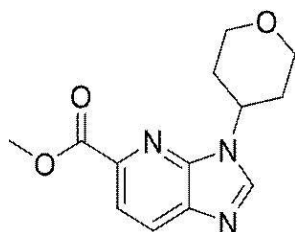
【１２９９】

中間体２９３

３－(テトラヒドロー２Ｈ－ピランー４－イル)ー３Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジンー５－カルボン酸メチル(中間体２９３－Ａ)

【１３００】

【化３９８】

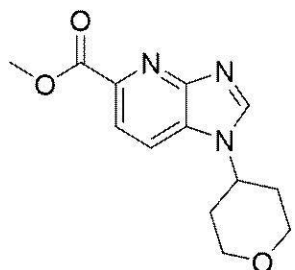


【１３０１】

１－(テトラヒドロー２Ｈ－ピランー４－イル)ー１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジンー５－カルボン酸メチル(中間体２９３－Ｂ)

【１３０２】

【化３９９】



【１３０３】

３Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジンー５－カルボン酸メチル(７００ｍｇ、３．９５ｍｍｏｌ)、テトラヒドロー２Ｈ－ピランー４－イル４－メチルベンゼンスルホン酸塩(２０２２ｍｇ、７．９０ｍｍｏｌ)と炭酸カリウム(１６３５ｍｇ、１１．８５ｍｍｏｌ)をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド(２０ｍＬ)に加え、８０℃で１６時間攪拌した。反応溶液を水溶液(５０ｍＬ)に滴下し、酢酸エチル(３０ｍＬ×３)で抽出し、水相を濃縮した後、分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン／メタノール＝３０／１)で分離して白色の固体である１－(テトラヒドロー２Ｈ－ピランー４－イル)ー１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジンー５－カルボン酸メチル(４００ｍｇ、３８．７％)を得た。有機相を濃縮した後、分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン／メタノール＝３０／１)で分離して淡黄色のオイル状液体である３－(テトラヒドロー２Ｈ－ピランー４－イル)ー３Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジンー５－カルボン酸メチル(３００ｍｇ、２９．０％)を得た。ＬＣ－ＭＳ： m/z $[M+H]^+ = 262$ 。

【１３０４】

中間体２９４

(３－(テトラヒドロー２Ｈ－ピランー４－イル)ー３Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジンー５－イル)メタノール

【１３０５】

10

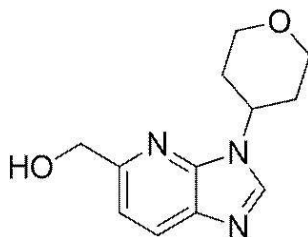
20

30

40

50

【化 4 0 0】



【1 3 0 6】

テトラヒドロフラン（5 mL）、3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチル（250 mg、0.96 mmol）と水素化ホウ素ナトリウム（182 mg、4.80 mmol）を順次にメタノール（5 mL）に加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液の中の固体を濾別し、濾液を濃縮した後、分取薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝20／1）で分離して、淡黄色のオイル状液体である表題の化合物（70 mg、31.4%）を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 234$ 。

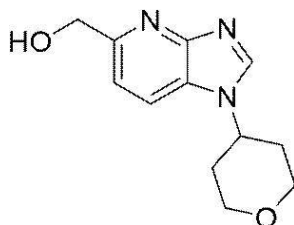
【1 3 0 7】

中間体 2 9 5

（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-イル）メタノール

【1 3 0 8】

【化 4 0 1】



【1 3 0 9】

テトラヒドロフラン（5 mL）、1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチル（400 mg、1.54 mmol）と水素化ホウ素ナトリウム（293 mg、7.70 mmol）を順次にメタノール（5 mL）に加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液の中の固体を濾別し、濾液を濃縮した後、分取薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝20／1）で分離して、淡黄色のオイル状液体である表題の化合物（200 mg、55.6%）を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 234$ 。

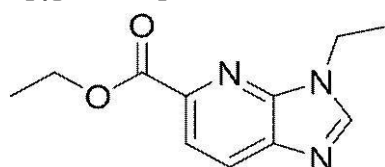
【1 3 1 0】

中間体 2 9 6

3-エチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸エチル

【1 3 1 1】

【化 4 0 2】



【1 3 1 2】

3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸（500 mg、3.07 mmol）、ヨードエタン（1437 mg、9.21 mmol）と炭酸カリウム（1271 mg

、9.21mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に加え、80℃で4時間攪拌した。分取薄層クロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で分離して、淡黄色のオイル状液体である表題の化合物(600mg、粗生成物)を得た

【1313】

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 220$ 。

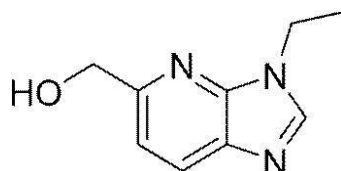
【1314】

中間体297

(3-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【1315】

【化403】



【1316】

テトラヒドロフラン(5mL)、3-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル(600mg、2.75mmol)と水素化ホウ素ナトリウム(868mg、22.85mmol)を順次にメタノール(5mL)に加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液の固体を濾別し、濾液を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で分離して、白色の固体である表題の化合物(100mg、20.7%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 178$ 。

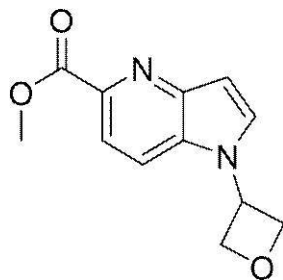
【1317】

中間体298

1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル

【1318】

【化404】



【1319】

1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(300mg、1.70mmol)、3-ヨードオキセタン(627mg、3.41mmol)、炭酸カリウム(440mg、3.41mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)に加え、105℃で24時間反応させた。反応溶液を吸引濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=45/1)で分離して、表題の化合物である白色の固体(68mg、17.2%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 233$ 。

【1320】

中間体299

(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【1321】

10

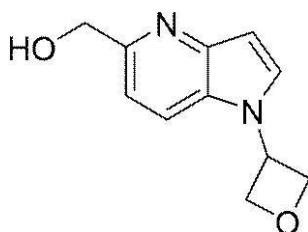
20

30

40

50

【化 4 0 5】



【1 3 2 2】

1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(65mg、0.29mmol)をテトラヒドロフラン(2ml)とメタノール(0.5ml)の混合溶液に加え、水素化ホウ素ナトリウム(50mg、1.32mmol)を2回に分けて反応液に加え、室温で1時間反応させた。メタノール(20ml)を加えてクエンチングさせ、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=15/1)で分離して表題の化合物である黄色の液体(22mg、37.2%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 205$ 。

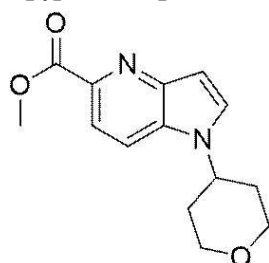
【1 3 2 3】

中間体 3 0 0

1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル

【1 3 2 4】

【化 4 0 6】



【1 3 2 5】

1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(300mg、1.71mmol)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル4-メチルベンゼンスルホン酸塩(877mg、3.41mmol)、炭酸カリウム(470mg、3.41mmol)をDMF(3.5ml)に加え、105℃で24時間反応させた。反応溶液を吸引濾過し、濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=40/1)で分離して、表題の化合物である黄色の固体(105mg、23.7%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 261$ 。

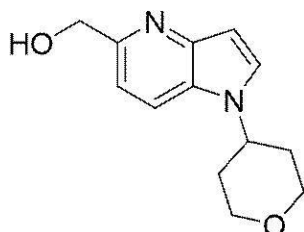
【1 3 2 6】

中間体 3 0 1

(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【1 3 2 7】

【化 4 0 7】



【1328】

1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(105mg、0.40mmol)をテトラヒドロフラン(2mL)、メタノール(0.5mL)の混合溶液に加え、水素化ホウ素ナトリウム(31mg、0.81mmol)を反応溶液に加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液にメタノール(10mL)を加えてクエンチングさせ、反応溶液を濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=10/1)で分離して、表題の化合物である黄色のオイル状液体(52mg、55.4%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 233$ 。

【1329】

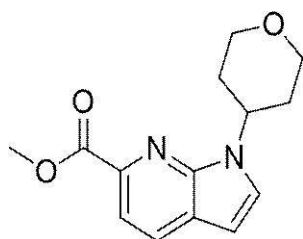
10

中間体302

1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸メチル

【1330】

【化408】



20

【1331】

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸メチル(200mg、1.14mmol)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル4-メチルベンゼンスルホン酸塩(438mg、1.71mmol)と炭酸カリウム(472mg、3.42mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に加え、100℃で16時間攪拌した。反応溶液を水溶液(50mL)に滴下し、酢酸エチル(30mL×3)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水(50mL)で洗浄し、有機相を濃縮した後、分取薄層クロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=3/1)で分離して、淡黄色のオイル状液体である表題の化合物(120mg、40.5%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 261$ 。

30

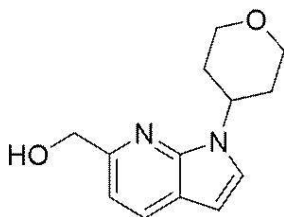
【1332】

中間体303

(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メタノール

【1333】

【化409】



40

【1334】

テトラヒドロフラン(2mL)、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸メチル(120mg、0.46mmol)と水素化ホウ素ナトリウム(35mg、0.92mmol)を順次にメタノール(2mL)に加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液の中の固体を濾別し、濾液を濃縮した後、分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で分離して

50

、白色の固体である表題の化合物（50 mg、47.2%）を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 233$ 。

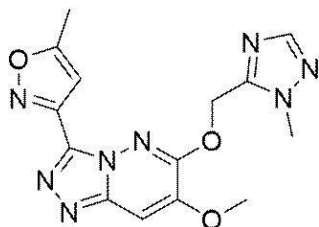
【1335】

実施例1（方法A）

3-（7-メトキシ-6-（（1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル）メトキシ）-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジン-3-イル）-5-メチルイソキサゾール

【1336】

【化410】



【1337】

3-（6-クロロ-7-メトキシ-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジン-3-イル）-5-メチルイソキサゾール（60 mg、0.23 mmol）、（1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル）メタノール（26 mg、0.23 mmol）と炭酸セシウム（147 mg、0.45 mmol）を順次にアセトニトリル（3 mL）に加え、反応混合物を50℃で16時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、析出した固体を濾過して収集し、ドライ乾燥させて、白色の固体である表題の化合物51.0 mgを得、収率は66%であった。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.98（s, 1 H），7.77（s, 1 H），7.09（s, 1 H），5.66（s, 2 H），3.98（s, 3 H），3.94（s, 3 H），2.56（s, 3 H）LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 343$ 。

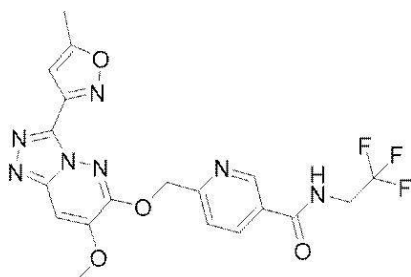
【1338】

実施例11

6-（（（7-メトキシ-3-（5-メチルイソキサゾール-3-イル）-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジン-6-イル）オキシ）メチル）-N-（2,2,2-トリフルオロエチル）ニコチンアミド

【1339】

【化411】



【1340】

6-〔7-メトキシ-3-（5-メチルイソキサゾール-3-イル）-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジン-6-イルオキシメチル〕-ニコチン酸（200 mg、0.52 mmol）、HOBt（210 mg、1.56 mmol）とEDCI（210 mg、1.56 mmol）を5 mLのDMFに順次に加え、2,2,2-トリフルオロエチルアミン（1410 mg、1.0 mmol）とトリエチルアミン（0.5 mL）を順次に混合物に加え、次に室温で一晩攪拌した。混合物を酢酸エチル（10 mL）で希釈し、塩水（20 mL）で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物を

10

20

30

40

50

分取TLC（ジクロロメタン／メタノール＝15／1）で精製して、白色の固体である標的の化合物8mgを得、収率は3%であり、外観は白色の固体であった。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 9.37－9.29（m，1H），9.06（d，J＝2.0Hz，1H），8.29（dd，J＝2.2，8.1Hz，1H），7.77（s，1H），7.75（d，J＝7.8Hz，1H），6.81（s，1H），5.63（s，2H），4.18－4.06（m，2H），4.00（s，3H），2.53（s，3H）。LC-MS：m/z [M+H]⁺＝464。

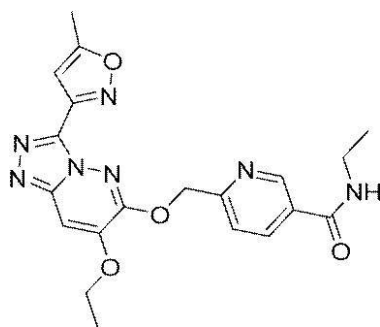
【1341】

実施例12（方法B）

6－（（（7－エトキシ－3－（5－メチルイソキサゾール－3－イル）－[1，2，4]トリアゾロ[4，3－b]ピリダジン－6－イル）オキシ）メチル）－N－エチルニコチンアミド

【1342】

【化412】



【1343】

6－クロロ－7－エトキシ－3－（5－メチル－イソキサゾール－3－イル）－[1，2，4]トリアゾロ[4，3－b]ピリダジン（110mg、0.39mmol）、N－エチル－6－ヒドロキシメチル－ニコチンアミド（71mg、0.39mmol）と炭酸セシウム（252mg、0.78mmol）を順次に20mLのアセトニトリルに加え、次に50℃に加熱して2時間攪拌し、濾過し、濾液を濃縮し、残留物を分取薄層クロマトグラフィープレート（ジクロロメタン／メタノール＝20／1）又はカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体である表題の化合物30mgを得、収率は18%であり、外観は白色の固体であった。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 9.01（br. s.，1H），8.68－8.69（m，1H），8.20－8.25（m，1H），7.75（s，2H），6.78（s，1H），5.62（br. s.，2H），4.28（d，J＝6.85Hz，2H），3.25－3.31（m，2H），2.53（br. s.，3H），1.42（t，J＝6.60Hz，3H），1.12（t，J＝6.85Hz，3H）。LC-MS：m/z [M+H]⁺＝424。

【1344】

実施例28

3－（7－メトキシ－6－（ピリジン－2－イルメトキシ）－[1，2，4]トリアゾロ[4，3－b]ピリダジン－3－イル）－5－（メトキシメチル）イソキサゾール

【1345】

10

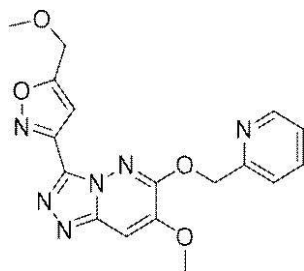
20

30

40

50

【化 4 1 3】



【1 3 4 6】

N-（5-メトキシ-6-（2-ピリジル-メトキシ）ピリダジン-3-イル）-5-（メトキシメチル）イソキサゾール-3-カルボキシルヒドラジド（120mg、0.31mmol）を酢酸（3mL）に加え、100℃で5時間攪拌し、反応溶液を濃縮した後、ジクロロメタンとメタノール（10／1）で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタンとメタノール＝30／1）で分離して、淡黄色の固体である表題の化合物（45mg、6％）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：8.62-8.60（m, 1H）, 7.88-7.84（m, 1H）, 7.78（s, 1H）, 7.63-7.61（m, 1H）, 7.40-7.37（m, 1H）, 7.17（s, 1H）, 5.56（s, 2H）, 4.69（s, 2H）, 4.00（s, 3H）, 3.38（s, 3H）。LC-MS：m/z [M+H]⁺ = 369。

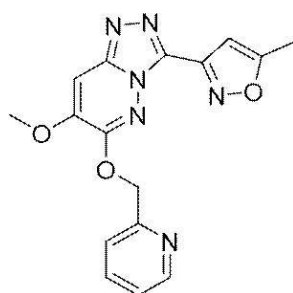
【1 3 4 7】

実施例 33（方法 C）

3-（7-メトキシ-6-（ピリジニル-2-メトキシ）-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル）-5-メチルイソキサゾール

【1 3 4 8】

【化 4 1 4】



【1 3 4 9】

原料 2-ピリジンメタノール（314mg、2.88mmol）をテトラヒドロフラン（5mL）に溶解させ、0℃の条件下で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、1M、3.6mL、3.6mmol）を溶液に加えた。0℃の条件下で30分間反応させ、次に、原料 3-（6-クロロ-7-メトキシ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル）-5-メチルイソキサゾール（636mg、2.4mmol）を加えた。次に、50℃の条件下で一晩反応させた。反応終了後、反応溶液に水（100mL）を加えた後、ジクロロメタン／メタノール＝10／1で抽出し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝100／1～90／1～80／1）で分離して、黄色の表題の化合物固体（650mg、80.1％）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：8.63-8.61（m, 1H）, 7.89-7.85（m, 1H）, 7.76（s, 1H）, 7.63-7.61（m, 1H）, 7.41-7.38（m, 1H）, 6.88（s, 1H）, 5.55（s, 2H）,

4.00 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 339$.

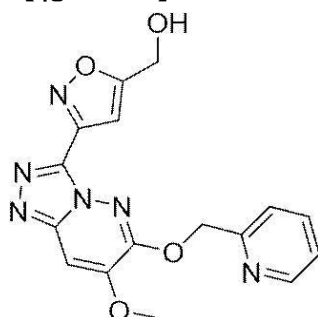
【1350】

実施例 46

(3-(7-メトキシ-6-(ピリジン-2-イルメトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)イソキサゾール-5-イル)メタノール

【1351】

【化415】



10

【1352】

6-クロロ-4-メトキシ-3-(ピリジン-2-メトキシ)ピリダジンとその異性体 (500mg、2mmol)、中間体21を参照し、5-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-3-カルボキシルヒドライド (470mg、3mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (380mg、2mmol) を1,4-ジオキサン (9mL) に溶解させ、120℃で3時間反応させた。反応溶液を直接試料と混合し、カラム (ジクロロメタン：メタノール=100/1~10/1) を通して、褐色の固体を得た。更に、薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=15/1) で分離してオレンジ色の固体を得、薄層クロマトグラフィーで分離 (ジクロロメタン：メタノール=15:1) して、黄色の表題の化合物固体 (17mg、収率2%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.579 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.734 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.07 (s, 3H). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 355$.

20

30

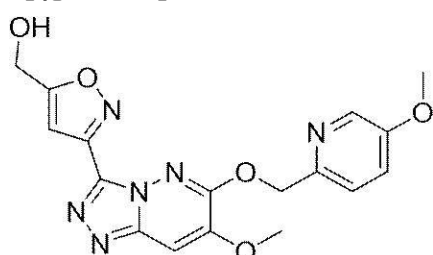
【1353】

実施例 47

(3-(7-メトキシ-6-((5-メトキシピリジン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)イソキサゾール-5-イル)メタノール

【1354】

【化416】



40

【1355】

6-クロロ-4-メトキシ-3-((5-メトキシピリジン-2-イル)メトキシ)ピリダジンとその異性体 (200mg、0.71mmol、中間体21を参照して調製)、5

50

ー（ヒドロキシメチル）イソキサゾール-3-カルボキシルヒドラジド（167 mg、1.06 mmol）、p-トルエンスルホン酸（122 mg、0.71 mmol）を1,4-ジオキサン（4 mL）に溶解させ、120℃で3時間反応させた。反応溶液を炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、（ジクロロメタン／メタノール＝10／1）で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して褐色の固体を得た。5 mLの酢酸を加え、90℃で2時間反応させた。反応溶液を直接濃縮し、（ジクロロメタン／メタノール＝10／1）で溶解させ、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝20：1）で分離して、黄色の表題の化合物固体（17 mg、6.2%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）：δ＝8.28（s, 1H）, 7.724（d, J＝8.8 Hz, 1H）, 7.50–7.46（m, 2H）, 7.15（s, 1H）, 5.58（s, 2H）, 4.71（s, 2H）, 4.07（s, 3H）, 3.91（s, 3H）。LC-MS：m/z [M+H]⁺＝385。

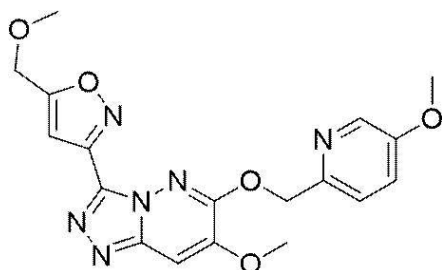
【1356】

実施例48

3-（7-メトキシ-6-（（5-メトキシピリジン-2-イル）メトキシ）-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジン-3-イル）-5-（メトキシメチル）イソキサゾール

【1357】

【化417】



【1358】

6-クロロ-4-メトキシ-3-（（5-メトキシピリジン-2-イル）メトキシ）ピリダジンとその異性体（200 mg、0.71 mmol、中間体21を参照して合成）、5-（メトキシメチル）イソキサゾール-3-カルボキシルヒドラジド（182 mg、1.06 mmol）、p-トルエンスルホン酸（122 mg、0.71 mmol）を1,4-ジオキサン（4 mL）に溶解させ、実験操作は実施例47を参照して、白色の表題の化合物固体（16 mg、5.6%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）：δ＝8.28（d, J＝2.4 Hz, 1H）, 7.72（d, J＝8.8 Hz, 1H）, 7.51–7.45（m, 2H）, 7.19（s, 1H）, 5.58（s, 2H）, 4.73（s, 2H）, 4.07（s, 3H）, 3.90（s, 3H）, 3.50（s, 3H）。LC-MS：m/z [M+H]⁺＝399。

【1359】

実施例63

6-（（（7-メトキシ-3-（5-メチルイソキサゾール-3-イル）-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジン-6-イル）オキシ）メチル）ニコチン酸

【1360】

10

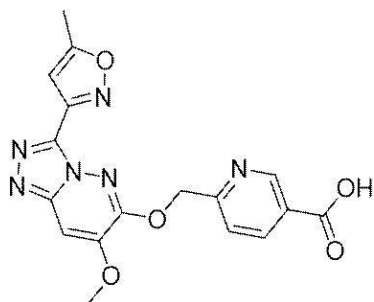
20

30

40

50

【化 4 1 8】



10

【1 3 6 1】

6-〔7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジン-6-イルオキシメチル〕-ニコチン酸メチル (300mg、0.75mmol)、1Mの水酸化リチウム (1.5ml、1.5mmol) を順次に10mLのエタノールに加え、室温で1時間撹拌した。0.5Mの塩酸を加えてpH=7に中和し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出して、生成物の水溶性が良好であることが分かって、水相を蒸発乾燥させて、黄色の固体である表題の化合物200mlを得、収率は70%であり、外観は黄色の固体であった。LC-MS: m/z $[M+H]^+=383$ 。

【1 3 6 2】

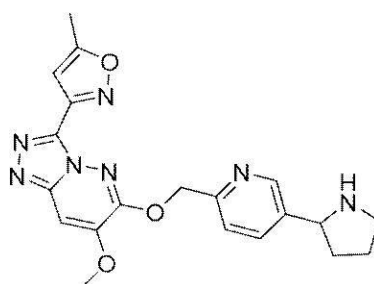
20

実施例69 (方法D)

3-(7-メトキシ-6-((5-(ピロリジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール

【1 3 6 3】

【化 4 1 9】



30

【1 3 6 4】

2-(6-ヒドロキシメチルピリジン-3-イル)ピロリジンカルボン酸tert-ブチル (188mg、0.68mmol)、3-(6-クロロ-7-メトキシ-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール (150mg、0.56mmol) を、方法Cと同じ方法で、生成物2-(6-((7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)ピリダジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (120mg、42%) を得、淡黄色の固体であり、それをジクロロメタン (3mL) に溶解させた。トリフルオロ酢酸 (1mL) を加え、室温で3時間撹拌し、反応溶液を水に注ぎ、1Mの水酸化ナトリウム溶液でpH $\geq$ 11に調節し、抽出し、乾燥させ、濃縮した後、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=30/1~8/1) で分離して表題の化合物 (26.6mg、2つのステップの収率: 11%) を得、オフホワイトの固体であった。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 8.59 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.

40

50

0.4–3.00 (m, 1H), 2.97–2.93 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.19–2.15 (m, 1H), 1.81–1.76 (m, 2H), 1.54–1.51 (m, 1H). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 408.0$.

【1365】

実施例 78

3-(6-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール

【1366】

中間体 2-(ヒドロキシメチル)-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6 (5H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.50 g / 1.89 mmol) と 3-(6-クロロ-7-メトキシ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール (0.53 g / 1.05 mmol) (合成方法: 方法 B を参照) を反応させて白色の固体粗生成物 (0.88 g) を得た。前記粗生成物を 20 mL の HCl / EtOAc (2.6 mol / L / 4.04 mmol) 溶液に加え、25~30℃で3時間攪拌して反応させ、サンプリングし中央制御し、完全に反応し、濾過し、ケーキを乾燥させて白色の固体 (0.57 g) を得、収率は 93.07% であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.04 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.85–2.75 (m, 2H), 2.56 (s, 3H); LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 395$.

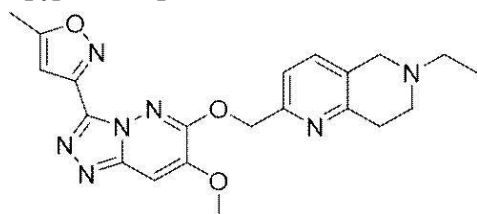
【1367】

実施例 79 (方法 E)

3-(6-(6-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール

【1368】

【化 420】



【1369】

3-(7-メトキシ-6-((5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール (実施例 78) (40 mg, 0.1 mmol)、ヨードエタン (23 mg, 0.15 mmol) と炭酸カリウム (28 mg, 0.2 mmol) を順次に DMF (1 mL) に加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、薄層クロマトグラフィーで分離して表題の化合物 14.7 mg を得、収率は 35% であり、外観は白色の固体であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.11 (t, J = 6.8 Hz, 3H)

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 422$ 。

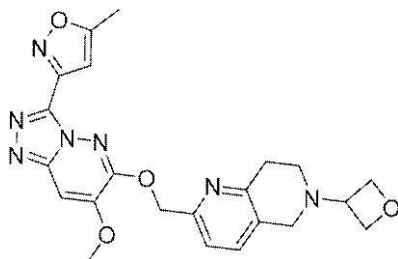
【1370】

実施例 84

3-(7-メトキシ-6-((6-(オキセタン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール

【1371】

【化421】



10

【1372】

3-(7-メトキシ-6-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール (25 mg、0.064 mmol)、オキセタン-3-オン (23 mg、0.32 mmol) と酢酸水素化ホウ素ナトリウム (68 mg、0.32 mmol) を順次に 1,2-ジクロロエタン (3 mL) に加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、薄層クロマトグラフィーで精製して、表題の化合物 24.1 mg を得、収率は 84% であり、外観は白色の固体であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 4.80 – 4.63 (m, 4 H), 4.00 (s, 3 H), 3.71 (t, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 3.52 (s, 2 H), 3.08 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 2.71 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H)。

20

30

【1373】

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 450$ 。

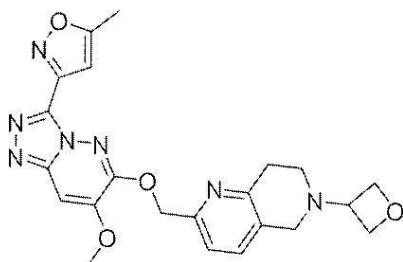
【1374】

実施例 84

3-(7-メトキシ-6-((6-(オキセタン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール

【1375】

【化422】



40

【1376】

方法一：中間体 141: (6-(オキセタン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒド

50

ロー１，６－ナフチリジン－２－イル）メタノールと中間体１：３－（６－クロロ－７－メトキシ－〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－ｂ〕ピリダジンを３－イル）－５－メチルイソキサゾールで調製して、実施例８４（合成方法については、実施例１２：方法Ｂを参照できる）を得た。

【１３７７】

方法二：

３－（７－メトキシ－６－（（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－２－イル）メトキシ）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－ｂ〕ピリダジンを３－イル）－５－メチルイソキサゾール（実施例７８化合物）（２５ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）、オキセタン－３－オン（２３ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）と酢酸水素化ホウ素ナトリウム（６８ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を順次に１，２－ジクロロエタン（３ｍＬ）に加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、薄層クロマトグラフィーで精製して、表題の化合物２４．１ｍｇを得、収率は８４％であり、外観は白色の固体であった。¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ₃）δ ７．４７（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１ Ｈ）， ７．３９（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１ Ｈ）， ７．２６（ｓ，１ Ｈ）， ６．７９（ｓ，１ Ｈ）， ５．５７（ｓ，２ Ｈ）， ４．８０－４．６３（ｍ，４ Ｈ）， ４．００（ｓ，３ Ｈ）， ３．７１（ｔ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，１ Ｈ）， ３．５２（ｓ，２ Ｈ）， ３．０８（ｔ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，２ Ｈ）， ２．７１（ｔ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，２ Ｈ）， ２．５５（ｓ，３ Ｈ）。

【１３７８】

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ [M+H]⁺＝４５０。

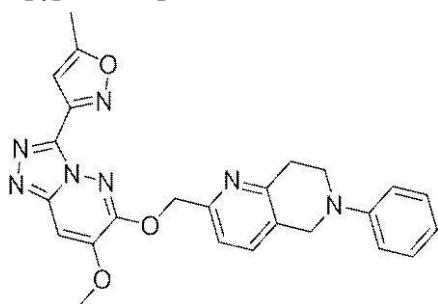
【１３７９】

実施例８７

３－（７－メトキシ－６－（（６－フェニル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－２－イル）メトキシ）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－ｂ〕ピリダジンを３－イル）－５－メチルイソキサゾール

【１３８０】

【化４２３】



【１３８１】

３－（７－メトキシ－６－（（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－２－イル）メトキシ）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－ｂ〕ピリダジンを３－イル）－５－メチルイソキサゾール（実施例７８）（２００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、トリフェニルビスマス（４４０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）と酢酸銅（１８１ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を順次に５０ｍＬのジクロロメタンに加え、室温で一晩攪拌した。珪藻土で固体を濾過し、有機相を濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）で精製して標的の化合物１１０ｍｇを得、収率は４７％であり、外観は白色の固体であった。¹H NMR（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ₃）δ ７．５４（ｄ，Ｊ＝２．９３ Ｈｚ，２ Ｈ） ７．２８－７．３３（ｍ，２ Ｈ） ７．２４（ｂｒ．ｓ．，１ Ｈ） ７．０１（ｄ，Ｊ＝８．３１ Ｈｚ，２ Ｈ） ６．８８（ｓ，

1 H) 6.81 (s, 1 H) 5.62 (s, 2 H) 4.42 (s, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 3.69 (t, J=5.87 Hz, 2 H) 3.19 (t, J=5.87 Hz, 2 H) 2.57 (s, 3 H) LC-MS: m/z [M+H]⁺=470.

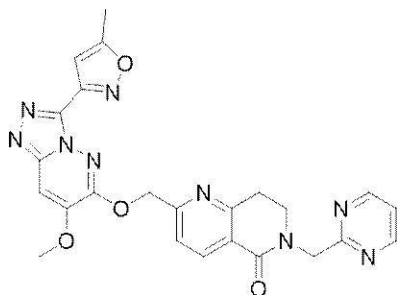
【1382】

実施例88 (方法F)

2-((7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)-6-(ピリミジン-2-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

【1383】

【化424】



【1384】

3-(7-メトキシ-6-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジンピリジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール(120mg、0.64mmol)、ピリミジン-2-メチルメタンスルホン酸塩(274mg、0.64mmol)とトリエチルアミン(193mg、1.9mmol)を順次に10mLのジクロロメタンに加え、次に室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加えて希釈し、ジクロロメタンで抽出し、乾燥させ、濃縮した。残留物を分取TLC(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で精製して、白色の固体である3-(7-メトキシ-6-((6-(ピリミジン-2-イルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール150mgを得、それを20mLのテトラヒドロフラン：水3：1に溶解させ、炭酸水素ナトリウム(260mg、3.1mmol)、ヨード粒子(590mg、2.3mmol)を加え、室温で一晩攪拌し、2mLのチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、10mLの水を加え、ジクロロメタンと酢酸エチルでそれぞれ1回抽出し、乾燥させ、有機相を濃縮し、残留物を分取TLCで精製して、白色の固体である表題の化合物62mgを得、2つのステップの収率は22%であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, J=4.89 Hz, 2 H) 8.44 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.26 (br. s., 1 H) 7.20 (t, J=4.89 Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 5.68 (s, 2 H) 5.06 (s, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 3.85 (t, J=6.85 Hz, 2 H) 3.33 (t, J=6.85 Hz, 2 H) 2.57 (s, 3 H) LC-MS: m/z [M+H]⁺=500.

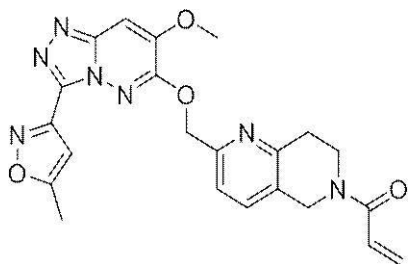
【1385】

実施例108 (方法G)

1-(2-((7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロプ-2-エン-1-オン

【1386】

【化 4 2 5】



【1387】

3-((7-メトキシ-6-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジンピリジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール(実施例78)(100mg、0.254mmol)、3-フルオロプロピオン酸(50mg、0.508mmol)、HBTU(191mg、0.504mmol)とトリエチルアミン(128mg、1.27mmol)を順次に20mLのジクロロメタンに加え、次に室温で一晩攪拌した。TLC(ジクロロメタン：メタノール=20：1)は原料が完全に反応したことを示した。塩化アンモニウム水溶液で抽出し、有機相を濃縮し、残留物を分取TLC(ジクロロメタン／メタノール=20／1)で精製して、白色の固体である標的の化合物10mgを得、収率は9%であり、外観は白色の固体であった。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.59(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.46(m, 1H), 7.23(s, 1H), 6.80(s, 1H), 6.65(d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.35(d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.77(d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.61(s, 2H), 4.94 – 4.70(m, 2H), 4.01(s, 3H), 3.97 – 3.77(m, 2H), 3.11(s, 2H), 2.57(s, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 448。

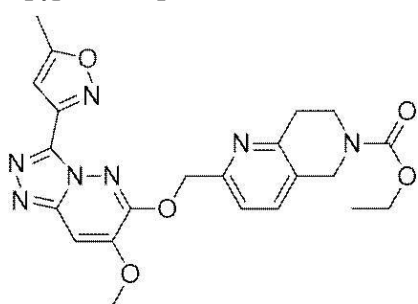
【1388】

実施例111

2-(((7-メトキシ-3-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボン酸エチル

【1389】

【化 4 2 6】



【1390】

3-((7-メトキシ-6-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジンピリジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール(実施例78)(200mg、0.508mmol)とトリエチルアミン(257mg、2.54mmol)を20mLのジクロロメタンに溶解させ、0℃に冷却させ、トリホスゲン(200mg、0.330mmol)を加え、低温で10分間攪拌し、次に室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、エタノール(

10 ml) とトリエチルアミン (257 mg、2.54 mmol) を加え、70℃で一晩還流させた。塩化アンモニウム水溶液で抽出し、有機相を濃縮し、残留物を分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=20/1) で精製して、表題の白色固体化合物 60 mg を得、収率は 51% であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.72 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 466.

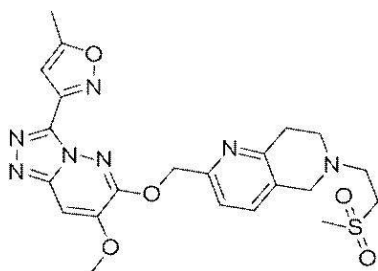
【1391】

実施例 113

3-(7-メトキシ-6-((6-(2-(メチルスルホニル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール

【1392】

【化 427】



【1393】

3-(7-メトキシ-6-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール (80 mg、0.204 mmol)、(メチルスルホニル)エチレン (108 mg、1.02 mmol) とトリエチルアミン (411 mg、4.04 mmol) を順次に 20 mL の MeOH に加え、次に室温で一晩攪拌した。濃縮し、濾過して、白色の表題の固体化合物 30 mg を得、収率は 30% であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.54-4.49 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 6H), 3.15-3.10 (m, 5H), 2.55 (s, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 500.

【1394】

実施例 114

2-(3-(2-((7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)オキセタン-3-イル)アセトニトリル

【1395】

10

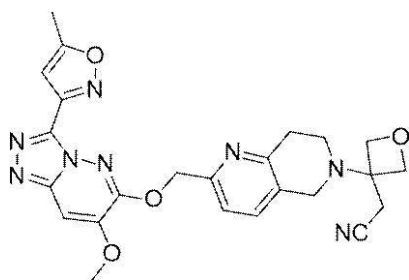
20

30

40

50

【化 4 2 8】



【1 3 9 6】

3-(7-メトキシ-6-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジンピリジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール(80mg、0.204mmol)、2-(オキセタン-3-イルイデン)アセトニトリルとトリエチルアミン(60mg、0.612mmol)を順次に5mLのMeOHに加え、次に加熱して2時間還流させた。酢酸で酸性化させ、濃縮し、残留物を分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で精製して、白色の固体である表題の化合物37mgを得、収率は37%であった。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74(s, 1H), 7.52(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 5.46(s, 2H), 4.56(d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.44(d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.97(s, 3H), 3.65(s, 2H), 3.09(s, 2H), 2.91(d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.75(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55(s, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 489.

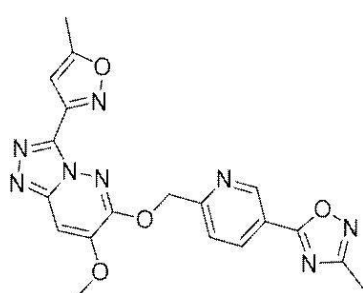
【1 3 9 7】

実施例 1 3 7

5-(6-((7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール

【1 3 9 8】

【化 4 2 9】



【1 3 9 9】

原料 6-((7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)ニコチン酸(382mg、1mmol)、N-ヒドロキシアセトアミジン(74mg、1mmol)、EDCI(300mg、1.5mmol)、HOBt(200mg、1.5mmol)、DIPEA(260mg、2mmol)をDMF(10mL)に加え、50℃で一晩攪拌した。反応溶液を室温に冷却させ、溶媒を蒸発して除去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して、ニコチンアミド化合物140mgを得、収率は31.9%であり、それとトリエチルアミン塩酸塩(10mg、0.07mmol)をキシレン(15mL)に

加え、140℃で2時間攪拌した。室温に冷却させ、溶媒を蒸発して除去し、残留物を分取プレートで精製して、表題の化合物19mgを得、収率は14.1%であり、白色の固体であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.23 – 9.32 (m, 1 H) 8.52 (dd, J=8.07, 2.20 Hz, 1 H) 7.76 – 7.89 (m, 2 H) 6.84 (s, 1 H) 5.68 (s, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) LC-MS: m/z [M+H]⁺=421。

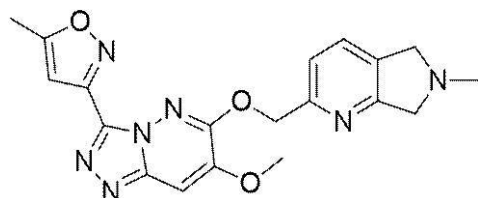
【1400】

実施例160

3-(7-メトキシ-6-((6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール

【1401】

【化430】



【1402】

(6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)メタノール(90mg、0.545mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解させ、0℃の条件下でリチウムヘキサメチルジシラジド(1M)(0.57mL、0.572mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。次に、0℃の条件下で3-(6-クロロ-7-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール(159mg、0.599mmol)を加え、50℃に昇温させて一晩反応させた。反応溶液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=30:1)で分離して、白色の固体である表題の化合物(45mg、21%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.52 (d, J=3.2 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.00–3.96 (m, 7H), 2.63 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). LC-MS: m/z [M+H]⁺=394。

【1403】

残りの実施例は、上記と同様の方法に従って、親核と対応するフラグメントをドッキングさせて得られる。

【1404】

10

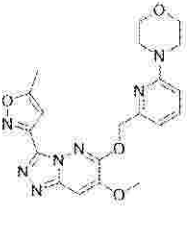
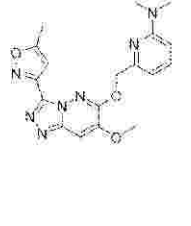
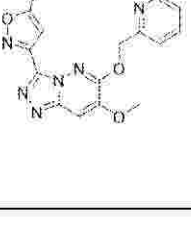
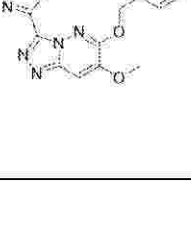
20

30

40

50

【化 4 3 1】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
2		A	424	(DMSO-d ₆) δ 7.75 (s, 1 H), 7.61 (d d, J = 7.3, 8.3 Hz, 1 H), 6.92-6.76 (m, 3 H), 5.38 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.74-3.63 (m, 4 H), 3.47-3.41 (m, 4 H), 2.54 (d, J = 1.0 Hz, 3 H)
3		A	382	(DMSO-d ₆) δ 7.74 (s, 1 H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.74 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.01 (s, 6 H), 2.52 (s, 3 H)
4		A	357	(DMSO-d ₆) δ 8.06 (q, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.58 (dd, J = 2.0, 7.3 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 2.2, 8.1 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
5		A	363	(DMSO-d ₆) δ 7.98-7.94 (m, 1 H), 7.86-7.81 (m, 1 H), 7.80-7.74 (m, 2 H), 7.62 (dt, J = 1.2, 7.7 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 5.66 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H)

【1 4 0 5】

10

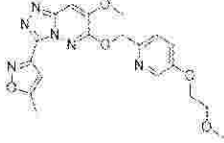
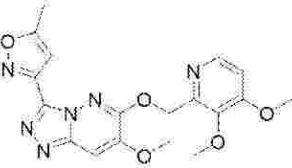
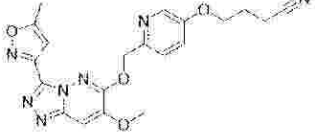
20

30

40

50

【化 4 3 2】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
6		A	413	(CDCl ₃) δ 8.37 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.81 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 4.20–4.15 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.79–3.74 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 2.57 (d, J = 1.0 Hz, 3 H)
7		A	399	(DMSO-d ₆) δ 8.21 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.17 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)
8		A	422	(DMSO-d ₆) δ 8.33 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 2.9, 8.3 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 4.13 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.66 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.60–2.51 (m, 3 H), 2.08–2.00 (m, 2 H)

【1 4 0 6】

10

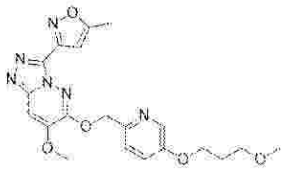
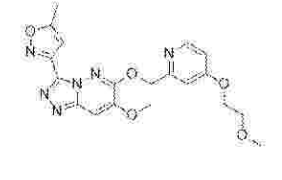
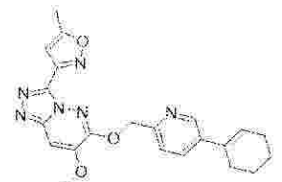
20

30

40

50

【化 4 3 3】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
9		A	427	(DMSO-d ₆) δ 8.30 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 2.9, 8.3 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.48–3.45 (m, 2 H), 3.28–3.21 (m, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 1.96 (quin, J = 6.2 Hz, 2 H)
10		A	413	(DMSO-d ₆) δ 8.41 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J = 2.4, 5.4 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.22–4.14 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.70–3.60 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
13		B	419	(DMSO-d ₆) δ 8.66 (s, 1 H), 7.82–7.91 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.51–7.61 (m, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.22–6.35 (m, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.38 (br. s., 2 H), 2.19 (br. s., 2 H), 1.68–1.79 (m, 2 H), 1.55–1.65 (m, 2 H)

【1 4 0 7】

10

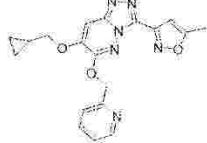
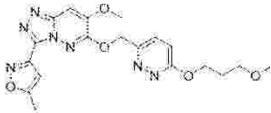
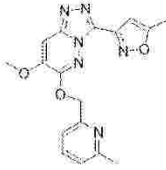
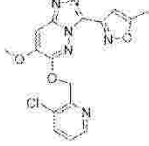
20

30

40

50

【化 4 3 4】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
14		B	379	(DMSO-d ₆) δ 8.62 (d, J=4.40 Hz, 1 H), 7.84 – 7.90 (m, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.63 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J=6.85, 5.38 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 4.08 (d, J=6.85 Hz, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.30 – 1.35 (m, 1 H), 0.64 (dd, J=7.83, 1.47 Hz, 2 H), 0.39 (d, J=4.89 Hz, 2 H)
15		B	428	(DMSO-d ₆) δ 7.87 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.27 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.49 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.48 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 2.01 (t, J=6.4 Hz, 2 H)
16		B	353	(DMSO-d ₆) δ 7.72 – 7.80 (m, 2 H), 7.39 – 7.45 (m, 1 H), 7.23 – 7.29 (m, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.50 – 2.52 (m, 3 H)
17		B	373	(DMSO-d ₆) δ 8.54 (d, J=3.42 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.44 – 7.51 (m, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 5.69 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)

【1 4 0 8】

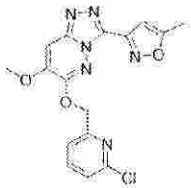
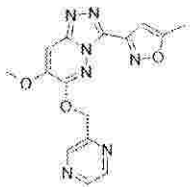
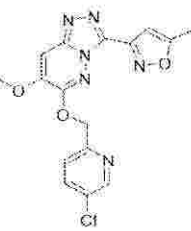
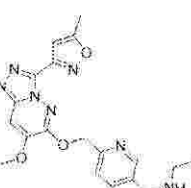
10

20

30

40

【化 4 3 5】

実施例	構造	合成方法	質量分析 $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz)
18		B	373	(DMSO- d_6) δ 7.90 – 7.98 (m, 1 H), 7.75 – 7.81 (m, 1 H), 7.61 – 7.68 (m, 1 H), 7.49 – 7.57 (m, 1 H), 6.85 – 6.93 (m, 1 H), 5.47 – 5.58 (m, 2 H), 3.98 – 4.03 (m, 3 H), 2.55 – 2.57 (m, 3 H)
19		B	340	(DMSO- d_6) δ 8.95 (d, $J=0.98$ Hz, 1 H), 8.64 – 8.75 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
20		B	373	(DMSO- d_6) δ 8.67 (br. s., 1 H), 8.01 (d, $J=6.36$ Hz, 1 H), 7.62 – 7.80 (m, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
21		B	396	(DMSO- d_6) δ 9.61 (br. s., 2 H), 8.83 (d, $J=1.47$ Hz, 1 H), 8.24 (d, $J=8.31$, 1.96 Hz, 1 H), 7.74 – 7.81 (m, 2 H), 6.94 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.88 – 2.97 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 1.22 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H)

【1 4 0 9】

10

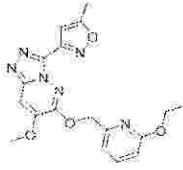
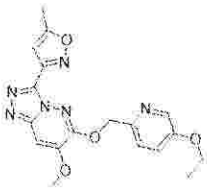
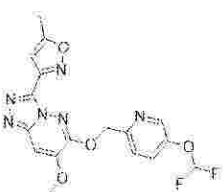
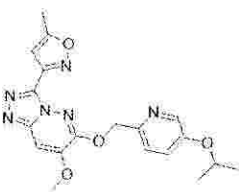
20

30

40

50

【化 4 3 6】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
22		B	383	(DMSO-d ₆) δ 7.68 – 7.81 (m, 2 H), 7.17 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 6.71 – 6.87 (m, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 4.28 (d, J=6.85 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 1.28 (t, J=6.85 Hz, 3 H)
23		B	383	(DMSO-d ₆) δ 8.29 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.60 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=8.56, 2.69 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 4.11 (q, J=6.85 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.34 (t, J=6.85 Hz, 3 H)
24		B	405	(DMSO-d ₆) δ 8.53 (s, 1 H), 7.67 – 7.83 (m, 3 H), 7.14 – 7.55 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
25		B	397	(DMSO-d ₆) δ 8.27 (d, J=2.45 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.59 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.40 – 7.48 (m, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 4.65 – 4.76 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 1.28 (d, J=5.87 Hz, 6 H)

【1 4 1 0】

10

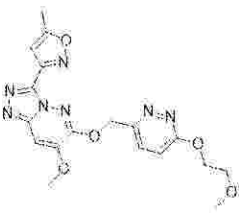
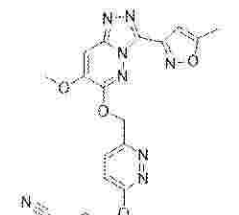
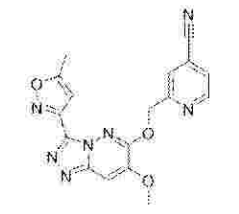
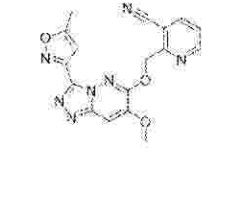
20

30

40

50

【化 4 3 7】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
26		B	414	(CDCl ₃) δ 7.95 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.25 (br. s., 1 H), 7.08 (d, J=9.29 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.78 (s, 2 H), 4.68 – 4.74 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.77 – 3.84 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H)
27		B	423	(CDCl ₃) δ 8.02 (d, J=9.29 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.03 (d, J=9.29 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.78 (s, 2 H), 4.67 (t, J=5.87 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.53 – 2.57 (m, 2 H), 2.22 (quint, J=6.48 Hz, 2 H)
29		A	364	(DMSO-d ₆) δ 8.86 (d, J=4.89 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.91 – 7.83 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
30		B	364	(DMSO-d ₆) δ 8.88 – 8.81 (m, 1 H), 8.41 (dd, J=7.83, 1.47 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.61 (dd, J=7.83, 4.89 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)

【1 4 1 1】

10

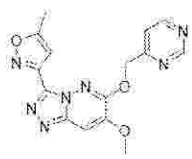
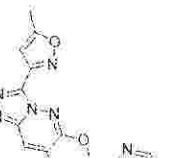
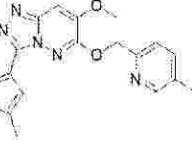
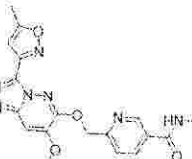
20

30

40

50

【化 4 3 8】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
31		B	340	(DMSO-d ₆) δ 9.26 – 9.12 (m, 1 H), 8.83 (d, J = 4.89 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 4.89 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 4.01 (m, 3 H), 2.52 (s, 3 H)
32		B	383	(DMSO-d ₆) δ 8.56 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
34		C	339	(DMSO-d ₆) : 8.63 – 8.61 (m, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 – 7.61 (m, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
35		B	410	(DMSO-d ₆) δ 9.00 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.68 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.30 – 3.27 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

【1 4 1 2】

10

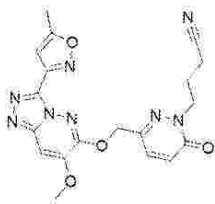
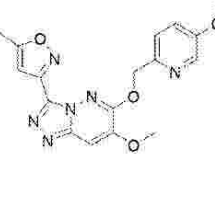
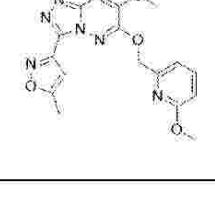
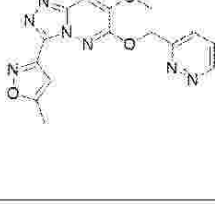
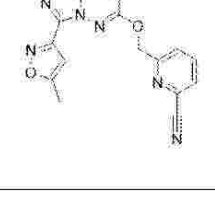
20

30

40

50

【化 4 3 9】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
36		B	423	(CDCl ₃) δ 7.81 (d, J=9.78 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.94 (d, J=9.29 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.42 - 5.48 (m, 2 H), 4.29 (t, J=6.60 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.52 - 2.61 (m, 3 H), 2.39 - 2.47 (m, 2 H), 2.20 (quin, J=6.97 Hz, 2 H)
37		B	369	(DMSO-d ₆) δ 8.30 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)
38		B	369	(DMSO-d ₆) δ 7.78 - 7.71 (m, 2 H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.84 - 6.77 (m, 2 H), 5.44 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H)
39		B	340	(DMSO-d ₆) δ 9.23 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J = 7.8, 5.6 Hz, 2 H), 6.87 (d, J = 0.6 Hz, 1 H), 5.76 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)
40		B	364	(DMSO-d ₆) δ 8.11 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)

【1 4 1 3】

10

20

30

40

50

【化 4 4 0】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
41		B	364	(DMSO-d ₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.37 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)
42		B	353	(DMSO-d ₆) δ 8.43 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)
43		B	379	(DMSO-d ₆) δ 7.87 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
44		B	370	(DMSO-d ₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
45		C	407	(DMSO-d ₆) : 8.20-8.16 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.53-2.50 (m, 3H)
49		C	379	(DMSO-d ₆) : 9.00 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)

【1 4 1 4】

10

20

30

40

【化 4 4 1】

実施例	構造	合成方法	質量分析 $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz)
50		B	383	(DMSO- d_6) 7.87 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)
51		B	369	(DMSO- d_6) 8.41 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.19 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=2.4, 5.4$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)
52		B	369	(DMSO- d_6) 8.14 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=4.4, 8.3$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)
53		B	417	(DMSO- d_6) 9.09 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J=2.4, 8.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)
54		B	375	(DMSO- d_6) 8.61 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (td, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (dd, $J=7.1, 5.2$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.57 (s, 3H)

【1 4 1 5】

10

20

30

40

50

【化 4 4 2】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
55		B	427	(DMSO-d ₆) : δ 8.40 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.4, 5.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.46 – 3.41 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.94 (quint, J = 6.4 Hz, 2H)
56		C	393	(DMSO-d ₆) : 8.48 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.59–7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.58–3.56 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.33 – 2.32 (m, 2H), 2.15–2.10 (m, 2H), 2.02–1.99 (m, 1H), 1.86–1.83 (m, 1H)
57		C	379	(DMSO-d ₆) : 7.77 (s, 1H), 7.72–7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34–7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27–7.25 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.13–2.10 (m, 1H), 0.95–0.93 (m, 2H), 0.89–0.88 (m, 2H)
58		C	357	(DMSO-d ₆) : δ 8.63–8.63 (m, 1H), 7.84–7.79 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.76–7.73 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)

【1 4 1 6】

10

20

30

40

50

【化 4 4 3】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
59		C	407	(DMSO-d ₆): 9.02 (s, 1H), 8.31–8.29 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.85–7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)
60		C	399	(DMSO-d ₆): 8.19 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)
61		C	423	(DMSO-d ₆): δ 8.77 (s, 1H), 8.00–7.98 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.81–7.78 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
62		B	437	(DMSO-d ₆): δ 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80–7.73 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.97 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 2.54 (s, 3H)
64		B	379	(DMSO-d ₆): δ 9.14 (d, J = 7.1 Hz, 8H), 8.24 (d, J = 2.2 Hz, 9H), 7.78 (s, 8H), 7.20 (d, J = 7.1 Hz, 9H), 6.86 (s, 7H), 6.72 (d, J = 1.5 Hz, 8H), 5.62 (s, 13H), 4.02 (s, 21H), 2.51 (br. s., 18H)

【1 4 1 7】

10

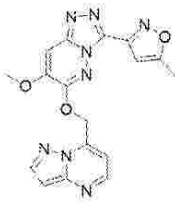
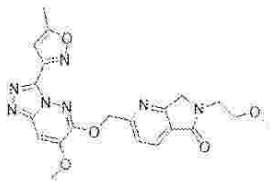
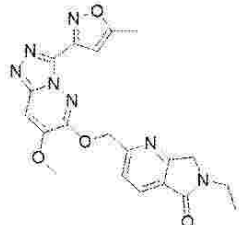
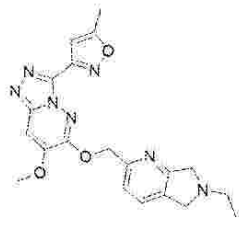
20

30

40

50

【化 4 4 4】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
65		B	379	(DMSO-d ₆) δ 8.66 – 8.36 (m, 1 H), 7.50 – 7.22 (m, 7 H), 7.15 – 7.04 (m, 2 H), 4.94 (s, 2 H), 4.07 – 3.99 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.71 (s, 3H), 1.99 (s, 1 H), 1.36 (br. s., 9 H), 1.20 – 1.14 (m, 1 H)
66		B	452	(DMSO-d ₆) δ 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.68 (s, 2 H), 4.59 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
67		C	422	(DMSO-d ₆) δ 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.67 (s, 2 H), 4.56 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.58 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
68		C	408	(DMSO-d ₆) : 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.51 (s, 2 H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (d, J = 11.6 Hz, 4H), 2.75–2.73 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.12–1.10 (m, 3H)

【1 4 1 8】

10

20

30

40

50

【化 4 4 5】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
70		D	412	(DMSO-d ₆) δ 7.99–7.95 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66–7.64 (m, 1H), 7.56–7.54 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.11–4.08 (m, 1H), 4.06–4.03 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.88–3.85 (m, 1H), 3.83–3.80 (m, 1H), 2.54 (s, 3H)
71		D	412	(DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.04–8.02 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73–7.71 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.00–3.95 (m, 5H), 3.82–3.78 (m, 2H), 2.55 (s, 3H)
72		B	370	(DMSO-d ₆) δ 8.63 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.53 (d, J = 1.0 Hz, 3H)
73		B	393	(DMSO-d ₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)
74		B	369	(DMSO-d ₆) δ 7.75 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.27 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)

【1 4 1 9】

10

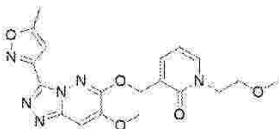
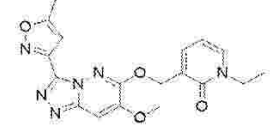
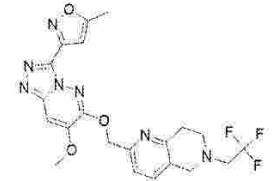
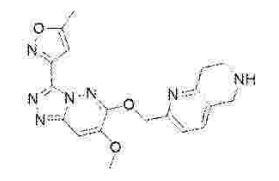
20

30

40

50

【化 4 4 6】

実施例	構造	合成方法	質量分析 $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz)
75		B	413	(DMSO- d_6) δ 7.75 (dd, $J = 2.0, 6.8$ Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.68 (dd, $J = 2.4, 6.8$ Hz, 1 H), 7.00 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 6.27 (t, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 4.11 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.59 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.55 (d, $J = 1.0$ Hz, 3 H)
76		B	383	(DMSO- d_6) δ 7.81 – 7.70 (m, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.98 – 3.93 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.52 (d, $J = 12.7$ Hz, 3 H), 1.27 – 1.16 (m, 3 H)
77		B	476	(CDCl ₃) δ 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.91 (s, 2 H), 3.20 (q, $J = 9.5$ Hz, 2 H), 3.11 (s, 4 H), 2.58 (s, 3 H)
78		D	394	(DMSO- d_6) δ 7.74 (s, 1 H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.87 (s, 2 H), 3.04 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 2.85 – 2.75 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H)

【1 4 2 0】

10

20

30

40

50

【化 4 4 7】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
80		E	452	(CDCl ₃) δ 7.43 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 3.59 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 3.40 – 3.32 (m, 3 H), 3.06 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2 H), 2.90 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2 H), 2.76 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H)
81		E	462	(CDCl ₃) δ 7.55 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1 H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 4.86 – 4.73 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.91 (m, 2 H), 3.12 – 3.02 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.83 (m, 1 H), 1.07 – 0.92 (m, 2 H), 0.81 (m, 2 H)
82		E	448	(CDCl ₃) δ 7.51 – 7.36 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.76 (s, 2 H), 3.09 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2 H), 2.97 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.48 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 0.97 (m, 1 H), 0.59 (m, 2 H), 0.19 (m, 2 H)

【1 4 2 1】

10

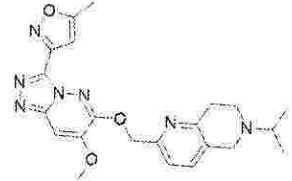
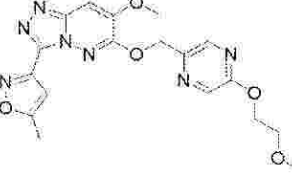
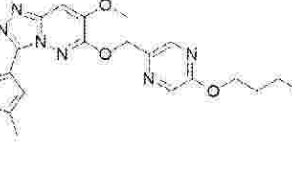
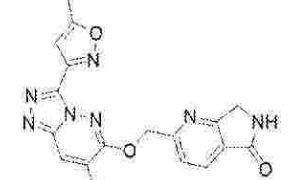
20

30

40

50

【化 4 4 8】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
83		E	436	(CDCl ₃) δ 7.48 – 7.38 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.78 (m, 2 H), 3.09 – 2.94 (m, 5 H), 2.55 (s, 3 H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 6 H)
85		B	414	(DMSO-d ₆) δ 8.53 (d, J = 0.98 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 4.38 – 4.48 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.62 – 3.72 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H)
86		B	428	(DMSO-d ₆) δ 8.53 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 4.35 (t, J = 6.36 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.45 (t, J = 6.11 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 1.90 – 2.05 (m, 2 H)
89		B	394	(DMSO-d ₆) δ 8.77 – 8.86 (m, 1 H), 8.13 – 8.19 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.71 – 7.76 (m, 1 H), 6.85 – 6.96 (m, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)

【1 4 2 2】

10

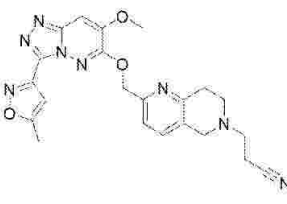
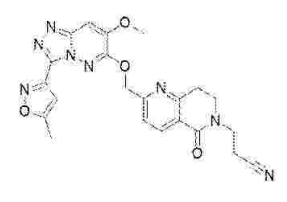
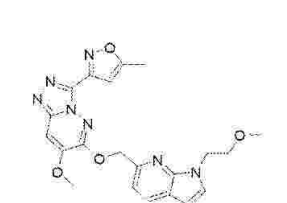
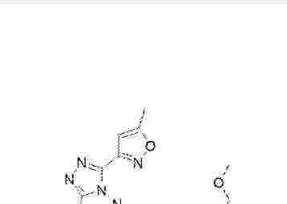
20

30

40

50

【化 4 4 9】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
90		E	447	(DMSO-d ₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.89 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.76 (s, 4H), 2.54 (s, 3H)
91		F	461	(DMSO-d ₆) δ 8.22 - 8.31 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59 - 7.66 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.75 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 3H), 3.16 (t, <i>J</i> = 6.60 Hz, 2H), 2.86 (t, <i>J</i> = 6.60 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H)
92		B	436	(DMSO-d ₆) δ 8.01 - 8.05 (m, 1H), 7.73 - 7.76 (m, 1H), 7.57 - 7.60 (m, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> = 3.42 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.41 (t, <i>J</i> = 5.62 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (t, <i>J</i> = 5.38 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)
93		B	450	(DMSO-d ₆) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 3.42 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 3.42 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.29 (t, <i>J</i> = 7.09 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.25 (t, <i>J</i> = 6.11 Hz, 2H), 3.18 - 3.20 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.94 - 2.04 (m, 2H)

【1 4 2 3】

10

20

30

40

50

【化 4 5 0】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
94		B	392	(DMSO-d ₆) δ 7.97 – 8.06 (m, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.51 – 7.62 (m, 1 H) 7.30 – 7.41 (m, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 6.39 – 6.53 (m, 1 H) 5.60 (s, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H)
95		D	440	(DMSO-d ₆) δ 8.71 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=8.07, 2.20 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.66 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 5.48 – 5.61 (m, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 2.92 – 3.07 (m, 3 H) 2.64 (t, J=12.47 Hz, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.08 – 2.25 (m, 1 H) 1.93 – 2.07 (m, 2 H) 1.69 – 1.82 (m, 1 H) 1.56 (d, J=13.21 Hz, 1 H)
96		D	408	(DMSO-d ₆) δ 8.60 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 7.89 (dd, J=8.07, 2.20 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.63 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 5.52 (s, 2 H) 3.91 – 4.03 (m, 3 H) 3.62 (dd, J=10.76, 8.31 Hz, 2 H) 3.47 – 3.53 (m, 2 H) 3.40 (dd, J=11.37, 8.44, 3.18 Hz, 3 H) 3.06 – 3.13 (m, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.38 (ddd, J=19.44, 7.21, 3.18 Hz, 1 H) 1.88 – 2.01 (m, 1 H)

【1 4 2 4】

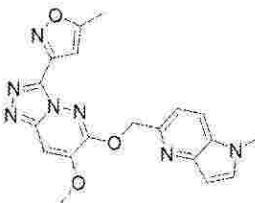
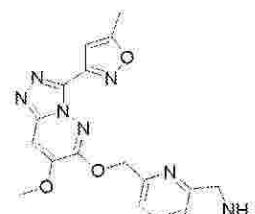
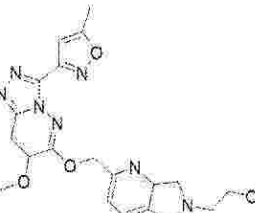
10

20

30

40

【化 4 5 1】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
97		B	392	(DMSO-d ₆) δ 7.88 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.57 (d, J=2.9 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)
98		D	380	(DMSO-d ₆) δ 7.78 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.06 (d, J=7.6 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H)
99		E	438	(CD ₃ OD) δ 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.08-4.05 (m, 7H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.60 (s, 3H)

【1 4 2 5】

10

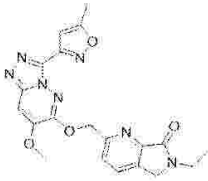
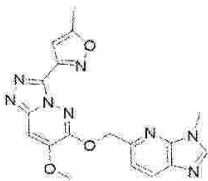
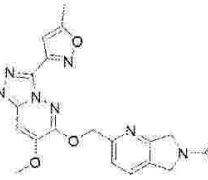
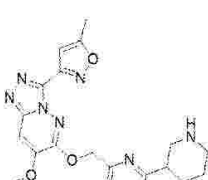
20

30

40

50

【化 4 5 2】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
100		C	422	(CD ₃ OD): 7.99 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.66–3.60 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.23–1.17 (m, 3H)
101		C	393	(DMSO-d ₆): 8.48 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)
102		E	422	(CD ₃ OD): 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.87–2.82 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.15–1.14 (m, 6H)
103		D	422	(DMSO-d ₆): 7.79–7.75 (m, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.00 (m, 3H), 3.03–3.00 (m, 1H), 2.92–2.90 (m, 1H), 2.76–2.74 (m, 1H), 2.67–2.61 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45–2.42 (m, 1H), 1.91–1.88 (m, 1H), 1.66–1.43 (m, 3H)

【1 4 2 6】

10

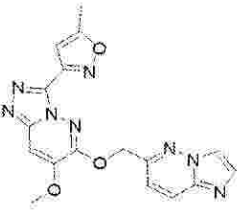
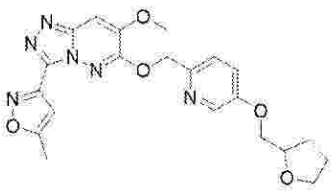
20

30

40

50

【化 4 5 3】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
104		C	379	(DMSO-d ₆) : 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)
105		B	379	(DMSO-d ₆) 8.31 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)
106		B	439	(DMSO-d ₆) δ 8.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.15 (d, J = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.83 - 3.63 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 1H)

【1 4 2 7】

10

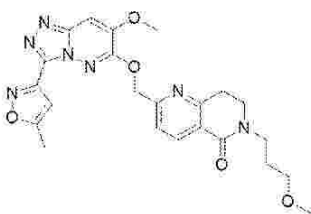
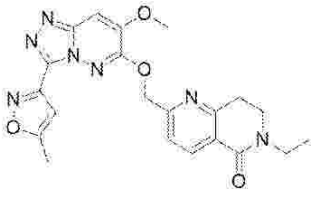
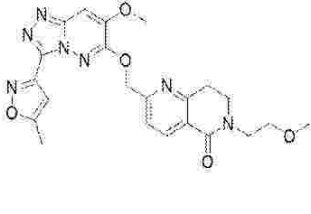
20

30

40

50

【化 4 5 4】

実施例	構造	合成方法	質量分析 $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz)
107		B	480	(DMSO- d_6) δ 8.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.64 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.82-1.78 (m, 2H)
109		B	436	(DMSO- d_6) δ 8.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.64 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.51 (dd, $J = 14.2, 7.1$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)
110		B	466	(DMSO- d_6) δ 8.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.74-3.62 (m, 4H), 3.53 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.11 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H)

【1 4 2 8】

10

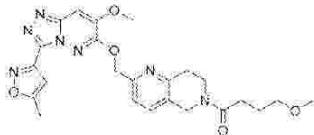
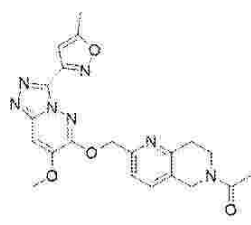
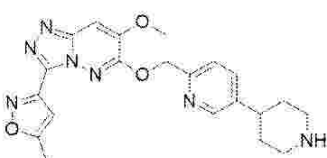
20

30

40

50

【化 4 5 5】

実施例	構造	合成方法	質量分析 $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz)
112		G	494	(DMSO- d_6) δ 7.74 (s, 1H), 7.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.67 (d, J = 18.3 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 3.20 - 3.16 (m, 3H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 1.75 - 1.70 (m, 2H)
115		G	436	(DMSO- d_6) δ 7.72 - 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.71 (m, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 1H), 6.94 - 7.01 (m, 1H), 5.44 - 5.51 (m, 2H), 4.61 - 4.72 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.74 - 3.80 (m, 2H), 2.96 - 3.02 (m, 1H), 2.82 - 2.90 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)
116		D	422	(DMSO- d_6) δ 8.50 (s, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.94 (d, J = 12.1, 9.3 Hz, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.87 (d, J = 22.5 Hz, 4H)

【1 4 2 9】

10

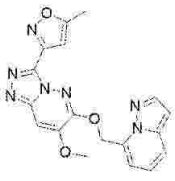
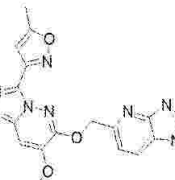
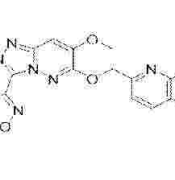
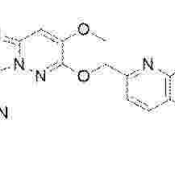
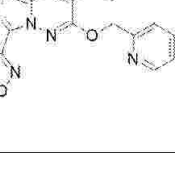
20

30

40

50

【化 4 5 6】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
117		B	378	(DMSO-d ₆) δ 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.8, 6.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)
118		C	393	(CD ₃ OD) 8.40 (s, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)
119		D	396	(CDCl ₃) 7.18 (s, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.24-4.22 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.58-3.55 (m, 2H), 2.56 (s, 3H)
120		D	394	(CD ₃ OD) 7.63 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.61 (s, 3H)
121		C	397	(CD ₃ OD) 8.08 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.38-4.32 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)

【1 4 3 0】

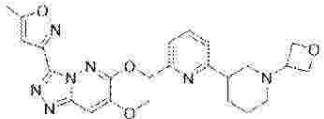
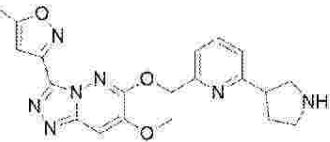
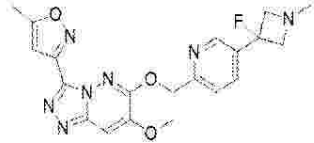
10

20

30

40

【化 4 5 7】

実施例	構造	合成方法	質量分析 $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz)
122		C	478	(DMSO- d_6) 7.80-7.77 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.53-4.36 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H)
123		D	408	(CD $_3$ OD) 7.88-7.84 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.5-3.58 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 1H)
124		C	426	(CD $_3$ OD) 8.72 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.79-3.64 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

【1 4 3 1】

10

20

30

40

50

【化 4 5 8】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
125		D	426	(CD ₃ OD) 7.80-7.76 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H)
126		D	422	(CD ₃ OD) 7.84-7.80 (m, 1H), 7.55-7.54 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H)
127		C	440	(CD ₃ OD) 8.77 (s, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.86-3.74 (m, 4H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.08-1.04 (m, 3H)
128		C	468	(DMSO-d ₆) 8.82-8.81 (m, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.61-4.58 (m, 2H), 4.41-4.38 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.79-3.64 (m, 4H), 2.55 (s, 3H)

【1 4 3 2】

10

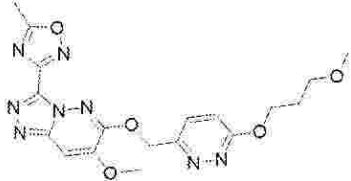
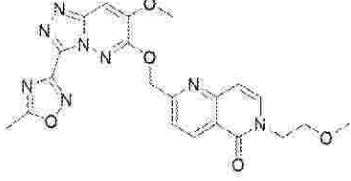
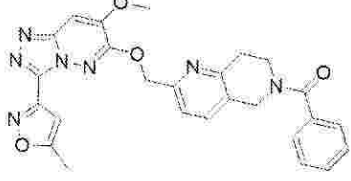
20

30

40

50

【化 4 5 9】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
129		B	429	(DMSO-d ₆) 7.93 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1 H), 5.61 (s, 2 H), 4.47 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.46 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 1.99 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H)
130		B	465	(DMSO-d ₆) 8.58 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.71 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3 H), 6.68 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1 H), 5.65 (s, 2 H), 4.15 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.62 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H)
131		C	498	(DMSO-d ₆) 7.94 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.70 = 7.56 (m, 1 H), 7.54 = 7.37 (m, 5 H), 6.97 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.81 (br. s., 1 H), 4.64 (br. s., 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.67 (br. s., 2 H), 2.98 (br. s., 2 H), 2.55 (s, 3 H)

【1 4 3 3】

10

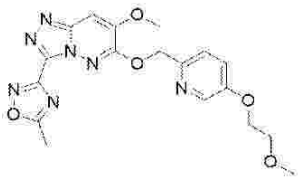
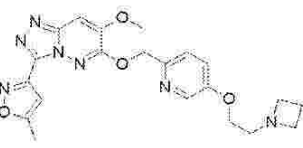
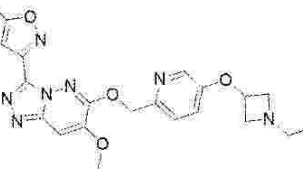
20

30

40

50

【化 4 6 0】

実施例	構造	合成方法	質量分析 $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz)
132		B	414	(CDCl ₃) 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.79 (dd, J = 2.9, 8.8 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 3.69 – 3.66 (m, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H)
133		C	438	(DMSO-d ₆) 8.32 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 2.9, 8.8 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.16 (br. s., 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.65 (br. s., 4 H), 3.15 (br. s., 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.21 – 2.10 (m, 2 H)
134		B	438	(DMSO-d ₆) 8.25 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 2.9, 8.3 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 5.13 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 4.07 – 4.00 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.80 – 3.73 (m, 2 H), 2.93 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)

【1 4 3 4】

10

20

30

40

【化 4 6 1】

実施例	構造	合成方法	質量分析 $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz)
135		B	378	(DMSO- d_6) 8.07 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)
136		B	419	(DMSO- d_6) 8.31 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 7.35–7.45 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.88 (s, 4H)
138		B	389	(DMSO- d_6) 8.44 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 7.72–7.84 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)
139		B	478	(DMSO- d_6) 8.56 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, $J=7.34$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (d, $J=7.34$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.94–4.10 (m, 5H), 3.29–3.32 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.49 (s, 5H), 1.90 (quint, $J=6.60$ Hz, 2H)

【1 4 3 5】

10

20

30

40

50

【化 4 6 2】

実施例	構造	合成方法	質量分析 $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz)
140		B	390	(DMSO- d_6) 9.42 (s, 1H), 8.77 (d, $J=5.87$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=5.87$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.03 (s, 4H), 2.45 (s, 4H)
141		B	464	(DMSO- d_6) δ 8.19 – 8.27 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 – 7.64 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.46 (m, 1H), 4.72 – 4.79 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.81 (t, $J=6.60$ Hz, 2H), 3.18 – 3.24 (t, $J=6.60$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H)
142		B	422	(DMSO- d_6) δ 8.23 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.64 (t, $J=6.85$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J=6.85$ Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)
143		C	461	(DMSO- d_6) δ 7.61 – 7.78 (m, 2H), 7.46 – 7.54 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.60 – 4.71 (m, 2H), 4.12 – 4.20 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.66 – 3.84 (m, 2H), 2.86 – 3.05 (m, 2H), 2.55 (s, 3H)

【1 4 3 6】

10

20

30

40

50

【化 4 6 3】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
144		B	462	(DMSO-d ₆) 8.56 (d, J=8.31 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.83 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.31 Hz, 1H), 6.76-6.86 (m, 2H), 5.70 (s, 2H), 5.60-5.68 (m, 1H), 4.87-4.98 (m, 2H), 4.80 (t, J=6.85 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H)
145		B	434	(DMSO-d ₆) 8.55-8.63 (m, 1H), 8.20-8.28 (m, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.43-7.49 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.52-4.57 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 2.47 (s, 4H), 1.39-1.46 (m, 5H)
146		B	464	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.60 (d, J=8.31 Hz, 1H), 8.26 (d, J=5.87 Hz, 1H), 7.74-7.91 (m, 2H), 7.49 (d, J=5.87 Hz, 1H), 6.73 (br. s., 1H), 5.77 (br. s., 2H), 4.62 (br. s., 2H), 4.04 (br. s., 2H), 3.78 (br. s., 1H)
147		B	464	(DMSO-d ₆) 8.58 (d, J=8.31 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.31 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.83 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.70 (d, J=7.83 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.15 (t, J=5.38 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.62 (t, J=5.38 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H)

【1 4 3 7】

10

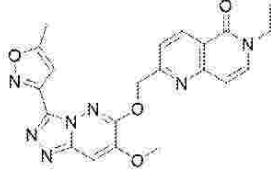
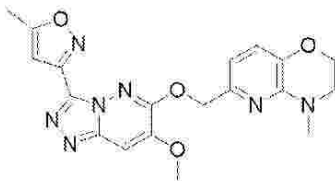
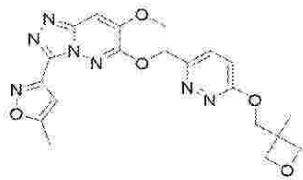
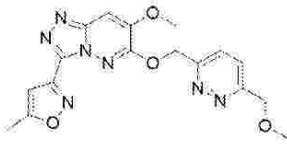
20

30

40

50

【化 4 6 4】

実施例	構造	合成方法	質量分析 $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz)
148		B	434	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.59 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 7.76-7.88 (m, 2H), 7.68 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 6.68-6.84 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 3.94-4.10 (m, 5H), 2.52-2.59 (m, 2H), 1.25-1.32 (m, 3H)
149		C	410	(DMSO- d_6) 7.74 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.21 (t, $J=4$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.44 (t, $J=4$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
150		B	440	(DMSO- d_6) 7.88 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.51 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.30 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)
151		B	384	(CDCl $_3$) 8.10 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)

【1 4 3 8】

10

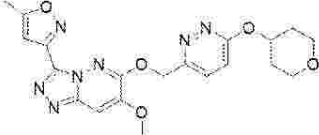
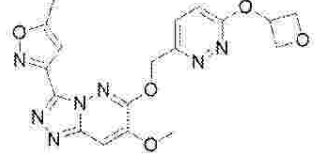
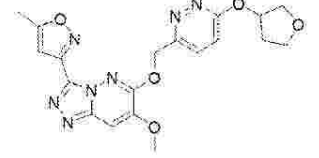
20

30

40

50

【化 4 6 5】

実施例	構造	合成方法	質量分析 $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz)
152		B	440	(DMSO- d_6) 7.87 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.25 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.64 (s, 2 H), 5.45 – 5.33 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.90 – 3.82 (m, 2 H), 3.50 (t, $J = 9.5$ Hz, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.05 (d, $J = 12.7$ Hz, 2 H), 1.67 (dd, $J = 3.9, 12.7$ Hz, 2 H)
153		B	412	(CD $_3$ OD) 8.06 (d, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.81 (m, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 5.05 (t, 2 H), 4.75 (dd, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H)
154		B	426	(DMSO- d_6) 7.87 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.70 – 5.66 (m, 1 H), 5.65 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.95 – 3.91 (m, 1 H), 3.89 – 3.84 (m, 1 H), 3.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.78 – 3.72 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.35 – 2.23 (m, 1 H), 2.08 – 1.99 (m, 1 H)

【1 4 3 9】

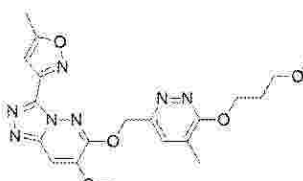
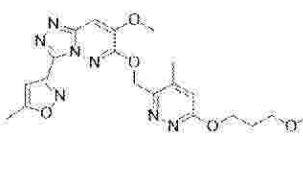
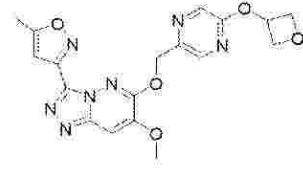
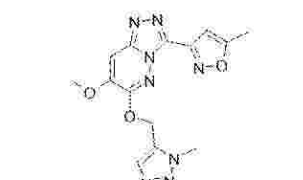
10

20

30

40

【化 4 6 6】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
155		C	442	(DMSO-d ₆) 7.79 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.52–4.49 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.51–3.48 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.03–2.00 (m, 2H)
156		C	442	(CDCl ₃) 7.21 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.61–4.58 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.55–3.52 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.10–2.07 (m, 2H)
157		B	412	(DMSO-d ₆) 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.59 (quin, J = 5.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.60–4.55 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
158		B	343	(CDCl ₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.93–4.03 (m, 3H), 2.57 (s, 3H)

【1 4 4 0】

10

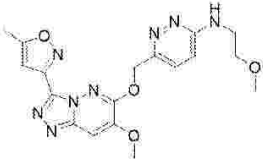
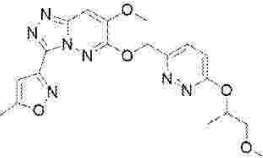
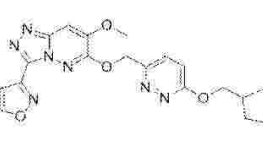
20

30

40

50

【化 4 6 7】

実施例	構造	合成方法	質量分析 $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz)
159		B	413	(DMSO- d_6) 7.71 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.17 (br. s., 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.90 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.49 – 3.48 (m, 4 H), 3.24 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)
161		B	428	(DMSO- d_6) 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 5.66 (s, 2 H), 5.59 – 5.50 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.61 – 3.48 (m, 2 H), 3.30 – 3.25 (m, 3 H), 2.60 – 2.54 (m, 3 H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3 H)
162		B	440	(DMSO- d_6) 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 5.66 (s, 2 H), 4.43 (dd, J = 6.8, 10.5 Hz, 1 H), 4.35 (dd, J = 7.8, 10.5 Hz, 1 H), 4.01 – 3.93 (m, 3 H), 3.82 – 3.73 (m, 2 H), 3.70 – 3.62 (m, 1 H), 3.56 (dd, J = 5.5, 8.8 Hz, 1 H), 2.78 – 2.66 (m, 1 H), 2.59 – 2.54 (m, 3 H), 2.08 – 1.96 (m, 1 H), 1.74 – 1.63 (m, 1 H)

【1 4 4 1】

10

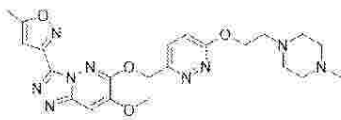
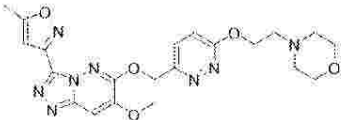
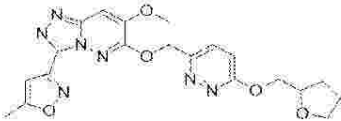
20

30

40

50

【化 4 6 8】

実施例	構造	合成方法	質量分析 $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz)
163		B	482	(CDCl ₃) 7.99 (d, 1 H), 7.19 – 7.24 (m, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.77 – 6.86 (m, 1 H), 5.77 (s, 2 H), 4.67 (t, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.08 (br. s., 2 H), 2.89 – 3.02 (m, 4 H), 2.73 – 2.82 (m, 2 H), 2.62 (s, 5 H), 2.57 (s, 3 H)
164		B	469	(CDCl ₃) 7.96 (d, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.76 (s, 2 H), 4.68 (t, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.64 – 3.82 (m, 4 H), 2.84 (t, 2 H), 2.57 (s, 7 H)
165		B	440	(DMSO-d ₆) 7.88 (d, $J = 8.80$ Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.30 (d, $J = 9.29$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.66 (s, 2 H), 4.42–4.49 (m, 1 H), 4.34–4.40 (m, 1 H), 4.21 (d, $J = 6.85$, 3.91 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.78 (q, $J = 7.01$ Hz, 1 H), 3.63–3.71 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 1.95–2.06 (m, 1 H), 1.90–1.80 (m, 2 H), 1.75–1.60 (m, 1 H)

【1 4 4 2】

10

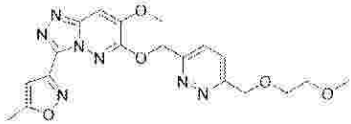
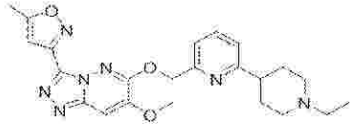
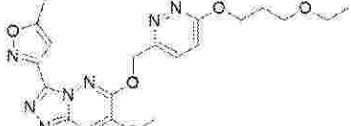
20

30

40

50

【化 4 6 9】

実施例	構造	合成方法	質量分析 $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz)
166		B	428	(DMSO- d_6) 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.84 – 7.72 (m, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 5.78 (s, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.70 – 3.61 (m, 2 H), 3.53 – 3.47 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H)
167		B	450	(CDCl $_3$) 7.69 – 7.76 (m, 1 H), 7.55 (d, $J = 7.34$ Hz, 1 H), 7.25 (t, $J = 3.67$ Hz, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.44 (br. s., 2 H), 2.91 (br. s., 3 H), 2.57 (s, 4 H), 2.09 – 2.41 (m, 5 H), 1.37 – 1.43 (m, 3 H)
168		B	442	(DMSO- d_6) 7.87 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.27 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.50 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.51 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.42 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 1.09 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H)

【1 4 4 3】

10

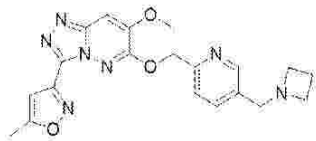
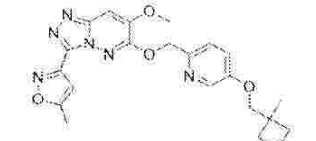
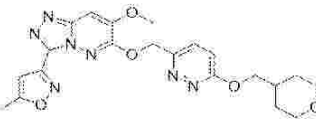
20

30

40

50

【化 4 7 0】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
169		B	408	(CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.40-3.36 (s, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.26-2.12 (m, 2H)
170		B	439	(DMSO-d ₆) δ 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 2.7, 8.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.47 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)
171		B	454	(DMSO-d ₆) δ 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.28 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.32 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (dd, J = 3.4, 10.7 Hz, 2H), 3.32 (br. s., 1H), 3.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.67 (dd, J = 1.8, 12.9 Hz, 2H), 1.41-1.28 (m, 2H)

【1 4 4 4】

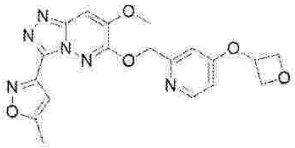
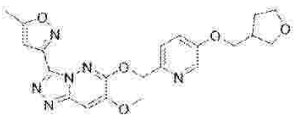
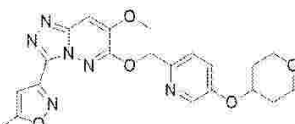
10

20

30

40

【化 4 7 1】

実施例	構造	合成方法	質量分析 $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz)
172		B	411	(CDCl ₃) δ 8.46 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.61 (d, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.30 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), H).
173		B	439	(CDCl ₃) δ 8.33 (d, J = 2.45 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (d, J = 6.85 Hz, 1H), 3.88 - 3.95 (m, 3H), 3.79 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 8.80, 4.89 Hz, 1H), 2.72 - 2.82 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.07 - 2.19 (m, 1H), 1.66 - 1.83 (m, 1H), H).
174		B	439	(CDCl ₃) δ 8.34 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.9, 8.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.60-4.47 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), H).

【1 4 4 5】

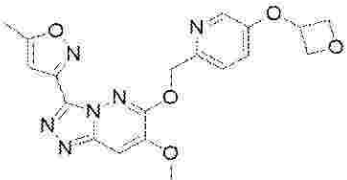
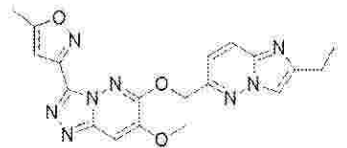
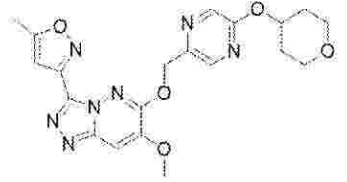
10

20

30

40

【化 4 7 2】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
175		B	411	(DMSO-d ₆) δ 8.23 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 3.0, 8.5 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 5.39 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.94 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.56 (dd, J = 4.8, 7.4 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H)
176		B	407	(CDCl ₃) δ 7.87 (d, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.87 (d, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 1.36 (t, 3 H)
177		B	452	(DMSO-d ₆) δ 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 5.15 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.79 (ddd, J = 2.9, 7.2, 10.4 Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.28 (d, J = 6.4 Hz, 2 H)

【1 4 4 6】

10

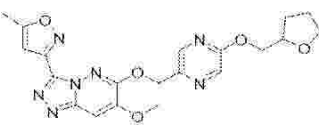
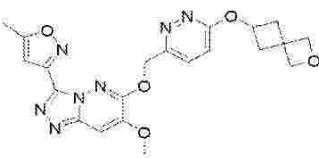
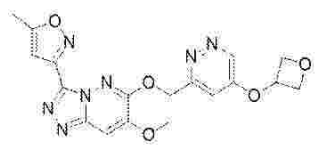
20

30

40

50

【化 4 7 3】

実施例	構造	合成方法	質量分析 $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz)
178		B	440	(CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 4.38 – 4.46 (m, 1 H), 4.22 – 4.33 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.90 – 3.96 (m, 1 H), 3.80 – 3.87 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.03 – 2.12 (m, 1 H), 1.91 – 2.01 (m, 2 H), 1.71 (d, $J=4.40$ Hz, 1 H)
179		B	452	(DMSO-d ₆) δ 7.86 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.23 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 5.15 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.79 (dddd, $J=2.9, 7.2, 10.4$ Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.28 (d, $J=6.4$ Hz, 2 H)
180		B	412	(CDCl ₃) δ 8.86 (d, $J=2.93$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=2.45$ Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 5.81 (s, 2 H), 5.37 – 5.44 (m, 1 H), 4.98 (t, $J=6.60$ Hz, 2 H), 4.74 (dd, $J=7.3$ Hz, 4.89 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H)

【1 4 4 7】

実施例 181

(S) - 3 - (7 - メトキシ - 6 - ((6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル) メトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 5 - メチルイソキサゾール

【1 4 4 8】

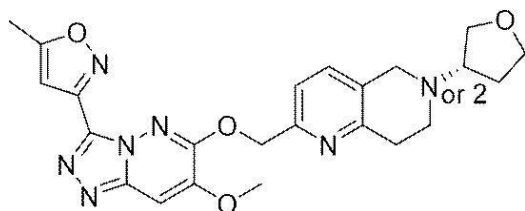
10

20

30

40

【化 4 7 4】



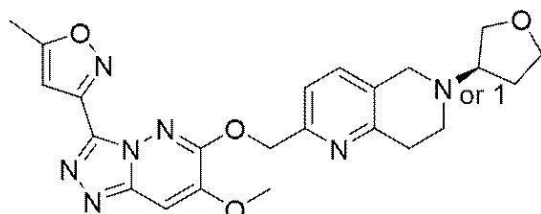
【1 4 4 9】

実施例 1 8 2

(R) - 3 - (7 - メトキシ - 6 - ((6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル) メトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 5 - メチルイソキサゾール

【1 4 5 0】

【化 4 7 5】



【1 4 5 1】

3 - (7 - メトキシ - 6 - ((5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフトピリジン - 2 - イル) メトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 5 - メチルイソキサゾール (8 0 0 m g 、 2 . 0 3 m m o l) とジヒドロフラン - 3 (2 H) - オン (C A S : 2 2 9 2 9 - 5 2 - 8 、 5 0 0 m g 、 5 . 8 m m o l) を 1 0 0 m L のメタノールに溶解させ、次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (6 3 0 m g 、 1 0 m m o l) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、水 (1 0 0 m L) を加えて溶解させ、ジクロロメタン (2 0 0 m L × 2) で抽出し、分離し、有機相を濃縮して淡黄色の固体 (粗生成物) 9 0 0 m g を得、キラル分離して白色の固体 (キラル分離方法で、保持時間 : 5 . 3 1 6 分) (S) - 3 - (7 - メトキシ - 6 - ((6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル) メトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 5 - メチルイソキサゾール (3 0 8 m g 、 3 3 %) を得た ; 白色の固体 (キラル分割方法で、保持時間 : 4 . 3 2 7 分) (R) - 3 - (7 - メトキシ - 6 - ((6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル) メトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 5 - メチルイソキサゾール (3 1 4 m g 、 3 3 %) を得た。

【1 4 5 2】

キラル分離方法 :

Instrument : Waters UPC2 analytical SFC (SFC - H)

Column : ChiralPak AD, 150 × 4.6 mm I. D. , 3 μm
Mobile phase : A for CO₂ and B for Methanol (0.05 % DEA)

Gradient : B 50 %

Flow rate : 2.5 mL / min

Back pressure : 100 bar

Column temperature : 35 °C

Wavelength : 220 nm

【1453】

実施例181：¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 7.47 – 7.41 (m, 1 H), 7.40 – 7.35 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 4.03 – 3.93 (m, 5 H), 3.82 (q, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.76 – 3.68 (m, 2 H), 3.65 – 3.56 (m, 1 H), 3.21 (t, J = 7.1 Hz, 1 H), 3.07 (br. s., 2 H), 2.97 – 2.87 (m, 1 H), 2.84 – 2.75 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.17 – 2.11 (m, 1 H), 1.97 – 1.91 (m, 1 H); LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 464。

10

【1454】

実施例182：¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 7.46 – 7.35 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 4.02 – 3.92 (m, 5 H), 3.86 – 3.78 (m, 1 H), 3.76 – 3.69 (m, 2 H), 3.67 – 3.57 (m, 1 H), 3.21 (quin, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.07 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.92 (td, J = 5.9, 11.7 Hz, 1 H), 2.79 (td, J = 5.7, 11.6 Hz, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.19 – 2.11 (m, 1 H), 1.98 – 1.91 (m, 1 H); LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 464。

20

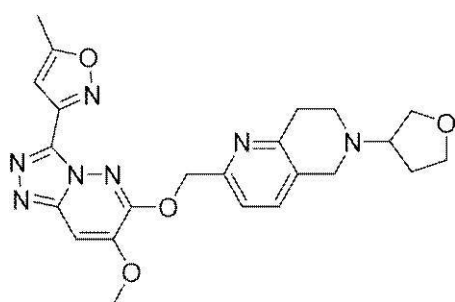
【1455】

実施例183 (方法H)

3-(7-メトキシ-6-((6-(テトラヒドロフラン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロフラン-1,6-ナフチリジン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール

【1456】

【化476】



30

【1457】

3-(7-メトキシ-6-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフトピリジン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール (300mg、0.7mmol) とジヒドロフラン-3(2H)-オン (CAS: 22929-52-8、100mg、1mmol) を10mLのメタノールに溶解させ、次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (200mg、3mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。水を加え、ジクロロメタンで抽出し、分離し、濃縮し、分取プレート (ジクロロメタン: メタノール = 10:1) で精製して、白色の固体である表題の化合物 (168mg、52%) を得た。

40

【1458】

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d6) ppm 7.44 – 7.49 (m, 1 H) 7.36 – 7.42 (m, 1 H) 7.21 (s,

50

1 H) 6.81 (s, 1 H) 5.59 (s, 2 H) 4.01 (m, 5 H) 3.78 – 3.66 (m, 4 H) 3.23 (t, $J=6.85$ Hz, 1 H) 3.05 – 3.15 (m, 2 H) 2.95 (dt, $J=11.62$, 5.69 Hz, 1 H) 2.76 – 2.87 (m, 1 H) 2.57 (s, 3 H) 2.09 – 2.23 (m, 1 H) 1.93 – 2.05 (m, 1 H); LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 464$.

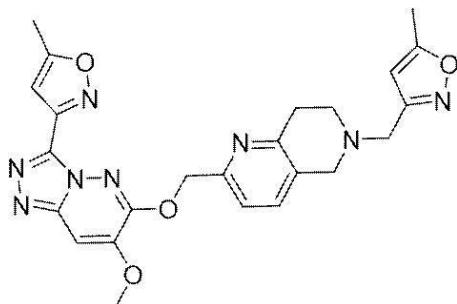
【1459】

実施例187 (方法I)

3-((2-(((7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-イル)メチル)-5-メチルイソキサゾール

【1460】

【化477】



【1461】

3-(7-メトキシ-6-(((5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフトピリジン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール (120 mg、0.3 mmol)、3-クロロメチル-5-メチルイソキサゾール (CAS: 35166-37-1、100 mg、0.9 mmol) と炭酸カリウム (300 mg、2.5 mmol) を 5 mL のアセトニトリルに溶解させ、次に、70℃に加熱して2時間攪拌した。固体を濾過し、反応溶液を濃縮し、分取プレートで精製 (ジクロロメタン: メタノール=10:1) して、白色の固体である表題の化合物 (23 mg、15%) を得た。

【1462】

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d_6) ppm 7.45 (d, $J=7.34$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J=7.34$ Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 6.80 (br. s., 1 H) 6.05 (br. s., 1 H) 5.58 (br. s., 2 H) 4.00 (s, 3 H) 3.77 (br. s., 2 H) 3.68 (br. s., 2 H) 3.08 (br. s., 2 H) 2.92 (br. s., 2 H) 2.57 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H); LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 489$.

【1463】

実施例192

2-(2-(((7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール

【1464】

10

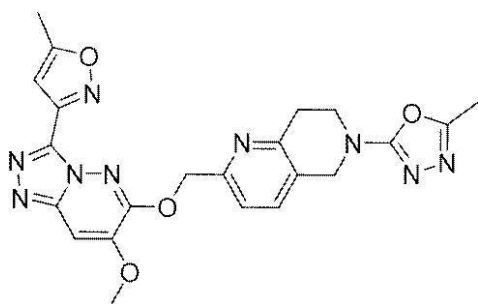
20

30

40

50

【化 4 7 8】



【1 4 6 5】

3-((7-メトキシ-6-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフトピリジン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール(100mg、0.23mmol)、2-プロモ-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール(CAS:864750-58-3、38mg、0.23mmol)と炭酸水素ナトリウム(84mg、1mmol)を5mLのDMFに溶解させ、次に、80℃に加熱して3時間撹拌した。炭酸水素ナトリウム固体を濾過し、反応溶液を濃縮し、分取プレートで精製(ジクロロメタン:メタノール=10:1)して、白色の固体である表題の化合物(13mg、12%)を得た。

【1 4 6 6】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d_6) ppm 7.56 – 7.64 (m, 1 H) 7.49 – 7.54 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 5.61 (s, 2 H) 5.30 (s, 3 H) 4.68 (s, 2 H) 3.88 (t, $J=5.62$ Hz, 2 H) 3.16 (t, $J=5.14$ Hz, 2 H) 2.57 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H); LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476$ 。

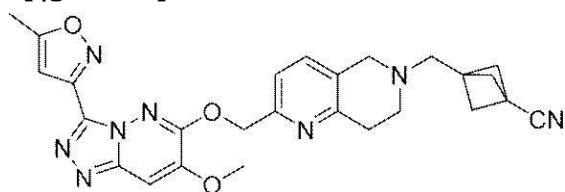
【1 4 6 7】

実施例 194

3-((2-((7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)メチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル

【1 4 6 8】

【化 4 7 9】



【1 4 6 9】

3-(ヒドロキシメチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル(cas:1370705-39-7、200mg、1.63mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解させ、順次にトリエチルアミン(600mg、6mmol)とp-トルエンスルホニルクロリド(310mg、1.63mmol)を加え、室温で4時間撹拌し、塩化アンモニウム水溶液(10mL×2)を加えて洗浄し、有機相を濃縮して400mgの淡黄色の固体(粗生成物)を得た。次に、得られた粗生成物をアセトニトリル(5mL)に溶解させ、順次に3-((7-メトキシ-6-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフトピリジン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール(100mg、0.25mmol)

l)、炭酸カリウム(138mg、1mmol)を加え、80℃に加熱して16時間攪拌し、分取プレートで分離して表題の化合物(24mg、19%)を得、外観は淡黄色の固体であった。

【1470】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-d) = 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.63 (s, 2 H), 3.03 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 2.82 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.61 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.24 (s, 6 H); LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 499$.

10

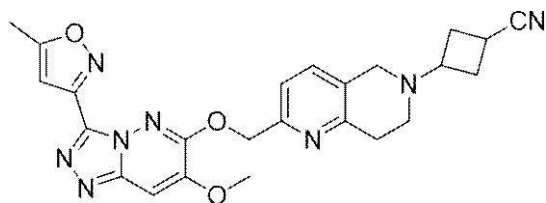
【1471】

実施例195

3-(2-(((7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)シクロブタン-1-カルボニトリル

【1472】

【化480】



20

【1473】

3-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボニトリル(cas:20249-17-6、200mg、2.15mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解させ、0℃で、順次にトリエチルアミン(1g、10mmol)とトリフルオロメタンスルホン酸無水物(608mg、2.15mmol)を滴下し、室温で4時間攪拌し、次に、3-(7-メトキシ-6-(((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフトピリジン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール(100mg、0.25mmol)を加え、室温で16時間攪拌し、分取プレートで分離して表題の化合物(10mg、8%)を得、外観は淡黄色の固体であった。

30

【1474】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-d) = 7.45 (d, J = 14.7 Hz, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.65 - 3.57 (m, 2 H), 3.29 (br. s., 1 H), 3.12 - 3.02 (m, 2 H), 2.55 - 2.49 (m, 6 H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 4 H); LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473$.

40

【1475】

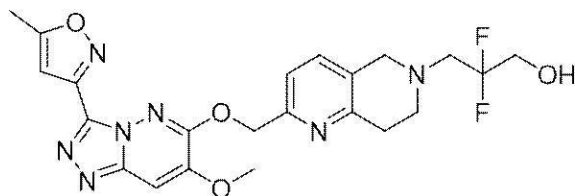
実施例196

2,2-ジフルオロ-3-(2-(((7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパン-1-オール

【1476】

50

【化 4 8 1】



【1 4 7 7】

2, 2-ジフルオロプロパン-1, 3-ジオール (cas : 428-63-7、150 mg、1.34 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、0℃で順次にトリエチルアミン (500 mg、5 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (280 mg、1 mmol) を加え、室温で4時間攪拌し、次に3-(7-メトキシ-6-((5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフトピリジン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール (80 mg、0.20 mmol) を加え、室温で16分間攪拌し、分取プレートで分離して表題の化合物 (8 mg、8%) を得、外観は淡黄色の固体であった。

【1 4 7 8】

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 7.48 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.80 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.91 (s, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.13 - 3.04 (m, 6 H), 2.56 (d, J = 0.8 Hz, 3 H); LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 488。

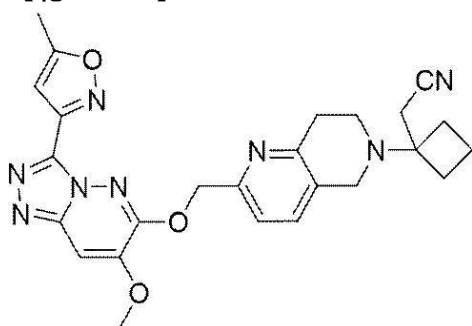
【1 4 7 9】

実施例 197

2-(2-(2-(2-(7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-イル)シクロブチル)アセトニトリル

【1 4 8 0】

【化 4 8 2】



【1 4 8 1】

3-(7-メトキシ-6-((5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフトピリジン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール (100 mg、0.25 mmol)、2-シクロブチレンアセトニトリル (CAS : 27784-69-6、100 mg、1 mmol) とトリエチルアミン (200 mg、2 mmol) を10 mLのメタノールに溶解させ、次に、80℃に加熱して一晩攪拌した。反応溶液を濃縮し、分取プレート (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) で精製して、白色の固体である表題の化合物 (22 mg、18%) を得た。

【1 4 8 2】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.68 - 7.79

(m, 1 H) 7.51 – 7.58 (m, 1 H) 7.35 – 7.43 (m, 1 H) 6.91 – 7.00 (m, 1 H) 5.42 – 5.50 (m, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 3.61 – 3.71 (m, 2 H) 2.88 (br. s., 4 H) 2.73 – 2.80 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 2.09 – 2.19 (m, 2 H) 1.94 – 2.03 (m, 2 H) 1.82 – 1.91 (m, 1 H) 1.72 – 1.80 (m, 1 H); LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 487$.

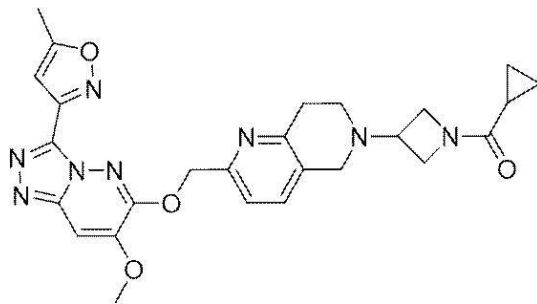
【1483】

実施例198

シクロプロピル (3- (2- (((7-メトキシ-3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル) オキシ) メチル) - 7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6 (5H) -イル) アゼチジン-1-イル) メタノン

【1484】

【化483】



【1485】

3- (6- ((6- (アゼチジン-3-イル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-イル) メトキシ) - 7-メトキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル) - 5-メチルイソキサゾール塩酸塩 (100mg、0.22mmol) を10mLのジクロロメタンに溶解させ、トリエチルアミン (1mL) とシクロプロパンカルボニルクロリド (CAS: 4023-34-1、330mg、0.33mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、分離し、濃縮し、分取プレート (ジクロロメタン: メタノール=10:1) で精製して、白色の固体である表題の化合物 (16mg、14%) を得た。

【1486】

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d_6) ppm 7.37 – 7.53 (m, 2 H) 7.24 (br. s., 1 H) 6.81 (s, 1 H) 5.60 (s, 2 H) 4.34 – 4.42 (m, 1 H) 4.23 (br. s., 1 H) 4.13 (t, $J=8.56$ Hz, 1 H) 3.95 – 4.04 (m, 4 H) 3.54 – 3.68 (m, 2 H) 3.40 – 3.49 (m, 1 H) 3.07 – 3.16 (m, 2 H) 2.81 (t, $J=5.62$ Hz, 2 H) 2.57 (s, 3 H) 1.42 (br. s., 1 H) 0.97 (br. s., 2 H) 0.76 (d, $J=6.85$ Hz, 2 H); LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 517$.

【1487】

実施例199

1- (3- (2- (((7-メトキシ-3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル) オキシ) メチル) - 7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6 (5H) -イル) アゼチジン-1-イル) エタン-1-オン

【1488】

10

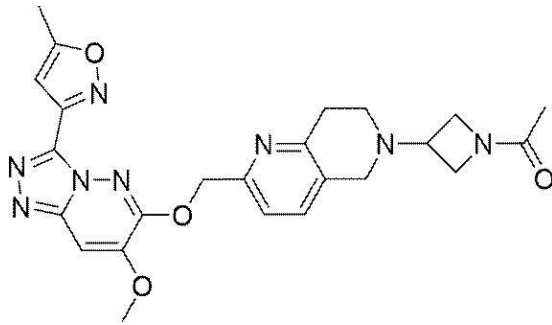
20

30

40

50

【化 4 8 4】



10

【1 4 8 9】

3- (6- ((6- (アゼチジン-3-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-イル) メトキシ) -7-メトキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル) -5-メチルイソキサゾール塩酸塩 (100 mg、0.22 mmol) を10 mL のジクロロメタンに溶解させ、トリエチルアミン (1 mL) と酢酸無水物 (300 mg、0.33 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、分離し、濃縮し、分取プレート (ジクロロメタン: メタノール=10:1) で精製して、白色の固体である表題の化合物 (36 mg、33%) を得た。

【1 4 9 0】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.49 - 7.61 (m, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 1 H) 6.92 - 7.03 (m, 1 H) 5.53 - 5.54 (m, 1 H) 5.42 - 5.55 (m, 2 H) 4.15 - 4.21 (m, 1 H) 4.03 - 4.08 (m, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 3.88 - 3.94 (m, 1 H) 3.72 - 3.78 (m, 1 H) 3.52 - 3.62 (m, 2 H) 3.23 - 3.28 (m, 1 H) 2.88 - 2.97 (m, 2 H) 2.66 - 2.79 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 1.76 (s, 3 H); LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 491$ 。

20

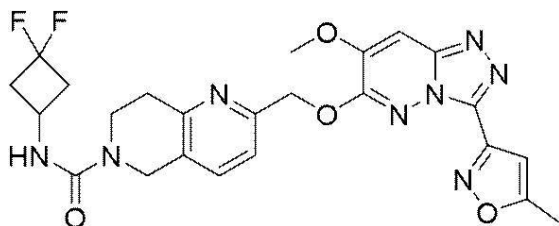
【1 4 9 1】

実施例 201 (方法 J)

N- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -2- (((((7-メトキシ-3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリド-6-イル) オキシ) メチル) -7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6 (5H) -カルボキサミド

【1 4 9 2】

【化 4 8 5】



40

【1 4 9 3】

氷浴下で3- (7-メトキシ-6- (((5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-イル) メトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル) -5-メチルイソキサゾール塩酸塩 (233 mg、0.54 mmol)、トリエチルアミン (154 mg、1.5 mmol) とジクロロメタン (3 mL) を混合して攪拌し、更にそれを3, 3-ジフルオロシクロブチルアミン塩酸塩 (144 mg、1.0

50

mmol)、トリホスゲン(99mg、0.33mmol)、トリエチルアミン(250mg、2.5mmol)とジクロロメタン(3mL)を攪拌した混合物に滴下し、添加完了後、一晩攪拌し、反応溶液に水を加え、分層し、有機層を直接カラムクロマトグラフィーで分離して、白色の固体である表題の化合物(53mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.44 – 2.60 (m, 5 H) 2.94 – 3.09 (m, 4 H) 3.72 (t, J=5.87 Hz, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 4.21 (br. s., 1 H) 4.61 (s, 2 H) 5.07 (d, J=5.87 Hz, 1 H) 5.60 (s, 2 H) 6.80 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.44 – 7.59 (m, 2 H); LC-MS: m/z [M+H]⁺=527。

10

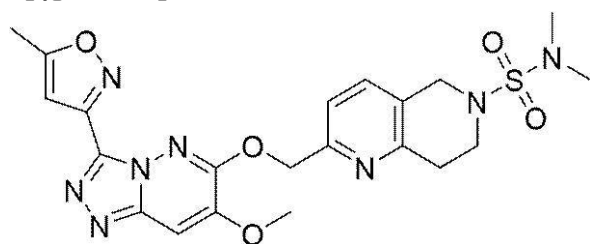
【1494】

実施例205(方法K)

2-(((7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)-N,N-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-スルホンアミド

【1495】

【化486】



20

【1496】

3-(7-メトキシ-6-(((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール塩酸塩(100mg、0.25mmol)、トリエチルアミン(150mg、1.5mmol)とジメチルスルファモイルクロリド(73mg、0.51mmol)をDCM(4mL)に加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を直接分離し、分取プレートで分離・精製(ジクロロメタン/メタノール=10/1)して、表題の化合物(25mg、24%)を得た。

30

【1497】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.62 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.12 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.84 (s, 6 H), 2.56 (s, 3 H). LC-MS: m/z [M+H]⁺=501。

【1498】

40

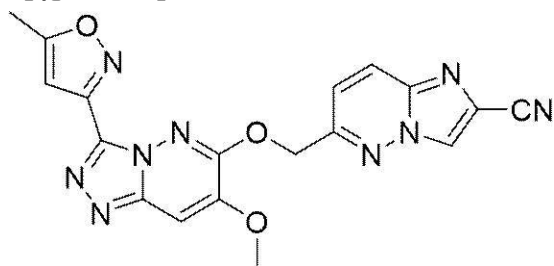
実施例211(方法L)

6-(((7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-カルボニトリル

【1499】

50

【化 4 8 7】



【1500】

窒素ガス保護で、室温の条件下で6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-カルボニトリル(60mg、0.34mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解させ、カリウムtert-ブトキシドを加え、室温で15分間攪拌し、3-(6-クロロ-7-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール(68mg、0.26mmol)を加え、反応溶液を2時間攪拌した。反応完了後、反応溶液を濃縮し、残留物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=10/1)で精製して、表題の生成物(7.5mg、白色の固体)を得、収率は5%であった。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 404。

【1501】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (s, 1H), 8.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。

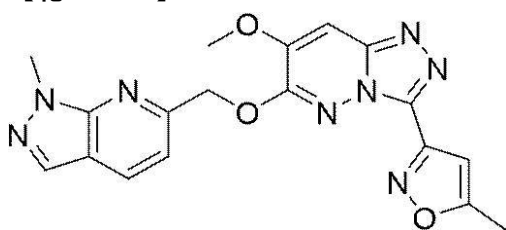
【1502】

実施例220

3-(7-メトキシ-6-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)メトキシ))-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール

【1503】

【化 4 8 8】



【1504】

3-(7-メトキシ-6-((5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)メトキシ))-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール塩酸塩(150mg、0.56mmol)、(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)メタノール(92mg、0.56mmol)、リン酸カリウム(179mg、0.85mmol)とアセトニトリル(5mL)をそれぞれ反応フラスコに加え、50℃で一晩反応させ、反応溶液を濾過し、ケーキを水で洗浄して、白色の固体である表題の化合物(87mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.58 (br. s., 3H) 3.93 (br. s., 3H) 4.06 (br. s., 3H) 5.65 (br. s., 2H) 7.03 (br. s., 1H) 7.68 (br. s., 1H) 8.16 (br. s., 1H) 8.51 (br. s., 1H) 8.82 (br. s., 1H); LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 393。

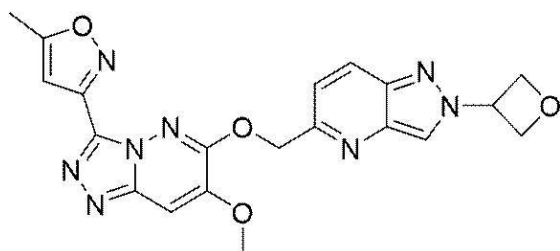
【1505】

実施例226 (方法M)

3-(7-メトキシ-6-((2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール

【1506】

【化489】



10

【1507】

(2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール(20mg、0.1mmol)をテトラヒドロフラン(4ml)に加え、水素化ナトリウム(12mg、0.5mmol)を加え、室温で5分間攪拌し、次に3-(6-クロロ-7-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール(27mg、0.1mmol)を反応溶液に加え、常温で1時間反応させた。反応溶液を直接薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/無水メタノール=20/1)で精製して、白色の固体である表題の化合物(23.6mg、55.7%)を得た。

20

【1508】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.51 – 2.54 (m, 3 H) 3.96 – 4.01 (m, 3 H) 4.99 – 5.07 (m, 4 H) 5.60 – 5.65 (m, 2 H) 5.90 – 5.97 (m, 1 H) 6.91 – 6.94 (m, 1 H) 7.51 – 7.56 (m, 1 H) 7.72 – 7.76 (m, 1 H) 8.19 – 8.25 (m, 1 H) 8.81 – 8.84 (m, 1 H); LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435$ 。

30

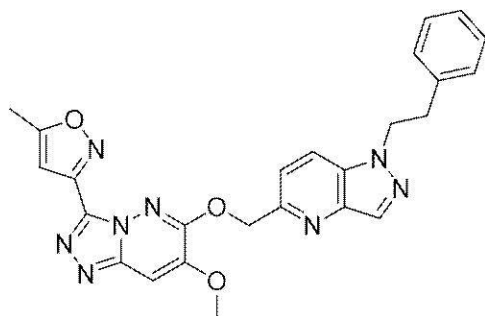
【1509】

実施例229

3-(7-メトキシ-6-((1-フェニルエチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール

【1510】

【化490】



40

【1511】

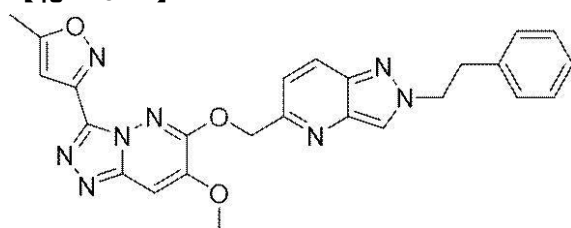
実施例230

50

3-(7-メトキシ-6-((2-フェニルエチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メトキシ))-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール

【1512】

【化491】



10

【1513】

実験操作は、3-(7-メトキシ-6-((2-(オキセタン-3-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メトキシ))-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾールと同じであり、原料(2-フェニルエチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール/(1-フェニルエチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール混合物(500mg、1.98mmol)、3-(6-クロロ-7-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール(525mg、1.98mmol)で黄色の固体混合物である表題の化合物(360mg)を得、次に、精製して白色の固体である表題の化合物3-(7-メトキシ-6-((2-フェニルエチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メトキシ))-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール(52mg、5.5%)を得た。

20

【1514】

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.54 (s, 3 H) 3.33 (t, $J=7.09$ Hz, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 4.69 (t, $J=7.09$ Hz, 2 H) 5.72 (s, 2 H) 6.79 (s, 1 H) 7.08 (d, $J=6.36$ Hz, 2 H) 7.23 (d, $J=5.38$ Hz, 3 H) 7.25 - 7.26 (m, 1 H) 7.59 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.12 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H); LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 483$ 。

30

【1515】

白色の固体である表題の化合物3-(7-メトキシ-6-((1-フェニルエチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)メトキシ))-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール(152mg、16%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.57 (s, 3 H) 3.21 (t, $J=7.09$ Hz, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 4.60 (t, $J=7.09$ Hz, 2 H) 5.74 (s, 2 H) 6.79 (s, 1 H) 7.03 (d, $J=5.87$ Hz, 2 H) 7.13 - 7.19 (m, 3 H) 7.21 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.60 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H), LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 483$ 。

40

【1516】

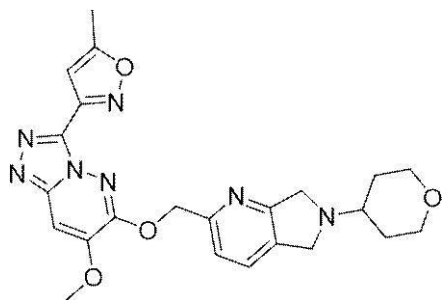
実施例253(方法N)

3-(7-メトキシ-6-((6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)メトキシ))-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール

【1517】

50

【化 4 9 2】



10

【1 5 1 8】

3-(6-((6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール(30mg、0.079mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解させ、50mgの酢酸を滴下し、更にテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(32mg、0.32mmol)を加え、室温で30分間反応させた、酢酸水素化ホウ素ナトリウム(67mg、0.316mmol)を加え、室温で3時間反応させた。反応完了後、溶液のpHが弱アルカリ性になるまで、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下した。濾過して表題の化合物の粗成生物を得、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=10/1)で分離して、オフホワイトの固体である表題の化合物(22mg、71%)を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 464$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 6H), 4.00 (s, 3H), 3.47 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.91 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.69 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H)。

20

【1 5 1 9】

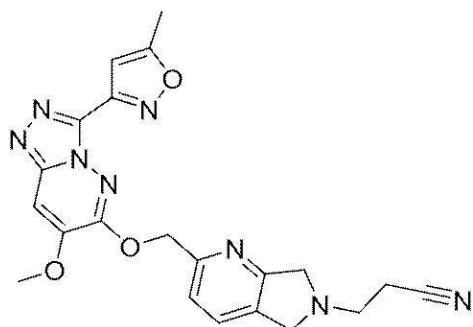
実施例 2 5 6

3-(2-(((7-メトキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)メチル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)プロパンニトリル

30

【1 5 2 0】

【化 4 9 3】



40

【1 5 2 1】

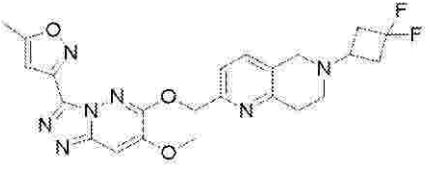
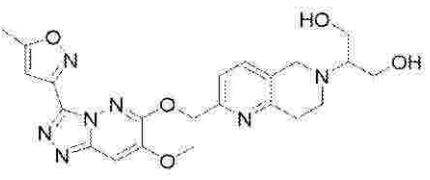
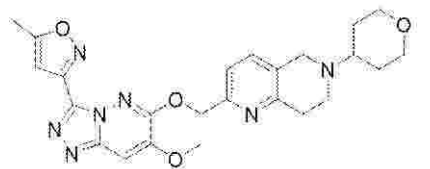
3-(6-((6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)メトキシ)-7-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)-5-メチルイソキサゾール(30mg、0.079mmol)をエタノール(2mL)に溶解させ、トリエチルアミン(50mg、0.49mmol)を滴下し、更にアクリロニトリル(21mg、0.316mmol)を加え、マイクロ波で100℃で30分間反応させ、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/エタノール=10/1)で分

50

離して、オフホワイトの固体である表題の化合物（20mg、58%）を得た。LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 433$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.10 (s, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.11 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H)。

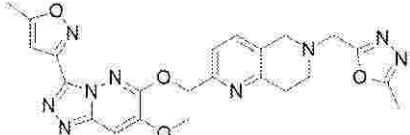
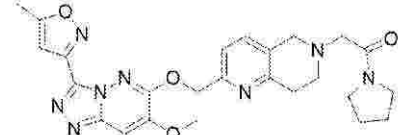
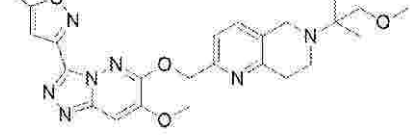
【1522】

【化494】

実施例	構造	合成方法	質量分析 $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz)	
184		H	484	(400 MHz, $DMSO-d_6$) ppm 2.55 (s, 3H), 2.69 (br. s., 2H), 2.77 (br. s., 1H), 2.90 (br. s., 2H), 3.55-3.40 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.97 (br. s., 2H), 5.47 (s, 2H), 6.96 (br. s., 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.54 (br. s., 1H), 7.71 (br. s., 1H)	10 20
185		H	468	(400 MHz, $DMSO-d_6$) ppm 7.68 - 7.78 (m, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 1H), 7.33 - 7.41 (m, 1H), 6.92 - 7.01 (m, 1H), 5.37 - 5.50 (m, 2H), 4.33 - 4.45 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82 - 3.92 (m, 2H), 3.49 - 3.64 (m, 4H), 2.97 - 3.03 (m, 2H), 2.84 - 2.91 (m, 2H), 2.68 - 2.75 (m, 1H), 2.55 (s, 3H)	30
186		H	478	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.05-4.08 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.39-3.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.06-3.09 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.95-2.97 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.71-2.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.68-1.86 (m, 4H)	40

【1523】

【化 4 9 5】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
188		I	490	(400 MHz, CHLOROFORM-d6) ppm 7.44 – 7.49 (m, 1 H) 7.38 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.20 – 7.23 (m, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 5.58 (s, 2 H) 4.00 – 4.02 (m, 3 H) 3.99 (s, 2 H) 3.78 (s, 2 H) 3.08 – 3.15 (m, 2 H) 2.97 – 3.04 (m, 2 H) 2.57 (s, 3 H) 2.53 – 2.56 (m, 3 H)
189		I	505	(400 MHz, CHLOROFORM-d6) ppm 7.45 (s, 1 H) 7.35 – 7.41 (m, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 5.59 (s, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 3.83 (s, 2 H) 3.52 (d, J=5.38 Hz, 4 H) 3.38 (s, 2 H) 3.11 (d, J=5.38 Hz, 2 H) 3.01 (br. s., 2 H) 2.58 (s, 3 H) 1.92 – 1.99 (m, 2 H) 1.83 – 1.90 (m, 2 H)
190		B	480	(400 MHz, CHLOROFORM-d6) ppm 7.40 (q, J=7.83 Hz, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 5.58 (s, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 3.88 (s, 2 H) 3.37 (br. s., 2 H) 3.36 (s, 3 H) 3.04 (d, J=4.89 Hz, 2 H) 2.98 (d, J=4.89 Hz, 2 H) 2.58 (s, 3 H) 1.18 (s, 6 H)

【1 5 2 4】

10

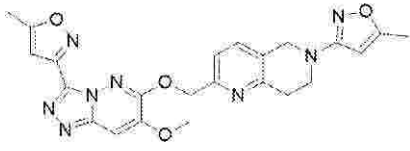
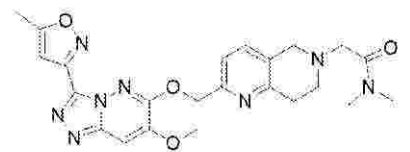
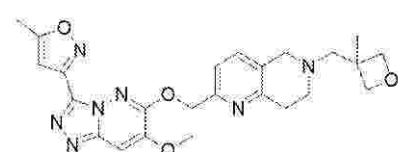
20

30

40

50

【化 4 9 6】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
191		B	475	(400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7.71 – 7.77 (m, 1 H) 7.65 – 7.70 (m, 1 H) 7.43 – 7.50 (m, 1 H) 6.94 – 7.01 (m, 1 H) 6.12 – 6.17 (m, 1 H) 5.43 – 5.54 (m, 2 H) 4.39 – 4.46 (m, 2 H) 3.96 – 3.98 (m, 3 H) 3.60 – 3.65 (m, 2 H) 2.91 – 3.01 (m, 2 H) 2.53 – 2.55 (m, 3 H) 2.24 – 2.30 (m, 3 H)
193		I	479	(400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 7.44 – 7.50 (m, 1 H) 7.35 – 7.41 (m, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 5.59 (s, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 3.80 (s, 2 H) 3.43 (s, 2 H) 3.11 (s, 4 H) 2.98 (s, 6 H) 2.58 (s, 3 H)
200		H	478	(400MHz, CHLOROFORM-d) d = 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 4.55 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.40 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.58 (s, 2 H), 3.09 – 3.02 (m, 2 H), 2.79 – 2.72 (m, 4 H), 2.57 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H)

【1 5 2 5】

10

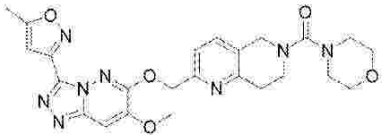
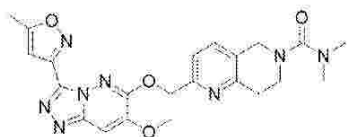
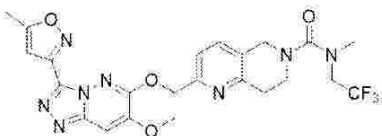
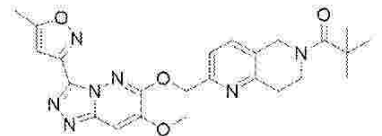
20

30

40

50

【化 4 9 7】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
202		J	507	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.56 (s, 3 H) 3.08 (t, J=5.62 Hz, 2 H) 3.28 – 3.36 (m, 4 H) 3.59 (t, J=5.62 Hz, 2 H) 3.66 – 3.75 (m, 4 H) 4.00 (s, 3 H) 4.44 (s, 2 H) 5.58 (s, 2 H) 6.79 (s, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.46 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=7.83 Hz, 1 H)
203		J	465	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.56 (s, 3 H) 2.89 (s, 6 H) 3.07 – 3.12 (m, 2 H) 3.56 (t, J=5.38 Hz, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 4.40 (s, 2 H) 5.59 (s, 2 H) 6.80 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.40 – 7.60 (m, 2 H)
204		J	533	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.62 – 7.47 (m, 2 H), 7.25 – 7.24 (m, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.98 – 3.88 (m, 2 H), 3.63 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 3.16 – 3.11 (m, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H)
206		K	478	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.57 – 7.46 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.96 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 3.07 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.32 (s, 9 H)

【1 5 2 6】

10

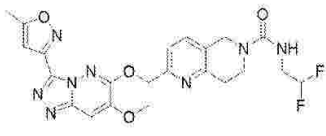
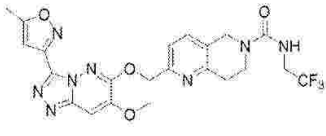
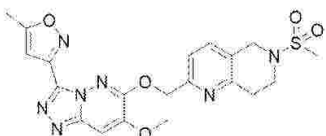
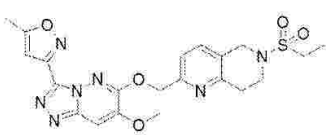
20

30

40

50

【化 4 9 8】

実施例	構造	合成 方法	質量分 析 [M+ H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
207		J	501	(400MHz, CHLOROFORM-d) d = 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 5.73 (br. s., 1 H), 5.61 (s, 2 H), 4.96 (br. s., 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.63 (d, J = 18.1 Hz, 2 H), 3.10 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 2.58 (s, 3 H)
208		J	519	(400MHz, CHLOROFORM-d) d = 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 4.93 (br. s., 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.97 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 3.76 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.11 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 2.58 (s, 3 H)
209		K	472	(400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7.63 - 7.77 (m, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 5.48 (s, 2 H) 4.42 (s, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 3.54 (t, J = 5.62 Hz, 2 H) 3.01 (t, J = 5.62 Hz, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H)
210		K	486	(400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7.74 (s, 1 H) 7.64 - 7.71 (m, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 1 H) 6.92 - 7.01 (m, 1 H) 5.49 (s, 2 H) 4.48 (s, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 3.61 (br. s., 2 H) 3.12 - 3.19 (m, 2 H) 2.93 - 3.04 (m, 2 H) 2.55 (s, 3 H) 1.22 (d, J = 6.85 Hz, 3 H)

【1 5 2 7】

10

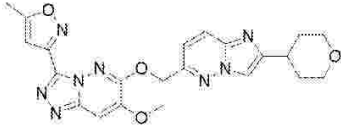
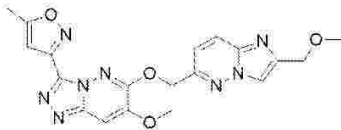
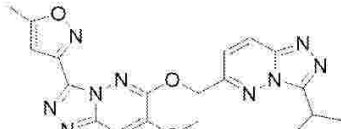
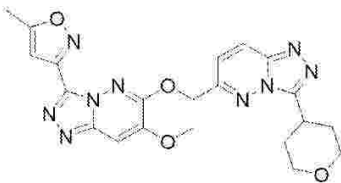
20

30

40

50

【化 4 9 9】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400.0 MHz)
212		B	463	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.71 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 1.94 (d, J=13.21 Hz, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.97 (br. s., 1 H), 3.50 (t, J=11.25 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.98 (d, J=12.23 Hz, 2 H), 5.60 (s, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.40 (d, J=9.29 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.83 (d, J=9.29 Hz, 1 H)
213		B	423	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.97 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H)
214		B	422	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.11 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 5.71 (s, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.67 (td, J = 7.0, 13.8 Hz, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 6 H)
215		B	464	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.12 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 5.72 (s, 2 H), 4.18 - 4.10 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.70-3.64 (m, J = 2.9 Hz, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.30 - 2.16 (m, 2 H), 2.13 - 2.04 (m, 2 H)

【1 5 2 8】

10

20

30

40

【化 5 0 0】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
216		B	394	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.28 (br. s., 1 H), 6.78 (s, 1 H), 5.72 (s, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H).
217		B	464	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.78 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 5.74 (s, 2 H), 4.11 - 3.99 (m, 5 H), 3.64 - 3.55 (m, 2 H), 3.28 - 3.15 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.0 - 2.04 (m, 4 H).
218		L	422	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.94 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.93 (m, 6H), 2.57 (s, 3H).
219		L	422	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.75 (m, J = 9.5 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).
221		B	446	(400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 8.29 (s, 1 H) 7.89 - 7.96 (m, 1 H) 7.80 - 7.87 (m, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 5.77 (s, 2 H) 4.45 - 4.69 (m, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 3.30 - 3.44 (m, 1 H) 2.57 (s, 3 H) 1.38 (d, J = 6.85 Hz, 3 H).

【1 5 2 9】

10

20

30

40

【化 5 0 1】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
222		M	469	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.55 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 5.60 (s, 2 H) 5.75 (s, 2 H) 6.78 (s, 1 H) 7.15 — 7.23 (m, 3 H) 7.27 — 7.33 (m, 3 H) 7.69 (s, 2 H) 8.28 (s, 1 H)
223		M	469	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.52 (s, 3 H) 3.99 — 4.03 (m, 3 H) 5.62 (s, 2 H) 5.71 (s, 2 H) 6.76 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.28 — 7.32 (m, 2 H) 7.33 — 7.40 (m, 3 H) 7.57 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H)
224		B	474	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.22 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 5.71 (s, 2 H), 5.56 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H)
225		B	474	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.28 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 5.79 — 5.81 (m, 4 H), 4.02 (s, 3 H), 2.62 — 2.32 (m, 6 H)

【1 5 3 0】

10

20

30

40

50

【化 5 0 2】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
227		M	435	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.52 – 2.56 (m, 3 H) 3.94 – 4.00 (m, 3 H) 4.96 – 5.04 (m, 4 H) 5.63 – 5.68 (m, 2 H) 6.05 – 6.09 (m, 1 H) 6.93 – 6.96 (m, 1 H) 7.68 – 7.74 (m, 2 H) 8.22 – 8.26 (m, 1 H) 8.45 – 8.48 (m, 1 H)
228		M	432	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.51 (s, 3 H) 2.98 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 4.62 (t, J=6.36 Hz, 2 H) 5.71 (s, 2 H) 6.75 (s, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
231		M	449	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.47 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.58 – 2.67 (m, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 4.13 – 4.28 (m, 4 H) 5.29 (br. s., 1 H) 5.72 (s, 2 H) 6.78 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.57 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H)
232		M	449	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.57 (s, 5 H) 4.01 (s, 5 H) 4.12 – 4.22 (m, 2 H) 4.22 – 4.29 (m, 1 H) 5.78 (s, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.77 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H)

【1 5 3 1】

10

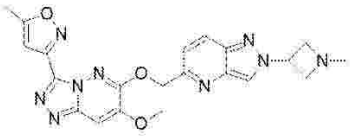
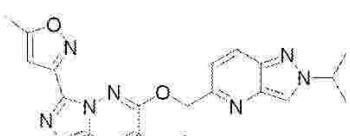
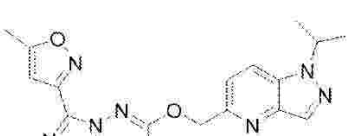
20

30

40

50

【化 5 0 3】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
233		H	448	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 2.54 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 3.72 - 3.78 (m, 2 H) 4.02 (s, 5 H) 5.25 - 5.30 (m, 1 H) 5.73 (s, 2 H) 6.79 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.56 - 7.63 (m, 1 H) 8.10 - 8.14 (m, 1 H) 8.34 (s, 1 H)
234		H	448	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 2.58 (s, 6 H) 3.81 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 4.06 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 5.34 (t, J=7.34 Hz, 1 H) 5.77 (s, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.79 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H)
235		M	421	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 1.64 (d, J=6.85 Hz, 6 H) 2.52 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 4.80 (dt, J=13.33, 6.79 Hz, 1 H) 5.69 (s, 2 H) 6.74 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.53 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H)
236		M	421	(400 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 1.59 (d, J=6.85 Hz, 6 H) 2.55 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 4.83 (dt, J=13.21, 6.60 Hz, 1 H) 5.75 (s, 2 H) 6.79 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.71 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H)

【1 5 3 2】

10

20

30

40

50

【化 5 0 4】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
237		M	393	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.56 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 4.28 (s, 3 H) 5.73 (s, 2 H) 6.78 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.06 - 8.12 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H)
238		M	463	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.19 - 2.31 (m, 4 H) 2.55 (s, 3 H) 3.61 (t, J=11.00 Hz, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 4.18 (d, J=11.25 Hz, 2 H) 4.62 - 4.74 (m, 1 H) 5.72 (s, 2 H) 6.77 (s, 1 H) 7.20 - 7.24 (m, 1 H) 7.58 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H)
239		M	463	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.97 (d, J=12.72 Hz, 2 H) 2.32 - 2.46 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 3.60 (t, J=11.98 Hz, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 4.16 (d, J=10.76 Hz, 2 H) 4.64 (t, J=11.49 Hz, 1 H) 5.77 (s, 2 H) 6.80 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.75 - 7.81 (m, 1 H) 7.84 - 7.90 (m, 1 H) 8.24 (s, 1 H)

【1 5 3 3】

10

20

30

40

50

【化 5 0 5】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
240		M	437	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.54 (br. s., 3 H) 3.32 (br. s., 3 H) 3.87 (br. s., 2 H) 4.00 (br. s., 3 H) 4.61 (br. s., 2 H) 5.71 (br. s., 2 H) 6.77 (br. s., 1 H) 7.18 (br. s., 1 H) 7.23 (m, 1 H) 7.56 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.29 (br. s., 1 H)
241		M	437	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.55 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.80 (t, J=5.14 Hz, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 4.54 (t, J=5.14 Hz, 2 H) 5.76 (s, 2 H) 6.78 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.72 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H)
242		L	449	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.90 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.81 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.68 (m, 1H), 5.24 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.13 (t, J=7.4 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)
243		L	421	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.74 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.37 (d, J=6.9 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.49 (t, J=6.7 Hz, 3H)

【1 5 3 4】

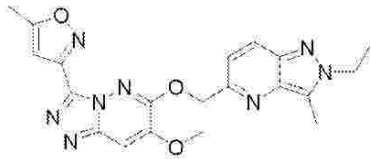
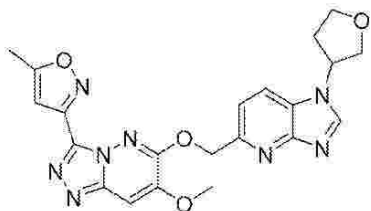
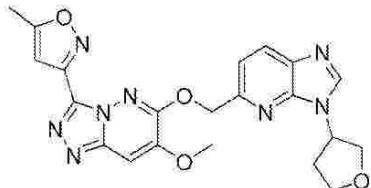
10

20

30

40

【化 5 0 6】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
244		L	421	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.45 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.55 (m, 3H)
245		B	449	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ= 8.24 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.10 – 5.04 (m, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 2H), 4.03 (dd, <i>J</i> = 5.9, 10.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.57 – 2.56 (m, 3H), 2.24 – 2.15 (m, 1H)
246		B	449	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ= 8.23 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.50 (dt, <i>J</i> = 2.9, 5.1 Hz, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 1H), 4.18 – 4.12 (m, 1H), 4.12 – 4.06 (m, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 4H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.31 – 2.22 (m, 1H)

【1 5 3 5】

10

20

30

40

【化 5 0 7】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
247		B	463	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.17 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.24 (br. s., 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.77 (s, 2 H), 4.87 (br. s., 1 H), 4.17 (d, J = 10.8 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.67 (t, J = 11.5 Hz, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.26 – 2.13 (m, 4 H)
248		B	463	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.25 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 4.45 (br. s., 1 H), 4.15 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.58 (t, J = 12.0 Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.25 – 2.05 (m, 4 H)
249		B	407	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.16 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.76 (s, 2 H), 4.38 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 1.57 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)

【1 5 3 6】

10

20

30

40

50

【化 5 0 8】

実施例	構造	合成 方法	質量分 析 [M+ H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
250		B	434	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.91 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1 H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.84 – 6.81 (m, 2 H), 5.76 (s, 2 H), 5.55 – 5.48 (m, 1 H), 5.20 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2 H), 5.08 – 5.04 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H)
251		B	462	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.48 (br. s., 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.66 (br. s., 1 H), 5.66 (s, 2 H), 4.39 (br. s., 1 H), 4.09 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.59 – 3.53 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.13 – 2.01 (m, 2 H), 1.98 – 1.92 (m, 2 H)
252		B	462	(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.49 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1 H), 5.74 (s, 2 H), 5.11 – 5.02 (m, 1 H), 4.12 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.66 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.12 – 2.00 (m, 4 H)

【1 5 3 7】

10

20

30

40

【化 5 0 9】

実施例	構造	合成方法	質量分析 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
254		N	450	(400 MHz, CDCl ₃ & CD ₃ OD) δ 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.99 (m, 6H), 3.93 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H)
255		N	436	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.81 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.75 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.04 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)
257		N	447	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.56 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.00 (m, 7H), 2.92 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 1.95 (m, 2H)
258		L	449	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.82 - 5.74 (m, 3H), 5.35 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)

【1538】

生物学実験方法：

最近の研究結果から、GABA_A受容体は少なくとも2種類の阻害モード、即ち、位相性阻害 (phasic inhibition) 及び緊張性阻害 (tonic inhibition) を媒介することが示された。GABAの濃度がmmolオーダーで増加する時、GABA_A受容体は迅速に脱感作し、GABAに対する親和力が低下して、位相性阻害を形成する。GABAが数百nmolから数十μmolの濃度でGABA_A受容体を活性化する場合、高親和力のシナプス外のGABA_A受容体は緊張性阻害を媒介して、神経の興奮性とシグナル伝達を調節する (Farrant M et al. (2005) V

10

20

30

40

50

ariations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA (A) receptors. Nat Rev Neurosci 6:215-229Y)。Yeung JY et alは低濃度のGABAが $\alpha 5$ -GABA_A受容体をより活性化しやすいことを開示した (Yeung JY et al (2003). Tonically activated GABA_A receptors in hippocampal neurons are high-affinity, low-conductance sensors for extracellular GABA. Mol Pharmacol; 63: 2-8)。K. Y. LEEによって、24時間培養されて分離されたDRG細胞から低濃度のGABAによって活性化された持続的な高親和力のGABA_A電流が検出され、20 μ MのGABAによって活性化された高親和力のGABA_A電流は約100 pA/pFに達したことが報告された (Lee KY et al. Upregulation of high-affinity GABA (A) receptors in cultured rat dorsal root ganglion neurons. Neuroscience 208 (2012) 133-142)。2013年にI. Leckerらは $\alpha 5$ -GABA_A受容体逆作動薬L-655, 708が投与量に依存的に低濃度のGABA (5、50及び500 nM) による電流を阻害し、GABA濃度が1 μ Mに増加すると、最高濃度のL-655, 708は15%のみの電流を阻害し、GABA濃度が続いて増加すると、L-655, 708がGABAによる電流に対する阻害効果がなくなることを報告した (I. Lecker et al (2013). Potentiation of GABA_A receptor activity by volatile anaesthetics is reduced by $\alpha 5$ -GABA_A receptor-preferring inverse agonists. British Journal of Anaesthesia 110 (S1): i73-i81)。

【1539】

細胞レベルのスクリーニング

本発明者は、電気生理的方法によって試験薬物が $\alpha 5$ -GABA_A受容体に対する逆作動効率を検出した。具体的な方法は下記の通りである：

【1540】

ヒト腎上皮細胞系293 (HEK293) 細胞系にGABA_A受容体の異なるサブユニットを発現させた。前記細胞を培地で培養し、当該細胞を疼痛を阻害する薬物をスクリーニングするための細胞モデルにした。 α サブユニット、 β サブユニット及び γ サブユニットは、完全の機能型GABA_A受容体を構成するには不可欠である。当該実施例において、本発明者は下記の細胞モデルを構築した：HEK293細胞系に同時に $\alpha 5$ サブユニット (タンパク質配列はGenBankを参照、登録番号：NM_000810.3)、 $\beta 3$ サブユニット (タンパク質配列はGenBankを参照、登録番号：NM_000814.5) 及び $\gamma 2$ サブユニット (タンパク質配列はGenBankを参照、登録番号：NM_000816.3) を発現させ、単クローンの細胞株をスクリーニングした。当該細胞株は $\alpha 5$ -GABA_A受容体を含み、かつ完全のGABA_A受容体機能を有していた。

【1541】

$\alpha 5$ -GABA_A受容体を発現するHEK293細胞単クローン安定導入株を10 cmシャーレで培養し、細胞が80%~90%に増殖したら継代培養した。継代培養時、まずは培地を吸い取った後、3 mLのDPBSリン酸緩衝塩 (Gibco™) をシャーレに加え、シャーレを軽く振とうし、更にDPBSを吸い取った。1 mLのトリプシンTrypLEExpress、Gibco™を加え、37℃で1~2分間消化させた。その後、3 mLの完全培地 (DMEM+10%のFBS (Gibco™)) を加えてシャーレの底面の細胞を吹いて分散させ、15 mL遠心チューブ (Corning) に移し、200 gで3分間遠心分離した。上清を捨て、4 mLの完全培地を加え、軽く吹き、細胞を再懸濁させて準備した。細胞を継代培養する場合、細胞懸濁液を1:5又は1:10の比率で希釈した。電気生理用細胞を調製する場合、細胞懸濁液を1:12の比率で希釈した後

10

20

30

40

50

、予めポリ-D-リシンで処理されたスライドガラスが入った24ウェルプレート（Corning™）に入れ、細胞が壁に付着した後試験を行った。電気生理用細胞の培養時間は48時間を超えなかった。

【1542】

薬物濃度の設定：薬物をスクリーニングするための薬物の最終濃度はいずれも100nMで、GABA濃度の範囲は0.05μMであった。投与量-逆作動効率（%）試験のための薬物の最終濃度は0.3nM、3nM、10nM、30nM、100nM及び300nMであった。電気生理試験は全細胞パッチクランプ技術を使用し、当該方法は文献（I. Lecker, Y. Yin, D. S. Wang and B. A. Orser, (2013) Potentiation of GABAA receptor activity by volatile anaesthetics is reduced by α5-GABAA receptor-preferring inverse agonists, British Journal of Anaesthesia 110 (S1): i73-i81）で報告された方法を参照できる。電気生理用細胞外液の成分は、150mMのNaCl、5mMのKCl、2.5mMのCaCl₂、1mMのMgCl₂、10mMのHEPES及び10mMのグルコース（pH7.4）であり；電気生理用電極内液の配合は、140mMのCsCl、11mMのEGTA、10mMのHEPES、2mMのCaCl₂、1mMのMgCl₂、4mMのMgATP、2mMのTEA（pH7.3）であった。信号の採取はEPC10アンプ及びPatchMasterソフトウェア（HEKA）を使用した。記録電極はホウケイ酸塩（borosilicate）ガラスで作られ、電極の抵抗は4～6MΩであった。細胞外投与はALA-VC3-8PP™システムを使用した。記録時、単一の独立に生長した細胞を選択した。記録の過程において、細胞膜の電位はクランプで-60mVに維持させた。試験時、まずは、細胞外に細胞外液を約20秒入れた。ベースラインが安定した後、細胞外液をGABAに切り替えた。この時、GABAによる電流が検出できた。約20～40秒で、電流が安定した後、細胞外液を相応する薬物溶液に切り替え、薬物の効果を検出した。最後に、溶液を細胞外液に切り替え、ベースラインが投与前のレベルに戻ったら試験を停止した。ベースラインが-120pA未満でかつ投与後回復できたデータのみに対して後続の分析を行った。GABAを最終濃度が0.05μMになるように細胞外液の中で希釈した。その後、薬物を必要な濃度になるようにGABAを含有する細胞外液に希釈した。

【1543】

実験結果の分析はPatchMasterソフトウェアを使用した。分析時、それぞれリーク電流（I_{leak}）、投与前GABA電流（I_{pre}）及び投与後GABA電流（I_{post}）を測定し、薬物の効果は下記の公式：逆作動効率（%）=100-100*（I_{post}-I_{leak}）/（I_{pre}-I_{leak}）によって計算された。

【1544】

化合物のスクリーニング結果は表1に示される通りである。

【1545】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

実施例	化合物の逆作動効 率%	実施例	化合物の逆作動効 率%	実施例	化合物の逆作動 効率%
1	41.9	61	45.8	121	37.4
2	26.6	62	35.7	122	31.9
3	37.1	63	24.2	123	36.7
4	40.8	64	40.0	124	43.9
5	31.5	65	55.4	125	41.8
6	42.2	66	62.0	126	38.3
7	30.1	67	58.0	127	41.8
8	57.8	68	51.3	128	41.2
9	40.6	69	50.0	129	45.8
10	37.1	70	31.7	130	39.9
11	35.4	71	40.7	131	52.2
12	29.6	72	54.3	132	57.3
13	29.0	73	34.5	133	36.9
14	19.4	74	40.4	134	30.4
15	45.8	75	44.3	135	39.5
16	31.1	76	41.6	136	37.3
17	47.7	77	44.8	137	47.2
18	23.0	78	43.4	138	42.9
19	35.4	79	47.6	139	49.0
20	42.9	80	47.2	140	49.3
21	36.3	81	45.9	141	40.6
22	22.1	82	47.9	142	50.2
23	41.2	83	39.9	143	49.6
24	35.0	84	39.6	144	42.0
25	34.1	85	57.3	145	51.3
26	41.7	86	41.8	146	33.4
27	42.0	87	39.7	147	39.8

【1 5 4 6】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

表 1 続き

実施例	化合物の逆作動効 率%	実施例	化合物の逆作動効 率%	実施例	化合物の逆作動 効率%
28	35.4	88	32.5	148	69.6
29	66.9	89	47.2	149	71.7
30	29.4	90	64.9	150	46.2
31	34.1	91	47.8	151	55.8
32	41.6	92	52.8	152	39.3
33	40.4	93	36.5	153	49.4
34	38.0	94	32.9	154	45.2
35	39.3	95	48.1	155	50.1
36	25.9	96	38.8	156	40.5
37	42.1	97	32.6	157	46.8
38	32.0	98	38.0	158	53.1
39	36.5	99	33.7	159	50.4
40	39.0	100	35.3	160	49.3
41	39.4	101	32.9	161	53.1
42	44.9	102	47.3	162	36.6
43	44.2	103	43.9	163	45.2
44	44.8	104	48.2	164	33.9
45	42.4	105	49.3	165	49.8
46	48.7	106	60.4	166	49.9
47	45.2	107	39.3	167	42.5
48	34.7	108	54.9	168	37.5
49	37.2	109	47.3	169	40.7
50	38.8	110	58.6	170	32.9
51	46.2	111	59.6	171	53.1
52	38.0	112	52.4	172	47.6
53	48.8	113	36.7	173	58.8
54	43.5	114	36.0	174	43.5

【1 5 4 7】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

表 1 続き

実施例	化合物の逆作動効 率%	実施例	化合物の逆作動効 率%	実施例	化合物の逆作動 効率%
55	25.1	115	32.9	175	36.0
56	21.6	116	44.9	176	50.1
57	17.6	117	32.3	177	56.5
58	38.5	118	63.7	178	36.7
59	35.7	119	35.9	179	39.0
60	45.8	120	42.6	180	65.4
181	59	206	44.7	234	53.2
182	53.8	207	49.3	235	43.5
183	55.8	208	52.2	236	54.8
184	33.9	209	48.8	237	57.9
185	45.6	210	43.4	239	48
186	56	211	64.7	241	51.3
187	50.4	212	72.6	242	54.7
188	52.4	213	59.5	243	50.5
189	52.4	214	34.9	244	75.1
190	38.3	215	36.8	246	46.6
191	44	216	52.1	247	60.4
192	40.8	217	45.6	248	31.4
193	32.6	220	51.8	249	51.2
194	41.5	222	44.3	250	47.4
195	45.8	224	46.7	252	42.2
196	50.8	225	74.4	253	56.1
198	55.9	226	45.9	254	39
199	56.8	227	61.5	255	45.4
200	37.4	228	44.7	256	40.2
201	48.3	229	30.8	257	50
202	57.4	230	57.2	258	54.7
203	63.6	231	40.3		
204	49.7	232	53.4		
205	52.5	233	41.3		

【1548】

効果実施例 2 化合物の溶解度

実験材料と装置：

50 mM のリン酸塩緩衝液 pH = 7.4 : 0.39 g の $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、1.4025 g の Na_2HPO_4 を秤量し、三角フラスコに置き、240 ml の水を入れ、溶解させて均一に混合し、10 M の NaOH 溶液で pH が 7.4 になるように調節し、250 ml のメスフラスコに移し、水で目盛まで希釈した。

【1549】

模擬腸液 FaSSIF : 54.76 mg の FaSSIF-V2 (Biorelevant

、バッチ：V2FAS-0619-A、ロット：V2FAS01）を秤量して15mlの緩衝液に加え、溶解させた後、溶液を30mlになるまで追加し、室温で1時間放置してから使用した。

【1550】

Waters e2695 HPLC高速液体クロマトグラフィー、Mettler XSE105分析天秤。

【1551】

実験方法：

まずは、DMSOで10mMのストック液を調製し、希釈剤（ACN：PB緩衝液50：50）で1μM～200μMの標準曲線溶液に希釈した。

10

【1552】

模擬腸液における熱力学的溶解度（TS in FaSSIF）。各サンプルを約0.3mgを秤量して1.5mLのFaSSIFに加え、平行して2部であり、1000rpm、37℃で4時間振とうし、濾過し、最初の濾液1mLを廃棄し、次の濾液400μLを取り、濾液を高速液体クロマトグラフィー（UV）で検出した。本発明の化合物の試験結果は表2に示された通りである。

【1553】

20

30

40

50

【表 2】

化合物 番号	熱力学的 溶解度 $\mu\text{g} / \text{mL}$	化合物 番号	熱力学的 溶解度 $\mu\text{g} / \text{mL}$	化合物 番号	熱力学的 溶解度 $\mu\text{g} / \text{mL}$	化合物 番号	熱力学的 溶解度 $\mu\text{g} / \text{mL}$
1	146.30	84	197.00	141	63.90	187	176.11
6	46.90	85	53.90	150	262.96	189	75.81
7	37.79	88	60.30	151	174.98	193	200.00
9	60.30	90	84.90	152	43.98	198	204.03
19	49.20	99	222.40	153	189.08	200	228.50
21	519.10	100	70.00	154	177.01	202	32.57
28	55.20	102	30.80	156	73.80	203	264.44
31	43.80	103	322.20	158	38.17	206	34.75
32	262.40	107	212.50	160	245.82	208	33.97
33	32.30	109	54.00	162	236.53	210	47.00
36	122.70	110	46.60	163	179.45	213	30.17
39	180.30	112	317.90	164	309.04	214	236.89
43	48.70	113	191.10	166	300.01	216	167.06
47	40.40	114	138.80	167	407.92	217	57.57
49	142.60	115	137.00	168	59.90	231	30.55
50	83.00	122	48.39	169	306.36	232	58.97
55	38.00	124	365.41	170	66.14	233	244.78
63	306.90	126	202.90	173	32.78	234	265.62
66	145.60	127	223.40	174	35.43	240	43.50
68	145.70	128	118.10	179	44.90	241	91.76
75	52.40	129	85.40	180	146.30	247	32.73
78	254.90	130	30.90	185	238.90	253	38.88
80	195.20	135	35.40	186	95.40		

【1554】

リン酸緩衝液における熱力学的溶解度（PBS in TS）。試料約1mgを秤量し、50mMのリン酸緩衝液（pH7.4）1.5mLを加え、室温で24時間振とうして試料が飽和状態であることを確保し、濾過し、濾液を高速液体クロマトグラフィー（UV）で検出した。本発明の化合物と比較化合物を当該方法で試験し、結果は下記の表3に示された通りである：

【1555】

10

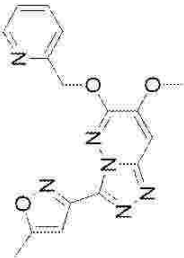
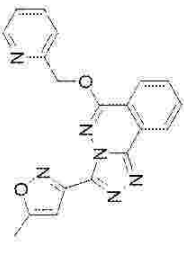
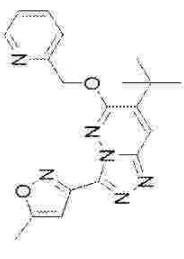
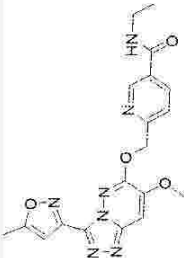
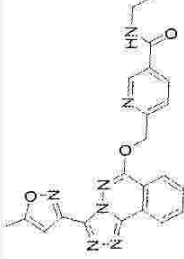
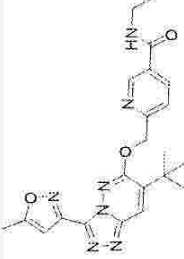
20

30

40

50

【表 3】

化合物番号	熱力学的 溶解度 μ g / mL	比較化合物	熱力学的 溶解度 μ g / mL	比較化合物	熱力学的 溶解度 μ g / mL
 実施例 33	20. 1	 α 5 I A - I I	0. 3		2. 6
 実施例 35	14. 2	 CN10685 4207Aの化 合物07	0. 8	 CN10734 4936Aの化 合物42	2. 5

【1556】

結論：トリアゾロフタラジンコアと7-tert-ブチルトリアゾロピリダジンコアと比較して、本発明の化合物の熱力学的溶解度は大幅に増加し、前臨床及び臨床研究における製剤開発の困難を大幅に低減し、経口バイオアベイラビリティを改善することができる。

【1557】

効果実施例3 ラット肝ミクロソーム安定性（RLM）実験

実験材料：

ラット肝ミクロソーム（Xenotech、カタログ番号：R1000、ロット番号：1310030）、100mMのリン酸カリウム緩衝液（pH7.4）、10mMの塩化マ

10

20

30

40

50

グネシウム。

【1558】

化合物の調製：5 μ Lの化合物DMSOストック溶液（10 mM）を495 μ Lのメタノールに加え、化合物濃度が100 μ Mである中間溶液を得た。次に、50 μ Lの中間溶液を取って、450 μ Lのリン酸カリウム緩衝液に溶解させて、最終濃度が10 μ Mの試験溶液を得た。

NADPH再生システム（イソクエン酸デヒドロゲナーゼの濃度は1ユニット/mLである）。

肝ミクロソーム（最終濃度は0.5 mgタンパク質/mLである）。

反応停止溶液：100 ng/mLのトルブタミドと100 ng/mLのラベタロールを含む冷アセトニトリルを内部標準とした。

【1559】

実験方法：

（1）緩衝液の調製：

緩衝液A：1.0 Lの1.0 mMのEDTAを含む0.1 Mのリン酸カリウム緩衝液

緩衝液B：1.0 Lの1.0 mMのEDTAを含む0.1 Mのリン酸二カリウム緩衝液

緩衝液C：0.1 Mのリン酸カリウム緩衝液、1.0 mMのEDTA、pH 7.4であり、700 mLの緩衝液Bと緩衝液Aで滴定し、pHメーターでモニタリングした。

（2）対照品（ケタンセリン）と試験物質投与溶液濃度の調製：

5000 mg投与溶液：10 μ Lの10 mMのDMSO対照品ストック溶液と試験物質ストック溶液をそれぞれ190 μ LのACNに加えた。1.5 μ Mの投与溶液（0.75 mg/mLの肝臓ミクロソームを含む）：1.5 g/mL μ Mの投与溶液と20 mg/mLの肝ミクロソーム18.75 μ Lを湿った氷上で479.75 μ L緩衝液Cに加えた。

（3）NADPHを緩衝液Cに加えてNADPHストック溶液（6 mM）を得た。

（4）湿った氷上でそれぞれ30 μ Lの1.5 μ M投与溶液（0.75 mg/mLの肝ミクロソームを含む）を取り、試験プレートの異なる時点（0分、5分、15分、30分、45分）でウェルに加えた。

（5）まずは、ISを含む135 μ LのACNを0分試験プレートウェルに加え、次に、15 μ LのNADPHストック溶液（6 mM）を加えた。

（6）他の時間点での試験プレートとNADPHストック溶液は37°Cのウォーターバスで5分間予熱した。

（7）15 μ LのNADPHストック溶液（6 mM）をプレインキュベートした試験プレートに加え、反応を開始させてカウントした。

（8）5分、15分、30分及び45分で、それぞれISを含む135 μ LのCANを対応する試験プレートに加え、実験を終了した。

（9）シェーカー（IKA、MTS 2/4）で試験プレートを10分間（600 rpm/min）振とうした後、15分間遠心分離した（Thermo Multifuge x3 R、5594 g）。

（10）各ウェルの上清50 μ Lを取って、50 μ Lの超純水（Millipore、ZMQS50F01）を含む96ウェル試料プレートに加え、試料をLC/MSで分析した。

【1560】

本発明の化合物のラット肝臓ミクロソームの安定性データは下記の表4に示される通りである：

【1561】

10

20

30

40

【表 4】

化合物 番号	RLM $\mu\text{L}/\text{min}/$ mg	化合物 番号	RLM $\mu\text{L}/\text{min}/$ mg	化合物 番号	RLM $\mu\text{L}/\text{min}/$ mg
8 4	0	1 5 4	1	1 8 7	1 5
1 2 8	6	1 6 0	6	2 1 1	5
1 2 9	1 4	1 6 6	0	2 1 3	1 0
1 5 1	1	1 8 3	5	2 5 3	1 0
1 5 2	2 3	1 8 5	9		
1 5 3	5	1 8 6	2 2		

本発明の化合物と比較化合物のラット肝臓ミクロソームの安定性データは表 5 に示される通りである：

【1 5 6 2】

10

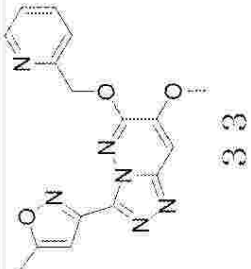
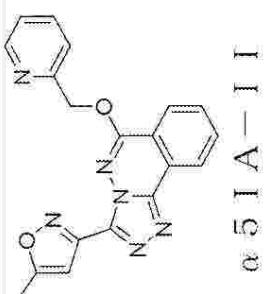
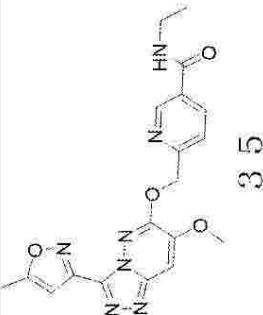
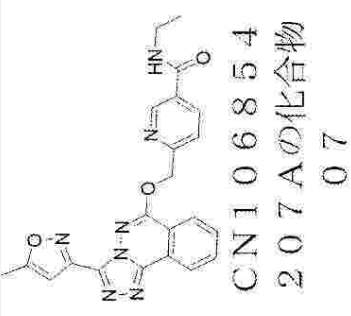
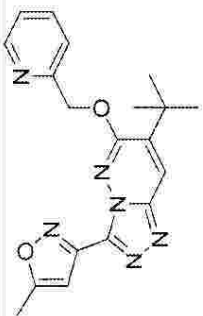
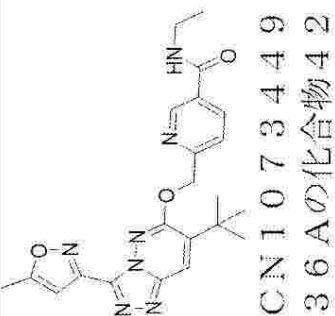
20

30

40

50

【表 5】

化合物番号	RLM $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$	比較化合物	RLM $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$
 33	0.3	 51A-11	28.2
 35	11.4	 207Aの化合物 07	26
 36A	33.6	 36Aの化合物 42	142.6

【1563】

結論：トリアゾロフタラジンコアと7-tert-ブチルトリアゾロピリダジンコアと比較して、本発明の化合物のラット肝臓ミクロソームは、より良好な安定性を有し、体内でのクリアランスを大幅に減少させ、経口バイオアベイラビリティを高めることができる。

【1564】

効果実施例4 ラットにおける薬物動態実験

ラットの薬物動態実験における最大血漿濃度 (C_{max}) によってラットにおける化合物の吸収を評価した。試験化合物を溶解した後経口 (po) 投与でオスSDラットに投与し、群あたり3匹であり、投与前に一晩絶食させた。試験化合物の投与後、0.25、0.5

10

20

30

40

50

、1．2、4．8時間後、頸静脈穿刺により採血し、各試料は約0．25mlを採取した。LC-MS/MS法で血漿中薬物濃度を測定し、Phoenix WinNonlin 7．0を使用して薬物動態パラメータを計算した。投与量はいずれも10mg/kgであり、溶媒は5%のCMC-Na水溶液であった。

【1565】

ラットの薬物動態実験における血漿及び脳組織の薬物濃度比を使用して、化合物の脳へ入る状況を評価した。試験化合物を溶解した後経口（po）投与でオシSDラットに投与し、群あたり3匹であり、投与前に一晩絶食させた。試験化合物の投与後、0．5時間後、頸静脈穿刺により採血し、各試料は約0．25mlを採取した。同時に脳全体を取って。LC-MS/MS法で血漿及び脳組織の薬物濃度を測定し、Phoenix WinNonlin 7．0を使用して薬物動態パラメータを計算した。投与量はいずれも10mg/kgであり、溶媒は5%のCMC-Na水溶液であった。下記の表6は、本発明の化合物と比較化合物の最大血中濃度及び脳に入る比（脳組織／血漿濃度比）を示している。

【1566】

10

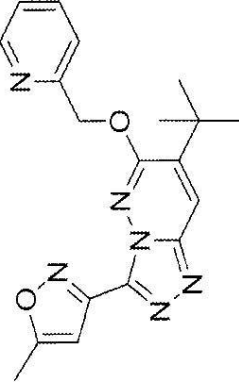
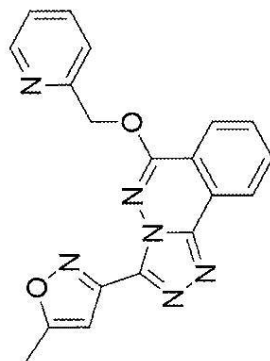
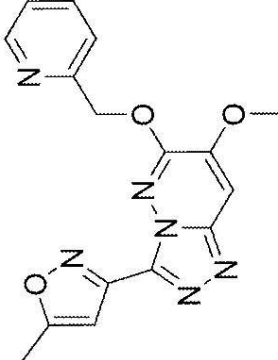
20

30

40

50

【表 6】

化合物番号		216 ng/mL	65.1%
		25.7 ng/mL	151%
		1778 ng/mL	7%
	最大血中濃度 脳に入る比例		

【1567】

結論：トリアゾロフタラジンコアと7-tert-ブチルトリアゾロピリダジンコアと比較して、本発明の化合物は、より良好な吸収を有し、医薬の製造により有益である。更に、脳に入る本発明の化合物の比率は低く、中枢神経系（CNS）への副作用がより小さい。

【1568】

本発明の化合物のラット脳に入る比率（脳組織／血漿濃度の比率）のデータは表7に示された通りである：

【1569】

10

20

30

40

50

【表 7】

化合物番号	脳に入る 比率	化合物番号	脳に入る 比率	化合物番号	脳に入る 比率
8 4	0. 4 5 %	1 5 4	2. 5 7 %	1 8 7	2. 9 3 %
1 2 8	3. 2 %	1 6 0	4. 4 1 %	2 1 1	1. 8 %
1 2 9	4. 7 %	1 6 6	1 %	2 1 3	1. 7 9 %
1 5 1	2 %	1 8 3	1. 8 3 %	2 5 3	1. 3 3 %
1 5 2	2. 4 3 %	1 8 5	0		
1 5 3	2 %	1 8 6	4. 4 2 %		

10

【1 5 7 0】

以上、本発明の具体的な実施形態を記述したが、当業者にとって、これらは例示の説明だけで、本発明の原理と実質に反しないという前提下において、これらの実施形態に対して様々な変更や修正をすることができる。そのため、本発明の保護範囲は添付の請求の範囲によって限定される。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/30 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/30
A 6 1 K	31/5025(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 K	31/5383(2006.01)	A 6 1 K	31/5025
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5383
		A 6 1 K	31/519
		A 6 1 K	31/5377

ード ナンバー ツー ナンバー. 8 8 8 ビルディング 3

(74)代理人 110001519

弁理士法人太陽国際特許事務所

(72)発明者 チン、ユン

中華人民共和国 2 0 1 3 1 8 シャンハイ プトン ニュー エリア インターナショナル メディカル パーク、バンシア ロード、ナンバー 1 0 0 ビルディング 2 6

(72)発明者 ワン、フェイ

中華人民共和国 2 0 1 3 1 8 シャンハイ プトン ニュー エリア インターナショナル メディカル パーク、バンシア ロード、ナンバー 1 0 0 ビルディング 2 6

(72)発明者 ウー、チンホア

中華人民共和国 2 0 1 3 1 8 シャンハイ プトン ニュー エリア インターナショナル メディカル パーク、バンシア ロード、ナンバー 1 0 0 ビルディング 2 6

(72)発明者 チェン、ナンヤン

中華人民共和国 2 0 1 3 1 8 シャンハイ プトン ニュー エリア インターナショナル メディカル パーク、バンシア ロード、ナンバー 1 0 0 ビルディング 2 6

(72)発明者 スン、ヨン

中華人民共和国 2 0 1 3 1 8 シャンハイ プトン ニュー エリア インターナショナル メディカル パーク、バンシア ロード、ナンバー 1 0 0 ビルディング 2 6

(72)発明者 リー、ショアイ

中華人民共和国 2 0 1 3 1 8 シャンハイ プトン ニュー エリア インターナショナル メディカル パーク、バンシア ロード、ナンバー 1 0 0 ビルディング 2 6

審査官 吉森 晃

(56)参考文献 中国特許出願公開第1 0 1 8 6 8 4 5 8 (CN, A)

中国特許出願公開第1 0 7 3 4 4 9 3 6 (CN, A)

英国特許出願公開第0 2 3 4 5 4 4 3 (GB, A)

米国特許第0 6 4 4 4 6 6 6 (US, B1)

中国特許出願公開第1 8 7 1 0 0 8 (CN, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

A 6 1 P 9 / 1 0

A 6 1 P 2 5 / 0 4

A 6 1 P 2 5 / 2 8

A 6 1 P 2 5 / 1 4

A 6 1 P 2 5 / 3 0

A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P 2 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 5 0 2 5

A 6 1 K 3 1 / 5 0 6

A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 3

A 6 1 K 3 1 / 5 1 9

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)