(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 5 月 22 日(22.05.2014)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2014/077401 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 209/46 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/081084

(22) 国際出願日: 2013 年 11 月 18 日(18.11.2013)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2012-253708 2012 年 11 月 19 日(19.11.2012) JP

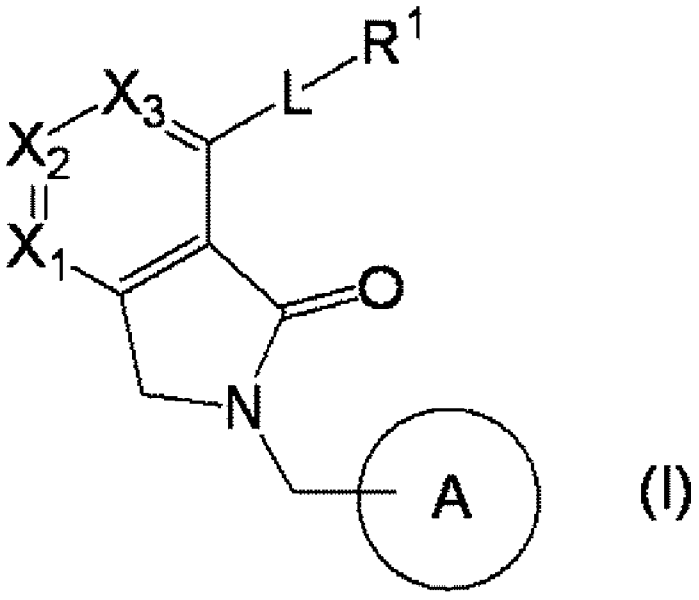
(71) 出願人: 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 杉本　貴裕(SUGIMOTO, Takahiro); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目２６番地の１　武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 中村　実(NAKAMURA, Minoru); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目２６番地の１　武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 坂本　博輝(SAKAMOTO, Hiroki); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目２６番地の１　武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 鈴木　新吉(SUZUKI, Shinkichi); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目２６番地の１　武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 山田　昌美(YAMADA, Masami); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目２６番地の１　武田

[続葉有]

(54) **Title**: NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称 : 含窒素複素環化合物



(I)

(57) **Abstract**: Provided is a compound that has cholinergic muscarinic M1 receptor positive allosteric modulator activity and that is useful in the prevention and treatment of conditions such as Alzheimer's disease, schizophrenia, pain, and sleep disorders. The present invention relates to a compound represented by formula (I) or to a salt of the same. [In the formula: ring A represents an optionally substituted 4-7 membered ring; L represents -O-, -S-, -SO- or -SO_2-; R^1 represents an optionally substituted C_{1-6} alkyl group (if L is -O-, a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by a halogen is excluded) or an optionally substituted cyclic group; X_1 represents -CRa= or -N=; X_2 represents -CRb= or -N=; X_3 represents -CRc= or -N=; and Ra, Rb and Rc represent H, halogen, or an optionally substituted C_{1-6} alkyl group, C_{2-6} alkenyl group, C_{1-6} alkoxy group, C_{3-6} cycloalkyl group, C_{3-6} cylcoalkoxy group or C_{6-14} aryl group.

(57) 要約: コリン作動性ムスカリンＭ１受容体ポジティブアロステリックモジュレーター活性を有し、アルツハイマー病、統合失調症、痛み、睡眠障害等の予防又は治療薬として有用な化合物の提供。本発明は、式 （Ｉ） ［式中、環Ａは置換基を有していてもよい４－７員環；Ｌは－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－又は－ＳＯ$_2$－；Ｒ^{1}は置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基（ただし、Ｌが－Ｏ－のとき、ハロゲンで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基である場合を除く）、又は置換基を有していてもよい環状基；Ｘ$_1$は－ＣＲａ＝又は－Ｎ＝；Ｘ$_2$は－ＣＲｂ＝又は－Ｎ＝；Ｘ$_3$は－ＣＲｃ＝又は－Ｎ＝；Ｒａ、Ｒｂ及びＲｃは、Ｈ、ハロゲン、それぞれ置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル基、Ｃ$_{3-6}$シクロアルコキシ基又はＣ$_{6-14}$アリール基を示す。］で表される化合物又はその塩に関する。

WO 2014/077401 A1

薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 鎌田 信 (KAMATA, Makoto); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目２６番地の１ 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 小島 拓人 (KOJIMA, Takuto); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目２６番地の１ 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 藤森 郁男 (FUJIMORI, Ikuo); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目２６番地の１ 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 下川 賢一郎 (SHIMOKAWA, Kenichiro); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目２６番地の１ 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目１番１号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正を受理した際には再公開される。（規則 48.2(h)）

明　細　書

発明の名称 ： 含窒素複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、コリン作動性ムスカリンＭ１受容体ポジティブアロステリックモジュレーター活性を有し、アルツハイマー病、統合失調症、痛み、睡眠障害等の予防または治療薬等の医薬として有用な含窒素複素環化合物に関する。ここにおいて、ポジティブアロステリックモジュレーター活性とは、内因性活性化物質（当該受容体においてはアセチルコリン）とは異なる部位に結合して受容体機能を増強する作用をさす。

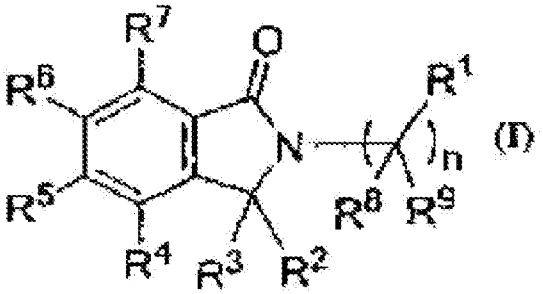
[0002] （発明の背景）

アセチルコリンは、副交感神経や運動神経で刺激を伝達する神経伝達物質である。アセチルコリン受容体はリガンド依存性イオンチャンネル（コリン作動性ニコチン受容体）とＧタンパク質共役型受容体（コリン作動性ムスカリン受容体）に分類される。コリン作動性ムスカリン受容体は、興奮性の神経伝達物質アセチルコリンに対する受容体の１種であり、ムスカリンが当該受容体を選択的に活性化することに基づいて命名された。ムスカリン受容体はさらに細かくＭ１～Ｍ５のサブタイプで分類され、Ｍ１受容体は脳に広く分布し、特に学習、記憶、睡眠、神経因性の痛みなどに深くかかわっていることが知られている。脳生理学におけるコリン作動性ムスカリンＭ１受容体の重要性は周知であり、Ｍ１受容体機能増強作用を有する化合物は、精神疾患、神経変性疾患、記憶障害、痛み及び睡眠障害等の予防又は治療薬として有用であると期待されている(非特許文献１)。

[0003] ＷＯ２００６／０２０８７９（特許文献１）には、メタボトロピックグルタミン酸受容体増強剤として、下記化合物が開示されている。

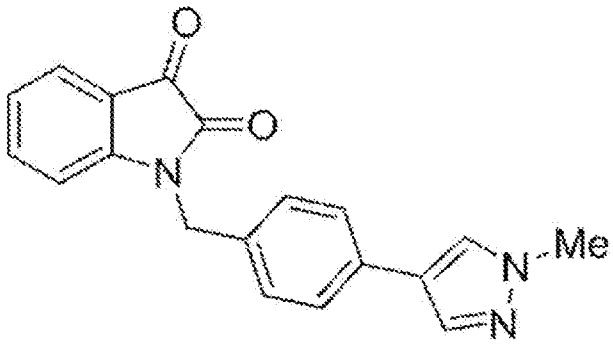
[0004]

[化1]



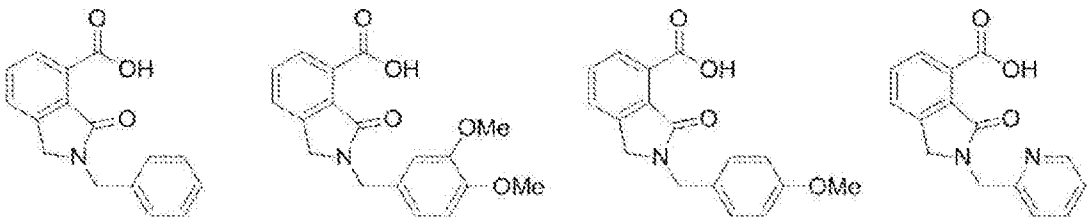
[0005] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20, 1972-1975（非特許文献２）には、Ｍ１受容体ポジティブアロステリックモジュレーターとして、下記化合物等が開示されている。

[0006] [化2]



[0007] Green Chem., 2010, 12, 1000-1006（非特許文献３）には、下記化合物が開示されている。

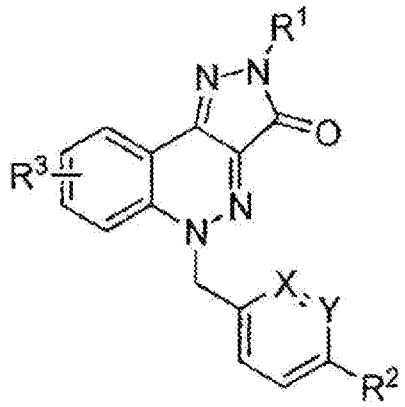
[0008] [化3]



[0009] ＷＯ２０１０／０９６３３８（特許文献２）には、Ｍ１受容体ポジティブアロステリックモジュレーターとして、下記化合物が開示されている。

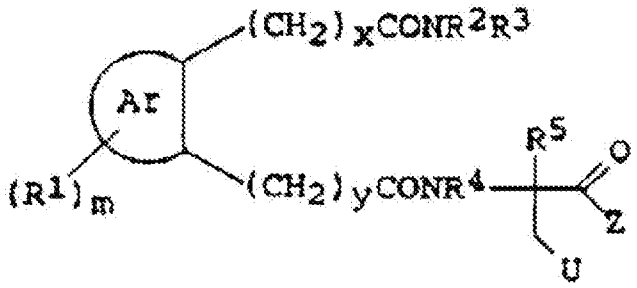
[0010]

[化4]



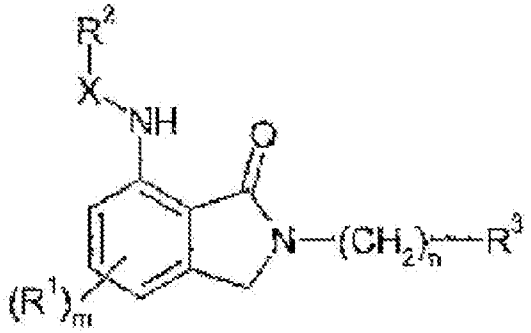
[0011] ＷＯ９５／３０６４７（特許文献３）には、コレシストキニン（ＣＣＫ）およびガストリン受容体リガンドとして、下記化合物が開示されている。

[0012] [化5]



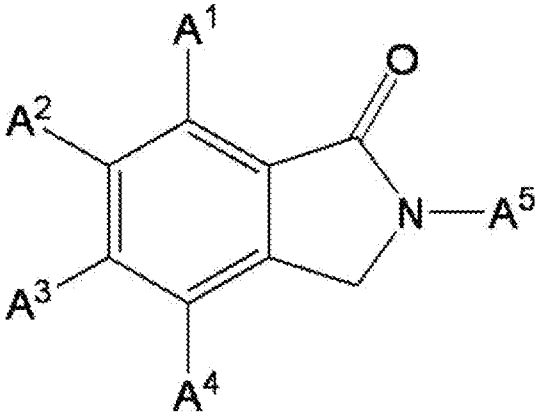
[0013] ＷＯ２００７／１３９４６４（特許文献４）には、痛み、消化管疾患、癌、パーキンソン病、アルツハイマー病等に有用な化合物として、下記化合物が開示されている。

[0014] [化6]



[0015] ＵＳ２００８／０１０８６５９（特許文献５）には、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害活性を有し、癌、中枢疾患、炎症疾患等に有用な化合物として、下記化合物が開示されている。

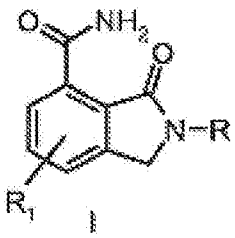
[0016] [化7]



[0017] （式中、Ａ^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$を、Ａ^{5}はフェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキル等を示す。）

[0018] ＷＯ２０１１／００６７９４（特許文献６）には、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼPARP-1選択的阻害活性を有し、癌、心臓血管障害、中枢神経障害等に有用な化合物として、下記化合物が開示されている。

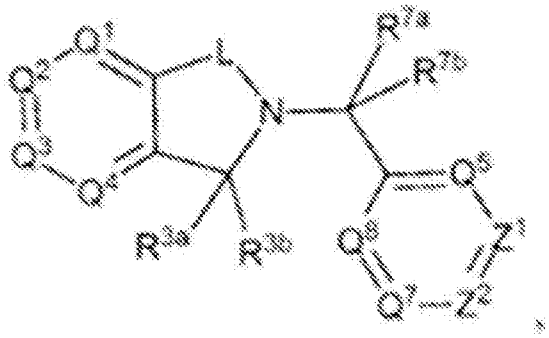
[0019] [化8]



[0020] ＷＯ２０１３／０６３５４９（特許文献７）には、Ｍ１受容体ポジティブアロステリックモジュレーターとして、下記化合物が開示されている。

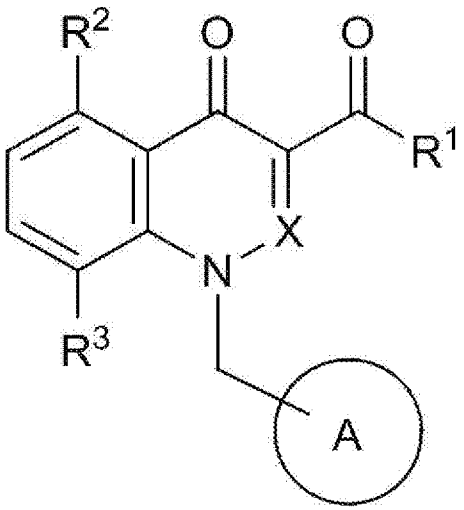
[0021]

[化9]



[0022] ＷＯ２０１３／１２９６２２（特許文献８）には、Ｍ１受容体ポジティブアロステリックモジュレーターとして、下記化合物が開示されている。

[0023] [化10]



先行技術文献

特許文献

[0024] 特許文献1：ＷＯ２００６／０２０８７９

特許文献2：ＷＯ２０１０／０９６３３８

特許文献3：ＷＯ９５／３０６４７

特許文献4：ＷＯ２００７／１３９４６４

特許文献5：ＵＳ２００８／０１０８６５９

特許文献6：ＷＯ２０１１／００６７９４

特許文献7：ＷＯ２０１３／０６３５４９

特許文献8：ＷＯ２０１３／１２９６２２

非特許文献

[0025] 非特許文献1：Nature Reviews Drug Discovery, 2007, 6, 721-733

非特許文献2：Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20, 1972-1975

非特許文献3：Green Chem., 2010, 12, 1000-1006

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0026] コリン作動性ムスカリンＭ１受容体（Ｍ１受容体）ポジティブアロステリックモジュレーター活性を有し、アルツハイマー病、統合失調症、痛み、睡眠障害等の予防または治療薬として有用な化合物の開発が望まれている。ここにおいて、ポジティブアロステリックモジュレーター活性とは、内因性活性化物質（当該受容体においてはアセチルコリン）とは異なる部位に結合して受容体機能を増強する作用をさす。

課題を解決するための手段

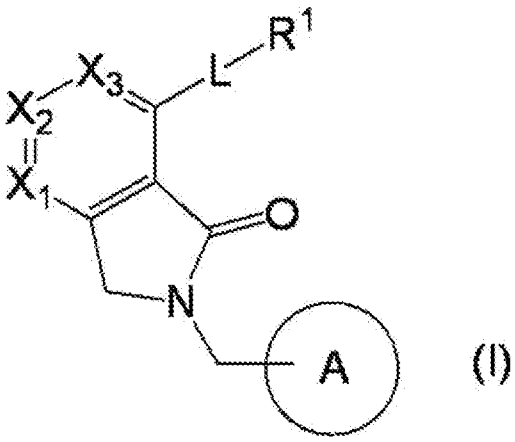
[0027] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、下記式（Ｉ）で表される化合物が、コリン作動性ムスカリンＭ１受容体ポジティブアロステリックモジュレーター活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0028] 即ち、本発明は、以下に関する。

［１］ 式

[0029]

[化11]



(I)

[0030] [式中、

環Ａは置換基を有していてもよい４－７員環を示し；

Ｌは－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－または－$ＳＯ_2$－を示し；

$Ｒ^1$は置換基を有していてもよい$Ｃ_{1-6}$アルキル基（ただし、Ｌが－Ｏ－のとき、ハロゲン原子で置換されていてもよい$Ｃ_{1-6}$アルキル基である場合を除く）、または置換基を有していてもよい環状基を示し；

$Ｘ_1$は－ＣＲａ＝または－Ｎ＝を示し；

$Ｘ_2$は－ＣＲｂ＝または－Ｎ＝を示し；

$Ｘ_3$は－ＣＲｃ＝または－Ｎ＝を示し；

Ｒａ、ＲｂおよびＲｃはそれぞれ独立して

水素原子、

ハロゲン原子、

置換基を有していてもよい$Ｃ_{1-6}$アルキル基、

置換基を有していてもよい$Ｃ_{2-6}$アルケニル基、

置換基を有していてもよい$Ｃ_{1-6}$アルコキシ基、

置換基を有していてもよい$Ｃ_{3-6}$シクロアルキル基、

置換基を有していてもよい$Ｃ_{3-6}$シクロアルコキシ基または

置換基を有していてもよい$Ｃ_{6-14}$アリール基を示す。]

で表される化合物またはその塩（本明細書中、「化合物（Ｉ）」と略記する場合がある）。

[0031] ［２］　Ｌが－Ｏ－であり；

R^1が

置換基を有していてもよい環状基、またはハロゲン原子以外の置換基を有するC_{1-6}アルキル基

である前記［１］記載の化合物またはその塩。

[0032] ［２Ａ］　R^1が、

ハロゲン原子以外の置換基を有するC_{1-6}アルキル基、

置換基を有していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、

置換基を有していてもよいフェニル基、

置換基を有していてもよいピリジル基、

置換基を有していてもよいテトラヒドロピラニル基、

置換基を有していてもよいテトラヒドロチオピラニル基、

置換基を有していてもよいピリミジニル基、

置換基を有していてもよいテトラヒドロナフチル基、

置換基を有していてもよいジヒドロクロメニル基、

置換基を有していてもよい６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピリジル基、

置換基を有していてもよいジヒドロベンゾフリル基、または

置換基を有していてもよいピラゾリル基

である前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0033] ［２Ｂ］　環Ａが、

置換基を有していてもよいベンゼン環、

置換基を有していてもよいC_{4-7}シクロアルカン環、

置換基を有していてもよいピリジン環、

置換基を有していてもよいチオフェン環、

置換基を有していてもよいフラン環、または

置換基を有していてもよいピペリジン環

である前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0034] ［２Ｃ］　X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれ、

（１）X_1が－ＣＲａ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（３）X_1が－ＣＲａ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－ＣＲｃ＝；

（４）X_1が－ＣＲａ＝、X_2が－Ｎ＝、およびX_3が－ＣＲｃ＝；または

（５）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－ＣＲｃ＝；

Ｒａ、ＲｂおよびＲｃがそれぞれ独立して

水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、またはフェニル基である

前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0035] ［３］　X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれる

（１）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；または

（３）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－ＣＨ＝；

前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0036] ［３Ａ］　X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝である、前記［２］記載の化合物またはその塩。

［３Ｂ］　X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝である、前記［２］記載の化合物またはその塩。

［３Ｃ］　X_1、X_2およびX_3がいずれも－ＣＨ＝である、前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0037] ［３Ｄ］　R^1が、

ハロゲン原子以外の置換基を有するC_{1-6}アルキル基、

置換基を有していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、

置換基を有していてもよいフェニル基、

置換基を有していてもよいピリジル基、

置換基を有していてもよいテトラヒドロピラニル基、

置換基を有していてもよいテトラヒドロチオピラニル基、

置換基を有していてもよいピリミジニル基、

置換基を有していてもよいテトラヒドロナフチル基、

置換基を有していてもよいジヒドロクロメニル基、

置換基を有していてもよい６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピリジル基、

置換基を有していてもよいジヒドロベンゾフリル基、または

置換基を有していてもよいピラゾリル基、

環Ａが、

置換基を有していてもよいベンゼン環、

置換基を有していてもよいC_{4-7}シクロアルカン環、

置換基を有していてもよいピリジン環、

置換基を有していてもよいチオフェン環、

置換基を有していてもよいフラン環、または

置換基を有していてもよいピペリジン環、

X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれ、

（１）X_1が－ＣＲａ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（３）X_1が－ＣＲａ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－ＣＲｃ＝；

（４）X_1が－ＣＲａ＝、X_2が－Ｎ＝、およびX_3が－ＣＲｃ＝；または

（５）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－ＣＲｃ＝；

Ｒａ、ＲｂおよびＲｃがそれぞれ独立して

水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、またはフェニル基である前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0038] ［３Ｅ］　R^1が、

（Ｉ）（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ニトロ基、

（４）アミノ基、

（５）ヒドロキシ基、

（６）(i)ハロゲン原子、(ii)シアノ基、(iii)ヒドロキシ基、(iv)C_{1-6}アルコキシ基、および(v)オキソ基から選ばれる１ないし５個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（７）カルバモイル基、

（８）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

（９）C_{2-6}アルケニル基、

（１０）C_{3-6}シクロアルキル基、および

（１１）オキソ基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、C_{6-14}アリール基、または４－１０員複素環基；または

（II）（１）シアノ基、

（２）１または２個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、

（３）ヒドロキシ基、

（４）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（５）カルボキシ基、

（６）カルバモイル基、

（７）C_{6-14}アリールーカルボニル基、

（８）４－１０員複素環カルボニル基、

（９）ピペリジルカルボニル基、

（１０）C_{1-6}アルコキシ基、

（１１）C_{6-14}アリールーC_{1-6}アルコキシ基、

（１２）C_{6-14}アリールオキシ基、

（１３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル基、

（１４）（ａ）ハロゲン原子、（ｂ）シアノ基、（ｃ）１ないし３個のハロゲン原子を有するC_{1-6}アルキル基、（ｄ）C_{1-6}アルコキシ基、および（ｅ）C_{6-14}アリール基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基、および

（１５）ハロゲン原子、シアノ基、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、C_{1-6}アルキル基、およびオキソ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよい４－１０員複素環基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されたC_{1-6}アルキル基；

環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）（ａ）(i)ハロゲン原子、

(ii)１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいフェニル基、

(iii)C_{3-6}シクロアルキル基、および

(iv)テトラヒドロフリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、および

（ｂ）C_{3-6}シクロアルキル基

から選ばれる１または２個の置換基を有していてもよいカルバモイル基、

（４）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（５）カルボキシ基、

（６）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

（７）１ないし３個のハロゲン原子を有する１ないし３個のC_{6-14}アリール基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（８）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよい１ないし３個のC_{6-14}アリール基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、

（９）C_{3-6}シクロアルキル基、

（１０）１ないし３個のC_{1-6}アルコキシ基を有するフェニル基、および

（１１）（ａ）ハロゲン原子、（ｂ）ハロゲン原子およびC_{3-6}シクロアルキル基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、（ｃ）C_{1-6}アルコキシ基、（ｄ）ベンジルオキシ基、（ｅ）ヒドロキシ基、（ｆ）４－７員複素環基、および（ｇ）オキソ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよい４－７員複素環基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい

C_{4-7}シクロアルカン環、ベンゼン環、または４－７員複素環；

X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれ、

（１）X_1が－ＣＲａ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（３）X_1が－ＣＲａ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－ＣＲｃ＝；

（４）X_1が－ＣＲａ＝、X_2が－Ｎ＝、およびX_3が－ＣＲｃ＝；または

（５）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－ＣＲｃ＝；

ＲａおよびＲｂおよびＲｃがそれぞれ独立して

水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、またはC_{6-14}アリール基である前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0039] ［３Ｆ］　R^1が、

（Ｉ）（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ニトロ基、

（４）アミノ基、

（５）ヒドロキシ基、

（６）(i)ハロゲン原子、(ii)シアノ基、(iii)ヒドロキシ基、および(iv)C_{1-6}アルコキシ基から選ばれる１ないし５個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（７）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

（８）C_{2-6}アルケニル基、および

（９）C_{3-6}シクロアルキル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい

C_{3-8}シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、テトラヒドロピラニル基、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピリジル基、またはピラゾリル基；または

（II）（１）ヒドロキシ基、

（２）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（３）カルボキシ基、

（４）ピペリジルカルボニル基、

（５）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル基、

（６）１ないし３個のハロゲン原子で置換されたフェニル基、および

（７）ハロゲン原子およびC_{1-6}アルコキシーカルボニル基から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい

テトラヒドロフリル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピラゾリル基、テトラヒドロピラニル基、ピリジル基、または７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプチル基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されたC_{1-6}アルキル基；

環Ａが

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）１ないし３個のテトラヒドロフリル基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノ置換されていてもよいカルバモイル基、

（４）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（５）C_{3-6}シクロアルキル基、および

（６）(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子およびC_{3-6}シクロアルキル基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

および(iii)テトラヒドロピラニル基から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい

ピラゾリル基、ピペリジル基、ピリジル基、ピリダジニル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラゾロピリジル基、または４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロピリジル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい

ベンゼン環、C_{4-7}シクロアルカン環、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、またはピペリジン環；

X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれ、

（１）X_1が－ＣＲａ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（３）X_1が－ＣＲａ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－ＣＲｃ＝；

（４）X_1が－ＣＲａ＝、X_2が－Ｎ＝、およびX_3が－ＣＲｃ＝；または

（５）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－ＣＲｃ＝；

ＲａおよびＲｃがそれぞれ独立して

水素原子、ハロゲン原子、またはC_{2-6}アルケニル基である前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0040] ［４］ R^1が、

（Ｉ）（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ニトロ基、

（４）アミノ基、

（５）ヒドロキシ基、

（６）(i)ハロゲン原子、(ii)シアノ基、(iii)ヒドロキシ基、および(iv)C_{1-6}アルコキシ基から選ばれる１ないし５個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（７）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

（８）C_{2-6}アルケニル基、および

（９）C_{3-6}シクロアルキル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい

C_{3-8}シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、テトラヒドロピラニル基、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピリジル基、またはピラゾリル基；または

（II）（１）ヒドロキシ基、

（２）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（３）カルボキシ基、

（４）ピペリジルカルボニル基、

（５）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル基、

（６）１ないし３個のハロゲン原子で置換されたフェニル基、および

（７）ハロゲン原子およびC_{1-6}アルコキシーカルボニル基から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい

テトラヒドロフリル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピラゾリル基、テトラヒドロピラニル基、ピリジル基、または７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプチル基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されたC_{1-6}アルキル基；

環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）１ないし３個のテトラヒドロフリル基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノ置換されていてもよいカルバモイル基、

（４）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（５）C_{3-6}シクロアルキル基、および

（６）(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子およびC_{3-6}シクロアルキル基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

および(iii)テトラヒドロピラニル基から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい

ピラゾリル基、ピペリジル基、ピリジル基、ピリダジニル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラゾロピリジル基、または４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロピリジル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい

ベンゼン環、C_{4-7}シクロアルカン環、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、またはピペリジン環；

X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれる

（１）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；または

（３）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－ＣＨ＝；

前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0041] ［４Ａ］　X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝である、前記［４］記載の化合物またはその塩。

［４Ｂ］　X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝である、前記［４］記載の化合物またはその塩。

［４Ｃ］　X_1、X_2およびX_3がいずれも－ＣＨ＝である、前記［４］記載の化合物またはその塩。

[0042] ［５］　R^1が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ヒドロキシ基、

（４）(i)ハロゲン原子、(ii)シアノ基、(iii)ヒドロキシ基、および(iv)C_{1-6}アルコキシ基から選ばれる１ないし５個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（５）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、および

（６）C_{3-6}シクロアルキル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい

C_{3-8}シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、またはテトラヒドロピラニル基；

環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）カルバモイル基、

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基で置換されたピラゾリル基、および

（４）１または２個のC_{1-6}アルキル基で置換されたトリアゾリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されたベンゼン環またはピリジン環；

X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれる

（１）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；または

（３）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－ＣＨ＝；

前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0043] ［５Ａ］　X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝である、前記［５］記載の化合物またはその塩。

［５Ｂ］　X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝である、前記［５］記載の化合物またはその塩。

［５Ｃ］　X_1、X_2およびX_3がいずれも－ＣＨ＝である、前記［５］記載の化合物またはその塩。

[0044] ［６］　R^1が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（４）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、および

（５）C_{3-6}シクロアルキル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基；

環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）カルバモイル基、

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基で置換されたピラゾリル基、および

（４）１または２個のC_{1-6}アルキル基で置換されたトリアゾリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されたベンゼン環またはピリジン環；

X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれる

（１）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；または

（３）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－ＣＨ＝；

前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0045] ［６Ａ］　X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれる

（１）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；または

（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

前記［６］記載の化合物またはその塩。

［６Ｂ］　X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝である、前記［６］記載の化合物またはその塩。

［６Ｃ］　X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝である、前記［６］記載の化合物またはその塩。

［６Ｄ］　X_1、X_2およびX_3がいずれも－ＣＨ＝である、前記［６］記載の化合物またはその塩。

[0046] ［７］　R^1が、

（Ｉ）（１）１ないし３個のハロゲン原子で置換されたフェニル基、および

（２）テトラヒドロフリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されたＣ$_{1-6}$アルキル基、または

（II）（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ヒドロキシ基、および

（４）１ないし３個のハロゲン原子で置換されたＣ$_{1-6}$アルキル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換された

Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、またはテトラヒドロピラニル基；

環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）カルバモイル基、

（３）１ないし３個のＣ$_{1-6}$アルキル基で置換されたピラゾリル基、および

（４）１または２個のＣ$_{1-6}$アルキル基で置換されたトリアゾリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されたベンゼン環またはピリジン環；

Ｘ$_1$、Ｘ$_2$およびＸ$_3$が、以下の組み合わせから選ばれる

（１）Ｘ$_1$が－ＣＨ＝、Ｘ$_2$が－ＣＨ＝、およびＸ$_3$が－Ｎ＝；

（２）Ｘ$_1$が－Ｎ＝、Ｘ$_2$が－ＣＨ＝、およびＸ$_3$が－Ｎ＝；または

（３）Ｘ$_1$、Ｘ$_2$およびＸ$_3$がいずれも－ＣＨ＝；

前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0047] ［８］　Ｒ^{1}が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、および

（３）１ないし３個のハロゲン原子で置換されたＣ$_{1-6}$アルキル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換された

フェニル基またはピリジル基；

環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）カルバモイル基、

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基で置換されたピラゾリル基、および

（４）１または２個のC_{1-6}アルキル基で置換されたトリアゾリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されたベンゼン環またはピリジン環；

X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれる

（１）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；または

（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

前記［２］記載の化合物またはその塩。

［0048］［８Ａ］　R^1が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、および

（３）１ないし３個のハロゲン原子で置換されたC_{1-6}アルキル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換された

フェニル基またはピリジル基；

環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）カルバモイル基、

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基で置換されたピラゾリル基、および

（４）１または２個のC_{1-6}アルキル基で置換されたトリアゾリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されたベンゼン環；

X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれる

（１）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；または

（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

前記［２］記載の化合物またはその塩。

［0049］［８Ｂ］　X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝である、前記［８］記載の化合物またはその塩。

［８Ｃ］　X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝である、前記［

８］記載の化合物またはその塩。

[0050] ［８Ｄ］　Ｒ^{1}が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ヒドロキシ基、および

（４）Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基から

から選ばれる１ないし５個の置換基で置換されていてもよい１ないし３個のＣ$_{1-6}$アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい

フェニル基またはピリジル基；

環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）カルバモイル基、

（３）１ないし３個のＣ$_{1-6}$アルキル基で置換されたピラゾリル基、および

（４）１または２個のＣ$_{1-6}$アルキル基で置換されたトリアゾリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されたベンゼン環またはピリジン環；

Ｘ$_{1}$、Ｘ$_{2}$およびＸ$_{3}$が、以下の組み合わせから選ばれる

（１）Ｘ$_{1}$がＣＨ＝、Ｘ$_{2}$がＣＨ＝、およびＸ$_{3}$がＮ＝；

（２）Ｘ$_{1}$がＮ＝、Ｘ$_{2}$がＣＨ＝、およびＸ$_{3}$がＮ＝；または

（３）Ｘ$_{1}$、Ｘ$_{2}$およびＸ$_{3}$がいずれもＣＨ＝；

である

前記［２］記載の化合物またはその塩。

［８Ｅ］　Ｘ$_{1}$がＣＨ＝、Ｘ$_{2}$がＣＨ＝、およびＸ$_{3}$がＮ＝である、前記［８Ｄ］記載の化合物またはその塩。

［８Ｆ］　Ｘ$_{1}$がＮ＝、Ｘ$_{2}$がＣＨ＝、およびＸ$_{3}$がＮ＝である、前記［８Ｄ］記載の化合物またはその塩。

[0051] ［９］　2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン、またはその塩。

［１０］　3-フルオロ-2-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル、またはその塩。

［１１］　4-((2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-6-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン、またはその塩。

［１２］　4-((4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ベンズアミド、またはその塩。

[0052] ［１３］　前記［１］ないし［１２］のいずれか１つに記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

［１４］　コリン作動性ムスカリンＭ１受容体ポジティブアロステリックモジュレーターである前記［１３］記載の医薬。

［１５］　アルツハイマー病、統合失調症、痛みまたは睡眠障害の予防または治療剤である前記［１３］記載の医薬。

［１６］　アルツハイマー病、統合失調症、痛みまたは睡眠障害の予防または治療に使用するための、前記［１］ないし［１２］のいずれか１つに記載の化合物またはその塩。

［１７］　前記［１］ないし［１２］のいずれか１つに記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるコリン作動性ムスカリンＭ１受容体ポジティブアロステリックモジュレート方法。

［１８］　前記［１］ないし［１２］のいずれか１つに記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるアルツハイマー病、統合失調症、痛みまたは睡眠障害の予防または治療方法。

［１９］　アルツハイマー病、統合失調症、痛みまたは睡眠障害の予防または治療剤を製造するための、前記［１］ないし［１２］のいずれか１つに記

載の化合物またはその塩の使用。

発明の効果

[0053] 本発明の化合物は、コリン作動性ムスカリンＭ１受容体ポジティブアロステリックモジュレーター活性を有するため、例えば、アルツハイマー病、統合失調症、痛み、睡眠障害等の予防または治療薬として有用である。

[0054] （発明の詳細な説明）

以下に本発明について詳細に説明する。

[0055] 「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0056] 「C_{1-6}アルキル基」は、直鎖または分岐鎖状のC_{1-6}アルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、１，２－ジメチルプロピル、ヘキシル、２－メチルペンチル、３－メチルペンチル、１，２－ジメチルブチル、１，２，２－トリメチルプロピル等が挙げられる。

[0057] 「１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルキル基」は、１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）を有していてもよい直鎖または分岐鎖状のC_{1-6}アルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１，１－ジフルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、クロロメチル、２－クロロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、ブロモメチル、２－ブロモエチル等が挙げられる。

[0058] 「C_{2-6}アルケニル基」は、直鎖または分岐鎖状のC_{2-6}アルケニル基を意味し、例えば、ビニル、アリル、１－プロペニル、２－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル等が挙げられる。

[0059] 「C_{1-6}アルコキシ基」は、直鎖または分岐鎖状のC_{1-6}アルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキ

シ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ｔｅｒｔ－ペンチルオキシ、１，２－ジメチルプロピルオキシ、ヘキシルオキシ、２－メチルペンチルオキシ、３－メチルペンチルオキシ、１，２－ジメチルブチルオキシ、１，２，２－トリメチルプロピルオキシ等が挙げられる。

[0060] 「１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基」は、１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）を有していてもよい直鎖または分岐鎖状のC_{1-6}アルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、１，１－ジフルオロエトキシ、２，２－ジフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシ、クロロメトキシ、２－クロロエトキシ、２，２，２－トリクロロエトキシ、ブロモメトキシ、２－ブロモエトキシ等が挙げられる。

[0061] 「C_{3-6}シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

[0062] 「C_{3-6}シクロアルコキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシが挙げられる。

[0063] 「C_{6-14}アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチル（例、１－ナフチル、２－ナフチル）、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。好ましくは、フェニル、ナフチル等のC_{6-10}アリール基であり、より好ましくはフェニルである。

[0064] 「４－７員環」としては、例えば、ベンゼン環、C_{4-7}シクロアルカン環、C_{4-7}シクロアルケン環、４－７員複素環等が挙げられる。

[0065] 「C_{4-7}シクロアルカン環」としては、例えば、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環が挙げられる。

[0066] 「C_{4-7}シクロアルケン環」としては、例えば、シクロブテン環、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、シクロヘプテン環が挙げられる。

[0067] 「４－７員複素環」としては、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個（好ましくは１ないし３個、より好ましくは１または２個）のヘテロ原子を含有する４－７員（好ましくは５または６員）複素環が挙げられる。例えば、

チオフェン環、フラン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、１，２，４－オキサジアゾール環、１，３，４－オキサジアゾール環、１，２，４－チアジアゾール環、１，３，４－チアジアゾール環、１，２，３－トリアゾール環、１，２，４－トリアゾール環、テトラゾール環、フラザン環、ピラン環等の５または６員芳香族複素環；

アゼチジン環、オキセタン環、ピロリジン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロチオフェン環、ピペリジン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、アゼパン環、ジアゼパン環（例、１，４－ジアゼパン環）、オキサゼパン環（例、１，４－オキサゼパン環）、オキサゾリジン環、イソオキサゾリジン環、チアゾリジン環、イソチアゾリジン環、イミダゾリジン環、ピラゾリジン環、オキサジアゾリジン環（例、１，２，４－オキサジアゾリジン環、１，３，４－オキサジアゾリジン環）、チアジアゾリジン環（例、１，２，４－チアジアゾリジン環、１，３，４－チアジアゾリジン環）、ピロリン環、オキサゾリン環、イソオキサゾリン環、チアゾリン環、イソチアゾリン環、イミダゾリン環、ピラゾリン環、オキサジアゾリン環（例、１，２，４－オキサジアゾリン環、１，３，４－オキサジアゾリン環）、チアジアゾリン環（例、１，２，４－チアジアゾリン環、１，３，４－チアジアゾリン環）、テトラヒドロピリジン環（例、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン環）等の４－７員非芳香族複素環等が挙げられる。

[0068] 「環状基」としては、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{3-8}シクロアルケニル基、C_{6-14}アリール基、テトラヒドロナフチル基、複素環基等が挙げられる。

[0069] 「C_{3-8}シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

[0070] 「C_{3-8}シクロアルケニル基」としては、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、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルが挙げられる。

[0071] 「複素環基」としては、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を１ないし４個（好ましくは１ないし３個、より好ましくは１または２個）含有する４ないし１４員（好ましくは４ないし１０員、より好ましくは４ないし７員、更に好ましくは５または６員）の（単環式、２環式または３環式、好ましくは単環式または２環式）複素環基が挙げられる。例えば、

チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラザニル、ピラニル等の単環式芳香族複素環基；

ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、フェノキサチイニル、インドリル、イソインドリル、１Ｈ－インダゾリル、プリニル、４Ｈ－キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、β－カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、イミダゾピリジル（例、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル）等の縮合多環式（好ましくは２または３環式）芳香族複素環基；

アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオ

モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル（例、１，４－ジアゼパニル）、オキサゼパニル（例、１，４－オキサゼパニル）、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサジアゾリジニル（例、１，２，４－オキサジアゾリジニル、１，３，４－オキサジアゾリジニル）、チアジアゾリジニル（例、１，２，４－チアジアゾリジニル、１，３，４－チアジアゾリジニル）、ピロリニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、イソチアゾリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、オキサジアゾリニル（例、１，２，４－オキサジアゾリニル、１，３，４－オキサジアゾリニル）、チアジアゾリニル（例、１，２，４－チアジアゾリニル、１，３，４－チアジアゾリニル）、テトラヒドロピリジル（例、１，２，３，６－テトラヒドロピリジル）、テトラヒドロイミダゾピリジル（例、５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ「１，５－ａ］ピリジル）、ジヒドロイソインドリル（例、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドリル）、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル、テトラヒドロチオピラニル、ジヒドロクロメニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピリジル、ジヒドロベンゾフリル、７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプチル、１，４－ジオキサニル等の非芳香族複素環基等が挙げられる。

[0072] 「４－１０員複素環基」としては、前記「複素環基」のうち４－１０員のものが挙げられる。例えば、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピラゾリル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、ピリジル、５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ａ］ピリジル、モルホリニル、イミダゾリル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドリル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ピロリル、１，４－ジオキサニル、７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプチル、チアゾリル等が挙げられる。

[0073] 「４－７員複素環基」としては、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個（好ましくは１ないし３個、より好ましくは１または２個）のヘテロ原子を含有する４－７員（好ましくは５または６員）複素環

基が挙げられる。例えば、

チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、テトラゾリル、フラザニル、ピラニル等の５または６員芳香族複素環基；

アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル（例、１，４－ジアゼパニル）、オキサゼパニル（例、１，４－オキサゼパニル）、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサジアゾリジニル（例、１，２，４－オキサジアゾリジニル、１，３，４－オキサジアゾリジニル）、チアジアゾリジニル（例、１，２，４－チアジアゾリジニル、１，３，４－チアジアゾリジニル）、ピロリニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、イソチアゾリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、オキサジアゾリニル（例、１，２，４－オキサジアゾリニル、１，３，４－オキサジアゾリニル）、チアジアゾリニル（例、１，２，４－チアジアゾリニル、１，３，４－チアジアゾリニル）、テトラヒドロピリジル（例、１，２，３，６－テトラヒドロピリジル）等の４－７員非芳香族複素環基等が挙げられる。

[0074] 「C_{1-6}アルコキシーカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、ｓｅｃ－ブトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0075] 「C_{6-14}アリールーカルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル、ナフ

トイル（例、１－ナフトイル、２－ナフトイル）等が挙げられる。好ましくは、C_{6-10}アリール－カルボニル基であり、より好ましくはベンゾイルである。

[0076] 「複素環カルボニル基」としては、複素環部分が窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－７員複素環基である複素環カルボニル基、例えば、アゼチジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル等が挙げられる。

[0077] 「４－１０員複素環カルボニル基」としては、複素環部分が、前記「複素環基」のうち４－１０員複素環基である、複素環カルボニル基が挙げられる。例えば、アゼチジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル等が挙げられる。

[0078] 「C_{6-14}アリール－C_{1-6}アルコキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシ、２－フェニルエチルオキシ、１－フェニルエチルオキシ、３－フェニルプロピルオキシ等が挙げられる。好ましくは、C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルコキシ基であり、より好ましくはベンジルオキシである。

[0079] 「C_{6-14}アリールオキシ基」としては、例えば、フェノキシ、ナフチルオキシ（例、１－ナフチルオキシ、２－ナフチルオキシ）等が挙げられる。好ましくは、C_{6-10}アリールオキシ基であり、より好ましくはフェノキシである。

[0080] 環Ａは置換基を有していてもよい４－７員環を示す。

[0081] 環Ａで表される「置換基を有していてもよい４－７員環」の「４－７員環」としては、例えば、ベンゼン環、C_{4-7}シクロアルカン環（例、シクロヘキサン環）、４－７員複素環（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－７員複素環、例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピペリジン環）等が挙げられる。

[0082] 環Ａで表される「置換基を有していてもよい４－７員環」の「置換基」としては、例えば、以下の置換基群Ａから選ばれる１ないし３個の置換基が挙

げられる。

［置換基群Ａ］

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ニトロ基、

（４）アミノ基、

（５）ヒドロキシ基、

（６）（ａ）(i)ハロゲン原子、

(ii)１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

(iii)C_{3-6}シクロアルキル基、および

(iv)複素環基（例、テトラヒドロフリル）

から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、および

（ｂ）C_{3-6}シクロアルキル基

から選ばれる１または２個の置換基を有していてもよいカルバモイル基、

（７）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（８）カルボキシ基、

（９）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

（１０）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよい１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（１１）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよい１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、

（１２）C_{3-6}シクロアルキル基、

（１３）ハロゲン原子、シアノ基およびC_{1-6}アルコキシ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、および

（１４）（ａ）ハロゲン原子、（ｂ）ハロゲン原子およびC_{3-6}シクロアルキ

ル基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、（ｃ）C_{1-6}アルコキシ基、（ｄ）C_{6-14}アリール－C_{1-6}アルコキシ基（例、ベンジルオキシ）、（ｅ）ヒドロキシ基、（ｆ）４－７員複素環基（例、テトラヒドロピラニル）および（ｇ）オキソ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよい複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－１０員（好ましくは４－７員）複素環基、例えば、ピラゾリル、ピペリジル、ピリジル、ピリダジニル、トリアゾリル、イミダゾリル、フリル、ピロリジニル、チエニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラヒドロピリジル（例、１，２，３，６－テトラヒドロピリジル）、ピロリル、ピラゾロピリジル、テトラヒドロピラゾロピリジル）。

[0083] 環Ａは、好ましくは、

置換基を有していてもよいベンゼン環、

置換基を有していてもよいC_{4-7}シクロアルカン環（例、シクロヘキサン環）、または

置換基を有していてもよい４－７員複素環（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－７員複素環、例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピペリジン環）である。

[0084] 環Ａは、より好ましくは、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）（ａ）(i)ハロゲン原子、

(ii)１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

(iii)C_{3-6}シクロアルキル基、および

(iv)複素環基（例、テトラヒドロフリル）

から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、お

よび

（ｂ）C_{3-6}シクロアルキル基

から選ばれる１または２個の置換基を有していてもよいカルバモイル基、

（４）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（５）カルボキシ基、

（６）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

（７）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよい１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（８）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよい１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、

（９）C_{3-6}シクロアルキル基、

（１０）ハロゲン原子、シアノ基およびC_{1-6}アルコキシ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、および

（１１）（ａ）ハロゲン原子、（ｂ）ハロゲン原子およびC_{3-6}シクロアルキル基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、（ｃ）C_{1-6}アルコキシ基、（ｄ）C_{6-14}アリールーC_{1-6}アルコキシ基（例、ベンジルオキシ）、（ｅ）ヒドロキシ基、（ｆ）４－７員複素環基（例、テトラヒドロピラニル）および（ｇ）オキソ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよい複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－１０員（好ましくは４－７員）複素環基、例えば、ピラゾリル、ピペリジル、ピリジル、ピリダジニル、トリアゾリル、イミダゾリル、フリル、ピロリジニル、チエニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラヒドロピリジル（例、１，２，３，６ーテトラヒドロピリジル）、ピロリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾロピリジル、テトラヒドロピラゾロピリジル）

から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

ベンゼン環、

C_{4-7}シクロアルカン環（例、シクロヘキサン環）、または

４－７員複素環（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－７員複素環、例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピペリジン環）である。

[0085] 環Ａは、更に好ましくは、

（１）ハロゲン原子、

（２）カルバモイル基、

（３）C_{1-6}アルコキシ基、および

（４）C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{6-14}アリール－C_{1-6}アルコキシ基（例、ベンジルオキシ）、ヒドロキシ基、複素環基（例、テトラヒドロピラニル）およびオキソ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよい複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－７員複素環基、例えば、ピラゾリル、ピペリジル、ピリジル、ピリダジニル、トリアゾリル、イミダゾリル、フリル、ピロリジニル、チエニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラヒドロピリジル（例、１，２，３，６－テトラヒドロピリジル）、ピロリル）

から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

ベンゼン環、

C_{4-7}シクロアルカン環（例、シクロヘキサン環）、または

４－７員複素環（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－７員複素環、例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピペリジン環）である。

[0086] 環Ａは、更により好ましくは、

（１）ハロゲン原子、

（２）カルバモイル基、および

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基を有していてもよい５または６員芳香

族複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する５または６員芳香族複素環基、例えば、ピラゾリル、ピリジル）

から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

ベンゼン環、

C_{4-7}シクロアルカン環（例、シクロヘキサン環）、または

４－７員複素環（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－７員複素環、例えば、ピペリジン環）である。

[0087] 環Ａは、特に好ましくは、１ないし３個のC_{1-6}アルキル基を有していてもよい５または６員芳香族複素環基を有するベンゼン環である。該５または６員芳香族複素環基は、

好ましくは、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、トリアゾリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、チアゾリル、イソチアゾリルおよびピロリルから選ばれ、より好ましくは、ピラゾリルおよびピリジルから選ばれる。

[0088] Ｌは－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－または－SO_2－を示す。Ｌは、好ましくは、－Ｏ－または－ＳＯ－であり、より好ましくは、－Ｏ－である。

[0089] R^1は置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基（ただし、Ｌが－Ｏ－のとき、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基である場合を除く）、または置換基を有していてもよい環状基を示す。

[0090] R^1で表される「置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基」の「置換基」としては、例えば、以下の置換基群Ｂから選ばれる１ないし３個の置換基が挙げられる。

［置換基群Ｂ］

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ニトロ基、

（４）１または２個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、

（５）ヒドロキシ基、

（６）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（７）カルボキシ基、

（８）カルバモイル基、

（９）C_{6-14}アリールーカルボニル基（例、ベンゾイル）、

（１０）複素環カルボニル基（例、アゼチジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル）、

（１１）C_{1-6}アルコキシ基、

（１２）C_{6-14}アリールーC_{1-6}アルコキシ基（例、ベンジルオキシ）、

（１３）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（１４）C_{3-6}シクロアルキル基、

（１５）（ａ）ハロゲン原子、（ｂ）シアノ基、（ｃ）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、（ｄ）C_{1-6}アルコキシ基および（ｅ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、および

（１６）ハロゲン原子、シアノ基、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、C_{1-6}アルキル基、およびオキソ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよい複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－１０員複素環基、例えば、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピラゾリル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、ピリジル、テトラヒドロイミダゾピリジル（例、５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ａ］ピリジル）、モルホリニル、イミダゾリル、ジヒドロイソインドリル（例、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドリル）、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ピロリル、イミダゾピリジル（例、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル）、１，４－ジオキサニル、７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプチル、チアゾリル）。

[0091] R^1で表される「置換基を有していてもよい環状基」の「環状基」としては、C_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル）、C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、テトラヒドロナフチル基、複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－１０員（好ましくは４－７員）複素環基、例えば、ピリジル、ピラゾリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピリミジニル、ジヒドロクロメニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピリジル、ジヒドロベンゾフリル）等が挙げられる。

[0092] R^1で表される「置換基を有していてもよい環状基」の「置換基」としては、例えば、以下の置換基群Ｃから選ばれる１ないし５個（好ましくは１ないし３個）の置換基が挙げられる。

［置換基群Ｃ］

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ニトロ基、

（４）アミノ基、

（５）ヒドロキシ基、

（６）(i)ハロゲン原子、(ii)シアノ基、(iii)ヒドロキシ基、(iv)C_{1-6}アルコキシ基および(v)オキソ基から選ばれる１ないし５個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（７）カルバモイル基、

（８）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

（９）C_{2-6}アルケニル基、

（１０）C_{3-6}シクロアルキル基、および

（１１）オキソ基。

[0093] R^1は、好ましくは、

置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基（ただし、Ｌが－Ｏ－のとき、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基である場合を除く）、

置換基を有していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル）、

置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

置換基を有していてもよい複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－７員複素環基、例えば、ピリジル、ピラゾリル、テトラヒドロピラニル）である。

[0094] R^1は、より好ましくは、

（Ａ）（１）ハロゲン原子、

（２）ヒドロキシ基、

（３）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（４）カルボキシ基、

（５）カルバモイル基、

（６）C_{6-14}アリールーカルボニル基（例、ベンゾイル）、

（７）複素環カルボニル基（例、アゼチジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル）、

（８）C_{1-6}アルコキシ基、

（９）C_{6-14}アリールーC_{1-6}アルコキシ基（例、ベンジルオキシ）、

（１０）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（１１）C_{3-6}シクロアルキル基、

（１２）（ａ）ハロゲン原子、（ｂ）シアノ基、（ｃ）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルキル基および（ｄ）C_{6-14}アリール基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基、および

（１３）ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、C_{1-6}アルキル基およびオキソ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよい複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－１０員複素環基、例えば、テトラ

ヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピラゾリル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、ピリジル、テトラヒドロイミダゾピリジル（例、５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ａ］ピリジル）、モルホリニル、イミダゾリル、ジヒドロイソインドリル（例、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドリル）、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ピロリル、イミダゾピリジル（例、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル））

から選ばれる１ないし３個の置換基を有するC_{1-6}アルキル基、または

（Ｂ）（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ニトロ基、

（４）アミノ基、

（５）ヒドロキシ基、

（６）カルバモイル基、

（７）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、および

（８）C_{1-6}アルコキシ基

から選ばれる１ないし５個（好ましくは１ないし３個）の置換基をそれぞれ有していてもよい、

C_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル）、

C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、もしくは

複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－７員複素環基、例えば、ピリジル、ピラゾリル、テトラヒドロピラニル）である。

[0095] R^1の別の好ましい態様は、

（１）ハロゲン原子、

（２）ヒドロキシ基、

（３）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（４）カルボキシ基、

（５）カルバモイル基、

（６）C_{6-14}アリールーカルボニル基（例、ベンゾイル）、

（７）複素環カルボニル基（例、アゼチジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル）、

（８）C_{1-6}アルコキシ基、

（９）C_{6-14}アリールーC_{1-6}アルコキシ基（例、ベンジルオキシ）、

（１０）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（１１）C_{3-6}シクロアルキル基、

（１２）（ａ）ハロゲン原子、（ｂ）シアノ基、（ｃ）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルキル基および（ｄ）C_{6-14}アリール基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基、および

（１３）ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、C_{1-6}アルキル基およびオキソ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよい複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－１０員複素環基、例えば、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピラゾリル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、ピリジル、テトラヒドロイミダゾピリジル（例、５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ａ］ピリジル）、モルホリニル、イミダゾリル、ジヒドロイソインドリル（例、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドリル）、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ピロリル、イミダゾピリジル（例、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル））

から選ばれる１ないし３個の置換基を有するC_{1-6}アルキル基（ただし、Ｌが－Ｏ－のとき、ハロゲン原子で置換されたC_{1-6}アルキル基である場合を除く）である。

[0096] R^1の更に好ましい態様は、

（１）ヒドロキシ基、

（２）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（３）カルボキシ基、

（４）カルバモイル基、

（５）C_{6-14}アリールーカルボニル基（例、ベンゾイル）、

（６）複素環カルボニル基（例、アゼチジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル）、

（７）C_{1-6}アルコキシ基、

（８）C_{6-14}アリールーC_{1-6}アルコキシ基（例、ベンジルオキシ）、

（９）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（１０）C_{3-6}シクロアルキル基、

（１１）（ａ）ハロゲン原子、（ｂ）シアノ基、（ｃ）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルキル基および（ｄ）C_{6-14}アリール基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基、および

（１２）ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、C_{1-6}アルキル基およびオキソ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよい複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－１０員複素環基、例えば、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピラゾリル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、ピリジル、テトラヒドロイミダゾピリジル（例、５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ａ］ピリジル）、モルホリニル、イミダゾリル、ジヒドロイソインドリル（例、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドリル）、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ピロリル、イミダゾピリジル（例、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル））

から選ばれる１ないし３個の置換基を有するC_{1-6}アルキル基である。

[0097] R^1は、更により好ましくは、テトラヒドロフラン－２－イルメチルである。

[0098] R^1の別の好ましい態様は、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ニトロ基、

（４）アミノ基、

（５）ヒドロキシ基、

（６）カルバモイル基、

（７）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、および

（８）C_{1-6}アルコキシ基

から選ばれる１ないし５個（好ましくは１ないし３個）の置換基をそれぞれ有していてもよい、

C_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル）、

C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－７員複素環基、例えば、ピリジル、ピラゾリル、テトラヒドロピラニル）である。

[0099] R^1の別の好ましい態様は、ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル）である。

[0100] R^1は、更に好ましくは、２－ヒドロキシシクロヘキシルである。

[0101] R^1の別の好ましい態様は、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ニトロ基、

（４）アミノ基、

（５）カルバモイル基、

（６）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、お

よび

（７）C_{1-6}アルコキシ基

から選ばれる１ないし５個（好ましくは１ないし３個）の置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）である。

[0102] R^1は、更に好ましくは、ハロゲン原子およびシアノ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有するフェニル基である。R^1は、更により好ましくは、２－シアノ－６－フルオロフェニルである。

[0103] R^1の別の好ましい態様は、ハロゲン原子、シアノ基およびC_{1-6}アルキル基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよい複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－７員複素環基、例えば、ピリジル、ピラゾリル、テトラヒドロピラニル）である。

[0104] R^1の別の好ましい態様は、

（Ａ）（１）複素環カルボニル基（例、ピペリジルカルボニル）および

（２）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基を有していてもよい５または６員複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する５または６員複素環基、例えば、テトラヒドロフリル、ピペリジル、ピラゾリル）

から選ばれる１ないし３個の置換基を有するC_{1-6}アルキル基、または

（Ｂ）（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）アミノ基、および

（４）ヒドロキシ基

から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

C_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル）もしくはフェニル基である。

[0105] X_1は－ＣＲａ＝または－Ｎ＝を示し；

X_2は－ＣＲｂ＝または－Ｎ＝を示し；

X_3は－ＣＲｃ＝または－Ｎ＝を示し；

Ｒａ、ＲｂおよびＲｃはそれぞれ独立して

水素原子、

ハロゲン原子、

置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

置換基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、

置換基を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

置換基を有していてもよいC_{3-6}シクロアルキル基、

置換基を有していてもよいC_{3-6}シクロアルコキシ基または

置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基を示す。

[0106] 前記「置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基」、「置換基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基」、「置換基を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基」、「置換基を有していてもよいC_{3-6}シクロアルキル基」、「置換基を有していてもよいC_{3-6}シクロアルコキシ基」および「置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基」の「置換基」としては、置換基群Ａおよび置換基群Ｂから選ばれる１ないし３個の置換基が挙げられる。

[0107] X_1、X_2およびX_3の好ましい組み合わせとしては、以下の組み合わせが挙げられる。

（１）X_1が－ＣＲａ＝であり、X_2が－ＣＲｂ＝であり、X_3が－ＣＲｃ＝である；

（２）X_1が－Ｎ＝であり、X_2が－ＣＲｂ＝であり、X_3が－ＣＲｃ＝である；

（３）X_1が－ＣＲａ＝であり、X_2が－Ｎ＝であり、X_3が－ＣＲｃ＝である；または

（４）X_1が－ＣＲａ＝であり、X_2が－ＣＲｂ＝であり、X_3が－Ｎ＝である。

[0108] 好ましくは、Ｒａ、ＲｂおよびＲｃはそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基またはC_{6-14}アリール基で

ある。

[0109] より好ましくは、Ｒａが水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基またはC_{6-14}アリール基であり；

Ｒｂが水素原子またはハロゲン原子であり；

Ｒｃが水素原子またはハロゲン原子である。

[0110] 更に好ましくは、Ｒａ、ＲｂおよびＲｃがそれぞれ水素原子である。

[0111] R^1が２位にヒドロキシ基を有するC_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル）である場合、シクロアルキル基の１位と２位の相対配置が1,2-transである化合物が好ましい。

[0112] 化合物（Ｉ）の好ましい態様としては、以下の化合物が挙げられる。

［２ａ］ R^1が、

置換基を有していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、

置換基を有していてもよいフェニル基、

置換基を有するピリジル基、

置換基を有するテトラヒドロピラニル基、

置換基を有していてもよい６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピリジル基、

置換基を有するピラゾリル基、または

ハロゲン原子以外の置換基を有するC_{1-6}アルキル基

である前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0113] ［２ｂ］ R^1で表される「ハロゲン原子以外の置換基を有するC_{1-6}アルキル基」が、

（１）シアノ基、

（２）１または２個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、

（３）ヒドロキシ基、

（４）C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基、

（５）カルボキシ基、

（６）カルバモイル基、

（７）C_{6-14}アリールーカルボニル基（例、ベンゾイル基）、

（８）４－１０員複素環カルボニル基（例、アゼチジニルカルボニル基）、

（９）ピペリジルカルボニル基、

（１０）C_{1-6}アルコキシ基、

（１１）C_{6-14}アリールーC_{1-6}アルコキシ基（例、ベンジルオキシ基）、

（１２）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ基）、

（１３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル基、

（１４）（ａ）ハロゲン原子、（ｂ）シアノ基、（ｃ）１ないし３個のハロゲン原子を有するC_{1-6}アルキル基、（ｄ）C_{1-6}アルコキシ基、および（ｅ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル基）から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル基）、および

（１５）ハロゲン原子、シアノ基、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、C_{1-6}アルキル基、およびオキソ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよい４－１０員複素環基（例、テトラヒドロフリル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピラゾリル基、テトラヒドロピラニル基、オキセタニル基、ピリジル基、５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ａ］ピリジル基、モルホリニル基、イミダゾリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドリル基、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル基、ピロリル基、１，４－ジオキサニル基、７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプチル基、またはチアゾリル基）

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されたC_{1-6}アルキル基である前記［２］記載の化合物またはその塩。

［0114］［２ｃ］　R^1で表される「ハロゲン原子以外の置換基を有するC_{1-6}アルキル基」が、

（１）ヒドロキシ基、

（２）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（３）カルボキシ基、

（４）ピペリジルカルボニル基、

（５）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル基、

（６）１ないし３個のハロゲン原子で置換されたフェニル基、および

（７）ハロゲン原子およびC_{1-6}アルコキシーカルボニル基から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい

テトラヒドロフリル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピラゾリル基、テトラヒドロピラニル基、ピリジル基、または７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプチル基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されたC_{1-6}アルキル基である前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0115] ［２ｄ］　R^1で表される「ハロゲン原子以外の置換基を有するC_{1-6}アルキル基」が、

（１）１ないし３個のハロゲン原子で置換されたフェニル基、および

（２）テトラヒドロフリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されたC_{1-6}アルキル基である前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0116] ［２ｅ］　R^1で表される「ハロゲン原子以外の置換基を有するC_{1-6}アルキル基」が、

１個のテトラヒドロフリル基で置換されたC_{1-6}アルキル基である前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0117] ［２ｆ］　R^1で表される「置換基を有していてもよい環状基」が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ニトロ基、

（４）アミノ基、

（５）ヒドロキシ基、

（６）(i)ハロゲン原子、(ii)シアノ基、(iii)ヒドロキシ基、(iv)C_{1-6}アル

コキシ基、および(v)オキソ基から選ばれる１ないし５個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（７）カルバモイル基、

（８）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

（９）C_{2-6}アルケニル基、

（１０）C_{3-6}シクロアルキル基、および

（１１）オキソ基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、C_{6-14}アリール基、または４－１０員複素環基である前記［２］記載の化合物またはその塩。

［0118］［２ｇ］　R^1で表される「置換基を有していてもよい環状基」が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ニトロ基、

（４）アミノ基、

（５）ヒドロキシ基、

（６）(i)ハロゲン原子、(ii)シアノ基、(iii)ヒドロキシ基、(iv)C_{1-6}アルコキシ基、および(v)オキソ基から選ばれる１ないし５個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（７）カルバモイル基、

（８）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

（９）C_{2-6}アルケニル基、

（１０）C_{3-6}シクロアルキル基、および

（１１）オキソ基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロナフチル基、ジヒドロクロメニル基、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピリジル

基、ジヒドロベンゾフリル基、またはピラゾリル基

である前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0119] ［２ｈ］　Ｒ[1]で表される「置換基を有していてもよい環状基」が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ニトロ基、

（４）アミノ基、

（５）ヒドロキシ基、

（６）(i)ハロゲン原子、(ii)シアノ基、(iii)ヒドロキシ基、および(iv)C_{1-6}アルコキシ基から選ばれる１ないし５個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（７）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

（８）C_{2-6}アルケニル基、および

（９）C_{3-6}シクロアルキル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい

C_{3-8}シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、テトラヒドロピラニル基、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピリジル基、またはピラゾリル基

である前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0120] ［２ｉ］　Ｒ[1]で表される「置換基を有していてもよい環状基」が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ヒドロキシ基、および

（４）１ないし３個のハロゲン原子で置換されたC_{1-6}アルキル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換された

C_{3-8}シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、またはテトラヒドロピラニル基

である前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0121] ［２ｊ］　Ｒ[1]が、

（Ｉ）（１）１ないし３個のハロゲン原子で置換されたフェニル基、および

（２）テトラヒドロフリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されたＣ$_{1-6}$アルキル基、または

（II）（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ヒドロキシ基、および

（４）１ないし３個のハロゲン原子で置換されたＣ$_{1-6}$アルキル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい

Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、またはテトラヒドロピラニル基

である前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0122] ［２ｋ］　環Ａが、

置換基を有していてもよいベンゼン環、

Ｃ$_{4-7}$シクロアルカン環、

置換基を有するピリジン環、

置換基を有していてもよいチオフェン環、

フラン環、または

置換基を有していてもよいピペリジン環である前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0123] ［２Ｉ］　環Ａの「置換基」が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）（ａ）(i)ハロゲン原子、

(ii)１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいフェニル基、

(iii)Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル基、および

(iv)テトラヒドロフリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、お

よび

（ｂ）C_{3-6}シクロアルキル基

から選ばれる１または２個の置換基を有していてもよいカルバモイル基、

（４）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（５）カルボキシ基、

（６）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

（７）１ないし３個のハロゲン原子を有する１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル基）を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（８）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよい１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル基）を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、

（９）C_{3-6}シクロアルキル基、

（１０）１ないし３個のC_{1-6}アルコキシ基を有するフェニル基、および

（１１）（ａ）ハロゲン原子、（ｂ）ハロゲン原子およびC_{3-6}シクロアルキル基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、（ｃ）C_{1-6}アルコキシ基、（ｄ）ベンジルオキシ基、（ｅ）ヒドロキシ基、（ｆ）４－７員複素環基（例、テトラヒドロピラニル基）、および（ｇ）オキソ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよい４－７員複素環基（例、ピラゾリル基、ピペリジル基、ピリジル基、ピリダジニル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、フリル基、ピロリジニル基、チエニル基、イソオキサゾリル基、ピリミジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、１，２，３，６ーテトラヒドロピリジル基、ピロリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロピリジル基、またはテトラヒドロピラゾロピリジル基）

から選ばれる前記［２］記載の化合物またはその塩。

［0124］［２ｍ］　環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）（ａ）(i)ハロゲン原子、

(ii)１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいフェニル基、

(iii)C_{3-6}シクロアルキル基、および

(iv)テトラヒドロフリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、および

（ｂ）C_{3-6}シクロアルキル基

から選ばれる１または２個の置換基を有していてもよいカルバモイル基、

（４）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（５）カルボキシ基、

（６）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

（７）１ないし３個のハロゲン原子を有する１ないし３個のフェニル基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（８）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよい１ないし３個のフェニル基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、

（９）C_{3-6}シクロアルキル基、

（１０）１ないし３個のC_{1-6}アルコキシ基を有するフェニル基、および

（１１）（ａ）ハロゲン原子、（ｂ)ハロゲン原子およびC_{3-6}シクロアルキル基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、（ｃ）C_{1-6}アルコキシ基、（ｄ）ベンジルオキシ基、（ｅ）ヒドロキシ基、（ｆ）テトラヒドロピラニル基、および（ｇ）オキソ基から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい

ピラゾリル基、ピペリジル基、ピリジル基、ピリダジニル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、フリル基、ピロリジニル基、チエニル基、イソオキサゾリル基、ピリミジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、１，２，３，６ーテトラヒドロピリジル基、ピロリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロピリジル基、またはテトラヒドロピラゾロピリジル基から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい

ベンゼン環、C_{4-7}シクロアルカン環、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、またはピペリジン環

である前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0125] ［２ｎ］　環Ａの「置換基」が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）１ないし３個のテトラヒドロフリル基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノ置換されていてもよいカルバモイル基、

（４）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（５）C_{3-6}シクロアルキル基、および

（６）（ａ）ハロゲン原子、（ｂ）ハロゲン原子およびC_{3-6}シクロアルキル基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、および（ｃ）テトラヒドロピラニル基から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい

ピラゾリル基、ピペリジル基、ピリジル基、ピリダジニル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラゾロピリジル基、または４，５，６，７ーテトラヒドロピラゾロピリジル基

から選ばれる前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0126] ［２ｏ］　環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）１ないし３個のテトラヒドロフリル基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノ置換されていてもよいカルバモイル基、

（４）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（５）C_{3-6}シクロアルキル基、および

（６）（ａ）ハロゲン原子、（ｂ）ハロゲン原子およびC_{3-6}シクロアルキル基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、および（ｃ）テトラヒドロピラニル基から選ばれる１ないし３個の置換

基をそれぞれ有していてもよい

ピラゾリル基、ピペリジル基、ピリジル基、ピリダジニル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラゾロピリジル基、または４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロピリジル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい

ベンゼン環、

C_{4-7}シクロアルカン環、

ピリジン環、

チオフェン環、

フラン環、または

ピペリジン環

である前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0127] ［２ｐ］　環Ａの「置換基」が、

（１）ハロゲン原子、

（２）カルバモイル基、および

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基でそれぞれ置換されたピラゾリル基またはトリアゾリル基

から選ばれる前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0128] ［２ｑ］　環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）カルバモイル基、および

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基で置換されたピラゾリル基、および

（４）１または２個のC_{1-6}アルキル基で置換されたトリアゾリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されたベンゼン環またはピリジン環

である前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0129] ［２ｒ］　X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれ、

（１）X_1が－ＣＲａ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（３）X_1が－ＣＲａ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－ＣＲｃ＝；

（４）X_1が－ＣＲａ＝、X_2が－Ｎ＝、およびX_3が－ＣＲｃ＝；または

（５）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－ＣＲｃ＝；

Ｒａ、ＲｂおよびＲｃがそれぞれ独立して

水素原子、ハロゲン原子、またはC_{2-6}アルケニル基である

前記［２］記載の化合物またはその塩。

[0130] ［２ｓ］　R^1が、

（Ｉ）（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ニトロ基、

（４）アミノ基、

（５）ヒドロキシ基、

（６）(i)ハロゲン原子、(ii)シアノ基、(iii)ヒドロキシ基、(iv)C_{1-6}アルコキシ基、および(v)オキソ基から選ばれる１ないし５個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（７）カルバモイル基、

（８）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

（９）C_{2-6}アルケニル基、

（１０）C_{3-6}シクロアルキル基、

（１１）オキソ基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい

C_{3-8}シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロナフチル基、ジヒドロクロメニル基、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピリジル基、ジヒドロベンゾフリル基、またはピラゾリル基；または

（II）（１）シアノ基、

（２）１または２個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、

（３）ヒドロキシ基、

（４）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（５）カルボキシ基、

（６）カルバモイル基、

（７）ベンゾイル基、

（８）アゼチジニルカルボニル基、

（９）ピペリジルカルボニル基、

（１０）C_{1-6}アルコキシ基、

（１１）ベンジルオキシ基、

（１２）フェノキシ基、

（１３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル基、

（１４）（ａ）ハロゲン原子、（ｂ）シアノ基、（ｃ）１ないし３個のハロゲン原子を有するC_{1-6}アルキル基、（ｄ）C_{1-6}アルコキシ基、および（ｅ）フェニル基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいフェニル基、および

（１５）ハロゲン原子、シアノ基、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、C_{1-6}アルキル基およびオキソ基から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい

テトラヒドロフリル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピラゾリル基、テトラヒドロピラニル基、オキセタニル基、ピリジル基、５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ａ］ピリジル基、モルホリニル基、イミダゾリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドリル基、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル基、ピロリル基、１，４－ジオキサニル基、７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプチル基、またはチアゾリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されたC_{1-6}アルキル基；

環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）（ａ）(i)ハロゲン原子、

(ii)１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいフェニル基、

(iii)C_{3-6}シクロアルキル基、および

(iv)テトラヒドロフリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、および

（ｂ）C_{3-6}シクロアルキル基

から選ばれる１または２個の置換基を有していてもよいカルバモイル基、

（４）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（５）カルボキシ基、

（６）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

（７）１ないし３個のハロゲン原子を有する１ないし３個のフェニル基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（８）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよい１ないし３個のフェニル基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、

（９）C_{3-6}シクロアルキル基、

（１０）１ないし３個のC_{1-6}アルコキシ基を有するフェニル基、および

（１１）（ａ）ハロゲン原子、（ｂ）ハロゲン原子およびC_{3-6}シクロアルキル基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、（ｃ）C_{1-6}アルコキシ基、（ｄ）ベンジルオキシ基、（ｅ）ヒドロキシ基、（ｆ）テトラヒドロピラニル基、および（ｇ）オキソ基から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい

ピラゾリル基、ピペリジル基、ピリジル基、ピリダジニル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、フリル基、ピロリジニル基、チエニル基、イソオキサ

ゾリル基、ピリミジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、１，２，３，６－テトラヒドロピリジル基、ピロリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロピリジル基、またはテトラヒドロピラゾロピリジル基から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい

ベンゼン環、C_{4-7}シクロアルカン環、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、またはピペリジン環；

X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれ、

（１）X_1が－ＣＲａ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（３）X_1が－ＣＲａ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－ＣＲｃ＝；

（４）X_1が－ＣＲａ＝、X_2が－Ｎ＝、およびX_3が－ＣＲｃ＝；または

（５）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＲｂ＝、およびX_3が－ＣＲｃ＝；

ＲａおよびＲｂおよびＲｃがそれぞれ独立して

水素原子、ハロゲン原子、またはC_{2-6}アルケニル基

である前記［２］記載の化合物またはその塩。

［0131］ 化合物（Ｉ）として、次の化合物が好ましい。

［化合物Ｉ－Ａ］

環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）（ａ）(i)ハロゲン原子、

(ii)１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{6-14}アリール基、

(iii)C_{3-6}シクロアルキル基、および

(iv)複素環基（例、テトラヒドロフリル）

から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、および

（ｂ）C_{3-6}シクロアルキル基

から選ばれる１または２個の置換基を有していてもよいカルバモイル基、

（４）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（５）カルボキシ基、

（６）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

（７）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよい１ないし３個のC_{6-14}アリール基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（８）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよい１ないし３個のC_{6-14}アリール基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、

（９）C_{3-6}シクロアルキル基、

（１０）ハロゲン原子、シアノ基およびC_{1-6}アルコキシ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基、および

（１１）C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{6-14}アリールーC_{1-6}アルコキシ基（例、ベンジルオキシ）、ヒドロキシ基、複素環基（例、テトラヒドロピラニル）およびオキソ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよい複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－７員複素環基、例えば、ピラゾリル、ピペリジル、ピリジル、ピリダジニル、トリアゾリル、イミダゾリル、フリル、ピロリジニル、チエニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラヒドロピリジル（例、１，２，３，６ーテトラヒドロピリジル）、ピロリル）

から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

フェニル基、

C_{4-7}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、または

４－７員複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－７員複素環基、例えば、ピリジル、チエニル、フリル、ピペリジル）であり；

Ｌが－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－または－SO_2－であり；

R^1が、

（Ａ）（１）ハロゲン原子、

（２）ヒドロキシ基、

（３）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（４）カルボキシ基、

（５）カルバモイル基、

（６）C_{6-14}アリールーカルボニル基（例、ベンゾイル）、

（７）複素環カルボニル基（例、アゼチジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル）、

（８）C_{1-6}アルコキシ基、

（９）C_{6-14}アリールーC_{1-6}アルコキシ基（例、ベンジルオキシ）、

（１０）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（１１）C_{3-6}シクロアルキル基、

（１２）（ａ）ハロゲン原子、（ｂ）シアノ基、（ｃ）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルキル基および（ｄ）C_{6-14}アリール基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基、および

（１３）ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、C_{1-6}アルキル基およびオキソ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよい複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－１０員複素環基、例えば、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピラゾリル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、ピリジル、テトラヒドロイミダゾピリジル（例、５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ａ］ピリジル）、モルホリニル、イミダゾリル、ジヒドロイソインドリル（例、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドリル）、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ピロリル、イミダゾピリジル（例、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル））

から選ばれる１ないし３個の置換基を有するC_{1-6}アルキル基、または

（Ｂ）（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ニトロ基、

（４）アミノ基、

（５）ヒドロキシ基、

（６）カルバモイル基、

（７）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、および

（８）Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基

から選ばれる１ないし５個（好ましくは１ないし３個）の置換基をそれぞれ有していてもよい、

Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル）、

Ｃ$_{6-14}$アリール基（例、フェニル）、もしくは

複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－７員複素環基、例えば、ピリジル、ピラゾリル、テトラヒドロピラニル）であり；

Ｘ$_1$が－ＣＲａ＝または－Ｎ＝であり；

Ｘ$_2$が－ＣＲｂ＝または－Ｎ＝であり；

Ｘ$_3$が－ＣＲｃ＝または－Ｎ＝であり；

Ｒａが水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基またはＣ$_{6-14}$アリール基であり；

Ｒｂが水素原子またはハロゲン原子であり；

Ｒｃが水素原子またはハロゲン原子である、式（Ｉ）の化合物またはその塩。

[0132] ［化合物Ｉ－Ｂ］

環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）（ａ）(i)ハロゲン原子、

(ii)１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{6-14}アリール基、

(iii)C_{3-6}シクロアルキル基、および

(iv)複素環基（例、テトラヒドロフリル）

から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、および

（ｂ）C_{3-6}シクロアルキル基

から選ばれる１または２個の置換基を有していてもよいカルバモイル基、

（４）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（５）カルボキシ基、

（６）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

（７）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよい１ないし３個のC_{6-14}アリール基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（８）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよい１ないし３個のC_{6-14}アリール基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、

（９）C_{3-6}シクロアルキル基、

（１０）ハロゲン原子、シアノ基およびC_{1-6}アルコキシ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基、および

（１１）C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{6-14}アリールーC_{1-6}アルコキシ基（例、ベンジルオキシ）、ヒドロキシ基、複素環基（例、テトラヒドロピラニル）およびオキソ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよい複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－７員複素環基、例えば、ピラゾリル、ピペリジル、ピリジル、ピリダジニル、トリアゾリル、イミダゾリル、フリル、ピロリジニル、チエニル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラヒドロピリジル（例、１，２，

３，６－テトラヒドロピリジル）、ピロリル）

から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

フェニル基、

C_{4-7}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、または

４－７員複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－７員複素環基、例えば、ピリジル、チエニル、フリル、ピペリジル）であり；

Ｌが－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－または－SO_2－であり；

R^1が、

（Ａ）（１）ヒドロキシ基、

（２）C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基、

（３）カルボキシ基、

（４）カルバモイル基、

（５）C_{6-14}アリール－カルボニル基（例、ベンゾイル）、

（６）複素環カルボニル基（例、アゼチジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル）、

（７）C_{1-6}アルコキシ基、

（８）C_{6-14}アリール－C_{1-6}アルコキシ基（例、ベンジルオキシ）、

（９）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（１０）C_{3-6}シクロアルキル基、

（１１）（ａ）ハロゲン原子、（ｂ）シアノ基、（ｃ）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルキル基および（ｄ）C_{6-14}アリール基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基、および

（１２）ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基、C_{1-6}アルキル基およびオキソ基から選ばれる１ないし３個の置換基を有していてもよい複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる

１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－１０員複素環基、例えば、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピラゾリル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、ピリジル、テトラヒドロイミダゾピリジル（例、５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ａ］ピリジル）、モルホリニル、イミダゾリル、ジヒドロイソインドリル（例、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドリル）、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ピロリル、イミダゾピリジル（例、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル））

から選ばれる１ないし３個の置換基を有するC_{1-6}アルキル基、または

（Ｂ）（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ニトロ基、

（４）アミノ基、

（５）ヒドロキシ基、

（６）カルバモイル基、

（７）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、および

（８）C_{1-6}アルコキシ基

から選ばれる１ないし５個（好ましくは１ないし３個）の置換基をそれぞれ有していてもよい、

C_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル）、

C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、もしくは

複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－７員複素環基、例えば、ピリジル、ピラゾリル、テトラヒドロピラニル）であり；

X_1が－ＣＲａ＝または－Ｎ＝であり；

X_2が－ＣＲｂ＝または－Ｎ＝であり；

X_3が－ＣＲｃ＝または－Ｎ＝であり；

Ｒａが水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基またはＣ$_{6-14}$アリール基であり；

Ｒｂが水素原子またはハロゲン原子であり；

Ｒｃが水素原子またはハロゲン原子である、式（Ｉ）の化合物またはその塩。

[0133] ［化合物Ｉ－Ｃ］

環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）カルバモイル基、および

（３）１ないし３個のＣ$_{1-6}$アルキル基を有していてもよい５または６員芳香族複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する５または６員芳香族複素環基、例えば、ピラゾリル、ピリジル）から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

フェニル基、

Ｃ$_{4-7}$シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、または

４－７員複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する４－７員複素環基、例えば、ピペリジル）であり；

Ｌが－Ｏ－または－ＳＯ－であり；

Ｒ^{1}が、

（Ａ）（１）複素環カルボニル基（例、ピペリジルカルボニル）および

（２）Ｃ$_{1-6}$アルコキシーカルボニル基を有していてもよい５または６員複素環基（好ましくは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１ないし４個のヘテロ原子を含有する５または６員複素環基、例えば、テトラヒドロフリル、ピペリジル、ピラゾリル）

から選ばれる１ないし３個の置換基を有するＣ$_{1-6}$アルキル基、または

（Ｂ）（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）アミノ基、および

（４）ヒドロキシ基

から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

C_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル）もしくはフェニル基であり；

X_1が－ＣＨ＝であり、X_2が－ＣＨ＝であり、X_3が－ＣＨ＝であるか、

X_1が－Ｎ＝であり、X_2が－ＣＨ＝であり、X_3が－ＣＨ＝であるか、または

X_1が－ＣＨ＝であり、X_2が－ＣＨ＝であり、X_3が－Ｎ＝である、式（Ｉ）の化合物またはその塩。

[0134] 化合物（Ｉ）が塩である場合、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

[0135] 無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

[0136] 有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

[0137] 無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

[0138] 有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

[0139] 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

[0140] 酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

[0141] これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。薬学的に許容しうる好ましい塩としては、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。また、化合物内に酸性官能基を有する場合には、アルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

[0142] 化合物（Ｉ）は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物（Ｉ）に包含される。

化合物（Ｉ）は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性および安定性等）を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

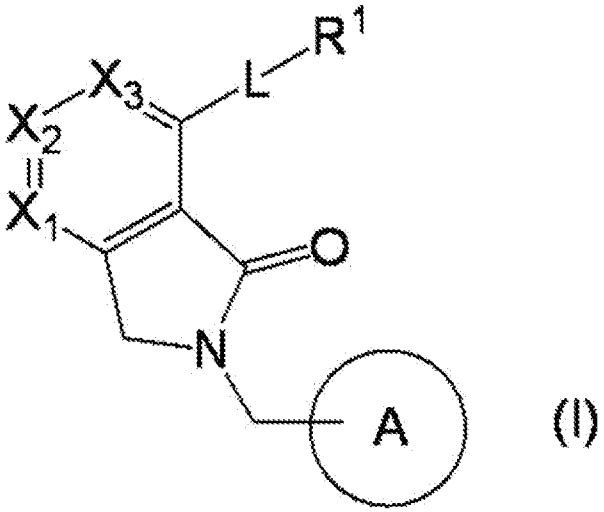
化合物（Ｉ）は溶媒和物（例えば、水和物）および無溶媒和物をその範囲内に包含する。また、化合物（Ｉ）は、同位元素（例、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{14}Ｃ、^{18}Ｆ、^{35}Ｓ、^{125}Ｉなど）などで標識または置換された化合物であってもよく、同位元素で標識または置換された化合物は、例えば、陽電子断層法（Ｐｏｓｉｔｒｏｎ　Ｅｍｉｓｓｉｏｎ　Ｔｏｍｏｇｒａｐｈｙ，ＰＥＴ）において使用するトレーサー（ＰＥＴトレーサー）として用いることができ、医療診断などの分野において有用である。

[0143] 本発明による化合物（Ｉ）が不斉中心を有する場合、エナンチオマーあるいはジアステレオマーなどの異性体が存在しうる。このような異性体および

それらの混合物はすべて本発明の範囲内に包含される。また、コンホメーションあるいは互変異性による異性体が生成する場合があるが、このような異性体あるいはその混合物も本発明の化合物（Ｉ）に含まれる。

[0144] 以下に、本発明化合物の製造法を説明する。

[0145] [化12]



(I)

[0146] 上記一般式(I)で示される化合物は、例えば、以下に示す方法またはこれに準ずる方法などによって製造することができる。以下、反応式の略図中の化合物に関する各記号は、特に断りのない限り前記と同意義を示す。なお、以下の合成法において、原料化合物は塩として用いてもよく、このような塩としては、化合物(I)の塩として例示したものが用いられる。

各反応で用いる原料化合物、試薬類および反応剤類は、市販されている場合は市販品をそのまま用いることもでき、自体公知の方法またはこれらに準じた方法、あるいは参考例および実施例に記載の方法に従って製造することもできる。

また、原料化合物および各工程で得られた化合物は反応液のままか未精製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0147] 特に明記している場合を除き、各反応で用いる試薬類および反応剤類の当量は、各反応の基質に対し、0.001当量～100当量である。例えば、実施例に

記載の試薬類および反応剤類の当量を用いることができる。

特に明記している場合を除き、各反応で用いる酸、塩基、酸化剤、還元剤、添加剤、金属触媒、触媒、配位子等の各々について、必要に応じて二種以上を組み合わせて使用することもできる。例えば、実施例に記載の組み合わせで使用することができる。

特に明記している場合を除き、各反応の反応時間は通常5分から100時間である。例えば、実施例に記載の反応時間で行うことができる。

特に明記している場合を除き、各反応の反応温度は-100から300℃である。例えば、実施例に記載の反応温度で行うことができる。

[0148] 特に明記している場合を除き、各反応は大気圧下または封管下で行うことができる。例えば、実施例に記載の条件下で行うことができる。

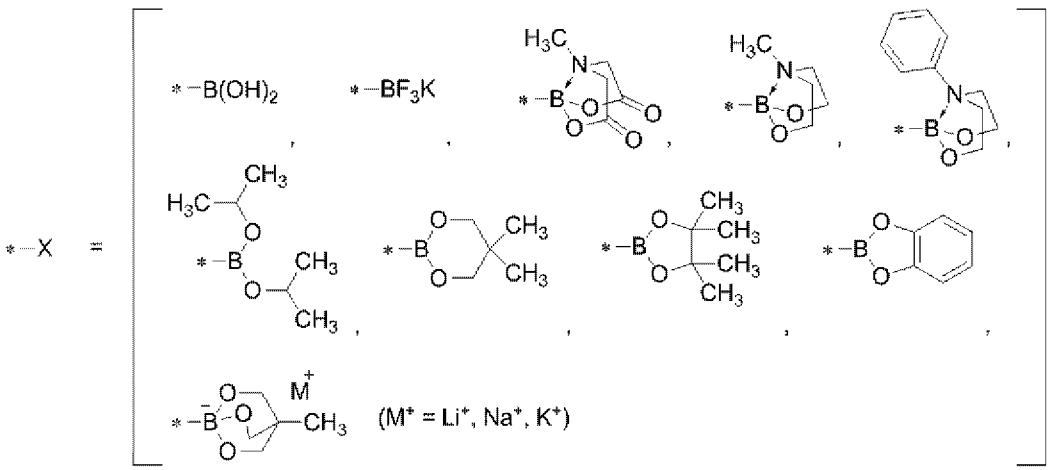
さらに、各反応は、必要に応じて、マイクロウェーブ照射装置（例えばBiotage社製 INITIATOR等）等を用いて、マイクロウェーブ照射下において実施することも可能である。

[0149] 以下の反応式において、ハロゲン化反応、アシル化反応、スルホニル化反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応、保護反応、脱保護反応、カップリング反応、付加反応、脱離反応、置換反応等を行う場合、これらの反応は、自体公知の方法に従って行われる。このような方法としては、例えば、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ（ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS)、第2版、アカデミックプレス社（Academic Press Inc.)、1989年刊、あるいは、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ: ア ガイド トゥー ファンクショナル プレパレーションズ(Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations)、第2版、ワイリー--VCH社(Wiley-VCH)、1999年刊、新実験化学講座（日本化学会編)、実験化学講座（日本化学会編）等に記載の方法等が挙げられる。

[0150] 以下で述べる各工程においてY^1-Y^4は「脱離基」を示す。脱離基としては、

例えば、アルカリ金属（例、リチウム、ナトリウム等）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ基等）、C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ基等）、置換されていてもよいアシルオキシ基（例、アセチルオキシ基、ベンゾイルオキシ基等）、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基［例、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、トリクロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ（トリフラート）基等］、置換されていてもよいC_{6-14}アリールスルホニルオキシ基［例として、C_{1-6}アルキル基（例、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等）、C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等）およびニトロ基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC_{6-14}アリールスルホニルオキシ基等が挙げられ、具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ基、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、ナフチルスルホニルオキシ基等］、C_{1-6}アルキルオキソニオ基（例、ジメチルオキソニオ基、ジエチルオキソニオ基等）、ジアゾ基、ジアゾニオ基、置換されていてもよいC_{6-14}アリールヨードニオ基（例、フェニルヨードニオ基）、ホウ素官能基（例、

［0151］［化13］



[0152] 等)、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルシリル基（例、トリメチルシリル基等)、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスタニル基（例、トリブチルスタニル基等)、置換されていてもよいC_{2-6}アルケニルスタニル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリールスタニル基、ハロゲン化マグネシウム、ハロゲン化亜鉛等の含金属置換基等が挙げられる。

[0153] また、Y^1-Y^4は脱離基に変換可能な置換基も含み、所望の工程で自体公知の反応によって脱離基へと変換できる。例えば、Y^1-Y^4がメチルチオ基である場合に、酸化反応によってメタンスルホニル基に変換する場合等が挙げられる。

[0154] 以下で述べる各工程においてP^1は「保護基」を示す。原料化合物が置換基としてヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルボニル基、または複素環基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

[0155] ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tertーブチル)、フェニル基、トリチル基、C_{7-10}アラルキル基(例、ベンジル)、ホルミル基、C_{1-6}アルキルーカルボニル基(例、アセチル、プロピオニル)、ベンゾイル基、C_{7-10}アラルキルーカルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、2ーテトラヒドロピラニル基、2ーテトラヒドロフラニル基、シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tertーブチルジメチルシリル、tertーブチルジエチルシリル)、C_{2-6}アルケニル基(例、1ーアリル)などが挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C_{1-6}アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル)、C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、ニトロ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0156] アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、C_{1-6}アルキルーカルボニル基(例、アセチル、プロピオニル)、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基(例、メ

トキシカルボニル、エトキシカルボニル、tertーブトキシカルボニル)、ベンゾイル基、C_{7-10}アラルキルーカルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、C_{7-14}アラルキルオキシーカルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル、9ーフルオレニルメトキシカルボニル)、トリチル基、フタロイル基、N,Nージメチルアミノメチレン基、シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tertーブチルジメチルシリル、tertーブチルジエチルシリル)、C_{2-6}アルケニル基(例、1ーアリル)などが挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、ニトロ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0157] カルボキシ基の保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tertーブチル)、C_{7-11}アラルキル基(例、ベンジル)、フェニル基、トリチル基、シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tertーブチルジメチルシリル、tertーブチルジエチルシリル、tertーブチルジフェニルシリル)、C_{2-6}アルケニル基(例、1ーアリル)などが挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、ニトロ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0158] カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3ージオキサン)、非環状アセタール(例、ジーC_{1-6}アルキルアセタール)などが挙げられる。

[0159] 複素環基の保護基としては、例えば、ホルミル基、C_{1-6}アルキルーカルボニル基(例、アセチル、プロピオニル)、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tertーブトキシカルボニル)、ベンゾイル基、C_{7-10}アラルキルーカルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、C_{7-14}アラルキルオキシーカルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル、9ーフルオレニルメトキシカルボニル)、トリチル基、N,Nージメチルアミノメチレン基

、シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tertーブチルジメチルシリル、tertーブチルジエチルシリル)、C_{2-6}アルケニル基(例、1ーアリル)、C_{1-6}アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tertーブチル)、フェニル基、C_{7-10}アラルキル基(例、ベンジル)、2ーテトラヒドロピラニル基、2ーテトラヒドロフラニル基、などが挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、ニトロ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0160] また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法などに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、水素雰囲気下におけるパラジウムー炭素、トリアルキルシリルハライド(例、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルブロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

[0161] 以下に述べる各工程は、無溶媒、あるいは適当な溶媒に溶解又は懸濁して行うことができ、反応が進行する限り特に限定されない。また、二種以上の溶媒を適宜の割合で混合して用いてもよい。本発明化合物の製造法において用いられる溶媒の例として記載されるもののうち、具体的には下記の溶媒が用いられる。

アルコール類：メタノール、エタノール、1ープロパノール、2ープロパノール、tertーブチルアルコール、2ーメトキシエタノール等

エーテル類：ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4ージオキサン、1,2ージメトキシエタン等

芳香族炭化水素類：ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン、(トリフルオロメチル)ベンゼン等

飽和炭化水素類：シクロヘキサン、nーヘキサン、ヘプタン、ペンタン、石油

テーテル等アミド類：N,Nージメチルホルムアミド、N,Nージメチルアセトアミド、Nーメチルピロリドン、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等

ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2ージクロロエタン等

ニトリル類：アセトニトリル、プロピオニトリル等

スルホキシド類：ジメチルスルホキシド等

芳香族有機塩基類：ピリジン、ルチジン等

酸無水物類：無水酢酸等

有機酸類：ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等

無機酸類：塩酸、硫酸等

エステル類：酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等

ケトン類：アセトン、メチルエチルケトン等

また、反応が進行する限り溶媒として水を適宜の割合で混合してもよい。

[0162] 本発明化合物の製造法において用いられる塩基又は脱酸剤の例として以下のようなものが挙げられるが、反応が進行する限り特に限定されない。

無機塩基類：水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、塩化カルシウム等

塩基性塩類：炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム等

有機塩基類：トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、4ージメチルアミノピリジン、N,Nージメチルアニリン、Nーメチルピペリジン、Nーメチルピロリジン、Nーメチルモルホリン、1,5ージアザビシクロ[4.3.0]ー5ーノネン、1,4ージアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8ージアザビシクロ[5.4.0]ー7ーウンデセン、イミダゾール等

金属アルコキシド類：ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリ

ウムtertーブトキシド等

アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウム、水素化カリウム等

金属アミド類：ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等

有機リチウム類：メチルリチウム、nーブチルリチウム、secーブチルリチウム、tertーブチルリチウム等

[0163] 本発明化合物の製造法において用いられる酸又は酸性触媒の例として以下のようなものが挙げられるが、反応が進行する限り特に限定されない。

無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸等

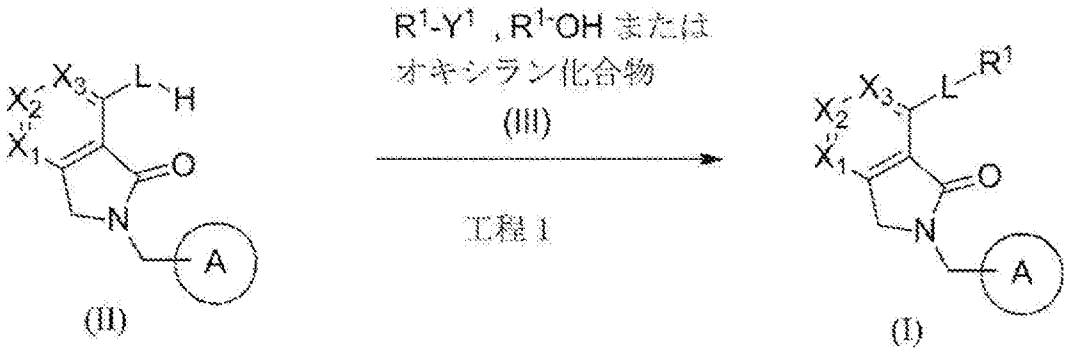
有機酸類：酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、pートルエンスルホン酸、10ーカンファースルホン酸等

ルイス酸類：三フッ化ホウ素エーテル錯体、塩化亜鉛、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、四塩化チタン、テトラ（イソプロポキシ）チタン、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄、ランタノイドトリフラート等

[0164] 以下の各方法で得られる上記一般式(I)で示される化合物の収率は用いる反応条件によって異なりうるが、これらの生成物から通常の分離・精製の手段(再結晶、カラムクロマトグラフィーなど)によって容易に化合物(I)を高純度で得ることが出来る。

[0165] 反応式(a)

[0166] [化14]



[0167] (式中、Y1は脱離基、OHはヒドロキシ基を表し、他の記号は前記と同意義であ

る。）

反応式(a)は、化合物(II)と(III)から化合物(I)を製造する方法を示したものである。

上記反応(a)で示される原料化合物(II)および(III)は市販の試薬あるいは自体公知の方法、参考例に示した方法またはそれに準じた方法によって製造することができる。

反応式(a)中、化合物(III)が脱離基Y^1を有するR^1-Y^1で表される場合、本反応は、必要に応じて塩基、添加剤、金属触媒の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。化合物(III)の使用量は、化合物(II)に対し、通常は約1～約20モル当量、好ましくは約1～約10モル当量である。

かかる「塩基」としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物(III)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

[0168] 反応式(a)は、必要に応じて添加剤および金属触媒の共存下で行ってもよい。

かかる「添加剤」としては、例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、塩化リチウムなどの無機塩、ヨウ化テトラブチルアンモニウムなどのアンモニウム塩、モレキュラーシーブ3A、モレキュラーシーブ4A等のモレキュラーシーブ類が挙げられる。

かかる「添加剤」の使用量は、化合物(II)に対し重量比で、約0.1ないし約500倍、好ましくは約0.1ないし約30倍である。

かかる「金属触媒」としては、例えば、ニッケル、パラジウム、銅等の金属、これらの金属塩、またはこれらと配位子からなる金属錯体等が挙げられ

、それらの試薬としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン付加体、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル)]パラジウム(II)、クロロ-(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)-メチル-tert-ブチルエーテル付加物、クロロ[2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル][2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)-メチル-tert-ブチルエーテル付加物、クロロ[2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル][2-(2-アミノエチル)フェニル)]パラジウム(II)、trans-ジクロロビス(トリ-o-トリルホスフィン)パラジウム(II)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、ニッケル(II)アセチルアセトナート、塩化ニッケル1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン錯体、ヨウ化銅、臭化銅、塩化銅、酢酸銅、酸化銅等が挙げられる。

該「金属触媒」の使用量は、化合物(II)に対して、通常約0.0001ないし約1000重量%、好ましくは約0.01ないし約200重量%である。また、これら金属触媒を用いる場合、反応を円滑に進行させるために、窒素、アルゴンあるいは酸素雰囲気下で反応を行ってもよい。

[0169] さらに、配位子を反応系中に加えてもよく、これらの配位子としては、例えば、ホスフィン配位子［例、トリフェニルホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル、2-ジ-tert-ブチ

ルホスフィノ-3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン等]、アミン配位子（N,N'-ジメチルエチレンジアミン、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン、trans-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン、1,10-フェナントロリン、4,7-ジメトキシ-1,10-フェナントロリン、3,4,7,8-テトラメチル-1,10-フェナントロリン等)、ジケトン配位子（2-アセチルシクロヘキサノン、2-イソブチリルヘキサノン、2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン等)、サリチルアルドキシム、プロリン等が挙げられる。

該「配位子」の使用量は、化合物(II)に対して、通常約0.0001ないし約1000重量%、好ましくは約0.01ないし約200重量%である。

[0170] 本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-メチル-2-プロパノール、2-メチル-2-ブタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン、(トリフルオロメチル)ベンゼンなどの芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド

等のスルホキシド類、ピリジン、ルチジン、キノリン等の含窒素芳香族炭化水素類および水等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応温度は、通常、約－50～約150℃、好ましくは約－10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

[0171] 反応式(a)中、化合物(III)がR^1-OHで表される場合、本反応は、自体公知の方法、例えば、シンセシス(Synthesis), 1頁 (1981年)等に記載の方法、あるいはそれに準じた方法により行われる。すなわち、本反応は、通常、有機リン化合物およびアゾ試薬の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

化合物(III)に相当するR^1-OHの使用量は、化合物(II)に対し、通常は約1～約10モル当量、好ましくは約1～約5モル当量である。

かかる「有機リン化合物」としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ(n-ブチル)ホスフィンなどが挙げられる。

かかる「アゾ試薬」としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル(ジエチルアゾジカルボキシラート)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(ジイソプロピルアゾジカルボキシラート)、アゾジカルボニルジピペラジン(ジアゼン-1,2-ジイルビス(ピペリジン-1-イルメタノン))などが挙げられる。

有機リン化合物およびアゾ試薬の使用量は、化合物(III)に対し、好ましくは、約1～約5モル当量である。

本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン、(トリフルオロメチル)ベンゼンなどの芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン等のアミド類、ジクロロメタン、

クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ピリジン、ルチジン、キノリン等の含窒素芳香族炭化水素類および水等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応温度は、通常、約－50～約150℃、好ましくは約－10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

[0172] 反応式(a)中、化合物(III)がオキシラン化合物（オキシラン構造を有する化合物）の場合、本反応は、塩基、酸あるいは添加剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。オキシラン化合物の使用量は、化合物(II)に対し、通常は約1～約20モル当量、あるいは溶媒として用いてもよい。

かかる「塩基」としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類などが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物(III)に対し、触媒量～約10モル当量、好ましくは約1～約5モル当量である。

かかる「酸」としては、例えば、塩酸、硫酸などの無機酸類、酢酸、トリフルオロ酢酸、pートルエンスルホン酸などの有機酸類、三フッ化ホウ素エーテル錯体、塩化亜鉛、ヨウ化亜鉛などのルイス酸類などが挙げられる。

これらの酸の使用量は、化合物(III)に対し、約0.05～約10モル当量である。

かかる「添加剤」としては、例えば、過塩素酸リチウム、フッ化セシウムなどの無機塩類、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、過塩素酸テトラブチルアンモニウムなどのアンモニウム塩などが挙げられる。これらは酸および塩基とともに用いてもよい。

これらの添加剤の使用量は、化合物(III)に対し、約0.05～約10モル当量である。

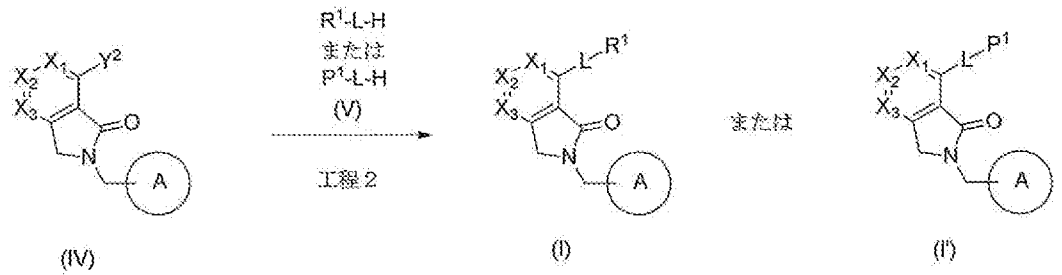
本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン、(トリフルオロメチル)ベンゼンなどの芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ピリジン、ルチジン、キノリン等の含窒素芳香族炭化水素類またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応温度は、通常、約－50～約150℃、好ましくは約－10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約72時間である。

[0173] 反応式(b)

[化15]



[0174] (式中、Y^2は脱離基、P^1は保護基、Hは水素原子を表し、他の記号は前記と同意義である。)

反応式(b)は、化合物(IV)と(V)から化合物(I)または(I')を製造する方法を示したものである。原料化合物(IV)および(V)は市販の試薬あるいは自体公知の方法、参考例に示した方法またはそれに準じた方法によって製造することができる。

式(I')中、保護基P^1は前述した方法あるいは自体公知の方法にて除去することにより容易に反応式(a)の化合物(II)へと導くことができる。

化合物(V)の使用量は、化合物(IV)1モルに対し、通常は約1～約10モル当量、好ましくは約1～約5モル当量である。

反応式(b)は、必要に応じて塩基、添加剤および金属触媒の共存下で行ってもよい。

かかる「塩基」としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、リン酸三カリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第三級アミン類、金属ナトリウム等のアルカリ金属類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

かかる「塩基」の使用量は、化合物(IV)1モルに対し、約0.1ないし約50モル当量、好ましくは約0.8ないし約30モル当量である。

かかる「添加剤」としては、例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなどの無機塩、ヨウ化テトラブチルアンモニウムなどのアンモニウム塩、モレキュラーシーブ3A、モレキュラーシーブ4A等のモレキュラーシーブ類が挙げられる。

これらの添加剤の使用量は、化合物(IV)に対し、約0.05ないし約10モル当量または重量比で、約0.1ないし約500倍、好ましくは約0.1ないし約30倍である。

かかる「金属触媒」としては、例えば、ニッケル、パラジウム、銅等の金

属、これらの金属塩、またはこれらと配位子からなる金属錯体等が挙げられ、それらの試薬としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン付加体、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル)]パラジウム(II)、クロロ-(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)-メチル-tert-ブチルエーテル付加物、クロロ[2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル][2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)-メチル-tert-ブチルエーテル付加物、クロロ[2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル][2-(2-アミノエチル)フェニル)]パラジウム(II)、trans-ジクロロビス(トリ-o-トリルホスフィン)パラジウム(II)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、ニッケル(II)アセチルアセトナート、塩化ニッケル1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン錯体、ヨウ化銅、臭化銅、塩化銅、酢酸銅、酸化銅等が挙げられる。

該「金属触媒」の使用量は、化合物(IV)に対して、通常約0.0001ないし約1000重量%、好ましくは約0.01ないし約200重量%である。また、これら金属触媒を用いる場合、反応を円滑に進行させるために、窒素、アルゴンあるいは酸素雰囲気下で反応を行ってもよい。

[0175] さらに、配位子を反応系中に加えてもよく、これらの配位子としては、例えば、ホスフィン配位子［例、トリフェニルホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-

ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン等]、アミン配位子（N,N'-ジメチルエチレンジアミン、trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン、trans-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン、1,10-フェナントロリン、4,7-ジメトキシ-1,10-フェナントロリン、3,4,7,8-テトラメチル-1,10-フェナントロリン等）、ジケトン配位子（2-アセチルシクロヘキサノン、2-イソブチリルヘキサノン、2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン等）、サリチルアルドキシム、プロリン等が挙げられる。

該「配位子」の使用量は、化合物(IV)に対して、通常約0.0001ないし約1000重量%、好ましくは約0.01ないし約200重量%である。

[0176] 本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-メチル-2-プロパノール、2-メチル-2-ブタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン、(トリフルオロメチル)ベンゼンなどの芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、

アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ピリジン、ルチジン、キノリン等の含窒素芳香族炭化水素類および水等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

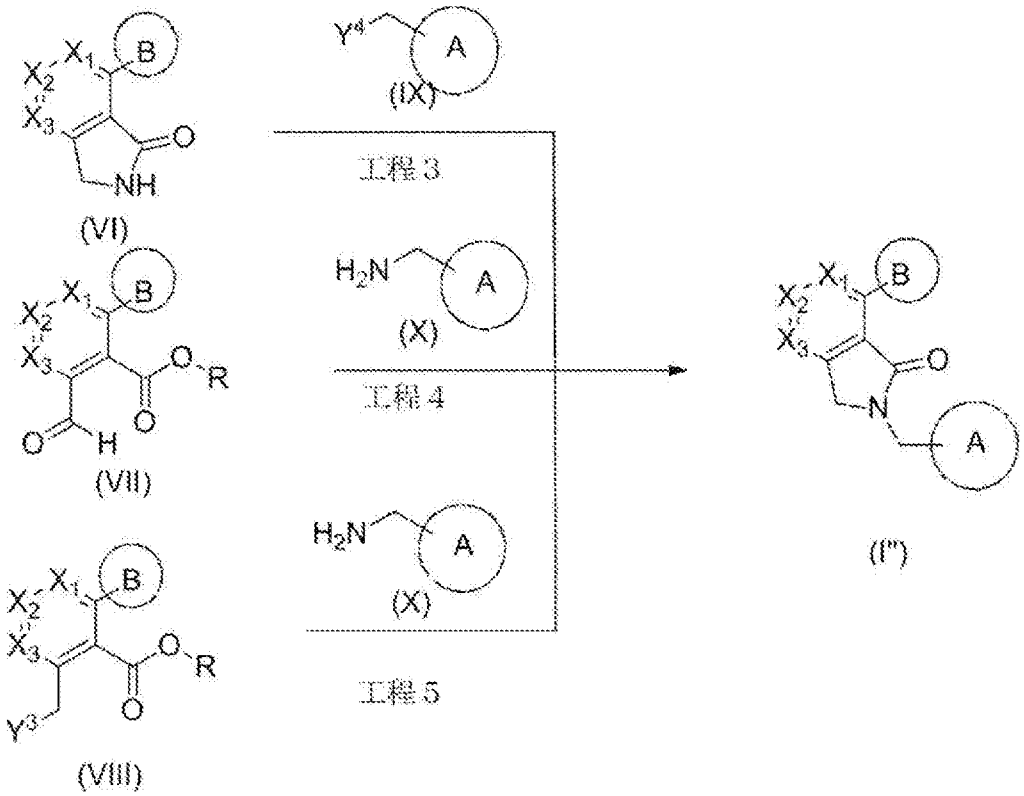
反応温度は約-100ないし約300℃、好ましくは約-78ないし約250℃である。

反応時間は通常約5分ないし約72時間、好ましくは約5分ないし約48時間である。

この反応は、必要に応じて、酸素、窒素またはアルゴン等の雰囲気下で行ってもよい。

[0177] 反応式(c)

[0178] [化16]



[0179] (式中、Y^3およびY^4は脱離基、BはL-R^1、L-P^1またはY^2を、NH_2はアミノ基を表し、他の記号は前記と同意義である。)

反応式(c)は、化合物(VI)、(VII)または(VIII)から化合物(I")を製造する方法を示したものである。式中、BがL-R^1の場合、化合物(I")は化合物(I)と同意義である。BがL-P^1の場合、化合物(I")は反応式(b)で示された化合物(I

’)と同意義であり、保護基P^1は前述した方法あるいは自体公知の方法にて除去することにより容易に反応式(a)の化合物(II)へと導くことができる。BがY^2の場合、化合物(I”)は反応式(b)で示された化合物(IV)と同意義であり、反応式(b)で示された工程2により化合物(I)へと導くことができる。

[0180] 反応式(c)中、工程3は原料化合物(VI)と(IX)から化合物(I”)を得る反応である。原料化合物(VI)および(IX)は市販の試薬あるいは自体公知の方法、参考例に示した方法またはそれに準じた方法によって製造することができる。

本反応は、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。化合物(IX)の使用量は、化合物(VI)に対し、通常は約1～約10モル当量、好ましくは約1～約5モル当量である。

かかる「塩基」としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物などが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物(VI)に対し、好ましくは約1ないし約5モル当量である。

工程3は、必要に応じて添加剤の共存下で行ってもよい。

かかる添加剤としては、例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなどの無機塩、ヨウ化テトラブチルアンモニウムなどのアンモニウム塩などが挙げられる。

これらの添加剤の使用量は、化合物(VI)に対し、約0.05～約10モル当量である。

本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシ

チレン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素

類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応温度は、通常、約－50～約150℃、好ましくは約－10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

[0181] 反応式(c)中、工程4は原料化合物(VII)と(X)から化合物(I”)を得る反応である。

原料化合物(VII)および(X)は市販の試薬あるいは自体公知の方法、参考例に示した方法またはそれに準じた方法によって製造することができる。

本工程は、還元剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。化合物(X)の使用量は、化合物(VII)に対し通常は約1～約10モル当量、好ましくは約1～約5モル当量である。

かかる還元剤としては、例えば、ナトリウムトリアセトキシヒドロボラート、ナトリウムシアノボロヒドリド、ナトリウムボロヒドリド、ピコリンボラン錯体などが挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物(VII)に対し通常は約1～約10モル当量、好ましくは約1～約5モル当量である。

本工程は、必要に応じて酸、添加剤の共存下で行ってもよい。

かかる「酸」としては、例えば、塩酸、硫酸などの無機酸類、酢酸、トリフルオロ酢酸、p－トルエンスルホン酸などの有機酸類、三フッ化ホウ素エーテル錯体、塩化亜鉛、ヨウ化亜鉛、四塩化チタン、テトラ（イソプロポキシ）チタンなどのルイス酸類などが挙げられる。

これらの酸の使用量は、化合物(VII)に対し、約0.05ないし約10モル当量または重量比で、約0.1ないし約500倍、好ましくは約0.1ないし約30倍である。

かかる「添加剤」としては、例えば、無水硫酸ナトリウム、無水硫酸マグネシウムなどの無機塩、モレキュラーシーブ3A、モレキュラーシーブ4A等のモレキュラーシーブ類が挙げられる。

これらの添加剤の使用量は、化合物(VII)に対し、約0.05ないし約10モル当量または重量比で、約0.1ないし約500倍、好ましくは約0.1ないし約30倍である。

本反応は段階的に行ってもよい。例えば、還元剤を加える前に、酸、添加剤の存在下約0.5～約20時間攪拌した後に還元剤を加えてもよく、また、還元剤を加える前に、酸、添加剤を除去あるいは溶媒を交換して反応を行ってもよい。

本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-メチル-2-プロパノール、2-メチル-2-ブタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン、(トリフルオロメチル)ベンゼンなどの芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、酢酸などの有機酸類またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応温度は、通常、約－50～約150℃、好ましくは約－10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

[0182] 反応式(c)中、工程5は原料化合物(VIII)と(X)から化合物(I”)を得る反応

である。原料化合物(VIII)および(X)は市販の試薬あるいは自体公知の方法、参考例に示した方法またはそれに準じた方法によって製造することができる。

本工程は、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。化合物(X)の使用量は、化合物(VIII)に対し、通常は約1～約10モル当量、好ましくは約1～約5モル当量である。

かかる塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物(VIII)に対し、好ましくは約1ないし約5モル当量である。

本工程は、必要に応じて添加剤の共存下で行ってもよい。

かかる添加剤としては、例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなどの無機塩、ヨウ化テトラブチルアンモニウムなどのアンモニウム塩などが挙げられる。これらは酸および塩基とともに用いてもよい。

これらの添加剤の使用量は、化合物(VIII)に対し、約0.05～約10モル当量である。

本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-メチル-2-プロパノール、2-メチル-2-ブタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン、(トリフルオロメチル

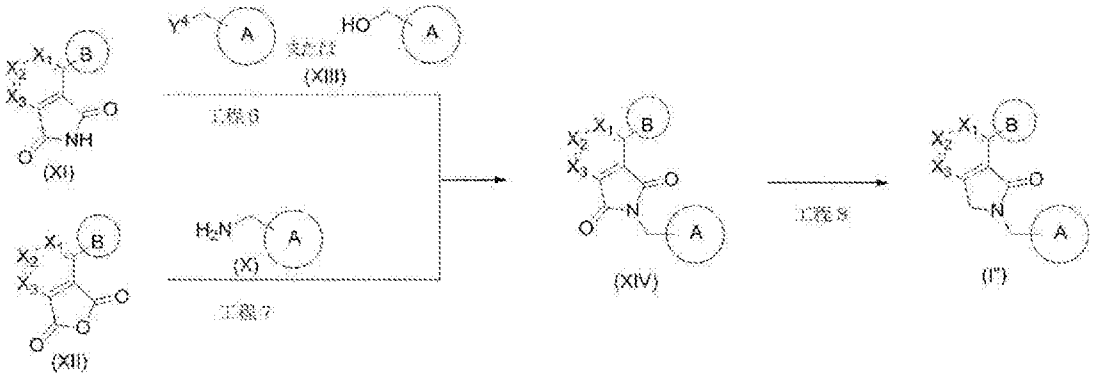
)ベンゼンなどの芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ピリジン、ルチジン、キノリン等の含窒素芳香族炭化水素類および水等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応温度は、通常、約－50～約150℃、好ましくは約－10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

[0183] 反応式(d)

[0184] [化17]



[0185] (式中、記号は前記と同意義である。)

反応式(d)は、化合物(XI)または(XII)から化合物(XIV)を経て化合物(I")を製造する方法を示したものである。式中、BがL-R^1の場合、化合物(I")は化合物(I)と同意義である。BがL-P^1の場合、化合物(I")は反応式(b)で示された化合物(I')と同意義であり、保護基P^1は前述した方法あるいは自体公知の方法にて除去することにより容易に反応式(a)の化合物(II)へと導くことができる。BY^2の場合、化合物(I")は反応式(b)で示された化合物(IV)と同意義であり、反応式(b)で示された工程2により化合物(I)へと導くことができる。

[0186] 反応式(d)中、工程6は原料化合物(XI)と(XIII)から化合物(XIV)を得る反応である。

原料化合物(XI)および(XIII)は市販の試薬あるいは自体公知の方法、参考

例に示した方法またはそれに準じた方法によって製造することができる。

反応式(d)中、化合物(XIII)が脱離基Y^4を有するY^4-CH_2-Aで表される場合、本反応は、必要に応じて塩基および添加剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。化合物(XIII)の使用量は、化合物(XI)に対し、通常は約1～約10モル当量、好ましくは約1～約5モル当量である。

かかる塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物(XI)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

かかる添加剤としては、例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなどの無機塩、ヨウ化テトラブチルアンモニウムなどのアンモニウム塩などが挙げられる。これらは塩基とともに用いてもよい。

これらの添加剤の使用量は、化合物(XI)に対し、約0.05～約10モル当量である。

[0187] 本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-メチル-2-プロパノール、2-メチル-2-ブタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン、(トリフルオロメチル)ベンゼンなどの芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン等のアミド類、ジクロロメタン、ク

ロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ピリジン、ルチジン、キノリン等の含窒素芳香族炭化水素類および水等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応温度は、通常、約－50～約150℃、好ましくは約－10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約48時間である。

[0188] 反応式(d)中、化合物(XIII)が$HO-CH_2-A$で表される場合、本反応は、自体公知の方法、例えば、シンセシス(Synthesis), 1頁 (1981年)等に記載の方法、あるいはそれに準じた方法により行われる。すなわち、本反応は、通常、有機リン化合物およびアゾ試薬の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

化合物(XIII)の使用量は、化合物(XI)に対し、通常は約1～約10モル当量、好ましくは約1～約5モル当量である。

かかる「有機リン化合物」としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ(n-ブチル)ホスフィンなどが挙げられる。

かかる「アゾ試薬」としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボニルジピペラジンなどが挙げられる。

有機リン化合物およびアゾ試薬の使用量は、化合物(XI)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン、(トリフルオロメチル)ベンゼンなどの芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメ

チルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ピリジン、ルチジン、キノリン等の含窒素芳香族炭化水素類および水等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応温度は、通常、約－50～約150℃、好ましくは約－10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約48時間である。

[0189] 反応式(d)中、工程7は原料化合物(XII)と(X)から化合物(XIV)を得る反応である。

原料化合物(XII)および(X)は市販の試薬あるいは自体公知の方法、参考例に示した方法またはそれに準じた方法によって製造することができる。

化合物(X)の使用量は、化合物(XII)に対し、通常は約1～約10モル当量である。

本反応は塩基または酸の存在下に反応を行ってもよい。

かかる「塩基」としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物(XII)に対し、触媒量～約10モル当量、好ましくは約1～約5モル当量である。

かかる「酸」としては、例えば、塩酸、硫酸などの無機酸類、酢酸、トリフルオロ酢酸、pートルエンスルホン酸などの有機酸類、三フッ化ホウ素エーテル錯体、塩化亜鉛、ヨウ化亜鉛などのルイス酸類などが挙げられる。

本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。

このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-メチル-2-プロパノール、2-メチル-2-ブタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン、(トリフルオロメチル)ベンゼンなどの芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ピリジン、ルチジン、キノリン等の含窒素芳香族炭化水素類および水等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

これらの酸の使用量は、化合物(XII)に対し、約0.05～約10モル当量である。

反応温度は、通常、約－50～約150℃、好ましくは約－10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約48時間である。

[0190] 反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N,N－ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約－50～約200℃、好ましくは約15～約150℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約40時間である。

[0191] 反応式(d)中、工程8は中間体化合物(XIV)から化合物(I”)を得る反応である。

本反応は、還元剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。還元剤の使用量は、化合物(XIV)に対し、通常は約1～約10モル当量、好ましくは約1～約5モル当量である。

かかる還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、亜鉛粉末、鉄粉末、トリエチルシランなどが挙げられる。あるいは水素雰囲気下、パラジウムやニッケル触媒を用いてもよい。本反応は段階的に行ってもよい。例えば、一旦カルボニル基をヒドロキシ基に還元したのち、ヒドロキシ基を除去する方法である。この場合、一段階目と二段階目で還元剤、溶媒、反応温度が異なってもよい。具体的には、還元剤として一段階目には水素化ホウ素ナトリウム、亜鉛粉末などが、二段階目にはパラジウム、トリエチルシランなどが用いられる。

[0192] 反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、エタノール、メタノールなどのアルコール類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2－ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N－ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約－50～約150℃、好ましくは約－10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

[0193] 化合物（Ｉ）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物（Ｉ）として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物（Ｉ）に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物（Ｉ）に包含される。

[0194] 光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って

光学分割することにより光学異性体を得る。

[0195] 光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

１）分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物（例えば、（＋）－マンデル酸、（－）－マンデル酸、（＋）－酒石酸、（－）－酒石酸、（＋）－１－フェネチルアミン、（－）－１－フェネチルアミン、シンコニン、（－）－シンコニジン、ブルシンなど）と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

[0196] ２）キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ＥＮＡＮＴＩＯ－ＯＶＭ（トーソー社製）あるいは、ダイセル社製　ＣＨＩＲＡＬシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。

[0197] ３）ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物（Ｉ）が分子内に水酸基または１，２級アミノ基を有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例えば、ＭＴＰＡ〔α－メトキシ－α－（トリフルオロメチル）フェニル酢酸〕、（－）－メントキシ酢酸等）などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物（Ｉ）がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すこと

により、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

[0198] 化合物（Ｉ）が遊離化合物として得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法によって、目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または目的とする他の塩に変換することができる。

[0199] 化合物（Ｉ）はプロドラッグとして用いてもよい。化合物（Ｉ）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素、胃酸等による反応により化合物（Ｉ）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（Ｉ）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（Ｉ）に変化する化合物をいう。

[0200] 化合物（Ｉ）のプロドラッグとしては、化合物（Ｉ）のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例、化合物（Ｉ）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、ｔ－ブチル化された化合物等）；化合物（Ｉ）のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例、化合物（Ｉ）のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物（Ｉ）のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（Ｉ）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）等が挙げられ

る。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（Ｉ）から製造することができる。

また、化合物（Ｉ）のプロドラッグは、医薬品の開発，第７巻（分子設計），１６３－１９８頁（広川書店）に記載されているような生理的条件で化合物（Ｉ）に変化するものであってもよい。

[0201] 化合物（Ｉ）は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても本発明の化合物（Ｉ）に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

[0202] 化合物（Ｉ）は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど）に対して、例えば、

（１）精神疾患［例、うつ病、大うつ病、双極性うつ病、気分変調障害、情動障害（季節性情動障害など）、再発性うつ病、産後うつ病、ストレス性障害、うつ症状、躁病、不安、全般性不安障害、不安症候群、パニック障害、恐怖症、社会性恐怖症、社会性不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス症候群、外傷後ストレス障害、トゥレット症候群、自閉症、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、適応障害、双極性障害、神経症、統合失調症（例、陽性症状、陰性症状、認知症状）、慢性疲労症候群、不安神経症、強迫神経症、てんかん、不安症状、不快精神状態、情緒異常、感情循環気質、神経過敏症、失神、耽溺、性欲低下、注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）、精神病性大うつ病、難治性大うつ病、治療抵抗性うつ病］、

（２）神経変性疾患［例、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、多発脳梗塞性認知症、前頭側頭認知症、パーキンソン型前頭側頭認知症、進行性核上麻痺、ピック症候群、ニーマンーピック症候群、大脳皮質基底核変成症、ダウン症、血管性認知症、脳炎後のパーキンソン病、レヴィー小体認知症、ＨＩＶ性認知症、筋萎縮性脊髄側索硬化症（ＡＬＳ）、運動神経原性疾患（ＭＮＤ）、クロイツフェルト・ヤコブ病又はプリオン病、脳性麻痺、多発性硬化症］、

（３）加齢に伴う認知・記憶障害［例、加齢性記憶障害、老人性認知症］、

（４）睡眠障害［例、内在因性睡眠障害（例、精神生理性不眠など）、外在因性睡眠障害、概日リズム障害（例、時間帯域変化症候群（時差ボケ）、交代勤務睡眠障害、不規則型睡眠覚醒パターン、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非２４時間睡眠覚醒など）、睡眠時随伴症、内科又は精神科障害（例、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳血管性認知症、統合失調症、うつ病、不安神経症）に伴う睡眠障害、ストレス性不眠症、不眠症、不眠性神経症、睡眠時無呼吸症候群］、

（５）麻酔薬、外傷性疾患又は神経変性疾患などに起因する呼吸抑制、

（６）外傷性脳損傷、脳卒中、神経性食欲不振、摂食障害、神経性無食欲症、過食症、その他の摂食障害、アルコール依存症、アルコール乱用、アルコール性健忘症、アルコール妄想症、アルコール嗜好性、アルコール離脱、アルコール性精神病、アルコール中毒、アルコール性嫉妬、アルコール性躁病、アルコール依存性精神障害、アルコール精神病、薬物嗜好、薬物恐怖症、薬物狂、薬物離脱、偏頭痛、ストレス性頭痛、緊張性頭痛、糖尿病性ニューロパシー、肥満、糖尿病、筋肉痙攣、メニエール病、自律神経失調症、脱毛症、緑内障、高血圧、心臓病、頻脈、うっ血性心不全、過呼吸、気管支喘息、無呼吸、乳幼児突然死症候群、炎症性疾患、アレルギー疾患、インポテンス、更年期障害、不妊症、癌、ＨＩＶ感染による免疫不全症候群、ストレスによる免疫不全症候群、脳脊髄膜炎、末端肥大症、失禁、メタボリック・シンドローム、骨粗しょう症、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ストレス性胃腸障害、神経性嘔吐、消化性潰瘍、下痢、便秘、術後イレウス、ストレス性胃腸障害、

（７）痛み

等の疾患の予防または治療薬、

特に好ましくは、コリン作動性ムスカリンＭ１受容体ポジティブアロステリックモジュレーター、アルツハイマー病、統合失調症、痛み、睡眠障害等の予防または治療薬として有効である。

[0203] 化合物（Ｉ）は、優れたコリン作動性ムスカリンＭ１受容体ポジティブア

ロステリックモジュレーター活性を有するので、上記疾患に対して優れた予防・治療効果が期待できる。

[0204] 化合物（Ｉ）は体内動態（例、血中薬物半減期、脳内移行性、代謝安定性）に優れ、毒性が低く（例えば、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性等の点から医薬として、より優れている）、かつ副作用も少ない等の医薬品として優れた性質も有するので、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど）に対して、経口的、又は非経口的に安全に投与できる。「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位などへの投与及び直接的な病巣への投与を含む。

[0205] 化合物（Ｉ）を含む製剤は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、口腔内崩壊フィルムなどの固形製剤、シロップ剤、乳剤、注射剤などの液剤のいずれであってもよい。

[0206] 本発明の医薬は、製剤の形態に応じて、例えば、混和、混練、造粒、打錠、コーティング、滅菌処理、乳化などの慣用の方法で製造できる。なお、製剤の製造に関して、例えば日本薬局方製剤総則の各項などを参照できる。また本発明の医薬は、有効成分と生体内分解性高分子化合物とを含む徐放剤に成形してもよい。該徐放剤の調製は、特開平９－２６３５４５号公報に記載の方法に準ずることができる。

[0207] 本発明の製剤において、化合物（Ｉ）の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常、製剤全体に対する化合物（Ｉ）の量として０．０１～１００重量％、好ましくは０．１～５０重量％、さらに好ましくは０．５～２０重量％程度である。

[0208] 化合物（Ｉ）を前記の医薬品として用いる場合、そのまま、或いは適宜の薬理学的に許容され得る担体、例えば、賦形剤（例えば、デンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなど）、結合剤（例えば、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセル

ロース、結晶セルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなど）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルクなど）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、タルクなど）、希釈剤（例えば、注射用水、生理食塩水など）、必要に応じて添加剤（例えば、安定剤、保存剤、着色剤、香料、溶解助剤、乳化剤、緩衝剤、等張化剤など）などと常法により混合し、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤などの固形剤または注射剤などの液剤の形態で経口的または非経口的に投与することができる。また、化合物（Ｉ）は局所投与製剤に成形して投与すると関節疾患の患部に直接投与することもできる。この場合は、注射剤とするのが好ましい。局所投与用の非経口剤（例、筋肉内、皮下、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、懸濁剤等の液剤、軟膏剤等）などとして投与することもできる。

[0209] 例えば、注射剤とするには、化合物（Ｉ）を分散剤（例、Ｔｗｅｅｎ　８０、ＨＣＯ－６０等の界面活性剤、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸等の多糖類、ポリソルベート等）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、緩衝剤（例、炭酸カルシウム等）、ｐＨ調整剤（例、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等）等と共に水性懸濁剤とすることにより実用的な注射用製剤が得られる。また、ゴマ油、コーン油などの植物油あるいはこれにレシチンなどのリン脂質を混合したもの、あるいは中鎖脂肪酸トリグリセリド（例、ミグリオール８１２等）と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる注射剤とする。

[0210] 化合物（Ｉ）の投与量は、投与対象、投与ルート、症状によっても異なり、特に限定されないが、例えば統合失調症の成人患者（成人、体重４０～８０ｋｇ、例えば６０ｋｇ）に経口投与する場合、化合物（Ｉ）として、例えば１日０．００１～１０００ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは1日０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ体重、さらに好ましくは1日０．１～１０ｍｇ／ｋｇ体重である

。この量を１日１回～３回に分けて投与することができる。

[0211] 本発明の化合物を含有する医薬は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法（例、日本薬局方記載の方法等）に従って、本発明の化合物を単独で、又は本発明の化合物と薬学的に許容される担体とを混合した医薬組成物として使用することができる。本発明の化合物を含有する医薬は、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として、経口的又は非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、病巣等）に安全に投与することができる。

[0212] 前記の「薬学的に許容される担体」としては、製剤素材（ｓｔａｒｔｉｎｇ ｍａｔｅｒｉａｌ）として慣用されている各種の有機あるいは無機担体が用いられる。例えば、固形製剤においては、賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤等が用いられ、液状製剤においては、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、及び無痛化剤等が用いられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0213] 賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

[0214] 滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

[0215] 結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、Ｄ－マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセ

ルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

[0216] 崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、Ｌ－ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

[0217] 溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

[0218] 溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

[0219] 懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

[0220] 等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、Ｄ－ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、Ｄ－マンニトール等が挙げられる。

[0221] 緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

[0222] 無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

[0223] 防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

[0224] 抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、α－トコフェロール等が挙げられる。

[0225] 医薬組成物は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、本発明の化合物を製剤全量に対して通常０．０１～１００％（ｗ／ｗ）、好ましくは０．１～９５％（ｗ／ｗ）の割合で添加することにより、常法に従って製造することができる。

[0226] 本発明の化合物は、他の活性成分（以下、併用薬物と略記する）と併用して使用してもよい。

[0227] 併用薬物としては、例えば、以下が挙げられる。

ベンゾジアゼピン（クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、クロラゼプ酸カリウム、ロラゼパム、クロナゼパム、アルプラゾラム等）、Ｌ－型カルシウムチャネル阻害薬（プレガバリン等）、三環性又は四環性抗うつ薬（塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸デシプラミン、塩酸クロミプラミン等）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（マレイン酸フルボキサミン、塩酸フロキセチン、臭酸シタロプラム、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、シュウ酸エスシタロプラム等）、セロトニン－ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（塩酸ベンラファキシン、塩酸デュロキセチン、塩酸デスベンラファキシン等）、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（メシル酸レボキセチン等）、ノルアドレナリン－ドパミン再取り込み阻害薬（塩酸ブプロピオン等）、ミルタザピン、塩酸トラゾドン、塩酸ネファゾドン、塩酸ブプロピオン、マレイン酸セチプチリン、５－ＨＴ$_{1A}$作動薬（塩酸ブスピロン、クエン酸タンドスピロン、塩酸オセモゾタン等）、５－ＨＴ$_3$拮抗薬（シアメマジン等）、心臓選択的ではないβ阻害薬（塩酸プロプラノロール、塩酸オキシプレノロール等）、ヒスタミンＨ$_1$拮抗薬（塩酸ヒドロキシジン等）、統合失調症治療薬（クロルプロマジン、ハロペリドール、スルピリド、クロザピン、塩酸トリフルオペラジン、塩酸フルフェナジン、オランザピン、フマル酸クエチアピン、リスペリドン、アリピプラゾール等）、ＣＲＦ拮抗薬、その他の抗不安薬（メプロバメート等）、タキキニン拮抗薬（ＭＫ－８６９、サレデュタント等）、代謝型グルタミン酸受容体に作用する薬剤、ＣＣＫ拮抗薬、β３アドレナリン拮抗薬（塩酸アミベグロン等）、ＧＡＴ－１阻害薬（塩酸

チアガビン等）、Ｎ－型カルシウムチャネル阻害薬、２型炭酸脱水素酵素阻害薬、ＮＭＤＡグリシン部位作動薬、ＮＭＤＡ拮抗薬（メマンチン等）、末梢性ベンゾジアゼピン受容体作動薬、バソプレッシン拮抗薬、バソプレッシンＶ１ｂ拮抗薬、バソプレッシンＶ１ａ拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、オピオイド拮抗薬、オピオイド作動薬、ウリジン、ニコチン酸受容体作動薬、チロイドホルモン（Ｔ３、Ｔ４）、ＴＳＨ、ＴＲＨ、ＭＡＯ阻害薬（硫酸フェネルジン、硫酸トラニルシプロミン、モクロベミド等）、５－HT_{2A}拮抗薬、５－HT_{2A}逆作動薬、ＣＯＭＴ阻害薬（エンタカポン等）、双極性障害治療薬（炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリジン、リルゾール、フェルバメート等）、カンナビノイドＣＢ１拮抗薬（リモナバント等）、ＦＡＡＨ阻害薬、ナトリウムチャネル阻害薬、抗ＡＤＨＤ薬（塩酸メチルフェニデート、塩酸メタンフェタミン等）、アルコール依存症治療薬、自閉症治療薬、慢性疲労症候群治療薬、痙攣治療薬、線維筋痛症治療薬、頭痛治療薬、不眠症治療薬（エチゾラム、ゾピクロン、トリアゾラム、ゾルピデム、ラメルテオン、インジプロン等）、禁煙のための治療薬、重症筋無力症治療薬、脳梗塞治療薬、躁病治療薬、過眠症治療薬、疼痛治療薬、気分変調症治療薬、自律神経失調症治療薬、男性及び女性の性機能障害治療薬、偏頭痛治療薬、病的賭博治療薬、下肢静止不能症候群治療薬、物質依存症治療薬、アルコール関連症の治療薬、過敏性腸症候群治療薬、アルツハイマー病治療薬（ドネペジル、ガランタミン、メマンチン等）、パーキンソン病治療薬、ＡＬＳ治療薬（リルゾール、神経栄養因子等）、コレステロール低下薬のような脂質異常症治療薬（スタチンシリーズ（プラバスタチンナトリウム、アトルバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン等）、フィブレート（クロフィブレート等）、スクワレン合成阻害薬）、異常行動治療薬又は認知症による放浪癖の抑制薬（鎮静薬、抗不安薬等）、アポトーシス阻害薬、抗肥満薬、糖尿病治療薬、高血圧治療薬、低血圧治療薬、リューマチ治療薬（ＤＭＡＲＤ）、抗癌剤、副甲状腺機能低下症治療薬（ＰＴＨ）、カルシウム受容体拮抗薬、性ホルモン又はその誘導体（プロゲステロン、エストラジオ

ール、安息香酸エストラジオール等）、神経分化促進薬、神経再生促進薬、非ステロイド系抗炎症薬（メロキシカム、テノキシカム、インドメタシン、イブプロフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン等）、ステロイド（デキサメタゾン、酢酸コルチゾン等）、抗サイトカイン薬（ＴＮＦ阻害薬、ＭＡＰカイネース阻害薬等）、抗体医薬、核酸又は核酸誘導体、アプタマー薬など。

[0228] 本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

（１）本発明の化合物又は併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

（２）患者の症状（軽症、重症など）に応じて、本発明の化合物と併用する薬物を選択することができる、

（３）本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、

（４）本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

（５）本発明の化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、等の優れた効果を得ることができる。

[0229] 以下、本発明の化合物と併用薬物を併用して使用することを「本発明の併用剤」と称する。

[0230] 本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物又はその医薬組成物と併用薬物又はその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

[0231] 本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、（１）本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる

単一の製剤の投与、（２）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の投与の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

[0232] 本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物又は（及び）上記併用薬物を公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下又は臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。

[0233] 本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられる。例えば、固形製剤では、賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤を用いることができる。液状製剤では、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等を用いることができる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

[0234] 賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

[0235] 滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

[0236] 結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、Ｄ－マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセ

ルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

[0237] 崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、Ｌ－ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

[0238] 溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

[0239] 溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

[0240] 懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

[0241] 等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、Ｄ－ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、Ｄ－マンニトール等が挙げられる。

[0242] 緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

[0243] 無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

[0244] 防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

[0245] 抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、α－トコフェロール等が挙げられる。

[0246] 本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

[0247] 例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１～１００重量%、好ましくは約０．１～５０重量%、さらに好ましくは約０．５～２０重量%程度である。

[0248] 本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１～１００重量%、好ましくは約０．１～５０重量%、さらに好ましくは約０．５～２０重量%程度である。

[0249] 本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約１～９９．９９重量%、好ましくは約１０～９０重量%程度である。

[0250] また、本発明の化合物及び併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

実施例

[0251] 本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。%は、特に断らない限り重量%を示す。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、特に断らない場合は通常のシリカゲルを、NHと記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲルを、また、DIOLと記載した場合は、3-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)プロピルシラン結合シリカゲルを用いた。HPLC（高速液体クロマトグラフィー）において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

実施例中の「酸化オスミウム(固定化触媒I)」とは、特に断らない限り和光

純薬から市販されている耐溶剤性の高いポリマーに固定化させた酸化オスミウム(約7%含量)を示す。

[0252] 以下の実施例においては下記の略号を使用する。

THF：テトラヒドロフラン

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

NBS：N-ブロモスクシンイミド

AIBN：2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)

ADDP：1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン

DAST：ジエチルアミノ硫黄 トリフルオリド

DME：1,2-ジメトキシエタン

$[M+H]^+$：分子イオンピーク

DBU：1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン

TFA：トリフルオロ酢酸

DPPF：1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

DMA：N,N-ジメチルアセトアミド

$Pd_2(dba)_3$：トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

TBS：tert-ブチルジメチルシリル

Boc：tert-ブトキシカルボニル

M：モル濃度

N：規定濃度

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

tRn(n=1-4)：高速液体クロマトグラフィーにおける保持時間(数字は流出順を示す)

[0253] ^1H NMR（プロトン核磁気共鳴スペクトル）はフーリエ変換型NMRで測定した。解析にはACD/SpecManager（商品名）などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない場合がある。

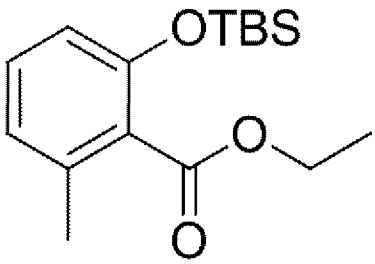
MS（マススペクトル）は、LC/MS（液体クロマトグラフ質量分析計）により

測定した。イオン化法としては、ESI（ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化）法、または、APCI（Atomospheric Pressure Cheimcal Ionization、大気圧化学イオン化）法を用いた。データは実測値（found）を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基（-Boc）を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、水酸基（-OH）を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、H_2Oが脱離したピークが観測されることもある。臭素原子を含む化合物においては、臭素の同位体の存在の影響を受けて、分子イオンピークとして$[M+H]^+$とともに$[M+H+2]^+$のピークが約１：１の割合で観測されることがある。その際、両方の値を分子イオンピークとして併記する場合もある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

[0254] 参考例1

エチル 2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-6-メチルベンゾアート

[0255] [化18]



[0256] エチル 2-ヒドロキシ-6-メチルベンゾアート(5.0 g)、tert-ブチルジメチルクロロシラン(4.6 g)および1H-イミダゾール(2.08 g)のDMF(20 mL)溶液を室温にて3日間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(8.17 g)を得た。

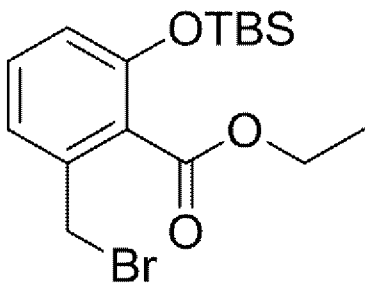
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.23 (6H, s), 0.96 (9H, s), 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.23 (3H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.79 (1H, d, J =

8.1 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.20-7.31 (1H, m).

[0257] 参考例2

エチル 2-(ブロモメチル)-6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾアート

[0258] [化19]



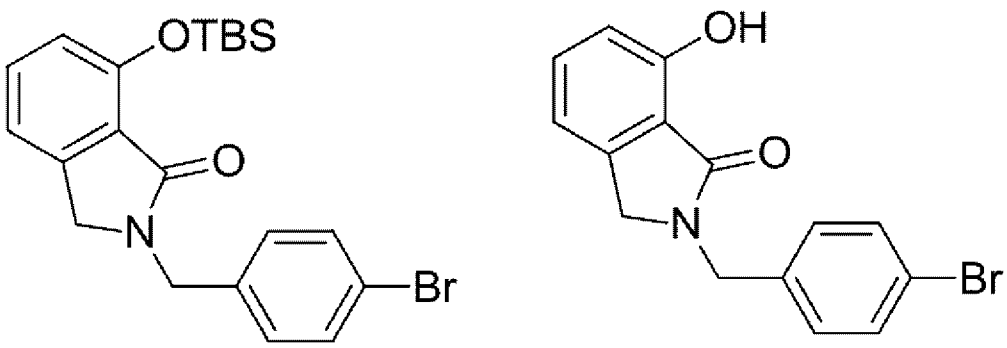
[0259] 参考例1で得たエチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-6-メチルベンゾアート(8.17 g)、NBS(5.43 g)およびAIBN(0.046 g)のベンゾトリフルオリド(30 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、90℃にて5時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.21 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.29-1.34 (3H, m), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.60 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.9 Hz).

[0260] 参考例3

2-(4-ブロモベンジル)-7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)イソインドリン-1-オンおよび2-(4-ブロモベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン

[0261] [化20]



[0262] 参考例2で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ベンゾアート(3.0 g)のメタノール(20 mL)溶液に(4-ブロモフェニル)メタンアミン塩酸塩(1.79 g)およびトリエチルアミン(3.36 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、2-(4-ブロモベンジル)-7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)イソインドリン-1-オン(1.02 g)および2-(4-ブロモベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.34 g)を得た。

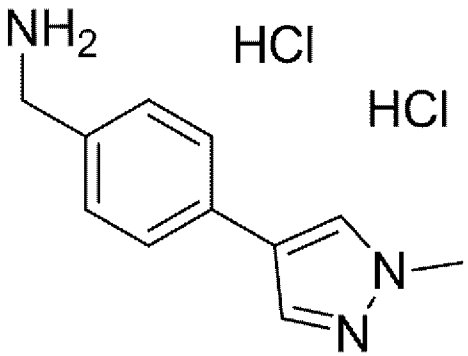
2-(4-ブロモベンジル)-7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)イソインドリン-1-オン: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.22 (6H, s), 1.01 (9H, s), 4.27 (2H, s), 4.64 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J = 8.1, 0.6 Hz), 7.06-7.14 (1H, m), 7.18-7.27 (2H, m), 7.40-7.49 (1H, m), 7.50-7.58 (2H, m).

2-(4-ブロモベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.29 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.89-6.97 (1H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.33-7.41 (1H, m), 7.52-7.59 (2H, m), 9.63 (1H, brs).

[0263] 参考例4

(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン二塩酸塩

[0264] [化21]



[0265] tert-ブチル4-ブロモベンジルカルバマート(12.0 g)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(10.4 g)、

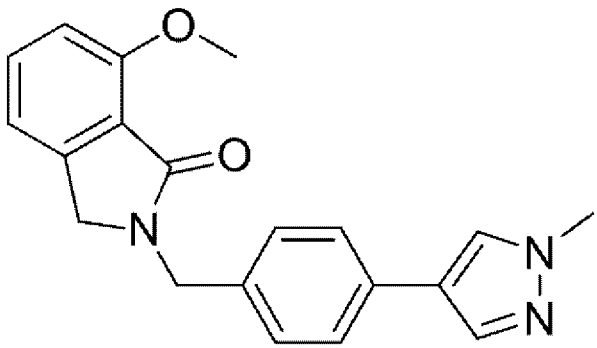
炭酸ナトリウム(6.64 g)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (2.42 g)の1,2-ジメトキシエタン(120 mL)-水(40 mL)混合溶液をアルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルにて固化させ、粗精製物を得た。粗精製物を酢酸エチル(90 mL)に溶解し、4規定塩酸(酢酸エチル溶液)(50 mL)を加え、室温で3時間撹拌した。析出した沈殿をろ取し、標題化合物(9.18 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.86 (3H, s), 3.98 (2H, q, J = 5.7 Hz), 7.45-7.50 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.18 (1H, s), 8.46 (3H, brs).

[0266] 参考例5

7-メトキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[0267] [化22]



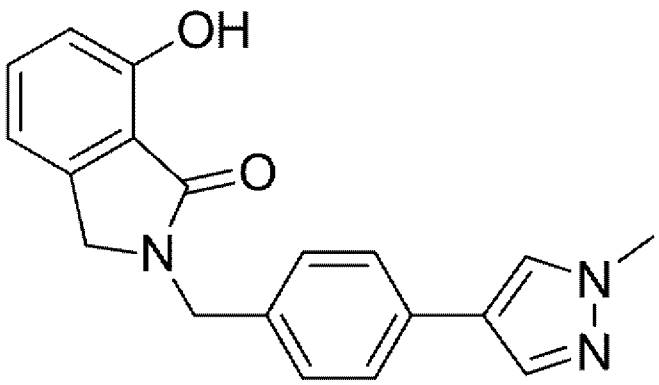
[0268] エチル 2-(ブロモメチル)-6-メトキシベンゾアート(0.95 g)、参考例4で得た(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン二塩酸塩(0.91 g)およびトリエチルアミン(1.94 mL)のエタノール(10 mL)溶液を窒素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.44 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.80-3.90 (6H, m), 4.28 (2H, s), 4.62 (2H, s), 7.04 (2H, dd, J = 11.0, 7.6 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.45-7.58 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.10 (1H, s).

[0269] 参考例6

7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[0270] [化23]



[0271] 参考例5で得た7-メトキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(3.14 g)に25%臭酸(酢酸溶液)(30 mL)を加え、窒素雰囲気下、120℃にて一晩撹拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、生じた沈殿をろ取し、ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物(2.57 g)を得た。

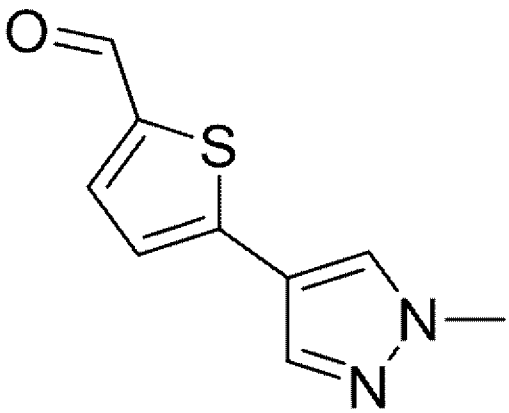
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.31-7.42 (1H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.82 (1H, s), 8.10 (1H, s), 9.59 (1H, s).

[0272] 参考例7

5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルバルデヒド

[0273]

[化24]



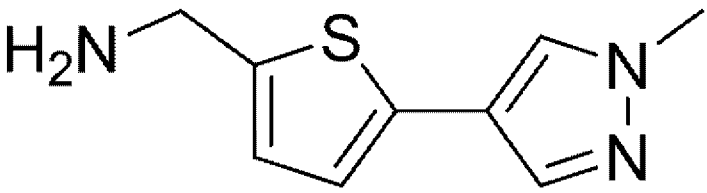
1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(3.06 g)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(0.19 g)、炭酸セシウム(7.19 g)および5-ブロモチオフェン-2-カルバルデヒド(1.41 g)のジオキサン(20 mL)-水(5 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.05 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.87 (3H, s), 7.41 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.86-8.04 (2H, m), 8.28 (1H, s), 9.84 (1H, s).

[0274] 参考例8

(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル)メタンアミン

[0275] [化25]



[0276] 参考例7で得た5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-カルバルデヒド(2.20 g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(1.19 g)およびピリジン(4.62 mL)のエタノール(50 mL)溶液を50℃にて2時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣を水で洗浄し、乾燥し、淡黄色固体を得た。得られた淡黄色固体(0.17 g

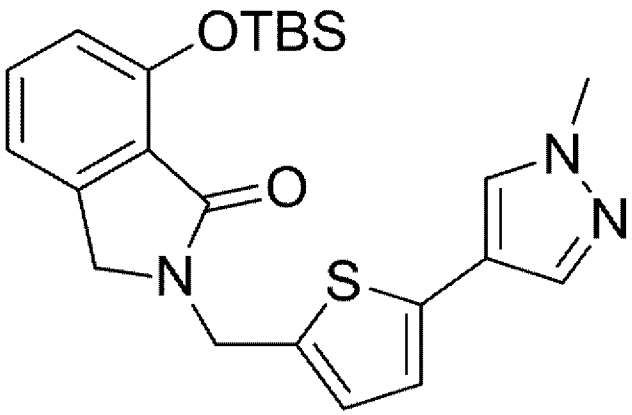
)の酢酸(4 mL)溶液に亜鉛粉末(0.39 g)を加え、室温で一晩撹拌した。反応溶液をメタノールで希釈し、不溶物をセライトを用いてろ去した。ろ液を濃縮し、酢酸エチルと水で希釈し、不溶物をセライトを用いて除去した。ろ液に炭酸カリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルを用いて固化し、標題化合物(0.06 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.83 (3H, s), 3.84 (2H, d, J = 0.8 Hz), 6.80 (1H, dt, J = 3.5, 1.1 Hz), 6.95 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.93 (1H, s). NH_2 protons were not detected.

[0277] 参考例9

7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル)メチル)イソインドリン-1-オン

[0278] [化26]



[0279] 参考例2で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ベンゾアート(0.96 g)、参考例8で得た(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル)メタンアミン(0.39 g)およびトリエチルアミン(0.83 mL)のメタノール(7 mL)溶液を室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.19 g)を得た。

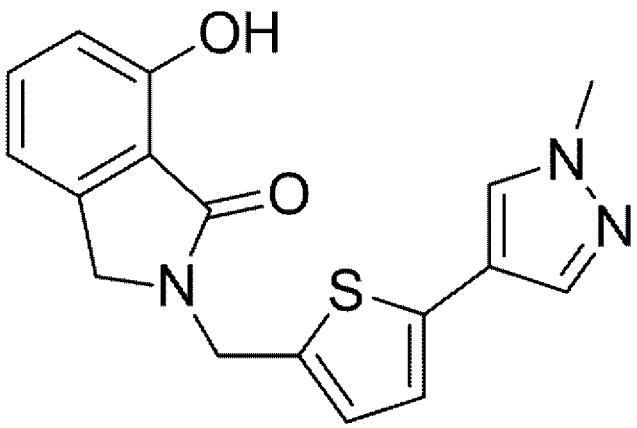
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.22 (6H, s), 1.01 (9H, s), 3.81 (3H, s),

4.33 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.38-7.51 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.96 (1H, s).

[0280] 参考例10

7-ヒドロキシ-2-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル)メチル)イソインドリン-1-オン

[0281] [化27]



[0282] 参考例9で得た7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル)メチル)イソインドリン-1-オン(0.19 g)のTHF(3 mL)溶液に1 mol/L テトラブチルアンモニウムフルオリド(THF溶液)(0.43 mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.11 g)を得た。

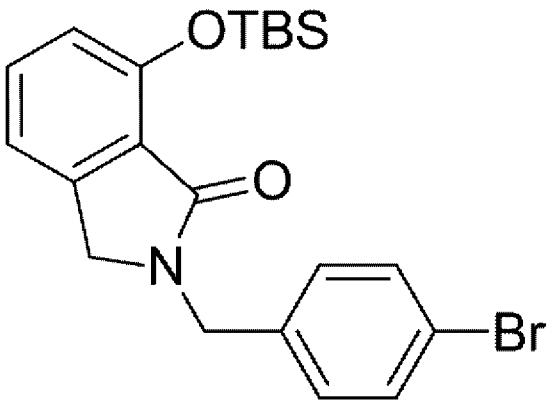
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.81 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.89-7.07 (3H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.0, 7.5 Hz), 7.65 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.96 (1H, s), 9.67 (1H, s).

[0283] 参考例11

2-(4-ブロモベンジル)-7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)イソインドリン-1-オン

[0284]

[化28]



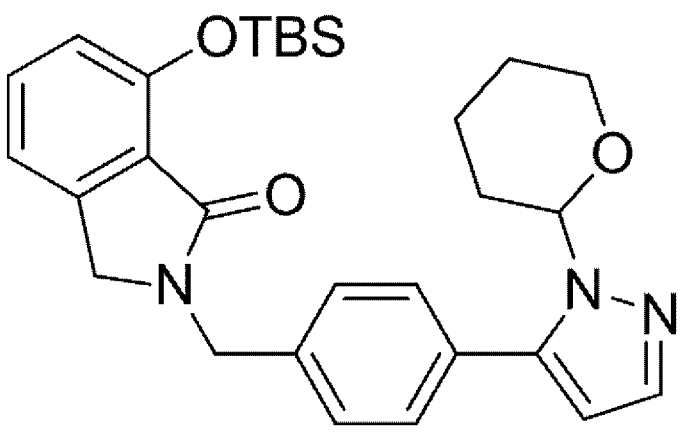
[0285] 参考例2で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ベンゾアート(3.0 g)、(4-ブロモフェニル)メタンアミン塩酸塩(1.79 g)およびトリエチルアミン(3.36 mL)のメタノール(20 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.02 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.22 (6H, s), 1.01 (9H, s), 4.27 (2H, s), 4.64 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J = 8.1, 0.6 Hz), 7.06-7.14 (1H, m), 7.18-7.27 (2H, m), 7.40-7.49 (1H, m), 7.50-7.58 (2H, m).

[0286] 参考例12

7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[0287] [化29]



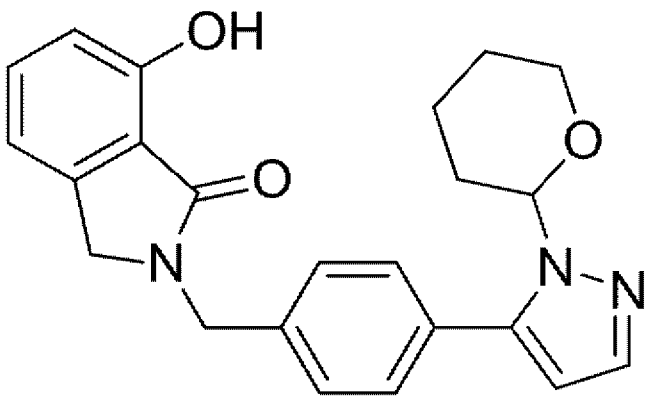
[0288] 参考例11で得た2-(4-ブロモベンジル)-7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)イソインドリン-1-オン(0.60 g)、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.58 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.16 g)および炭酸ナトリウム(0.29 g)のトルエン(9 mL)-エタノール(1.5 mL)-水(1.5 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.32 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.23 (6H, s), 1.01 (9H, s), 1.39-1.68 (3H, m), 1.69-1.85 (1H, m), 1.93 (1H, brs), 2.29-2.44 (1H, m), 3.47-3.62 (1H, m), 3.87-3.99 (1H, m), 4.34 (2H, s), 4.74 (2H, s), 5.19 (1H, dd, J = 10.2, 2.5 Hz), 6.43 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.32-7.60 (6H, m).

[0289] 参考例13

7-ヒドロキシ-2-(4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[0290] [化30]



[0291] 参考例12で得た7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.32 g)のTHF(3 mL)溶液に1 mol/L テトラブチルアンモニウムフルオリド(THF溶液)(0.64 mL)を加え、室温で30分間撹拌した。反応溶液を濃縮

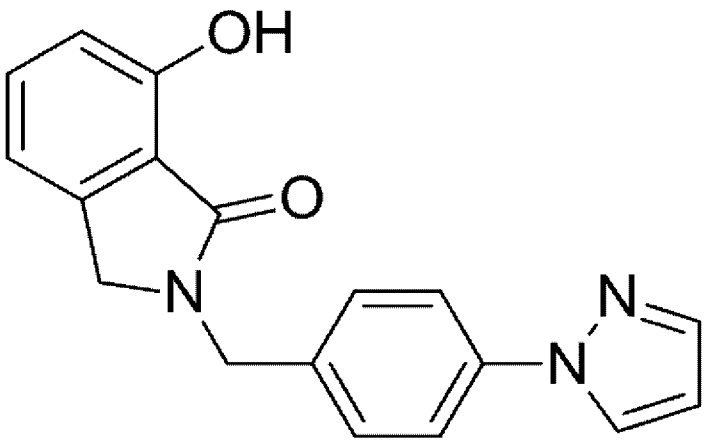
し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.19 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.44-1.69 (3H, m), 1.70-1.84 (1H, m), 1.92 (1H, brs), 2.30-2.44 (1H, m), 3.45-3.64 (1H, m), 3.89-3.99 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.73 (2H, s), 5.20 (1H, dd, J = 10.1, 2.2 Hz), 6.43 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.83 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.30-7.46 (3H, m), 7.47-7.63 (3H, m), 9.66 (1H, brs).

[0292] 参考例14

2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン

[0293] [化31]



[0294] エチル 2-(ブロモメチル)-6-メトキシベンゾアート(0.50 g)、(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン(0.32 g)および炭酸カリウム(0.38 g)のエタノール(5 mL)溶液を窒素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応溶液に水を加え、生じた沈殿をろ取し、乾燥した。得られた白色固体に25%臭酸(酢酸溶液)(5 mL)を加え、窒素雰囲気下、120℃にて一晩撹拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.31 g)を得た。

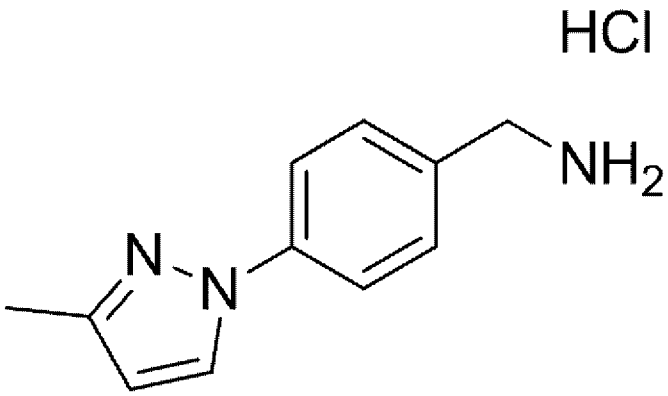
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.31 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.48-6.58 (1H

, m), 6.82 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.30-7.44 (3H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.63 (1H, brs).

[0295] 参考例15

(4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン塩酸塩

[0296] [化32]



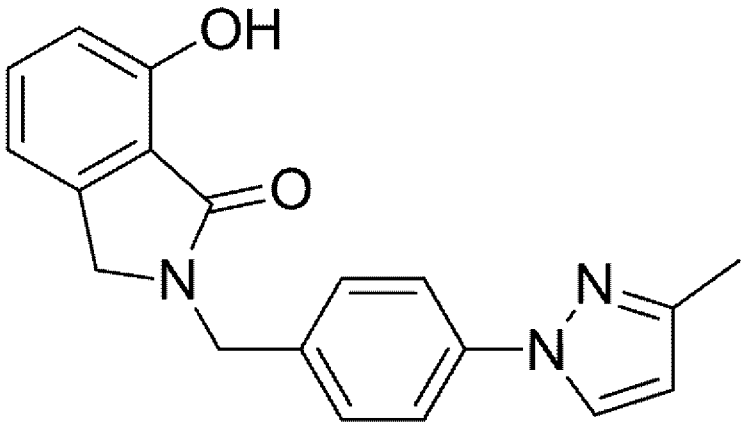
[0297] (4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタノール(0.34 g)のTHF(5 mL)溶液にジフェニルリン酸アジド(0.60 g)および1,8-ジアザビシクロ[5.4 .0]ウンデカ-7-エン(0.33 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、70℃にて4時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をTHF(4 mL)-水(0.44 mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(0.57 g)を加え、アルゴン雰囲気下、70℃にて4時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、4規定塩酸(酢酸エチル溶液)(0.68 mL)を加えた。生じた沈殿をろ取し、標題化合物(0.32 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.27 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.35 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.77-7.95 (2H, m), 8.22 (3H, b rs), 8.40 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0298] 参考例16

7-ヒドロキシ-2-(4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[0299] [化33]



[0300] 参考例2で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ベンゾアート(0.38 g)、参考例15で得た(4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン塩酸塩(0.32 g)およびトリエチルアミン(0.38 g)のメタノール(5 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物のTHF(4 mL)溶液に1 mol/L テトラブチルアンモニウムフルオリド(THF溶液)(0.5 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で10分間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.15 g)を得た。

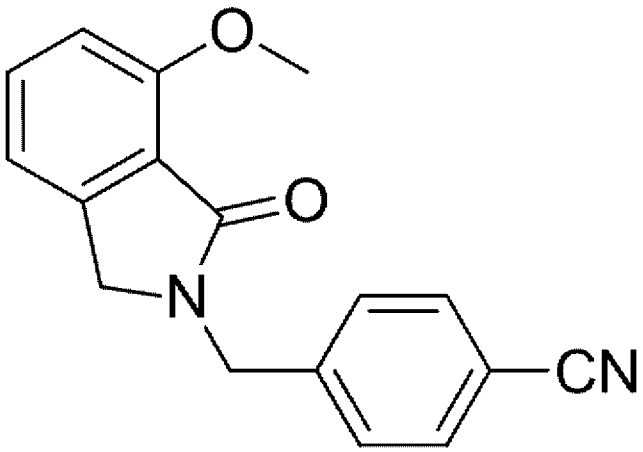
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.26 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.31 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.29-7.46 (3H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.63 (1H, brs).

[0301] 参考例17

4-((7-メトキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル)ベンゾニトリル

[0302]

[化34]



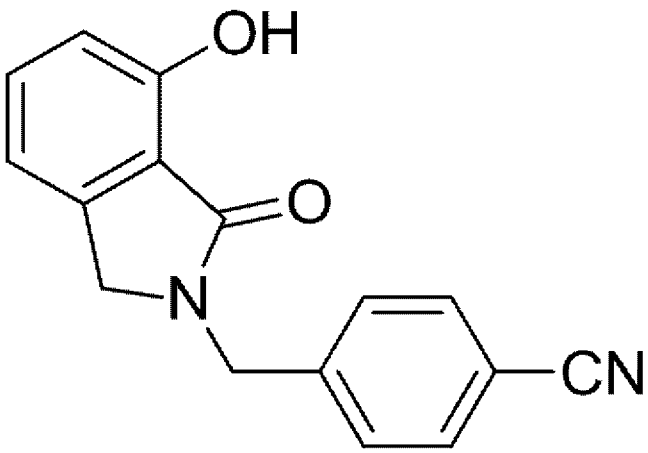
[0303] エチル 2-(ブロモメチル)-6-メトキシベンゾアート(12.0 g)、4-(アミノメチル)ベンゾニトリル塩酸塩(7.67 g)およびトリエチルアミン(10.5 g)のメタノール(100 mL)溶液を70-80℃にて18時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、1規定塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーおよびHPLC(C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系))にて精製し、標題化合物(2.96 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.50 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[0304] 参考例18

4-((7-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル)ベンゾニトリル

[0305] [化35]



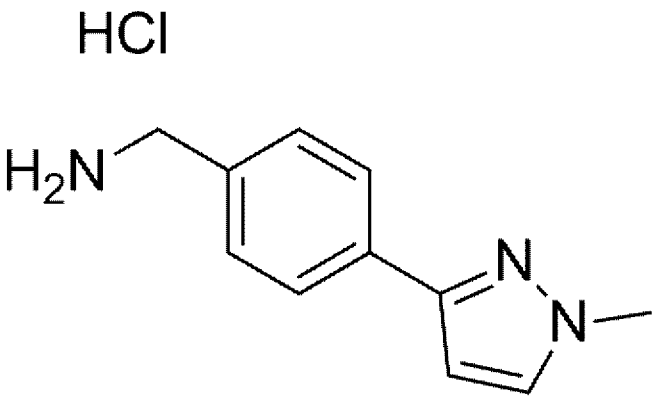
[0306] 参考例17で得た4-((7-メトキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル)ベンゾニトリル(2.96 g)のジクロロメタン(50 mL)溶液にホウ素トリブロミド(13.3 g)を0℃にて加えた後、10-15℃にて18時間撹拌した。反応溶液を氷水中に注ぎ、1規定塩酸で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を分取後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することで標題化合物(2.21 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.32 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.72 (1H, brs).

[0307] 参考例19

(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン塩酸塩

[0308] [化36]



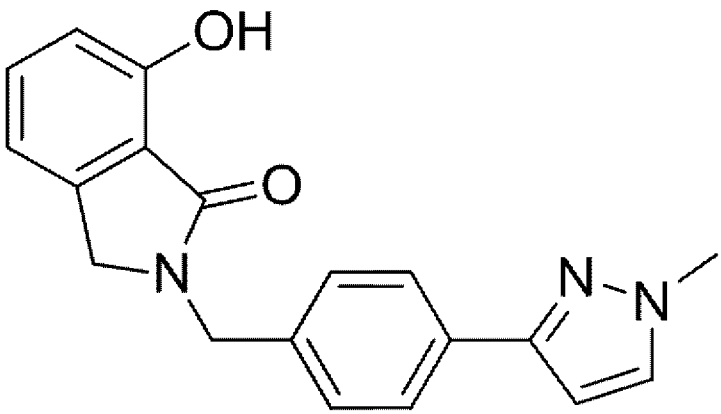
[0309] (4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタノール(4.15 g)のTHF(100 mL)溶液にジフェニルリン酸アジド(11 g)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(7.0 g)を加え、窒素雰囲気下、70℃にて5時間撹拌した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた残渣をTHF(40 mL)-水(4.4 mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(5.86 g)を加え、窒素雰囲気下、70℃にて3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、4規定塩酸(酢酸エチル溶液)(7 mL)を加えた。生じた沈殿をろ取し、標題化合物(4.16 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.88 (3H, s), 4.02-4.08 (2H, m), 6.72 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.78-7.89 (2H, m), 8.32 (3H, brs).

[0310] 参考例20

7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[0311] [化37]



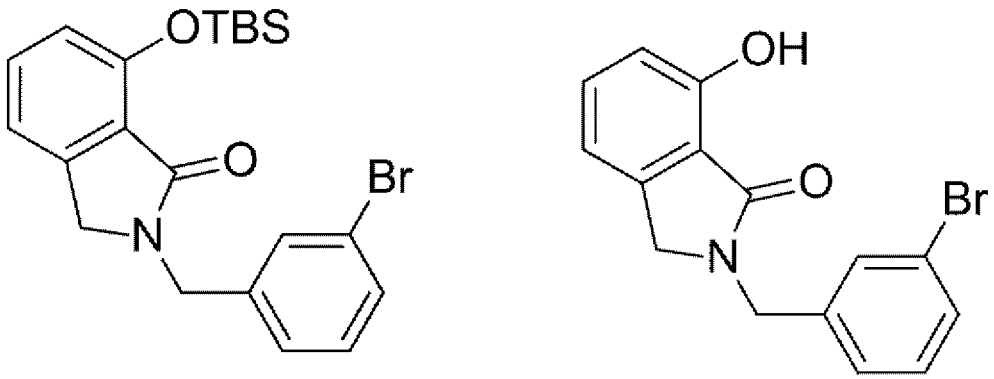
[0312] 参考例2で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ベンゾアート(2.08 g)、参考例19で得た(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン塩酸塩(0.83 g)およびトリエチルアミン(1.55 mL)のメタノール(15 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて3日間撹拌した。反応液を濃縮後、1規定塩酸(3 mL)を加え、生じた沈殿をろ取し、乾燥することで標題化合物(0.60 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.87 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.63-7.85 (3H, m), 9.55 (1H, brs).

[0313] 参考例21

2-(3-ブロモベンジル)-7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)イソインドリン-1-オンおよび2-(3-ブロモベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン

[0314] [化38]



[0315] 参考例2で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ベンゾアート(1.93 g)、(3-ブロモフェニル)メタンアミン(1.0 g)およびトリエチルアミン(2.25 mL)のメタノール(20 mL)溶液を、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、2-(3-ブロモベンジル)-7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)イソインドリン-1-オン(0.65 g)および2-(3-ブロモベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.23 g)を得た。

2-(3-ブロモベンジル)-7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)イソインドリン-1-オン：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.26 (6H, s), 1.05 (9H, s), 4.34 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.25-7.44 (2H, m), 7.44-7.59 (3H, m).

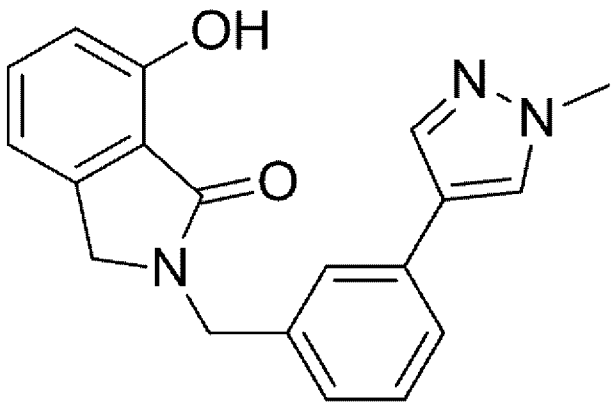
2-(3-ブロモベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.31 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.24-7.41 (3H, m), 7.44-7.54 (2H, m), 9.68 (1H, brs).

[0316] 参考例22

7-ヒドロキシ-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[0317]

[化39]



[0318] 参考例21で得た2-(3-ブロモベンジル)-7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)イソインドリン-1-オン(0.64 g)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.62 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.17 g)および炭酸ナトリウム(0.47 g)の1,2-ジメトキシエタン(6 mL)-水(1 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、100℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製し、ジイソプロピルエーテルを用いて固化し、標題化合物(0.30 g)を得た。

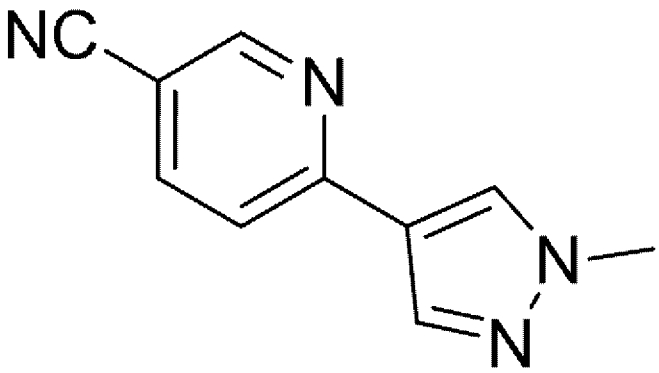
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.88-7.01 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.25-7.42 (2H, m), 7.43-7.55 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.11 (1H, s), 9.61 (1H, s).

[0319] 参考例23

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチノニトリル

[0320]

[化40]



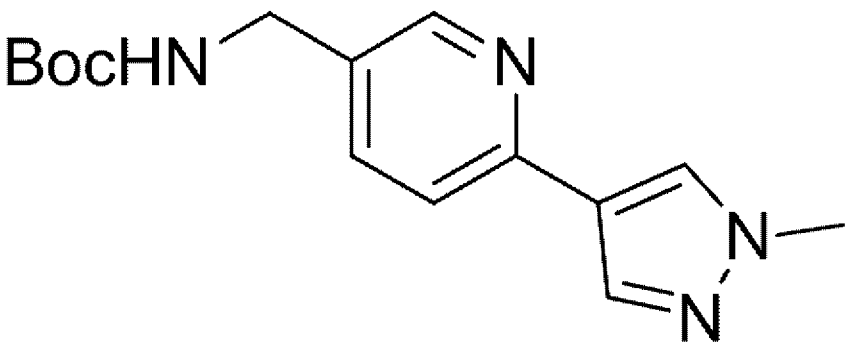
[0321] 6-ブロモニコチノニトリル(15.0 g)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(18.9 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(4.76 g)および炭酸ナトリウム(13.1 g)の1,2-ジメトキシエタン(150 mL)-水(50 mL)溶液を窒素雰囲気下、20時間還流した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル、0.1%トリエチルアミン)にて精製し、標題化合物(6.9 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.90 (3H, s), 7.83 (1H, dd, J = 8.0, 0.8 Hz), 8.12 (1H, s), 8.23 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 8.44 (1H, s), 8.91 (1H, dd, J = 2.0, 0.8 Hz).

[0322] 参考例24

tert-ブチル ((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)カルバマート

[0323] [化41]



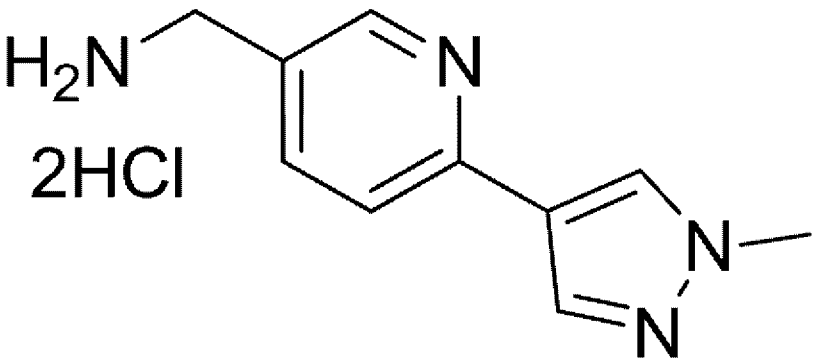
[0324] 参考例23で得た6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチノニトリル(10.0 g)のTHF(100 mL)溶液に1 mol/Lボラン-THF錯体(THF溶液)(160 mL)を0℃にて加えた後、窒素雰囲気下、50-60℃にて16時間撹拌した。反応溶液にメタノール(100 mL)を加え、50-60℃にて1時間撹拌した後、濃縮した。残渣をTHF(100 mL)に溶解し、トリエチルアミン(10.8 g)およびジ-tert-ブチルジカルボナート(23.2 g)を加え、窒素雰囲気下、10-15℃にて72時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル、1%トリエチルアミン)にて精製し、標題化合物(5.0 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39 (9H, s), 3.87 (3H, s), 4.11 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.55-7.65 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.36 (1H, s).

[0325] 参考例25

(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メタンアミン二塩酸塩

[0326] [化42]



[0327] 参考例24で得たtert-ブチル ((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)カルバマート(4.5 g)のメタノール(20 mL)溶液に4規定塩酸(メタノール溶液)(40 mL)を加え、窒素雰囲気下、0℃にて16時間撹拌した。生じた沈殿をろ取し、標題化合物(2.85 g)を得た。

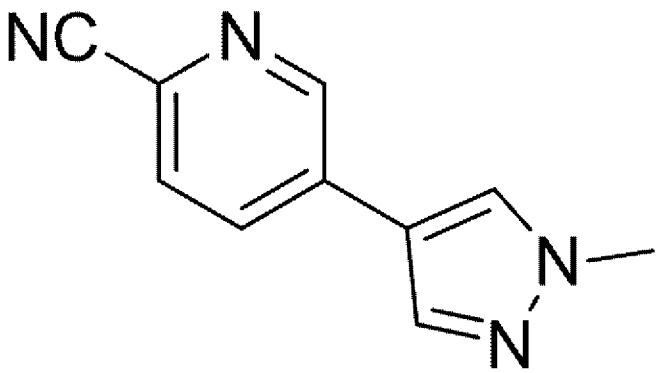
^{1}H NMR (400 MHz, D2O) δ 4.02 (3H, s), 4.43 (2H, s), 8.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.57 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz),

8.71 (1H, d, J = 2.0 Hz), NH_2 and 2xHCl protons were not detected.

[0328] 参考例26

5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリノニトリル

[0329] [化43]



[0330] 5-ブロモピコリノニトリル(20.0 g)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(25.2 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(4.02 g)および炭酸ナトリウム(17.5 g)のジオキサン(200 mL)-水(40 mL)溶液を窒素雰囲気下、20時間還流した。不溶物をろ去し、ろ液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル、0.5%トリエチルアミン)にて精製し、標題化合物(12.7 g)を得た。

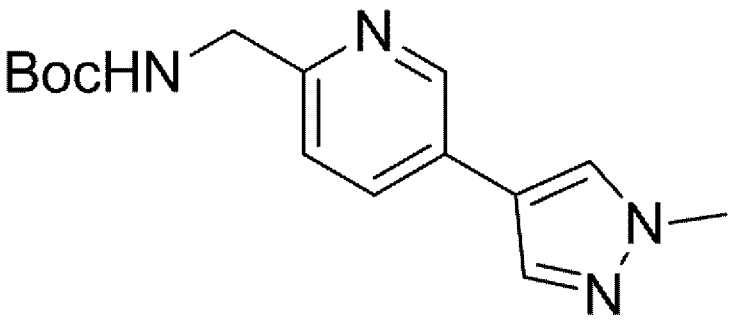
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.89 (3H, s), 7.99 (1H, dd, J = 8.0, 0.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.42 (1H, s), 9.01 (1H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz).

[0331] 参考例27

tert-ブチル ((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバマート

[0332]

[化44]



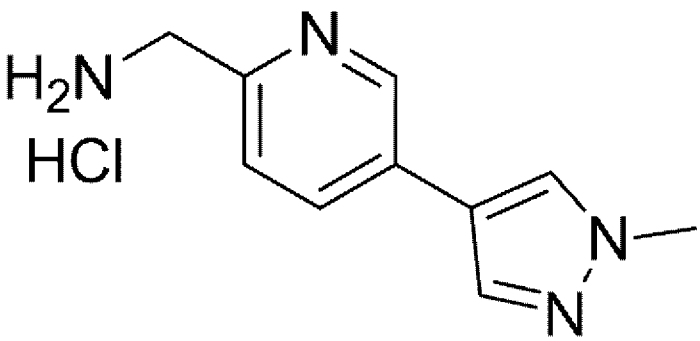
[0333] 参考例26で得た5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリノニトリル(18.0 g)のTHF(100 mL)溶液に1 mol/Lボラン-THF錯体(THF溶液)(293 mL)を0℃にて加えた後、窒素雰囲気下、50-60℃にて16時間撹拌した。反応溶液にメタノール(200 mL)を加え、50-60℃にて2時間撹拌した後、濃縮した。残渣を水(400 mL)に溶解し、炭酸ナトリウム(20.8 g)およびジ-tert-ブチルジカルボナート(42.8 g)を加え、窒素雰囲気下、10-15℃にて48時間撹拌した。反応液酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-1%トリエチルアミンおよび石油エーテル-酢酸エチル-0.5%トリエチルアミン)にて精製し、標題化合物(3.5 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (9H, s), 3.96 (3H, s), 4.43 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.51 (1H, brs), 7.27-7.30 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 7.76 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 2.0 Hz).

[0334] 参考例28

(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩

[0335] [化45]



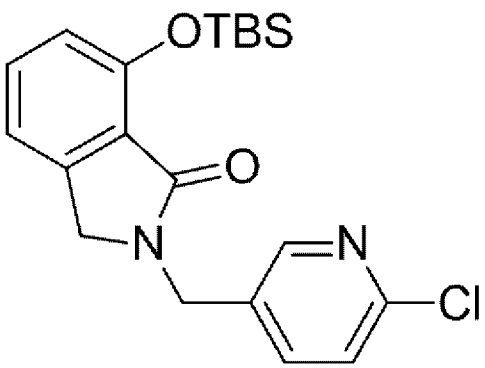
[0336] 参考例27で得たtert-ブチル ((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバマート(3.5 g)のメタノール(10 mL)溶液に4規定塩酸(メタノール溶液)(50 mL)を加え、窒素雰囲気下、室温にて16時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣を酢酸エチル-アセトンを用いて固化し、標題化合物(2.40 g)を得た。

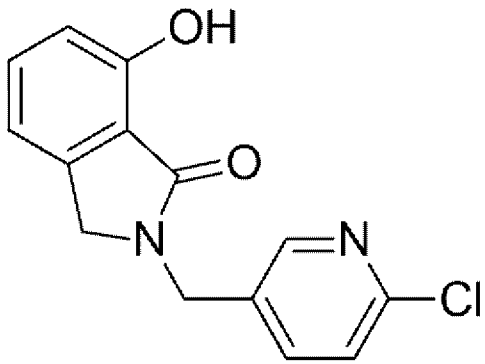
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.89 (3H, s), 4.25-4.35 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.11 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.43 (1H, s), 8.83 (3H, brs), 9.02 (1H, d, J = 1.6 Hz).

[0337] 参考例29

7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)イソインドリン-1-オンおよび2-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン

[0338] [化46]





[0339] 参考例2で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ベンゾアート(4.0 g)、(6-クロロピリジン-3-イル)メタンアミン(3.1 g)およびトリエチルアミン(2.99 mL)のメタノール(30 mL)溶液を、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)イソインドリン-1-オン(1.67 g)および2-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.33 g)を得た。

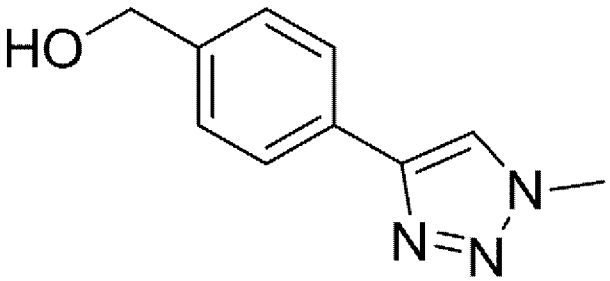
7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)イソインドリン-1-オン：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.21 (6H, s), 1.00 (9H, s), 4.33 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.40-7.54 (2H, m), 7.74 (1H, dd, J = 8.2, 2.5 Hz), 8.36 (1H, d, J = 1.9 Hz).

2-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.34 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.30-7.43 (1H, m), 7.44-7.57 (1H, m), 7.71-7.81 (1H, m), 8.31-8.44 (1H, m), 9.68 (1H, brs).

[0340] 参考例30

(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタノール

[0341] [化47]



[0342] トリフェニルホスフィン(1.5 g)のメタノール(25 mL)溶液に60℃で臭化銅(I)(0.31 g)を加え、同温にて10分間撹拌した。固体をろ取し、エタノールとジエチルエーテルで洗浄した。(4-エチニルフェニル)メタノール(0.50 g)、アジ化ナトリウム(0.32 g)とヨウ化メチル(0.24 mL)のDMSO(8 mL)-水(2 mL)の混合溶液に上記で得られた固体(0.18 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.45 g)を得た。

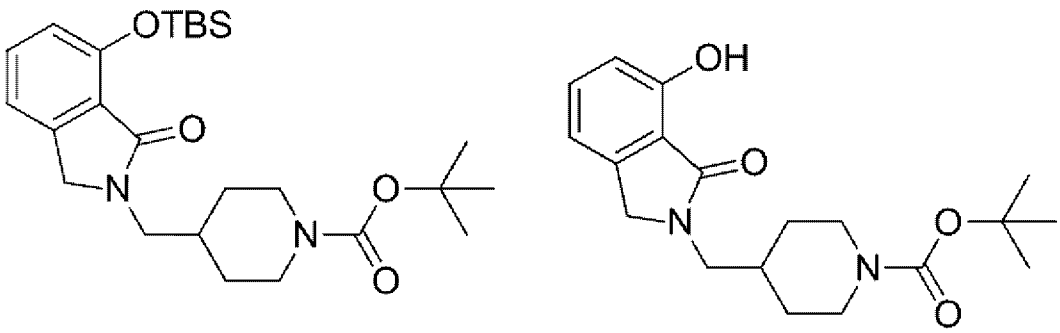
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.86 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.16 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 4.5 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.75 (1H, s), 7.82 (

2H, d, J = 8.3 Hz).

[0343] 参考例31

tert-ブチル 4-((7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラートおよびtert-ブチル 4-((7-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

[0344] [化48]



[0345] 参考例2で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ベンゾアート(3.0 g)、tert-ブチル 4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(2.58 g)およびトリエチルアミン(2.24 mL)のTHF(20 mL)溶液を、アルゴン雰囲気下、50℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、tert-ブチル 4-((7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(1.55 g)およびtert-ブチル4-((7-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.71 g)を得た。

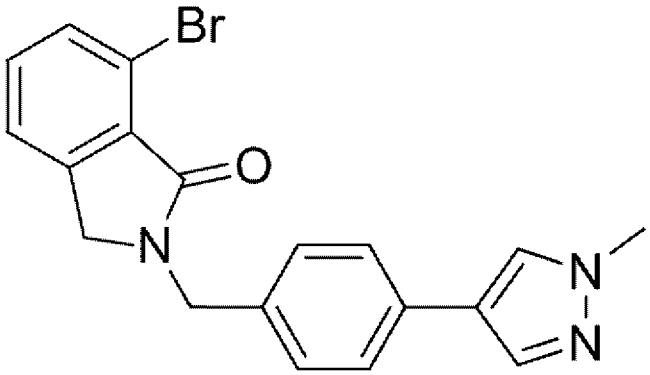
tert-ブチル 4-((7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.19 (6H, s), 0.97-1.10 (11H, m), 1.33-1.44 (10H, m), 1.55 (2H, d, J = 10.8 Hz), 1.88 (1H, brs), 2.71 (2H, brs), 3.31-3.32 (1H, m), 3.91 (2H, d, J = 14.2 Hz), 4.38 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.40-7.47 (1H, m).

tert-ブチル 4-((7-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96-1.09 (2H, m), 1.24-1.47 (10H, m), 1.56 (2H, d, J = 13.9 Hz), 1.81-1.95 (1H, m), 2.69 (2H, brs), 3.32 (1H, brs), 3.91 (2H, d, J = 10.5 Hz), 4.41 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.96 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.33-7.40 (1H, m), 9.51 (1H, brs).

[0346] 参考例32

7-ブロモ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[0347] [化49]



[0348] メチル 2-ブロモ-6-(ブロモメチル)ベンゾアート(0.50 g)のメタノール(10 mL)溶液に(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.31 g)およびトリエチルアミン(0.25 g)を加え、16時間還流した。反応溶液を冷却後、生じた沈殿をろ取し、標題化合物(0.23 g)を得た。

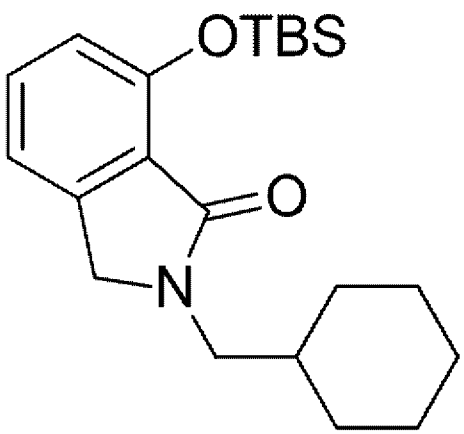
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.77 (2H, s), 7.28-7.37 (4H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.56-7.62 (2H, m), 7.73 (1H, s).

[0349] 参考例33

7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(シクロヘキシルメチル)イソインドリン-1-オン

[0350]

[化50]



[0351] 参考例2で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ベンゾアート(0.30 g)、シクロヘキシルメタンアミン(0.09 g)およびトリエチルアミン(0.08 g)のTHF(3 mL)溶液を、アルゴン雰囲気下、50℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.09 g)を得た。

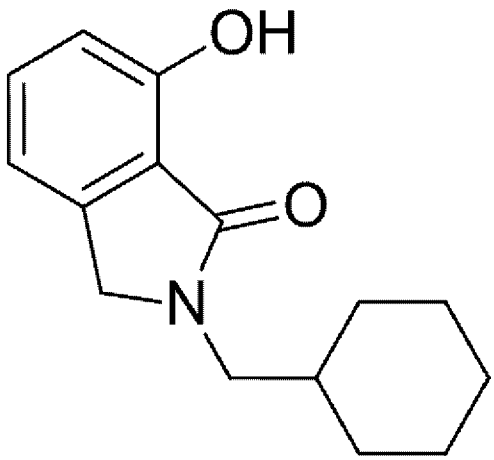
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.19 (6H, s), 0.88-0.96 (2H, m), 0.99 (9H, s), 1.14-1.22 (3H, m), 1.54-1.73 (6H, m), 3.29 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.36 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.38-7.48 (1H, m).

[0352] 参考例34

2-(シクロヘキシルメチル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン

[0353]

[化51]



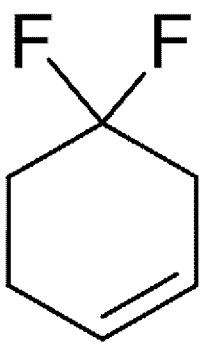
[0354] 参考例33で得た7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(シクロヘキシルメチル)イソインドリン-1-オン(0.09 g)のTHF(1 mL)溶液に1 mol/Lテトラブチルアンモニウムフルオリド(THF溶液)(0.25 mL)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.06 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.92-0.96 (2H, m), 1.11-1.24 (3H, m), 1.57-1.71 (6H, m), 3.29 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.39 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.96 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.34-7.41 (1H, m), 9.48 (1H, brs).

[0355] 参考例35

4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン

[0356] [化52]



[0357] 1-メトキシシクロヘキサ-1, 4-ジエン(10.0 g)のジクロロメタン(20 mL)-

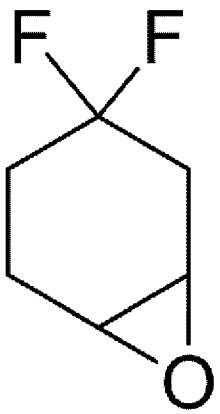
水(50 mL)溶液に過塩素酸(6滴)を加え、室温にて16時間撹拌した。反応溶液をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ去した。ろ液にジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(32.2 g)を0℃にて加え、室温にて16時間撹拌した。反応液に水を加え、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られたジクロロメタン溶液からの蒸留精製(760 mmHg, 95-100℃)にて、標題化合物(4.5 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.92-2.06 (2H, m), 2.25-2.34 (2H, m), 2.45-2.57 (2H, m), 5.52-5.61 (1H, m), 5.71-5.80 (1H, m).

[0358] 参考例36

3,3-ジフルオロ-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン

[0359] [化53]



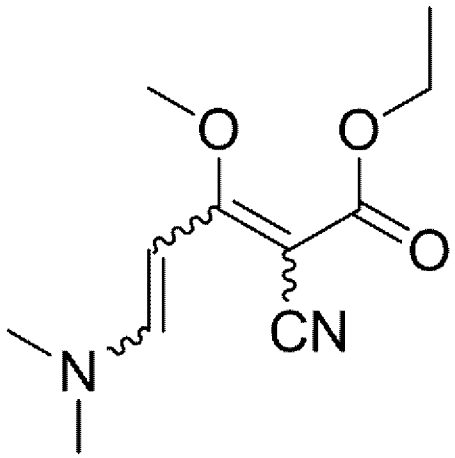
[0360] 参考例35で得た4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン(2.0 g)のジクロロメタン(50 mL)溶液にメタクロロ過安息香酸(85% purity)(5.14 g)を0℃にて加え、室温にて、16時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で処理した。溶液をジクロロメタンで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られたジクロロメタン溶液からの蒸留精製(0.09 MPa, 58-60℃)にて、標題化合物(0.70 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.72-1.89 (2H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.20-2.45 (3H, m), 3.15-3.24 (2H, m).

[0361] 参考例37

エチル 2-シアノ-5-(ジメチルアミノ)-3-メトキシペンタ-2,4-ジエノアート

[0362] [化54]



[0363] エチル 2-シアノアセタート(11 mL)および1,1,1-トリメトキシエタン(15.5 mL)を混合し、135℃にて4時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびヘキサンを用いて固化した。得られた固体をメタノール(8 mL)に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(8.2 g)を加え、アルゴン雰囲気下、135℃にて1時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(5.95 g)を得た。

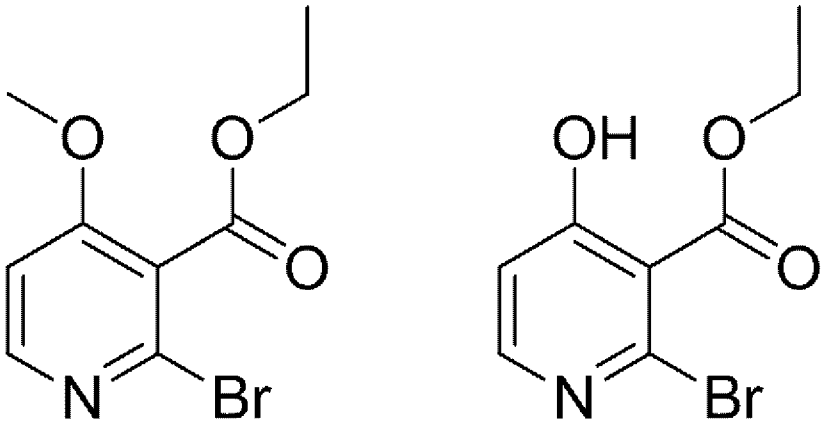
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.94 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.07 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.05 (1H, d, J = 12.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 12.3 Hz).

[0364] 参考例38

エチル 2-ブロモ-4-メトキシニコチナートおよびエチル 2-ブロモ-4-ヒドロキシニコチナート

[0365]

[化55]



[0366] 参考例37で得たエチル 2-シアノ-5-(ジメチルアミノ)-3-メトキシペンタ-2,4-ジエノアート(5.95 g)および25%臭化水素(酢酸溶液)(30 mL)の混合溶液を窒素雰囲気下、75℃にて1時間撹拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、エチル 2-ブロモ-4-メトキシニコチナート(4.1 g)およびエチル 2-ブロモ-4-ヒドロキシニコチナート(0.29 g)を得た。

エチル 2-ブロモ-4-メトキシニコチナート : ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.91 (3H, s), 4.33 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.35 (1H, d, J = 5.9 Hz).

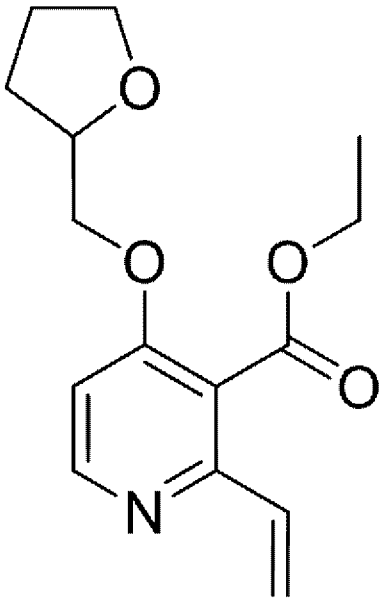
エチル 2-ブロモ-4-ヒドロキシニコチナート : MS (ESI+): $[M+H]^+$ 246.0

[0367] 参考例39

エチル 4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ビニルニコチナート

[0368]

[化56]



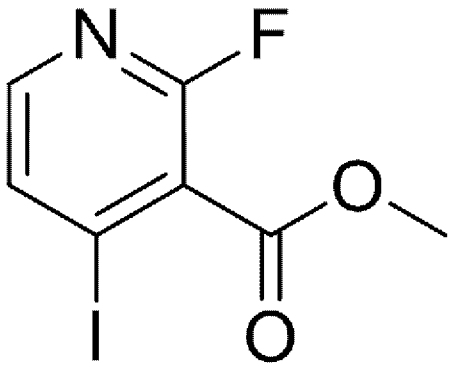
[0369] 実施例38で得たエチル 2-ブロモ-4-ヒドロキシニコチナート(0.29 g)、(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノール(0.18 g)およびトリフェニルホスフィン(0.46 g)のTHF(4 mL)溶液を60℃にて20分間撹拌後、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート(40%トルエン溶液)(0.36 g)を加え、窒素雰囲気下、同温にて1時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた油状物のDMF(4 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(0.20 g)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.015 g)および塩化リチウム(0.013 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、生じた沈殿をセライトを用いてろ去した。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.11 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.62-2.03 (4H, m), 3.61-3.79 (2H, m), 4.01-4.19 (3H, m), 4.32 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.53 (1H, dd, J = 10.5, 2.3 Hz), 6.28-6.44 (1H, m), 6.54-6.73 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.48 (1H, d, J = 6.0 Hz).

[0370] 参考例40

メチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート

[0371] [化57]



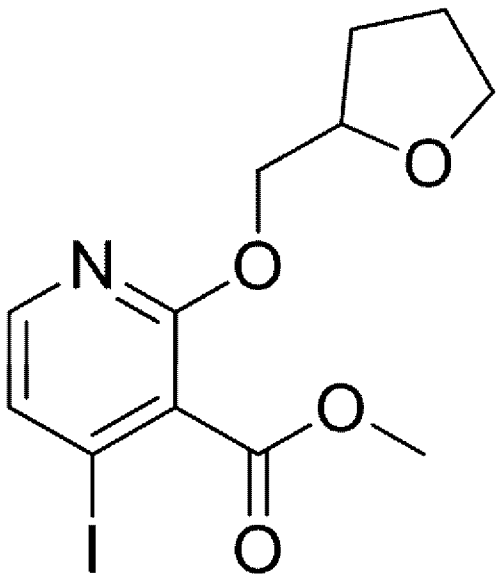
[0372] 2-フルオロ-4-ヨードニコチン酸(5.13 g)のジエチルエーテル(25 mL)-メタノール(25 mL)溶液に10%トリメチルシリルジアゾメタン(ヘキサン溶液)(32.9 g)を加え、窒素雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(5.3 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.94 (3H, s), 7.98 (1H, dd, J = 5.3, 1.1 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 5.3, 0.8 Hz).

[0373] 参考例41

メチル 4-ヨード-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ニコチナート

[0374] [化58]



[0375] 参考例40で得たメチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(5.03 g)および(

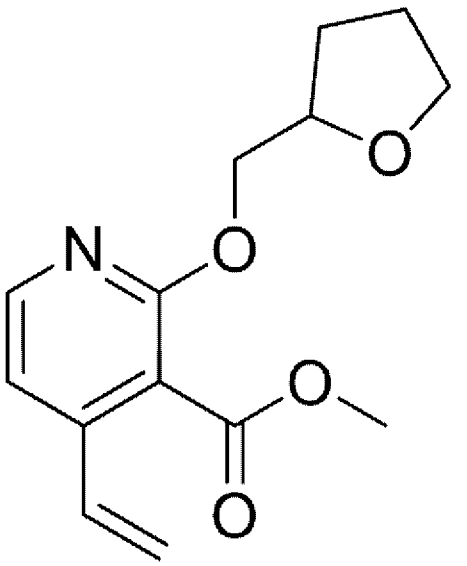
テトラヒドロフラン-2-イル)メタノール(5.48 g)のTHF(100 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(3.22 g)を0℃にて加え、アルゴン雰囲気下、同温にて1時間撹拌した。反応溶液に水を0℃にて加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(4.15 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.59-1.71 (1H, m), 1.75-1.98 (3H, m), 3.60-3.77 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.08-4.17 (1H, m), 4.21-4.33 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.92 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0376] 参考例42

メチル 2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート

[0377] [化59]



[0378] 参考例41で得たメチル 4-ヨード-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ニコチナート(2.0 g) のDMF(20 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(2.62 g)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.19 g)および塩化リチウム(1.73 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、生じた沈殿をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフ

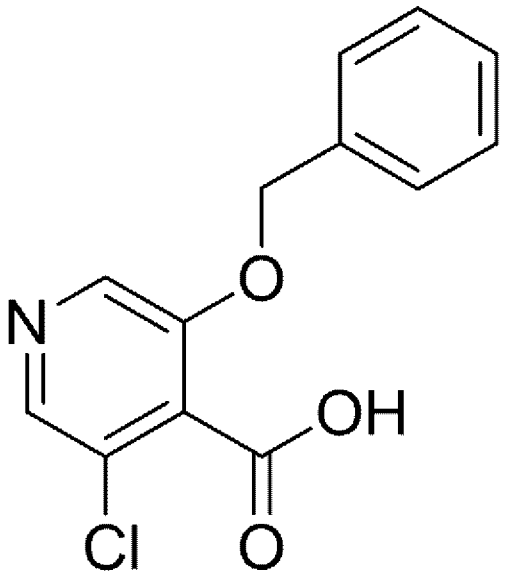
ィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.39 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.61-1.98 (4H, m), 3.59-3.79 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.08-4.18 (1H, m), 4.25-4.31 (2H, m), 5.62 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.12 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.18 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0379] 参考例43

3-(ベンジルオキシ)-5-クロロイソニコチン酸

[0380] [化60]



[0381] 3,5-ジクロロイソニコチン酸(3.16 g)の1-メチル-2-ピロリドン(80 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(1.38 g)を0℃にて加え、同温にて10分間撹拌した。反応溶液にフェニルメタノール(1.78 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて2時間撹拌した。反応溶液を水で希釈し、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層を分取し、濃塩酸を添加し、溶液をpH2程度に調製した。溶液に飽和食塩水を加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物(2.57 g)を得た。

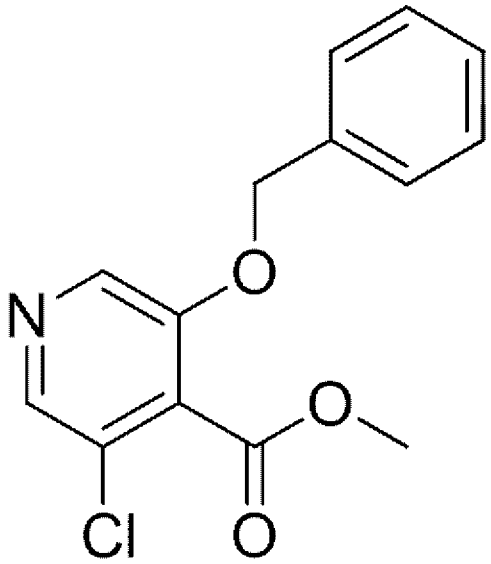
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.34 (2H, s), 7.30-7.49 (5H, m), 8.36 (1H, s), 8.54 (1H, s), 14.12 (1H, brs).

[0382] 参考例44

メチル 3-(ベンジルオキシ)-5-クロロイソニコチナート

[0383]

[化61]



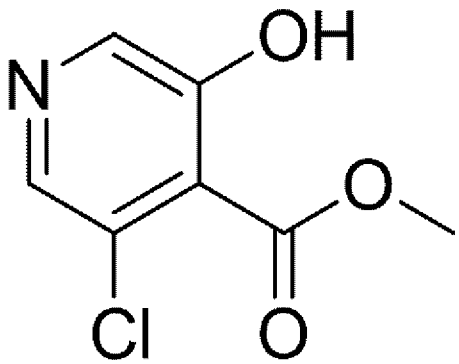
[0384] 参考例43で得た3-(ベンジルオキシ)-5-クロロイソニコチン酸(2.57 g)のジエチルエーテル(15 mL)-メタノール(15 mL)溶液に10%トリメチルシリルジアゾメタン(ヘキサン溶液)(16.7 g)を加え、窒素雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(2.37 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.90 (3H, s), 5.37 (2H, s), 7.24-7.50 (5H, m), 8.40 (1H, s), 8.60 (1H, s).

[0385] 参考例45

メチル 3-クロロ-5-ヒドロキシイソニコチナート

[0386] [化62]



[0387] 参考例44で得たメチル 3-(ベンジルオキシ)-5-クロロイソニコチナート(2.3 g)および25%臭化水素(酢酸溶液)(5 mL)の混合溶液を75℃にて6時間撹拌し

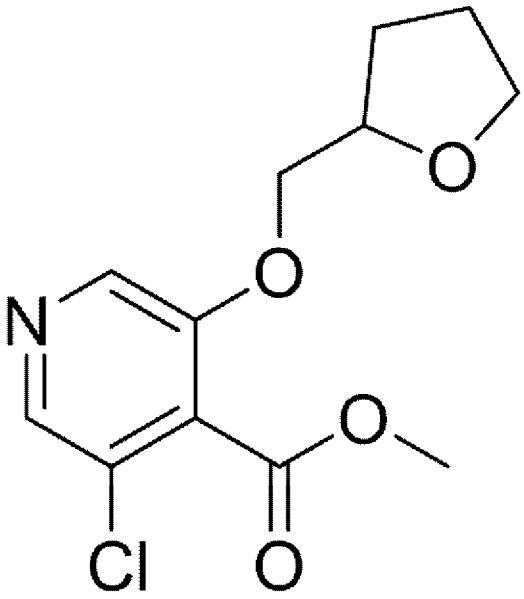
た。0℃にて、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.02 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.87 (3H, s), 8.19 (1H, s), 8.24 (1H, s), 11.13 (1H, brs).

[0388] 参考例46

メチル 3-クロロ-5-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソニコチナート

[0389] [化63]



[0390] 参考例45で得たメチル 3-クロロ-5-ヒドロキシイソニコチナート(0.50 g)、(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノール(0.54 g)およびトリフェニルホスフィン(1.40 g)のTHF(10 mL)溶液を撹拌に40% ジイソプロピルアゾジカルボキシラート(トルエン溶液)(2.70 g)を加え、窒素雰囲気下、60℃にて2時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.72 g)を得た。

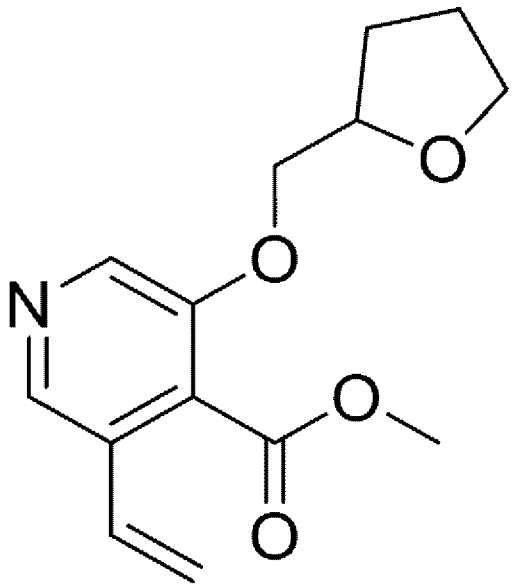
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.61-1.75 (1H, m), 1.77-1.89 (2H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 3.62-3.78 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.09-4.27 (3H, m), 8

.39 (1H, s), 8.54 (1H, s).

[0391] 参考例47

メチル 3-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-5-ビニルイソニコチナート

[0392] [化64]



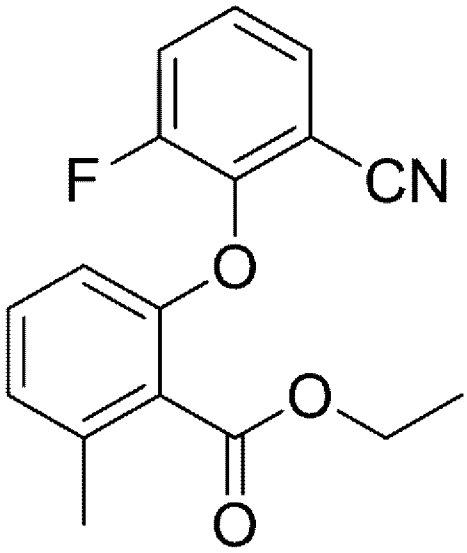
[0393] 参考例46で得たメチル 3-クロロ-5-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソニコチナート(0.68 g)の1-プロパノール(10 mL)溶液にカリウムトリフルオロ(ビニル)ボラート(0.67 g)、(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.18 g)およびトリエチルアミン (0.51 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.18 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.69-1.99 (4H, m), 3.61-3.75 (2H, m), 3.80-3.92 (3H, m), 4.10-4.20 (3H, m), 5.50 (1H, d, J = 11.1 Hz), 5.97 (1H, d, J = 17.6 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 17.7, 11.2 Hz), 8.42 (1H, s), 8.56 (1H, s).

[0394] 参考例48

エチル 2-(2-シアノ-6-フルオロフェノキシ)-6-メチルベンゾアート

[0395] [化65]



[0396] エチル 2-ヒドロキシ-6-メチルベンゾアート(1.00 g)と炭酸カリウム(2.30 g)のDMF(10 mL)溶液に2,3-ジフルオロベンゾニトリル(0.68 mL)を加え、90℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.57 g)を得た。

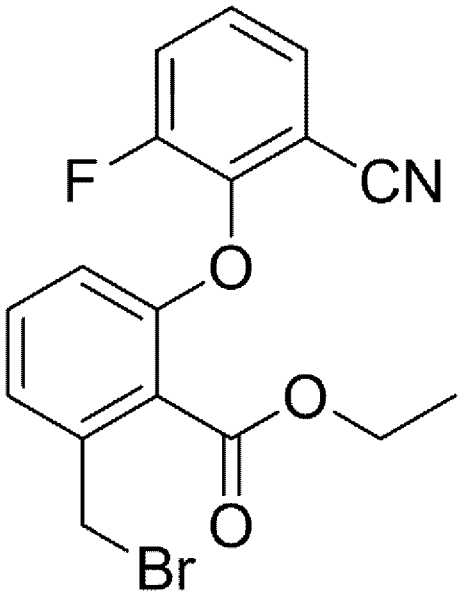
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.40 (3H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21-7.31 (1H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 10.2, 8.5, 1.6 Hz), 7.48 (1H, dt, J = 7.7, 1.5 Hz).

[0397] 参考例49

エチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-シアノ-6-フルオロフェノキシ)ベンゾアート

[0398]

[化66]



[0399] 参考例48で得たエチル 2-(2-シアノ-6-フルオロフェノキシ)-6-メチルベンゾアート(1.57 g)とNBS(1.03 g)の(トリフルオロメチル)ベンゼン(30 mL)溶液にAIBN(0.09 g)を加え、80℃にて5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと10%チオ硫酸ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチル(1:4, 10 mL)で洗浄し、標題化合物(1.29 g)を得た。

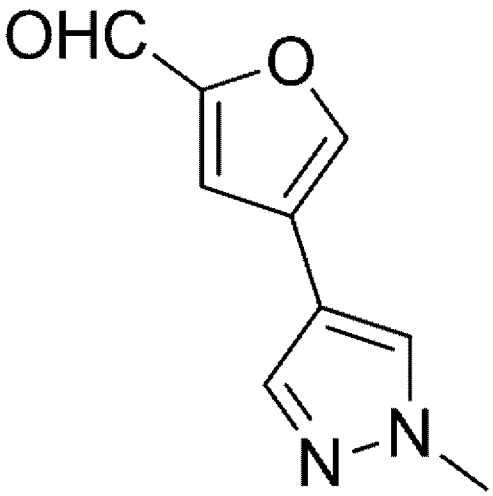
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.44 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.62 (2H, s), 6.68 (1H, dt, J = 8.2, 1.2 Hz), 7.19-7.34 (3H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 10.2, 8.5, 1.7 Hz), 7.50 (1H, dt, J = 7.7, 1.5 Hz).

[0400] 参考例50

4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルバルデヒド

[0401]

[化67]



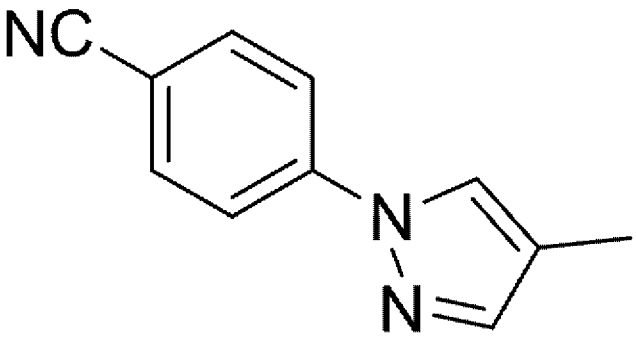
[0402] 4-ブロモフラン-2-カルバルデヒド(1.00 g)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.31 g)と2 M 炭酸ナトリウム水溶液(8.57 mL)のDME(5 mL)溶液に(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.21 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.54 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (3H, s), 7.32 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.53 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.78 (1H, s), 9.68 (1H, s).

[0403] 参考例51

4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾニトリル

[0404] [化68]



[0405] 4-メチル-1H-ピラゾール(0.75 g)と炭酸カリウム(3.42 g)のDMF(10 mL)溶

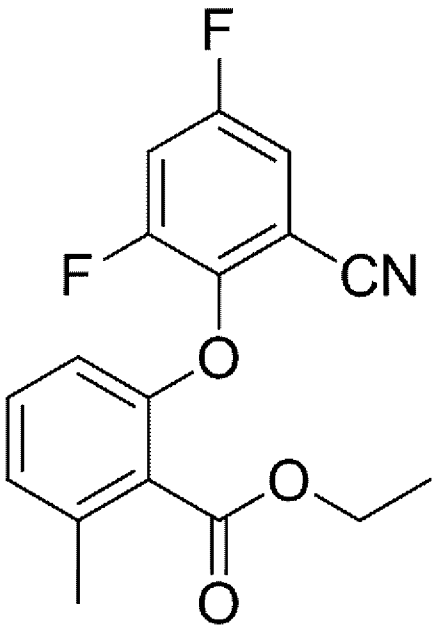
液に4-フルオロベンゾニトリル(1.00 g)を加え、90℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチル(1:4, 20 mL)にて洗浄し、標題化合物(0.59 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.18 (3H, s), 7.59 (1H, s), 7.69-7.83 (5H, m).

[0406] 参考例52

エチル 2-(2-シアノ-4,6-ジフルオロフェノキシ)-6-メチルベンゾアート

[0407] [化69]



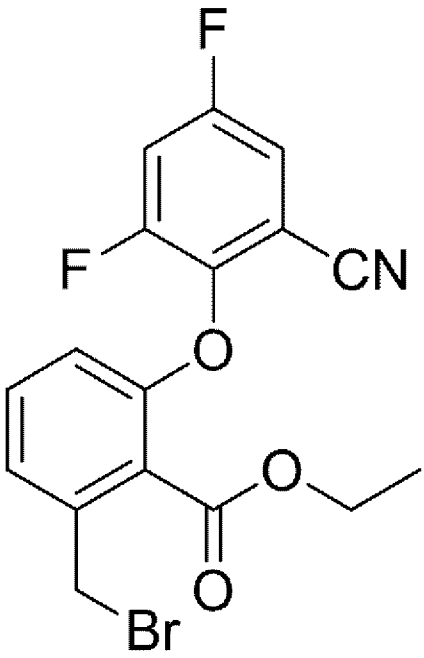
[0408] エチル 2-ヒドロキシ-6-メチルベンゾアート(5.21 g)と炭酸カリウム(12.0 g)のDMF(50 mL)溶液に2,3,5-トリフルオロベンゾニトリル(5.00 g)を加え、90℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(5.38 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.40 (3H, s), 4.41 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.48 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.14-7.28 (3H, m).

[0409] 参考例53

エチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-シアノ-4,6-ジフルオロフェノキシ)ベンゾアート

[0410] [化70]



[0411] 参考例52で得たエチル 2-(2-シアノ-4,6-ジフルオロフェノキシ)-6-メチルベンゾアート(5.38 g)とNBS(3.32 g)との(トリフルオロメチル)ベンゼン(100 mL)溶液にAIBN(0.28 g)を加え、80℃にて5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと10%チオ硫酸ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(4.05 g)を得た。

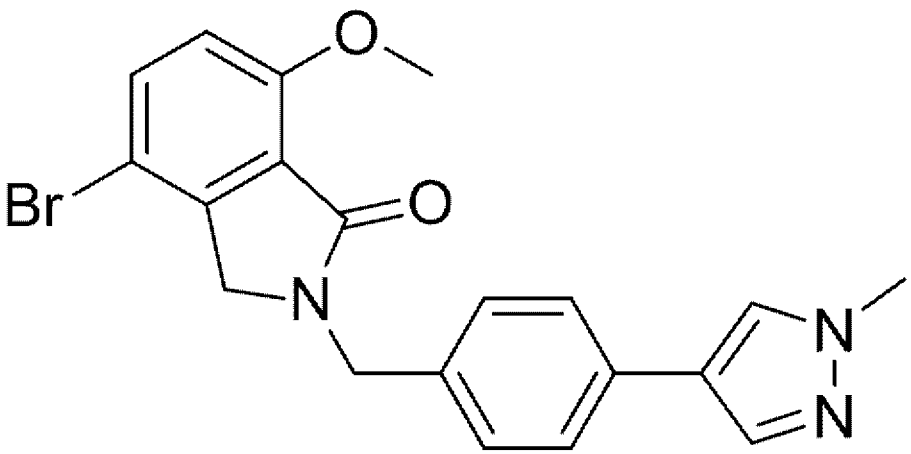
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.45 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.61 (2H, s), 6.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.16-7.35 (4H, m).

[0412] 参考例54

4-ブロモ-7-メトキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[0413]

[化71]



[0414] 文献(Journal of Chemical Research, Synopses (1991), (2), 29.)を参考に調製したエチル 3-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-メトキシベンゾアート (0.47 g)、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.25 g)および炭酸カリウム(0.37 g)のエタノール(20 mL)溶液を窒素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、析出物をろ取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄、乾燥して標題化合物(0.45 g)を得た。

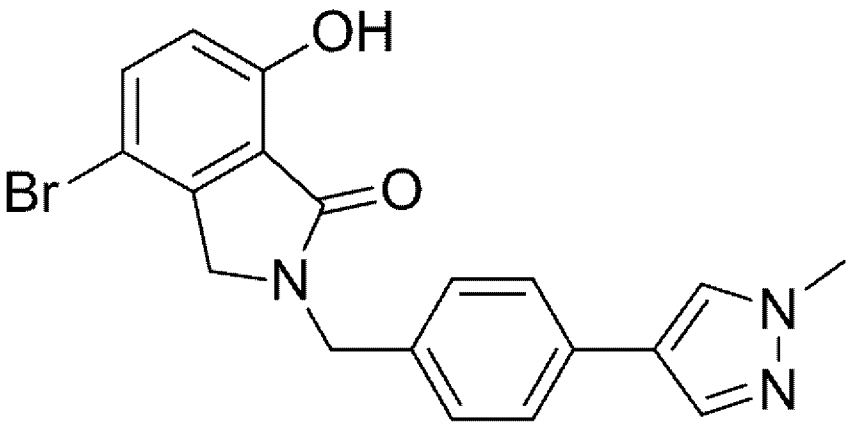
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.18 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.50-7.56 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.10 (1H, s).

[0415] 参考例55

4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[0416]

[化72]



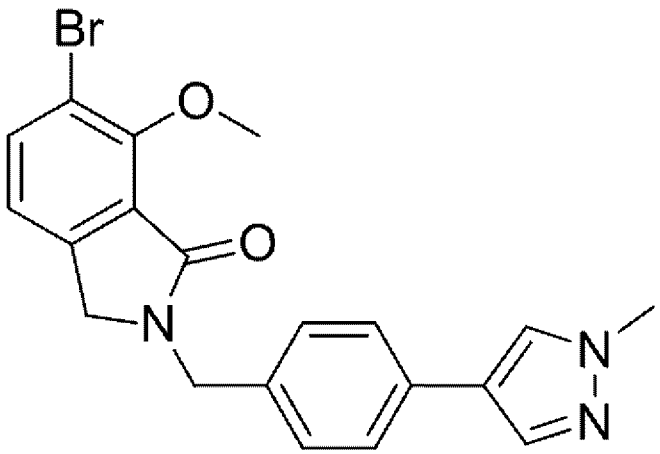
[0417] 参考例54で得た4-ブロモ-7-メトキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.50 g)に25%臭酸(酢酸溶液)(10 mL)を加え、窒素雰囲気下、120℃にて3日間撹拌した。反応溶液を水で希釈し、炭酸ナトリウムで中和した。生じた沈殿をろ取し、水で洗浄、乾燥して標題化合物(0.44 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ3.84 (3H, brs), 4.17 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.48-7.59 (3H, m), 7.83 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.11 (1H, s), OH proton was not detected.

[0418] 参考例56

6-ブロモ-7-メトキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[0419] [化73]



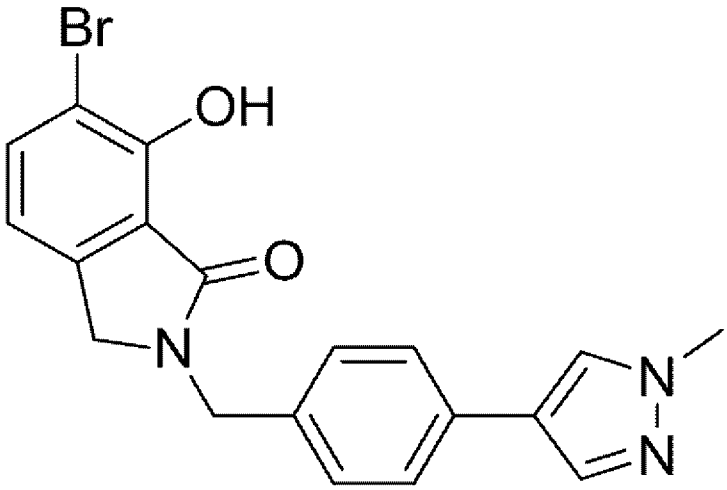
[0420] 文献(WO2011/044506)を参考に調製したエチル 3-ブロモ-6-(ブロモメチル)-2-メトキシベンゾアート(0.47 g)、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.25 g)および炭酸カリウム(0.37 g)のエタノール(10 mL)溶液を室温にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、析出物をろ取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄、乾燥して標題化合物(0.32 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ3.84 (3H, brs), 4.00 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.67 (2H, s), 7.20-7.31 (3H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.78-7.85 (2H, m), 8.11 (1H, s).

[0421] 参考例57

6-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[0422] [化74]



[0423] 参考例56で得た6-ブロモ-7-メトキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.32 g)に25%臭化水素酸(酢酸溶液)(10 mL)を加え、120℃にて6時間撹拌した。反応溶液を水で希釈し、炭酸ナトリウムにて中和した。生じた沈殿をろ取し、水で洗浄、乾燥して標題化合物(0.29 g)を得た。

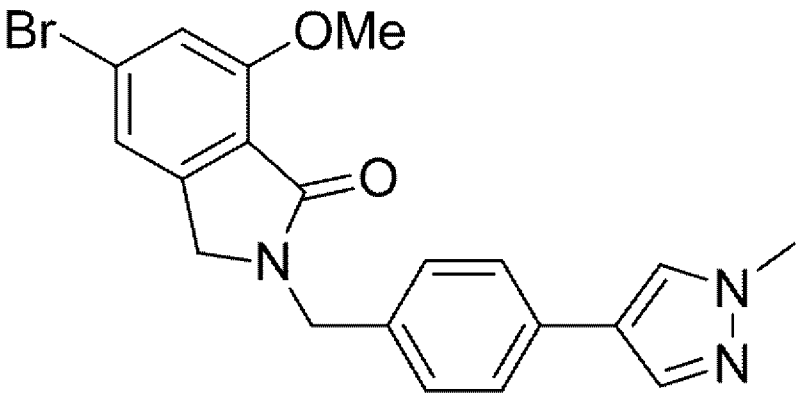
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ3.80-3.89 (3H, m), 4.32 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.1

1 (1H, s), OH proton was not detected.

[0424] 参考例58

5-ブロモ-7-メトキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[0425] [化75]



[0426] 文献(WO2006/020879)を参考に調製したメチル 4-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-メトキシベンゾアート (0.29 g)、参考例4で得た(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン二塩酸塩(0.33 g)および炭酸カリウム(0.35 g)のメタノール(15 mL)溶液を室温にて一晩撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣を水-THF-酢酸エチルに溶解した。有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで固化し、標題化合物(0.23 g)を得た。

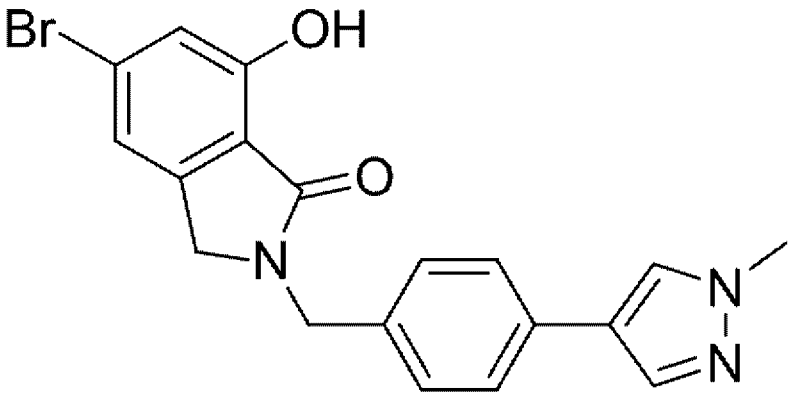
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ3.85 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.61 (2H, s), 7.17-7.26 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.47-7.55 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.10 (1H, s).

[0427] 参考例59

5-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[0428]

[化76]



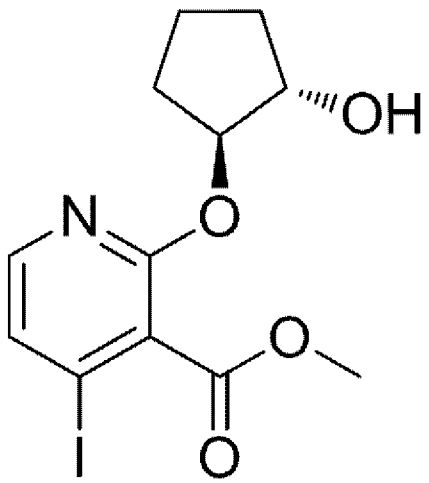
[0429] 参考例58で得た5-ブロモ-7-メトキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.23 g)に25%臭化水素酸(酢酸溶液)(10 mL)を加え、120℃にて6時間撹拌した。反応溶液を水で希釈し、炭酸ナトリウムにて中和した。生じた沈殿をろ取し、水で洗浄、乾燥して標題化合物(0.072 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.61 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.16 (1H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.82 (1H, s), 8.10 (1H, s), 10.27 (1H, brs).

[0430] 参考例60

メチル 2-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-4-ヨードニコチナート

[0431] [化77]



[0432] 参考例40で得たメチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(0.55 g)およびt

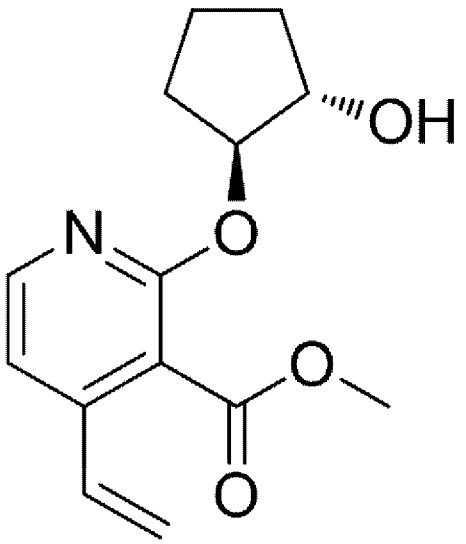
rans-シクロペンタン-1,2-ジオール(0.80 g)のTHF(20 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.39 g)を0℃にて加え、アルゴン雰囲気下、同温にて30分間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を0℃にて加え中和した後、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.45 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.46-1.85 (5H, m), 1.99-2.11 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.94-4.02 (1H, m), 4.88 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.03-5.15 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0433] 参考例61

メチル 2-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-4-ビニルニコチナート

[0434] [化78]



[0435] 参考例60で得たメチル 2-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-4-ヨードニコチナート(0.45 g)のDMF(12 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(0.59 g)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.051 g)および塩化リチウム(0.39 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、生じた沈殿をセライトを用いてろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラ

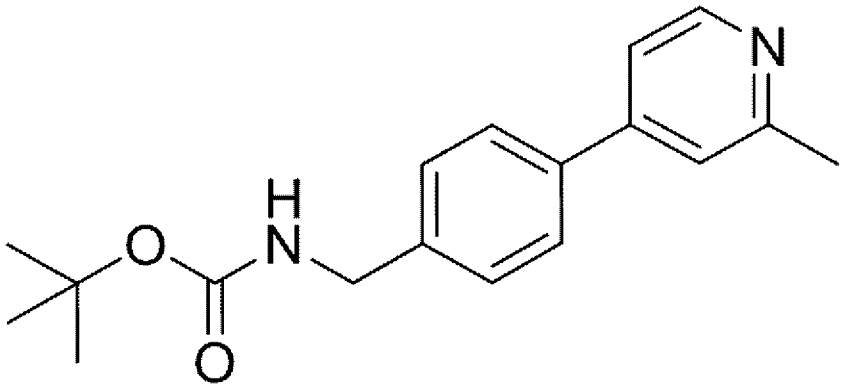
フィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.28 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.46-1.88 (5H, m), 1.96-2.12 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.95-4.06 (1H, m), 4.87 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.04-5.21 (1H, m), 5.61 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.11 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 17.5, 11.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.20 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0436] 参考例62

tert-ブチル 4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジルカルバマート

[0437] [化79]



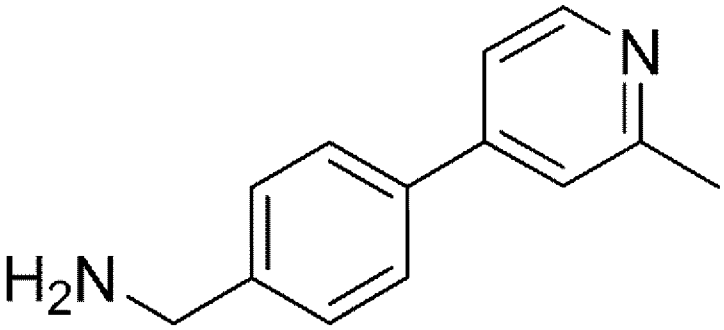
[0438] tert-ブチル4-ブロモベンジルカルバマート(1.0 g)、(2-メチルピリジン-4-イル)ボロン酸(0.72 g)、2 mol/L炭酸ナトリウム水溶液(3.49 mL)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.26 g)の1,2-ジメトキシエタン(7 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.80 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40 (9H, s), 2.52 (3H, s), 4.18 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.41-7.51 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[0439] 参考例63

(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)メタンアミン

[0440] [化80]



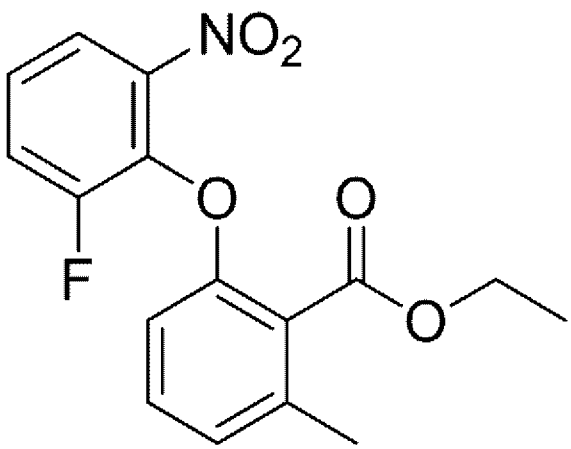
[0441] 参考例62で得たtert-ブチル 4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジルカルバマート(0.80 g)のメタノール(15 mL)溶液に4規定塩酸(酢酸エチル溶液)(15 mL)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えて懸濁した後、沈殿をろ取した。得られた白色固体を水に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した。水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.21 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.52 (3H, s), 3.76 (2H, s), 7.42-7.52 (3H, m), 7.57 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.47 (1H, d, J = 5.3 Hz), NH_2 protons were not detected.

[0442] 参考例64

エチル 2-(2-フルオロ-6-ニトロフェノキシ)-6-メチルベンゾアート

[0443] [化81]



[0444] 1,2-ジフルオロ-3-ニトロベンゼン(4.86 g)、エチル 2-ヒドロキシ-6-メチルベンゾアート(5.0 g)と炭酸カリウム(11.50 g)のDMF(50 mL)溶液を80℃に

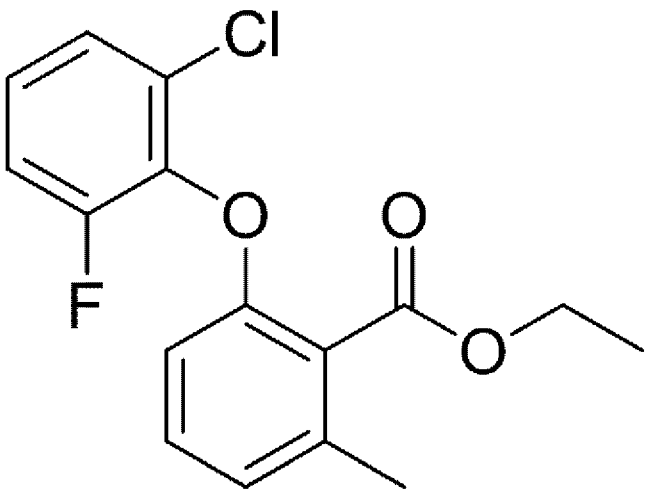
て一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(7.96 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.40 (3H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.49 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.97 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.13-7.22 (1H, m), 7.29-7.38 (1H, m), 7.41-7.49 (1H, m), 7.79 (1H, dt, J = 8.3, 1.7 Hz).

[0445] 参考例65

エチル 2-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-6-メチルベンゾアート

[0446] [化82]



[0447] 参考例64で得たエチル 2-(2-フルオロ-6-ニトロフェノキシ)-6-メチルベンゾアート(7.96 g)のTHF(80 mL)溶液に5%Pd-C(0.80 g)を加え、水素雰囲気下、室温にて2日間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。得られた残渣の濃塩酸(25 mL)溶液に亜硝酸ナトリウム(1.192 g)の水溶液(5 mL)を0℃にて加え、20分間撹拌した。続いて反応液を塩化銅(I) (1.711 g)の濃塩酸(25 mL)溶液に加え80℃にて2時間撹拌した。反応液を、8規定水酸化ナトリウム水溶液を用いてpHを6-7付近とし、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢

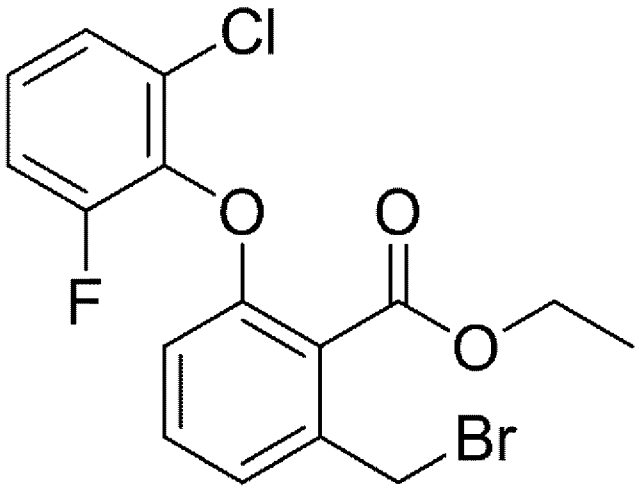
酸エチル)にて精製し、標題化合物(3.08 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.40 (3H, s), 4.45 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.07-7.20 (3H, m), 7.24-7.30 (1H, m).

[0448] 参考例66

エチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)ベンゾアート

[0449] [化83]



[0450] 参考例65で得たエチル 2-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-6-メチルベンゾアート(0.5 g)とNBS(0.32 g)の(トリフルオロメチル)ベンゼン(10 mL)溶液にAIBN(0.027 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルとチオ硫酸ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、標題化合物 (0.48 g)を得た。

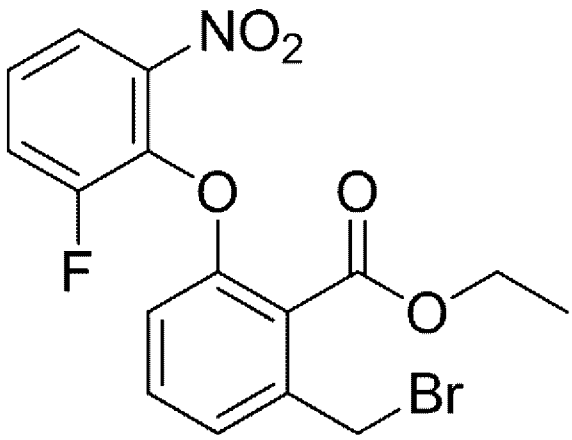
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.49 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.62 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.07-7.31 (5H, m).

[0451] 参考例67

エチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-フルオロ-6-ニトロフェノキシ)ベンゾアート

[0452]

[化84]



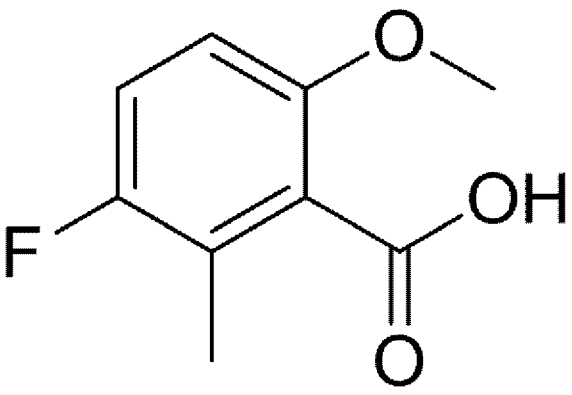
[0453] 参考例64で得たエチル 2-(2-フルオロ-6-ニトロフェノキシ)-6-メチルベンゾアート(8.34 g)とNBS(5.11 g)の(トリフルオロメチル)ベンゼン(150 mL)溶液にAIBN(0.43 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルとチオ硫酸ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチル(1:4, 50 mL)で洗浄し、標題化合物 (6.40 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.45 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.62 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.16-7.21 (1H, m), 7.27 (1H, t, J = 4.1 Hz), 7.30-7.40 (1H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 7.80 (1H, dt, J = 8.2, 1.6 Hz).

[0454] 参考例68

3-フルオロ-6-メトキシ-2-メチル安息香酸

[0455] [化85]



[0456] 5-フルオロ-2-メトキシ安息香酸(20.0 g)のTHF(200 mL)溶液に、窒素雰囲

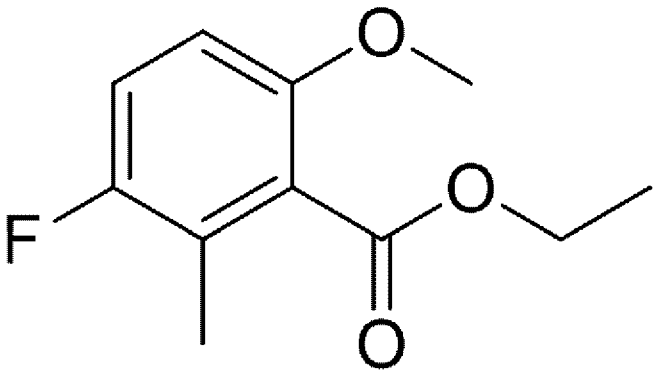
気下、-78℃にてテトラメチルエチレンジアミン(30.0 g)およびsec-ブチルリチウム(200 mL, 1.3 M、ヘキサン溶液)を加えた後、2時間撹拌した。-78℃にてヨウ化メチル(50.3 g)を滴下した後、1時間撹拌した。室温にて18時間撹拌した後、2規定塩酸を加えて溶液をpH = 2に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をHPLC(C18、移動相：水/アセトニトリル(0.1% TFA含有系))にて精製し、標題化合物(8.0 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.36 (3H, d, J = 2.0 Hz), 3.88 (3H, s), 6.77 (1H, dd, J = 9.2, 3.6 Hz), 7.08 (1H, t, J = 8.8 Hz).

[0457] 参考例69

エチル 3-フルオロ-6-メトキシ-2-メチルベンゾアート

[0458] [化86]



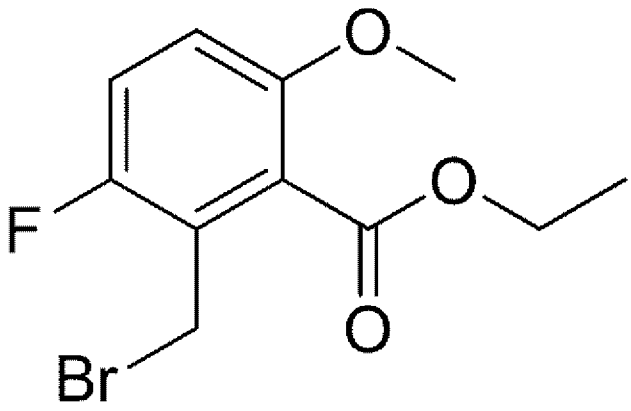
[0459] 参考例68で得た3-フルオロ-6-メトキシ-2-メチル安息香酸(7.4 g)と炭酸カリウム(6.1 g)のDMF(70 mL)溶液にヨウ化エチル(6.9 g)を加え、25-30℃にて18時間撹拌した。反応溶液を濃縮後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、標題化合物(7.92 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.20 (3H, d, J = 2.0 Hz), 3.79 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 8.8, 3.6 Hz), 6.99 (1H, t, J = 8.8 Hz).

[0460] 参考例70

エチル 2-(ブロモメチル)-3-フルオロ-6-メトキシベンゾアート

[0461] [化87]



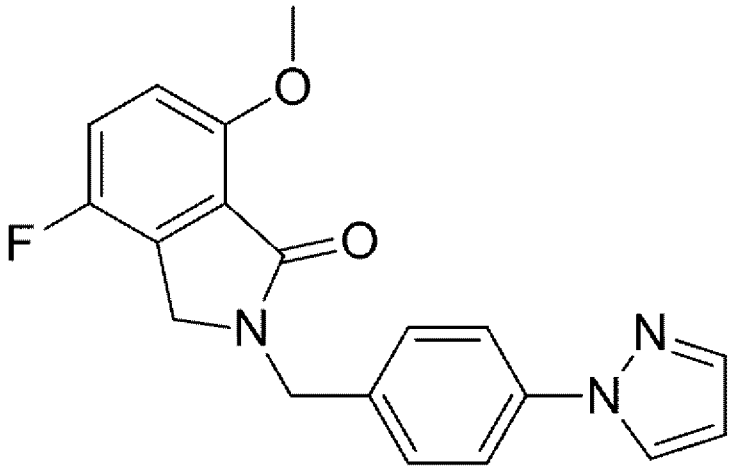
[0462] 参考例69で得たエチル 3-フルオロ-6-メトキシ-2-メチルベンゾアート(7 g)の四塩化炭素(120 mL)溶液にNBS(6.46 g)とAIBN(1.08 g)を加え、18時間加熱還流した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(8.6 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.82 (3H, s), 4.46 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.51 (2H, d, J = 1.2 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 9.2, 4.0 Hz), 7.09 (1H, t, J = 9.2 Hz).

[0463] 参考例71

2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-4-フルオロ-7-メトキシイソインドリン-1-オン

[0464] [化88]



[0465] 参考例70で得たエチル 2-(ブロモメチル)-3-フルオロ-6-メトキシベンゾアート(4.21 g)のメタノール(50 mL)溶液に(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニ

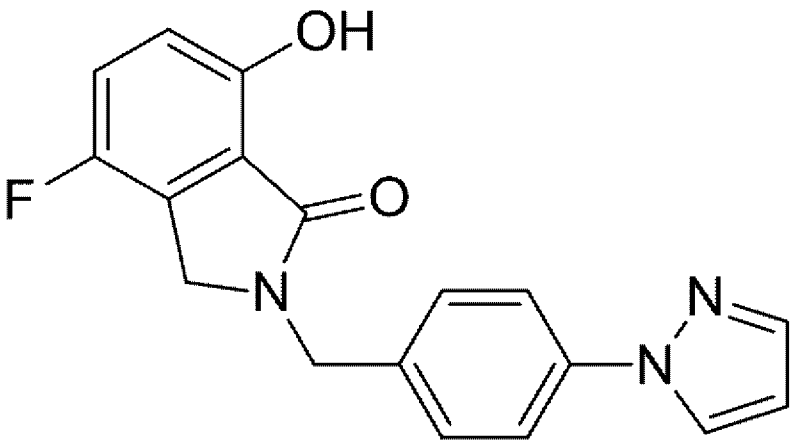
ル)メタンアミン(2.5 g)と炭酸カリウム(5.0 g)を加え、1時間加熱還流した。反応溶液を濃縮後、ジクロロメタン、イソプロパノールおよび水を加え、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をメチルtert-ブチル エーテルで洗浄し、標題化合物(2.7 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.97 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.46 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8.8, 3.2 Hz), 7.14 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0466] 参考例72

2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-4-フルオロ-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン

[0467] [化89]



[0468] 参考例71で得た2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-4-フルオロ-7-メトキシイソインドリン-1-オン(3.3 g)のジクロロメタン(50 mL)溶液に三臭化ホウ素(12.3 g)を0℃にて加えた後、25-30℃にて18時間撹拌した。反応溶液にメタノールを加えた後、濃縮した。残渣にジクロロメタン、メタノールおよび水を加え、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をメチル tert-ブチル エーテルで洗浄し、標題化合物 (2.6 g)を得た。

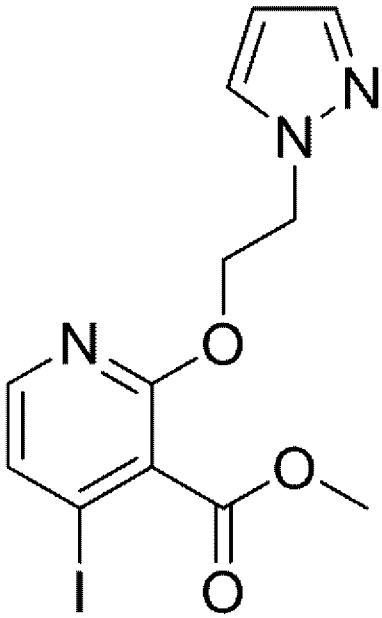
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.40 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.54 (1H, t, J

= 2.0 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8.8, 3.6 Hz), 7.24 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.78 (1H, brs).

[0469] 参考例73

メチル 2-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ)-4-ヨードニコチナート

[0470] [化90]



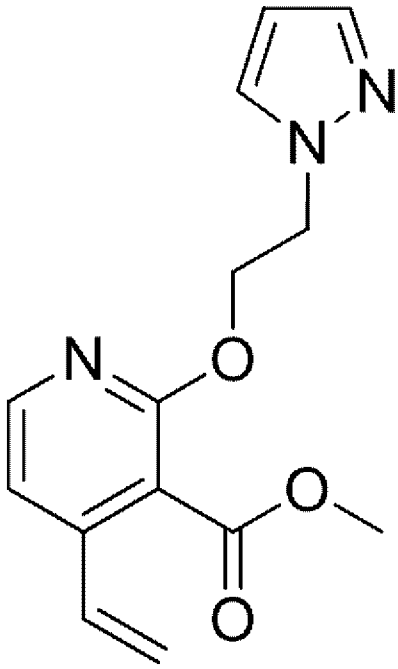
[0471] 参考例40で得たメチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(0.50 g)および2-(1H-ピラゾール-1-イル)エタノール(0.98 g)のTHF(10 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.32 g)を0℃にて加え、アルゴン雰囲気下、同温にて20分間撹拌した。反応溶液に水を加えた後、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.46 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.80 (3H, s), 4.39-4.49 (2H, m), 4.54-4.64 (2H, m), 6.23 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.92 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[0472] 参考例74

メチル 2-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ)-4-ビニルニコチナート

[0473] [化91]



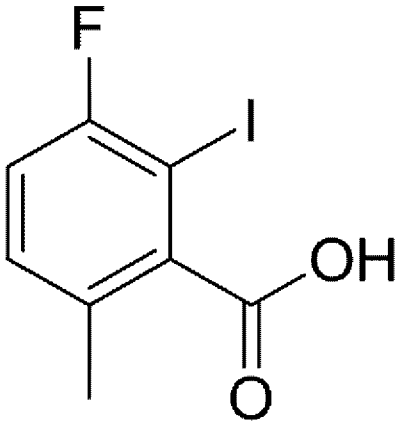
[0474] 参考例73で得たメチル 2-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ)-4-ヨードニコチナート(0.46 g) のDMF(12 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(0.59 g)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.043 g)および塩化リチウム(0.39 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、生じた沈殿をセライトを用いてろ去し、ろ液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.32 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.79 (3H, s), 4.39-4.52 (2H, m), 4.53-4.65 (2H, m), 5.61 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.12 (1H, d, J = 17.2 Hz), 6.23 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.44 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.19 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0475] 参考例75

3-フルオロ-2-ヨード-6-メチル安息香酸

[0476] [化92]



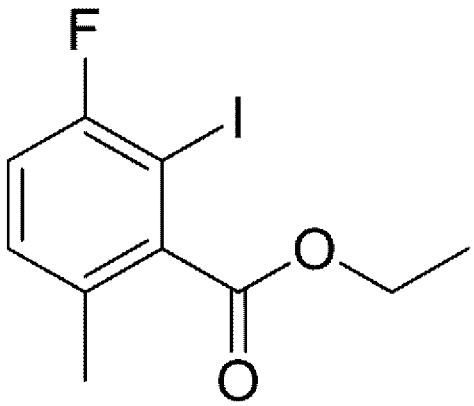
[0477] 5-フルオロ-2-メチル安息香酸(50 g)、ヨードベンゼンジアセタート(210 g)、パラジウム(II)アセタート(3.64 g)およびヨウ素(165 g)のDMF(700 mL)溶液を100℃にて16時間撹拌した。反応溶液を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(80 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.28 (3H, s), 7.20 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.25-7.35 (1H, m).

[0478] 参考例76

エチル 3-フルオロ-2-ヨード-6-メチルベンゾアート

[0479] [化93]



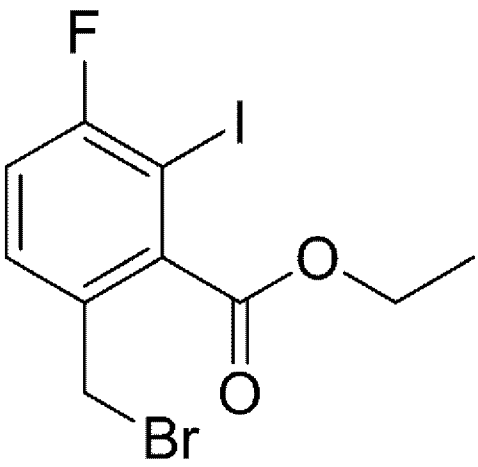
[0480] 参考例75で得た3-フルオロ-2-ヨード-6-メチル安息香酸(40 g)、ヨウ化エチル(24.5 g)および炭酸カリウム(21.7 g)のDMF(300 mL)溶液を室温にて16時間撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(35 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.25 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.24 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.29-7.38 (1H, m).

[0481] 参考例77

エチル 6-(ブロモメチル)-3-フルオロ-2-ヨードベンゾアート

[0482] [化94]



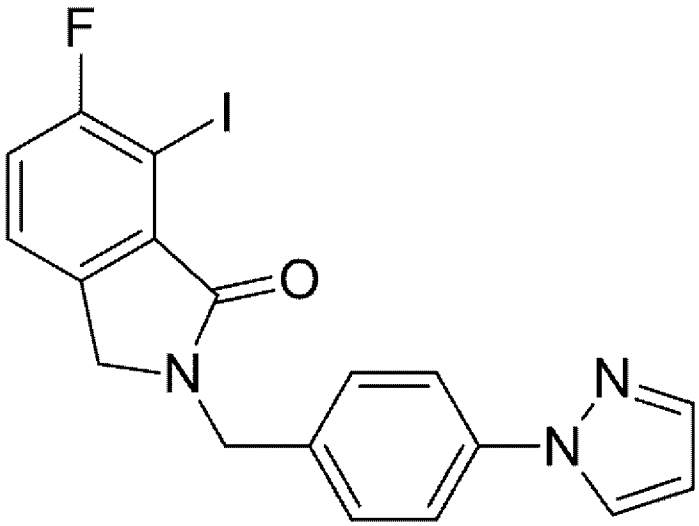
[0483] 参考例76で得たエチル 3-フルオロ-2-ヨード-6-メチルベンゾアート(10 g)の四塩化炭素(150 mL)溶液にNBS(6.36 g)とAIBN(1.07 g)を加え、18時間加熱還流した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(5.65 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.43-4.55 (4H, m), 7.08 (1H, dd, J = 8.4, 7.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.4, 4.8 Hz).

[0484] 参考例78

2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-6-フルオロ-7-ヨードイソインドリン-1-オン

[0485] [化95]



[0486] 参考例77で得たエチル 6-(ブロモメチル)-3-フルオロ-2-ヨードベンゾアート(5.59 g)のメタノール(50 mL)溶液に(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン(2.5 g)と炭酸カリウム(5.0 g)を加え、1時間加熱還流した。反応溶液を濃縮後、ジクロロメタンおよび水を加えた。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をメチルtert-ブチルエーテルで固液洗浄し、標題化合物 (3.35 g)を得た。

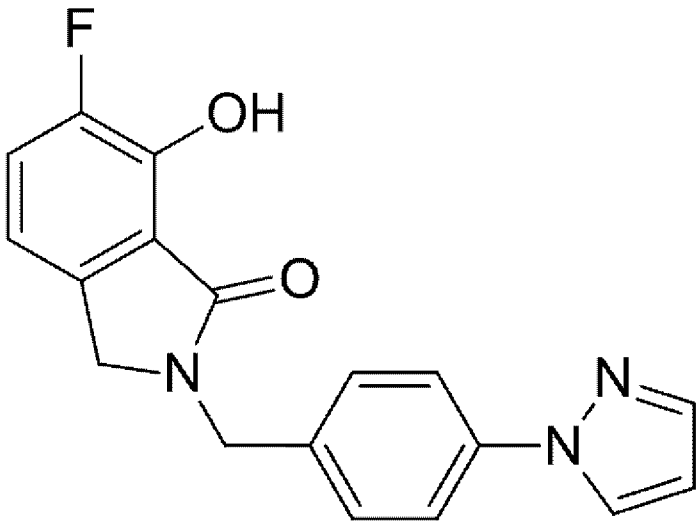
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.31 (2H, s), 4.76 (2H, s), 6.54 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.38-7.51 (3H, m), 7.52-7.60 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0487] 参考例79

2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-6-フルオロ-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン

[0488]

[化96]



[0489] 参考例78で得た2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-6-フルオロ-7-ヨードイソインドリン-1-オン(1.5 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)二パラジウム(0)(0.063 g)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(0.12 g)および水酸化カリウム(0.78 g)のジオキサン(15 mL)-水(15 mL)混合溶液を窒素雰囲気下、110℃にて18時間撹拌した。反応溶液を水とメチルtert-ブチルエーテルで希釈し、水層を1規定塩酸でpH=3に調整し、生じた沈殿をろ取した。得られた固体をメチルtert-ブチルエーテルで固液洗浄し、標題化合物(1.0 g)を得た。

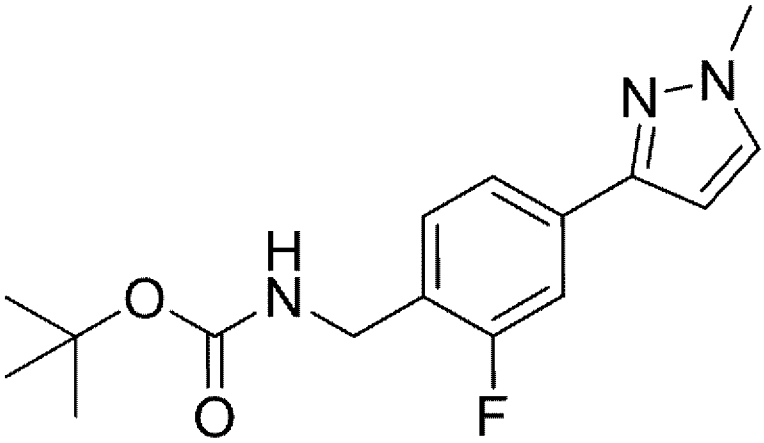
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.29 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.53 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.0, 3.6 Hz), 7.31-7.48 (3H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0490] 参考例80

tert-ブチル 2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジルカルバマート

[0491]

[化97]



[0492] tert-ブチル4-ブロモ-2-フルオロベンジルカルバマート(1.46 g)、1-メチル-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)-1H-ピラゾール(1.0 g)、炭酸ナトリウム(1.02 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.35 g)の1,2-ジメトキシエタン(13 mL)-水(4 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.64 g)を得た。

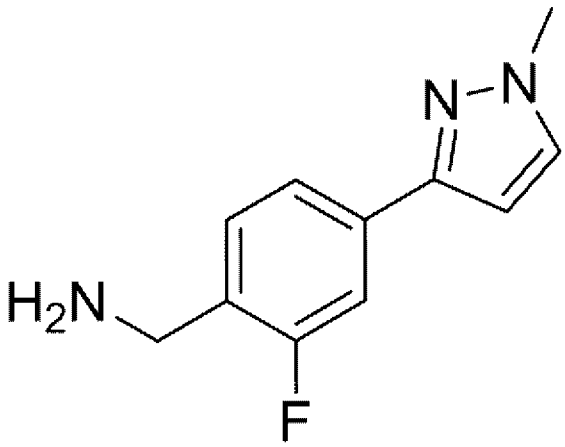
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39 (9H, s), 3.88 (3H, s), 4.17 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.26-7.34 (1H, m), 7.38 (1H, brs), 7.51 (1H, dd, J = 11.7, 1.5 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.1 Hz).

[0493] 参考例81

(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン

[0494]

[化98]



[0495] 参考例80で得たtert-ブチル 2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジルカルバマート(0.64 g)に2規定塩酸(メタノール溶液)(7 mL)を加え、窒素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えて懸濁した後、沈殿をろ取した。得られた白色固体を水に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した。水層をTHFで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.39 g)を得た。

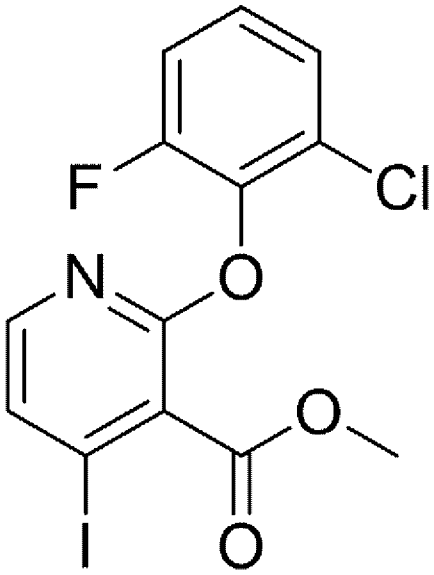
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.41 (2H, brs), 3.76 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.72 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.43-7.53 (2H, m), 7.54-7.63 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 2.1 Hz).

[0496] 参考例82

メチル 2-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-4-ヨードニコチナート

[0497]

[化99]



[0498] 参考例40で得たメチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(0.52 g)と2-クロロ-6-フルオロフェノール(0.82 g)のDMF(5 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.30 g)を0℃にて加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.11 g)を得た。

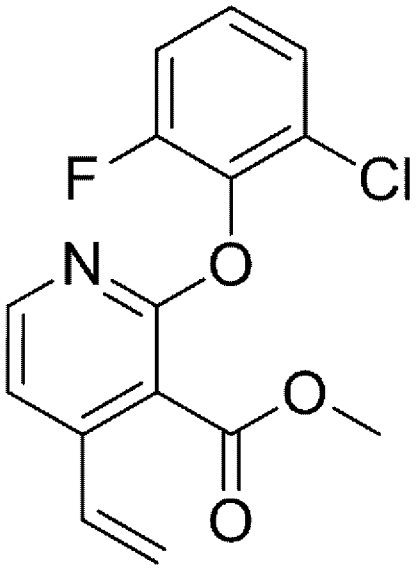
MS: $[M+H]^+$ 407.9

[0499] 参考例83

メチル 2-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0500]

[化100]



[0501] 参考例82で得たメチル 2-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-4-ヨードニコチナート(0.11 g) のDMF(3 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(0.12 g)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.018 g)および塩化リチウム(0.081 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、生じた沈殿をセライトを用いてろ去し、ろ液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.066 g)を得た。

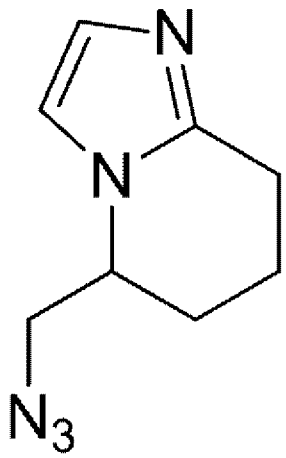
MS: $[M+H]^+$ 308.1

[0502] 参考例84

5-(アジドメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

[0503]

[化101]



[0504] (5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)メタノール(3.0 g)とトリエチルアミン(5.97 g)のジクロロメタン(60 mL)溶液にメシルクロライド(3.39 g)を0℃にて加えた後、室温にて4時間撹拌した。反応溶液を水とジクロロメタンで希釈し、有機層を分取し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(3.0 g)のDMF(100 mL)溶液にアジ化ナトリウム(8.45 g)を加え、90℃にて3時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール)にて精製し、標題化合物(2.2 g)を得た。

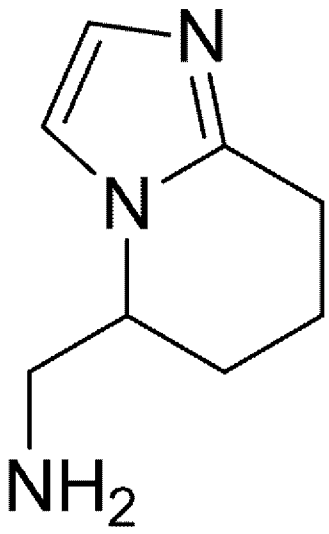
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.62-1.86 (2H, m), 1.88-2.16 (2H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 3.70 (1H, dd, J = 12.8, 4.4 Hz), 3.89 (1H, dd, J = 12.8, 5.6 Hz), 4.17-4.28 (1H, m), 6.82 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.6 Hz).

[0505] 参考例85

(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)メタンアミン

[0506]

[化102]



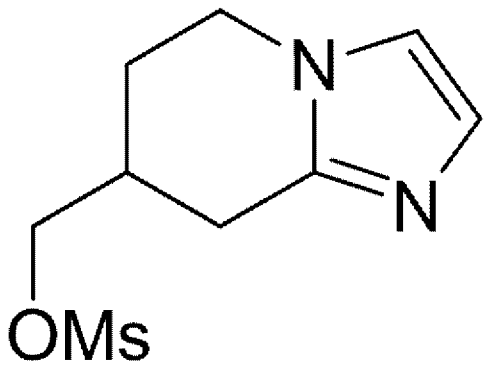
[0507] 参考例84で得た5-(アジドメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(2.9 g)と10%パラジウムカーボン(0.30 g)のメタノール(50 mL)溶液を水素雰囲気下、室温で3時間撹拌した後、触媒をろ去した。ろ液を濃縮し、残渣をHPLC(C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1% NH4OH含有系))にて精製し、標題化合物(1.12 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.58-1.72 (1H, m), 1.75-1.98 (3H, m), 2.56-2.70 (2H, m), 2.71-2.80 (1H, m), 2.82-2.90 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.2 Hz).

[0508] 参考例86

(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)メチル メタンスルホナート

[0509] [化103]



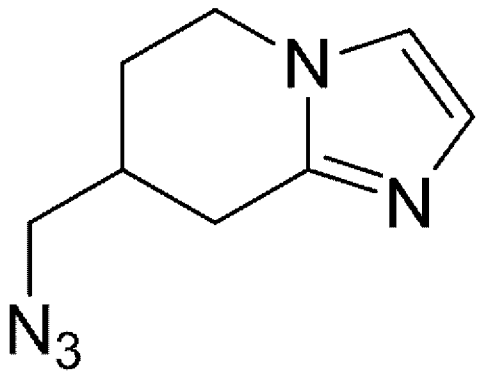
[0510] (5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-A]ピリジン-7-イル)メタノール(2.25 g)とトリエチルアミン(4.48 g)のジクロロメタン(40 mL)溶液にメシルクロライド(2.54 g)を0℃にて加えた後、室温にて4時間撹拌した。反応溶液を水とジクロロメタンで希釈し、有機層を分取し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(3.3 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.62-1.77 (1H, m), 2.01-2.10 (1H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 2.41-2.50 (1H, m, overlap with the signal of DMSO-d_6), 2.85-2.95 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.87 (1H, td, J = 11.6, 4.8 Hz), 4.05-4.12 (1H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 6.82 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 1.2 Hz).

[0511] 参考例87

7-(アジドメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

[0512] [化104]



[0513] 参考例86で得た(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)メチル メタンスルホナート(3.1 g)のDMF(100 mL)溶液にアジ化ナトリウム(8.78 g)を加え、90℃にて3時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール)およびHPLC(C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1% NH4OH含有系))にて精製し、標題化合物(1.5 g)を得た。

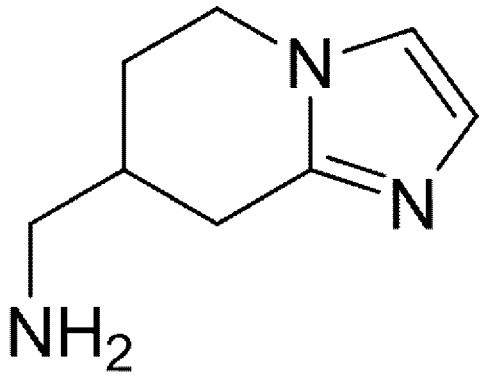
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.58-1.72 (1H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.06-2.21 (1H, m), 2.40 (1H, dd, J = 16.4, 10.8 Hz), 2.82-2.89 (1H, m), 3.42-3.50 (2H, s), 3.85 (1H, td, J = 11.6, 4.8 Hz), 4.02-4.12 (1H, m)

, 6.80 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.98 (1H, d, J = 1.2 Hz).

[0514] 参考例88

(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)メタンアミン

[0515] [化105]



[0516] 参考例87で得た7-(アジドメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(1.7 g)と10%パラジウムカーボン(0.20 g)のメタノール(50 mL)溶液を水素雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮した後、残渣をHPLC(C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1% NH4OH含有系))にて精製し、標題化合物(0.62 g)を得た。

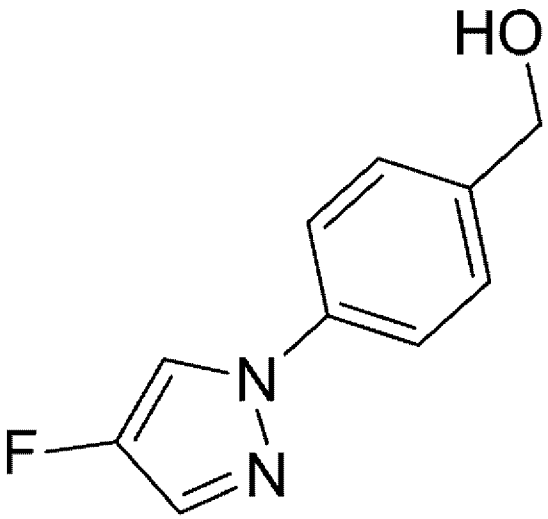
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42-1.60 (1H, m), 1.70-1.90 (1H, m), 1.96-2.10 (1H, m), 2.21-2.35 (1H, m), 2.52-2.60 (2H, m, overlap with the signal of DMSO-d_6), 2.85 (1H, dd, J = 16.4, 8.0 Hz), 3.79 (1H, td, J = 11.6, 4.8 Hz), 3.95-4.10 (1H, m), 6.77 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.96 (1H, s).

[0517] 参考例89

(4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタノール

[0518]

[化106]



[0519] (4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタノール(22.5 g)のアセトニトリル(500 mL)懸濁液にN-フルオロ-N'-(クロロメチル)トリエチレンジアミンビス(テトラフルオロボラート)(108 g)を室温にて加えた後、80℃にて16時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(4.5 g)を得た。

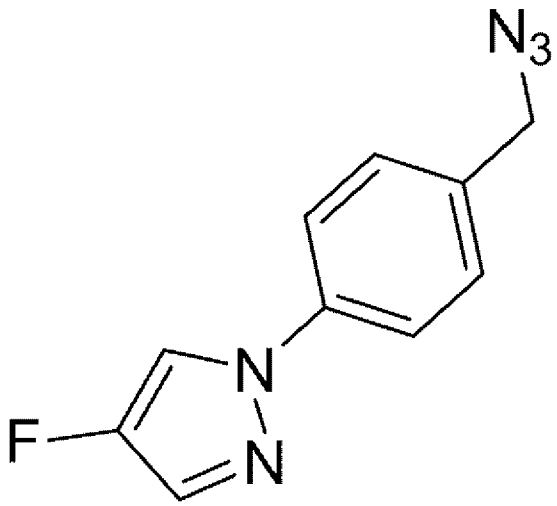
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.73 (2H, s), 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 4.8 Hz).

[0520] 参考例90

1-(4-(アジドメチル)フェニル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール

[0521]

[化107]



[0522] 参考例89で得た(4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタノール(3.7 g)のトルエン(50 mL)-ジクロロメタン(50 mL)溶液にジフェニルホスホリルアジド(9.01 g)と1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(5.57 g)を0℃にて加え、窒素雰囲気下、室温にて16時間撹拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、有機層を分取し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(2.96 g)を得た。

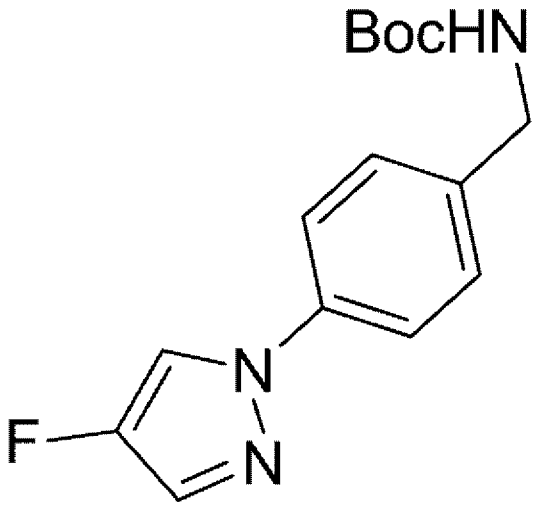
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.40 (2H, s), 7.43 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.67 (2H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 4.8 Hz).

[0523] 参考例91

tert-ブチル 4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジルカルバマート

[0524]

[化108]

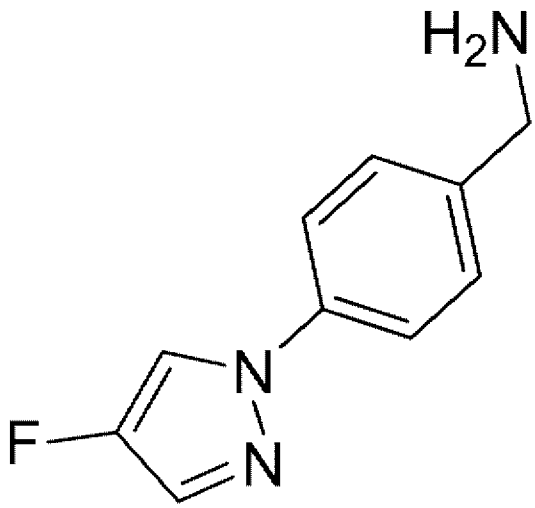


[0525] 参考例90で得た1-(4-(アジドメチル)フェニル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール(3.25 g)、10%パラジウムカーボン(0.40 g)およびジ-tert-ブチルジカルボナート(6.53 g)のメタノール(50 mL)溶液を水素雰囲気下、室温にて4時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮し、残渣をHPLC(C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1% NH4OH含有系))にて精製し、標題化合物(1.4 g)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (9H, s), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.92 (1H, brs), 7.39 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58-7.62 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 4.8 Hz).

[0526] 参考例92

(4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン塩酸塩

[0527] [化109]



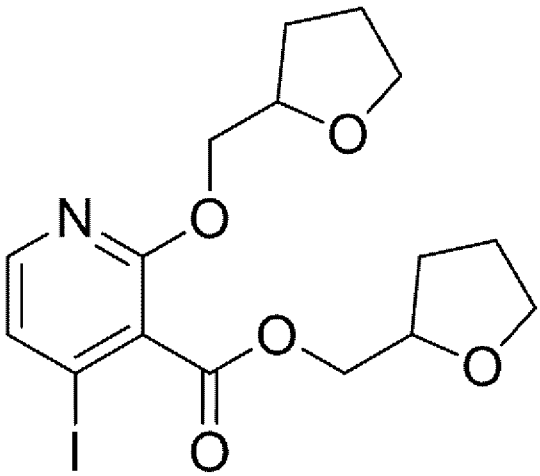
[0528] 参考例91で得たtert-ブチル 4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジルカルバマート(1.4 g)に4規定塩酸(酢酸エチル溶液)(20 mL)を加え、室温にて2時間撹拌した。反応溶液を濃縮後、水に溶解させ、凍結乾燥することで標題化合物(1.09 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.04 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.81-7.86 (3H, m), 8.58 (3H, brs), 8.74 (1H, d, J = 4.4 Hz).

[0529] 参考例93

(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル 4-ヨード-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ニコチナート

[0530] [化110]



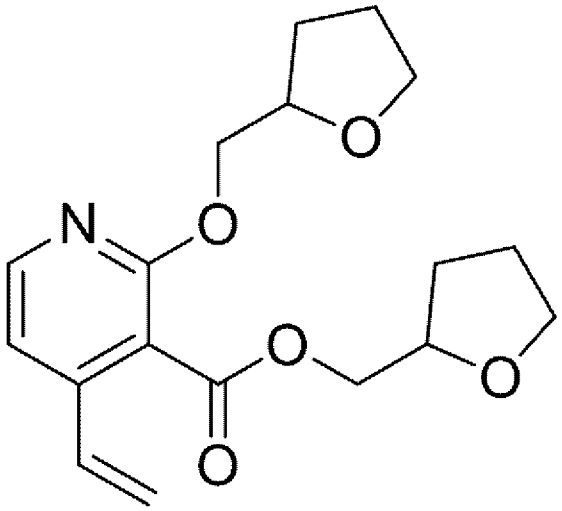
[0531] 参考例40で得たメチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(5.03 g)および(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノール(5.48 g)のTHF(100 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(3.22 g)を0℃にて加え、アルゴン雰囲気下、同温にて1時間撹拌した。反応溶液に水を0℃にて加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.43 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.63-1.99 (8H, m), 3.59-3.82 (4H, m), 4.07-4.31 (6H, m), 7.52 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.92 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[0532] 参考例94

(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル 2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート

[0533] [化111]



[0534] 参考例93で得た(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル 4-ヨード-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ニコチナート(1.4 g) のDMF(20 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(1.54 g)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.11 g)および塩化リチウム(1.01 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、生じた沈殿をセライトを用いてろ去し、ろ液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.06 g)を得た。

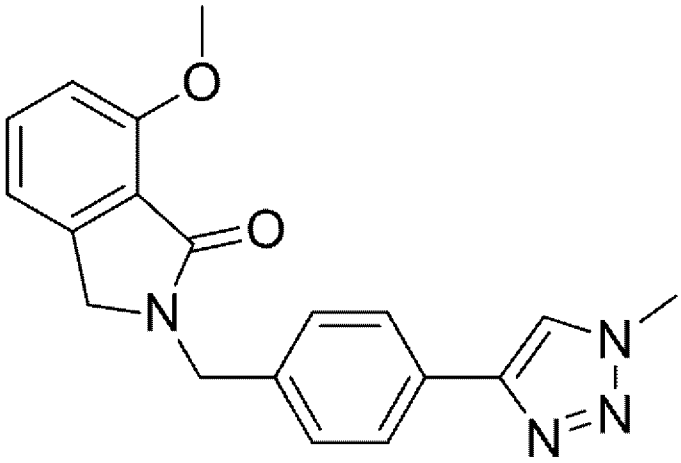
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.58-2.01 (8H, m), 3.59-3.81 (4H, m), 4.03-4.32 (6H, m), 5.62 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.13 (1H, d, J = 17.2 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.18 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0535] 参考例95

7-メトキシ-2-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[0536]

[化112]



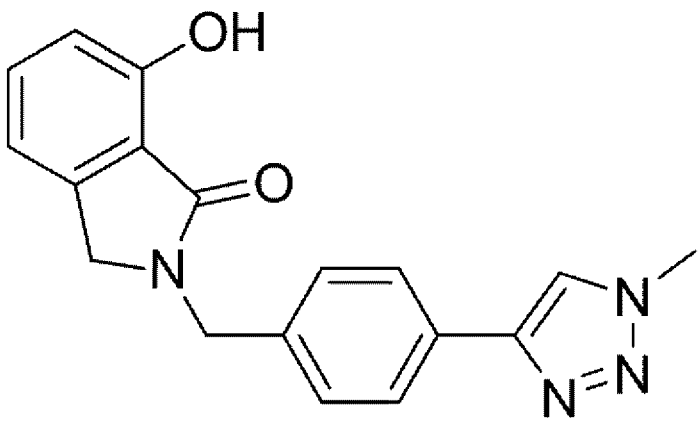
[0537] エチル 2-(ブロモメチル)-6-メトキシベンゾアート(0.15 g)、参考例162で得た(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.10 g)および炭酸カリウム(0.11 g)のエタノール(3 mL)溶液を窒素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、生じた沈殿をろ取、乾燥し、標題化合物(0.14 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.87 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.67 (2H, s), 7.05 (2H, dd, J = 11.7, 7.9 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.47-7.57 (1H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.48 (1H, s).

[0538] 参考例96

7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[0539] [化113]



[0540] 参考例95で得た7-メトキシ-2-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イ

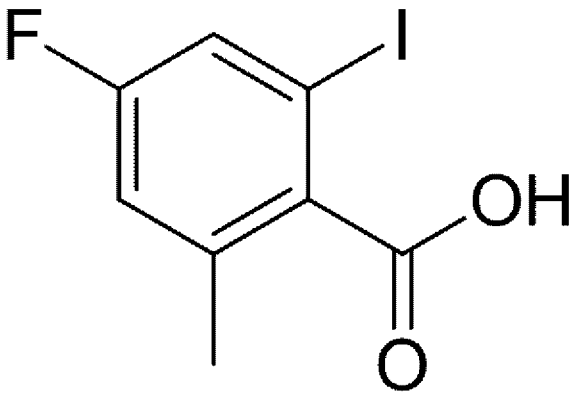
ル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.14 g)に25%臭化水素酸(酢酸溶液)(3 mL)を加え、窒素雰囲気下、120℃にて一晩撹拌した。反応溶液を水で希釈し、炭酸ナトリウムで中和した。酢酸エチルを加え、有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.094 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.08 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.78-6.88 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.28-7.44 (3H, m), 7.81 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.49 (1H, s), 9.61 (1H, s).

[0541] 参考例97

4-フルオロ-2-ヨード-6-メチル安息香酸

[0542] [化114]



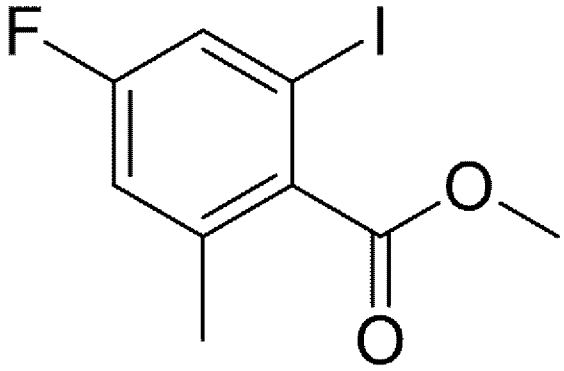
[0543] 4-フルオロ-2-メチル安息香酸(80 g)、ヨードベンゼンジアセタート(234 g)、パラジウム(II)アセタート(5.82 g)およびヨウ素(264 g)のDMF(1000 mL)溶液を100℃にて2日間撹拌した。反応溶液を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液とメチルtert-ブチルエーテルで希釈し、有機層を分取し、2規定水酸化ナトリウムで洗浄し、1規定塩酸でpH=3-4に調整した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(130 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.31 (3H, s), 7.20 (1H, dd, J = 10.0, 2.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz).

[0544] 参考例98

メチル 4-フルオロ-2-ヨード-6-メチルベンゾアート

[0545] [化115]



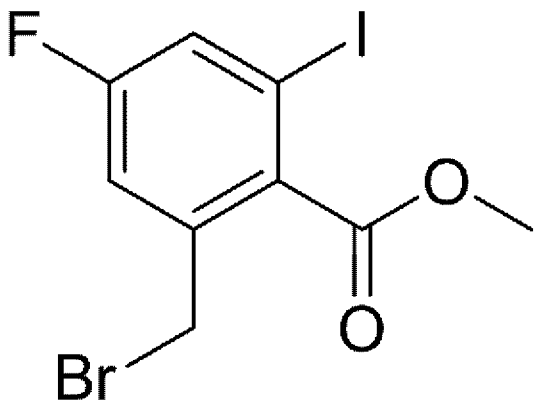
[0546] 参考例97で得た4-フルオロ-2-ヨード-6-メチル安息香酸(130 g)、ヨウ化メチル(72.4 g)および炭酸カリウム(70.4 g)のDMF(1000 mL)溶液を室温で16時間撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(90 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.34 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.85-7.00 (1H, m), 7.33-7.45 (1H, m).

[0547] 参考例99

メチル 2-(ブロモメチル)-4-フルオロ-6-ヨードベンゾアート

[0548] [化116]



[0549] 参考例98で得たメチル 4-フルオロ-2-ヨード-6-メチルベンゾアート(10 g)の四塩化炭素(150 mL)溶液にNBS(6.66 g)とAIBN(0.56 g)を加え、16時間加熱

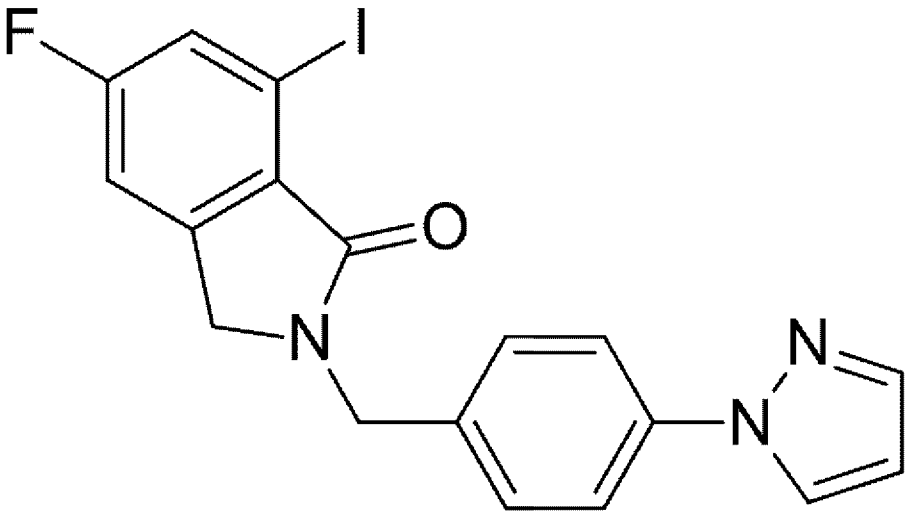
還流した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(4.5 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.99 (3H, s), 4.45 (2H, s), 7.16 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz).

[0550] 参考例100

2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-5-フルオロ-7-ヨードイソインドリン-1-オン

[0551] [化117]



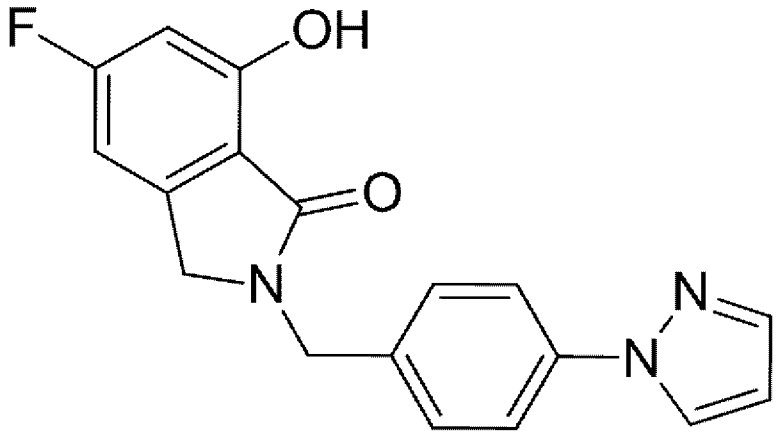
[0552] 参考例99で得たメチル 2-(ブロモメチル)-4-フルオロ-6-ヨードベンゾアート(2.54 g)のTHF(30 mL)溶液に(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン(4.5 g)、トリエチルアミン(2.44 g)と炭酸カリウム(1.67 g)を加え、窒素雰囲気下、12時間加熱還流した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を石油エーテル-酢酸エチルで固化し、標題化合物(2.85 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.18 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.47 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60-7.80 (4H, m), 7.91 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0553] 参考例101

2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-5-フルオロ-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン

[0554] [化118]



[0555] 参考例100で得た2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-5-フルオロ-7-ヨードイソインドリン-1-オン(1.8 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)二パラジウム(0)(0.076 g)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(0.14 g)および水酸化カリウム(0.93 g)のジオキサン(12 mL)-水(12 mL)混合溶液を窒素雰囲気下、110℃にて12時間撹拌した。反応溶液に1.5規定塩酸を加え酸性溶液とした後、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.68 g)を得た。

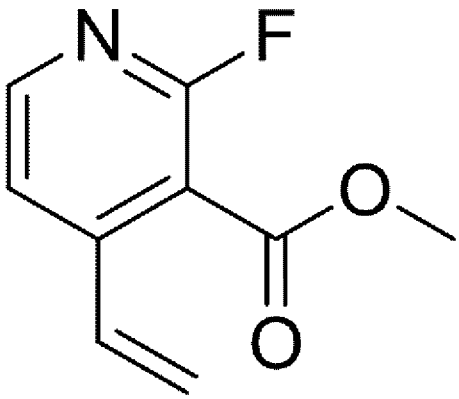
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.26 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.47 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.55-6.70 (2H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.62-7.75 (3H, m), 7.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.71 (1H, brs).

[0556] 参考例102

メチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート

[0557]

[化119]



[0558] 参考例40で得たメチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(0.70 g) のDMF(12 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(1.19 g)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.087 g)および塩化リチウム(0.78 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、生じた沈殿をセライトを用いてろ去し、ろ液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.39 g)を得た。

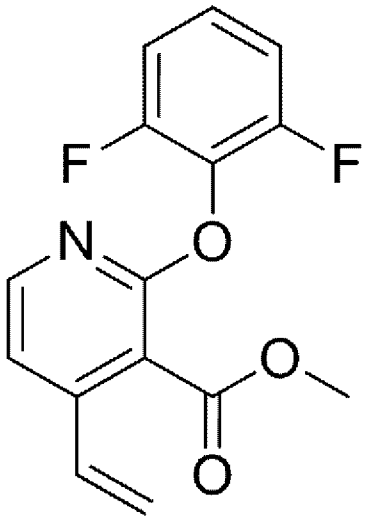
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.91 (3H, s), 5.73 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.22 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 5.4, 1.2 Hz), 8.33 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0559] 参考例103

メチル 2-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0560]

[化120]



[0561] 参考例102で得たメチル2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.39 g)、2,6-ジフルオロフェノール(0.56 g)および炭酸カリウム(0.89 g)のDMF(5 mL)溶液を窒素雰囲気下、110℃にて一晩撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.10 g)を得た。

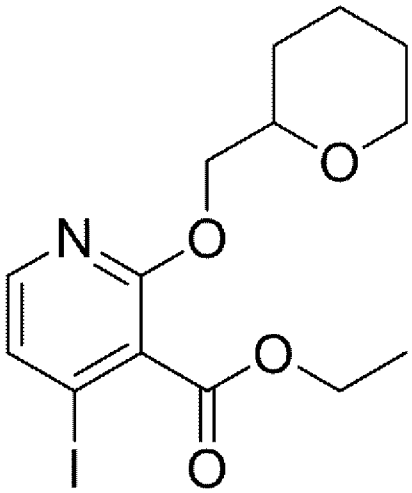
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.92 (3H, s), 5.72 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.21 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.20-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0562] 参考例104

エチル 4-ヨード-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メトキシ)ニコチナート

[0563]

[化121]



[0564] 既知の方法(Organic Letters, 7(10), 1943-1946; 2005)で得たエチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(0.50 g)および(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メタノール(0.79 g)のTHF(20 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.34 g)を0℃にて加え、アルゴン雰囲気下、同温にて1時間撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.57 g)を得た。

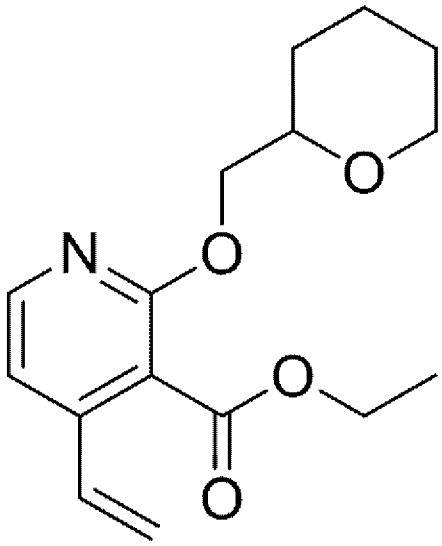
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23-1.37 (4H, m), 1.39-1.51 (3H, m), 1.52-1.62 (1H, m), 1.74-1.85 (1H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.47-3.62 (1H, m), 3.79-3.91 (1H, m), 4.13-4.40 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[0565] 参考例105

エチル 2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート

[0566]

[化122]



[0567] 参考例104で得たエチル 4-ヨード-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メトキシ)ニコチナート(0.57 g) のDMF(10 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(0.69 g)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.051 g)および塩化リチウム(0.46 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、生じた沈殿をセライトを用いてろ去し、ろ液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.42 g)を得た。

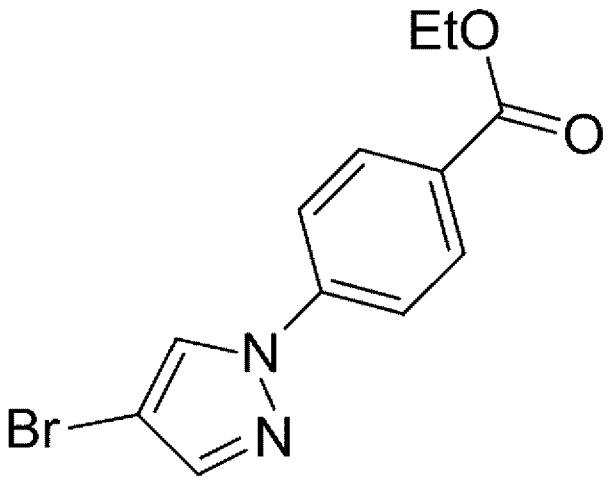
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23-1.37 (4H, m), 1.39-1.53 (3H, m), 1.55-1.66 (1H, m), 1.73-1.86 (1H, m), 3.33-3.41 (1H, m), 3.50-3.62 (1H, m), 3.80-3.92 (1H, m), 4.13-4.38 (4H, m), 5.62 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.12 (1H, d, J = 17.2 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.17 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0568] 参考例106

エチル 4-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾアート

[0569]

[化123]



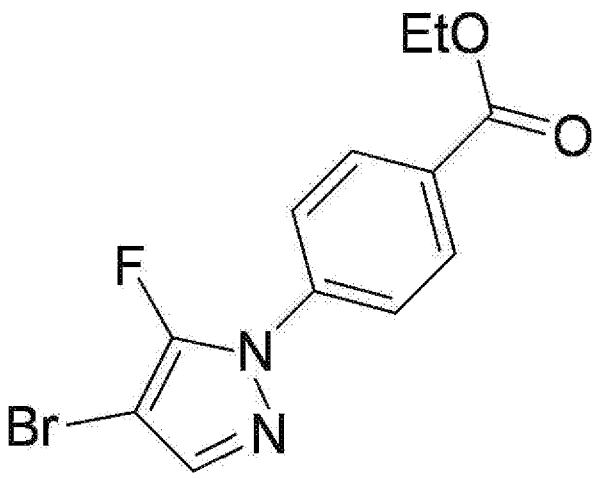
[0570] エチル 4-フルオロベンゾアート(71.4 g)、4-ブロモ-1H-ピラゾール(50 g)および炭酸カリウム(93.8 g)のDMSO(150 mL)溶液を130℃にて16時間撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をメチルtert-ブチルエーテルで固化し、標題化合物(76 g)を得た。

^{1}H NMR ((400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.71 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.02 (1H, s), 8.14 (2H, d, J = 8.8 Hz).

[0571] 参考例107

エチル 4-(4-ブロモ-5-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾアート

[0572] [化124]



[0573] 参考例106で得たエチル 4-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾアート

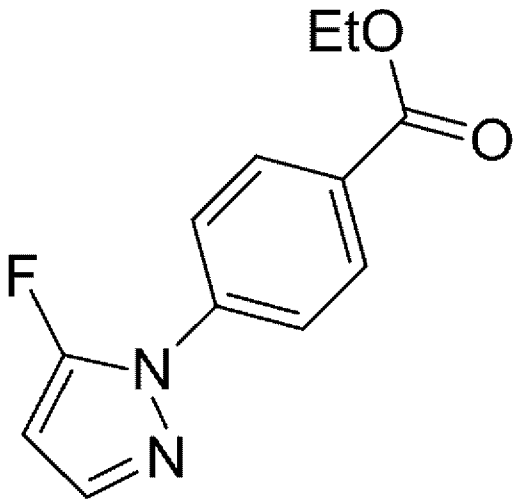
(20 g)のアセトニトリル(400 mL)溶液にN-フルオロ-N'-(クロロメチル)トリエチレンジアミンビス(テトラフルオロボラート)(47.8 g)を室温にて加えた後、80℃にて16時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(3.22 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.73 (2H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.16 (2H, d, J = 8.8 Hz).

[0574] 参考例108

エチル 4-(5-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾアート

[0575] [化125]



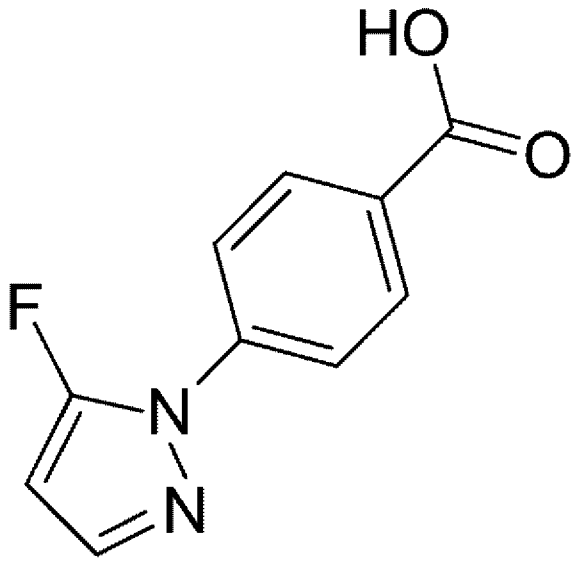
[0576] 参考例107で得たエチル 4-(4-ブロモ-5-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾアート(3.22 g)と10%パラジウムカーボン(3.0 g)のエタノール(100 mL)溶液を水素雰囲気下、室温にて16時間撹拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮し、標題化合物(2.4 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.98 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.61 (1H, s), 7.77 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.16 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[0577] 参考例109

4-(5-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸

[0578] [化126]



[0579] 参考例108で得たエチル 4-(5-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾアート(3.14 g)と水酸化リチウム一水和物(2.82 g)のTHF(40 mL)-メタノール(40 mL)-水(20 mL)溶液を室温にて、16時間撹拌した。有機層を留去し、水層をメチルtert-ブチルエーテルで洗浄した。水層を分取し、クエン酸を加えてpH=3-4に調整した。生じた沈殿をろ取し、酢酸エチルに溶解した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(2.25 g)を得た。

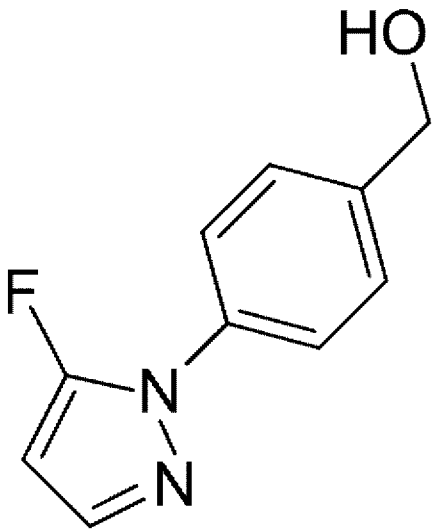
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.29 (1H, dd, J = 5.2, 2.0 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 2.8, 2.0 Hz), 7.79 (2H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.10 (1H, brs).

[0580] 参考例110

(4-(5-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタノール

[0581]

[化127]



[0582] 参考例109で得た4-(5-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸(1.83 g)のTHF(50 mL)懸濁液にトリエチルアミン(1.35 g)とイソブチルカルボノクロリダート(1.34 g)を0℃にて加え、同温にて1時間撹拌した。反応溶液にナトリウムテトラヒドロボラート(1.01 g)の水(5 mL)溶液を0℃にて滴下し、同温で1時間、室温にて2時間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を加え中和し、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.21 g)を得た。

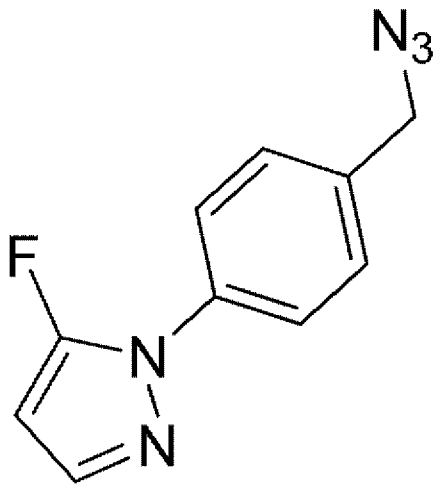
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.97 (1H, brs), 4.74 (2H, s), 5.91 (1H, dd, J = 5.2, 2.0 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.50-7.56 (1H, m), 7.62 (2H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz).

[0583] 参考例111

1-(4-(アジドメチル)フェニル)-5-フルオロ-1H-ピラゾール

[0584]

[化128]



[0585] 参考例110で得た(4-(5-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタノール(1.15 g)のジクロロメタン(60 mL)-トルエン(60 mL)溶液にジフェニルホスホリルアジド(2.8 g)と1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1.73 g)を0℃にて加え、窒素雰囲気下、同温にて1時間、室温にて22時間撹拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.27 g)を得た。

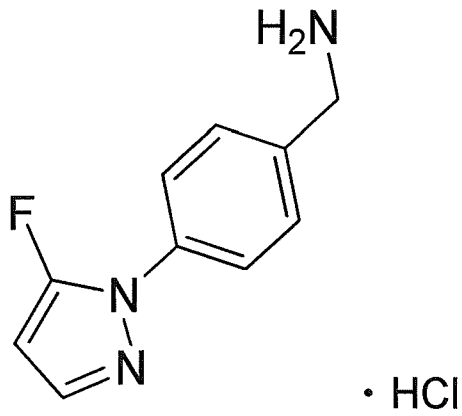
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.39 (2H, s), 5.92 (1H, dd, J = 5.2, 2.0 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 2.8, 2.0 Hz), 7.68 (2H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz).

[0586] 参考例112

(4-(5-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン塩酸塩

[0587]

[化129]



[0588] 参考例111で得た1-(4-(アジドメチル)フェニル)-5-フルオロ-1H-ピラゾール(1.27 g)とトリフェニルホスフィン(3.07 g)のTHF(20 mL)-水(2 mL)溶液を室温にて16時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアルミナクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール)およびHPLC(C18、移動相：水/アセトニトリル (0.04% HCl含有系))にて精製し、標題化合物(0.44 g)を得た。

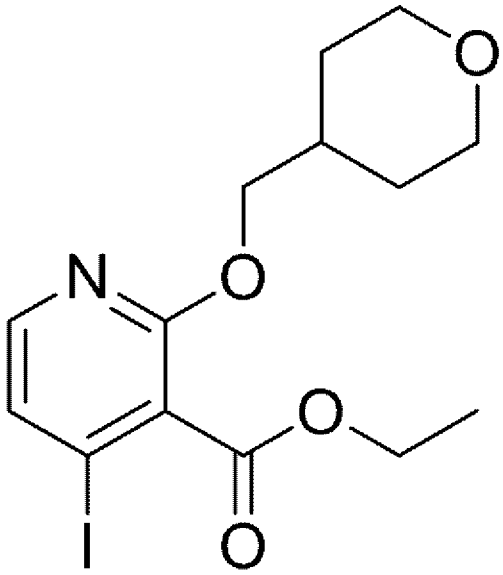
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.10 (2H, q, J = 4.8 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 5.2, 2.0 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66-7.72 (3H, m), 8.29 (3H, brs).

[0589] 参考例113

エチル 4-ヨード-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)ニコチナート

[0590]

[化130]



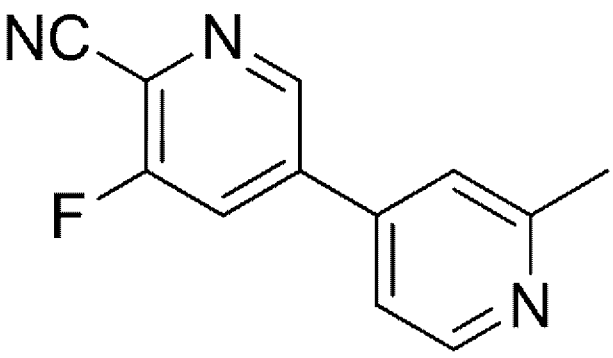
[0591] 既知の方法(Organic Letters, 7(10), 1943-1946; 2005)で得たエチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(0.50 g)および(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(0.59 g)のTHF(10 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.27 g)を0℃にて加え、アルゴン雰囲気下、同温にて1時間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を加え中和した後、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.35 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$392.0

[0592] 参考例114

5-フルオロ-2'-メチル-(3,4'-ビピリジン)-6-カルボニトリル

[0593] [化131]



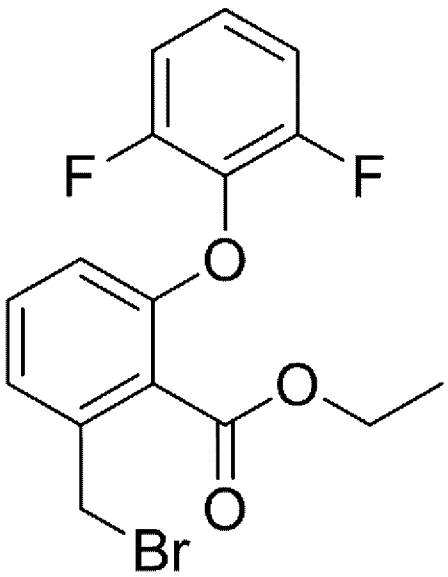
[0594] 5-ブロモ-3-フルオロピコリノニトリル(0.46 g)、2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(0.60 g)、炭酸ナトリウム(0.49 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.17 g)の1,2-ジメトキシエタン(10 mL)-水(3 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.33 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.57 (3H, s), 7.72 (1H, dd, J = 5.4, 1.4 Hz), 7.82 (1H, s), 8.58-8.66 (2H, m), 9.12 (1H, t, J = 1.6 Hz).

[0595] 参考例115

エチル 2-(ブロモメチル)-6-(2,6-ジフルオロフェノキシ)ベンゾアート

[0596] [化132]



[0597] エチル 2-ヒドロキシ-6-メチルベンゾアート(3.55 g)、1,2,3-トリフルオロ-5-ニトロベンゼン(3.84 g)および炭酸カリウム(4.08 g)のDMF(30 mL)溶液を70℃にて一晩撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。粗精製物(6.64 g)と10%パラジウムカーボン(0.63 g)のエタノール(50 mL)溶液

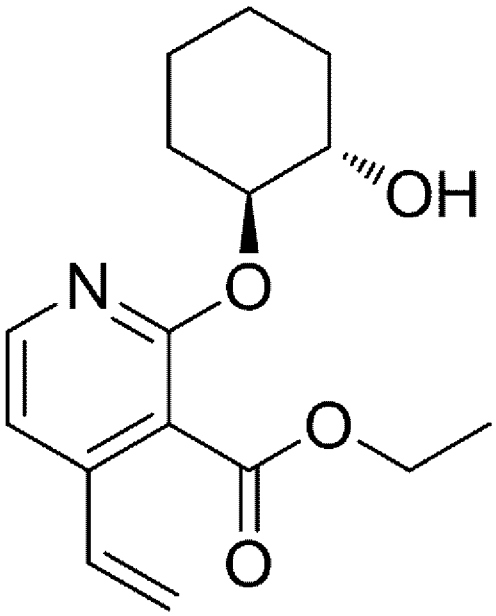
を水素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣(1 g)とペンチルニトリット(0.76 g)のTHF(15 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、60℃にて撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。粗精製物(0.64 g)のベンゾトリフルオライド(13 mL)溶液にNBS(0.43 g)とAIBN(0.036 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて4時間撹拌した。生じた沈殿をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.14 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.71 (2H, s), 6.75 (1H, dd, J = 8.4, 0.8 Hz), 7.26-7.45 (5H, m).

[0598] 参考例116

エチル 2-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-4-ビニルニコチナート

[0599] [化133]



[0600] 既知の方法(Organic Letters, 7(10), 1943-1946; 2005)で得たエチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(3.0 g)およびtrans-シクロヘキサン-1,2-ジオール(4.72 g)のTHF(100 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(2.03 g)を0℃にて

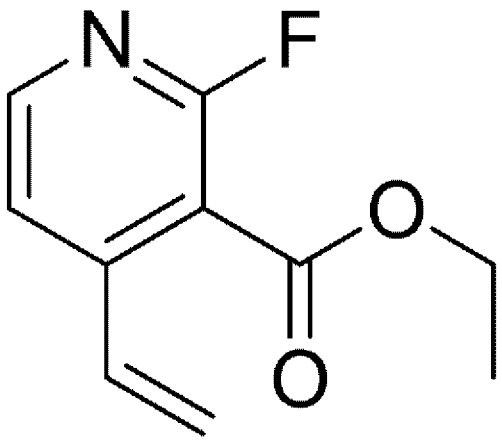
加え、アルゴン雰囲気下、同温にて1時間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を加え中和した後、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。粗精製物(1.12 g)のDMF(20 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(1.36 g)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.10 g)および塩化リチウム(0.90 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、生じた沈殿をセライトを用いてろ去し、ろ液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.82 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23-1.45 (7H, m), 1.47-1.71 (2H, m), 1.72-1.85 (1H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 3.48-3.63 (1H, m), 4.23-4.42 (2H, m), 4.69 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.87-5.02 (1H, m), 5.61 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.10 (1H, d, J = 17.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 17.5, 11.0 Hz), 7.26 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.16 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0601] 参考例118

エチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート

[0602] [化134]



[0603] 既知の方法(Organic Letters, 7(10), 1943-1946; 2005)で得たエチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(20 g)のDME(270 mL)溶液に4,4,5,5-テトラ

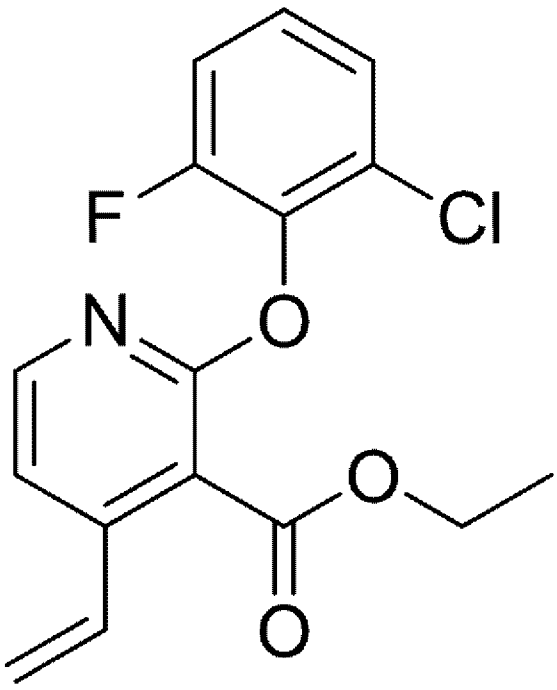
メチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(11.48 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加体(1.66 g)および2 mol/L炭酸ナトリウム水溶液(68 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応溶液に水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(12.57 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.74 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.23 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 17.5, 11.0 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 5.5, 1.3 Hz), 8.33 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[0604] 参考例119

エチル 2-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0605] [化135]



[0606] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(1.0 g)、2-クロロ-6-フルオロフェノール(3.0 g)および炭酸カリウム(4.25 g)のDMF(10 mL)溶液を窒素雰囲気下、100℃にて一晩撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチル

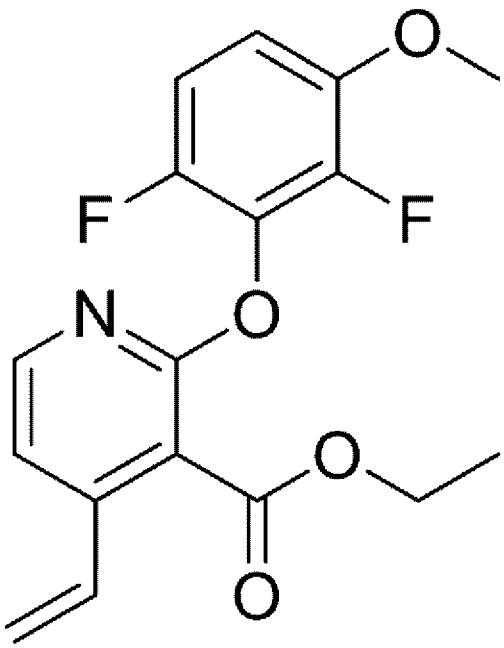
で希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.55 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.72 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.21 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 17.3, 11.0 Hz), 7.31-7.47 (3H, m), 7.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0607] 参考例120

エチル 2-(2,6-ジフルオロ-3-メトキシフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0608] [化136]



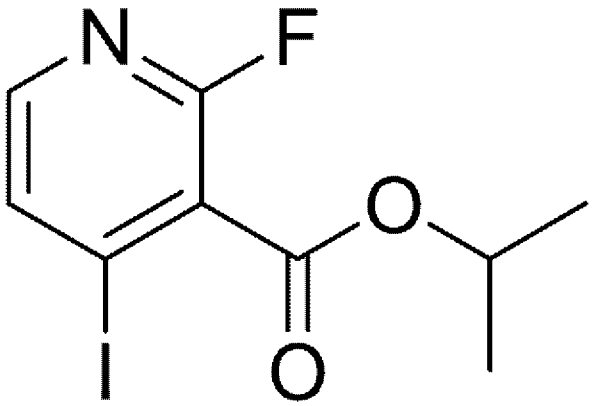
[0609] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.45 g)、2,6-ジフルオロ-3-メトキシフェノール(1.1 g)および炭酸カリウム(1.58 g)のDMF(10 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、100℃にて一晩撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.31 g)を得た。

MS: [M+H]$^+$336.1

[0610] 参考例121

イソプロピル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート

[0611] [化137]



[0612] 2-フルオロ-4-ヨードピリジン(50.0 g)のTHF(150 mL)溶液に2 mol/Lリチウムジイソプロピルアミド(THF溶液)(112 mL)を-78℃にて滴下し、窒素雰囲気下、同温にて3時間撹拌した。反応溶液をイソプロピルクロロカルボナート(30.3 g)のTHF(50 mL)溶液に-78℃にて加え、同温にて1時間、室温にて12時間撹拌した。 反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(25 g)を得た。

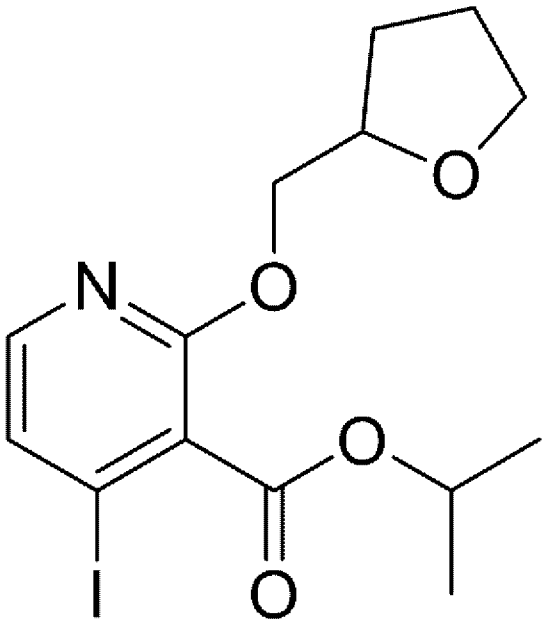
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (6H, d, J = 6.0 Hz), 5.20-5.40 (1H, m), 7.68 (1H, dd, J = 5.2, 0.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 5.2, 0.8 Hz)

[0613] 参考例122

イソプロピル 4-ヨード-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ニコチナート

[0614]

[化138]



[0615] 60%水素化ナトリウム(4.84 g)のTHF(100 mL)懸濁液に(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノール(12.3 g)を窒素雰囲気下、0℃にて滴下し、同温にて30分間撹拌した。反応溶液に参考例121で得たイソプロピル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(25 g)のTHF(50 mL)溶液を加え、0-5℃にて2時間撹拌した。反応溶液に氷水および酢酸エチルを加えた後、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(21 g)を得た。

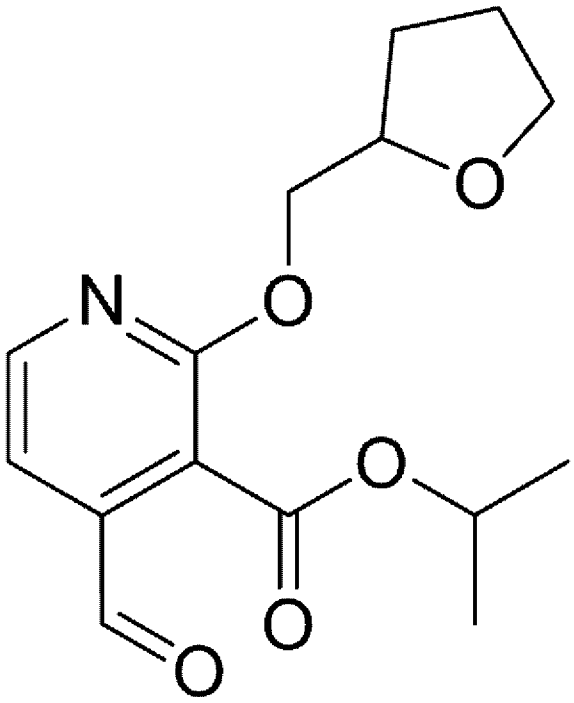
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.72-2.05 (4H, m), 3.71-3.81 (1H, m), 3.83-3.93 (1H, m), 4.19-4.28 (1H, m), 4.39-4.41 (2H, m), 5.20-5.40 (1H, m), 7.31 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.78 (1H, d, J = 5.2 Hz).

[0616] 参考例123

イソプロピル 4-ホルミル-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ニコチナート

[0617]

[化139]



[0618] 参考例122で得たイソプロピル 4-ヨード-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ニコチナート(5 g)のTHF(50 mL)溶液に2 mol/Lイソプロピルマグネシウムクロリド(THF溶液)(7.5 mL)を窒素雰囲気下、-40℃にて滴下し、同温にて1時間撹拌した。反応溶液にエチルホルマート(4.74 g)を加え、-40℃にて1時間、室温にて3時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.7 g)を得た。

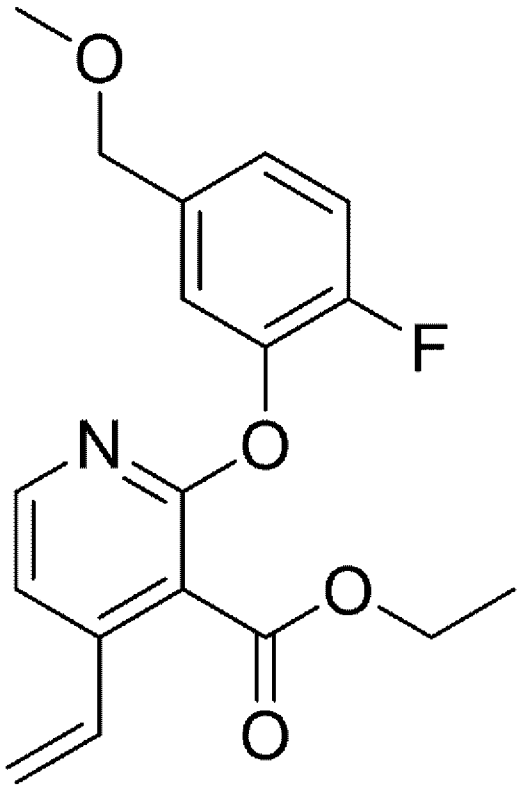
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.75-2.05 (4H, m), 3.71-3.82 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.21-4.32 (1H, m), 4.35-4.50 (2H, m), 5.30-5.42 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.38 (1H, d, J = 4.4 Hz), 10.09 (1H, s)

[0619] 参考例124

エチル 2-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0620]

[化140]



[0621] 参考例261で得たエチル 2-(2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.43 g)とヨウ化メチル(0.23 g)のTHF(5 mL)溶液にカリウムtert-ブトキシド(0.18 g)を0℃にて加え、アルゴン雰囲気下、同温にて30分間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物 (0.28 g)を得た。

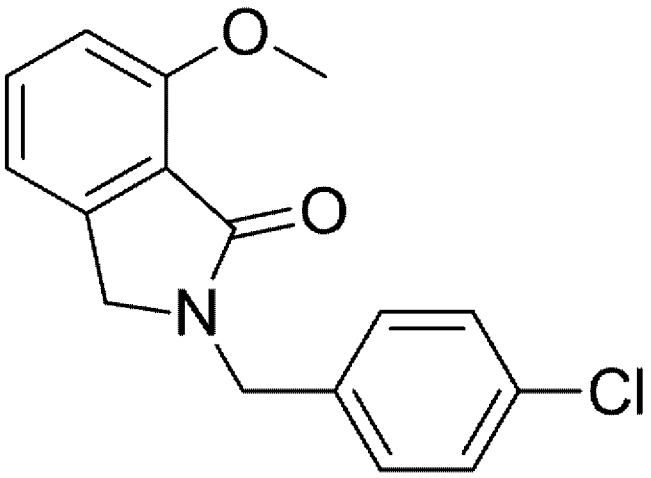
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.29 (3H, s), 4.33-4.46 (4H, m), 5.71 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.20 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 17.4, 11.1 Hz), 7.19-7.27 (2H, m), 7.29-7.38 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.14 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[0622] 参考例125

2-(4-クロロベンジル)-7-メトキシイソインドリン-1-オン

[0623]

[化141]



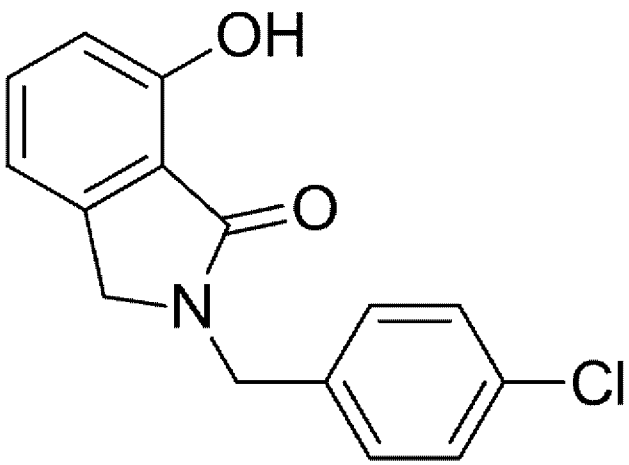
[0624] エチル 2-(ブロモメチル)-6-メトキシベンゾアート(0.90 g)、(4-クロロフェニル)メタンアミン(0.47 g)および炭酸カリウム(0.91 g)のエタノール(20 mL)溶液を室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.56 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.86 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.64 (2H, s), 7.05 (2H, dd, J = 11.8, 7.8 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.36-7.44 (2H, m), 7.47-7.56 (1H, m).

[0625] 参考例126

2-(4-クロロベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン

[0626] [化142]



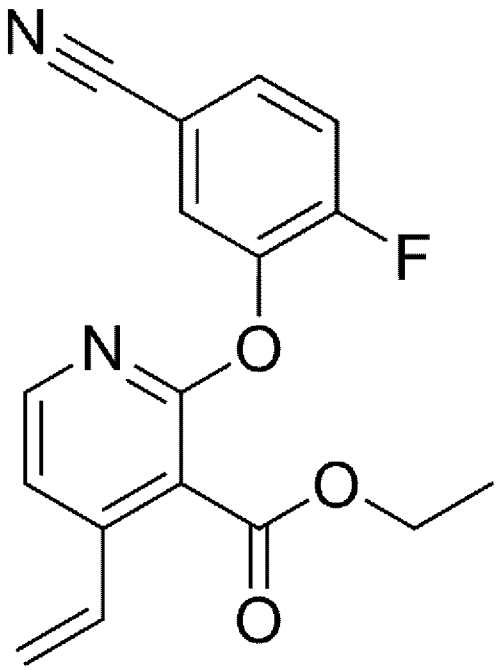
[0627] 参考例125で得た2-(4-クロロベンジル)-7-メトキシイソインドリン-1-オン(0.56 g)に25%臭酸(酢酸溶液)(20 mL)を加え、窒素雰囲気下、120℃にて一晩撹拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.47 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.29 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.24-7.45 (5H, m), 9.62 (1H, brs).

[0628] 参考例127

エチル 2-(5-シアノ-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0629] [化143]



[0630] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.95 g)、4-フルオロ-3-ヒドロキシベンゾニトリル(1.0 g)および炭酸カリウム(2.02 g)のDMF(10 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、100℃にて一晩撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサ

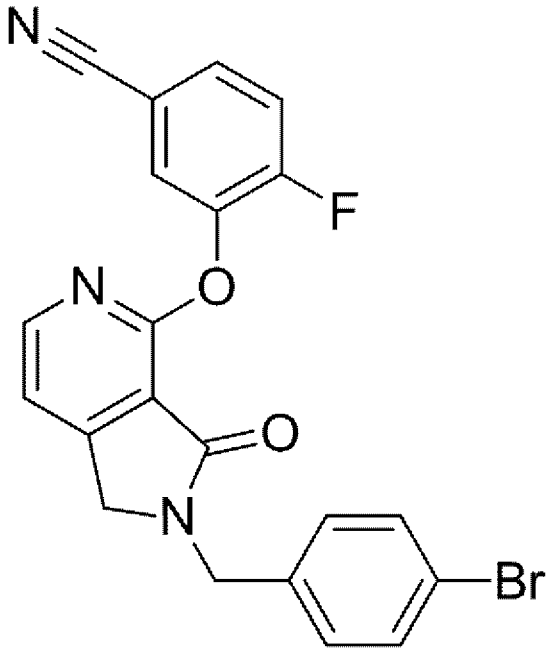
ン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.90 g)を得た。

MS: [M+H]+313.1

[0631] 参考例128

3-((2-(4-ブロモベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)-4-フルオロベンゾニトリル

[0632] [化144]



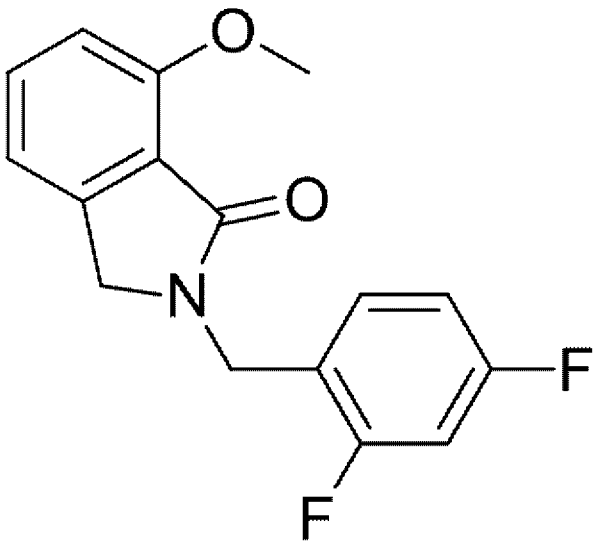
[0633] 参考例127で得たエチル 2-(5-シアノ-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.90 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(3.1 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.37 g)のアセトニトリル(12 mL)-アセトン(12 mL)-水(12 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.50 g)をTHF(5 mL)に溶解し、(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.30 g)および無水硫酸マグネシウム(0.38 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(5 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.51 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応溶液に水を加え、生じた沈殿をろ取、乾燥し、標題化合物(0.57 g)を得た。

MS: [M+H]+438.0

[0634] 参考例129

2-(2,4-ジフルオロベンジル)-7-メトキシイソインドリン-1-オン

[0635] [化145]



[0636] エチル 2-(ブロモメチル)-6-メトキシベンゾアート(0.90 g)、(2,4-ジフルオロフェニル)メタンアミン(0.47 g)および炭酸カリウム(0.91 g)のエタノール(20 mL)溶液を室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.54 g)を得た。

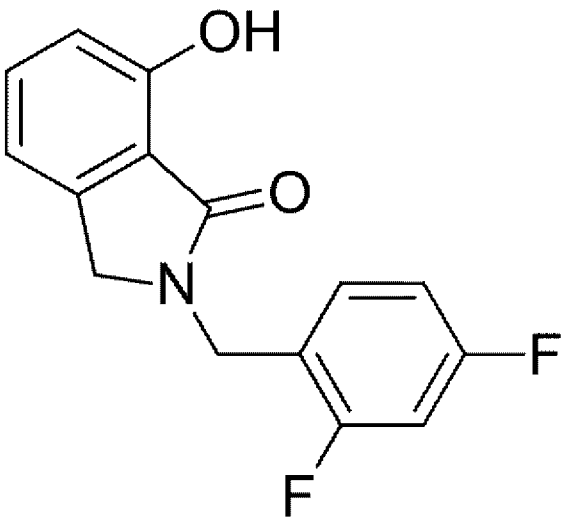
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.98-7.12 (3H, m), 7.19-7.40 (2H, m), 7.52 (1H, t, J = 7.8 Hz).

[0637] 参考例130

2-(2,4-ジフルオロベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン

[0638]

[化146]



[0639] 参考例129で得た2-(2,4-ジフルオロベンジル)-7-メトキシイソインドリン-1-オン(0.54 g) に25%臭酸(酢酸溶液)(20 mL)を加え、窒素雰囲気下、120℃にて一晩撹拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.41 g)を得た。

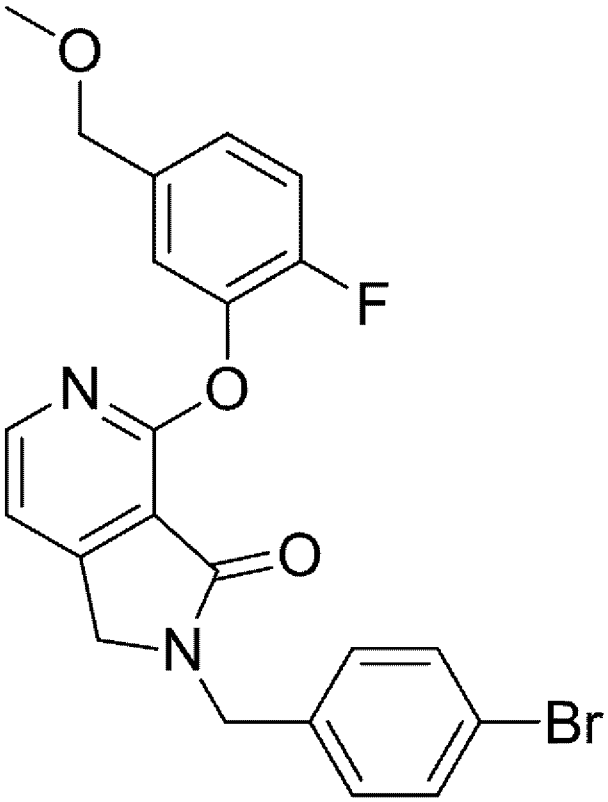
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.31 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.08 (1H, td, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.21-7.45 (3H, m), 9.65 (1H, s).

[0640] 参考例131

2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

[0641]

[化147]



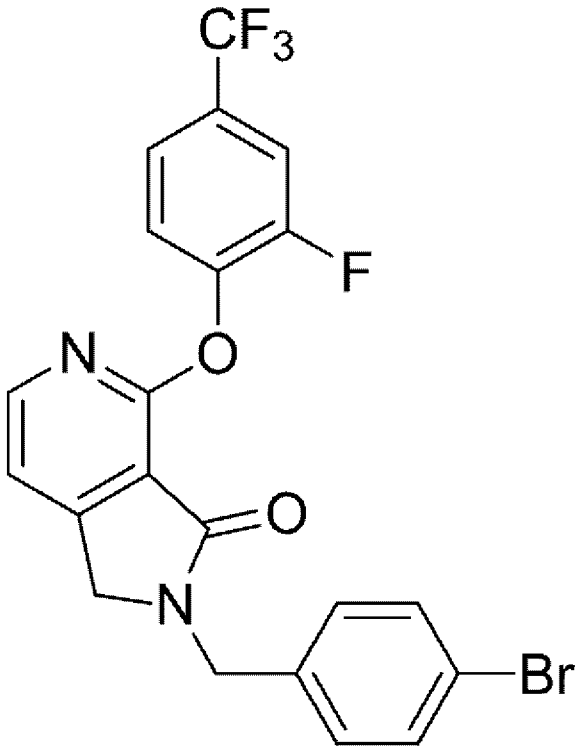
[0642] 参考例124で得たエチル 2-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.28 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.90 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.11 g)のアセトニトリル(4 mL)-アセトン(4 mL)-水(4 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.19 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.10 g)および無水硫酸マグネシウム(0.13 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.18 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて固化し、標題化合物(0.20 g)を得た。

MS: [M+H]+457.1

[0643] 参考例132

2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

[0644] [化148]



[0645] 参考例282で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.34 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.18 g)および無水硫酸マグネシウム(0.23 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.30 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて固化し、標題化合物(0.37 g)を得た。

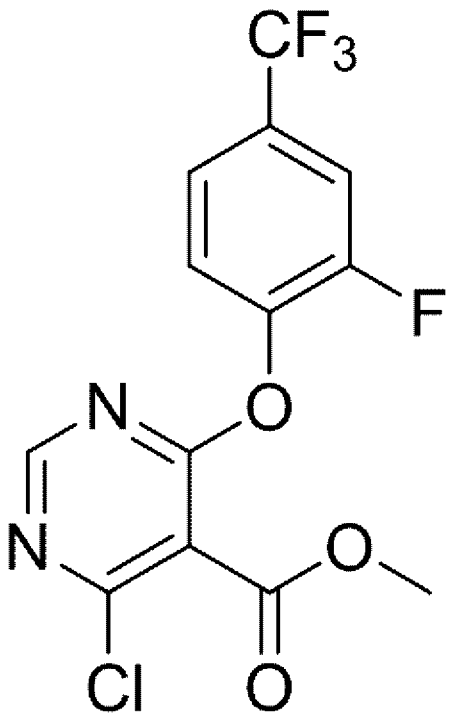
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.51 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.29 (2H, d,

J = 8.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.53-7.74 (4H, m), 7.88-7.99 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[0646] 参考例133

メチル 4-クロロ-6-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート

[0647] [化149]



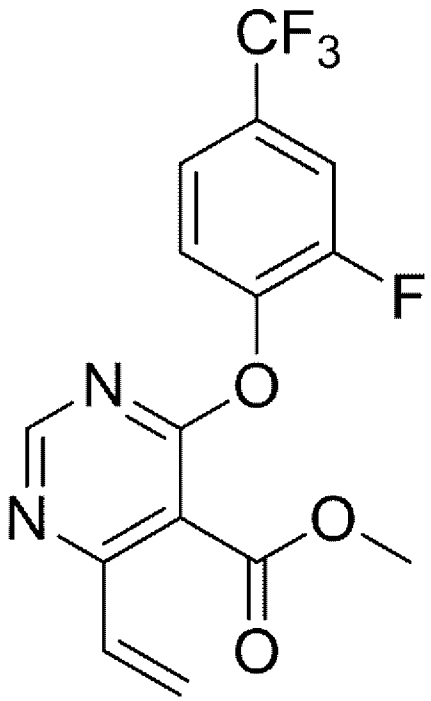
[0648] メチル 4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボキシラート(0.53 g)、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール(0.46 g)および炭酸カリウム(1.1 g)のDMF(5 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、0℃にて1時間撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.63 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.99 (3H, s), 7.66-7.81 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 11.1 Hz), 8.79 (1H, s).

[0649] 参考例134

メチル 4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート

[0650] [化150]



[0651] 参考例133で得たメチル 4-クロロ-6-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート(0.63 g)のDME(5 mL)-水(1.7 mL)溶液に4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.36 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加体(0.15 g)および炭酸ナトリウム(0.57 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて4時間撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.22 g)を得た。

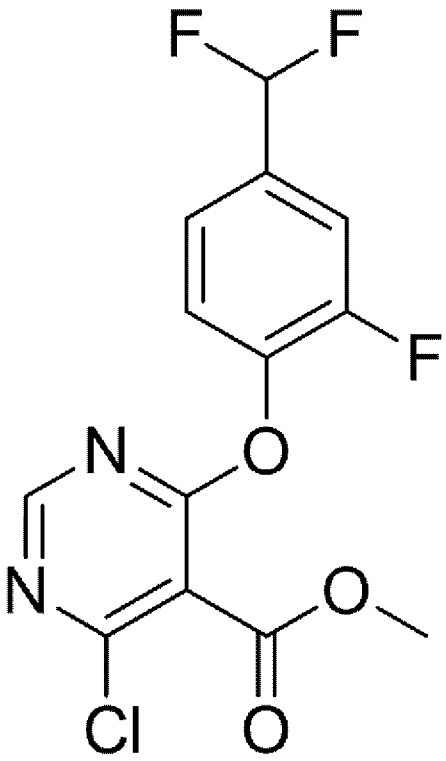
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.97 (3H, s), 5.82-5.96 (1H, m), 6.60-6.76 (1H, m), 6.84-6.99 (1H, m), 7.63-7.77 (2H, m), 7.97 (1H, d, J = 11.3 Hz), 8.81 (1H, s).

[0652] 参考例135

メチル 4-クロロ-6-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート

[0653]

[化151]



[0654] メチル 4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボキシラート(0.79 g)、4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノール(0.62 g)および炭酸カリウム(1.6 g)のDMF(10 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、0℃にて1時間撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.23 g)を得た。

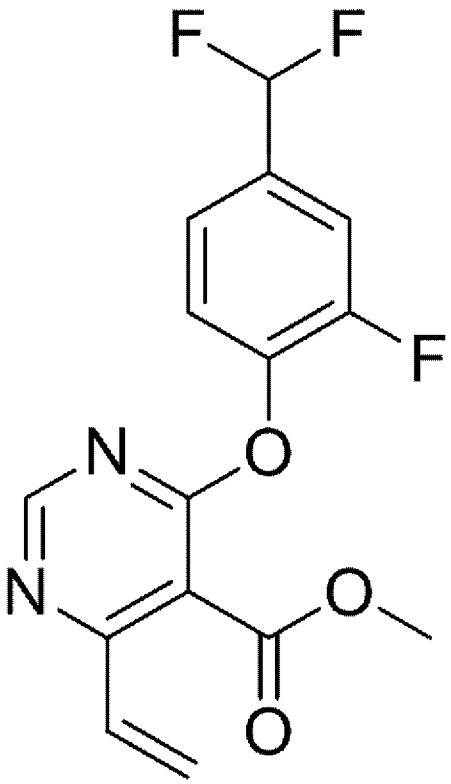
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.99 (3H, s), 6.89-7.29 (1H, m), 7.49-7.76 (3H, m), 8.78 (1H, s).

[0655] 参考例136

メチル 4-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート

[0656]

[化152]



[0657] 参考例135で得たメチル 4-クロロ-6-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート(1.23 g)のDME(12 mL)-水(4 mL)溶液に4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.74 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加体(0.30 g)および炭酸ナトリウム(1.18 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.29 g)を得た。

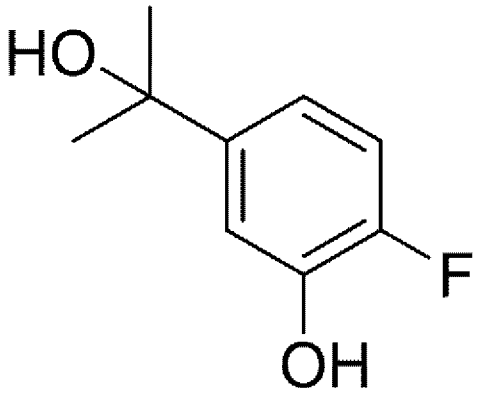
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.97 (3H, s), 5.80-5.99 (1H, m), 6.57-6.78 (1H, m), 6.82-7.31 (2H, m), 7.42-7.77 (3H, m), 8.79 (1H, s).

[0658] 参考例137

2-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノール

[0659]

[化153]



[0660] 1-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)エタノン(0.92 g)のTHF(10 mL)溶液に1 mol/Lメチルマグネシウムブロミド(THF溶液)(18 mL)を0℃にて加え、窒素雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を加え中和し、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.88 g)を得た。

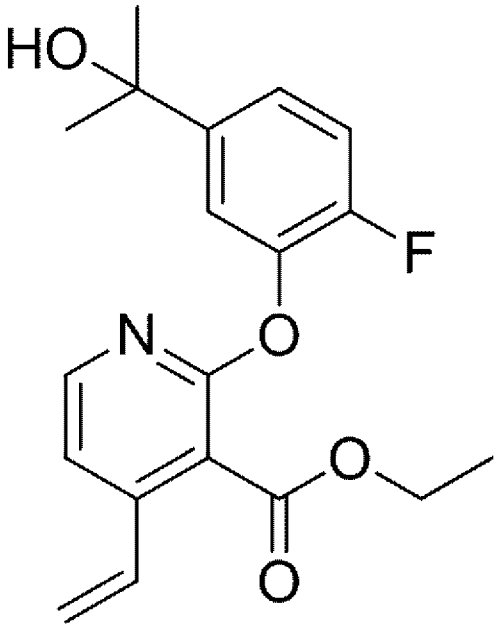
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.37 (6H, s), 4.93 (1H, s), 6.73-6.88 (1H, m), 6.94-7.17 (2H, m), 9.59 (1H, s).

[0661] 参考例138

エチル 2-(2-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0662]

[化154]



[0663] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.67 g)、参考例137で得た2-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノール(0.88 g)および炭酸カリウム(1.43 g)のDMF(10 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、100℃にて一晩撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.19 g)を得た。

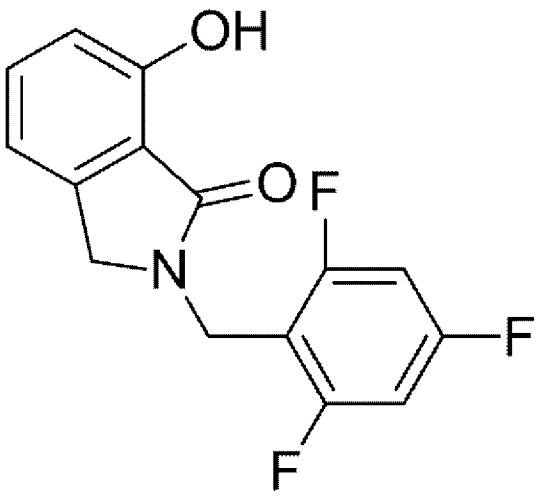
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.42 (6H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.12 (1H, s), 5.70 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.20 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.66-6.79 (1H, m), 7.17-7.39 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.14 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0664] 参考例139

7-ヒドロキシ-2-(2,4,6-トリフルオロベンジル)イソインドリン-1-オン

[0665]

[化155]



[0666] エチル 2-(ブロモメチル)-6-メトキシベンゾアート(2.0 g)、(2,4,6-トリフルオロフェニル)メタンアミン(1.2 g)および炭酸カリウム(2.0 g)のエタノール(20 mL)溶液を室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。粗精製物に25%臭酸(酢酸溶液)(44 mL)を加え、窒素雰囲気下、120℃にて一晩撹拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.51 g)を得た。

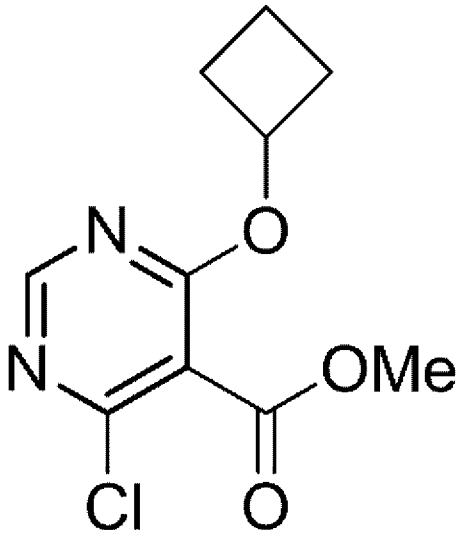
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.28 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.13-7.28 (2H, m), 7.32-7.43 (1H, m), 9.34 (1H, brs).

[0667] 参考例140

メチル 4-クロロ-6-シクロブトキシピリミジン-5-カルボキシラート

[0668]

[化156]



[0669] シクロブタノール(1.0 g)のTHF(25 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.68 g)を0℃にて加え、同温にて20分間撹拌した。反応溶液にメチル 4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボキシラート(2.69 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。反応溶液に水および酢酸エチルを加えた後、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(2.94 g)を得た。

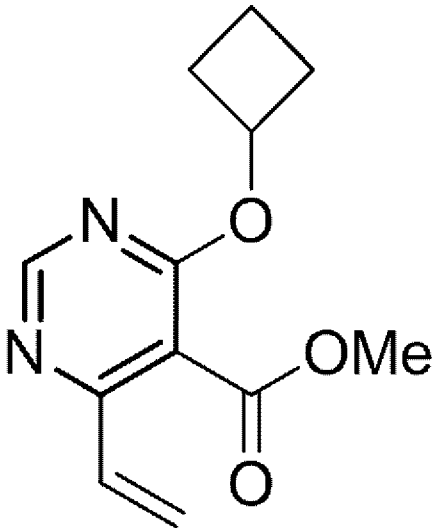
MS: $[M+H]^+$243.1

[0670] 参考例141

メチル 4-シクロブトキシ-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート

[0671]

[化157]



[0672] 参考例140で得たメチル 4-クロロ-6-シクロブトキシピリミジン-5-カルボキシラート(2.94 g)のDME(30 mL)溶液に4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(3.73 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加体(0.50 g)および2 mol/L炭酸ナトリウム水溶液(12 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.69 g)を得た。

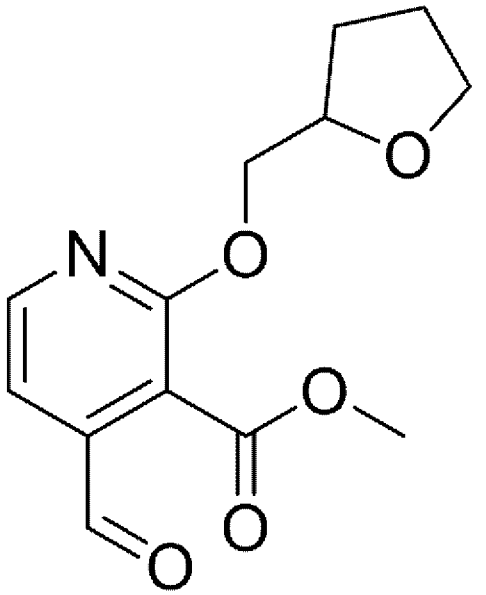
MS: $[M+H]^+$235.1

[0673] 参考例142

メチル 4-ホルミル-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ニコチナート

[0674]

[化158]



[0675] 参考例42で得たメチル 2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート(3.20 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(13.0 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(1.55 g)のアセトニトリル(20 mL)-アセトン(20 mL)-水(20 mL)の混合溶液を、室温にて、終夜撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、標題化合物(2.71 g)を得た。

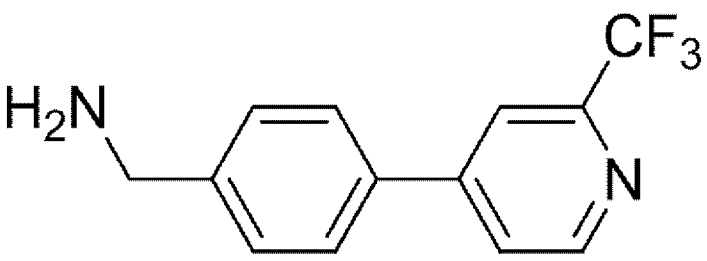
MS: $[M+H]^+$ 266.1

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.94 (4H, d, J = 7.0 Hz), 3.77-3.93 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.22-4.39 (1H, m), 4.43 (2H, d, J = 4.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.40 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.07 (1H, s).

[0676] 参考例143

(4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)メタンアミン

[0677] [化159]



[0678] (4-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩(2.40 g)のDME(20 mL)-水(20 mL)溶液に4-ヨード2-トリフルオロメチルピリジン(4.20 g)、炭酸ナトリウム(6.79 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(1.05 g)を加え、窒素雰囲気下、80℃で終夜撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(2.06 g)を得た。

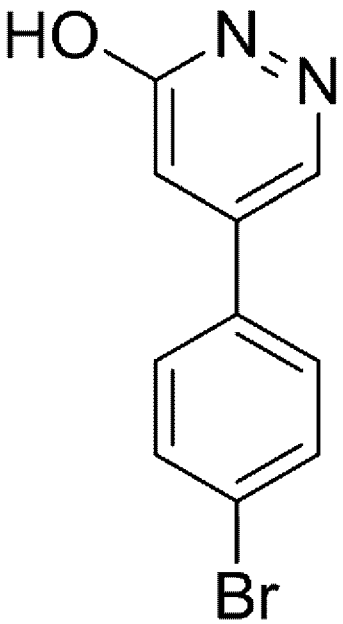
MS: $[M+H]^+$ 253.1

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (2H, brs), 3.97 (2H, s), 7.49 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.59-7.74 (3H, m), 7.89 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.76 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[0679] 参考例144

5-(4-ブロモフェニル)ピリダジン-3-オール

[0680] [化160]



[0681] 2-(4-ブロモフェニル)アセトアルデヒド(11.8 g)のTHF(100 mL)溶液に6N塩酸(14.1 mL)を室温で滴下した。その後反応液にモルホリン(5.41 g)と2-オキソ酢酸(50%水溶液、6.27 mL)を室温にて加え、90℃で26時間撹拌した。反応

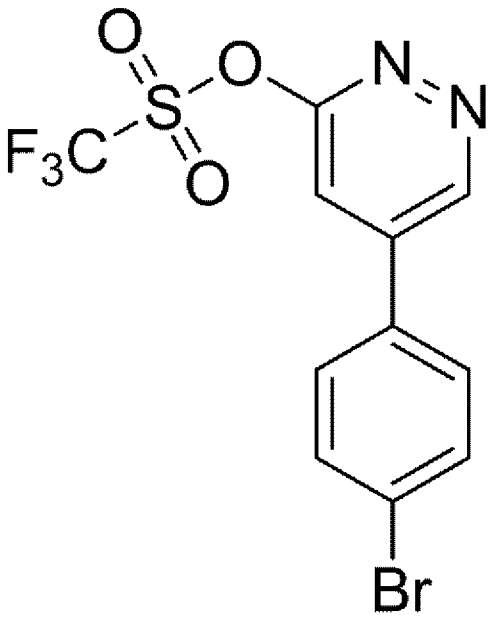
液を濃縮し、水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣のエタノール(100 mL)溶液にヒドラジン一水和物(2.71 mL)を加え、80℃で終夜撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をエタノールで洗浄し、標題化合物(3.78 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.61-7.87 (4H, m), 8.29 (1H, d, J = 2.1 Hz), 11.39 (1H, brs).

[0682] 参考例145

5-(4-ブロモフェニル)ピリダジン-3-イル トリフルオロメタンスルホナート

[0683] [化161]



[0684] 参考例144で得た5-(4-ブロモフェニル)ピリダジン-3-オール(3.70 g)のピリジン(50 mL)溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物(2.99 mL)を氷冷下にて加え、室温で1時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(5.17 g)を得た。

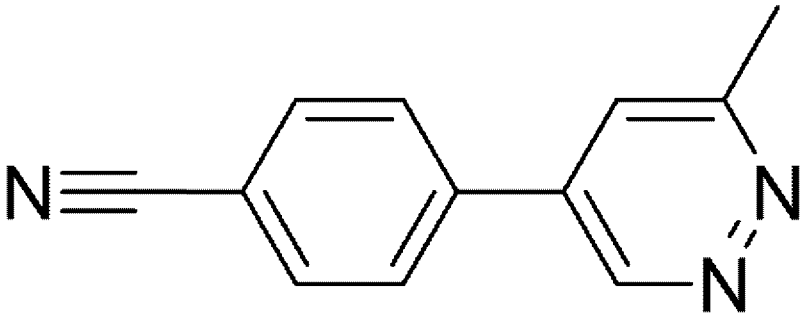
MS: [M+H]$^+$ 382.9

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51-7.61 (3H, m), 7.70-7.78 (2H, m), 9.49 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0685] 参考例146

4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンゾニトリル

[0686] [化162]



[0687] 参考例145で得た5-(4-ブロモフェニル)ピリダジン-3-イル トリフルオロメタンスルホナート(4.70 g)と (1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロニッケル(II)(3.32 g)のTHF(80 mL)溶液にメチルマグネシウムブロミド(1 M THF溶液、24.5 mL)を氷冷下にて加え、窒素雰囲気下、室温で5時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物(0.18 g)、シアン化亜鉛(0.27 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.31 g)のDMA(4 mL)混合物をマイクロウェーブ照射下、150℃で20分撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.19 g)を得た。

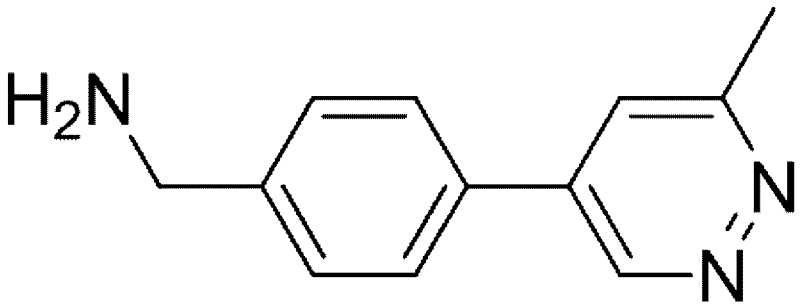
MS: $[M+H]^+$ 196.1

[0688] 参考例147

(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)フェニル)メタンアミン

[0689]

[化163]



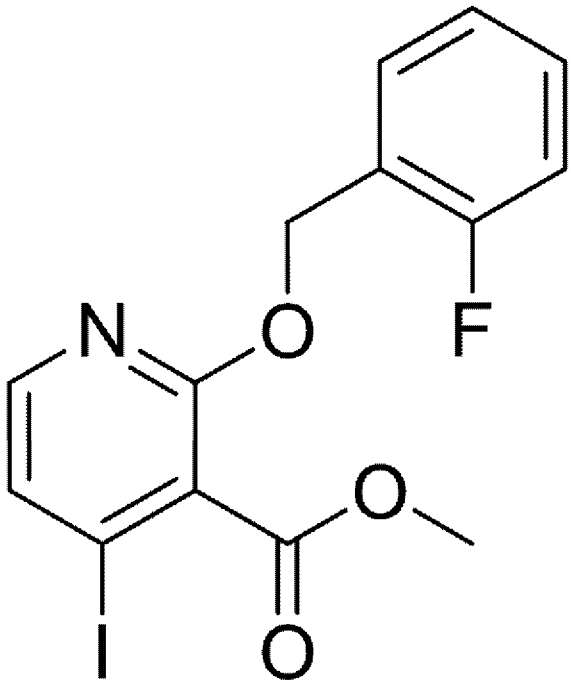
[0690] 参考例146で得た4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンゾニトリル(0.18 g)、アンモニア(8 Mメタノール溶液2.3 mL)およびラネーニッケル(3 mL体積分)のエタノール(10 mL)混合物を水素雰囲気下、室温にて終夜撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮し、標題化合物(2.7 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 200.1

[0691] 参考例148

メチル 2-((2-フルオロベンジル)オキシ)-4-ヨードニコチナート

[0692] [化164]



[0693] 参考例40で得たメチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(0.70 g)および(2-フルオロフェニル)メタノール(0.63 g)のTHF(7 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.20 g)を0℃にて加え、同温にて1時間撹拌した。反応溶液に水を0℃に

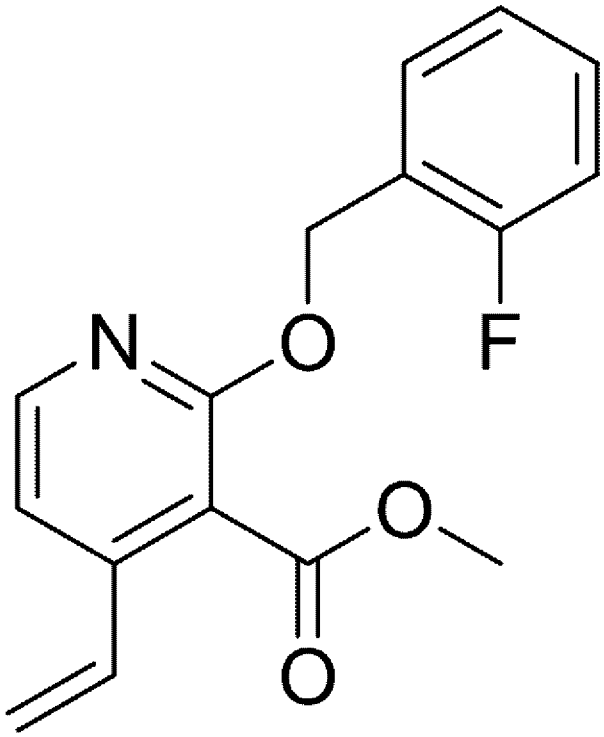
て加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.88 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 388.0

[0694] 参考例149

メチル 2-((2-フルオロベンジル)オキシ)-4-ビニルニコチナート

[0695] [化165]



[0696] 参考例148で得たメチル 2-((2-フルオロベンジル)オキシ)-4-ヨードニコチナート(0.88 g)のDMF(10 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(0.94 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.19 g)および塩化リチウム(0.72 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃にて3時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.50 g)を得た。

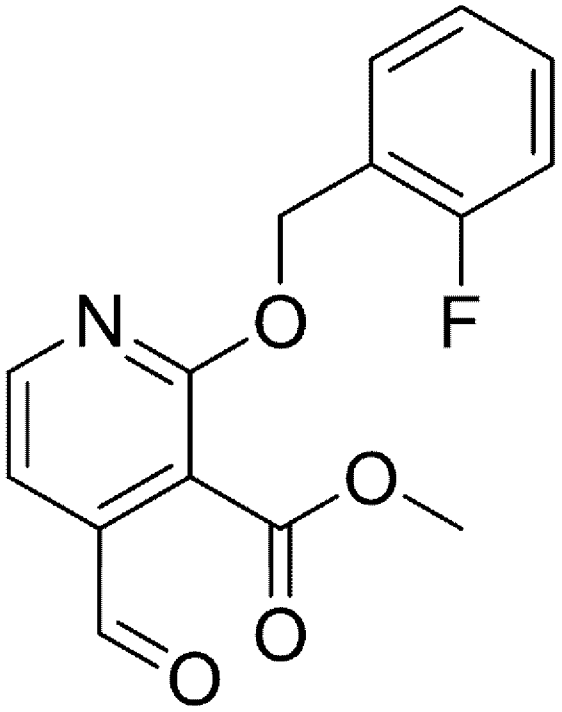
MS: $[M+H]^+$ 288.1

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.91 (3H, s), 5.36-5.59 (4H, m), 5.82-5.99 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.04-7.16 (3H, m), 7.40 (1H, s), 8.00-8.21 (1H, m).

[0697] 参考例150

メチル 2-((2-フルオロベンジル)オキシ)-4-ホルミルニコチナート

[0698] [化166]



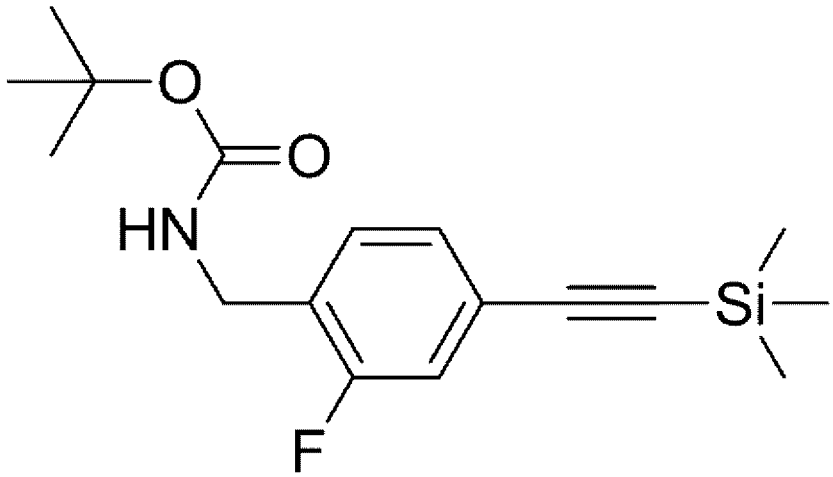
[0699] 参考例149で得たメチル 2-((2-フルオロベンジル)オキシ)-4-ビニルニコチナート(0.49 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.8 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.22 g)のアセトニトリル(3 mL)-アセトン(3 mL)-水(3 mL)の混合溶液を、室温にて終夜撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.43 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.97 (3H, s), 5.57 (2H, s), 6.99-7.19 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 8.35-8.49 (1H, m), 10.01-10.13 (1H, m).

[0700] 参考例151

tert-ブチル 2-フルオロ-4-((トリメチルシリル)エチニル)ベンジルカルバマート

[0701] [化167]



[0702] tert-ブチル 4-ブロモ-2-フルオロベンジルカルバマート(10.0 g) のアセトニトリル(100 mL)溶液に、エチニルトリメチルシラン(4.8 g)、ヨウ化銅(0.31 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体 (1.34 g) を室温にて加え、窒素雰囲気下、70℃で3時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(10.3 g)を得た。

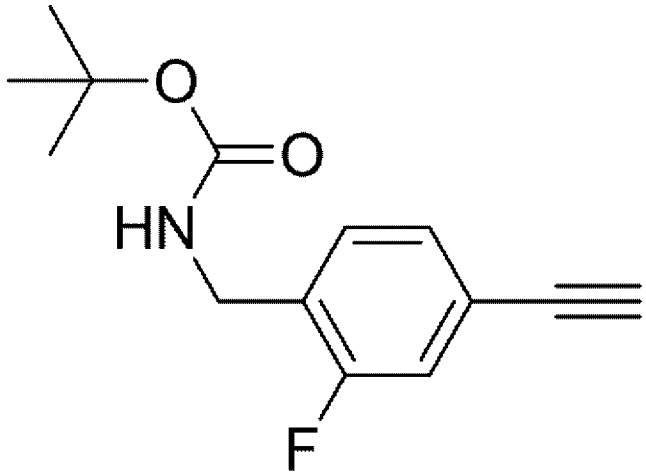
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.24 (9H, s), 1.44 (9H, s), 4.34 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.87 (1H, brs), 7.13 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.18-7.30 (2H, m).

[0703] 参考例152

tert-ブチル 4-エチニル-2-フルオロベンジルカルバマート

[0704]

[化168]

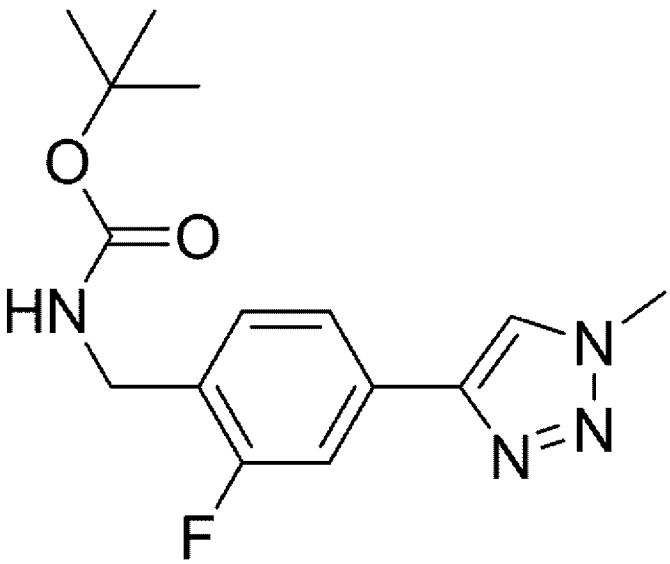


[0705] 参考例151で得たtert-ブチル 2-フルオロ-4-((トリメチルシリル)エチニル)ベンジルカルバマート(10.3 g)のメタノール(200 mL)溶液に、炭酸カリウム(4.87 g)を室温にて加え、室温で2時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(7.88 g)を得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (9H, s), 3.09 (1H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.89 (1H, brs), 7.12-7.19 (1H, m), 7.21-7.34 (2H, m).

[0706] 参考例153

tert-ブチル 2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジルカルバマート

[0707] [化169]



[0708] 参考例152で得たtert-ブチル 4-エチニル-2-フルオロベンジルカルバマート(7.80 g)、ヨードメタン(2.14 mL)、トリス(トリフェニルホスフィン)銅ブロミド(2.91 g)のDMSO(80 mL)溶液に、アジ化ナトリウム(3.05 g)の水溶液（20 mL）を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(2.55 g)を得た。

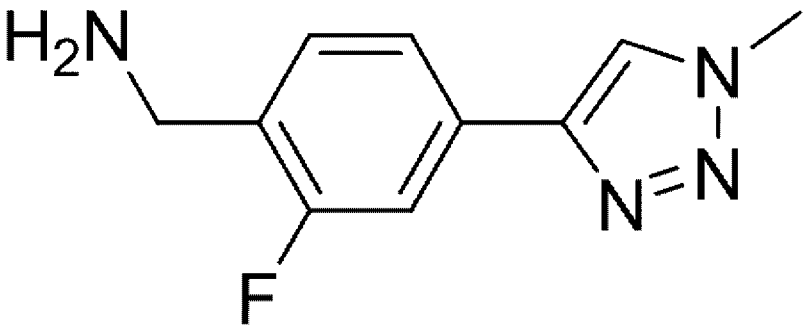
MS: $[M+H]^+$ 307.1

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (9H, s), 4.15 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.92 (1H, brs), 7.33-7.44 (1H, m), 7.49-7.61 (2H, m), 7.74 (1H, s).

[0709] 参考例154

(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン

[0710] [化170]



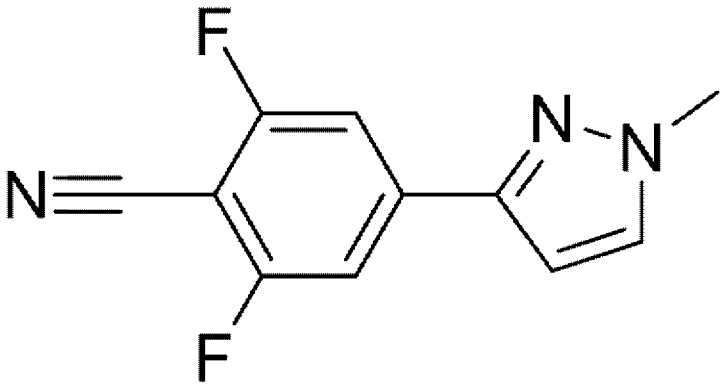
[0711] 参考例153で得たtert-ブチル 2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジルカルバマート(2.55 g)のエタノール(50 mL)-THF(25 mL)溶液に4N塩酸(酢酸エチル溶液、10.4 mL)を室温にて加え、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮し、残渣のメタノール溶液をトリエチルアミンにより中和し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、得られた固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、標題化合物(1.70 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 207.1

[0712] 参考例155

2,6-ジフルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリル

[0713] [化171]



[0714] 4-ブロモ-2,6-ジフルオロベンゾニトリル(0.50 g)のDME(3 mL)-水(3 mL)溶液に1-メチル-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)-1H-ピラゾール(0.62 g)、炭酸ナトリウム(0.73 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.19 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃で終夜撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.14 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 220.1

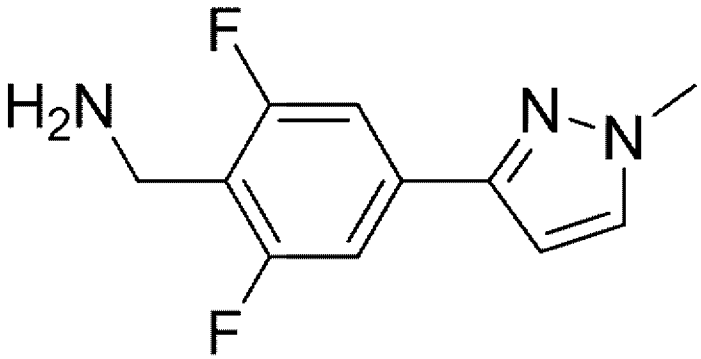
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.97 (3H, s), 6.58 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.41-7.50 (3H, m).

[0715] 参考例156

(2,6-ジフルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン

[0716]

[化172]



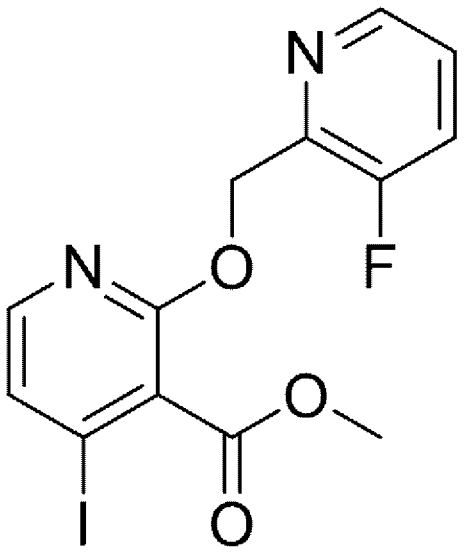
[0717] 参考例155で得た2,6-ジフルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリル(0.14 g)、アンモニア(8 Mメタノール溶液0.77 mL)およびラネーニッケル(3 mL体積分)のエタノール(4 mL)混合物を水素雰囲気下、室温にて終夜撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮し、標題化合物(0.12 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (2H, s), 3.92 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0718] 参考例157

メチル 2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-4-ヨードニコチナート

[0719] [化173]



[0720] 参考例40で得たメチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(0.70 g)および(

3-フルオロピリジン-2-イル)メタノール(0.48 g)のTHF(7 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.20 g)を0℃にて加え、同温にて1時間撹拌した。反応溶液に水を0℃にて加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.87 g)を得た。

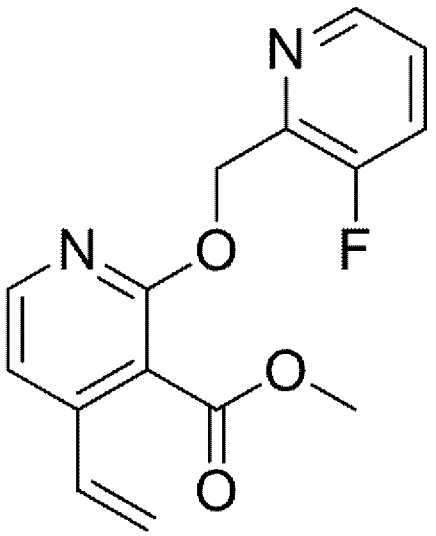
MS: $[M+H]^+$ 389.0

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.89 (3H, s), 5.59 (2H, d, J = 1.9 Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.37-7.45 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.40 (1H, dt, J = 4.7, 1.3 Hz).

[0721] 参考例158

メチル 2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート

[0722] [化174]



[0723] 参考例157で得たメチル 2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-4-ヨードニコチナート(0.87 g)のDMF(7 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(0.92 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.18 g)および塩化リチウム(0.71 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃にて4時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、不溶物をろ去、ろ液を酢酸エチルで希釈した。ろ液の有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカ

ゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.36 g)を得た。

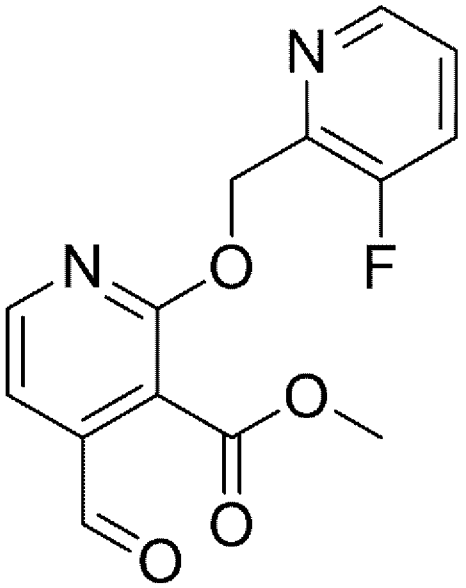
MS: $[M+H]^+$ 289.1

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.86 (3H, s), 5.51 (1H, dd, J = 11.0, 0.6 Hz), 5.61 (2H, d, J = 1.7 Hz), 5.90 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.19-7.33 (1H, m), 7.41 (1H, td, J = 9.0, 1.3 Hz), 8.14 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.36-8.48 (1H, m).

[0724] 参考例159

メチル 2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-4-ホルミルニコチナート

[0725] [化175]



[0726] 参考例158で得たメチル 2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート(0.35 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.30 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.15 g)のアセトニトリル(3 mL)-アセトン(3 mL)-水(3 mL)の混合溶液を、室温にて終夜撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.25 g)を得た。

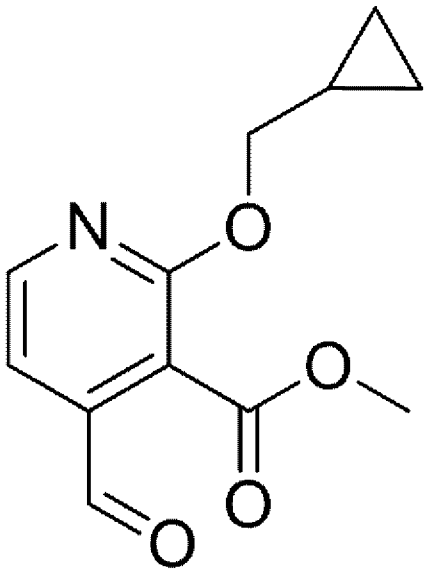
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.93 (3H, s), 5.67 (2H, d, J = 1.7 Hz), 7.2

7-7.35 (2H, m), 7.38-7.47 (1H, m), 8.30-8.50 (2H, m), 10.08 (1H, s).

[0727] 参考例160

メチル 2-(シクロプロピルメトキシ)-4-ホルミルニコチナート

[0728] [化176]



[0729] 参考例40で得たメチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(0.70 g)およびシクロプロピルメタノール(0.36 g)のTHF(7 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.20 g)を0℃にて加え、同温にて1時間撹拌した。反応溶液に水を0℃にて加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物のDMF(6 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(0.82 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.16 g)および塩化リチウム(0.64 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃にて3時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、不溶物をろ去、ろ液を酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物、過ヨウ素酸ナトリウム(1.28 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.25 g)のアセトニトリル(6 mL)-アセトン(3 mL)-水(3 mL)の混合溶液を、室温にて一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を飽和チ

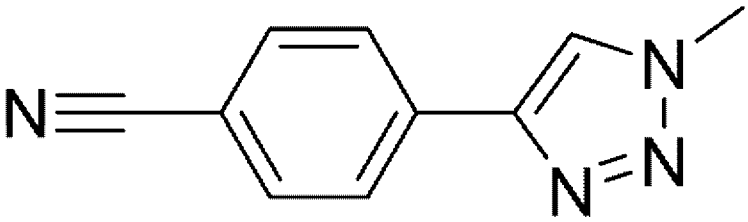
オ硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.33 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 236.1

[0730] 参考例161

4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンゾニトリル

[0731] [化177]



[0732] 4-エチニルベンゾニトリル(5.00 g)、ヨードメタン(2.69 mL)、トリス(トリフェニルホスフィン)銅ブロミド(3.66 g)のDMSO(60 mL)溶液に、アジ化ナトリウム(3.83 g)の水溶液(15 mL)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で3日間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、不溶物をろ去した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(4.11 g)を得た。

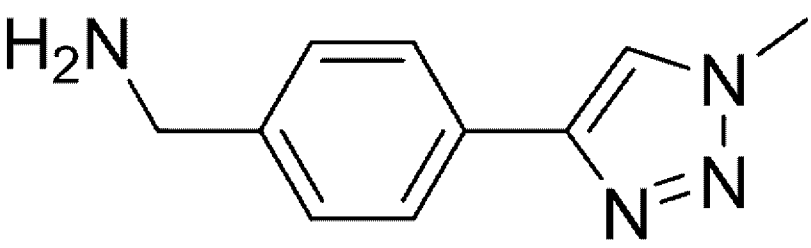
MS: $[M+H]^+$ 185.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.12 (3H, s), 7.85-7.96 (2H, m), 7.98-8.08 (2H, m), 8.72 (1H, s).

[0733] 参考例162

(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン

[0734] [化178]



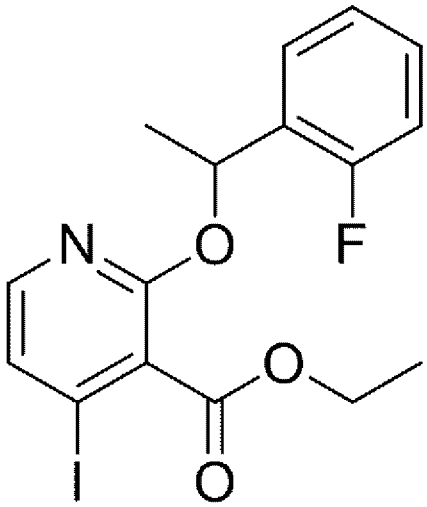
[0735] 参考例161で得た4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンゾニトリル(4.10 g)、アンモニア(8 Mメタノール溶液27.8 mL)およびラネーニッケル(10 mL体積分)のエタノール(300 mL)-THF(150 mL)混合物を水素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(3.38 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 189.1

[0736] 参考例163

エチル 2-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-4-ヨードニコチナート

[0737] [化179]



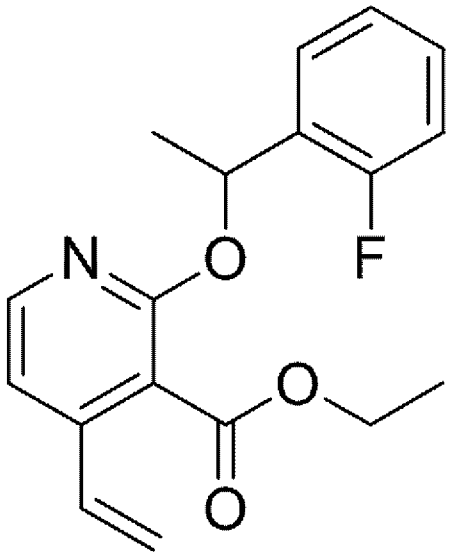
[0738] 既知の方法(Organic Letters, 7(10), 1943-1946; 2005)で得たエチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(0.70 g)および1-(2-フルオロフェニル)エタノール(0.50 g)のTHF(7 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.14 g)を0℃にて加え、同温にて1時間撹拌した。反応溶液に水を0℃にて加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.77 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.61 (3H, d, J = 6.6 Hz), 4.47 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.48 (1H, q, J = 6.5 Hz), 6.94-7.14 (2H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.41 (1H, td, J = 7.5, 1.6 Hz), 7.73 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0739] 参考例164

エチル 2-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-4-ビニルニコチナート

[0740] [化180]



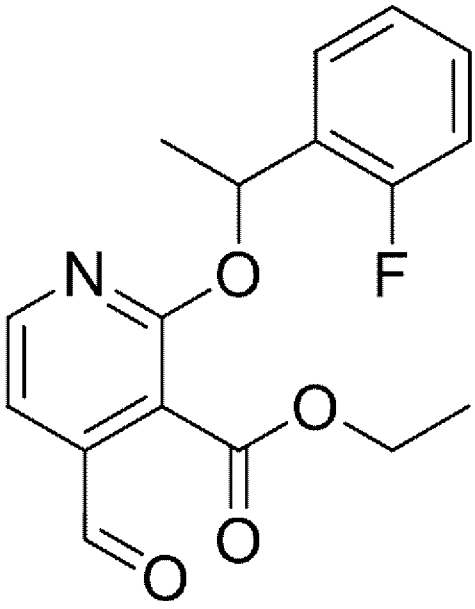
[0741] 参考例163で得たエチル 2-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-4-ヨードニコチナート(0.76 g)のDMF(7 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(0.76 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.15 g)および塩化リチウム(0.58 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃にて3時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、不溶物をろ去、ろ液を酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.55 g)を得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.62 (3H, d, J = 6.6 Hz), 4.45 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.51 (1H, dd, J = 11.1, 0.6 Hz), 5.80-5.98 (1H, m), 6.52 (1H, q, J = 6.5 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 17.6, 11.0 Hz), 6.96-7.12 (3H, m), 7.16-7.25 (1H, m), 7.46 (1H, td, J = 7.6, 1.7 Hz), 8.05 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[0742] 参考例165

エチル 2-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-4-ホルミルニコチナート

[0743]

[化181]



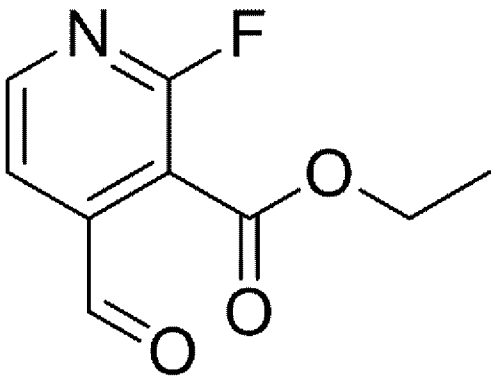
[0744] 参考例164で得たエチル 2-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-4-ビニルニコチナート(0.55 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.87 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.22 g)のアセトニトリル(4 mL)-アセトン(4 mL)-水(4 mL)の混合溶液を、室温にて終夜撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.52 g)を得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.66 (3H, d, J = 6.6 Hz), 4.51 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.55 (1H, q, J = 6.4 Hz), 6.97-7.14 (2H, m), 7.17-7.29 (2H, m), 7.46 (1H, td, J = 7.6, 1.7 Hz), 8.34 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.08 (1H, s).

[0745] 参考例166

エチル 2-フルオロ-4-ホルミルニコチナート

[0746]

[化182]



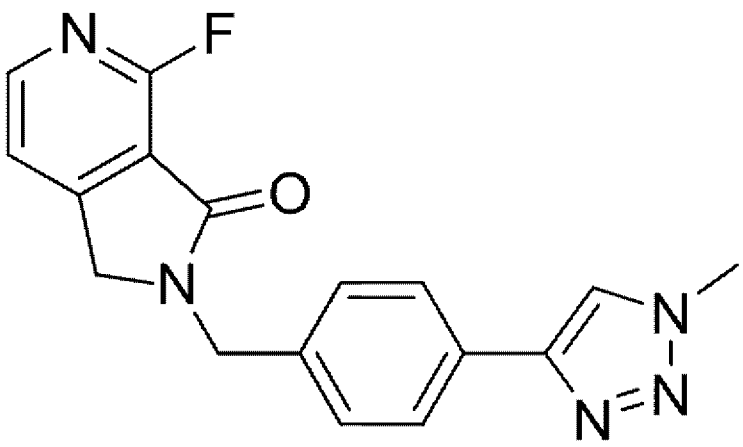
[0747] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(4.80 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(26.3 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(1.25 g)のアセトニトリル(50 mL)-アセトン(50 mL)-水(50 mL)の混合溶液を、室温にて一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(4.03 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.51 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 4.9, 1.1 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.27 (1H, s).

[0748] 参考例167

4-フルオロ-2-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

[0749] [化183]



[0750] 参考例166で得たエチル 2-フルオロ-4-ホルミルニコチナート(2.60 g)と参

考例162で得た(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(2.98 g)のメタノール(40 mL)-THF(20 mL)溶液にテトラ（イソプロポキシ）チタン(4.87 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。ナトリウムテトラヒドロボラート(1.25 g)を氷冷下にて反応液に加え、窒素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(1.44 g)を得た。

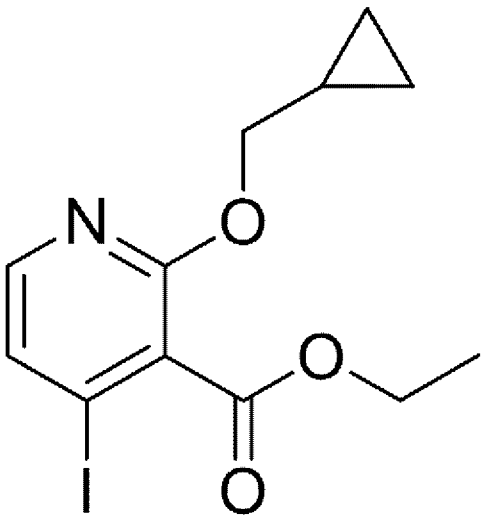
MS: $[M+H]^+$ 324.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.08 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 5.0, 2.5 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.39 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.50 (1H, s).

[0751] 参考例168

エチル 2-(シクロプロピルメトキシ)-4-ヨードニコチナート

[0752] [化184]



[0753] 既知の方法(Organic Letters, 7(10), 1943-1946; 2005)で得たエチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(3.00 g)およびシクロプロピルメタノール(1.47 g)のTHF(30 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.61 g)を0℃にて加え、同温にて2時間撹拌した。反応溶液に水を0℃にて加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて

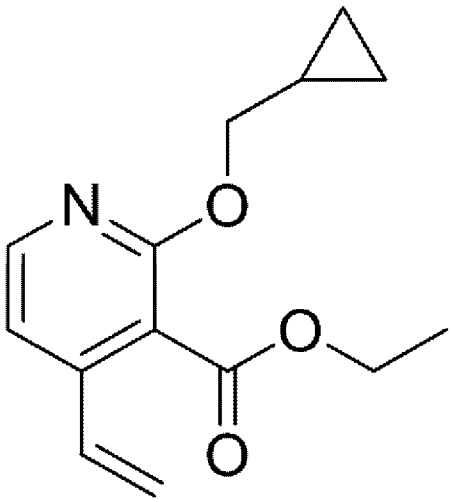
精製し、標題化合物(3.38 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 348.0

[0754] 参考例169

エチル 2-(シクロプロピルメトキシ)-4-ビニルニコチナート

[0755] [化185]



[0756] 参考例168で得たエチル 2-(シクロプロピルメトキシ)-4-ヨードニコチナート(3.37 g)のDMF(35 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(4.00 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.79 g)および塩化リチウム(3.09 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃にて4時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、不溶物をろ去、ろ液を酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(2.06 g)を得た。

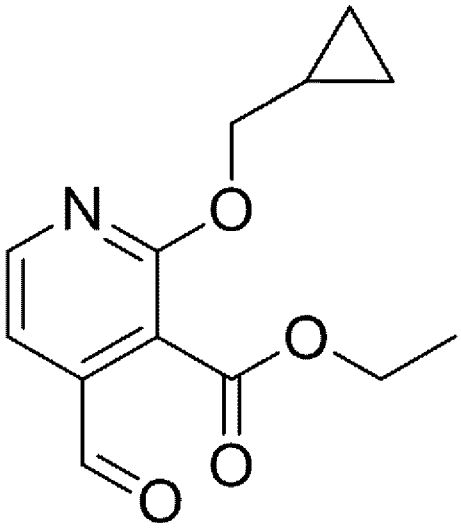
MS: $[M+H]^+$ 248.1

[0757] 参考例170

エチル 2-(シクロプロピルメトキシ)-4-ホルミルニコチナート

[0758]

[化186]



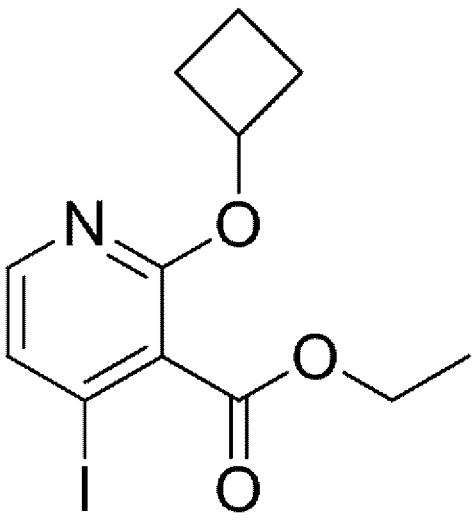
[0759] 参考例169で得たエチル 2-(シクロプロピルメトキシ)-4-ビニルニコチナート(2.05 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(8.87 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.63 g)のアセトニトリル(15 mL)-アセトン(15 mL)-水(15 mL)の混合溶液を、室温にて一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(1.82 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 250.1

[0760] 参考例171

エチル 2-シクロブトキシ-4-ヨードニコチナート

[0761] [化187]



[0762] 既知の方法(Organic Letters, 7(10), 1943-1946; 2005)で得たエチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(1.80 g)およびシクロブタノール(0.88 g)のTHF(30 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.37 g)を0℃にて加え、同温にて2時間撹拌した。反応溶液に水を0℃にて加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(2.03 g)を得た。

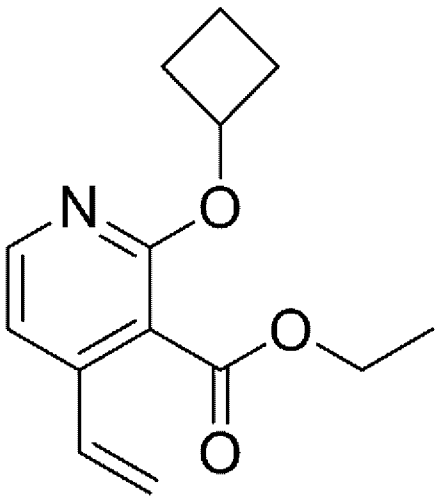
MS: $[M+H]^+$ 348.0

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.58-1.89 (2H, m), 2.06-2.19 (2H, m), 2.35-2.51 (2H, m), 4.44 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.12-5.27 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[0763] 参考例172

エチル 2-シクロブトキシ-4-ビニルニコチナート

[0764] [化188]



[0765] 参考例171で得たエチル 2-シクロブトキシ-4-ヨードニコチナート(1.50 g)のDMF(15 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(1.78 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.35 g)および塩化リチウム(1.37 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃にて4時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、

濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.84 g)を得た。

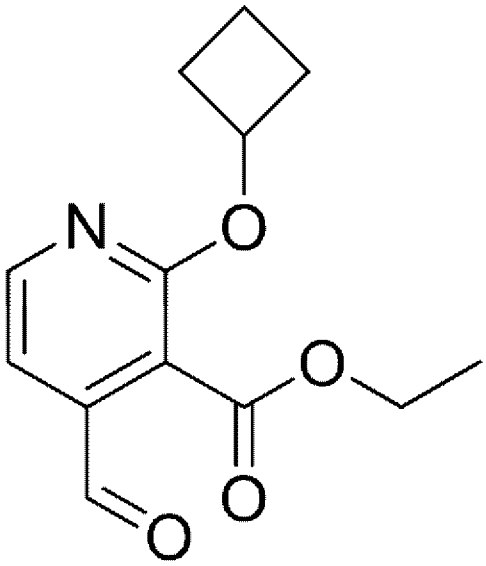
MS: $[M+H]^+$ 248.1

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.58-1.89 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.35-2.54 (2H, m), 4.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.13-5.32 (1H, m), 5.44-5.58 (1H, m), 5.89 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.01 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.08 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0766] 参考例173

エチル 2-シクロブトキシ-4-ホルミルニコチナート

[0767] [化189]



[0768] 参考例172で得たエチル 2-シクロブトキシ-4-ビニルニコチナート(0.83 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(3.59 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.26 g)のアセトニトリル(7 mL)-アセトン(7 mL)-水(7 mL)の混合溶液を、室温にて一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.81 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 250.1

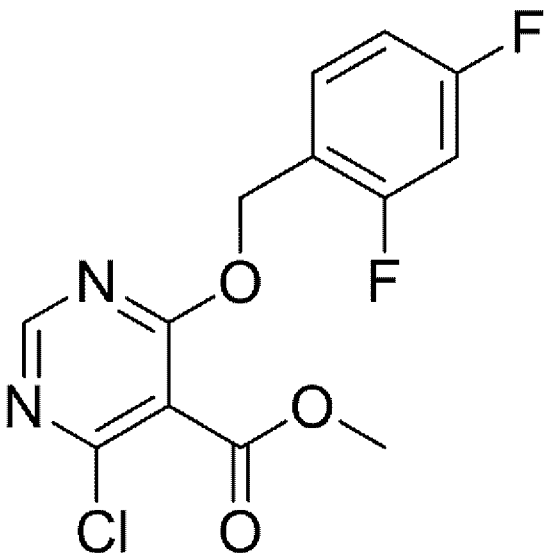
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.60-1.93 (2H, m)

, 2.06-2.24 (2H, m), 2.37-2.55 (2H, m), 4.48 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.26 (1H, quin, J = 7.4 Hz), 7.20-7.31 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.07 (1H, s).

[0769] 参考例174

メチル 4-クロロ-6-((2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート

[0770] [化190]



[0771] メチル 4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボキシラート(1.00 g)および(2,4-ジフルオロフェニル)メタノール(0.73 g)のTHF(15 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.20 g)を0℃にて加え、同温にて2時間撹拌した。反応溶液に水を0℃にて加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.37 g)を得た。

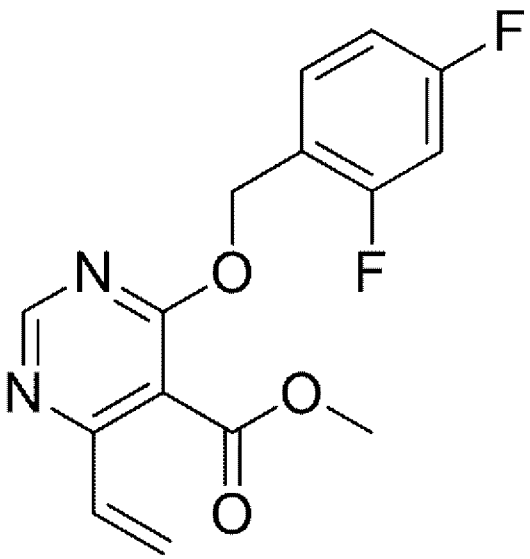
MS: $[M+H]^+$ 315.0

[0772] 参考例175

メチル 4-((2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート

[0773]

[化191]



[0774] 参考例174で得たメチル 4-クロロ-6-((2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート(1.35 g)のDME(7 mL)-水(7 mL)溶液に4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.99 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.35 g)および炭酸ナトリウム(1.36 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃にて4時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.87 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 307.0

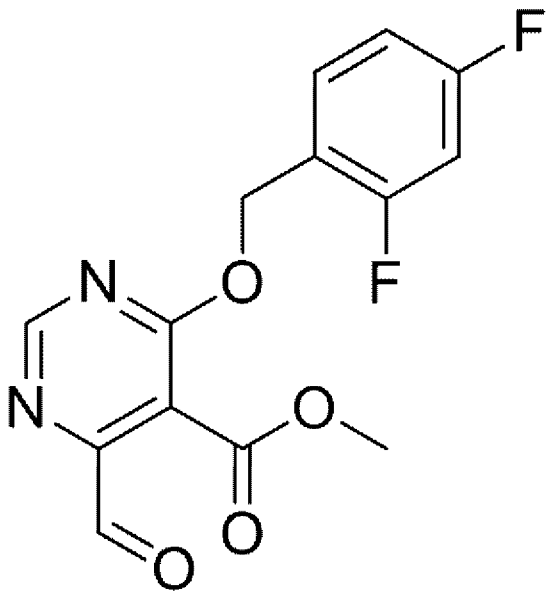
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.92 (3H, s), 5.51 (2H, s), 5.71 (1H, dd, J = 10.2, 2.3 Hz), 6.61-6.71 (1H, m), 6.73-6.94 (3H, m), 7.36-7.52 (1H, m), 8.74 (1H, s).

[0775] 参考例176

メチル 4-((2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-6-ホルミルピリミジン-5-カルボキシラート

[0776]

[化192]



[0777] 参考例175で得たメチル 4-((2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート(0.86 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(3.00 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.36 g)のアセトニトリル(6 mL)-アセトン(6 mL)-水(6 mL)の混合溶液を、室温にて一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.83 g)を得た。

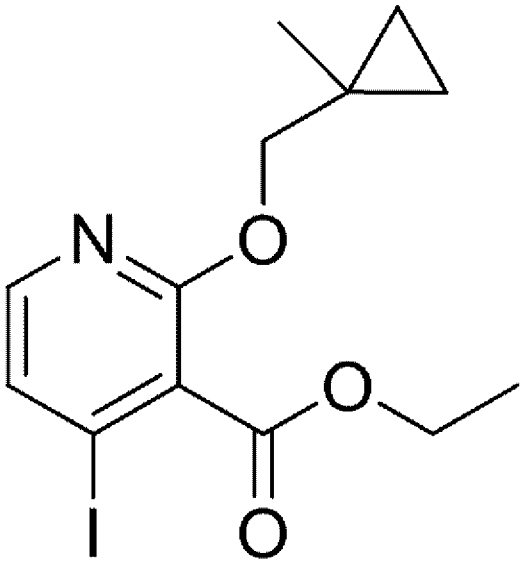
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (3H, s), 5.57 (2H, s), 6.77-6.96 (2H, m), 7.37-7.50 (1H, m), 8.99 (1H, s), 9.97 (1H, s).

[0778] 参考例177

エチル 4-ヨード-2-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)ニコチナート

[0779]

[化193]



[0780] 既知の方法(Organic Letters, 7(10), 1943-1946; 2005)で得たエチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(1.00 g)および(1-メチルシクロプロピル)メタノール(0.58 g)のTHF(10 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.20 g)を0℃にて加え、同温にて2時間撹拌した。反応溶液に水を0℃にて加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.21 g)を得た。

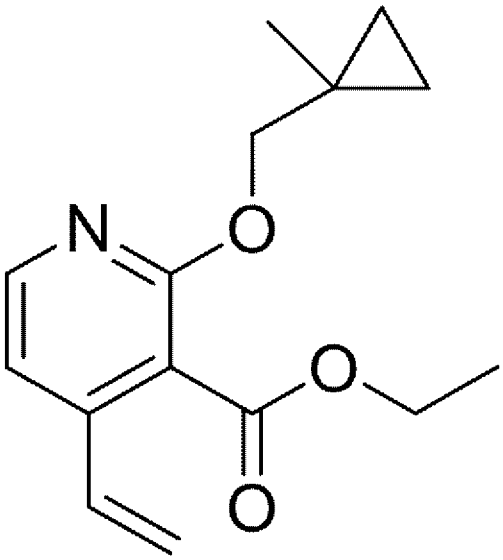
MS: $[M+H]^+$ 362.0

[0781] 参考例178

エチル 2-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート

[0782]

[化194]



[0783] 参考例177で得たエチル 4-ヨード-2-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)ニコチナート(1.21 g)のDMF(12 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(1.28 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.27 g)および塩化リチウム(1.07 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃にて3時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、不溶物をろ去した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.57 g)を得た。

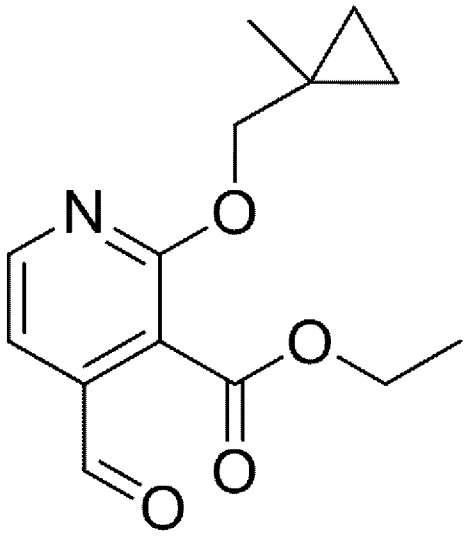
MS: $[M+H]^+$ 262.1

[0784] 参考例179

エチル 4-ホルミル-2-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)ニコチナート

[0785]

[化195]



[0786] 参考例178で得たエチル 2-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート(0.33 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.35 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.096 g)のアセトニトリル(4 mL)-アセトン(4 mL)-水(4 mL)の混合溶液を、室温にて一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.28 g)を得た。

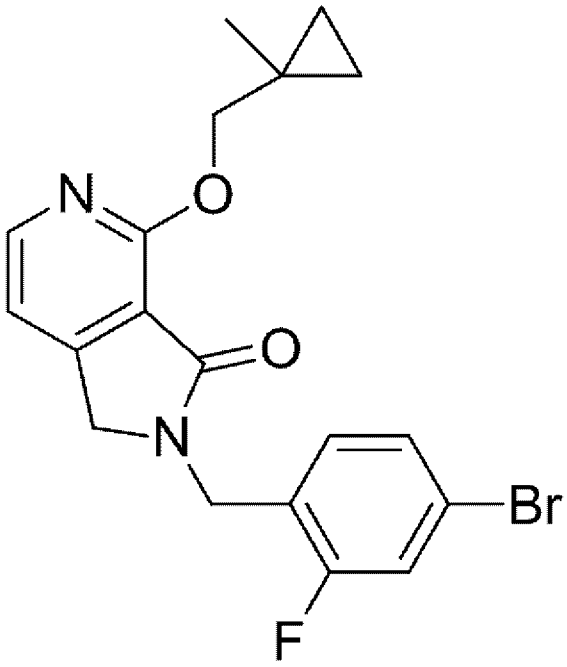
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.34-0.43 (2H, m), 0.53-0.58 (2H, m), 1.20 (3H, s), 1.40-1.45 (3H, m), 4.16-4.24 (2H, m), 4.43-4.54 (2H, m), 7.21-7.31 (1H, m), 8.31-8.45 (1H, m), 10.09 (1H, s).

[0787] 参考例180

2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-4-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

[0788]

[化196]



[0789] 参考例179で得たエチル 4-ホルミル-2-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)ニコチナート(0.28 g)と(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタンアミン(0.23 g)のメタノール(4 mL)-THF(2 mL)溶液にチタンテトライソプロポキシド(0.33 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。ナトリウムテトラヒドロボラート(0.079 g)を氷冷下にて反応液に加え、窒素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)および再結晶(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)にて精製し、標題化合物(0.15 g)を得た。

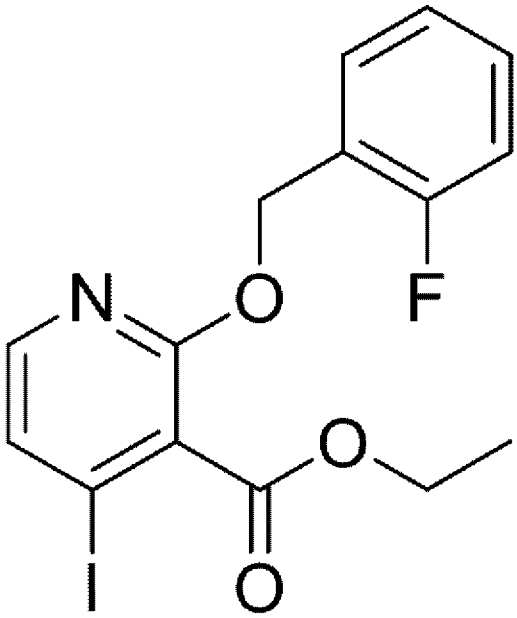
MS: $[M+H]^+$ 405.0

[0790] 参考例181

エチル 2-((2-フルオロベンジル)オキシ)-4-ヨードニコチナート

[0791]

[化197]



[0792] 既知の方法(Organic Letters, 7(10), 1943-1946; 2005)で得たエチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(5.00 g)および(2-フルオロフェニル)メタノール(4.27 g)のTHF(50 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(1.02 g)を0℃にて加え、同温にて1時間撹拌した。反応溶液に水を0℃にて加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(6.70 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 402.0

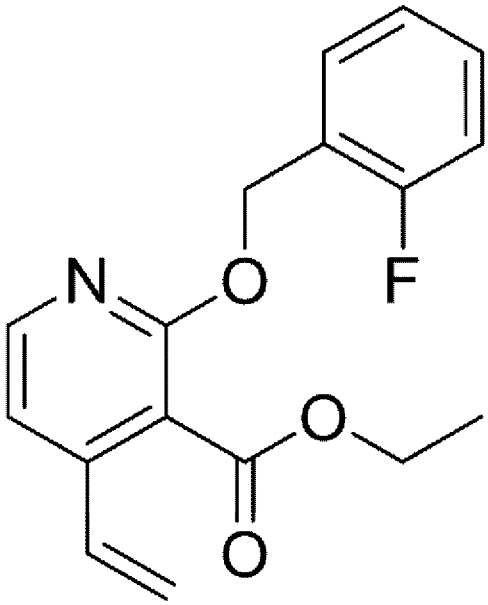
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.49 (2H, s), 6.99-7.18 (2H, m), 7.23-7.38 (2H, m), 7.44 (1H, td, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[0793] 参考例182

エチル 2-((2-フルオロベンジル)オキシ)-4-ビニルニコチナート

[0794]

[化198]



[0795] 参考例181で得たエチル 2-((2-フルオロベンジル)オキシ)-4-ヨードニコチナート(3.00 g)のDMF(20 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(2.85 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.61 g)および塩化リチウム(2.06 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(2.14 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 302.1

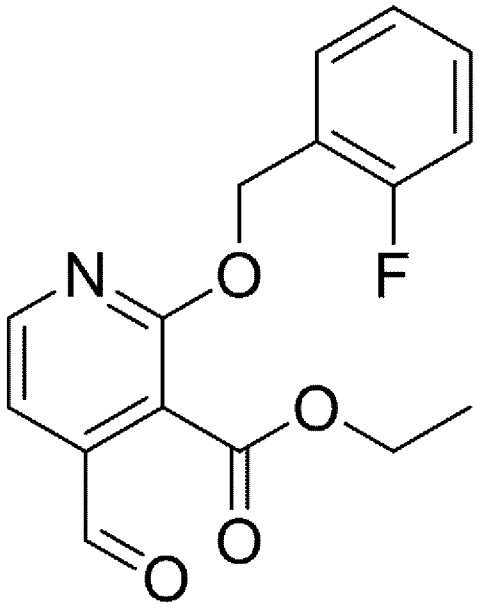
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.45-5.60 (3H, m), 5.92 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 6.99-7.16 (3H, m), 7.19-7.35 (1H, m), 7.48 (1H, td, J = 7.4, 1.6 Hz), 8.14 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0796] 参考例183

エチル 2-((2-フルオロベンジル)オキシ)-4-ホルミルニコチナート

[0797]

[化199]



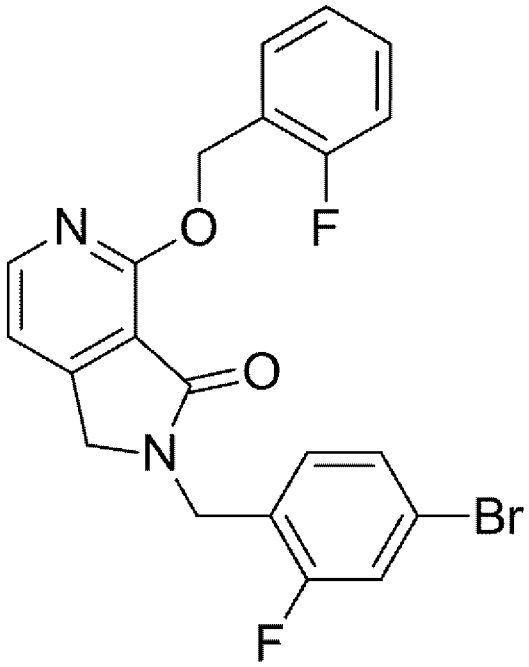
[0798] 参考例182で得たエチル 2-((2-フルオロベンジル)オキシ)-4-ビニルニコチナート(2.10 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(7.45 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.53 g)のアセトニトリル(15 mL)-アセトン(15 mL)-水(15 mL)の混合溶液を、室温にて一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(2.10 g)を得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.45 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.56 (2H, s), 7.00-7.18 (3H, m), 7.23-7.35 (1H, m), 7.45-7.54 (1H, m), 8.43 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.10 (1H, s).

[0799] 参考例184

2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-4-((2-フルオロベンジル)オキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

[0800]

[化200]



[0801] 参考例183で得たエチル 2-((2-フルオロベンジル)オキシ)-4-ホルミルニコチナート(2.10 g)と(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタンアミン(1.48 g)のメタノール(13 mL)-THF(13 mL)溶液に硫酸マグネシウム(1.67 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(13 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(2.20 g)を室温にて反応液に加え、窒素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.06 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 445.0

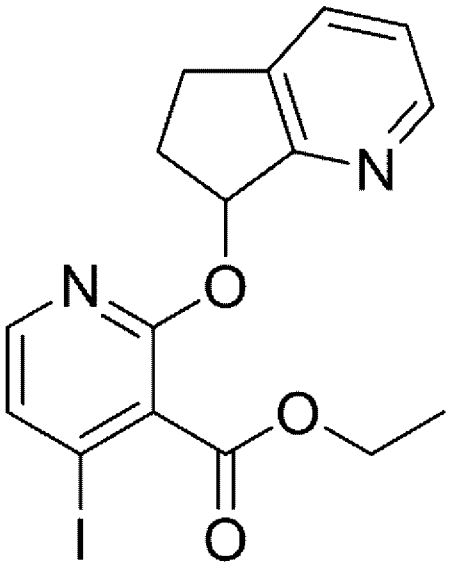
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.32 (2H, s), 4.76 (2H, s), 5.67 (2H, s), 6.93-7.20 (3H, m), 7.22-7.38 (4H, m), 7.71 (1H, t, J = 7.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[0802] 参考例186

エチル 2-((6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)オキシ)-4-

ヨードニコチナート

[0803] [化201]



[0804] 既知の方法(Organic Letters, 7(10), 1943-1946; 2005)で得たエチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(1.50 g)および6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール(1.03 g)のTHF(15 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.31 g)を0℃にて加え、同温にて1時間撹拌した。反応溶液に水を0℃にて加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.84 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 411.0

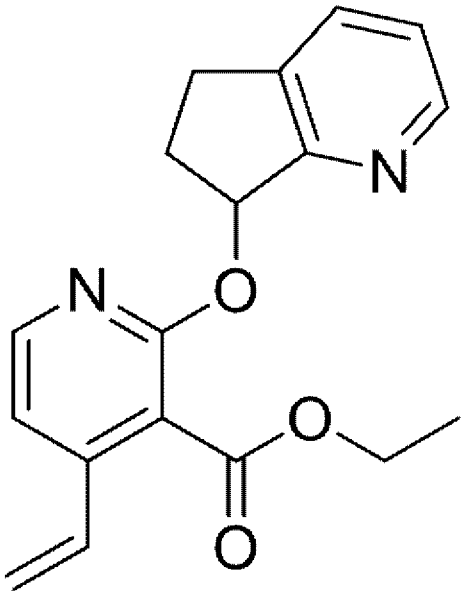
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.13-2.29 (1H, m), 2.52-2.71 (1H, m), 2.82-2.98 (1H, m), 3.02-3.21 (1H, m), 4.21-4.37 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J = 7.2, 4.0 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 7.6, 1.0 Hz), 7.87 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 4.8, 0.7 Hz).

[0805] 参考例187

エチル 2-((6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)オキシ)-4-ビニルニコチナート

[0806]

[化202]



[0807] 参考例186で得たエチル 2-((6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)オキシ)-4-ヨードニコチナート(1.80 g)のDMF(15 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(1.81 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.36 g)および塩化リチウム(1.40 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.31 g)を得た。

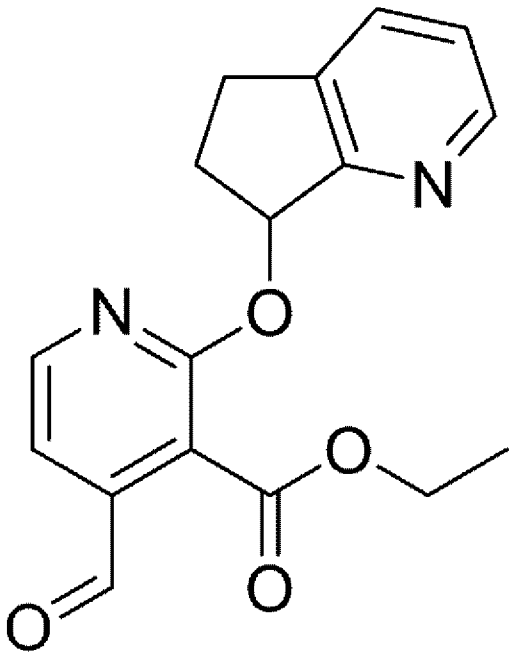
MS: $[M+H]^+$ 311.1

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.23 (1H, qd, J = 9.0, 4.8 Hz), 2.55-2.73 (1H, m), 2.82-2.98 (1H, m), 3.02-3.21 (1H, m), 4.26 (2H, qq, J = 7.1, 3.5 Hz), 5.50 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.90 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.6, 4.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.48 (1H, d, J = 4.2 Hz).

[0808] 参考例188

エチル 2-((6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)オキシ)-4-ホルミルニコチナート

[0809] [化203]



[0810] 参考例187で得たエチル 2-((6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)オキシ)-4-ビニルニコチナート(1.30 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(3.58 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.32 g)のアセトニトリル(10 mL)-アセトン(10 mL)-水(10 mL)の混合溶液を、室温にて7時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(1.11 g)を得た。

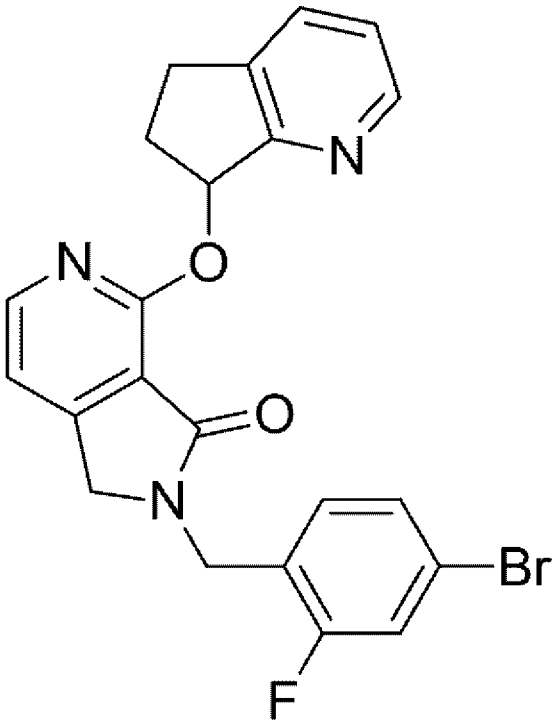
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.25 (1H, ddt, J = 13.7, 9.2, 4.6 Hz), 2.58-2.77 (1H, m), 2.85-3.02 (1H, m), 3.05-3.24 (1H, m), 4.24-4.42 (2H, m), 6.61 (1H, dd, J = 7.0, 4.2 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.40-8.56 (2H, m), 10.10 (1H, s).

[0811] 参考例189

2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-4-((6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピ

リジン-7-イル)オキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

[0812] [化204]



[0813] 参考例188で得たエチル 2-((6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)オキシ)-4-ホルミルニコチナート(1.10 g)と(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタンアミン(0.76 g)のメタノール(10 mL)溶液に硫酸マグネシウム(0.85 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に酢酸(1 mL)溶液およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(1.12 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより標題化合物(0.58 g)を得た。

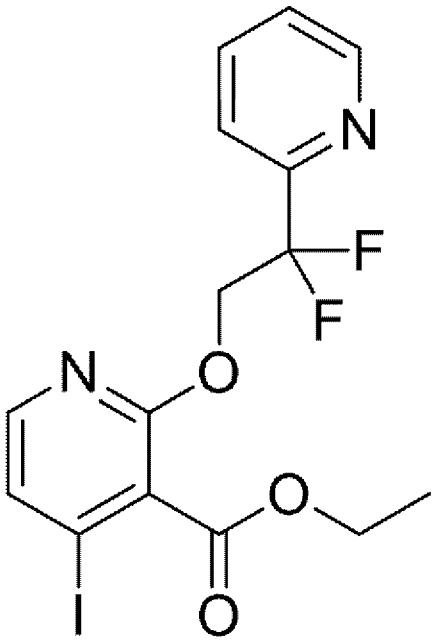
MS: $[M+H]^+$ 454.0

[0814] 参考例190

エチル 2-(2,2-ジフルオロ-2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)-4-ヨードニコチ

ナート

[0815] [化205]



[0816] 既知の方法(Organic Letters, 7(10), 1943-1946; 2005)で得たエチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(1.20 g)および2,2-ジフルオロ-2-(ピリジン-2-イル)エタノール(0.97 g)のTHF(12 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.21 g)を0℃にて加え、同温にて1時間撹拌した。反応溶液に水を0℃にて加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.75 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 435.0

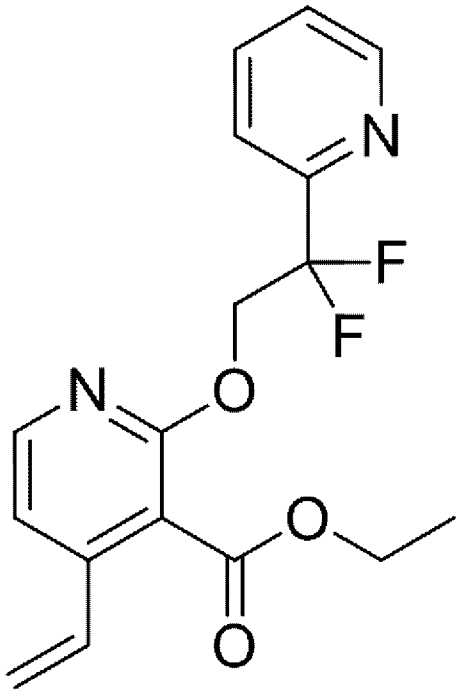
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25-1.32 (3H, m), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.04 (2H, t, J = 12.6 Hz), 7.31-7.45 (2H, m), 7.63-7.73 (1H, m), 7.75-7.89 (2H, m), 8.66 (1H, dd, J = 4.7, 0.8 Hz).

[0817] 参考例191

エチル 2-(2,2-ジフルオロ-2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)-4-ビニルニコチナート

[0818]

[化206]



[0819] 参考例190で得たエチル 2-(2,2-ジフルオロ-2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)-4-ヨードニコチナート(1.75 g)のDMF(15 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(1.66 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.33 g)および塩化リチウム(1.28 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、不溶物をろ去した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.24 g)を得た。

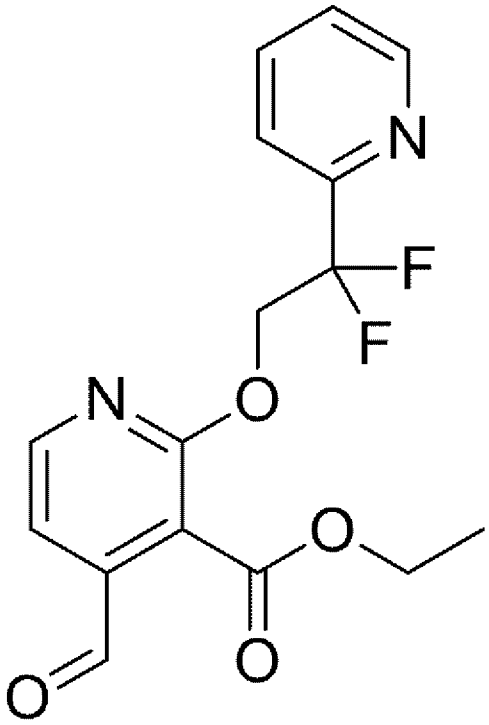
MS: $[M+H]^+$ 335.1

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.24 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.05 (2H, t, J = 12.7 Hz), 5.43-5.57 (1H, m), 5.89 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 17.5, 11.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 7.1, 5.4 Hz), 7.62-7.73 (1H, m), 7.75-7.88 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.66 (1H, dd, J = 4.9, 0.8 Hz).

[0820] 参考例192

エチル 2-(2,2-ジフルオロ-2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)-4-ホルミルニコチナート

[0821] [化207]



[0822] 参考例191で得たエチル 2-(2,2-ジフルオロ-2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)-4-ビニルニコチナート(1.24 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(3.17 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.28 g)のアセトニトリル(10 mL)-アセトン(10 mL)-水(10 mL)の混合溶液を、室温にて3時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(1.19 g)を得た。

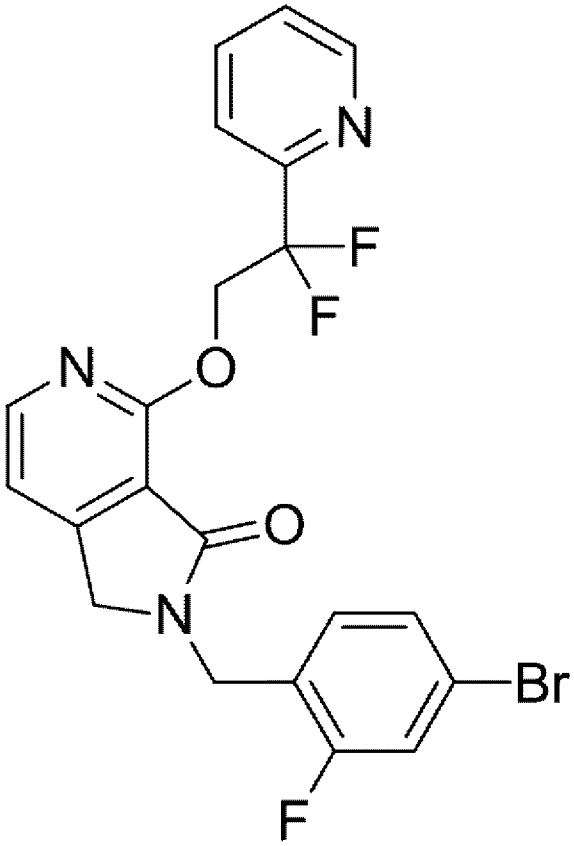
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.13 (2H, t, J = 12.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 7.0, 4.9 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.78-7.91 (1H, m), 8.40 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.66 (1H, d, J = 4.7 Hz), 10.07 (1H, s).

[0823] 参考例193

2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-4-(2,2-ジフルオロ-2-(ピリジン-2-イル)

エトキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

[0824] [化208]



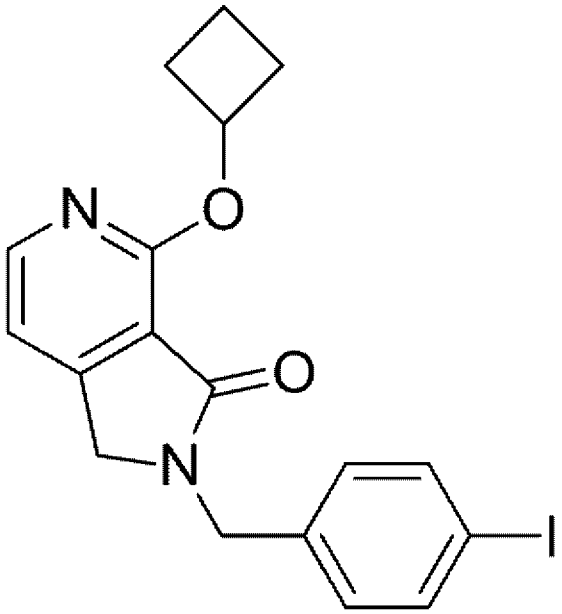
[0825] 参考例192で得たエチル 2-(2,2-ジフルオロ-2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)-4-ホルミルニコチナート(1.19 g)と(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタンアミン(0.76 g)のメタノール(20 mL)溶液に硫酸マグネシウム(0.85 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に酢酸(2 mL)溶液およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(1.13 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより標題化合物(0.42 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 478.0

[0826] 参考例194

4-シクロブトキシ-2-(4-ヨードベンジル)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

[0827] [化209]



[0828] 参考例173で得たエチル 2-シクロブトキシ-4-ホルミルニコチナート(0.70 g)と(4-ヨードフェニル)メタンアミン(0.69 g)のメタノール(10 mL)溶液に硫酸マグネシウム(0.68 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に酢酸(1 mL)溶液およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.89 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより標題化合物(0.24 g)を得た。

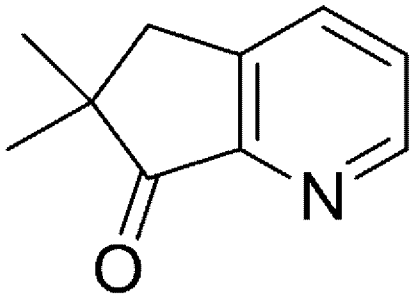
MS: $[M+H]^+$ 421.0

[0829] 参考例195

6,6-ジメチル-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7(6H)-オン

[0830]

[化210]



[0831] 5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7(6H)-オン(4.90 g)とヨードメタン(6.90 mL)のTHF(100 mL)溶液にカリウムtert-ブトキシド(9.09 g)のTHF(100 mL)を氷冷下滴下し、窒素雰囲気下、同温にて一晩撹拌した。反応液をそのままシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(3.91 g)を得た。

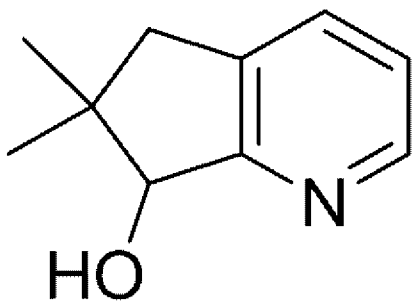
MS: $[M+H]^+$ 162.1

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 (6H, s), 3.01 (2H, s), 7.46 (1H, dd, J = 7.8, 4.6 Hz), 7.84 (1H, dt, J = 7.9, 0.6 Hz), 8.79 (1H, d, J = 4.5 Hz).

[0832] 参考例196

6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール

[0833] [化211]



[0834] 参考例195で得た6,6-ジメチル-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7(6H)-オン(3.90 g)のTHF(100 mL)-エタノール(10 mL)溶液にナトリウムテトラヒドロボラート(0.33 g)を室温にて加え、同温にて2時間撹拌した。反応液を0℃にて飽和塩化アンモニア水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をIPEで洗浄し

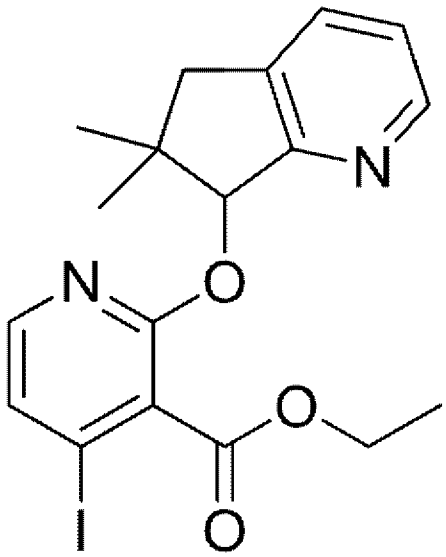
、標題化合物(1.87 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.04 (3H, s), 1.27 (3H, s), 2.56-2.83 (2H, m), 3.46 (1H, brs), 4.71 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.6, 5.1 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 7.6, 0.9 Hz), 8.39 (1H, d, J = 4.9 Hz).

[0835] 参考例197

エチル 2-((6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)オキシ)-4-ヨードニコチナート

[0836] [化212]



[0837] 既知の方法(Organic Letters, 7(10), 1943-1946; 2005)で得たエチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(2.00 g)および参考例196で得た6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール(1.33 g)のTHF(20 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.33 g)を0℃にて加え、同温にて1時間撹拌した。反応溶液に水を0℃にて加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(2.16 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 439.0

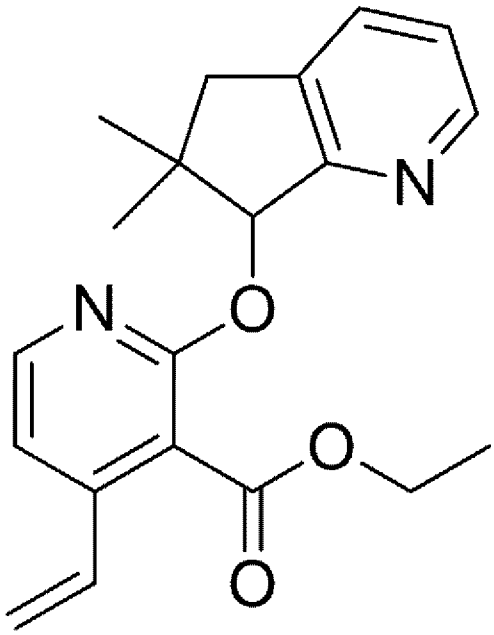
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13 (3H, s), 1.19-1.27 (6H, m), 2.59-2.97 (2H, m), 4.18-4.41 (2H, m), 6.37 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J = 7.6, 4.9

Hz), 7.34 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 4.9, 0.8 Hz).

[0838] 参考例198

エチル 2-((6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)オキシ)-4-ビニルニコチナート

[0839] [化213]



[0840] 参考例197で得たエチル 2-((6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)オキシ)-4-ヨードニコチナート(2.15 g)のDMF(15 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(2.02 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.40 g)および塩化リチウム(1.56 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、不溶物をろ去した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.30 g)を得た。

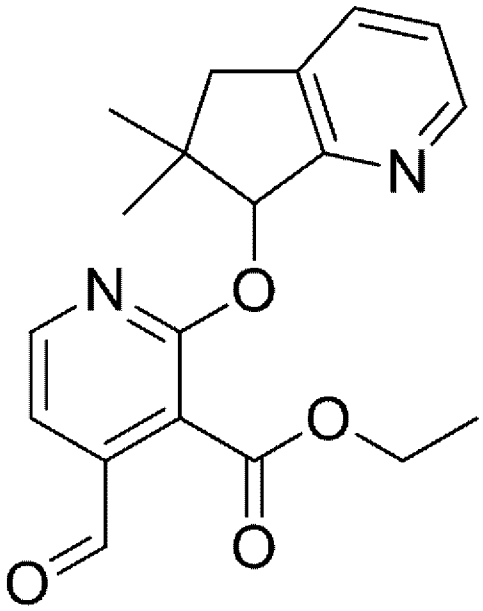
MS: $[M+H]^+$ 339.2

[0841] 参考例199

エチル 2-((6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イ

ル)オキシ)-4-ホルミルニコチナート

[0842] [化214]



[0843] 参考例198で得たエチル 2-((6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)オキシ)-4-ビニルニコチナート(1.29 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(2.85 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.24 g)のアセトニトリル(10 mL)-アセトン(10 mL)-水(10 mL)の混合溶液を、室温にて一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(1.16 g)を得た。

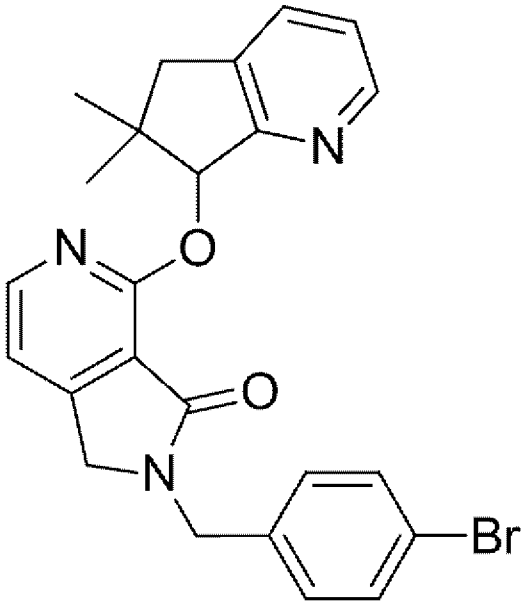
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17 (3H, s), 1.20-1.26 (6H, m), 2.62-2.80 (1H, m), 2.86-3.02 (1H, m), 4.26-4.42 (2H, m), 6.46 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J = 7.6, 5.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.6, 1.0 Hz), 8.43 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.09 (1H, s).

[0844] 参考例200

2-(4-ブロモベンジル)-4-((6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)オキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

[0845]

[化215]



[0846] 参考例199で得たエチル 2-((6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)オキシ)-4-ホルミルニコチナート(1.15 g)と(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.66 g)のメタノール(20 mL)溶液に硫酸マグネシウム(0.81 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に酢酸(2 mL)溶液およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(1.07 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で5時間撹拌した。反応液を濃縮後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより標題化合物(0.21 g)を得た。

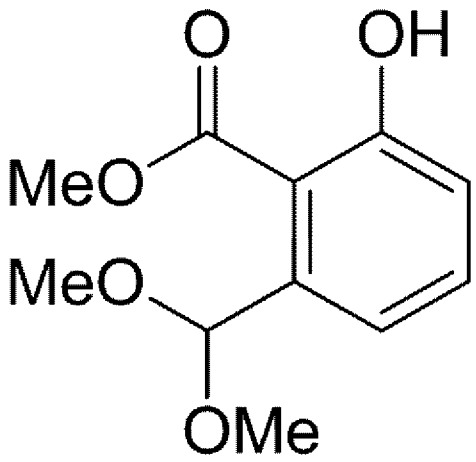
MS: $[M+H]^+$ 464.1

[0847] 参考例201

メチル 2-(ジメトキシメチル)-6-ヒドロキシベンゾアート

[0848]

[化216]



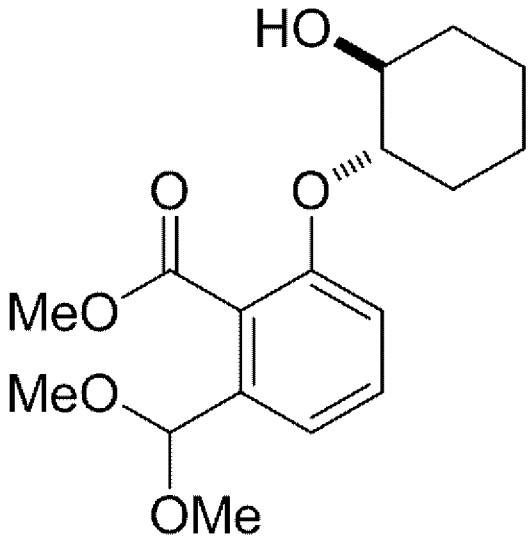
[0849] 既知の方法(Eur. Pat. Appl. (1991) EP455170)で得たメチル 2-ホルミル-6-ヒドロキシベンゾアート(12.7 g)及びオルトギ酸トリメチル(72 mL)のメタノール(360 mL)溶液に4 M 塩酸-メタノール溶液(12.7 mL)を加え、24時間加熱還流した。溶媒を留去して標題化合物 (15.8 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.35 (6H, s), 3.99 (3H, s), 5.91 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.41 (1H, t, J = 8.0 Hz), 10.54 (1H, brs).

[0850] 参考例202

メチル 2-(ジメトキシメチル)-6-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)ベンゾアート

[0851] [化217]



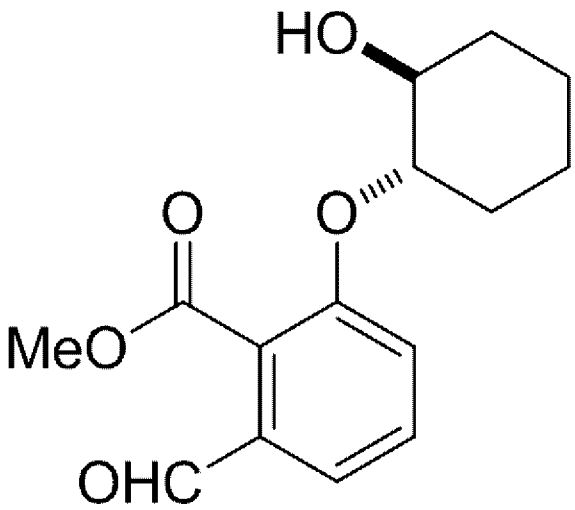
[0852] 参考例201で得たメチル 2-(ジメトキシメチル)-6-ヒドロキシベンゾアート(5.13 g), 7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン (11.1 g) およびピリジン(8.93 g)のメタノール(160 mL)溶液を55℃にて16時間撹拌した。溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルクロマトフラフィー(石油エーテルー酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(4.66 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20-1.43 (4H, m), 1.48-1.66 (2H, m), 1.72-1.83 (1H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 3.13-3.27 (6H, m), 3.47-3.57 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.06-4.14 (1H, m), 4.81 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.38 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.38 (1H, t, J = 8.0 Hz).

[0853] 参考例203

メチル 2-ホルミル-6-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)ベンゾアート

[0854] [化218]



[0855] 参考例202で得たメチル 2-(ジメトキシメチル)-6-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)ベンゾアート(4.66 g)のジクロロメタン-水(66 mL, 10:1)溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物(2.73 g)を加え室温にて16時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、ジクロロメタンにて抽出(3x20 mL)、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)

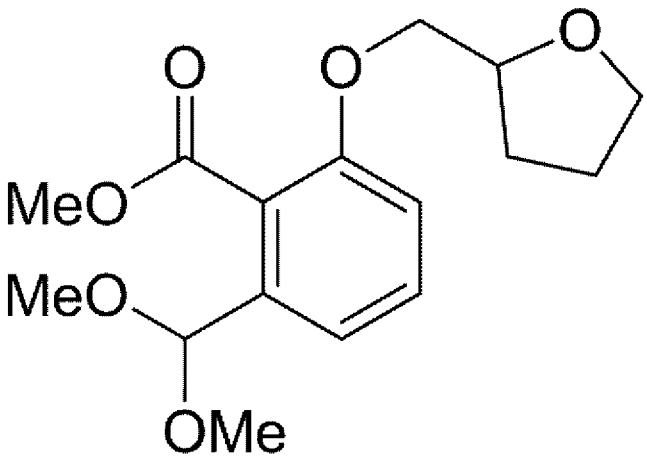
にて精製し標題化合物(2.63 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20-1.42 (4H, m), 1.48-1.68 (2H, m), 1.72-1.85 (1H, m), 1.85-1.93 (1H, m), 3.48-3.59 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.11-4.22 (1H, m), 4.90 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.50-7.71 (3H, m), 9.92 (1H, s).

[0856] 参考例204

メチル 2-(ジメトキシメチル)-6-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ベンゾアート

[0857] [化219]



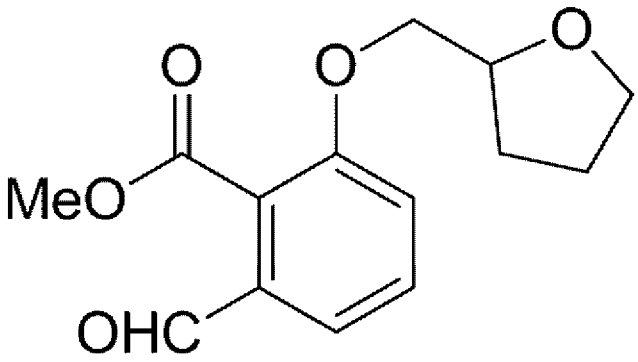
[0858] 水素化ナトリウム(0.80 g, 60% in mineral oil)の無水DMF(25 mL)けんだく液に、参考例201で得たメチル 2-(ジメトキシメチル)-6-ヒドロキシベンゾアート (3.00 g) の無水DMF(5 mL)溶液を加え、室温にて30分撹拌した。臭化テトラヒドロフルフリル (3.31 g) を反応液に加え、窒素雰囲気下、90℃にて24時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテルー酢酸エチル)で精製し、標題化合物(1.77 g)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.80-2.09 (4H, m), 3.29 (6H, s), 3.76-3.84 (1H, m), 3.85-3.92 (4H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.01-4.08 (1H, m), 4.20-4.29 (1H, m), 5.54 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (1H, t, J = 8.0 Hz).

[0859] 参考例205

メチル 2-ホルミル-6-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ベンゾアート

[0860] [化220]



[0861] 参考例204で得たメチル 2-(ジメトキシメチル)-6-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ベンゾアート (1.77 g) のジクロロメタン-水(33 mL, 10 : 1)溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物 (0.22 g)を加え室温にて16時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出(10 mLx3)、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製し標題化合物(1.12 g)を得た。

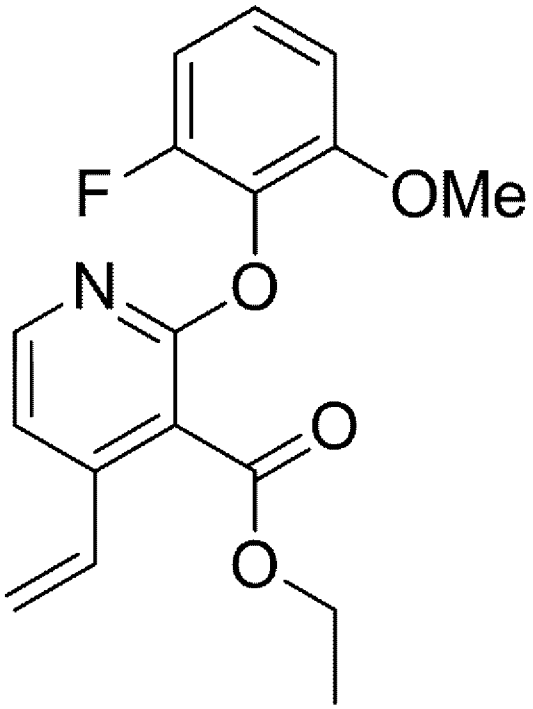
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.80-2.11 (4H, m), 3.75-3.84 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.00-4.12 (2H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 7.24 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.46 (1H, dt, J = 7.6, 0.8 Hz), 7.49-7.55 (1H, m), 9.96 (1H, s).

[0862] 参考例206

エチル 2-(2-フルオロ-6-メトキシフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0863]

[化221]



[0864] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.30 g)、2-フルオロ-6-メトキシフェノール(0.66 g)および炭酸カリウム(1.06 g)のDMF(6 mL)溶液を100℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し標題化合物(0.32 g)を得た。

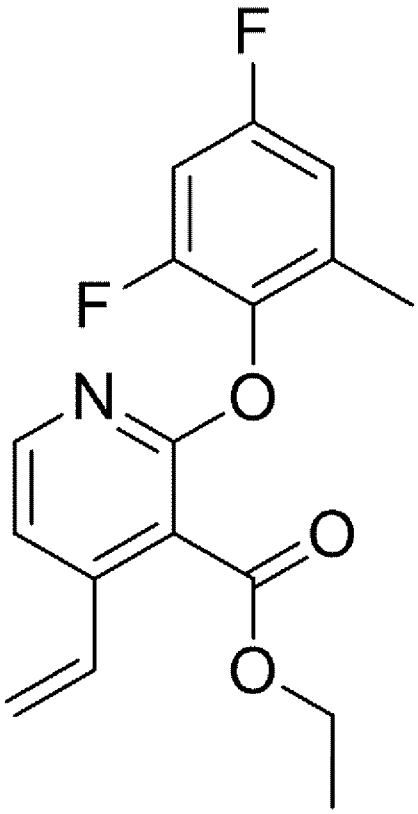
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.79 (3H, s), 4.46 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.56 (1H, d, J = 11.1 Hz), 5.94 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.73-6.87 (3H, m), 7.08-7.20 (2H, m), 8.05 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0865] 参考例207

エチル 2-(2,4-ジフルオロ-6-メチルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0866]

[化222]



[0867] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.35 g)、2,4-ジフルオロ-6-メチルフェノール(0.78 g)および炭酸カリウム(1.24 g)のDMF(6 mL)溶液を100℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標題化合物(0.47 g)を得た。

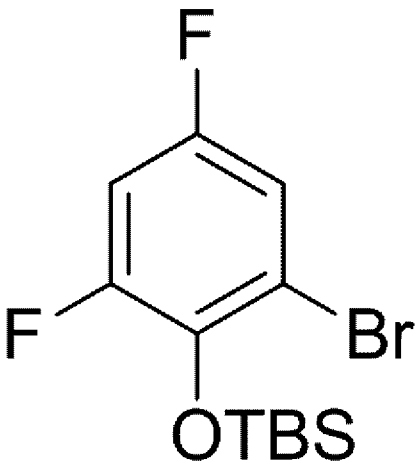
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.21 (3H, s), 4.46 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.59 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.96 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.72-6.89 (3H, m), 7.16 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.05 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[0868] 参考例208

(2-ブロモ-4,6-ジフルオロフェノキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン

[0869]

[化223]



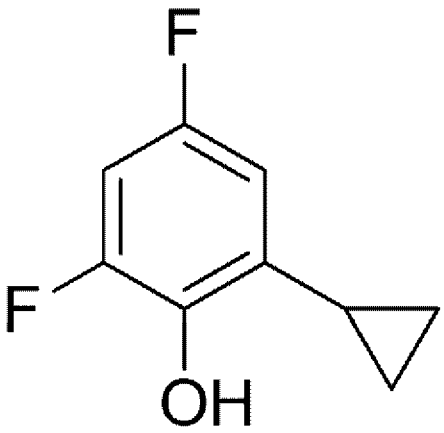
[0870] 2-ブロモ-4,6-ジフルオロフェノール(16.1 g)、イミダゾール(7.85 g)のDMF溶液にtert-ブチルクロロジメチルシラン(11.6 g)を加え、室温にて2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、標題化合物(17.0 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.21-0.25 (6H, m), 1.02-1.07 (9H, m), 6.82 (1H, ddd, J = 10.7, 8.1, 3.1 Hz), 7.04-7.11 (1H, m).

[0871] 参考例209

2-シクロプロピル-4,6-ジフルオロフェノール

[0872] [化224]



[0873] 参考例208で得た(2-ブロモ-4,6-ジフルオロフェノキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(3.00 g)、シクロプロピルボロン酸(1.20 g)、リン酸カリウム(5.91 g)およびトリシクロヘキシルホスフィン(1.04 g)のトルエン-水(20.5 mL,

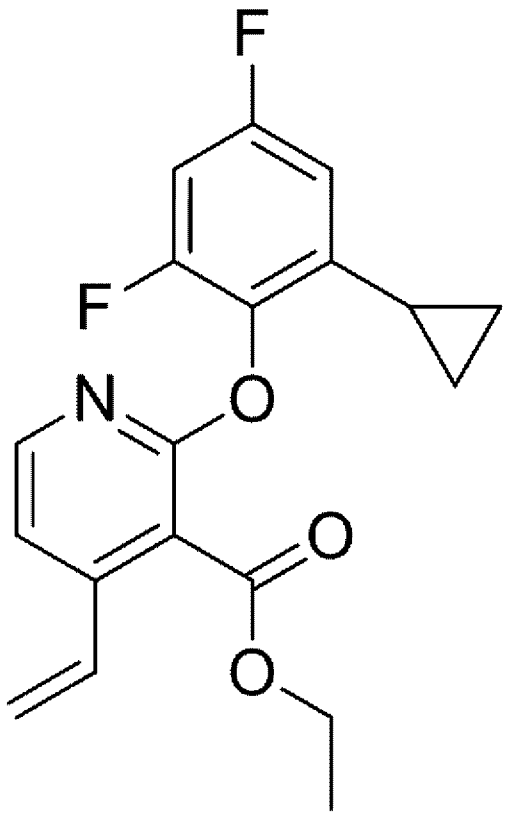
40：1)けんだく液に酢酸パラジウム(0.21 g)を加え、アルゴン雰囲気下、100℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をろ去した。ろ液を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標題化合物(0.27 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.61-0.72 (2H, m), 0.95-1.07 (2H, m), 2.06-2.16 (1H, m), 5.10 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.39 (1H, dt, J = 9.5, 2.4 Hz), 6.67 (1H, ddd, J = 10.5, 8.0, 3.0 Hz).

[0874] 参考例210

エチル 2-(2-シクロプロピル-4,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0875] [化225]



[0876] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.21 g)、参考例209で得た2-シクロプロピル-4,6-ジフルオロフェノール(0.27 g)および炭酸カリウム(0.74 g)のDMF(8 mL)溶液を100℃にて一晩撹拌した。反応液を酢

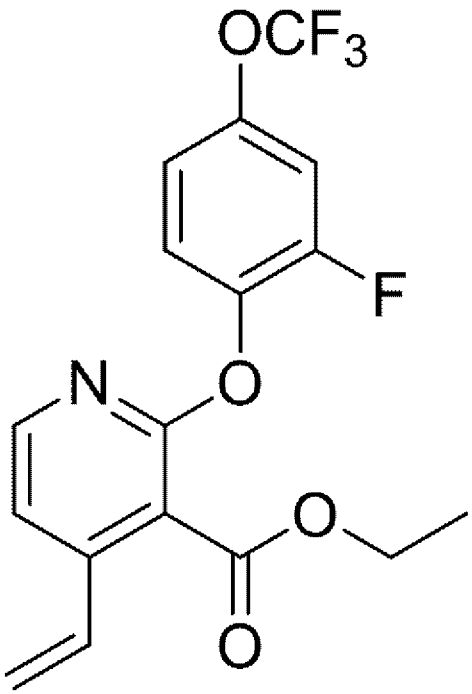
酸エチルで希釈、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標題化合物(0.19 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.59-0.68 (2H, m), 0.83-0.94 (2H, m), 1.35-1.45 (3H, m), 1.94-2.07 (1H, m), 4.41-4.52 (2H, m), 5.59 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.96 (1H, d, J = 17.6 Hz), 6.42 (1H, dt, J = 9.6, 2.4 Hz), 6.67-6.89 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0877] 参考例211

エチル 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0878] [化226]



[0879] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.30 g)、既知の方法(WO2008/130581)で得た2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(0.60 g)および炭酸カリウム(0.64 g)のDMF(10 mL)溶液を100℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサ

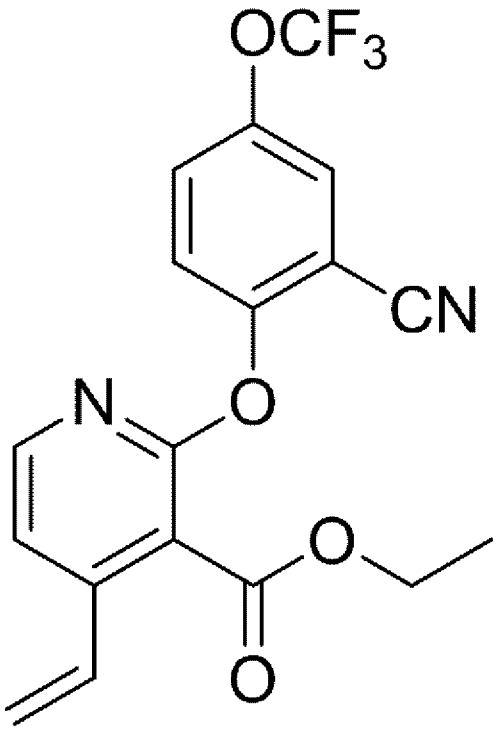
ン-酢酸エチル)にて精製し標題化合物(0.47 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25-1.36 (3H, m), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.66-5.76 (1H, m), 6.16-6.26 (1H, m), 6.75 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.27-7.34 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 10.8, 2.5 Hz), 8.16 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0880] 参考例212

エチル 2-(2-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0881] [化227]



[0882] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.30 g)、2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル(0.62 g)および炭酸カリウム(0.64 g)のDMF(10 mL)溶液を100℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し標題化合物(0.096 g)を得た。

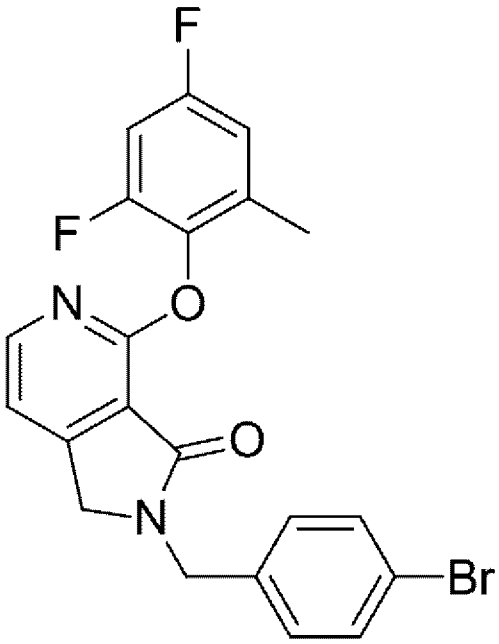
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.47 (2H, q, J =

7.1 Hz), 5.63 (1H, d, J = 11.1 Hz), 5.99 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.36-7.56 (3H, m), 8.12 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0883] 参考例213

2-(4-ブロモベンジル)-4-(2,4-ジフルオロ-6-メチルフェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

[0884] [化228]



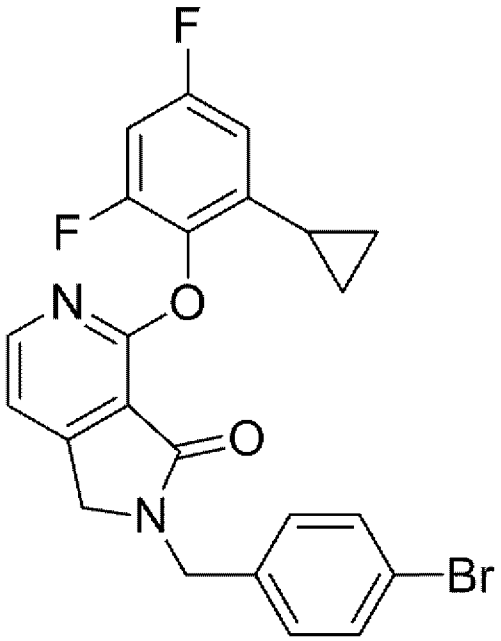
[0885] 参考例207で得たエチル 2-(2,4-ジフルオロ-6-メチルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.47 g)のアセトン-アセトニトリル-水(1:1:1、12 mL)溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム(1.57 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.19 g)を加え、室温にて終夜撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をTHF(10 mL)に溶解し、(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.27 g)および無水硫酸マグネシウム(1.77 g)を加え、20分撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸(10 mL)に溶解し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.62 g)を加え、一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を分取、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。NHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル)で精製し標題化合物(0.23 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.23-2.30 (3H, m), 4.29 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.80 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.06 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.45-7.54 (2H, m), 8.18 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[0886] 参考例214

2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-シクロプロピル-4,6-ジフルオロフェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

[0887] [化229]



[0888] 参考例210で得たエチル 2-(2-シクロプロピル-4,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.19 g)のアセトン-アセトニトリル-水(1:1:1、9 mL)溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム(0.59 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.070 g)を加え、室温にて終夜撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を分取、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をTHF(5 mL)に溶解し、(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.10 g)および無水硫酸マグネシウム(0.23 g)を加え、20分撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸(5 mL)に溶解し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.23 g)を加え、一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を分取、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。N

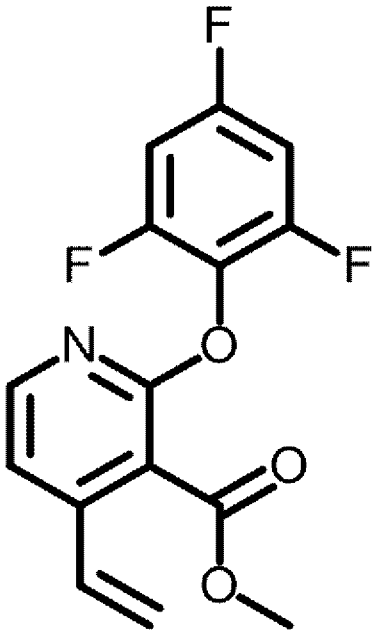
Hシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル)で精製し標題化合物(0.072 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.73 (2H, d, J = 3.4 Hz), 0.79-0.92 (2H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 4.49 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.71 (1H, dt, J = 9.9, 2.3 Hz), 7.19 (1H, ddd, J = 10.4, 8.6, 2.9 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.53-7.61 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[0889] 参考例215

メチル 2-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0890] [化230]



[0891] 2,4,6-トリフルオロフェノール(0.40 g)のDMF(10 mL)溶液に炭酸カリウム(1.01 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で10分間撹拌した。反応溶液に参考例102で得たメチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.44 g)を加え、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.19 g)を得た。

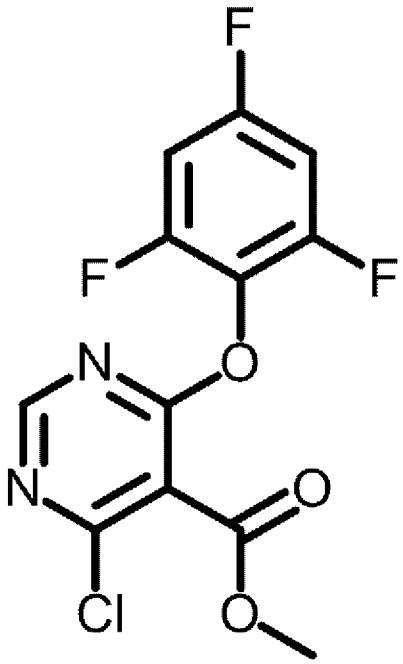
MS: $[M+H]^+$ 310.0

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.00 (3H, s), 5.61 (1H, d, J = 11.3 Hz), 5.97 (1H, d, J = 17.7 Hz), 6.74-6.89 (3H, m), 7.22 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.07 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[0892] 参考例216

メチル 4-クロロ-6-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート

[0893] [化231]



[0894] メチル 4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボキシラート (0.90 g) とトリエチルアミン(1.33 mL)のDMF(20 mL)溶液に、0℃アルゴン雰囲気下に2,4,6-トリフルオロフェノール(0.71 g)を加え、同温で3時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.15 g)を得た。

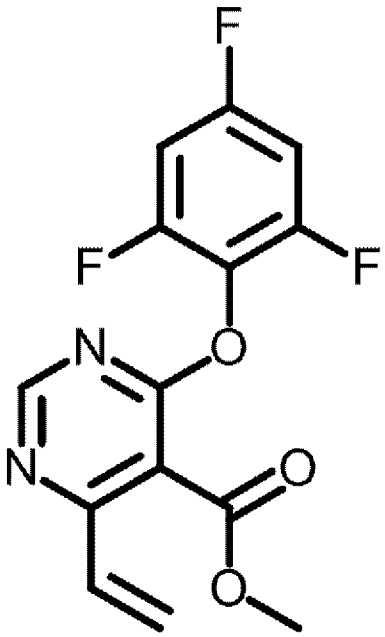
MS: $[M+H]^+$ 319.0

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.04 (3H, s), 6.77-6.88 (2H, m), 8.56 (1H, s).

[0895] 参考例217

メチル 4-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート

[0896] [化232]



[0897] 参考例216で得たメチル 4-クロロ-6-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート(1.15 g)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.673 mL)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(3.61 mL)のDME(20 mL)溶液に[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.13 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて6時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.56 g)を得た。

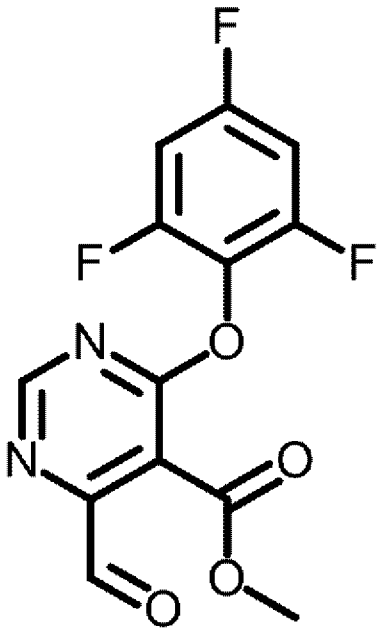
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.98 (3H, s), 5.72 (1H, d, J = 2.6 Hz), 5.75 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66-6.85 (3H, m), 9.11 (1H, s).

[0898] 参考例218

メチル 4-ホルミル-6-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート

[0899]

[化233]



[0900] 参考例217で得たメチル 4-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート(0.61 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(2.10 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.25 g)のアセトニトリル(12 mL)-アセトン(12 mL)-水(12 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.23 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 313.0

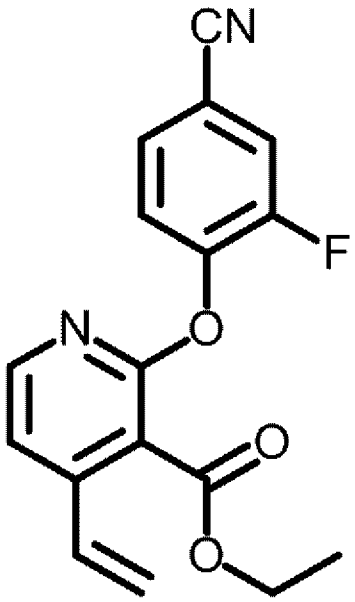
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.06 (3H, s), 6.79-6.89 (2H, m), 8.94 (1H, s), 10.04 (1H, s).

[0901] 参考例219

エチル 2-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0902]

[化234]



[0903] 3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル(0.46 g)のDMF(12 mL)溶液に炭酸カリウム(1.25 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で10分間撹拌した。反応液に参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.59 g) を加え、90℃にて一晩撹拌した。反応液に3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル(0.46 g)を室温で加え、アルゴン雰囲気下、120℃にて6時間撹拌した。さらに3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル(0.46 g)を室温で加え、アルゴン雰囲気下、120℃にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.29 g)を得た。

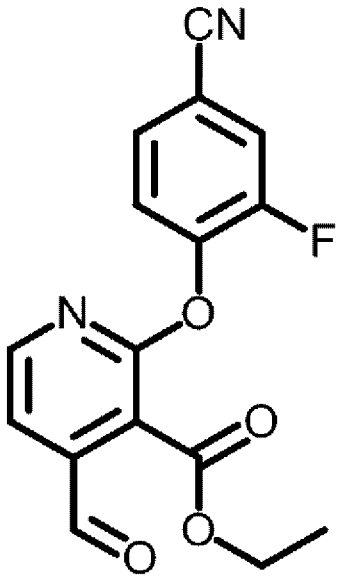
MS: $[M+H]^+$ 313.1

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.46 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.63 (1H, d, J = 10.9 Hz), 5.99 (1H, d, J = 17.3 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 17.3, 10.9 Hz), 7.25 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.35-7.42 (1H, m), 7.47-7.54 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[0904] 参考例220

エチル 2-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[0905] [化235]



[0906] 参考例219で得たエチル 2-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.29 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.99 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.12 g)のアセトニトリル(6 mL)-アセトン(6 mL)-水(6 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.22 g)を得た。

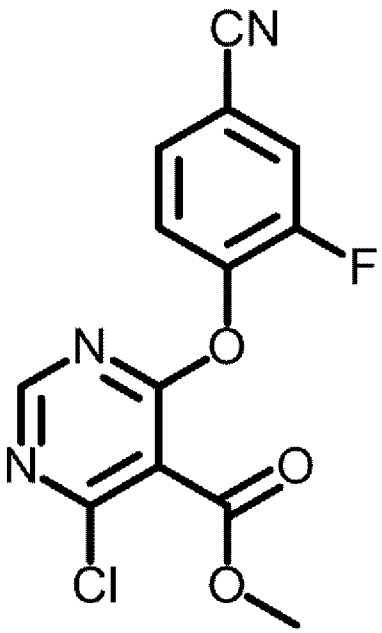
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.53 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.41 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.49-7.58 (3H, m), 8.37 (1H, d, J = 5.3 Hz), 10.19 (1H, s).

[0907] 参考例221

メチル 4-クロロ-6-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート

[0908]

[化236]



[0909] メチル 4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボキシラート (0.90 g) とトリエチルアミン(1.33 mL)のTHF(20 mL)溶液に、0℃アルゴン雰囲気下に3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル(0.63 g)を加え、同温で1時間撹拌した。室温で１時間撹拌後、60℃で5時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.38 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$308.0

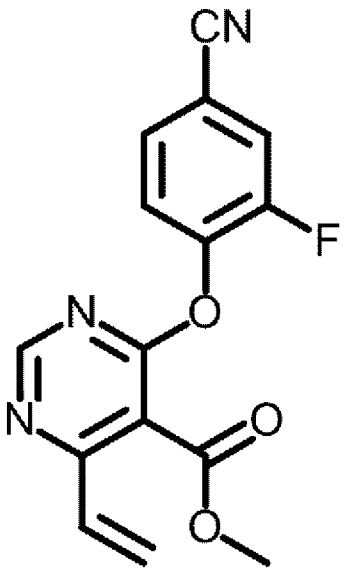
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.04 (3H, s), 7.40 (1H, dd, J = 8.6, 7.3 Hz), 7.51-7.60 (2H, m), 8.56 (1H, s).

[0910] 参考例222

メチル 4-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート

[0911]

[化237]



[0912] 参考例221で得たメチル 4-クロロ-6-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート(0.38 g)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.23 mL)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(1.24 mL)のDME(8 mL)溶液に[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.090 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて一晩撹拌した後、室温にて2日撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.14 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$300.0

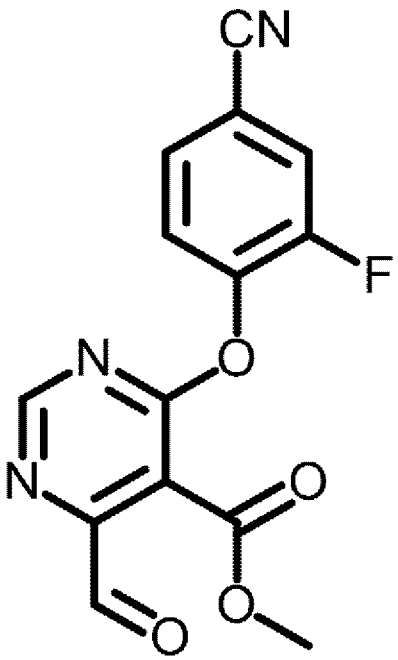
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.02 (3H, s), 5.82 (1H, dd, J = 10.4, 1.9 Hz), 6.72-6.81 (1H, m), 6.86-6.98 (1H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.50-7.59 (2H, m), 8.67 (1H, s).

[0913] 参考例223

メチル 4-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)-6-ホルミルピリミジン-5-カルボキシラート

[0914]

[化238]



[0915] 参考例222で得たメチル 4-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート(0.14 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.50 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.059 g)のアセトニトリル(3 mL)-アセトン(3 mL)-水(3 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.072 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$302.0

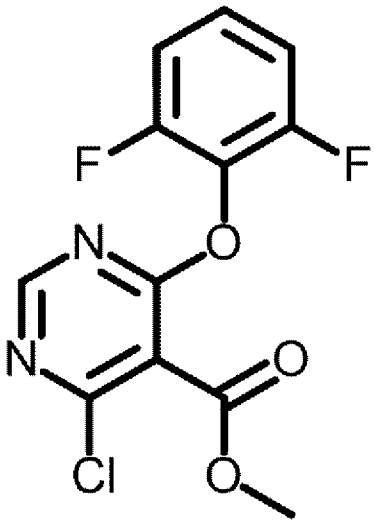
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.05 (3H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.7, 7.4 Hz), 7.51-7.60 (2H, m), 8.92 (1H, s), 10.03 (1H, s).

[0916] 参考例224

メチル 4-クロロ-6-(2,6-ジフルオロフェノキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート

[0917]

[化239]



[0918] メチル 4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボキシラート (1.90 g) とトリエチルアミン(2.81 mL)のTHF(40 mL)溶液0℃アルゴン雰囲気下に2,6-ジフルオロフェノール(1.25 g)を加え、同温で1時間撹拌した。室温で2時間撹拌後、60℃で1時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。他のロットの残渣を合わせ、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.95 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$300.9

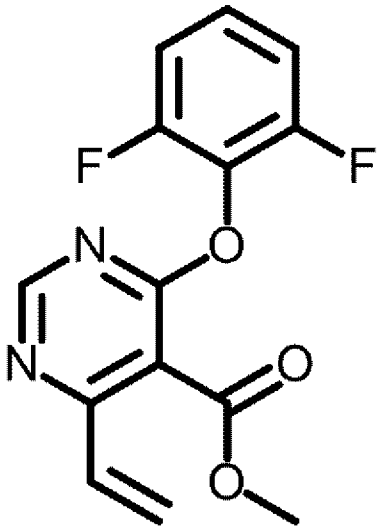
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.04 (3H, s), 7.00-7.09 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 8.56 (1H, s).

[0919] 参考例225

メチル 4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート

[0920]

[化240]



[0921] 参考例224で得たメチル 4-クロロ-6-(2,6-ジフルオロフェノキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート(0.95 g)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.58 mL)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(3.16 mL)のDME(20 mL)溶液に[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.12 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.22 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$293.1

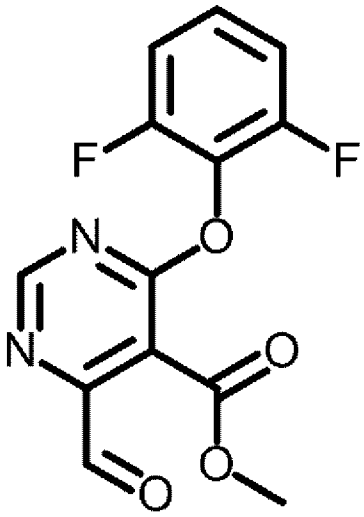
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.02 (3H, s), 5.80 (1H, dd, J = 10.4, 1.7 Hz), 6.70-6.78 (1H, m), 6.88-6.99 (1H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 8.69 (1H, s).

[0922] 参考例226

メチル 4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-ホルミルピリミジン-5-カルボキシラート

[0923]

[化241]



[0924] 参考例225で得たメチル 4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート(0.21 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.77 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.091 g)のアセトニトリル(4 mL)-アセトン(4 mL)-水(4 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.14 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$295.0

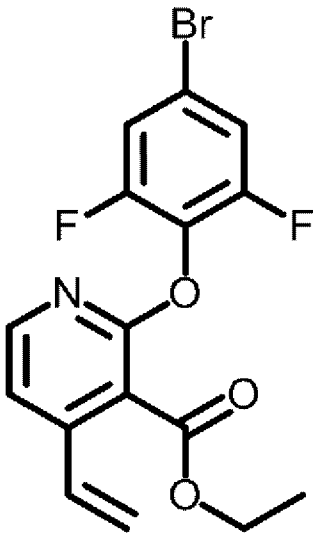
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.06 (3H, s), 7.01-7.11 (2H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 8.94 (1H, s), 10.05 (1H, s).

[0925] 参考例227

エチル 2-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0926]

[化242]



[0927] 4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェノール(2.54 g)および炭酸カリウム(2.29 g)のDMF(20 mL)溶液に参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(1.08 g)を加え、アルゴン雰囲気下、120℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.63 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$384.0

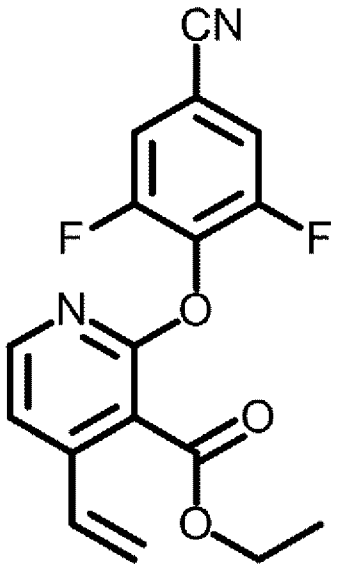
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.47 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.61 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.97 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.17-7.24 (3H, m), 8.06 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0928] 参考例228

エチル 2-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0929]

[化243]



[0930] 参考例227で得たエチル 2-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.30 g)、シアン化亜鉛(0.12 g)およびDPPF(0.087 g)のDMA(6 mL)溶液に$Pd_2(dba)_3$(0.072 g)をアルゴン雰囲気下、室温にて加え、120℃にて1時間撹拌した。反応液を14%アンモニア水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.19 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$331.0

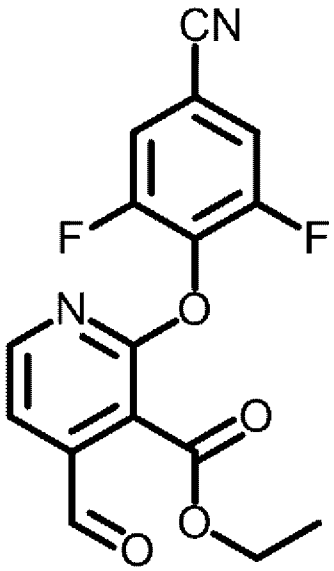
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.47 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.63 (1H, d, J = 11.1 Hz), 5.99 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 17.5, 11.0 Hz), 7.25 (1H, m), 7.35 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0931] 参考例229

エチル 2-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[0932]

[化244]



[0933] 参考例228で得たエチル 2-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.41 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.33 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.16 g)のアセトニトリル(8 mL)-アセトン(8 mL)-水(8 mL)の混合溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.29 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$332.8

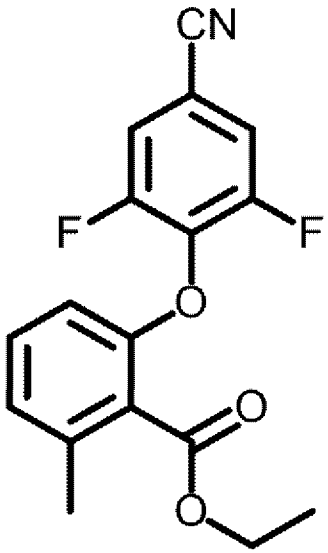
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.53 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.36 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.33 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.20 (1H, s).

[0934] 参考例230

エチル 2-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-メチルベンゾアート

[0935]

[化245]



[0936] エチル 2-ヒドロキシ-6-メチルベンゾアート(5.00 g)および炭酸カリウム(11.50 g)のDMF(100 mL)溶液に3,4,5-トリフルオロベンゾニトリル(5.13 g)を加え、120℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(6.30 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$318.1

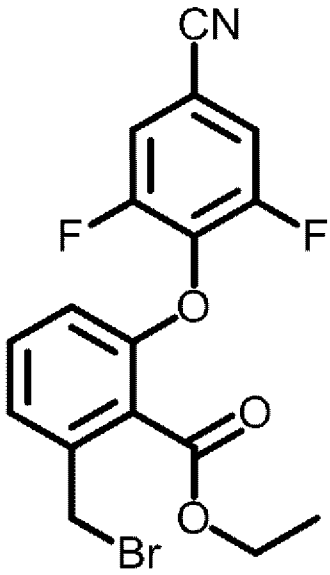
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.39 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.17-7.24 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 7.0 Hz).

[0937] 参考例231

エチル 2-(ブロモメチル)-6-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェノキシ)ベンゾアート

[0938]

[化246]



[0939] 参考例230で得たエチル 2-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-メチルベンゾアート(6.30 g)、N-ブロモスクシンイミド(3.89 g)および2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(0.33 g)のベンゾトリフルオリド(120 mL)溶液を80℃にて5時間撹拌した。反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(5.09 g)を得た。

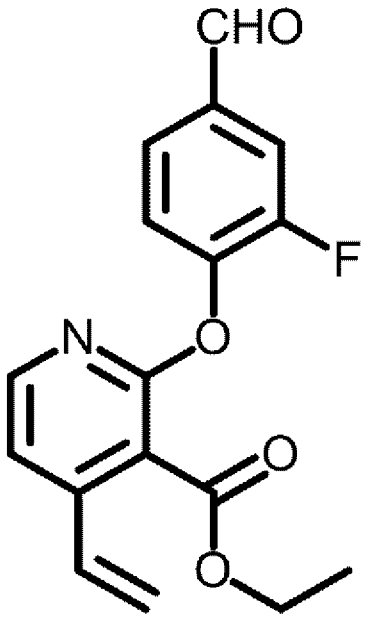
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.44 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.61 (2H, s), 6.70 (1H, dd, J = 8.2, 0.8 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.29-7.40 (3H, m).

[0940] 参考例232

エチル 2-(2-フルオロ-4-ホルミルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0941]

[化247]



[0942] 3-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(5.00 g)および炭酸カリウム(6.73 g)のDMF(60 mL)溶液に参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(3.17 g)を加え、アルゴン雰囲気下120℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.94 g)を得た。

MS: [M+H]+316.1

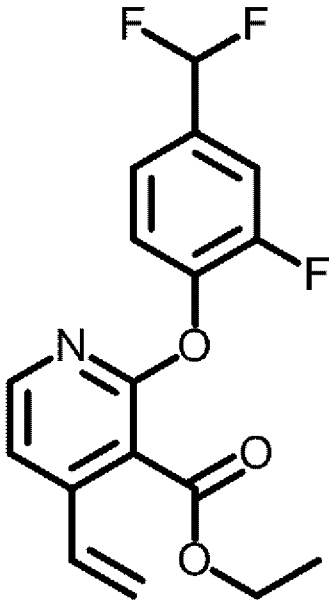
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.46 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.61 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.98 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 17.6, 11.0 Hz), 7.24 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 7.4 Hz), 7.68-7.75 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.96 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0943] 参考例233

エチル 2-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0944]

[化248]



[0945] 参考例232で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-ホルミルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.91 g)のベンゾトリフルオリド(18 mL)溶液にDAST(0.84 mL)を0℃にて加え、室温にて一晩撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。この残渣と、別途、エチル 2-(2-フルオロ-4-ホルミルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.50 g)およびDAST(0.46 mL)のベンゾトリフルオリド(10 mL)溶液から同様の操作をおこない得られた残渣と合わせ、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.10 g)を得た。

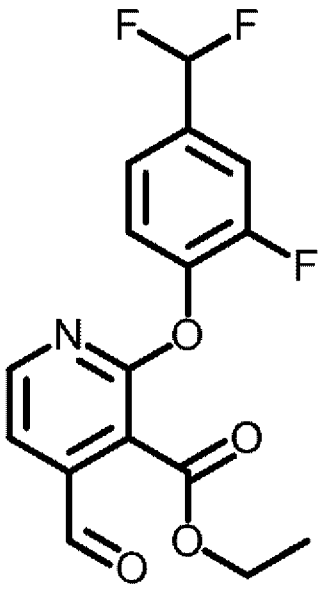
MS: $[M+H]^+$338.0

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.47 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.61 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.98 (1H, d, J = 17.6 Hz), 6.44-6.90 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.32-7.40 (3H, m), 8.09 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0946] 参考例234

エチル 2-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[0947] [化249]



[0948] 参考例233で得たエチル 2-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(1.10 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(3.49 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.42 g)のアセトニトリル(22 mL)-アセトン(22 mL)-水(22 mL)の混合溶液をアルゴン雰囲気下室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.92 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$340.0

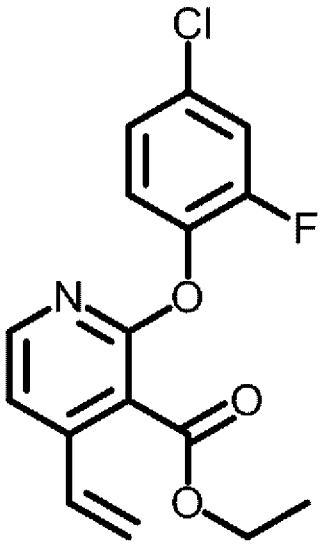
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.54 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.46-6.87 (1H, m), 7.34-7.41 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.37 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.18 (1H, s).

[0949] 参考例235

エチル 2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0950]

[化250]



[0951] 4-クロロ-2-フルオロフェノール(4.36 mL)および炭酸カリウム(7.08 g)のDMF(40 mL)溶液に参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(2.00 g)を加え、アルゴン雰囲気下、120℃にて一晩撹拌し、室温にて2日撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.91 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$322.0

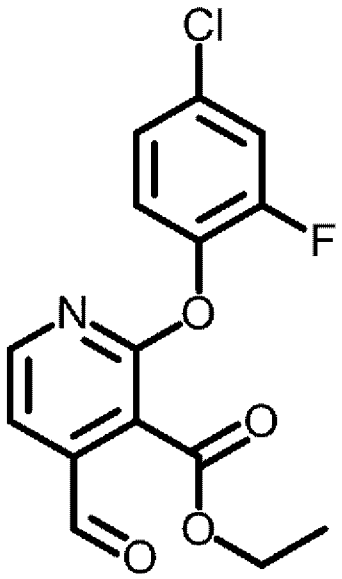
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.46 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.60 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.97 (1H, d, J = 17.6 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 17.6, 11.0 Hz), 7.13-7.24 (4H, m), 8.08 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[0952] 参考例236

エチル 2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[0953]

[化251]



[0954] 参考例235で得たエチル 2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(1.91 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(6.35 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.76 g)のアセトニトリル(40 mL)-アセトン(40 mL)-水(40 mL)の混合溶液をアルゴン雰囲気下室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.69 g)を得た。

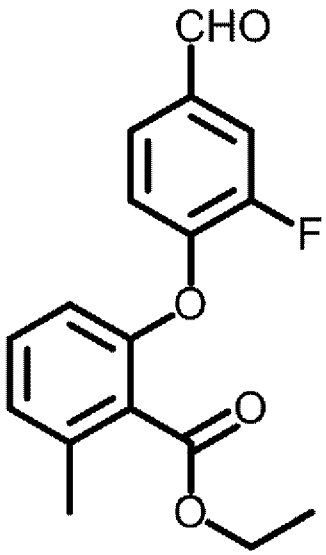
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.53 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.18-7.26 (3H, m), 7.47 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.17 (1H, s).

[0955] 参考例237

エチル 2-(2-フルオロ-4-ホルミルフェノキシ)-6-メチルベンゾアート

[0956]

[化252]



[0957] エチル 2-ヒドロキシ-6-メチルベンゾアート(5.00 g)および炭酸カリウム(11.50 g)のDMF(100 mL)溶液に3,4-ジフルオロベンズアルデヒド(3.37 mL)を加え、アルゴン雰囲気下90℃にて30分間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(6.98 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$303.1

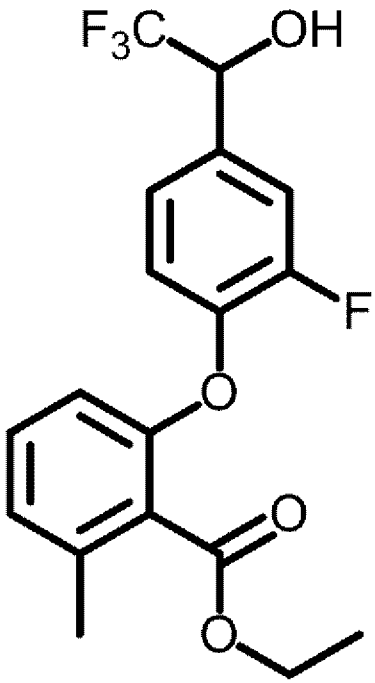
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.43 (3H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.98 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J = 10.4, 1.9 Hz), 9.90 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0958] 参考例238

エチル 2-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-6-メチルベンゾアート

[0959]

[化253]



[0960] 参考例237で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-ホルミルフェノキシ)-6-メチルベンゾアート(4.89 g)と(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(5.06 mL)のTHF(50 mL)溶液に1 Mテトラブチルアンモニウム フルオリドTHF溶液(1.62 mL)を0℃にて加え、アルゴン雰囲気下0℃にて2時間撹拌した。反応液に1N塩酸(32 mL)を0℃にて加え、アルゴン雰囲気下0℃にて2時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(4.43 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$373.1

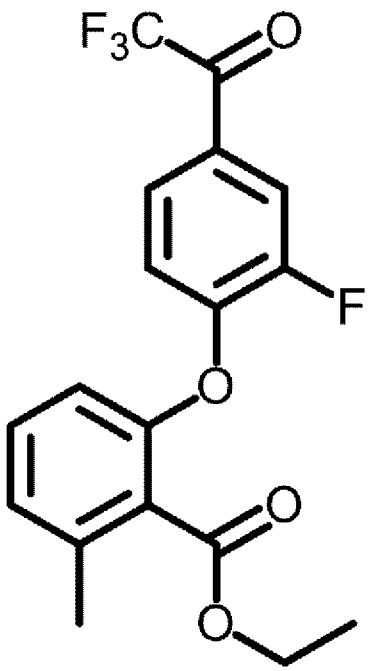
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.40 (3H, s), 2.60 (1H, d, J = 4.3 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.96-5.07 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.96-7.05 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.34 (1H, dd, J = 11.3, 1.7 Hz).

[0961] 参考例239

エチル 2-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)フェノキシ)-6-メチ

ルベンゾアート

[0962] [化254]



[0963] ナトリウム 2-ヨードベンゼンスルホナート(0.14 g)とカリウム モノペルスルファート(5.66 g)のアセトニトリル(60 mL)溶液に参考例238で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-6-メチルベンゾアート(3.43 g)を室温にて加え、80℃にて一晩撹拌した。反応液の不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(2.43 g)を得た。

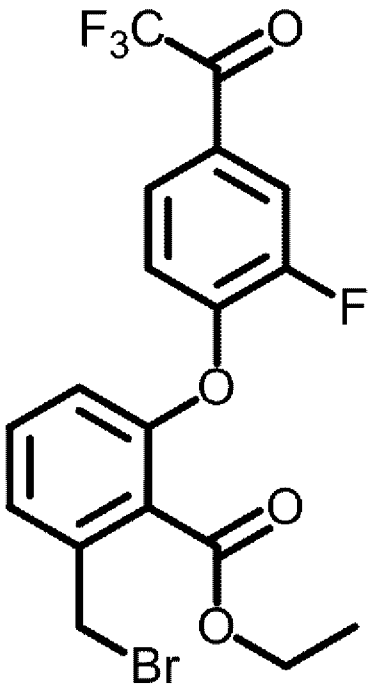
MS: $[M+H]^+$371.1

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.44 (3H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.88-6.98 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.33-7.41 (1H, m), 7.75-7.82 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J = 11.0, 1.3 Hz).

[0964] 参考例240

エチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)フェノキシ)ベンゾアート

[0965] [化255]



[0966] 参考例239で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)フェノキシ)-6-メチルベンゾアート(2.43 g)、N-ブロモスクシンイミド(1.29 g)および2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(0.11 g)のベンゾトリフルオリド(50 mL)溶液を80℃にて2時間撹拌した。反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(2.64 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$450.1

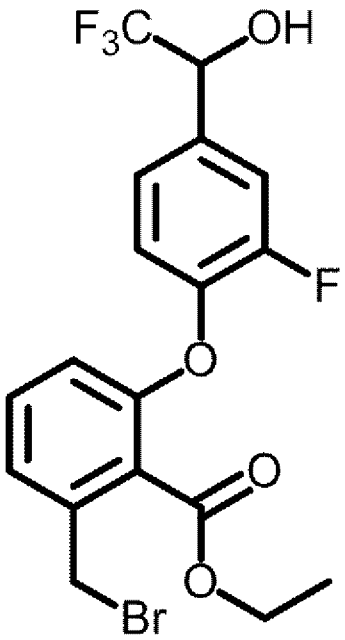
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.66 (2H, s), 6.92-6.99 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J = 8.1, 0.9 Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 7.43-7.50 (1H, m), 7.78-7.85 (1H, m), 7.91 (1H, dd, J = 11.0, 1.1 Hz).

[0967] 参考例241

エチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)ベンゾアート

[0968]

[化256]



[0969] 参考例240で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)フェノキシ)ベンゾアート(0.20 g)のTHF(2 mL)溶液にナトリウムテトラヒドロボラート(0.020 g)をアルゴン雰囲気下、0℃で加え、0℃で2時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.19 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$451.0

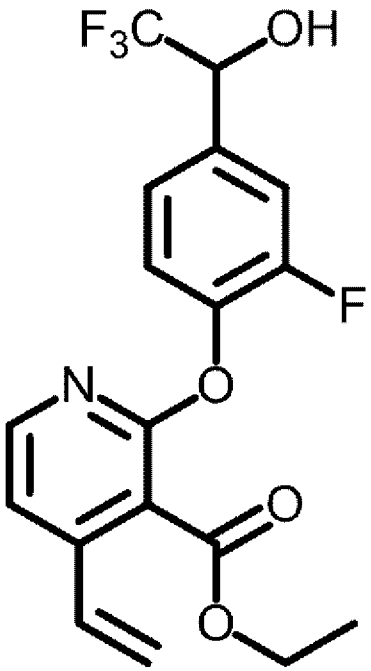
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.58-2.65 (1H, m), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.62 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.97-7.05 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.31-7.38 (2H, m).

[0970] 参考例242

エチル 2-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0971]

[化257]



[0972] 参考例232で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-ホルミルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(1.50 g)と(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(1.49 mL)のTHF(15 mL)溶液に1 Mテトラブチルアンモニウム フルオリドTHF溶液(0.48 mL)を0℃にて加え、アルゴン雰囲気下、0℃にて2時間撹拌した。反応液に1N塩酸(9.51 mL)を0℃にて加え、アルゴン雰囲気下、0℃にて2時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.31 g)を得た。

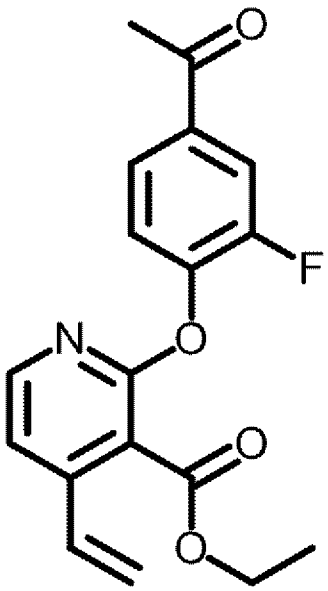
MS: $[M+H]^+$386.1

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.66 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.46 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.86 (1H, quin, J = 6.1 Hz), 5.62 (1H, d, J = 11.3 Hz), 5.99 (1H, d, J = 17.7 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 17.5, 11.1 Hz), 7.18-7.34 (4H, m), 8.09 (1H, d, J = 5.7 Hz).

[0973] 参考例243

エチル 2-(4-アセチル-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0974] [化258]



[0975] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(2.11 g)および1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノン(5.00 g)のDMF(40 mL)溶液に炭酸カリウム(5.98 g)を加え、アルゴン雰囲気下、100℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.71 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$330.0

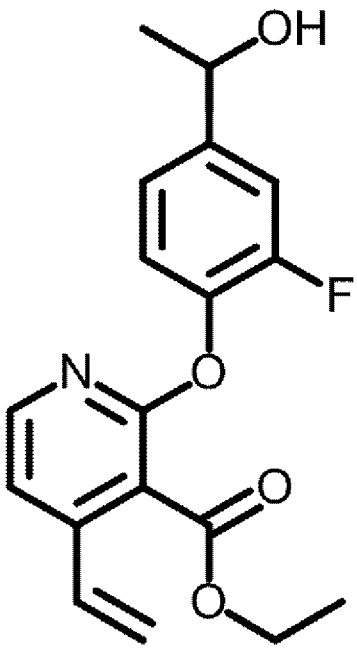
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.61 (3H, s), 4.47 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.62 (1H, d, J = 11.1 Hz), 5.98 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 17.6, 11.0 Hz), 7.23 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.76-7.84 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[0976] 参考例244

エチル 2-(2-フルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[0977]

[化259]



[0978] 参考例243で得たエチル 2-(4-アセチル-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.80 g)のTHF(16 mL)溶液にナトリウムテトラヒドロボラート(0.10 g)をアルゴン雰囲気下、0℃で加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.62 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$331.9

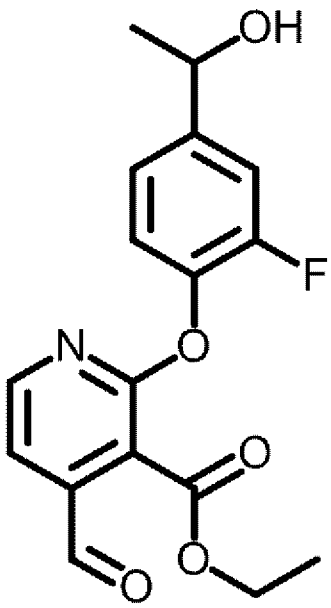
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.83 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.46 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.92 (1H, dd, J = 6.4, 3.8 Hz), 5.59 (1H, d, J = 11.3 Hz), 5.97 (1H, d, J = 17.6 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 17.6, 11.0 Hz), 7.13-7.26 (4H, m), 8.09 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[0979] 参考例245

エチル 2-(2-フルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[0980]

[化260]



[0981] 参考例244で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.62 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(2.00 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.24 g)のアセトニトリル(12 mL)-アセトン(12 mL)-水(12 mL)の混合溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.46 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$334.0

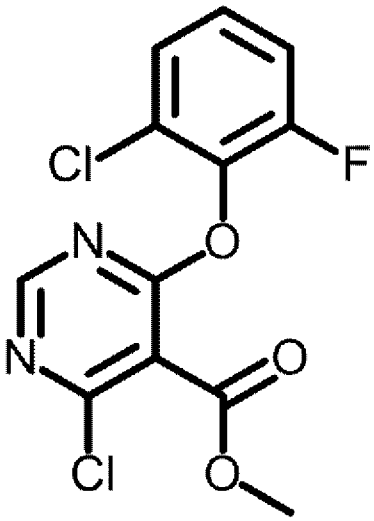
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, dd, J = 6.4, 1.7 Hz), 1.84 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.53 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.17-7.25 (3H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 4.9 Hz), 10.18 (1H, s).

[0982] 参考例246

メチル 4-クロロ-6-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート

[0983]

[化261]



[0984] メチル 4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボキシラート (0.50 g) と2-クロロ-6-フルオロフェノール(0.37 g)のDMF(10 mL)溶液に、0℃で炭酸カリウム(1.00 g)を加え、同温で5時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.61 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$317.0

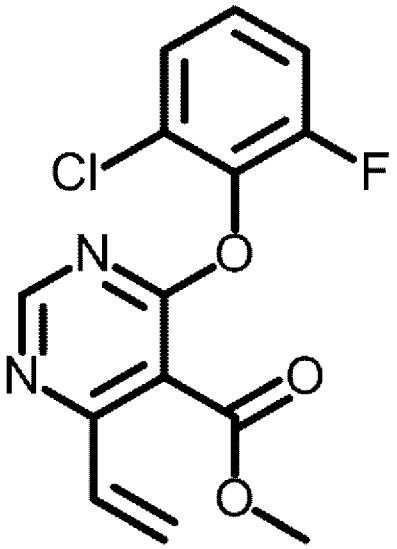
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.05 (3H, s), 7.11-7.34 (3H, m), 8.55 (1H, s).

[0985] 参考例247

メチル 4-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート

[0986]

[化262]



[0987] 参考例246で得たメチル 4-クロロ-6-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート(0.61 g)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.33 g)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(1.92 mL)のDME(12 mL)溶液に[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.14 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて5時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.27 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$309.1

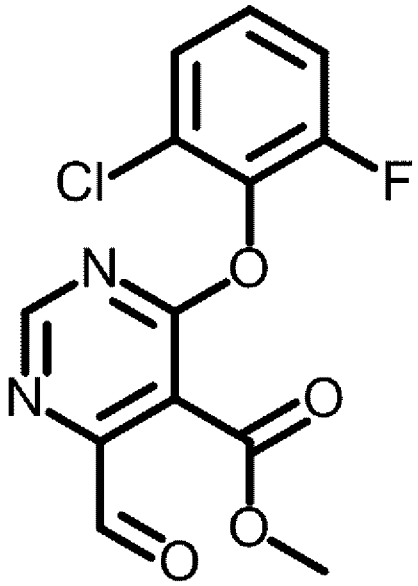
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.03 (3H, s), 5.80 (1H, dd, J = 10.4, 1.7 Hz), 6.71-6.79 (1H, m), 6.89-7.00 (1H, m), 7.11-7.26 (2H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 8.67 (1H, s).

[0988] 参考例248

メチル 4-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-6-ホルミルピリミジン-5-カルボキシラート

[0989]

[化263]



[0990] 参考例247で得たメチル 4-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート(0.27 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.94 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.11 g)のアセトニトリル(5 mL)-アセトン(5 mL)-水(5 mL)の混合溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて、9時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.19 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$311.0

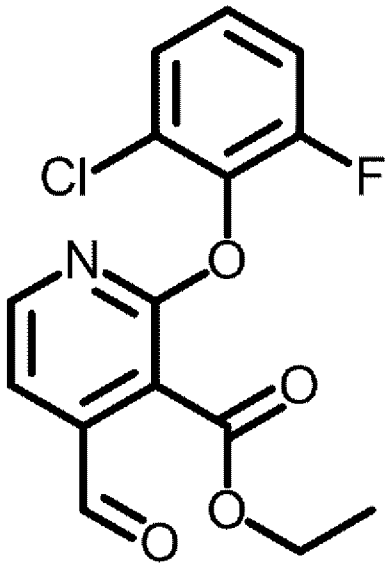
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.07 (3H, s), 7.13-7.21 (1H, m), 7.22-7.34 (2H, m), 8.93 (1H, s), 10.05 (1H, s).

[0991] 参考例249

エチル 2-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[0992]

[化264]



[0993] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.89 g)および2-クロロ-6-フルオロフェノール(2.00 g)のDMF(20 mL)溶液に炭酸カリウム(2.51 g)を加え、アルゴン雰囲気下、120℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られたエチル 2-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.77 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(2.56 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.30 g)のアセトニトリル(15 mL)-アセトン(15 mL)-水(15 mL)の混合溶液をアルゴン雰囲気下室温にて、5時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.32 g)を得た。

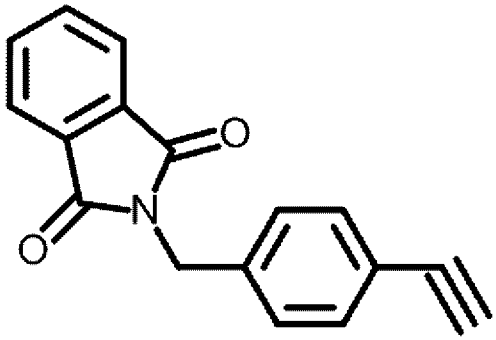
MS: $[M+H]^+$324.0

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.54 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.09-7.24 (2H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.33 (1H, d, J = 5.3 Hz), 10.19 (1H, s).

[0994] 参考例251

2-(4-エチニルベンジル)イソインドリン-1,3-ジオン

[0995] [化265]



[0996] (4-エチニルフェニル)メタノール(1.00 g)、イソインドリン-1,3-ジオン(1.11 g)とトリフェニルホスフィン(2.08 g)のTHF(15 mL)溶液に(E)-ジ-tert-ブチル ジアゼン-1,2-ジカルボキシラート(1.83 g)のトルエン (15 mL) 溶液を室温にて加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)(40 mL)で洗浄し、標題化合物(1.05 g)を得た。

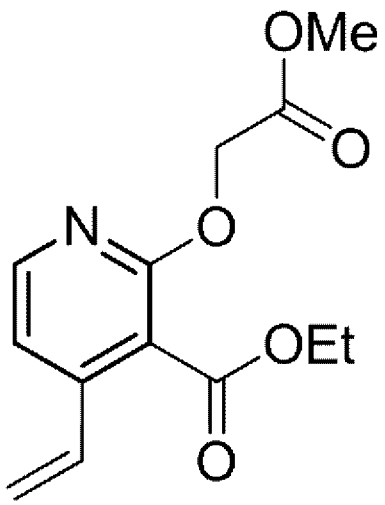
MS: $[M+H]^+$262.0

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.05 (1H, s), 4.84 (2H, s), 7.36-7.47 (4H, m), 7.72 (2H, dd, J = 5.5, 3.2 Hz), 7.85 (2H, dd, J = 5.5, 3.0 Hz).

[0997] 参考例252

エチル 2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)-4-ビニルニコチナート

[0998] [化266]



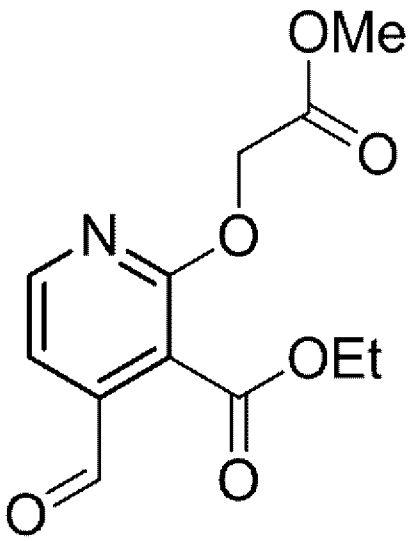
[0999] メチル 2-ヒドロキシアセタート(1.27 g)、水素化ナトリウム(0.56 g)のTHF(10 mL)溶液に、参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(2.50 g)を0℃で加え、同じ温度で1時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(2.82 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.75 (3H, s), 4.43 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.92 (2H, s), 5.53 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.91 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 17.5, 11.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.07 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[1000] 参考例253

エチル 4-ホルミル-2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)ニコチナート

[1001] [化267]



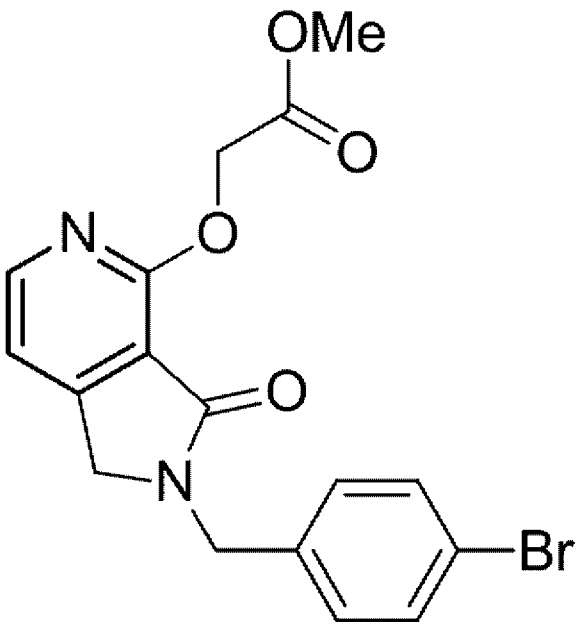
[1002] 参考例252で得たエチル 2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)-4-ビニルニコチナート(2.82 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(9.10 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.58 g)のアセトニトリル(10 mL)-アセトン(10 mL)-水(10 mL)の混合溶液を室温にて、終夜撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、標題化合物(2.44 g)を得た

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.76 (3H, s), 4.49 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.98 (2H, s), 7.35 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.37 (1H, d, J = 5.3 Hz), 10.12 (1H, s).

[1003] 参考例254

メチル ((2-(4-ブロモベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)アセタート

[1004] [化268]



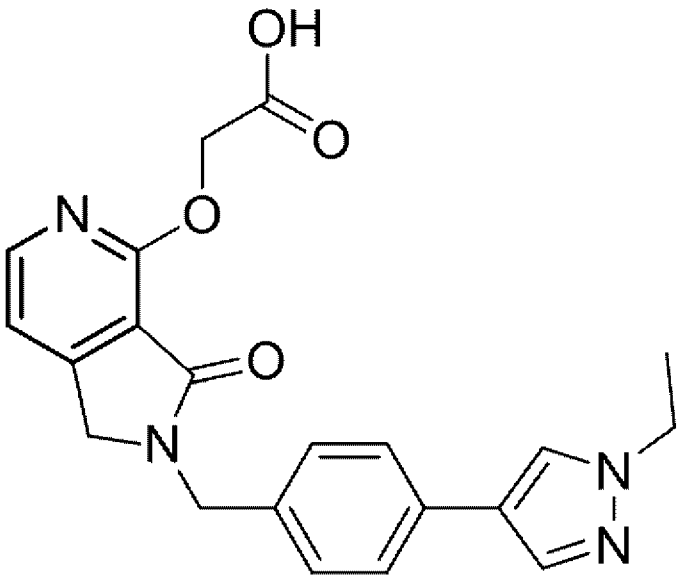
[1005] 参考例253で得たエチル 4-ホルミル-2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)ニコチナート(2.44 g)のTHF(10 mL)溶液に(4-ブロモフェニル)メタンアミン(1.78 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にメタノール(1 mL)とナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(9.70 g)を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.72 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.75 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.71 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.95-7.02 (1H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.20 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1006] 参考例255

((2-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)酢酸

[1007] [化269]



[1008] 参考例254で得たメチル ((2-(4-ブロモベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)アセタート(1.70 g)、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.26 g)と2 M 炭酸ナトリウム水溶液(4.35 mL)の1,2-ジメトキシエタン(10 mL)-水(1 mL)の混合溶液に(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.11 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、標題化合物 (1.50 g)を得た。

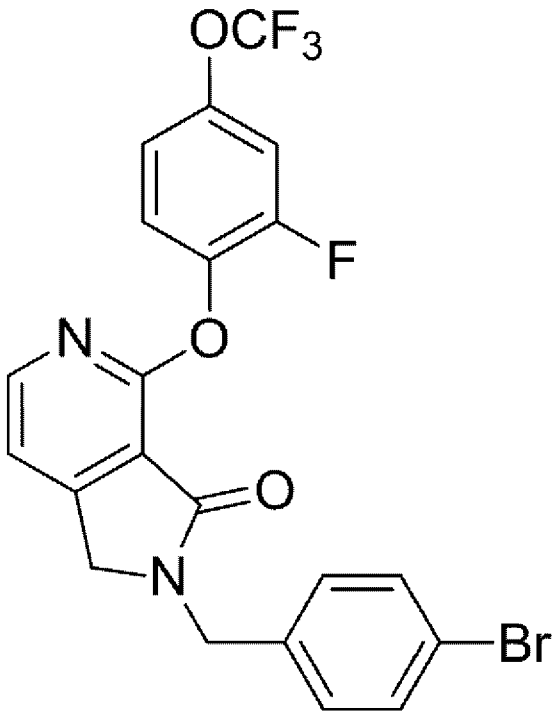
MS: $[M+H]^+$393.1

[1009] 参考例256

2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

[1010]

[化270]

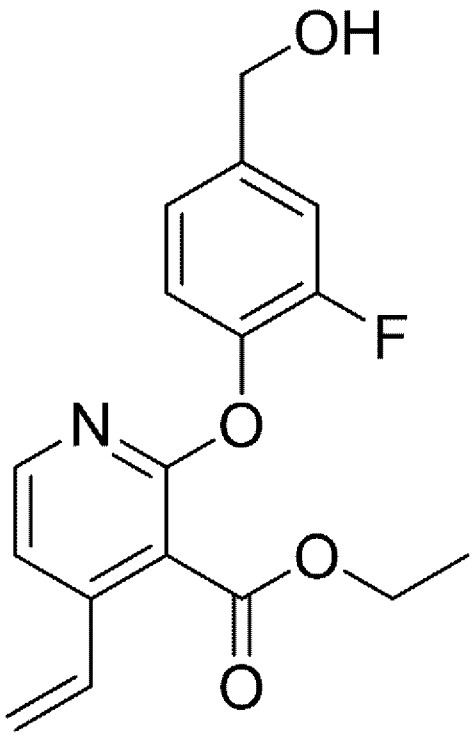


[1011] 参考例211で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.47 g)のアセトン-アセトニトリル-水溶液(1:1:1、12 mL)に、過ヨウ素酸ナトリウム(1.34 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.16 g)を加え、室温にて終夜撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をTHF(10 mL)に溶解し、(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.23 g)および無水硫酸マグネシウム(1.52 g)を加え、20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸(10 mL)に溶解し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.53 g)を加え、一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を分取、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル)で精製し標題化合物(0.26 g)を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.49 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.24-7.43 (4H, m), 7.49-7.67 (4H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1012] 参考例257

エチル 2-(2-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1013] [化271]



[1014] 参考例232で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-ホルミルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.92 g)のメタノール(10 mL)溶液に氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム(0.18 g)を加え、2時間撹拌した。反応液を濃縮した後に水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.45 g)を得た。

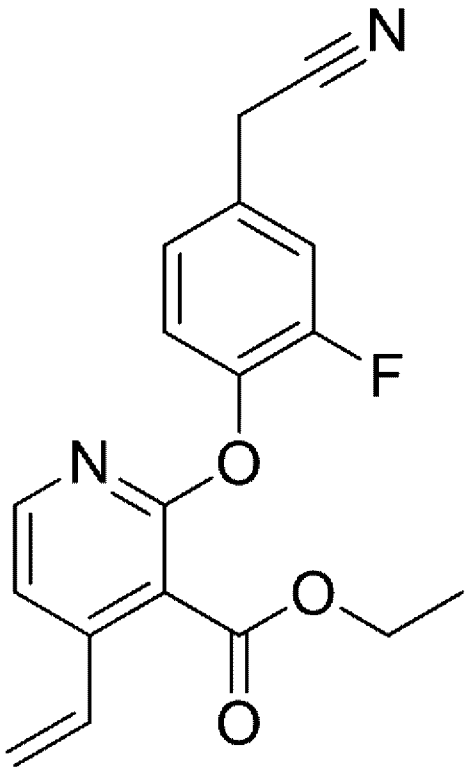
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.51 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.32 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.70 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.19 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.13-7.20 (1H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1015] 参考例258

エチル 2-(4-(シアノメチル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1016]

[化272]



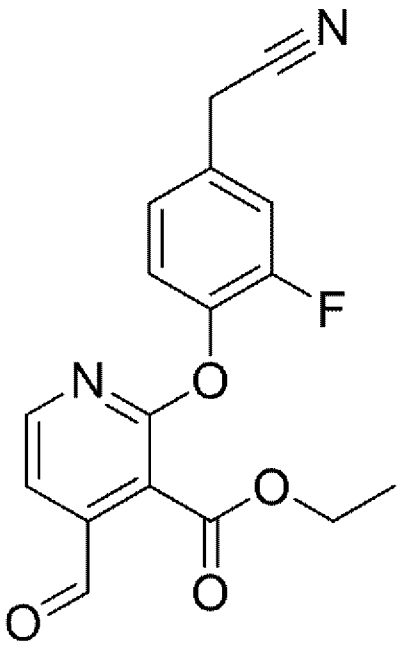
[1017] 参考例257で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.45 g)、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンニトリル(0.494 g)およびトリ-n-ブチル ホスフィン(0.43 g)のTHF(7 mL)溶液にジアゼン-1,2-ジイルビス(ピペリジン-1-イルメタノン) (0.54 g)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.30 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.09 (2H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.71 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.20 (1H, d, J = 17.2 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1018] 参考例259

エチル 2-(4-(シアノメチル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[1019] [化273]



[1020] 参考例258で得たエチル 2-(4-(シアノメチル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.30 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.99 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.12 g)のアセトニトリル(5 mL)-アセトン(5 mL)-水(5 mL)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.32 g)を得た。

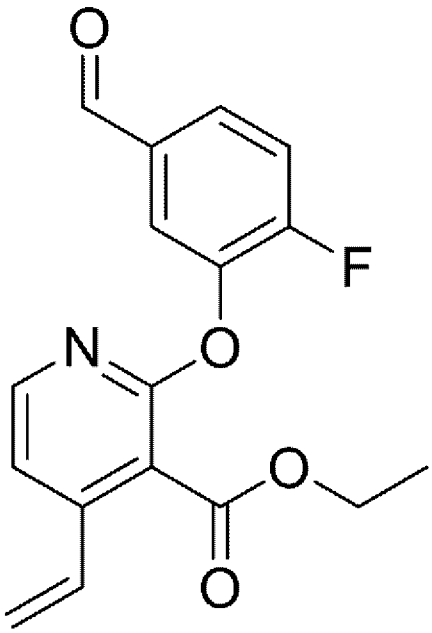
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.10 (2H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz), 7.35-7.46 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.49 (1H, d, J = 4.9 Hz), 10.11 (1H, s).

[1021] 参考例260

エチル 2-(2-フルオロ-5-ホルミルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1022]

[化274]



[1023] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(1.13 g)、4-フルオロ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド(0.97 g)および炭酸カリウム(1.20 g)のDMF(6 mL)溶液を110℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物 (0.76 g)を得た。

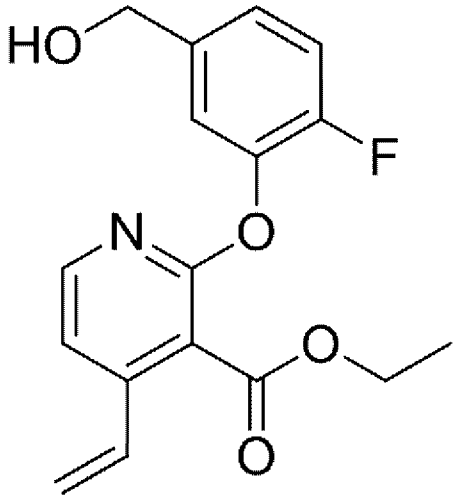
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.72 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.22 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 17.5, 11.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 10.3, 8.4 Hz), 7.83 - 7.95 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.97 (1H, s).

[1024] 参考例261

エチル 2-(2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1025]

[化275]



[1026] 参考例260で得たエチル 2-(2-フルオロ-5-ホルミルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.76 g)のメタノール(10 mL)溶液に氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム(0.14 g)を加え、2時間撹拌した。反応液を濃縮した後に水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、標題化合物 (0.41 g)を得た。

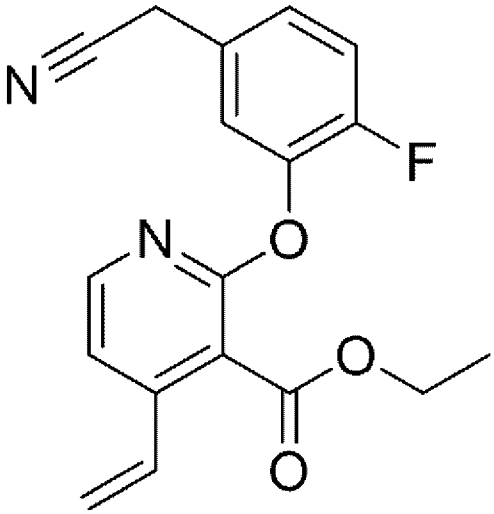
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.51 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.32 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.70 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.19 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.13-7.20 (1H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1027] 参考例262

エチル 2-(5-(シアノメチル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1028]

[化276]



[1029] 参考例261で得たエチル 2-(2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.41 g)、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンニトリル(0.44 g)およびトリ-n-ブチル ホスフィン(0.39 g)のTHF(7 mL)溶液にジアゼン-1,2-ジイルビス(ピペリジン-1-イルメタノン) (0.49 g)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物 (0.40 g)を得た。

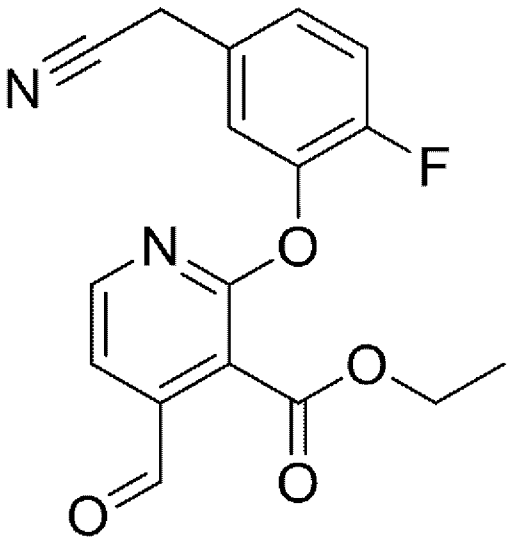
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.05 (2H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.73 (1H, s), 6.21 (1H, d, J = 17.2 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 17.5, 11.0 Hz), 7.27-7.34 (2H, m), 7.36-7.46 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[1030] 参考例263

エチル 2-(5-(シアノメチル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[1031]

[化277]



[1032] 参考例262で得たエチル 2-(5-(シアノメチル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.40 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.32 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.16 g)のアセトニトリル(5 mL)-アセトン(5 mL)-水(5 mL)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.36 g)を得た。

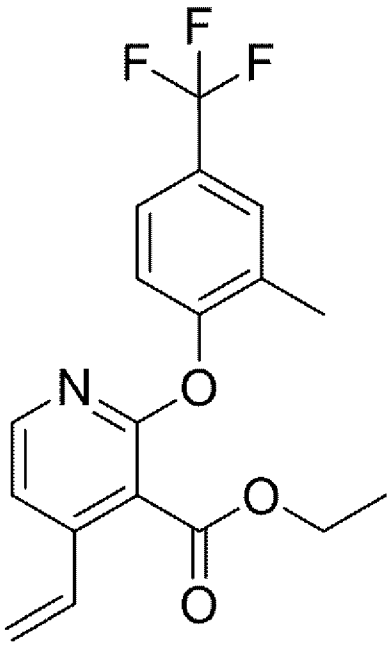
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.06 (2H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 - 7.38 (1H, m), 7.39 - 7.47 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.50 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.11 (1H, s).

[1033] 参考例264

エチル 2-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1034]

[化278]



[1035] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.37 g)、2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノール(0.44 g)および炭酸カリウム(0.40 g)のDMF(8 mL)溶液を100℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物 (0.53 g)を得た。

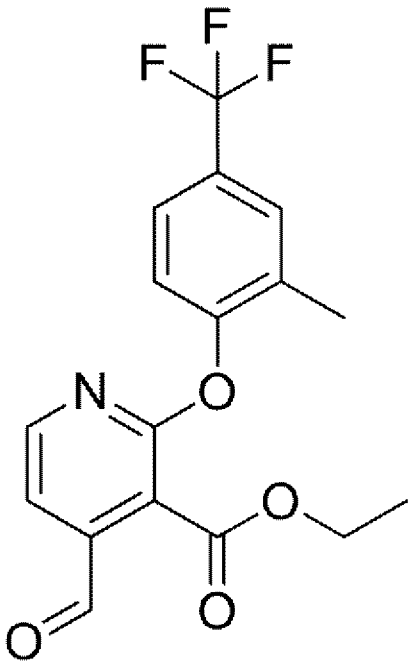
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26-1.31 (3H, m), 2.16 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.71 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.21 (1H, d, J = 17.2 Hz), 6.68-6.79 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.56-7.65 (1H, m), 7.70-7.72 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1036] 参考例265

エチル 4-ホルミル-2-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ニコチナート

[1037]

[化279]



[1038] 参考例264で得たエチル 2-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.53 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.60 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.19 g)のアセトニトリル(7 mL)-アセトン(7 mL)-水(7 mL)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.095 g)を得た。

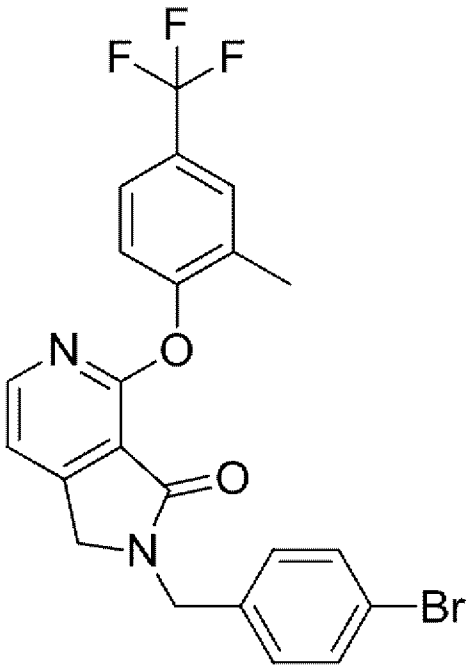
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27-1.34 (3H, m), 2.16 (3H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.60-7.67 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.74 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.11 (1H, s).

[1039] 参考例266

2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

[1040]

[化280]



[1041] 参考例265で得たエチル 4-ホルミル-2-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ニコチナート(0.095 g)、(4-ブロモフェニル)メタンアミン ヒドロクロリド(0.36 g)、酢酸(0.081 g)およびトリエチルアミン(0.34 g)のメタノール(5 mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(1.43 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.13 g)を得た。

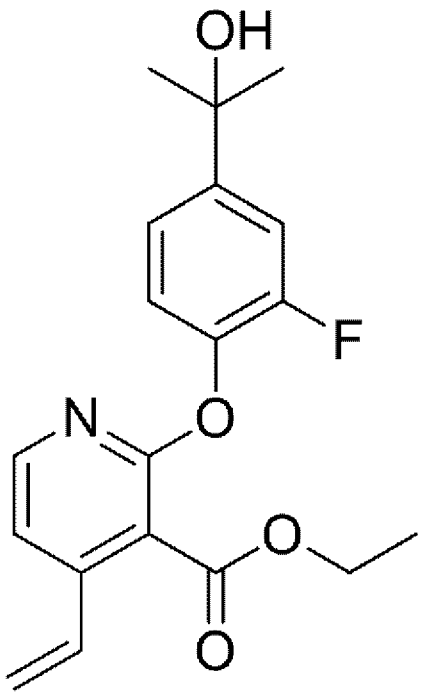
MS: $[M+H]^+$ 477.1

[1042] 参考例267

エチル 2-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1043]

[化281]



[1044] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.75 g)、2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノール(0.85 g)および炭酸カリウム(0.80 g)のDMF(15 mL)溶液を100℃にて2日間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物 (0.96 g)を得た。

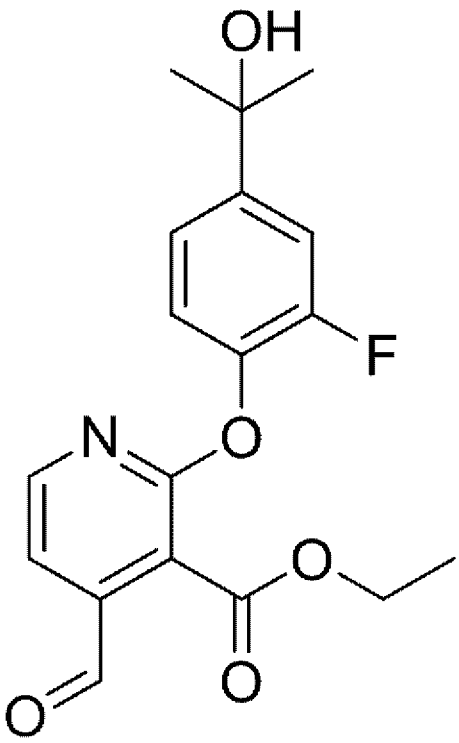
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.44 (6H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.16 (1H, s), 5.70 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.19 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.14-7.26 (1H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 12.4, 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.13 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1045] 参考例268

エチル 2-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[1046]

[化282]



[1047] 参考例267で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.76 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(2.06 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.25 g)のアセトニトリル(6 mL)-アセトン(6 mL)-水(6 mL)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.72 g)を得た。

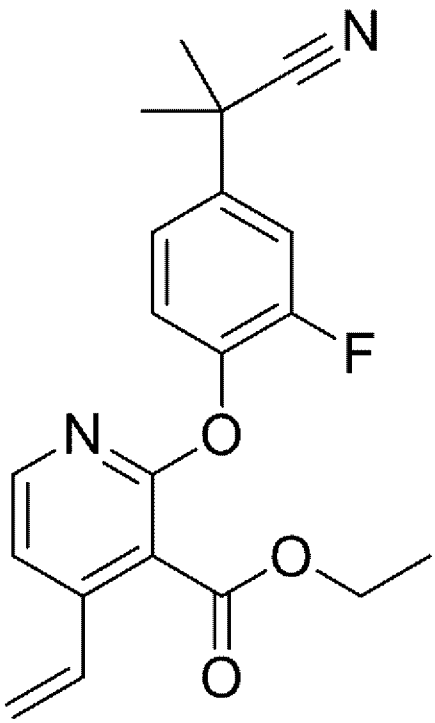
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.44 (6H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.18 (1H, s), 7.20 - 7.34 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 12.4, 2.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.49 (1H, d, J = 4.9 Hz), 10.10 (1H, s).

[1048] 参考例269

エチル 2-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1049]

[化283]



[1050] 参考例258で得たエチル 2-(4-(シアノメチル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.20 g)およびヨードメタン(0.26 g)のDMF(3 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.059 g)を氷冷下にて加え、室温にて一晩撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで二度抽出した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.028 g)を得た。

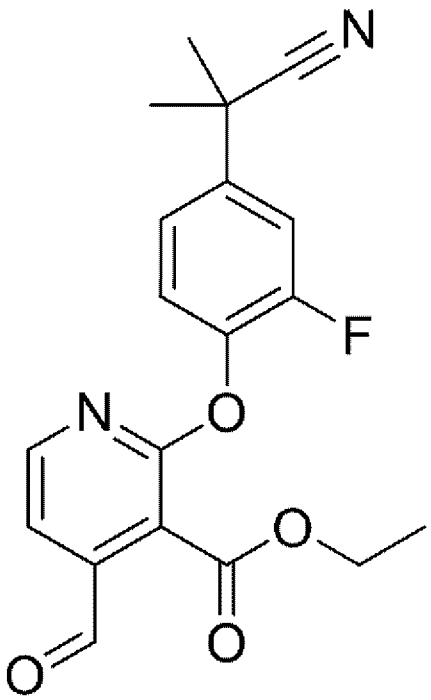
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.74 (6H, s), 4.45 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.59 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.96 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 17.5, 11.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.23-7.34 (3H, m), 8.08 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[1051] 参考例270

エチル 2-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[1052]

[化284]



[1053] 参考例269で得たエチル 2-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.028 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.085 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.010 g)のアセトニトリル(1.5 mL)-アセトン(1.5 mL)-水(1.5 mL)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.029 g)を得た。

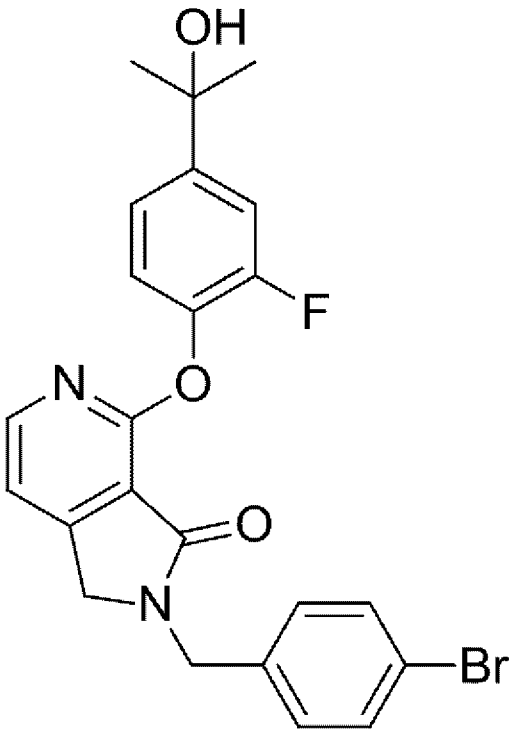
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.44 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.76 (6H, s), 4.53 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.28 - 7.37 (3H, m), 7.47 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.38 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.18 (1H, s).

[1054] 参考例271

2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

[1055]

[化285]



[1056] 参考例268で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.53 g)および(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.28 g)のTHF(7.5 mL)溶液を室温にて30分間撹拌した。溶媒を留去した後、残渣に酢酸(7.5 mL)およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.48 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、得られた固体をヘキサン-酢酸エチルの混合溶媒で洗浄し、標題化合物(0.32 g)を得た。

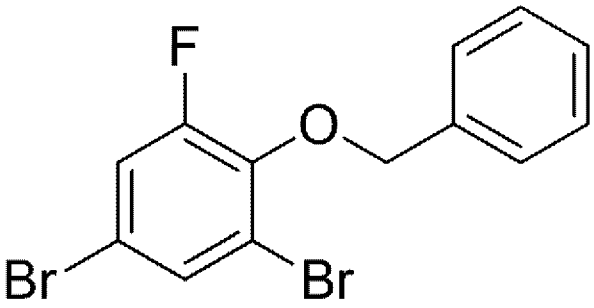
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.46 (6H, s), 4.48 (2H, s), 4.69 (2H, s), 5.17 (1H, s), 7.22-7.38 (5H, m), 7.41 (1H, dd, J = 12.4, 2.0 Hz), 7.52-7.60 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1057] 参考例272

2-(ベンジルオキシ)-1,5-ジブロモ-3-フルオロベンゼン

[1058]

[化286]



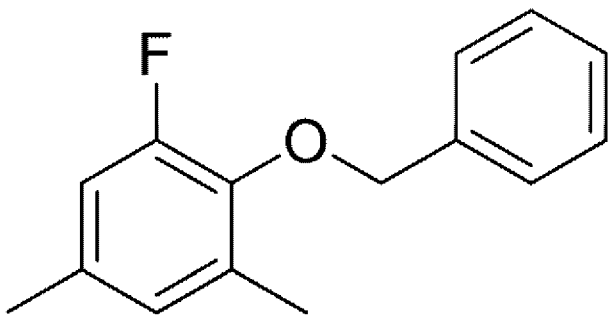
[1059] 2,4-ジブロモ-6-フルオロフェノール(6.60 g)のDMF(25 mL)溶液に炭酸カリウム(5.07 g)およびベンジルブロミド(6.27 g)を室温にて加えた後、50℃にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物 (7.22 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.12 (2H, s), 7.32-7.44 (3H, m), 7.44-7.53 (2H, m), 7.64-7.80 (2H, m).

[1060] 参考例273

2-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-3,5-ジメチルベンゼン

[1061] [化287]



[1062] 参考例272で得た2-(ベンジルオキシ)-1,5-ジブロモ-3-フルオロベンゼン(2.52 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(0.57 g)、トリメチルボロキシン(8.79 g)およびリン酸三カリウム(4.46 g)のDME(20 mL)-水(5 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した

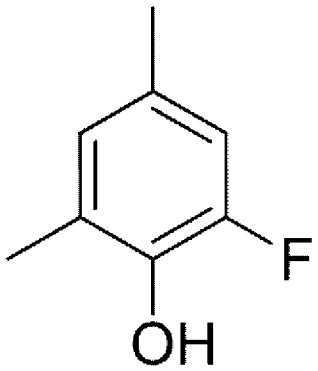
。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物 (1.21 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.13 (3H, s), 2.22 (3H, s), 4.96 (2H, s), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, dd, J = 12.3, 1.9 Hz), 7.29-7.50 (5H, m).

[1063] 参考例274

2-フルオロ-4,6-ジメチルフェノール

[1064] [化288]



[1065] 参考例273で得た2-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-3,5-ジメチルベンゼン(1.20 g)および10%パラジウム炭素(0.12 g)のエタノール(25 mL)溶液を水素雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。不溶物をろ去した後に濃縮し、標題化合物(0.72 g)を得た。

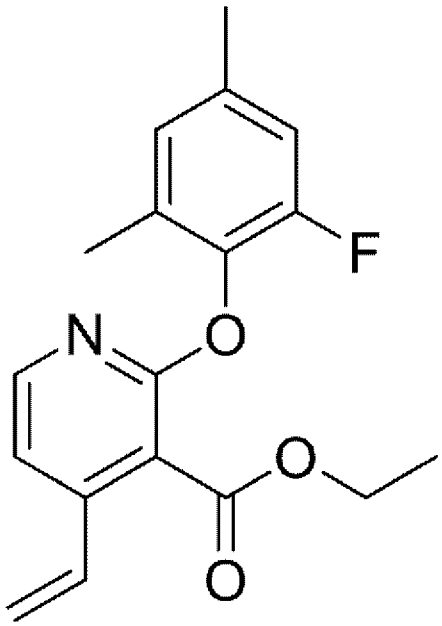
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.13 (3H, s), 2.16 (3H, s), 6.70 (1H, s), 6.73-6.82 (1H, m), 9.01 (1H, brs).

[1066] 参考例275

エチル 2-(2-フルオロ-4,6-ジメチルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1067]

[化289]



[1068] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.92 g)、参考例274で得た2-フルオロ-4,6-ジメチルフェノール(0.72 g)および炭酸カリウム(0.79 g)のDMF(15 mL)溶液を100℃にて2日間撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、標題化合物（1.07 g)を得た。

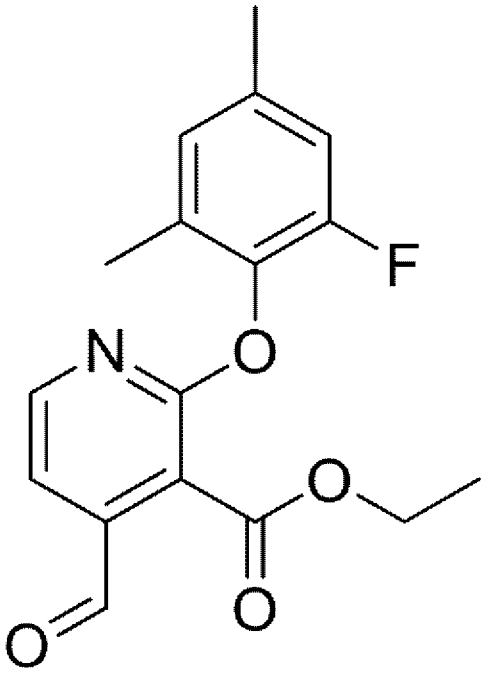
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.06 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.34-4.45 (2H, m), 5.70 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.19 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 6.94 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 11.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1069] 参考例276

エチル 2-(2-フルオロ-4,6-ジメチルフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[1070]

[化290]



[1071] 参考例275で得たエチル 2-(2-フルオロ-4,6-ジメチルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(1.26 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(4.27 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.51 g)のアセトニトリル(15 mL)-アセトン(15 mL)-水(15 mL)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(1.29 g)を得た。

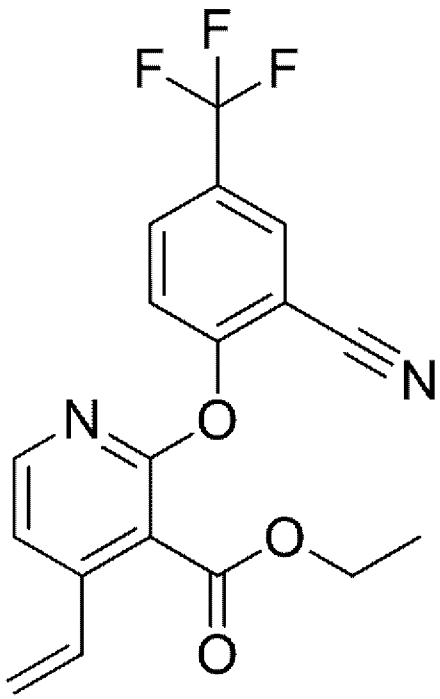
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.07 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.96 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.45 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.09 (1H, s).

[1072] 参考例277

エチル 2-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1073]

[化291]



[1074] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(1.0 g)、2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(1.06 g)および炭酸カリウム(0.85 g)のDMF(20 mL)溶液を100℃にて5日間撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、標題化合物 (0.089 g)を得た。

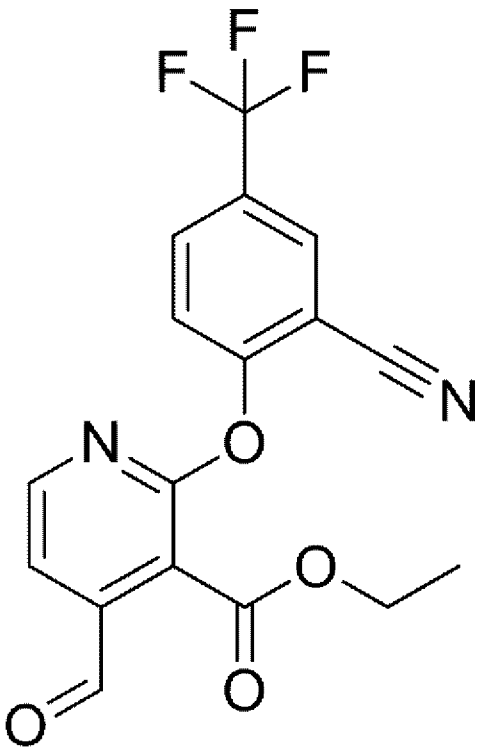
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.75 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.25 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.67 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 9.1, 2.3 Hz), 8.27 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.1 Hz).

[1075] 参考例278

エチル 2-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[1076]

[化292]



[1077] 参考例277で得たエチル 2-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.087 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.26 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.031 g)のアセトニトリル(2 mL)-アセトン(2 mL)-水(2 mL)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.091 g)を得た。

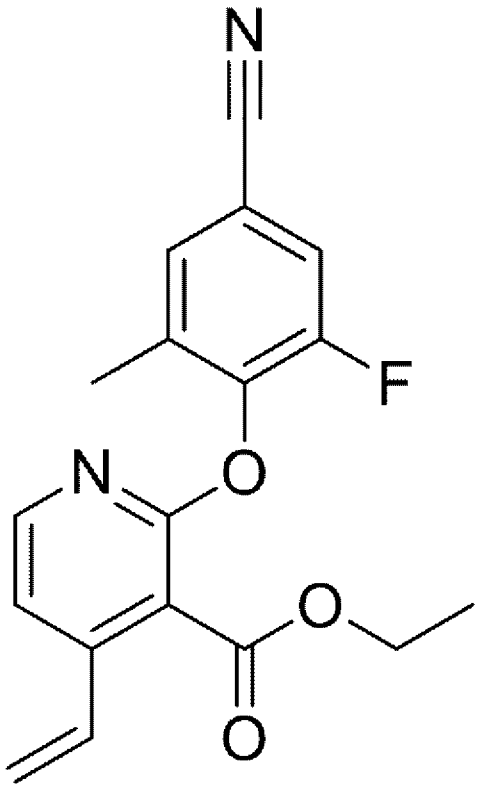
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.61 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.15 (1H, s).

[1078] 参考例279

エチル 2-(4-シアノ-2-フルオロ-6-メチルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1079]

[化293]



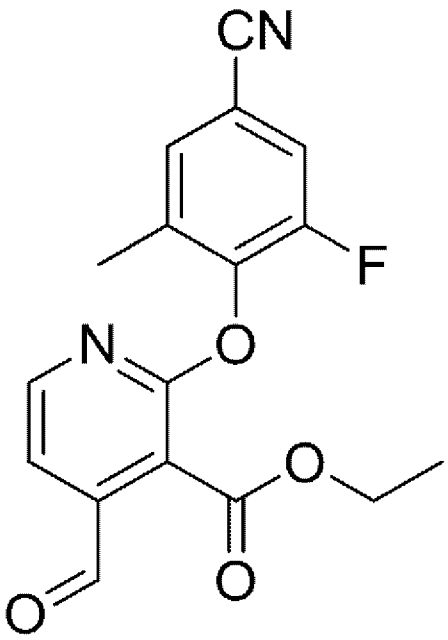
[1080] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.68 g)、3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-メチルベンゾニトリル(0.58 g)および炭酸カリウム(0.58 g)のDMF(15 mL)溶液を100℃にて2日間撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、標題化合物（0.060 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.17 (3H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.73 (1H, d, J = 10.9 Hz), 6.22 (1H, d, J = 17.3 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 17.5, 11.1 Hz), 7.54 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.75 (1H, s), 7.88 (1H, dd, J = 10.0, 1.7 Hz), 8.12 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1081] 参考例280

エチル 2-(4-シアノ-2-フルオロ-6-メチルフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[1082] [化294]



[1083] 参考例279で得たエチル 2-(4-シアノ-2-フルオロ-6-メチルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.060 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.20 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.023 g)のアセトニトリル(1.5 mL)-アセトン(1.5 mL)-水(1.5 mL)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.057 g)を得た。

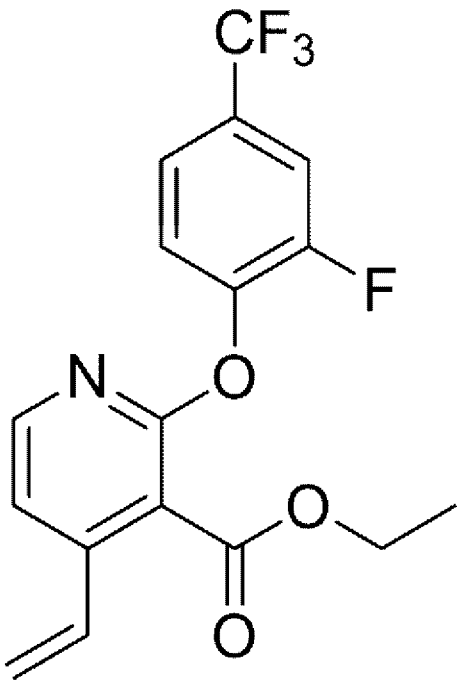
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.18 (3H, s), 4.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.73 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.75 - 7.82 (2H, m), 8.48 (1H, d, J = 4.9 Hz), 10.11 (1H, s).

[1084] 参考例281

エチル 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1085]

[化295]



[1086] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(2.93 g)、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール(4.05 g)および炭酸カリウム(4.15 g)のDMF(75 mL)溶液を120℃にて3日間撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、標題化合物 (1.70 g)を得た。

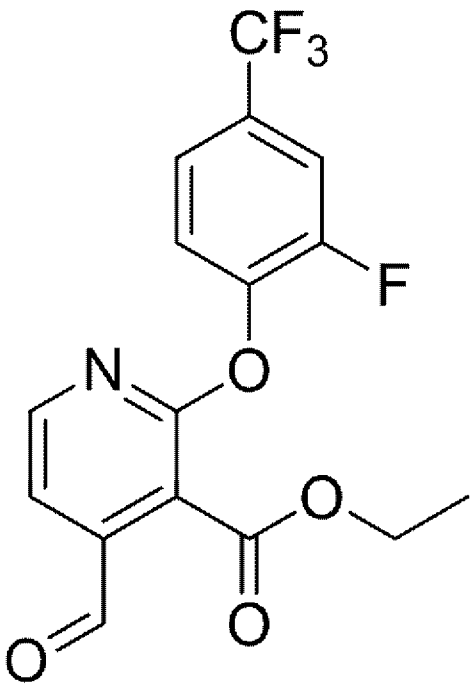
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.73 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.22 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.53-7.62 (2H, m), 7.62-7.70 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J = 10.7, 2.0 Hz), 8.17 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1087] 参考例282

エチル 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[1088]

[化296]



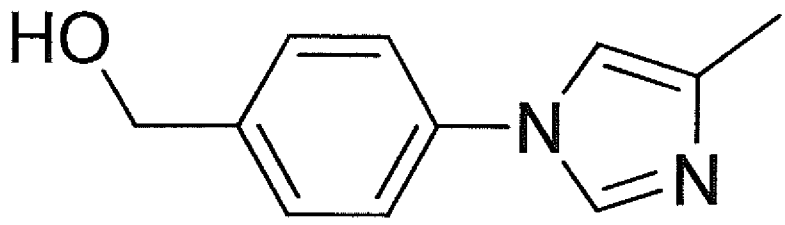
[1089] 参考例281で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート(1.70 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(5.12 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.61 g)のアセトニトリル(20 mL)-アセトン(20 mL)-水(20 mL)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(1.74 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.57 - 7.72 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 10.7, 1.8 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.12 (1H, s).

[1090] 参考例283

(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)メタノール

[1091] [化297]



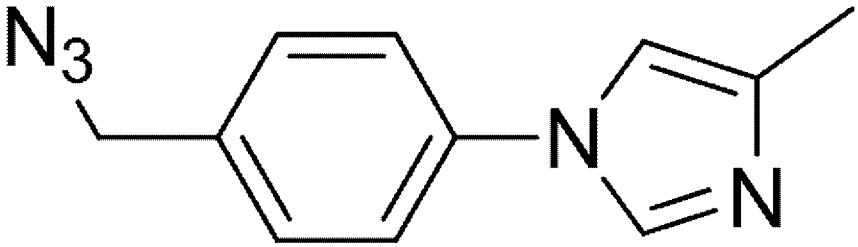
[1092] メチル 4-ヨードベンゾアート(5.24 g)、4-メチル-1H-イミダゾール(1.81 g)、ヨウ化銅(I) (0.19 g)、8-キノリノール(0.15 g)および炭酸カリウム(3.32 g)のジメチルスルホキシド(20 mL)溶液を、アルゴン雰囲気下、140℃にて一晩撹拌した。反応液を飽和食塩水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で二度洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物のTHF(10 mL)溶液を、水素化リチウムアルミニウム(0.45 g)のTHF(30 mL)懸濁液に0℃にて加え、反応液を室温で2時間撹拌した後、水(0.45 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.45 mL)、水(1.35 mL)を順に加え、さらに2時間撹拌し、不溶物をろ去し、濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルを用いて再結晶を行い、標題化合物(0.90 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.16 (3H, d, J = 0.8 Hz), 4.52 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.24 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.37-7.46 (3H, m), 7.49-7.58 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 1.3 Hz).

[1093] 参考例284

1-(4-(アジドメチル)フェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール

[1094] [化298]



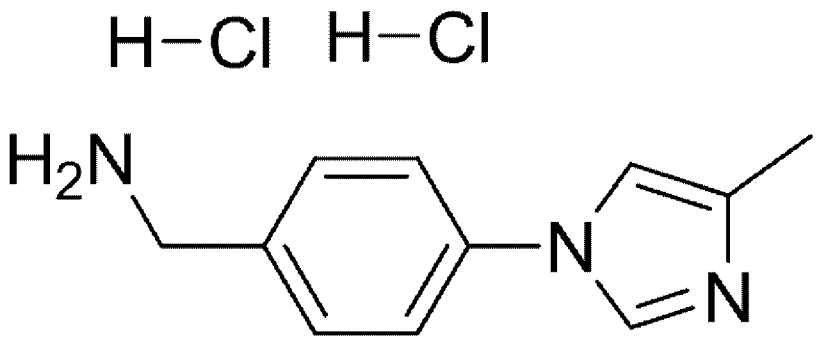
[1095] 参考例283で得た(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)メタノール(0.90 g)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1.46 g)のTHF(20 mL)溶液に室温でジフェニルホスホリル アジド(1.99 g)を加え、同温にて1時間撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物 (0.99 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.16 (3H, d, J = 0.8 Hz), 4.49 (2H, s), 7.43-7.54 (3H, m), 7.59-7.68 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 1.5 Hz).

[1096] 参考例285

(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン 二塩酸塩

[1097] [化299]



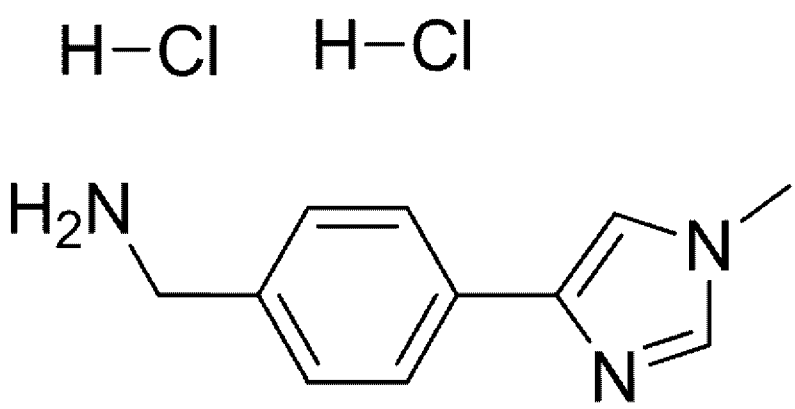
[1098] 参考例284で得た1-(4-(アジドメチル)フェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール(0.99 g)のTHF(15 mL)-水(3 mL)溶液にトリフェニルホスフィン(1.33 g)を加え、室温にて2時間撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルで希釈し、4規定塩化水素酢酸エチル溶液(3.5 mL)を加えた。沈殿をろ取し、得られた白色固体を酢酸エチルで洗浄した後に乾燥し、標題化合物(1.13 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.36 (3H, d, J = 0.8 Hz), 4.11 (2H, q, J = 5.5 Hz), 7.71-7.78 (2H, m), 7.79-7.87 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.59 (3H, brs), 9.61 (1H, d, J = 1.1 Hz), 1H not detected.

[1099] 参考例286

(4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン 二塩酸塩

[1100] [化300]



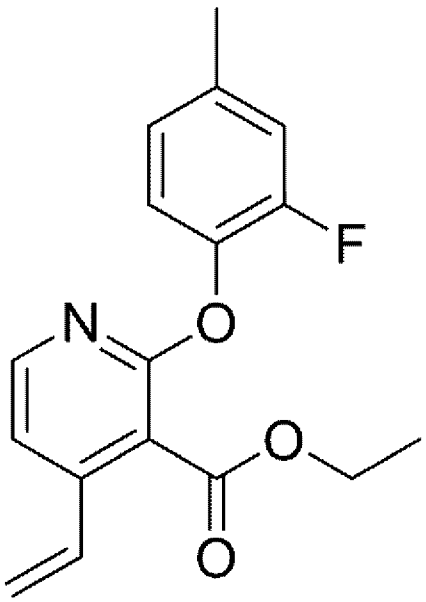
[1101] (4-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸 塩酸塩(0.85 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(0.37 g)、4-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール(0.80 g)および炭酸ナトリウム(1.20 g)のDME(12 mL)-水(3 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、120℃にて6時間マイクロウェーブ照射した。反応液に6規定塩酸を加え酢酸エチルで洗浄し、水層を分取し、8規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、減圧濃縮した。残渣をTHFで洗浄し、得られた有機層を濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物を酢酸エチルで希釈し、4規定塩化水素酢酸エチル溶液(1 mL)を加え、生じた沈殿をろ取し、乾燥し、標題化合物(0.12 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.90 (3H, s), 4.05-4.10 (2H, m), 7.63 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.20 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.42 (3H, brs), 9.19 (1H, s), 1H not detected.

[1102] 参考例287

エチル 2-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1103] [化301]



[1104] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(1.95 g)、2-フルオロ-4-メチルフェノール(1.51 g)および炭酸カリウム(2.07 g)のDMF(40 m

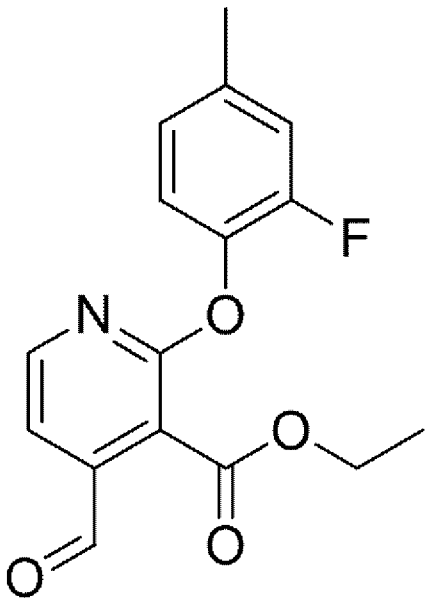
L)溶液を100℃にて2日間撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(2.72 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.33 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.70 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.19 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 17.5, 11.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.2, 0.8 Hz), 7.10-7.21 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[1105] 参考例288

エチル 2-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[1106] [化302]



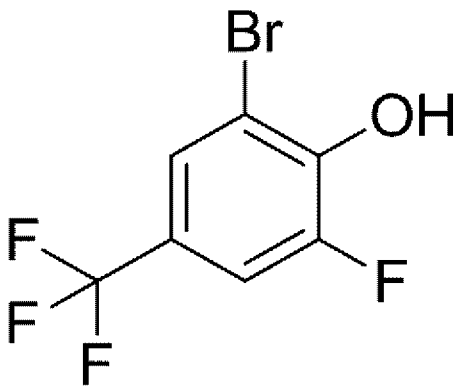
[1107] 参考例287で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(2.72 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(9.65 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(1.15 g)のアセトニトリル(30 mL)-アセトン(30 mL)-水(30 mL)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(2.59 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.34 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.99 - 7.10 (1H, m), 7.15 - 7.24 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.10 (1H, s).

[1108] 参考例289

2-ブロモ-6-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール

[1109] [化303]



[1110] 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール(2.0 g)の酢酸(6 mL)溶液に臭素(2.31 g)を加え、室温にて2日間撹拌した。反応溶液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後に、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、標題化合物(2.62 g)を得た。

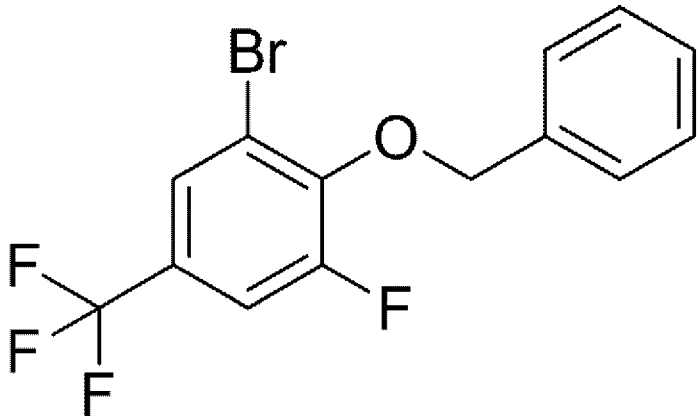
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (1H, dd, J = 10.6, 2.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 0.6 Hz), 11.50 (1H, brs).

[1111] 参考例290

2-(ベンジルオキシ)-1-ブロモ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン

[1112]

[化304]



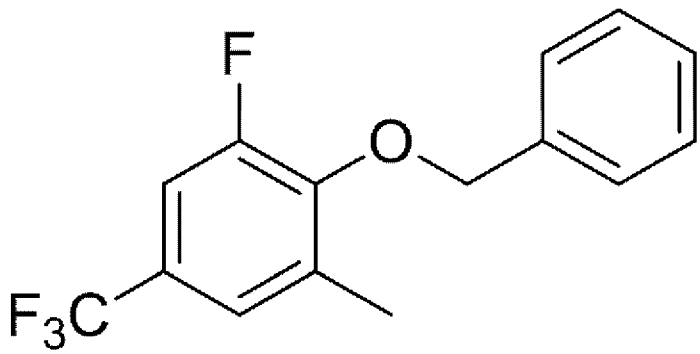
[1113] 参考例289で得た2-ブロモ-6-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール(2.62 g)、ベンジルブロミド(2.60 g)および炭酸カリウム(2.80 g)のDMF(20 mL)溶液を60℃にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(2.71 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.26 (2H, d, J = 0.9 Hz), 7.33-7.46 (3H, m), 7.47-7.55 (2H, m), 7.82-7.94 (2H, m).

[1114] 参考例291

2-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン

[1115] [化305]



[1116] 参考例290で得た2-(ベンジルオキシ)-1-ブロモ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(2.71 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(0.32 g)、トリメチルボロキ

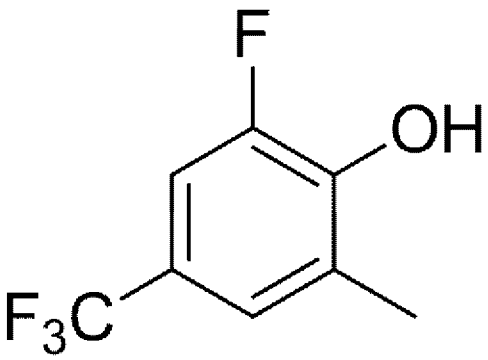
シン(1.95 g)およびリン酸三カリウム(4.94 g)のDME(25 mL)-水(5 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.89 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.24 (3H, s), 5.16 (2H, d, J = 1.1 Hz), 7.32-7.51 (6H, m), 7.57 (1H, dd, J = 11.4, 2.2 Hz).

[1117] 参考例292

2-フルオロ-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノール

[1118] [化306]



[1119] 参考例291で得た2-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(1.89 g)および10%パラジウム炭素(0.19 g)のエタノール(30 mL)溶液を水素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。不溶物をろ去した後に濃縮し、標題化合物(1.27 g)を得た。

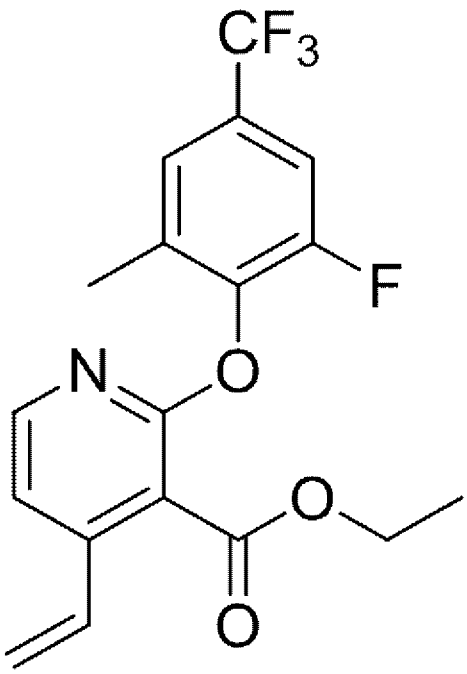
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.24 (3H, s), 7.32 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 10.8, 2.1 Hz), 10.37 (1H, brs).

[1120] 参考例293

エチル 2-(2-フルオロ-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1121]

[化307]



[1122] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(1.05 g)、参考例292で得た2-フルオロ-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノール(1.25 g)および炭酸カリウム(1.12 g)のDMF(20 mL)溶液を100℃にて2日間撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、標題化合物(0.036 g)を得た。

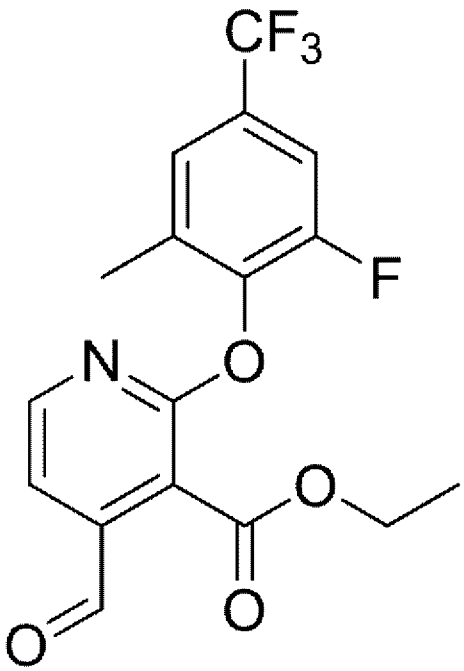
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.21 (3H, s), 4.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.72 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.21 (1H, d, J = 17.2 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 17.5, 11.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.62 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 10.0 Hz), 8.12 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[1123] 参考例294

エチル 2-(2-フルオロ-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[1124]

[化308]



[1125] 参考例293で得たエチル 2-(2-フルオロ-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.037 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.11 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.013 g)のアセトニトリル(1 mL)-アセトン(1 mL)-水(1 mL)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.037 g)を得た。

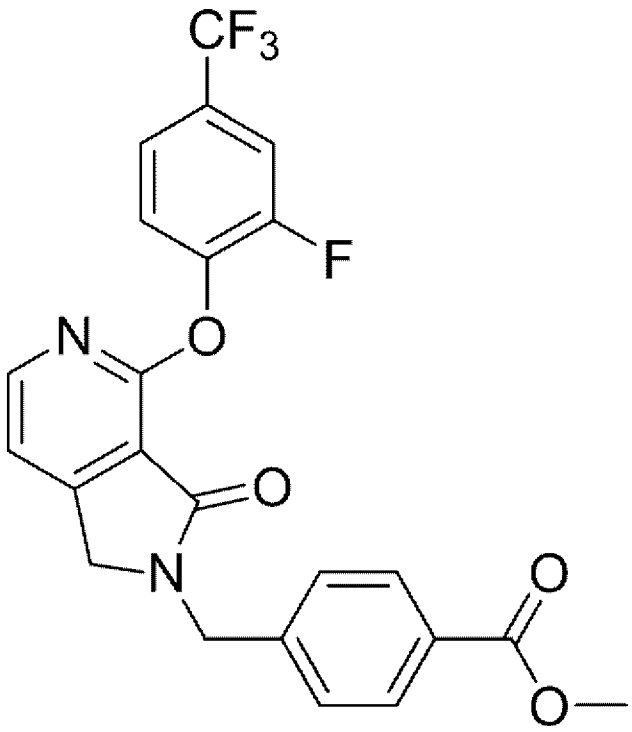
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.22 (3H, s), 4.43 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.65 (1H, s), 7.69 - 7.77 (2H, m), 8.48 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.11 (1H, s).

[1126] 参考例295

メチル 4-((4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3-オキソ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2(3H)-イル)メチル)ベンゾアート

[1127]

[化309]



[1128] 参考例282で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.70 g)、メチル 4-(アミノメチル)ベンゾアート 塩酸塩(0.44 g)、トリエチルアミン(0.22 g)および酢酸(0.024 g)のメタノール(15 mL)溶液を室温にて1時間撹拌した後に、ナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(2.09 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、得られた結晶をヘキサン-酢酸エチル混合溶媒を用いて再結晶し、標題化合物(0.42 g)を得た。

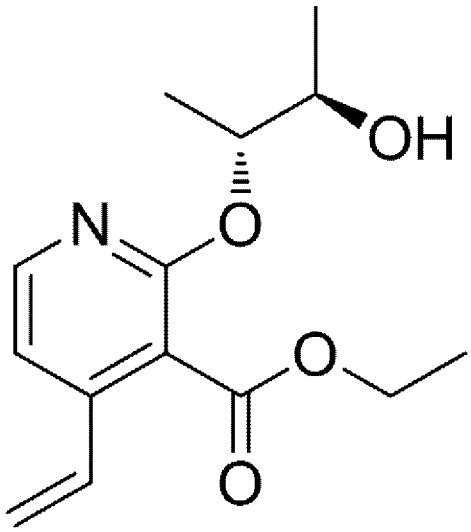
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.81 (2H, s), 7.39-7.50 (3H, m), 7.57-7.74 (2H, m), 7.88-8.01 (3H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1129] 参考例296

エチル 2-(((2R,3R)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-4-ビニルニコチナ

ート

[1130] [化310]



[1131] 60%水素化ナトリウム(0.44 g)のTHF(20 mL)溶液に(2R,3R)-(-)-2,3-ブタンジオールのTHF(5 mL)溶液を0℃にて加え、同温にて30分間撹拌した。反応溶液に参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(1.81 g)のTHF(5 mL)溶液を加え、室温にて2時間撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.97 g)を得た。

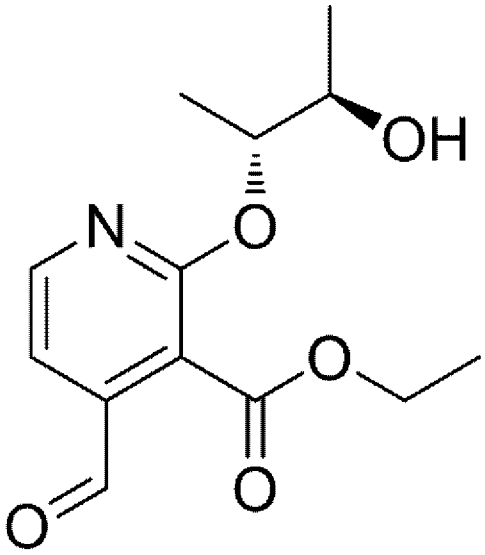
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.04 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.17 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.72-3.84 (1H, m), 4.31 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.69 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.11 (1H, qd, J = 6.3, 4.6 Hz), 5.61 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.10 (1H, d, J = 17.0 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.27 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.16 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[1132] 参考例297

エチル 4-ホルミル-2-(((2R,3R)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)ニコチナート

[1133]

[化311]



[1134] 参考例296で得たエチル 2-(((2R,3R)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-4-ビニルニコチナート(0.97 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(3.89 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.46 g)のアセトニトリル(15 mL)-アセトン(15 mL)-水(15 mL)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.80 g)を得た。

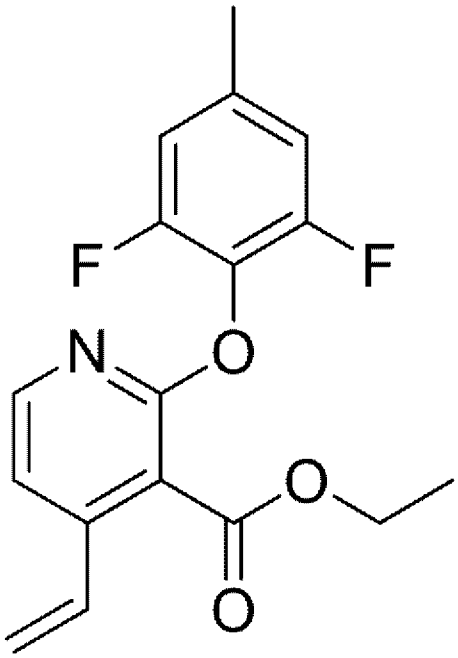
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.05 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.20 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.74 - 3.84 (1H, m), 4.33 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.73 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.16 (1H, qd, J = 6.2, 4.9 Hz), 7.46 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.02 (1H, s).

[1135] 参考例298

エチル 2-(2,6-ジフルオロ-4-メチルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1136]

[化312]



[1137] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.49 g)、2,6-ジフルオロ-4-メチルフェノール(0.44 g)および炭酸カリウム(0.53 g)のDMF(15 mL)溶液を100℃にて2日間撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.094 g)を得た。

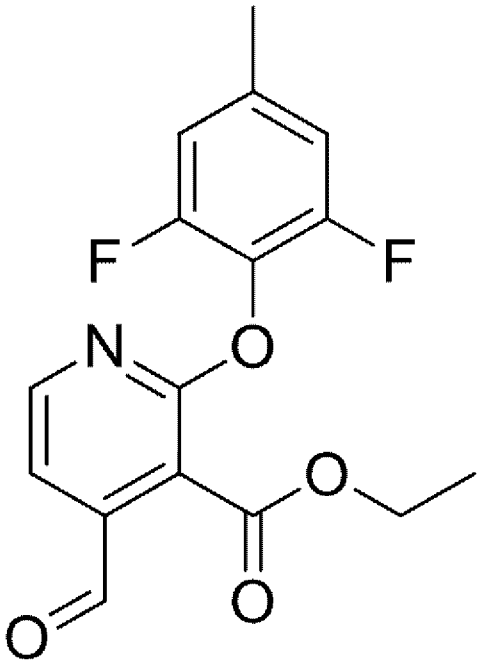
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.34 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.71 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.21 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 17.5, 11.0 Hz), 7.00-7.16 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1138] 参考例299

エチル 2-(2,6-ジフルオロ-4-メチルフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[1139]

[化313]



[1140] 参考例298で得たエチル 2-(2,6-ジフルオロ-4-メチルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.094 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.32 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.037 g)のアセトニトリル(2 mL)-アセトン(2 mL)-水(2 mL)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.094 g)を得た。

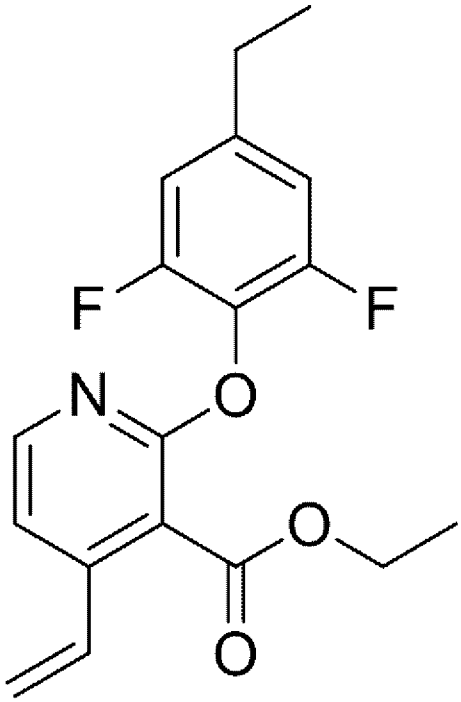
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.35 (3H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 9.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.50 (1H, d, J = 4.9 Hz), 10.10 (1H, s).

[1141] 参考例300

エチル 2-(4-エチル-2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1142]

[化314]



[1143] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.64 g)、文献(Journal of Vacuum Science & Technology, B: Microelectronics and Nanometer Structures (2000), 18(6), 3328-3331.)を参考に調製した4-エチル-2,6-ジフルオロフェノール(0.63 g)および炭酸カリウム(0.68 g)のDMF(10 mL)溶液を100℃にて2日間撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.29 g)を得た。

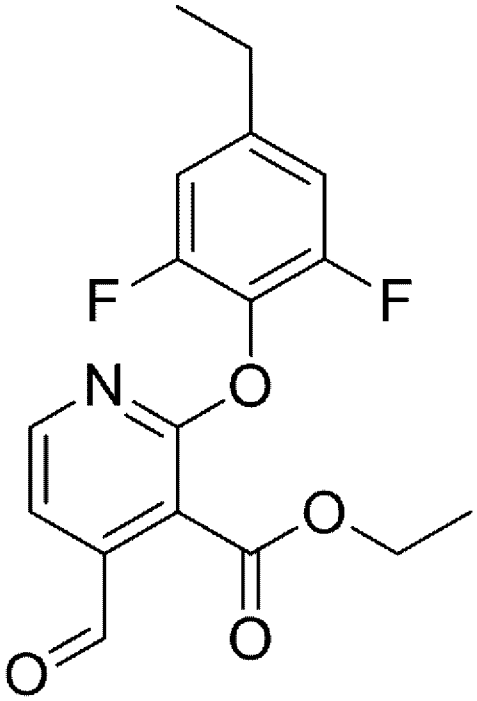
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.64 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.72 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.21 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 17.5, 11.0 Hz), 7.08-7.18 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.14 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1144] 参考例301

エチル 2-(4-エチル-2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[1145]

[化315]



[1146] 参考例300で得たエチル 2-(4-エチル-2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.29 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.94 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.11 g)のアセトニトリル(4 mL)-アセトン(4 mL)-水(4 mL)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.30 g)を得た。

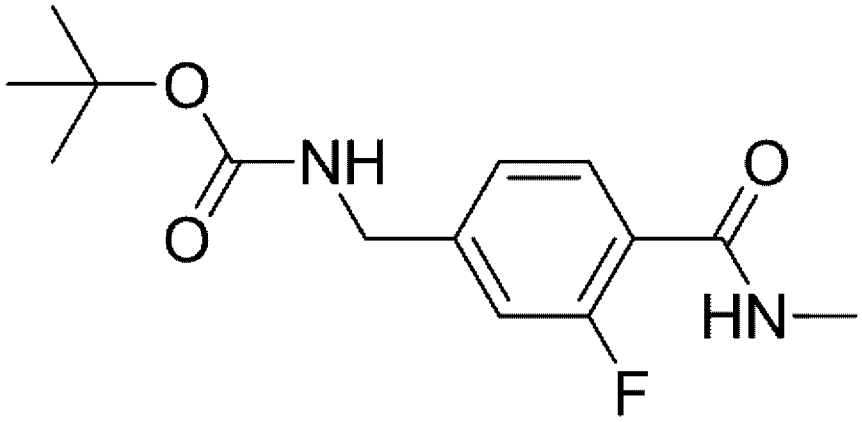
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.65 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.11 - 7.21 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.50 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.10 (1H, s).

[1147] 参考例302

tert-ブチル 3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)ベンジルカルバマート

[1148]

[化316]



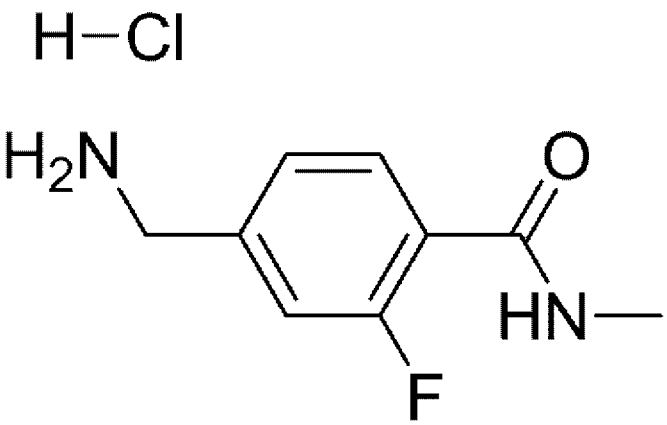
[1149] 4-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロ安息香酸(1.08 g)、メタンアミン 塩酸塩(0.540 g)、トリエチルアミン(1.62 g)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.811 g)のDMF(6 mL)溶液に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(1.15 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、標題化合物 (1.15 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25-1.44 (9H, m), 2.76 (3H, d, J = 4.5 Hz), 4.15 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.03-7.16 (2H, m), 7.47 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.57 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.15 (1H, brs).

[1150] 参考例303

4-(アミノメチル)-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド 塩酸塩

[1151] [化317]



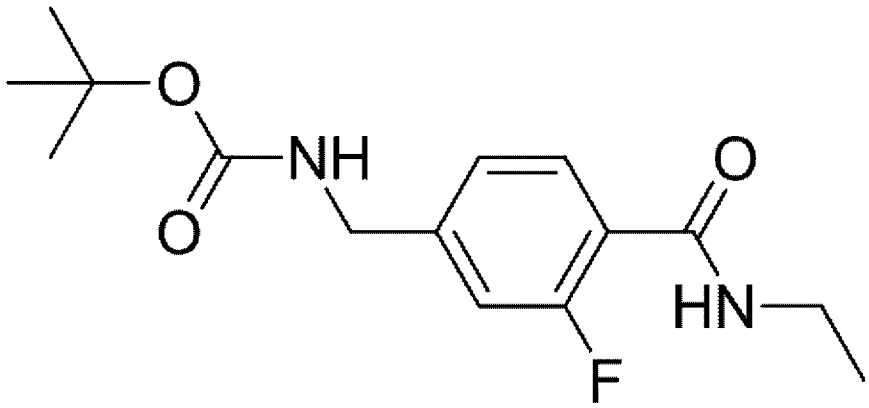
[1152] 参考例302で得たtert-ブチル 3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)ベンジルカルバマート(1.13 g)のエタノール(15 mL)溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液(5 mL)を加え、室温にて2時間撹拌した。沈殿をろ取し、酢酸エチルで洗浄した後に乾燥し、標題化合物(0.643 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.77 (3H, d, J = 4.5 Hz), 4.08 (2H, s), 7.37 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 11.5, 1.3 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.27 (1H, brs), 8.46 (3H, brs).

[1153] 参考例304

tert-ブチル 4-(エチルカルバモイル)-3-フルオロベンジルカルバマート

[1154] [化318]



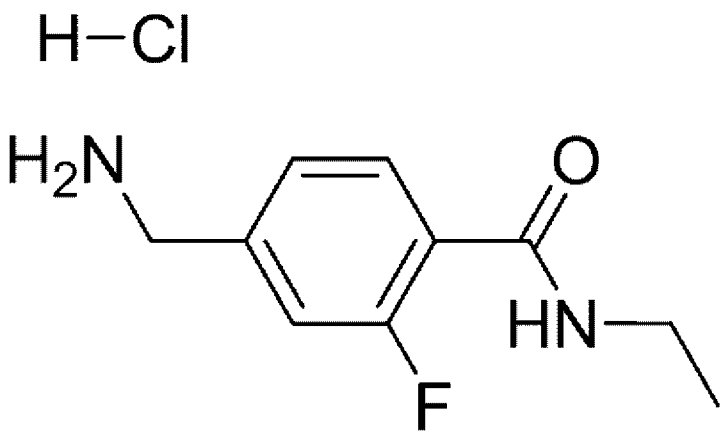
[1155] 4-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロ安息香酸(1.08 g)、2 Mエタンアミン THF溶液(4 mL)、トリエチルアミン(0.809 g)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.811 g)のDMF(6 mL)溶液に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(1.15 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、標題化合物 (1.18 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.24-1.45 (9H, m), 3.20-3.28 (2H, m), 4.15 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.03-7.16 (2H, m), 7.47 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.51-7.59 (1H, m), 8.21 (1H, t, J = 6.1 Hz).

[1156] 参考例305

4-(アミノメチル)-N-エチル-2-フルオロベンズアミド 塩酸塩

[1157] [化319]



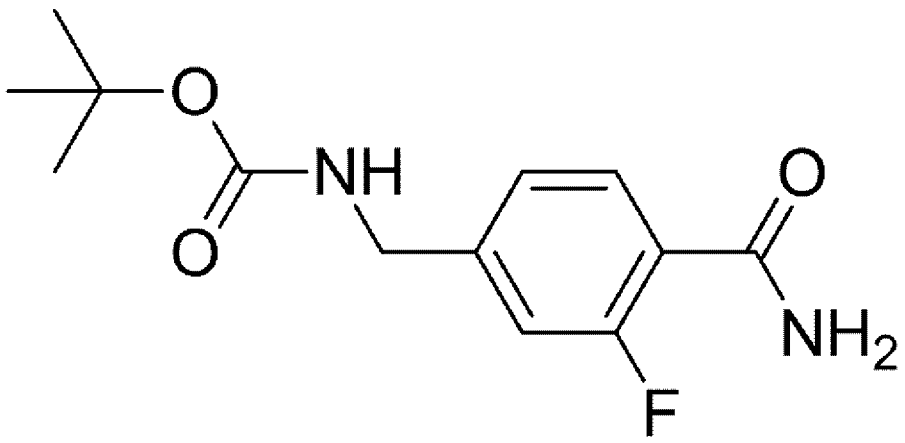
[1158] 参考例304で得たtert-ブチル 4-(エチルカルバモイル)-3-フルオロベンジルカルバマート(1.15 g)のエタノール(15 mL)溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液(5 mL)を加え、室温にて2時間撹拌した。沈殿をろ取し、酢酸エチルで洗浄した後に乾燥し、標題化合物(0.638 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.21-3.30 (2H, m), 4.08 (2H, s), 7.36 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 11.5, 1.3 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.33 (1H, t, J = 4.5 Hz), 8.41 (3H, s).

[1159] 参考例306

tert-ブチル 4-カルバモイル-3-フルオロベンジルカルバマート

[1160] [化320]



[1161] 4-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロ安息香酸(1.84

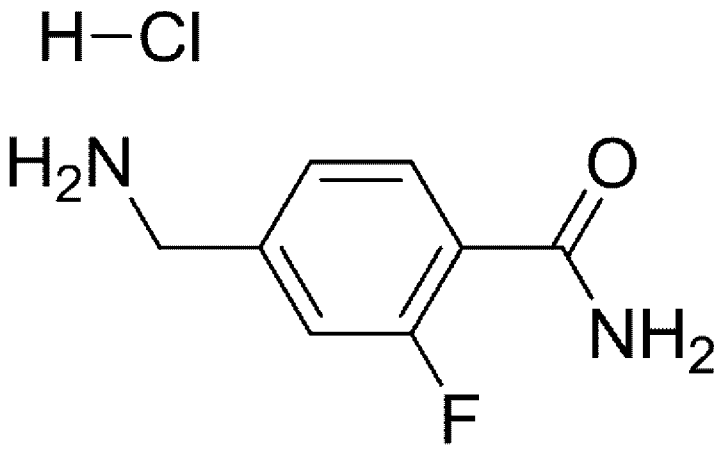
g)のTHF(8 mL)-メタノール(8 mL)溶液に、塩化アンモニウム(1.28 g)、トリエチルアミン(5.46 g)および4-(4,6-ジメトキシ[1,3,5]トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリド 水和物(1.25 g)を加え、室温で一晩撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.592 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22-1.46 (9H, m), 4.15 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.01-7.18 (2H, m), 7.27-7.79 (4H, m).

[1162] 参考例307

4-(アミノメチル)-2-フルオロベンズアミド 塩酸塩

[1163] [化321]



[1164] 参考例306で得たtert-ブチル 4-カルバモイル-3-フルオロベンジルカルバマート(0.592 g)のエタノール(15 mL)溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液(5 mL)を加え、室温にて2時間撹拌した。沈殿をろ取し、酢酸エチルで洗浄した後に乾燥し、標題化合物(0.304 g)を得た。

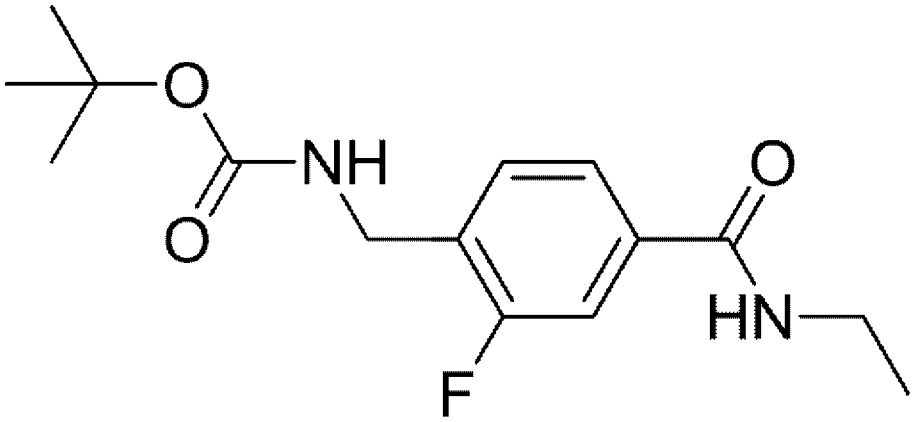
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.09 (2H, q, J = 6.0 Hz), 7.30-7.45 (2H, m), 7.64-7.77 (3H, m), 8.35 (3H, brs).

[1165] 参考例308

tert-ブチル 4-(エチルカルバモイル)-2-フルオロベンジルカルバマート

[1166]

[化322]



[1167] 4-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-3-フルオロ安息香酸(0.208 g)、2 Mエタンアミン THF溶液(0.772 mL)、トリエチルアミン(0.156 g)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.157 g)のDMF(4 mL)溶液に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(0.222 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.169 g)を得た。

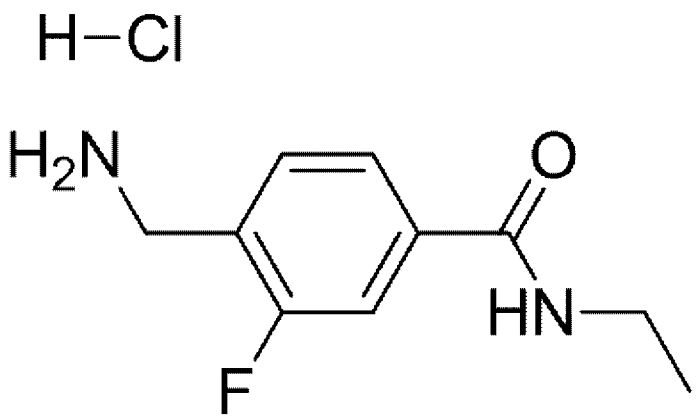
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.28-1.42 (9H, m), 3.19-3.30 (2H, m), 4.19 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.43 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 11.1, 1.5 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.0, 1.0 Hz), 8.48 (1H, t, J = 5.2 Hz).

[1168] 参考例309

4-(アミノメチル)-N-エチル-3-フルオロベンズアミド 塩酸塩

[1169]

[化323]



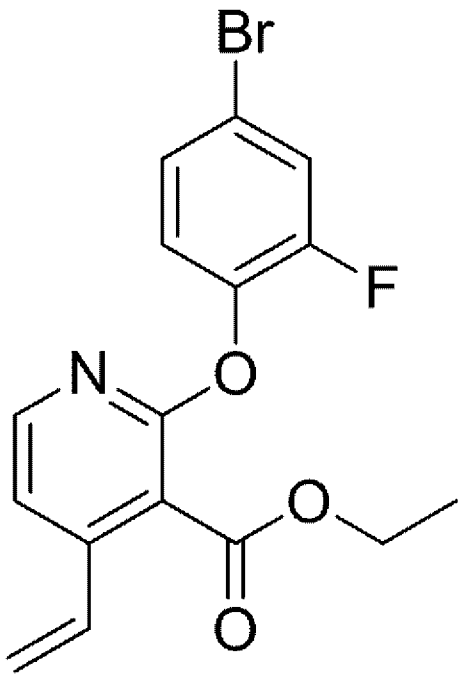
[1170] 参考例308で得たtert-ブチル 4-(エチルカルバモイル)-2-フルオロベンジルカルバマート(0.169 g)の酢酸エチル(2 mL)-エタノール(1 mL)溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液(1 mL)を加え、室温にて30分間撹拌した。沈殿をろ取し、酢酸エチルで洗浄した後に乾燥し、標題化合物(0.127 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.23-3.28 (2H, m), 4.11 (2H, s), 7.56-7.66 (1H, m), 7.66-7.79 (2H, m), 8.02 (3H, brs), 8.58 (1H, t, J = 5.6 Hz).

[1171] 参考例310

エチル 2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1172] [化324]



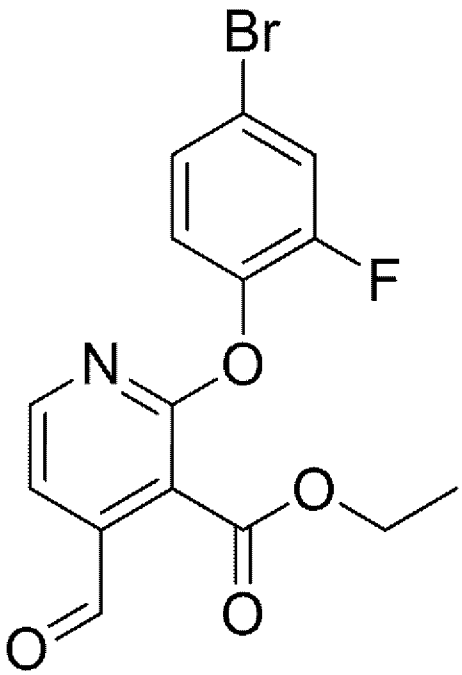
[1173] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.976 g)、4-ブロモ-2-フルオロフェノール(1.91 g)および炭酸カリウム(1.38 g)のDMF(25 mL)溶液を100℃にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.52 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.71 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.20 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 17.4, 11.0 Hz), 7.24-7.36 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 10.2, 2.3 Hz), 8.14 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1174] 参考例311

エチル 2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[1175] [化325]



[1176] 参考例310で得たエチル 2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(1.52 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(4.44 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.528 g)のアセトニトリル(15 mL)-アセトン(15 mL)-水(15 mL

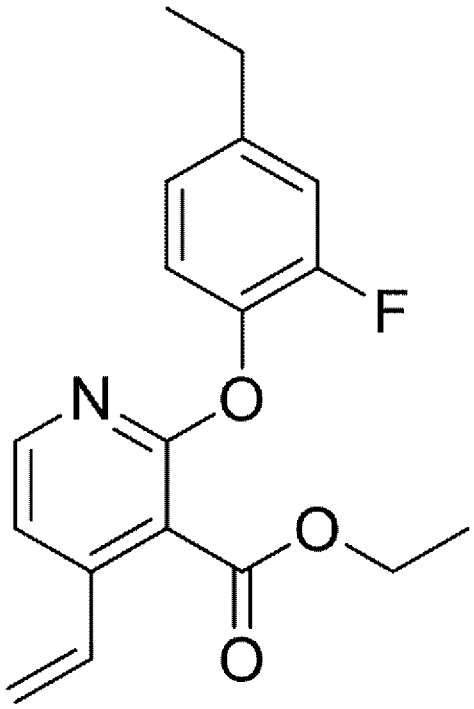
)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(1.52 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.30 - 7.40 (1H, m), 7.46 - 7.51 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 10.2, 2.3 Hz), 8.50 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.11 (1H, s).

[1177] 参考例312

エチル 2-(4-エチル-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1178] [化326]



[1179] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(1.46 g)、4-エチル-2-フルオロフェノール(1.26 g)および炭酸カリウム(1.45 g)のDMF(30 mL)溶液を100℃にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.78 g)を得た。

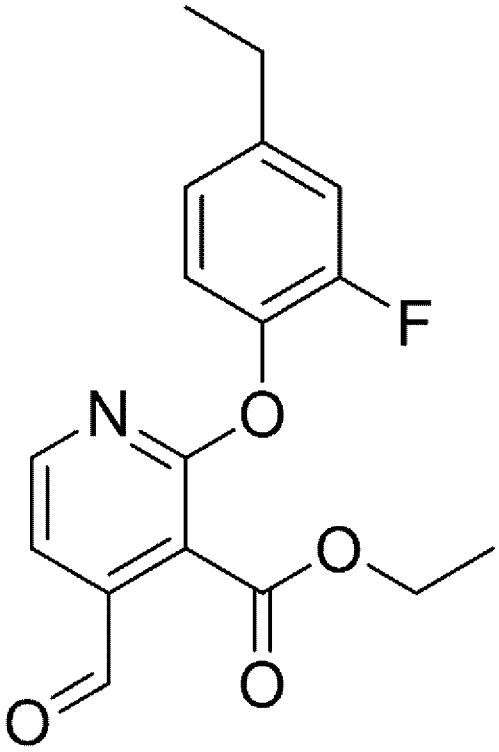
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.26-1.33 (3H,

m), 2.63 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.70 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.19 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 17.5, 11.0 Hz), 7.01-7.13 (1H, m), 7.13-7.25 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1180] 参考例313

エチル 2-(4-エチル-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[1181] [化327]



[1182] 参考例312で得たエチル 2-(4-エチル-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(1.78 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(6.04 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.718 g)のアセトニトリル(20 mL)-アセトン(20 mL)-水(20 mL)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(1.84 g)を得た。

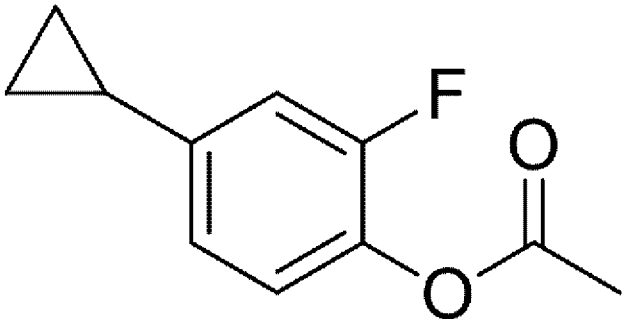
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20 (3H, t, J = 7.9 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.64 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz), 7.19 - 7.22 (1H, m), 7.23 - 7.27 (1H, m), 7

.68 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.10 (1H, s).

[1183] 参考例314

4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル アセタート

[1184] [化328]



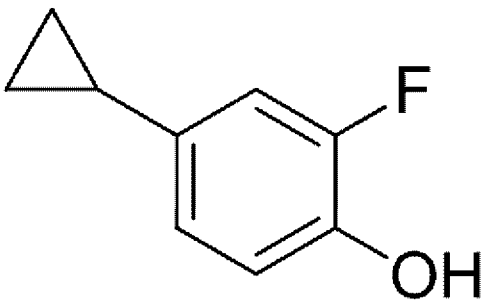
[1185] 4-ブロモ-2-フルオロフェニル アセタート(2.32 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)二パラジウム(0) (0.638 g)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル(0.613 g)、シクロプロピルボロン酸(1.71 g)および炭酸ナトリウム(3.16 g)のトルエン(50 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、100℃にて2日間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸で中和した後に不溶物をろ去し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.402 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.64-0.74 (2H, m), 0.91-1.01 (2H, m), 1.88-1.99 (1H, m), 2.29 (3H, s), 6.92-6.99 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 11.9, 2.1 Hz), 7.08-7.16 (1H, m).

[1186] 参考例315

4-シクロプロピル-2-フルオロフェノール

[1187] [化329]



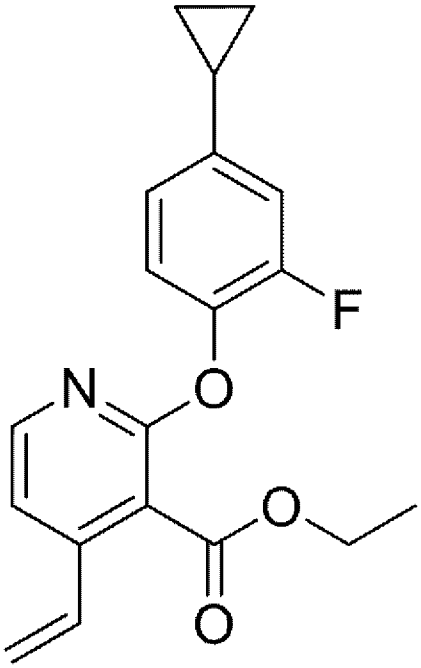
[1188] 参考例314で得た4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル アセタート(0.402 g)および炭酸カリウム(1.43 g)のメタノール(15 mL)溶液を室温にて1時間撹拌した。溶媒を留去した後、1規定塩酸で中和し、酢酸エチルで二度抽出した。合わせた有機層を、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.293 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.51-0.59 (2H, m), 0.80-0.89 (2H, m), 1.74-1.87 (1H, m), 6.67-6.75 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 9.46 (1H, s).

[1189] 参考例316

エチル 2-(4-シクロプロピル-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1190] [化330]



[1191] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(0.565 g)、参考例315で得た4-シクロプロピル-2-フルオロフェノール(0.293 g)および炭酸カリウム(0.373 g)のDMF(10 mL)溶液を100℃にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.578 g)を得た

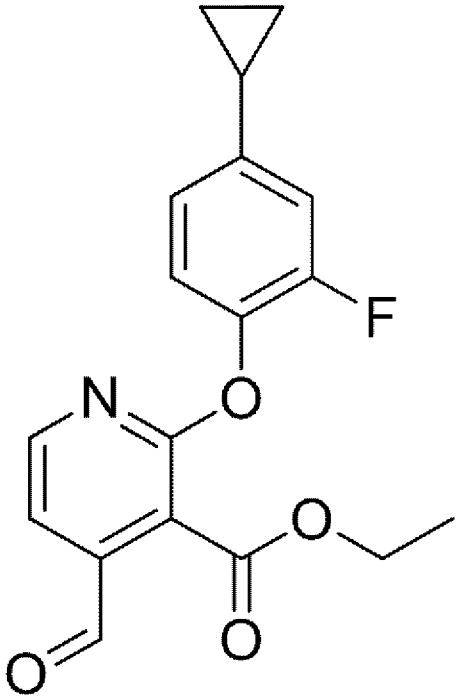
。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.66-0.75 (2H, m), 0.92-1.02 (2H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.89-2.01 (1H, m), 4.38 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.69 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.19 (1H, d, J = 17.3 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 17.3, 10.9 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 12.2, 2.1 Hz), 7.14 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.11 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1192] 参考例317

エチル 2-(4-シクロプロピル-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[1193] [化331]



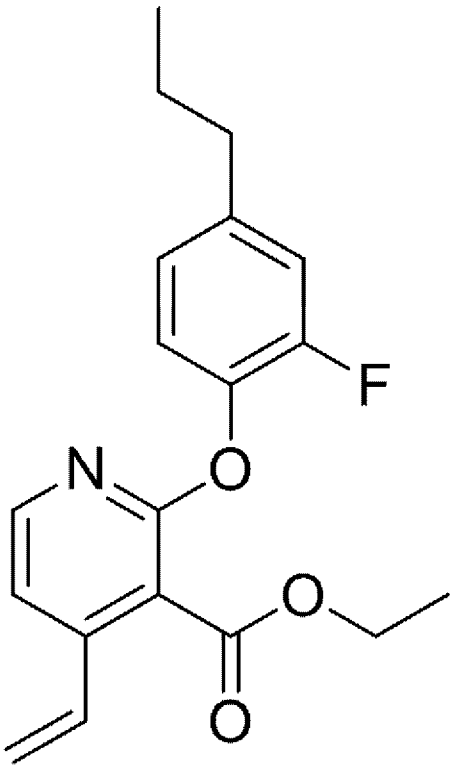
[1194] 参考例316で得たエチル 2-(4-シクロプロピル-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.578 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.89 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.224 g)のアセトニトリル(8 mL)-アセトン(8 mL)-水(8 mL)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.573 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.68-0.75 (2H, m), 0.94-1.02 (2H, m), 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.89-2.03 (1H, m), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 12.2, 2.1 Hz), 7.18 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.48 (1H, d, J = 4.9 Hz), 10.09 (1H, s).

[1195] 参考例318

エチル 2-(2-フルオロ-4-プロピルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1196] [化332]



[1197] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(1.00 g)、2-フルオロ-4-プロピルフェノール(1.03 g)および炭酸カリウム(0.991 g)のDMF(25 mL)溶液を100℃にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.41 g)を得た。

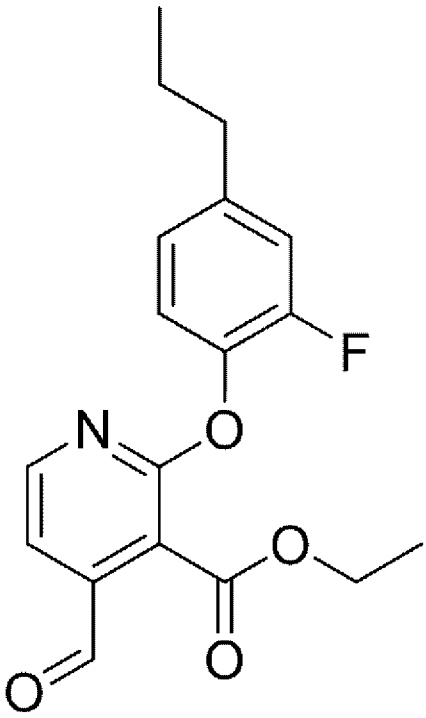
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.61 (2H, sxt, J = 7.4 Hz), 2.53-2.64 (2H, m), 4.32-4.46 (

2H, m), 5.70 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.19 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 17.4, 11.1 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz), 7.11-7.24 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 5.5 Hz).

[1198] 参考例319

エチル 2-(2-フルオロ-4-プロピルフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[1199] [化333]



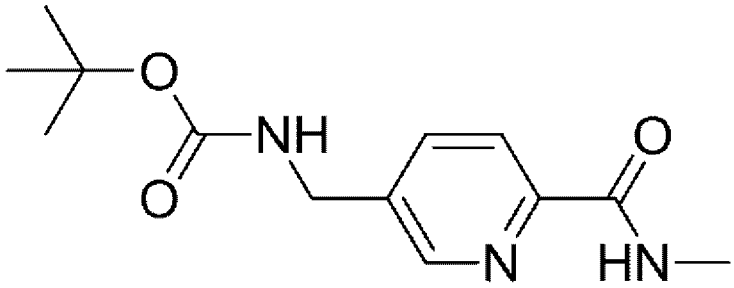
[1200] 参考例318で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-プロピルフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(1.41 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(4.58 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.544 g)のアセトニトリル(15 mL)-アセトン(15 mL)-水(15 mL)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(1.49 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.61 (2H, sxt, J = 7.4 Hz), 2.53 - 2.65 (2H, m), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz), 7.16 - 7.27 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.49 (1H, d, J = 4.9 Hz), 10.10 (1H, s).

[1201] 参考例320

tert-ブチル ((6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メチル)カルバマート

[1202] [化334]



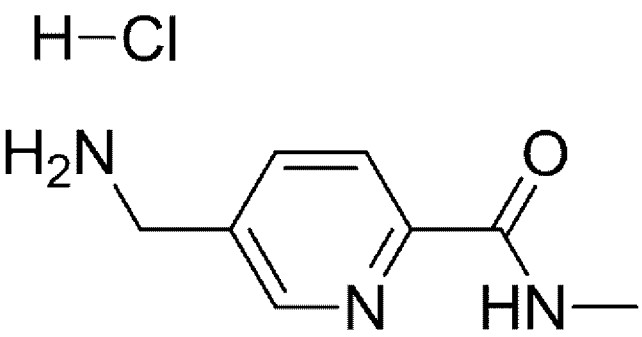
[1203] 5-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピコリン酸(1.16 g)、メタンアミン 塩酸塩(0.621 g)、トリエチルアミン(1.86 g)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.932 g)のDMF(25 mL)溶液に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(1.32 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を留去し、水で希釈し、炭酸カリウムで飽和させた後に、酢酸エチルで三度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(1.14 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.28-1.44 (9H, m), 2.81 (3H, d, J = 4.9 Hz), 4.22 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.50 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.72 (1H, q, J = 4.7 Hz).

[1204] 参考例321

5-(アミノメチル)-N-メチルピコリンアミド 塩酸塩

[1205] [化335]



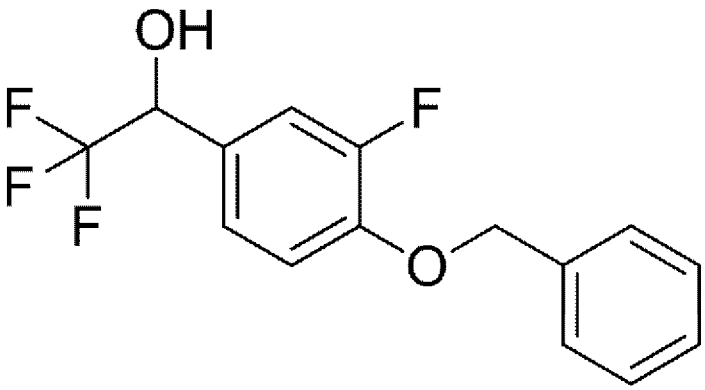
[1206] 参考例320で得たtert-ブチル ((6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メチル)カルバマート(1.14 g)の酢酸エチル(20 mL)-メタノール(10 mL)溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液(5 mL)を加え、室温にて2時間撹拌した。沈殿をろ取し、酢酸エチルで洗浄した後に乾燥し、標題化合物(0.726 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.82 (3H, d, J = 4.9 Hz), 4.16 (2H, q, J = 5.9 Hz), 8.02-8.14 (2H, m), 8.49 (3H, brs), 8.74 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.80 (1H, q, J = 4.5 Hz).

[1207] 参考例322

1-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノール

[1208] [化336]



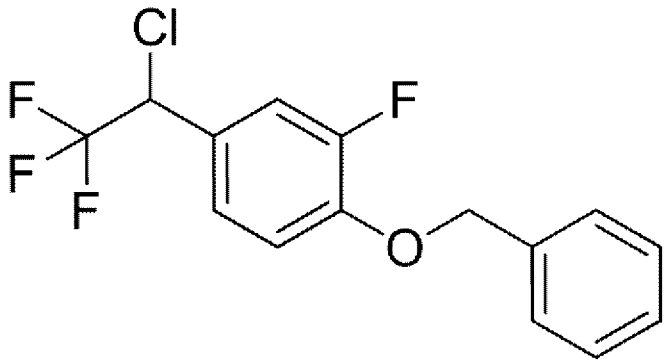
[1209] 4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロベンズアルデヒド(4.56 g)と(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(3.10 g)のTHF(100 mL)溶液に1 Mテトラブチルアンモニウム フルオリドTHF溶液(3.96 mL)を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(4.61 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.05-5.18 (1H, m), 5.20 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.18-7.53 (8H, m).

[1210] 参考例323

1-(ベンジルオキシ)-4-(1-クロロ-2,2,2-トリフルオロエチル)-2-フルオロベンゼン

[1211] [化337]



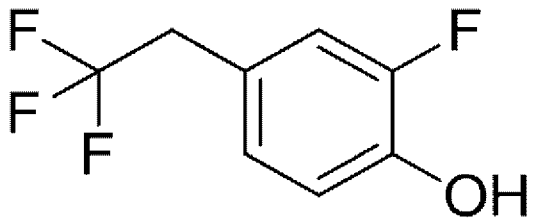
[1212] 参考例322で得た1-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノール(4.61 g)と塩化チオニル(13.0 g)の混合物を70℃にて3時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(5.04 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.23 (2H, s), 6.17 (1H, q, J = 7.4 Hz), 7.31-7.51 (8H, m).

[1213] 参考例324

2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェノール

[1214] [化338]



[1215] 水素化リチウムアルミニウム(0.60 g)のTHF(75 mL)溶液に参考例323で得た1-(ベンジルオキシ)-4-(1-クロロ-2,2,2-トリフルオロエチル)-2-フルオロベンゼン(5.04 g)のTHF(15 mL)溶液を0℃にて加え、反応液を50℃で一晩撹拌した。氷冷下で反応液に水(0.6 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.6 mL)および水(1.8 mL)を順に加え、室温で2時間撹拌し、不溶物をろ去した後に濃縮した。得られた残渣および10%パラジウム炭素(1.0 g)の酢酸(50 mL)溶液を水素雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。不溶物をろ去した後に濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、

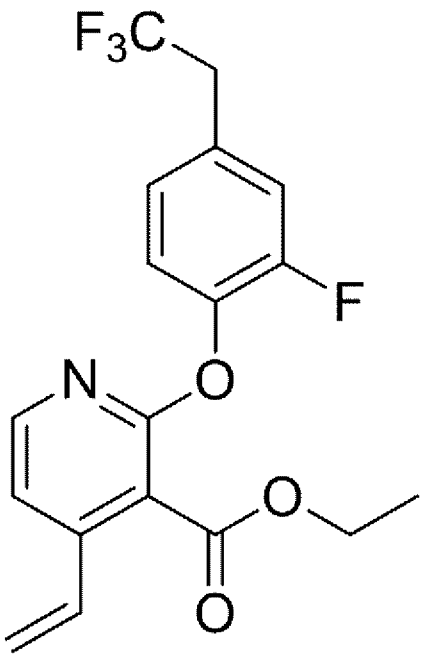
標題化合物(0.88 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.52 (2H, q, J = 11.5 Hz), 6.88 - 7.02 (2H, m), 7.07 - 7.20 (1H, m), 9.92 (1H, s).

[1216] 参考例325

エチル 2-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート

[1217] [化339]



[1218] 参考例118で得たエチル 2-フルオロ-4-ビニルニコチナート(1.59 g)、参考例324で得た2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェノール(0.88 g)および炭酸カリウム(0.94 g)のDMF(25 mL)溶液を100℃にて4時間撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.89 g)を得た。

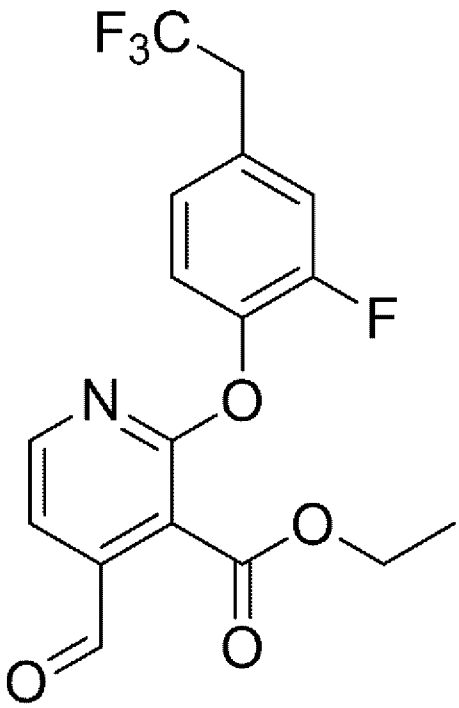
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.72 (2H, q, J = 11.5 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.71 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.20 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 17.5, 11.0 Hz), 7.19-7.29 (1H, m), 7.29-7.44 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.15 (1H, d, J =

5.5 Hz).

[1219] 参考例326

エチル 2-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート

[1220] [化340]



[1221] 参考例325で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.88 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(2.55 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.30 g)のアセトニトリル(8 mL)-アセトン(8 mL)-水(8 mL)溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.87 g)を得た。

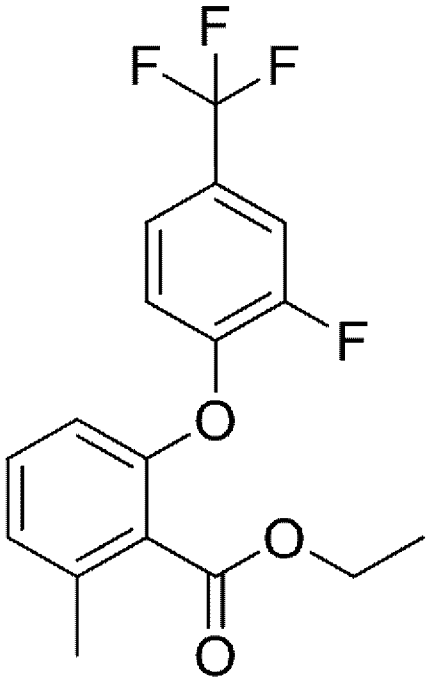
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.73 (2H, q, J = 11.5 Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.22 - 7.32 (1H, m), 7.33 - 7.48 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.50 (1H, d, J = 4.9 Hz), 10.11 (1H, s).

[1222] 参考例327

エチル 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-6-メチルベンゾ

アート

[1223] [化341]



[1224] エチル 2-ヒドロキシ-6-メチルベンゾアート(1.80 g)と炭酸カリウム(2.07 g)のDMF(50 mL)溶液に1,2-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(2.37 g)を加え、100℃にて3日間撹拌した。溶媒を留去した後に、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(2.45 g)を得た。

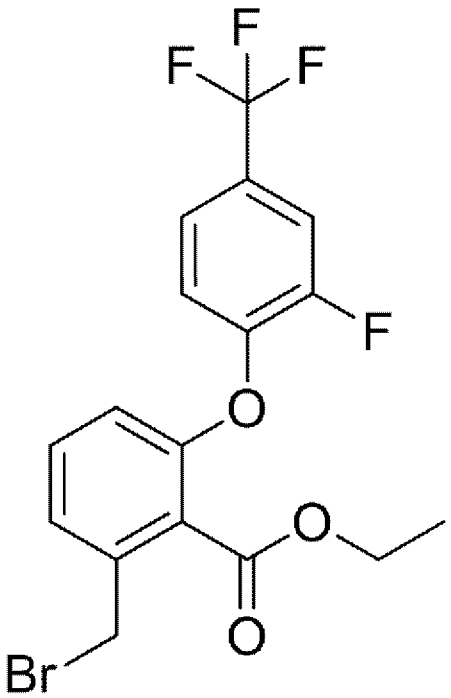
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.10 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.33 (3H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.00-7.09 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.40-7.49 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 11.1, 2.1 Hz).

[1225] 参考例328

エチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンゾアート

[1226]

[化342]



[1227] 参考例327で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-6-メチルベンゾアート(2.45 g)とNBS(1.40 g)の(トリフルオロメチル)ベンゼン(30 mL)溶液にAIBN(0.12 g)を加え、100℃にて2時間撹拌した。さらにNBS(1.40 g)およびAIBN(0.12 g)を加え、1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(2.54 g)を得た。

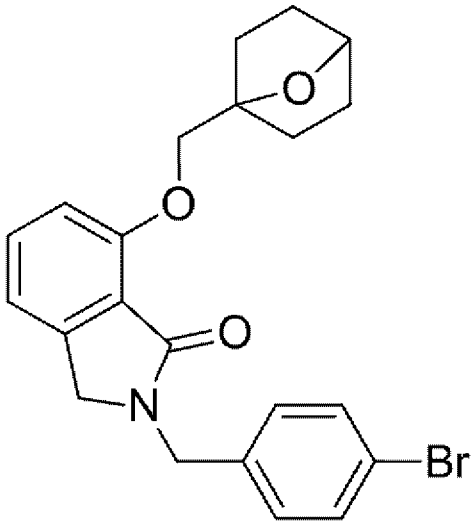
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.24 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.76 (2H, s), 7.06-7.13 (1H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.56 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 10.9, 2.4 Hz).

[1228] 参考例329

7-((7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタ-1-イル)メトキシ)-2-(4-ブロモベンジル)イソインドリン-1-オン

[1229]

[化343]



[1230] 参考例3で得た2-(4-ブロモベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.20 g)、文献(WO2007/091703)を参考に調製した(1-(ヨードメチル)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン(0.22 g)および炭酸カリウム(0.17 g)のDMF(5 mL)溶液を70℃にて終夜撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、標題化合物(0.073 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 318.0, 320.0

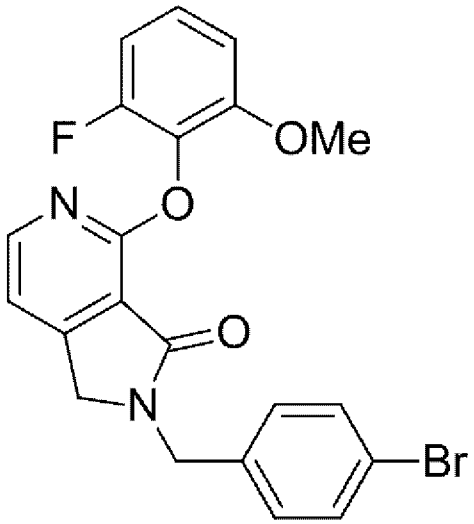
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49-1.85 (8H, m), 4.29 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.50 (1H, t, J = 4.5 Hz), 4.62 (2H, s), 7.08 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.45-7.56 (3H, m).

[1231] 参考例330

2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-フルオロ-6-メトキシフェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

[1232]

[化344]



[1233] 参考例206で得たエチル 2-(2-フルオロ-6-メトキシフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.31 g)のアセトン-アセトニトリル-水(1：1：1、12 mL)溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム(1.05 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.12 g)を加え、室温にて終夜撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をTHF(15 mL)に溶解し、(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.18 g)および無水硫酸マグネシウム(1.18 g)を加え、1時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸(15 mL)に溶解し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.41 g)を加え、一時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を分取、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルを用いて固化させ標題化合物(0.21 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 443.1

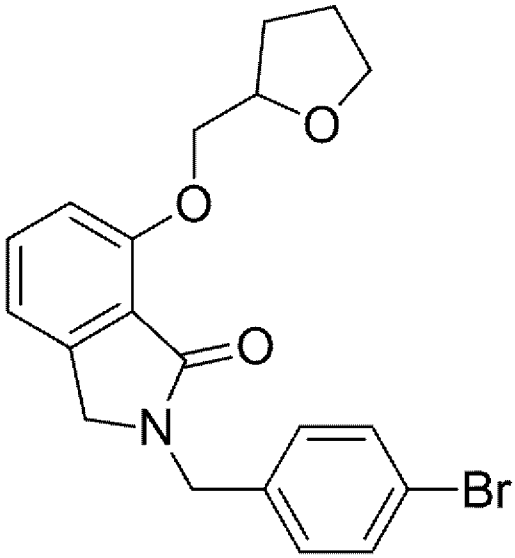
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.76-3.81 (3H, m), 4.28 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.77-6.86 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.12-7.25 (3H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1234] 参考例331

2-(4-ブロモベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン

[1235]

[化345]



[1236] 参考例205で得たメチル 2-ホルミル-6-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ベンゾアート(0.94 g)、(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.73 g)および無水硫酸マグネシウム(0.86 g)のTHF(20 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸(20 mL)に溶解し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.62 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.72 g)を得た。

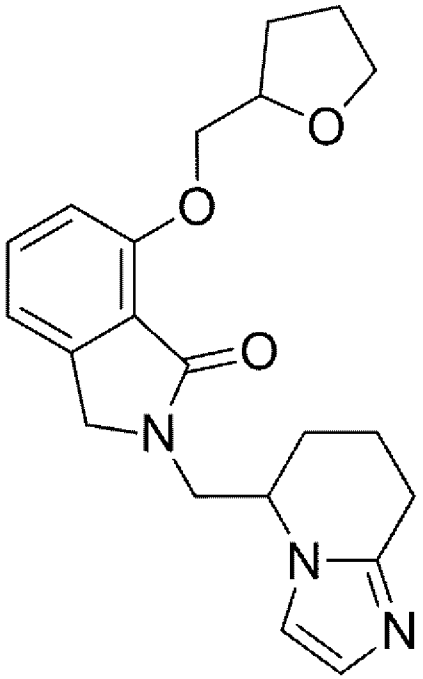
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.91-2.22 (4H, m), 3.78-3.90 (1H, m), 3.93-4.07 (1H, m), 4.08-4.24 (4H, m), 4.32-4.45 (1H, m), 4.65-4.74 (2H, m), 6.86-6.98 (2H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.37-7.50 (3H, m).

[1237] 参考例332

7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)メチル)イソインドリン-1-オン

[1238]

[化346]



[1239] 参考例205で得たメチル 2-ホルミル-6-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ベンゾアート(0.10 g)と参考例85で得た(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)メタンアミン(0.057 g)の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.16 g)を加え、窒素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.058 g)を得た。

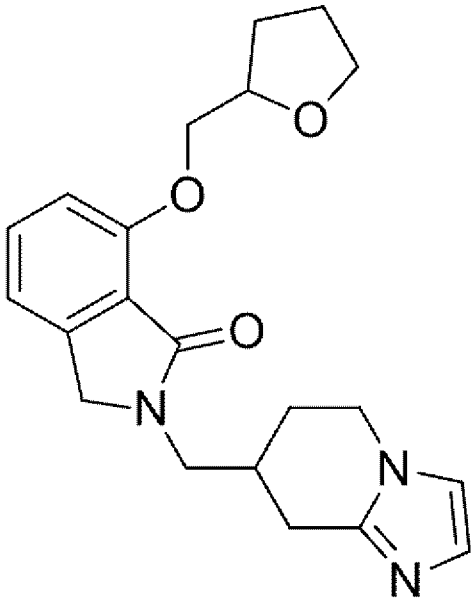
MS: $[M+H]^+$ 368.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.67-1.87 (4H, m), 1.90-2.02 (4H, m), 2.62-2.77 (2H, m), 3.60-3.89 (4H, m), 4.03-4.08 (2H, m), 4.13-4.24 (2H, m), 4.32-4.48 (2H, m), 6.84 (1H, d, J = 1.3 Hz), 6.98-7.14 (3H, m), 7.49 (1H, t, J = 7.9 Hz).

[1240] 参考例333

7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)メチル)イソインドリン-1-オン

[1241] [化347]



[1242] 参考例205で得たメチル 2-ホルミル-6-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ベンゾアート(0.10 g)と参考例88で得た(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)メタンアミン(0.057 g) の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.16 g)を加え、窒素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.011 g)を得た。

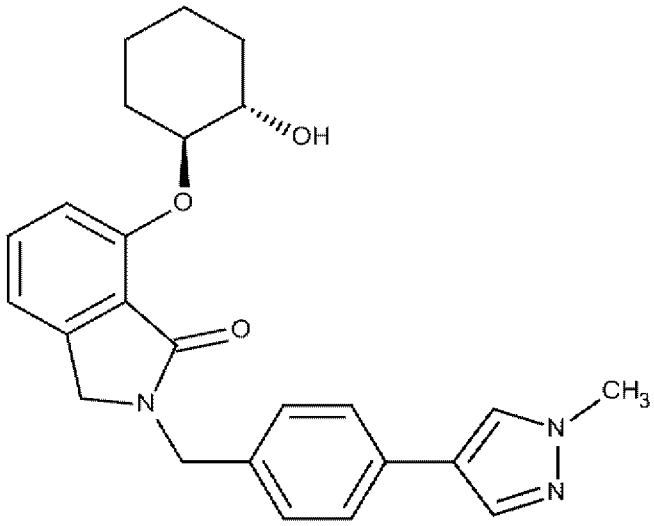
MS: $[M+H]^+$ 368.2

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.72-1.83 (1H, m), 1.93-2.01 (2H, m), 2.04-2.17 (3H, m), 2.33-2.46 (1H, m), 2.52-2.66 (1H, m), 3.06 (1H, dd, J = 16.4, 3.8 Hz), 3.31-3.49(1H, m), 3.74-3.90 (3H, m), 3.93-4.05 (1H, m), 4.08-4.22 (3H, m), 4.25-4.49 (3H, m),6.78 (1H, d, J = 1.1 Hz), 6.88-7.04 (3H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz).

[1243] 実施例1

7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1244] [化348]



[1245] 参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.20 g)のエタノール(4 mL)溶液に7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.62 g)、ピリジン(0.64 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃で5時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)および再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.19 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 418.3

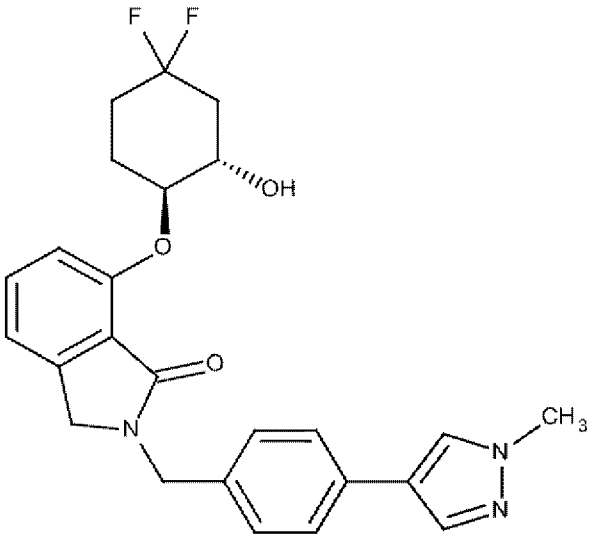
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23-1.36 (3H, m), 1.42-1.54 (1H, m), 1.57-1.73 (2H, m), 1.91 (1H, brs), 2.04-2.13 (1H, m), 3.58-3.66 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.00-4.09 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.64 (2H, s), 5.19 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.09-7.14 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.45-7.50 (1H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.83 (1H, s), 8.11 (1H, s).

[1246] 実施例2

7-((trans-4,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1247]

[化349]



[1248] 参考例36で得た3,3-ジフルオロ-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.49 g)のエタノール(5 mL)溶液に参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.12 g)、ピリジン(0.29 g)を加え、16時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.078 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 454.3

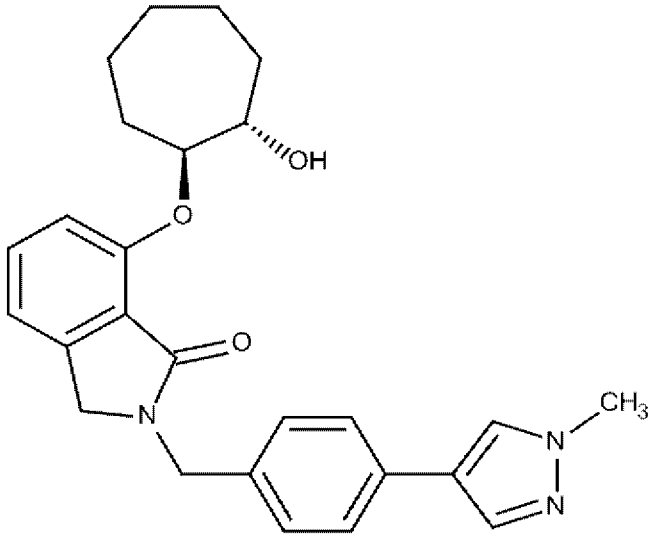
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.75-2.03 (3H, m), 2.18-32 (2H, m), 2.57-2.69 (1H, m), 3.90-4.00 (4H, m), 4.09-4.18 (1H, m), 4.26 (2H, d, J = 2.4 Hz), 4.66 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.85 (1H, d, J = 15.2 Hz), 5.93 (1H, brs), 7.04 (1H, dd, J = 8.0, 0.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.6, 0.8 Hz), 7.27-7.33 (2H, m), 7.40-7.49 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 0.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 0.8 Hz).

[1249] 実施例3

7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘプチル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1250]

[化350]



[1251] 参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.10 g)のエタノール(5 mL)溶液に8-オキサビシクロ[5.1.0]オクタン(0.35 g)、ピリジン(0.38 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃で3日間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.051 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 432.2

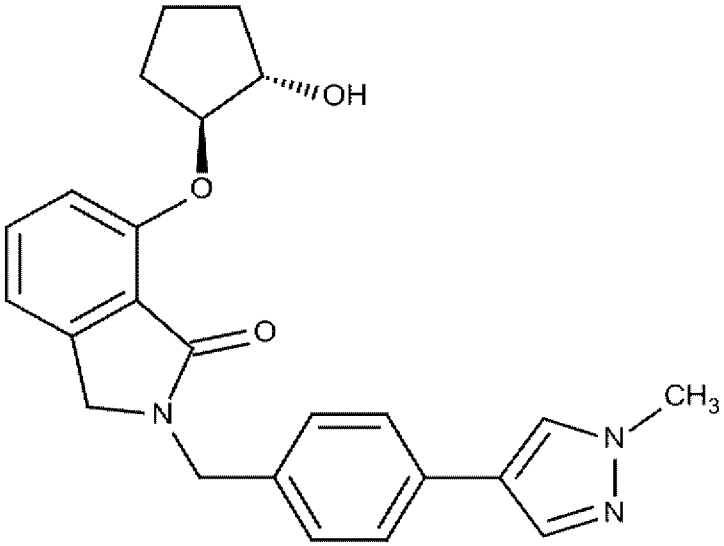
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.37-1.62 (6H, m), 1.69-1.94 (4H, m), 3.71-3.93 (4H, m), 4.08-4.42 (3H, m), 4.64 (2H, s), 5.05 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.90-7.16 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.40-7.59 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.10 (1H, s).

[1252] 実施例4

7-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1253]

[化351]



[1254] 参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.05 g)のエタノール(3 mL)溶液に6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン(0.13 g)、ピリジン(0.16 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃で5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)および再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.03 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 404.3

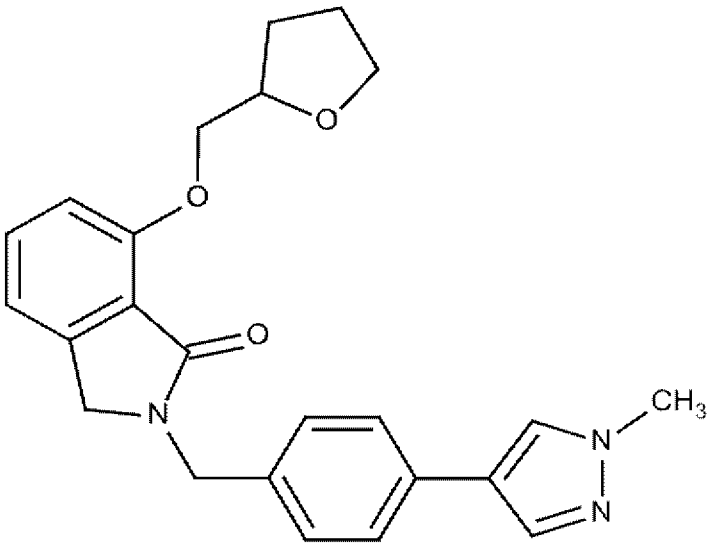
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.56 (1H, brs), 1.73 (3H, brs), 1.94 (1H, brs), 2.11 (1H, brs), 3.85 (3H, s), 4.09 (1H, brs), 4.27 (2H, brs), 4.61 (3H, brs), 4.97 (1H, brs), 7.00-7.11 (2H, m), 7.24 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.44-7.59 (3H, m), 7.82 (1H, s), 8.10 (1H, s).

[1255] 実施例5

2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン

[1256]

[化352]



[1257] 参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.10 g)、(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノール(0.064 g)およびトリフェニルホスフィン(0.16 g)のTHF(4 mL)溶液を60℃にて20分撹拌後、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート(40%トルエン溶液)(0.33 mL)を加え、窒素雰囲気下、同温にて3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、ジイソプロピルエーテルを加えて固化し、標題化合物(0.095 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 404.3

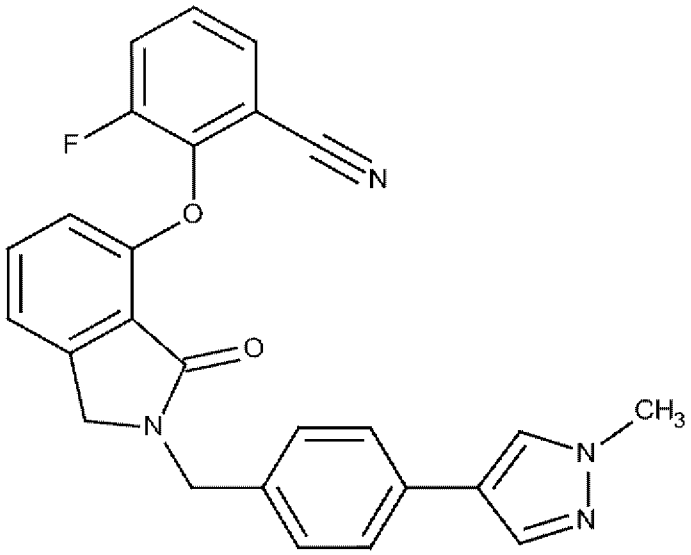
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.61-1.91 (2H, m), 1.94-2.13 (2H, m), 3.61-3.75 (1H, m), 3.78-3.93 (4H, m), 4.00-4.13 (2H, m), 4.13-4.23 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.92-7.13 (2H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.39-7.59 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.10 (1H, s).

[1258] 実施例6

3-フルオロ-2-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1259]

[化353]



[1260] 参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.050 g)のDMF(2 mL)溶液にtert-ブトキシカリウム(0.018 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間撹拌した。反応溶液に2,3-ジフルオロベンゾニトリル(0.024 g)を加え、50℃にて6時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、ヘキサン-酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.035 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 439.2

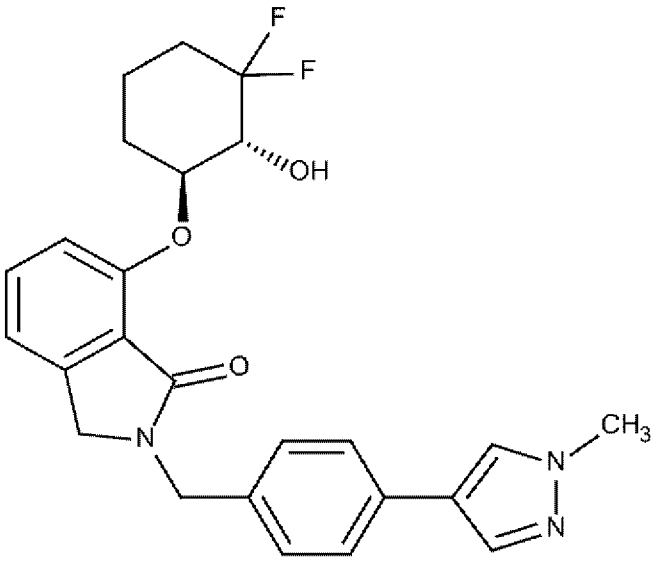
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.46-7.58 (4H, m), 7.77-7.86 (3H, m), 8.12 (1H, s).

[1261] 実施例7

7-((trans-3,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1262]

[化354]



[1263] 7-オキサ-ビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-オン(2.0 g)のジクロロメタン(10 mL)溶液を0℃に冷却した後、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(6.32 g)を滴下した。反応溶液を室温まで昇温し、そのまま16時間撹拌した。反応溶液に水を0℃にて加えた後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ジクロロメタン溶液を得た。参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.20 g)のエタノール(8 mL)懸濁溶液に先ほど調製したジクロロメタン溶液の80%量およびピリジン(1.36 g)を加え、16時間還流した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル-酢酸エチル)およびHPLC(C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系))にて精製し、標題化合物(0.10 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 454.3

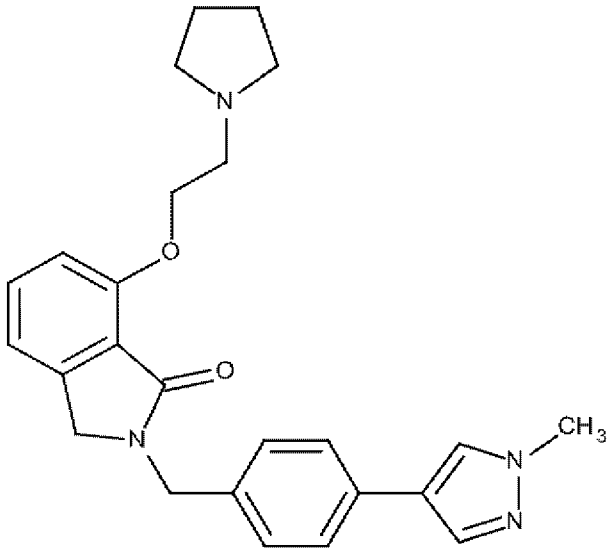
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45-1.55 (1H, m), 1.69-1.85 (3H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.95-4.20 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.66 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.84 (1H, d, J = 14.8 Hz), 6.43 (1H, brs), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38-7.49 (3H, m), 7.60 (1H, s), 7.74 (1H, s).

[1264] 実施例8

2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(2-(ピロリジン-1-イル

)エトキシ)イソインドリン-1-オン

[1265] [化355]



[1266] 参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.20 g)のDMF(5 mL)溶液に1-(2-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩(0.21 g)および炭酸カリウム(0.35 g)を加え、70℃にて4時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.091 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 417.3

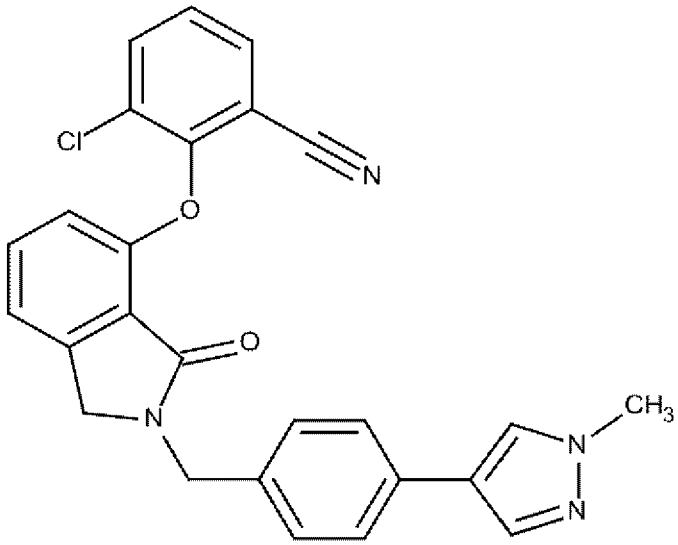
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.61-1.74 (4H, m), 2.54-2.63 (4H, m), 2.83 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.85 (3H, s), 4.19 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.27 (2H, s), 4.62 (2H, s), 6.93-7.13 (2H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.40-7.58 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.09 (1H, s).

[1267] 実施例9

3-クロロ-2-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1268]

[化356]



[1269] 参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.10 g)のDMF(5 mL)溶液に3-クロロ-2-フルオロベンゾニトリル(0.20 g)および炭酸カリウム(0.17 g)を加え、90℃にて5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.10 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 455.1

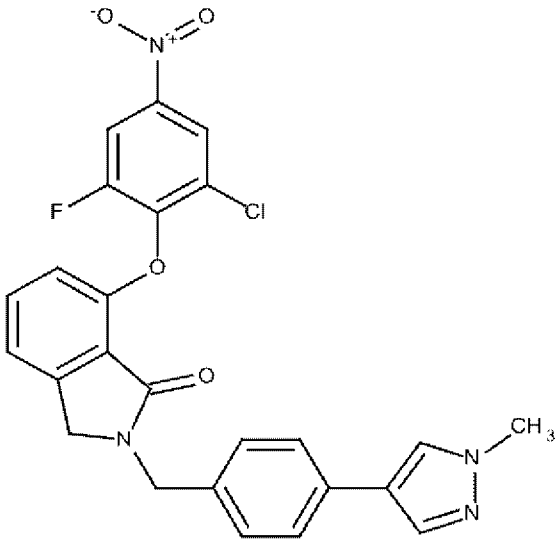
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.20-7.37 (3H, m), 7.41-7.63 (4H, m), 7.84 (1H, s), 7.95-8.08 (2H, m), 8.12 (1H, s).

[1270] 実施例10

7-(2-クロロ-6-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1271]

[化357]



[1272] 参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.10 g)のDMF(3 mL)溶液に1-クロロ-2,3-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン(0.18 g)および炭酸カリウム(0.13 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、ジイソプロピルエーテルで固化し、標題化合物(0.11 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 493.2

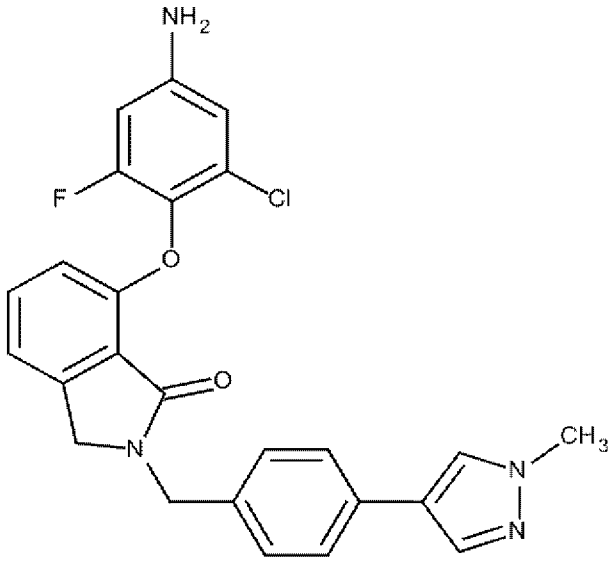
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.17-7.39 (3H, m), 7.44-7.60 (3H, m), 7.83 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.11 (1H, s), 8.32-8.54 (2H, m).

[1273] 実施例11

7-(4-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1274]

[化358]



[1275] 実施例10で得た7-(2-クロロ-6-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.10 g)、塩化鉄(III)6水和物(0.001 g)および活性炭(0.01 g)のTHF(4 mL)-メタノール(2 mL)溶液を窒素雰囲気下、60℃にて10分間撹拌した。反応溶液にヒドラジン1水和物(0.10 g)を加え、70℃にて一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.04 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 463.2

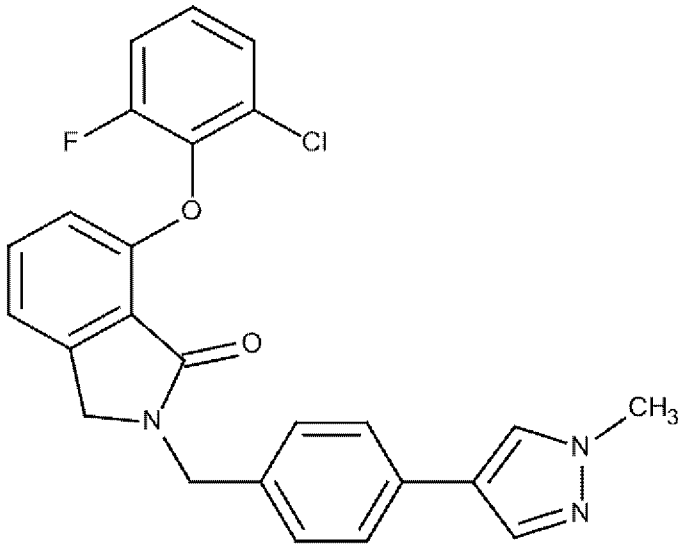
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.67 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.41-6.65 (3H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.2, 7.5 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.11 (1H, s).

[1276] 実施例12

7-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1277]

[化359]



[1278] 実施例11で得た7-(4-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.03 g)のTHF(2 mL)溶液に亜硝酸イソペンチル(0.017 g)を加え、アルゴン雰囲気下、70℃にて一晩撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.017 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 448.2

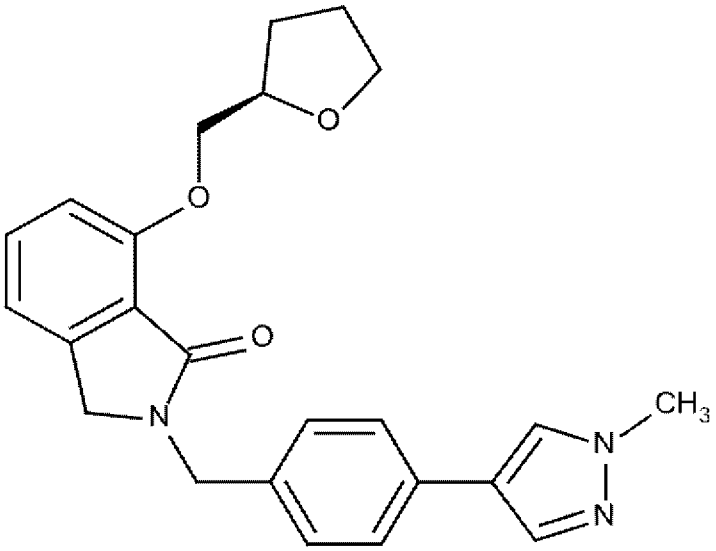
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.40 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.19-7.35 (3H, m), 7.36-7.63 (6H, m), 7.83 (1H, s), 8.12 (1H, s).

[1279] 実施例13

2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((2R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン

[1280]

[化360]



[1281] 参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.10 g)、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノール(0.064 g)およびトリブチルホスフィン(0.13 g)のTHF(4 mL)溶液を60℃にジアゼン-1,2-ジイルビス(ピペリジン-1-イルメタノン) (0.16 g)を加え、窒素雰囲気下、70℃にて1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、HPLC(L-column2 ODS、移動相：水/アセトニトリル (0.1% NH4HCO3含有系))にて精製し、標題化合物(0.035 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 404.2

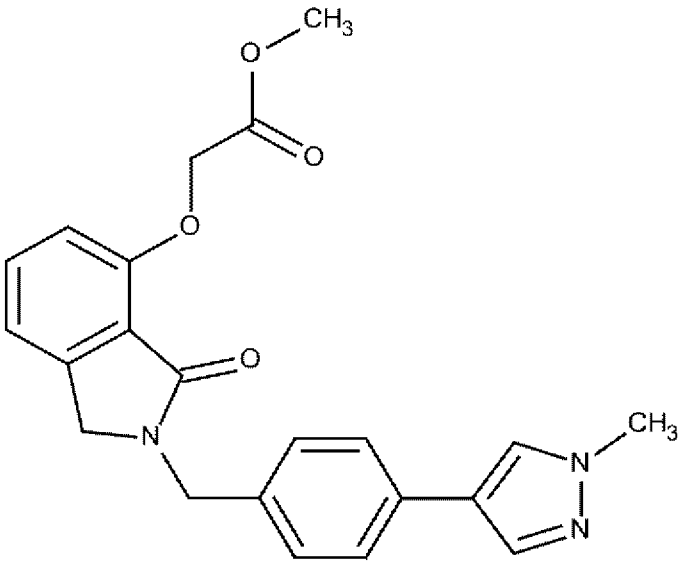
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.73-1.91 (2H, m), 1.92-2.13 (2H, m), 3.62-3.74 (1H, m), 3.79-3.92 (4H, m), 3.99-4.14 (2H, m), 4.15-4.31 (3H, m), 4.63 (2H, s), 6.97-7.11 (2H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.42-7.58 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.10 (1H, s).

[1282] 実施例14

メチル ((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)アセタート

[1283]

[化361]



[1284] 参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.30 g)のDMF(5 mL)溶液にメチル 2-ブロモアセタート(0.29 g)および炭酸カリウム(0.26 g)を加え、70℃にて5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.16 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 392.1

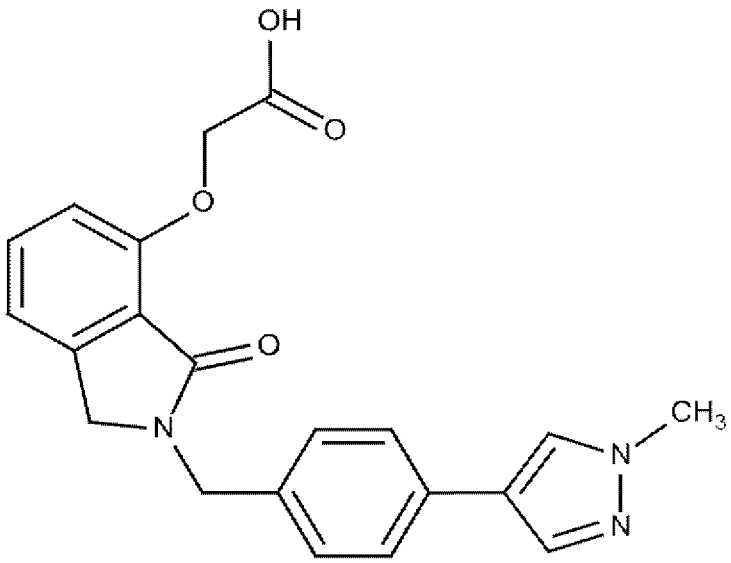
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.70 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.40-7.61 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.09 (1H, s).

[1285] 実施例15

((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)酢酸

[1286]

[化362]



[1287] 実施例14で得たメチル ((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)アセタート(0.15 g)のメタノール(3 mL)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(3 mL)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応液を1規定塩酸にて中和し、生じた沈殿をろ取し、乾燥し、標題化合物(0.14 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 378.2

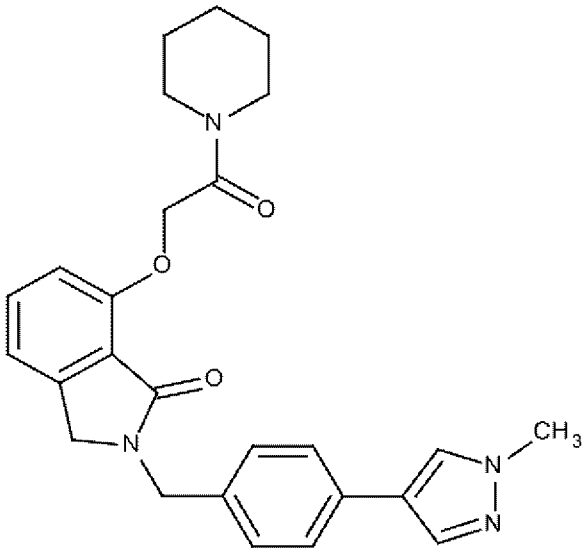
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.39-7.60 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.09 (1H, s).(COOH proton was not observed)

[1288] 実施例16

2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)イソインドリン-1-オン

[1289]

[化363]



[1290] 実施例15で得た((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)酢酸(0.14 g)のDMF(3 mL)溶液にピペリジン(37 mg)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロホスファート(0.27 g)およびトリエチルアミン(0.1 mL)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.13 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 445.3

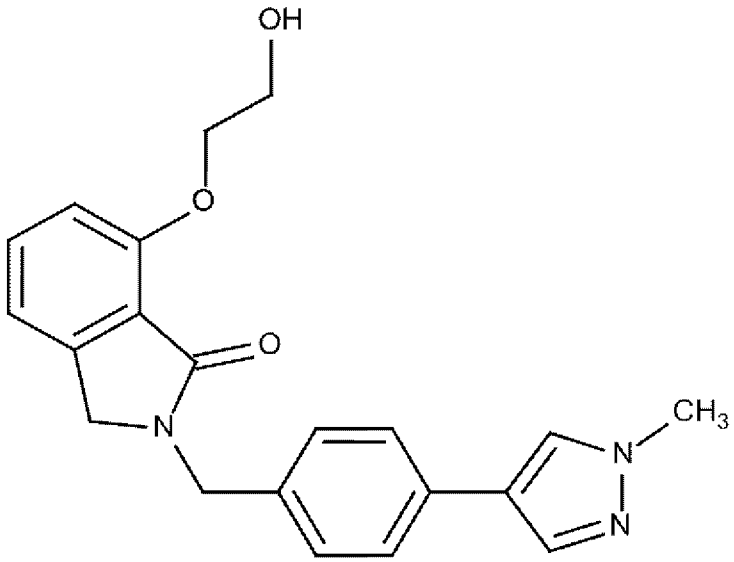
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.43 (2H, brs), 1.57 (4H, brs), 3.44 (4H, brs), 3.85 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.40-7.59 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.09 (1H, s).

[1291] 実施例17

7-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1292]

[化364]



[1293] 参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.60 g)のDMF(5 mL)溶液に2-ブロモエタノール(2.35 g)および炭酸カリウム(1.56 g)を加え、70℃にて6時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.32 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 364.2

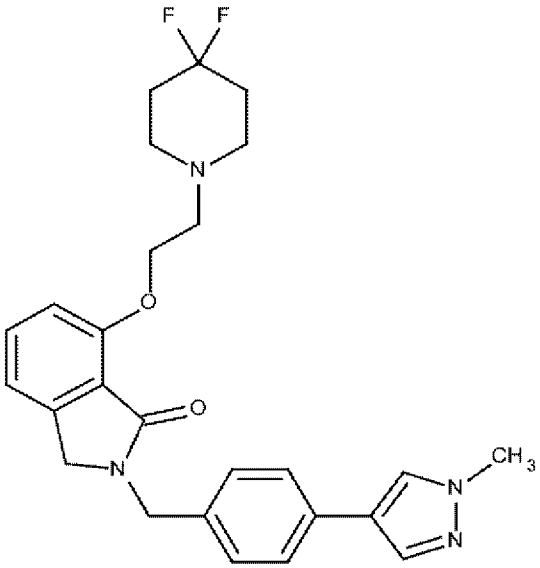
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.74 (2H, q, J = 5.4 Hz), 3.85 (3H, s), 4.14 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.29 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.86 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.99-7.13 (2H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.42-7.57 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.09 (1H, s).

[1294] 実施例18

7-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1295]

[化365]



[1296] 実施例17で得た7-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.30 g)のトルエン(5 mL)-THF(5 mL)溶液に塩化チオニル(0.12 mL)およびピリジン(0.07 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣の50%量のDMF(3 mL)溶液に4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩(0.20 g)および炭酸カリウム(0.34 g)を加え、70℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)およびシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.023 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 467.2

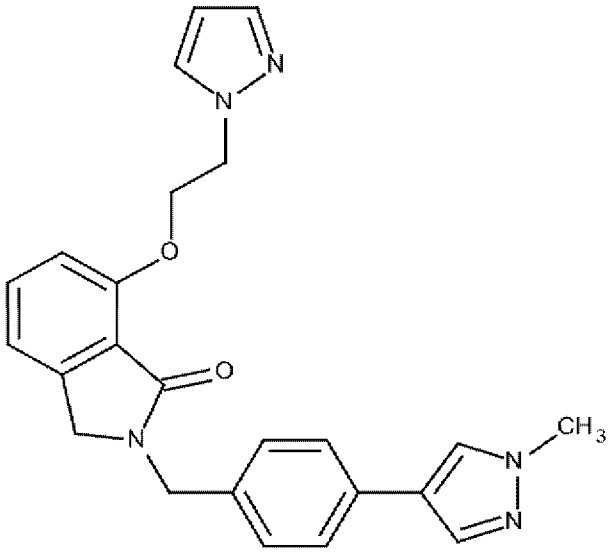
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.81-2.07 (4H, m), 2.64-2.77 (4H, m), 2.83 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.85 (3H, s), 4.22 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.27 (2H, s), 4.62 (2H, s), 6.93-7.13 (2H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.42-7.57 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.09 (1H, s).

[1297] 実施例19

2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(2-(1H-ピラゾール-1-

イル)エトキシ)イソインドリン-1-オン

[1298] [化366]



[1299] 参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.10 g)のDMF(3 mL)溶液に1-(2-ブロモエチル)-1H-ピラゾール(0.16 g)および炭酸カリウム(0.13 g)を加え、80℃にて1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製し、酢酸エチル-ヘキサンを用いて固化し、標題化合物(0.086 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 414.2

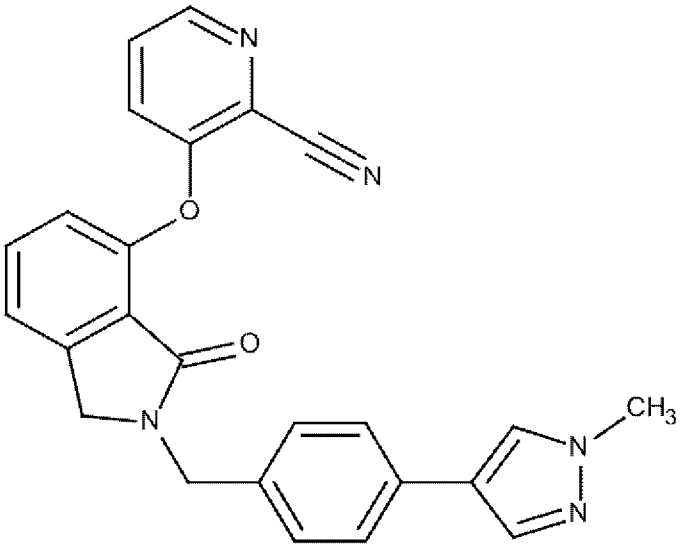
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.34-4.44 (2H, m), 4.50-4.60 (2H, m), 4.65 (2H, s), 6.18-6.30 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.37-7.62 (4H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.04-8.19 (2H, m).

[1300] 実施例20

3-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ピリジン-2-カルボニトリル

[1301]

[化367]



[1302] 参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.10 g)のDMF(5 mL)溶液に3-フルオロピコリノニトリル(0.15 g)および炭酸カリウム(0.17 g)を加え、90℃にて5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.022 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 422.2

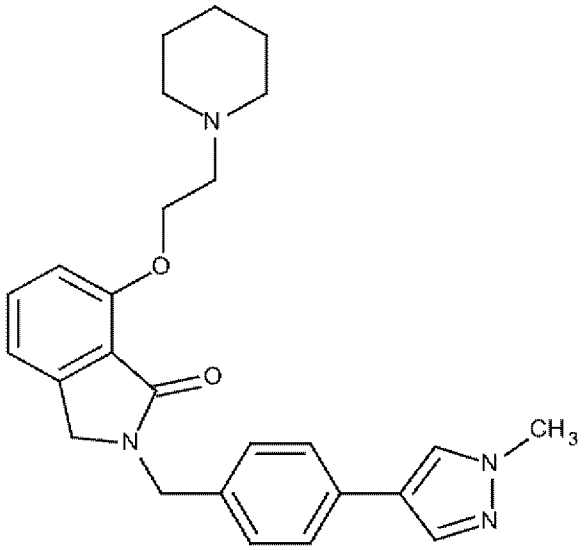
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.58 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.26-7.41 (2H, m), 7.47-7.57 (3H, m), 7.59-7.66 (1H, m), 7.68-7.76 (1H, m), 7.82 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.44 (1H, dd, J = 4.5, 1.1 Hz).

[1303] 実施例21

2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)イソインドリン-1-オン

[1304]

[化368]



[1305] 参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.05 g)のDMF(2 mL)溶液に1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩(0.29 g)および炭酸カリウム(0.43 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.038 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 431.2

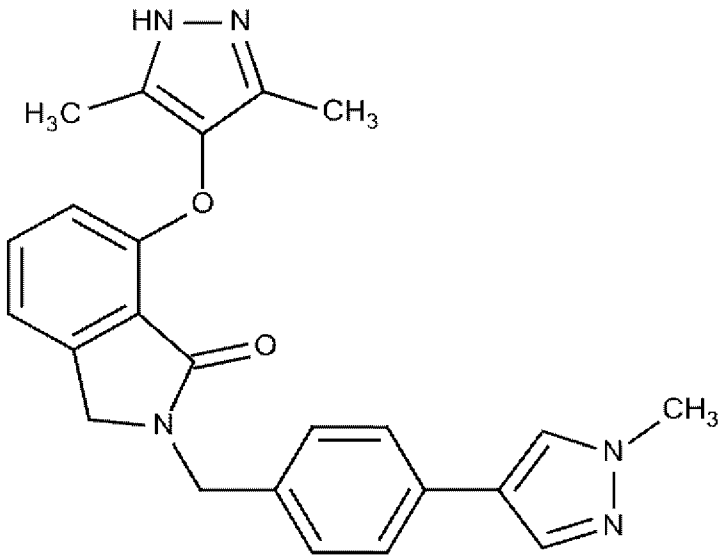
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.34-1.41 (2H, m), 1.45-1.54 (4H, m), 2.41-2.49 (4H, m), 2.69 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.85 (3H, s), 4.19 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.27 (2H, s), 4.62 (2H, s), 7.04 (2H, t, J = 8.3 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.45-7.55 (3H, m), 7.82 (1H, s), 8.10 (1H, s).

[1306] 実施例22

7-((3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1307]

[化369]



[1308] 参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.05 g)のアセトン(3 mL)溶液に3-クロロペンタン-2,4-ジオン(0.025 g)および炭酸セシウム(0.077 g)を加え、窒素雰囲気下、50℃にて8時間撹拌した。反応溶液を塩化アンモニウムにて中和し、酢酸エチルを加え有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物の2-プロパノール(3 mL)溶液にヒドラジン一水和物(0.0060 g)を加え，窒素雰囲気下、60℃にて1時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、酢酸エチル-メタノール)にて粗精製し、ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物(0.018 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 414.2

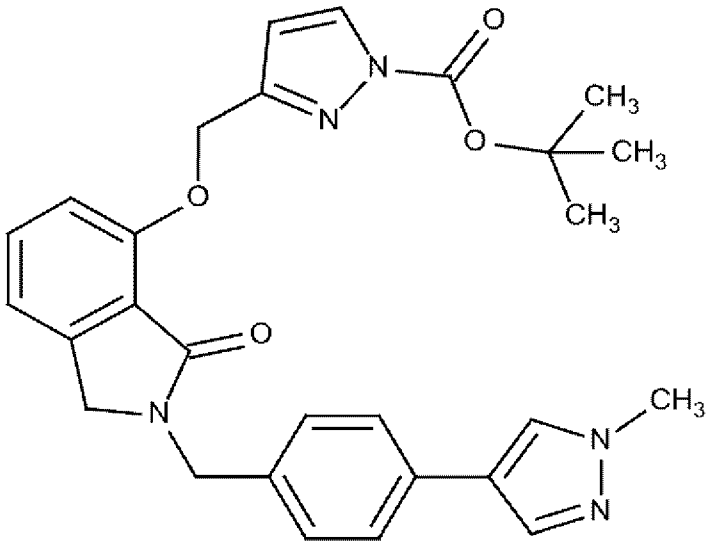
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.91-2.09 (6H, m), 3.85 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.37-7.47 (1H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.11 (1H, s), 12.28 (1H, s).

[1309] 実施例23

tert-ブチル 3-(((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキ

ソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)メチル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート

[1310] [化370]



[1311] 参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.10 g)のDMF(3 mL)溶液にtert-ブチル 3-(ブロモメチル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート(0.25 g)および炭酸カリウム(0.065 g)を加え、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.054 g)を得た。

MS: $[M+H-Boc]^+$ 400.2

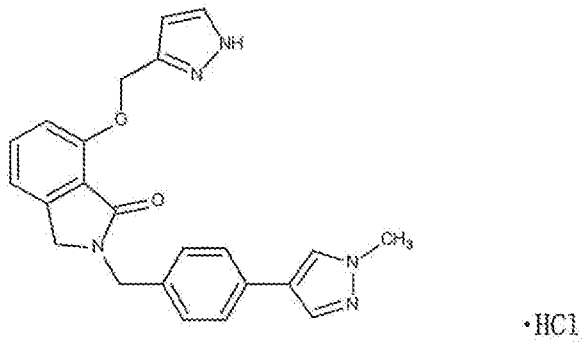
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.59 (9H, s), 3.85 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.63 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.45-7.58 (3H, m), 7.82 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 2.6 Hz).

[1312] 実施例24

2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン塩酸塩

[1313]

[化371]



[1314] 実施例23で得たtert-ブチル3-(((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)メチル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート(0.051 g)のTHF(2 mL)溶液に4規定塩酸(酢酸エチル溶液)(3 mL)を加え、窒素雰囲気下、室温にて3日間撹拌した。生じた沈殿をろ取し、標題化合物(0.045 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 400.2

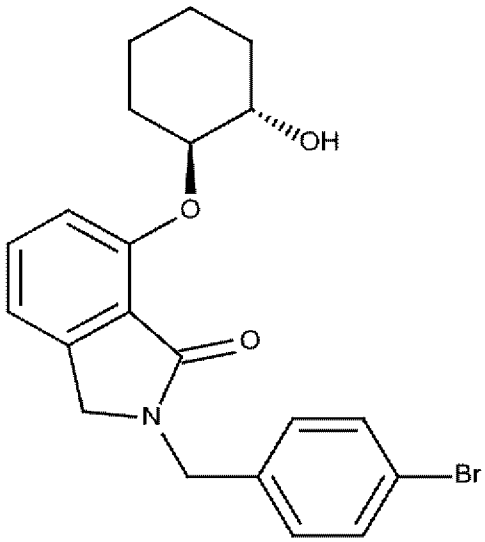
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.84 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.62 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.15-7.28 (3H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.69 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.82 (1H, s), 8.10 (1H, s).(NH and HCl protons were not observed.)

[1315] 実施例25

2-(4-ブロモベンジル)-7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-1-オン

[1316]

[化372]



[1317] 参考例3で得た2-(4-ブロモベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.33 g)のエタノール(3 mL)溶液に、7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(1.02 g)およびピリジン(1.23 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃で4時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.29 g)を得た。

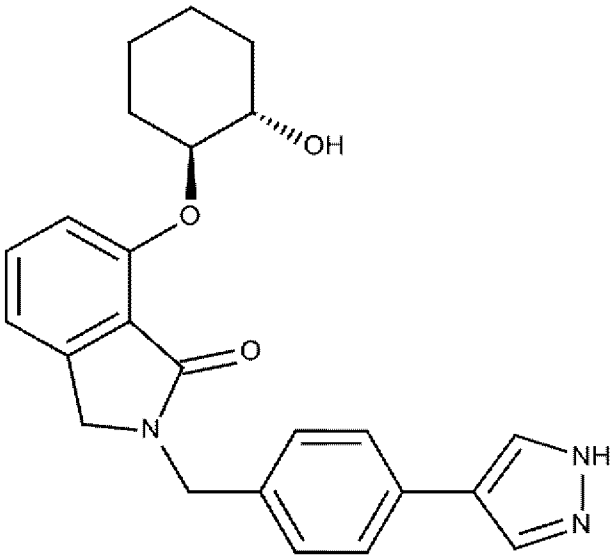
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22-1.37 (3H, m), 1.41-1.53 (1H, m), 1.57-1.73 (2H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 3.53-3.70 (1H, m), 3.97-4.14 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.64 (2H, s), 5.12 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.04-7.14 (2H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.44-7.59 (3H, m).

[1318] 実施例26

7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1319]

[化373]



[1320] 実施例25で得た2-(4-ブロモベンジル)-7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-1-オン(0.10 g)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート(0.11 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.028 g)および炭酸ナトリウム(0.076 g)のDME(4 mL)-水(0.4 mL)混合溶液をアルゴン雰囲気下、100℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.066 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 404.3

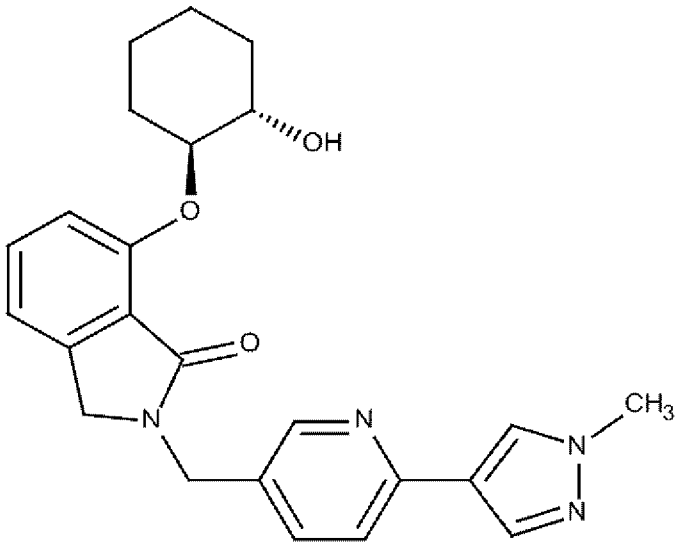
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22-1.38 (3H, m), 1.40-1.56 (1H, m), 1.57-1.75 (2H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.03-2.15 (1H, m), 3.61 (1H, brs), 4.04-4.10 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.65 (2H, s), 5.18 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.05-7.17 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.42-7.52 (1H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (1H, s), 8.15 (1H, s), 12.91 (1H, brs).

[1321] 実施例27

7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-((6-(1-メチル-1H-ピラ

ゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イソインドリン-1-オン

[1322] [化374]



[1323] 参考例2で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾアート(1.0 g)のメタノール(30 mL)溶液に参考例25で得た(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メタンアミン二塩酸塩(0.63 g)および炭酸カリウム(1.15 g)を加え、窒素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物のエタノール(8 mL)溶液に、7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(1.45 g)、ピリジン(1.76 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃で4時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)およびHPLC(L-column2 ODS、移動相：水/アセトニトリル (5 mM AcONH4含有系))にて精製し、標題化合物(0.13 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 419.2

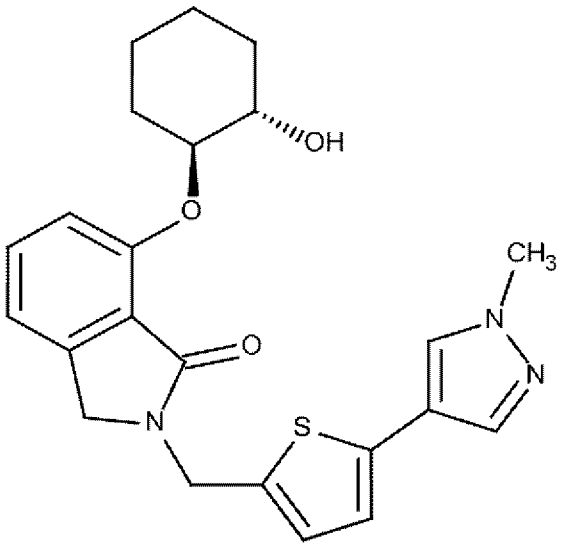
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22-1.37 (3H, m), 1.41-1.55 (1H, m), 1.57-1.72 (2H, m), 1.88-1.96 (1H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 3.61 (1H, brs), 3.87 (3H, s), 4.04-4.12 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.67 (2H, s), 5.14 (1

H, brs), 7.05-7.16 (2H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 7.58-7.69 (2H, m), 7.96 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.25 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 1.3 Hz).

[1324] 実施例28

7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-チエニル)メチル)イソインドリン-1-オン

[1325] [化375]



[1326] 参考例10で得た7-ヒドロキシ-2-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル)メチル)イソインドリン-1-オン(0.08 g)のエタノール(3 mL)溶液に7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.24 g)、ピリジン(0.29 g)を加え、90℃で6時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.07 g)を得た。

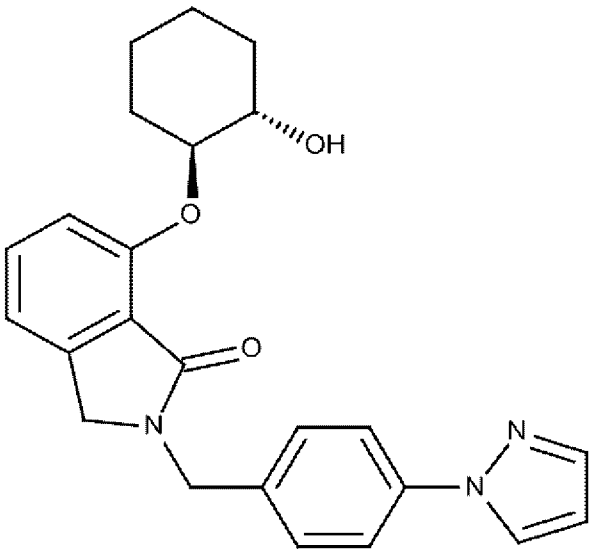
MS: $[M+H]^+$ 424.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22-1.33 (3H, m), 1.40-1.54 (1H, m), 1.56-1.72 (2H, m), 1.92 (1H, d, J = 9.3 Hz), 2.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 3.53-3.69 (1H, m), 3.75-3.87 (3H, m), 3.97-4.14 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.79 (2H, s), 5.11 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.94-7.04 (2H, m), 7.07-7.17 (2H, m), 7.41-7.53 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.97 (1H, s).

[1327] 実施例29

7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1328] [化376]



[1329] 参考例14で得た2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.06 g)のエタノール(3 mL)溶液に7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.19 g)、ピリジン(0.23 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃で3時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.032 g)を得た。

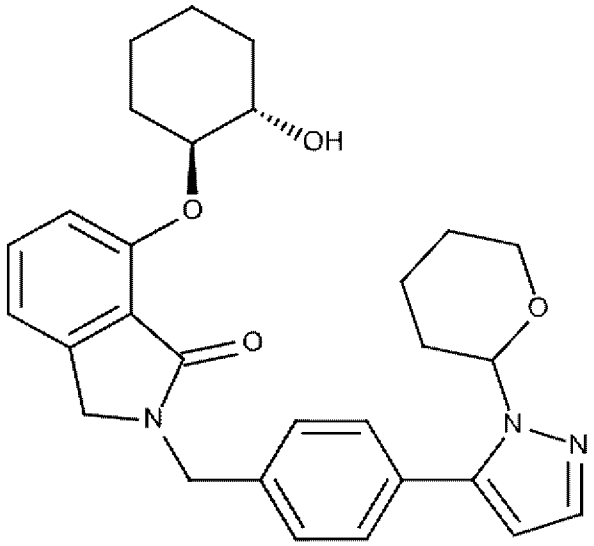
MS: $[M+H]^+$ 404.3

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21-1.37 (3H, m), 1.40-1.55 (1H, m), 1.56-1.72 (2H, m), 1.92 (1H, brs), 2.04-2.14 (1H, m), 3.57-3.67 (1H, m), 4.03-4.11 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.70 (2H, s), 5.18 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.52-6.55 (1H, m), 7.12 (2H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.46-7.51 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[1330] 実施例30

7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1331] [化377]



[1332] 参考例13で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.09 g)のエタノール(3 mL)溶液に7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.23 g)、ピリジン(0.27 g)を加え、窒素雰囲気下、80℃で3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.075 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 488.3

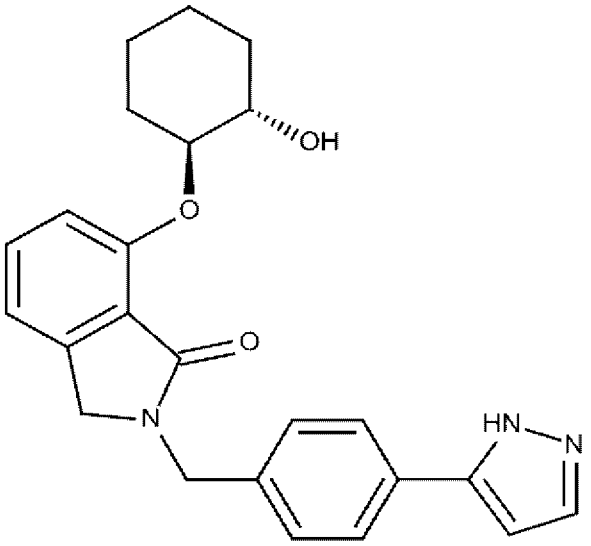
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24-1.35 (3H, m), 1.41-1.54 (3H, m), 1.57-1.69 (3H, m), 1.73-1.81 (1H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.11 (1H, brs), 2.31-2.43 (1H, m), 3.48-3.67 (2H, m), 3.92-3.99 (1H, m), 4.06-4.12 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.74 (2H, s), 5.09-5.26 (2H, m), 6.43 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.36-7.44 (2H, m), 7.46-7.58 (4H, m).

[1333] 実施例31

7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-5-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1334]

[化378]



[1335] 実施例30で得た7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.07 g)および2規定塩酸(エタノール溶液、3 mL)の混合溶液を室温で3時間撹拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.052 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 404.2

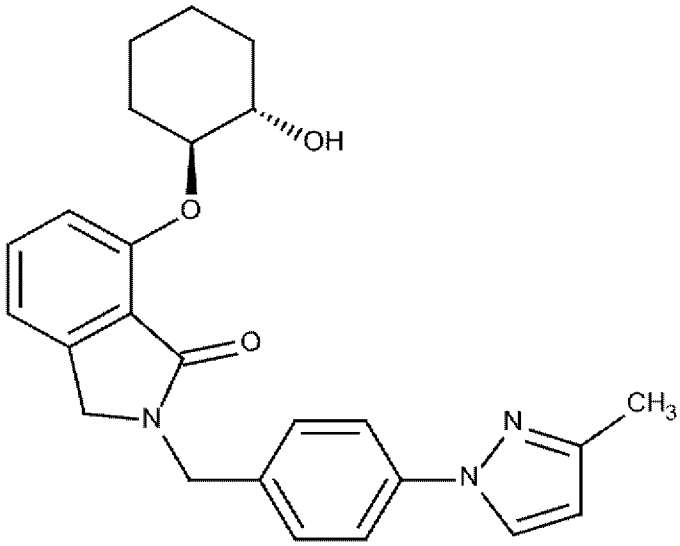
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23-1.38 (3H, m), 1.50 (1H, brs), 1.65 (2H, brs), 1.92 (1H, brs), 2.03-2.13 (1H, m), 3.56-3.70 (1H, m), 4.03-4.13 (1H, m), 4.32 (2H, s), 4.68 (2H, s), 5.18 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.12 (2H, dd, J = 7.9, 2.6 Hz), 7.25-7.39 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J = 8.2, 7.5 Hz), 7.77 (3H, brs), 12.85 (1H, brs).

[1336] 実施例32

7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1337]

[化379]



[1338] 参考例16で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.07 g)のエタノール(3 mL)溶液に7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.22 g)、ピリジン(0.26 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃で5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.071 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 418.3

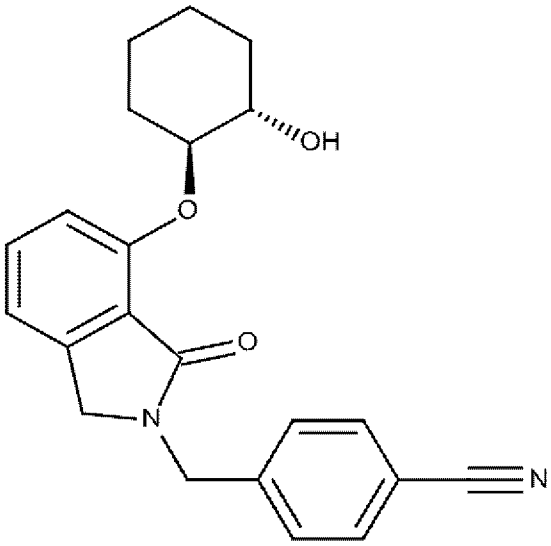
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24-1.37 (3H, m), 1.42-1.54 (1H, m), 1.58-1.71 (2H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 2.02-2.14 (1H, m), 2.26 (3H, s), 3.62 (1H, brs), 4.05-4.12 (1H, m), 4.32 (2H, s), 4.68 (2H, s), 5.16 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.31 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.12 (2H, dd, J = 7.5, 2.3 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.5, 7.5 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.5 Hz).

[1339] 実施例33

4-((7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ベンゾニトリル

[1340]

[化380]



[1341] 参考例18で得た4-((7-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル)ベンゾニトリル(1.16 g)のエタノール(20 mL)溶液に7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(4.31 g)、ピリジン(4.16 g)を加え、18時間還流した。反応溶液を濃縮し、残渣をHPLC(C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系))にて精製し、標題化合物(0.40 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$362.7

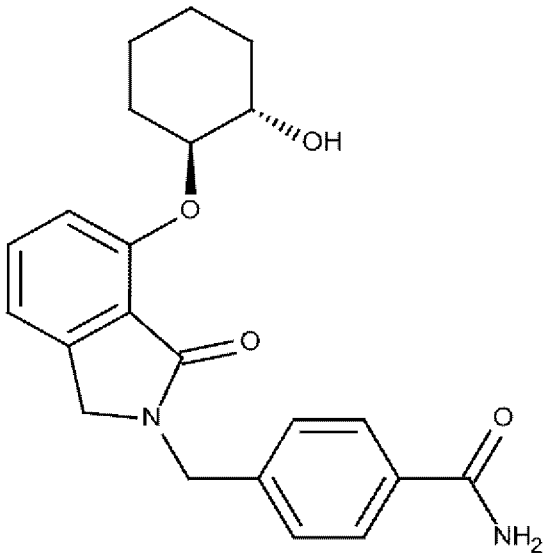
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20-1.40 (3H, m), 1.55-1.69 (1H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.05-2.19 (1H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 3.75-3.88 (2H, m), 4.18-4.30 (2H, m), 4.72 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.88 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.46 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.4 Hz).(OH proton was not observed.)

[1342] 実施例34

4-((7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ベンズアミド

[1343]

[化381]



[1344] 実施例33で得た4-((7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ベンゾニトリル(0.20 g)のDMSO(5 mL)溶液に炭酸カリウム(0.15 g)および過酸化水素(0.33 g)を加え、5℃にて7時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル(10 mL)-石油エーテル(10 mL)に懸濁し、5℃にて18時間撹拌した。沈殿をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(0.081 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$381.1

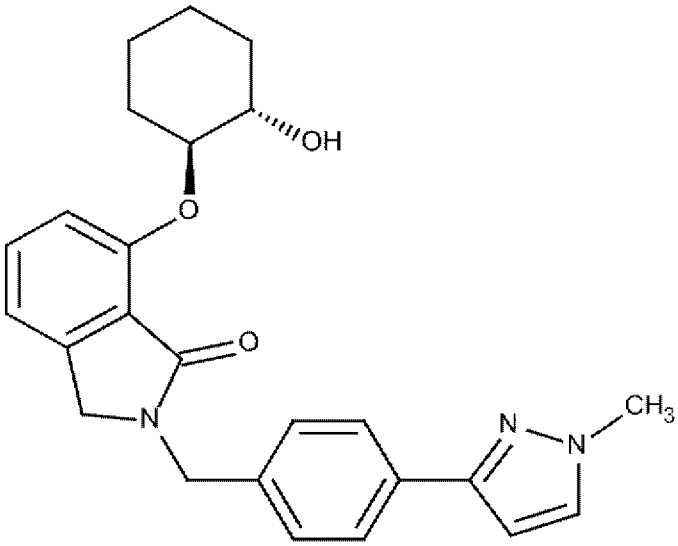
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15-1.35 (3H, m), 1.37-1.53 (1H, m), 1.55-1.78 (2H, m), 1.82-1.98 (1H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 3.52-3.70 (1H, m), 3.98-4.13 (1H, m), 4.32 (2H, s), 4.71 (2H, s), 5.16 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.01-7.20 (2H, m), 7.25-7.40 (3H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.85 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.95 (1H, brs).

[1345] 実施例35

7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1346]

[化382]



[1347] 参考例20で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.10 g)のエタノール(5 mL)溶液に7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.31 g)、ピリジン(0.37 g)を加え、90℃で6時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.09 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 418.2

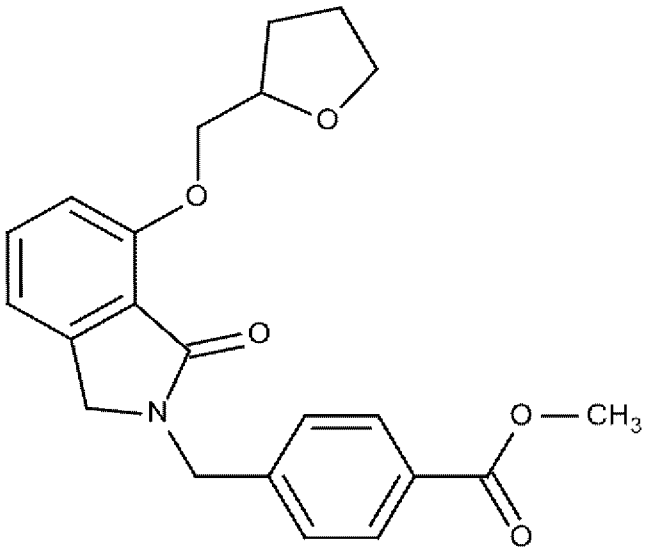
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22-1.38 (3H, m), 1.40-1.73 (3H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.01-2.17 (1H, m), 3.52-3.71 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.05-4.12 (1H, m), 4.32 (2H, s), 4.67 (2H, s), 5.17 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.12 (2H, dd, J = 7.5, 2.5 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.2, 7.5 Hz), 7.65-7.82 (3H, m).

[1348] 実施例36

メチル 4-((1-オキソ-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ベンゾアート

[1349]

[化383]



[1350] 参考例2で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ベンゾアート(7.36 g)、メチル 4-(アミノメチル)ベンゾアート塩酸塩(3.98 g)および炭酸カリウム(8.17 g)のメタノール(30 mL)溶液を窒素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣のTHF(100 mL)溶液に(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノール(2.38 g)およびトリフェニルホスフィン(6.10 g)、40%ジイソプロピルジアゼン-1,2-ジカルボキシラート(トルエン溶液)(11.8 g)を加え60℃にて撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、HPLC(L-column2 ODS、移動相：水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系))にて精製し、標題化合物(1.03 g)を得た。

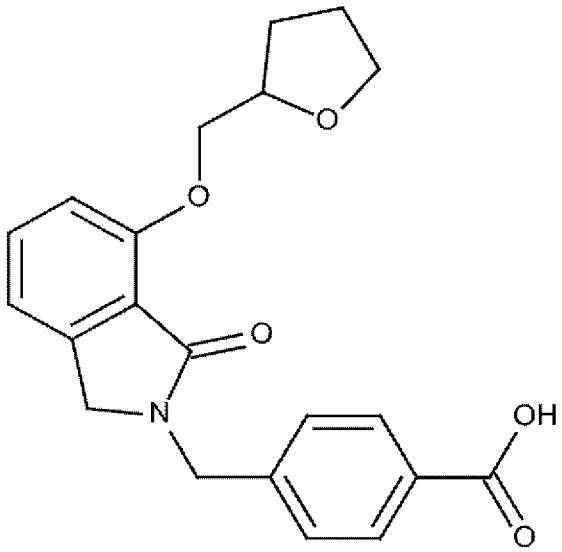
MS: $[M+H]^+$ 382.2

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.74-1.90 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 3.60-3.74 (1H, m), 3.77-3.94 (4H, m), 4.05-4.11 (2H, m), 4.15-4.26 (1H, m), 4.31 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.05 (2H, dd, J = 12.8, 7.7 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.1, 7.6 Hz), 7.86-8.03 (2H, m).

[1351] 実施例37

4-((1-オキソ-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-2-イル)メチル)安息香酸

[1352] [化384]



[1353] 実施例36で得たメチル 4-((1-オキソ-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ベンゾアート(1.0 g)のメタノール(10 mL)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(0.66 mL)を加え、窒素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応溶液を1規定塩酸にて中和し、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(0.94 g)を得た。

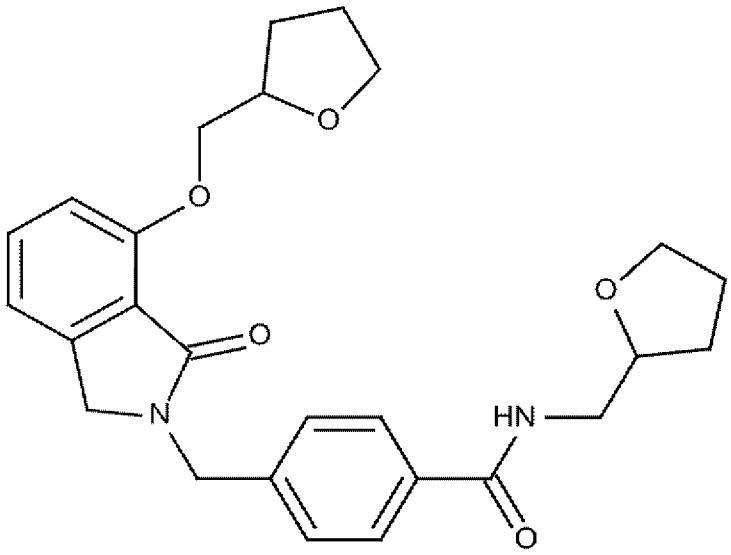
MS: $[M+H]^+$ 368.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.70-1.91 (2H, m), 1.93-2.14 (2H, m), 3.59-3.73 (1H, m), 3.79-3.92 (1H, m), 4.01-4.14 (2H, m), 4.14-4.26 (1H, m), 4.31 (2H, s), 4.72 (2H, s), 7.05 (2H, dd, J = 13.0, 7.7 Hz), 7.28-7.43 (2H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.83-7.99 (2H, m), 12.28-13.58 (1H, m).

[1354] 実施例38

4-((1-オキソ-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ベンズアミド

[1355] [化385]



[1356] 実施例37で得た4-((1-オキソ-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-2-イル)メチル)安息香酸(0.10 g)、(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミン(41 mg)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロホスファート (0.16 g)およびトリエチルアミン(0.041 g)のDMF(4 mL)溶液を、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.084 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 451.3

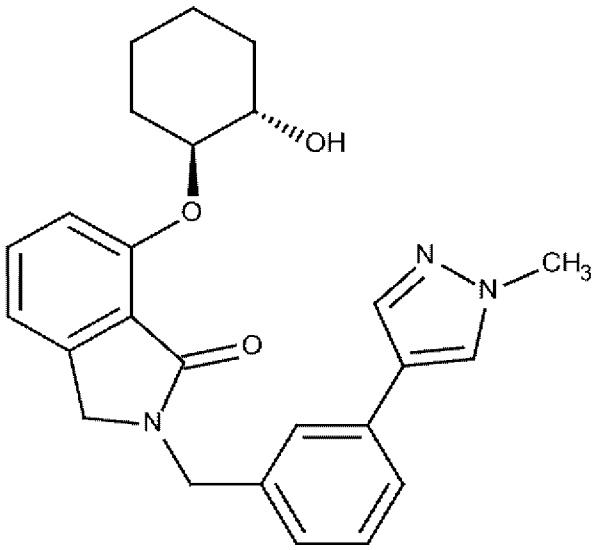
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.48-1.65 (1H, m), 1.72-1.94 (5H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 3.21-3.31 (2H, m), 3.56-3.89 (4H, m), 3.91-4.02 (1H, m), 4.03-4.13 (2H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4.29 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.05 (2H, dd, J = 11.9, 7.7 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.1, 7.6 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.49 (1H, t, J = 5.9 Hz).

[1357] 実施例39

7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾ

ール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1358] [化386]



[1359] 参考例22で得た7-ヒドロキシ-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.15 g)のエタノール(3 mL)溶液に7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.46 g)、ピリジン(0.56 g)を加え、90℃で3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.13 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 418.3

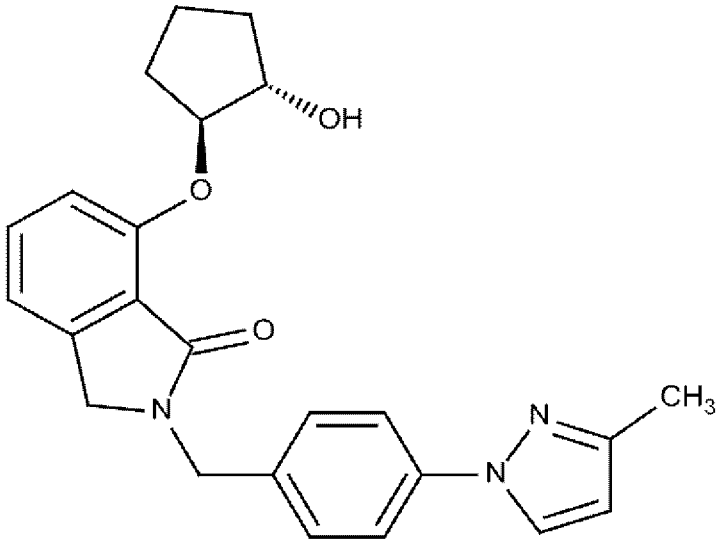
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27 (3H, brs), 1.40-1.54 (1H, m), 1.57-1.71 (2H, m), 1.94 (1H, brs), 2.02-2.15 (1H, m), 3.51-3.69 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.99-4.09 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.67 (2H, s), 5.19 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.99-7.19 (3H, m), 7.24-7.40 (1H, m), 7.41-7.56 (3H, m), 7.83 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.11 (1H, s).

[1360] 実施例40

7-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-2-(4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1361]

[化387]



[1362] 参考例16で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.07 g)のエタノール(3 mL)溶液に6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン(0.18 g)、ピリジン(0.26 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃で5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.049 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 404.2

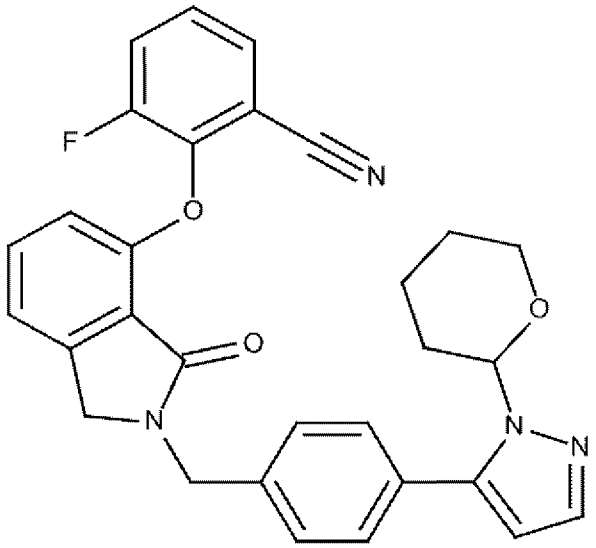
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49-1.58 (1H, m), 1.64-1.78 (3H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 2.04-2.15 (1H, m), 2.25 (3H, s), 4.10 (1H, brs), 4.29 (2H, s), 4.55-4.70 (3H, m), 4.95 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.31 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.97-7.14 (2H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.43-7.54 (1H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.5 Hz).

[1363] 実施例41

3-フルオロ-2-((3-オキソ-2-(4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1364]

[化388]



[1365] 参考例13で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.23 g)のDMF(4 mL)溶液に2,3-ジフルオロベンゾニトリル(0.24 g)、炭酸カリウム(0.16 g)を加え、窒素雰囲気下、80℃で3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.088 g)を得た。

MS: $[M+H-(THP)]^+$ 425.1

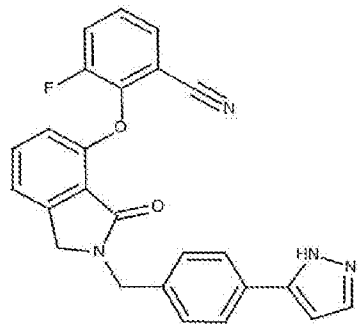
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.44-1.66 (3H, m), 1.70-1.82 (1H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.33-2.43 (1H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.49 (2H, s), 4.76 (2H, s), 5.21 (1H, dd, J = 9.9, 2.2 Hz), 6.44 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.33-7.59 (8H, m), 7.73-7.87 (2H, m).

[1366] 実施例42

3-フルオロ-2-((3-オキソ-2-(4-(1H-ピラゾール-5-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル塩酸塩

[1367]

[化389]



·HCl

[1368] 実施例41で得た3-フルオロ-2-((3-オキソ-2-(4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル(0.08 g)および2規定塩酸(エタノール溶液、5 mL)の混合溶液を室温で30分間撹拌した。生じた沈殿をろ取し、標題化合物(0.066 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 425.1

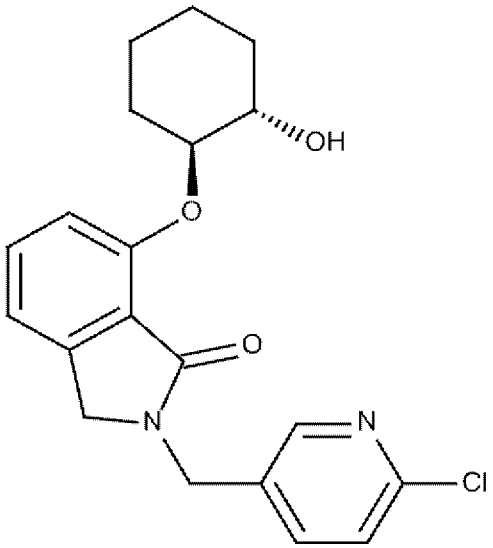
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.43 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.26-7.40 (3H, m), 7.44-7.57 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.76-7.88 (4H, m), NH and HCl protons were not observed.

[1369] 実施例43

2-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-1-オン

[1370]

[化390]



[1371] 参考例29で得た2-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.80 g)のエタノール(5 mL)溶液に7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(2.85 g)、ピリジン(3.45 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃で3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.68 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 373.2

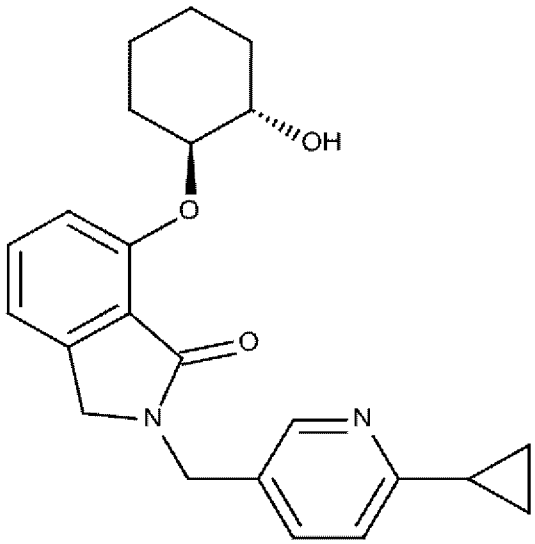
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23-1.38 (3H, m), 1.39-1.53 (1H, m), 1.56-1.74 (2H, m), 1.87 (1H, brs), 2.01-2.13 (1H, m), 3.52-3.69 (1H, m), 4.02-4.16 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.70 (2H, s), 5.01-5.14 (1H, m), 7.04-7.18 (2H, m), 7.40-7.57 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 7.9, 2.5 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.5 Hz).

[1372] 実施例44

2-((6-シクロプロピルピリジン-3-イル)メチル)-7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-1-オン

[1373]

[化391]



[1374] 実施例43で得た2-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-1-オン(0.47 g)、シクロプロピルボロン酸(0.16 g)、酢酸パラジウム(0.014 g)、リン酸三カリウム(0.94 g)およびトリシクロヘキシルホスフィン(20%トルエン溶液)(0.18 g)のトルエン(8 mL)-水(0.4 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、100℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)およびシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、酢酸エチルとヘキサンを用いて固化し、標題化合物(0.078 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 379.2

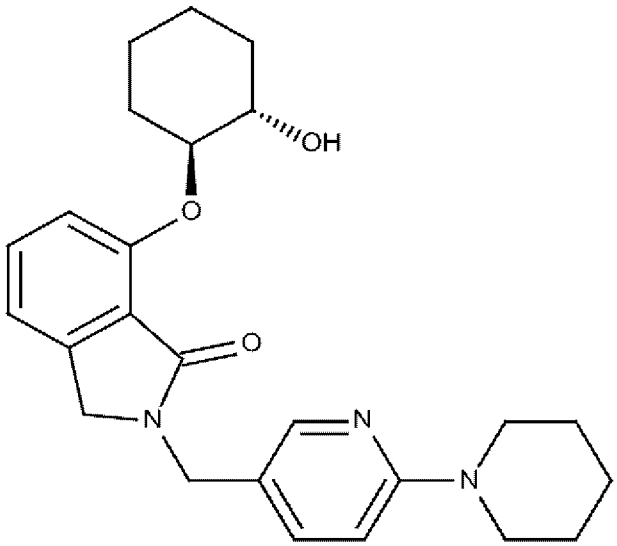
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85-0.95 (4H, m), 1.23-1.33 (3H, m), 1.40-1.54 (1H, m), 1.58-1.72 (2H, m), 1.91 (1H, brs), 2.01-2.12 (2H, m), 3.55-3.67 (1H, m), 4.03-4.09 (1H, m), 4.31 (2H, s), 4.62 (2H, s), 5.13 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.07-7.14 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.42-7.58 (2H, m), 8.34 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[1375] 実施例45

7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-((6-(ピペリジン-1-イル

)ピリジン-3-イル)メチル)イソインドリン-1-オン

[1376] [化392]



[1377] 参考例29で得た7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)イソインドリン-1-オン(0.20 g)、ピペリジン(0.13 g)、酢酸パラジウム(0.012 g)、ナトリウム tert-ブトキシド(0.015 g)および2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(0.096 g)のトルエン(5 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、100℃にて一晩撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物のエタノール(2 mL)溶液に7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.068 g)、ピリジン(0.055 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃で4時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.012 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 422.3

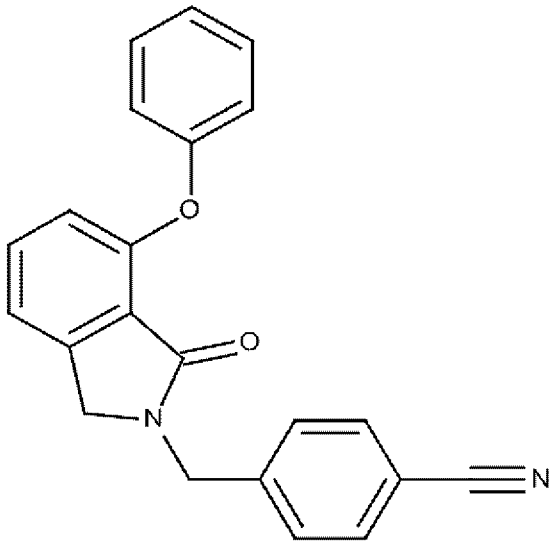
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25-1.35 (3H, m), 1.44-1.67 (9H, m), 1.91 (1H, brs), 2.02-2.15 (1H, m), 3.42-3.53 (4H, m), 3.60 (1H, brs), 3.93-4.09 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.51 (2H, s), 5.18 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.70-6.85 (1H, m), 7.10 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.33-7.58 (2H, m), 8.0

0-8.13 (1H, m).

[1378] 実施例46

4-((1-オキソ-7-フェノキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ベンゾニトリル

[1379] [化393]



[1380] 参考例18で得た4-((7-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル)ベンゾニトリル(1.0 g)のジクロロメタン(30 mL)溶液にフェニルボロン酸(0.69 g)、酢酸銅(II)(1.03 g)およびトリエチルアミン(0.58 g)を加え、室温にて68時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をHPLC(C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系))にて精製し、標題化合物(0.45 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$340.9

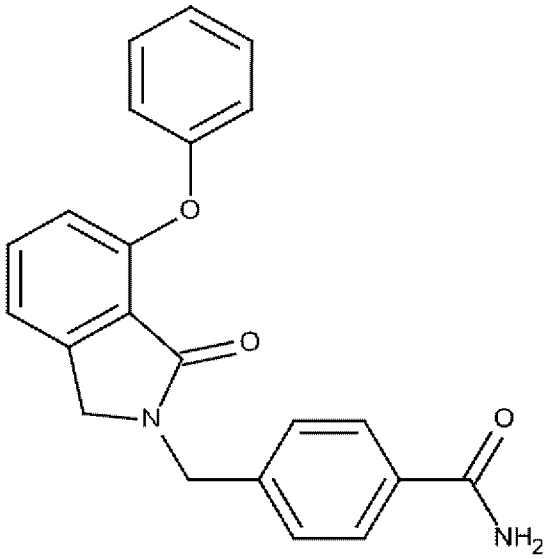
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.32 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.15-7.21 (3H, m), 7.35-7.50 (5H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[1381] 実施例47

4-((1-オキソ-7-フェノキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ベンズアミド

[1382]

[化394]



[1383] 実施例46で得た4-((1-オキソ-7-フェノキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ベンゾニトリル(0.25 g)のDMSO(5 mL)溶液に炭酸カリウム(0.20 g)および過酸化水素(0.44 g)を加え、5℃にて3時間撹拌した。反応液に水を加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物(0.24 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$359.0

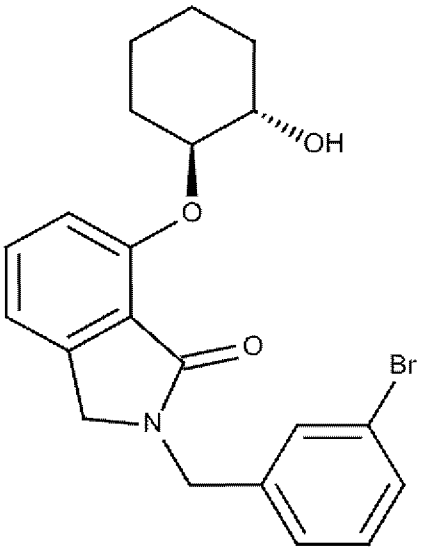
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.39 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.26-7.47 (6H, m), 7.54 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.96 (1H, brs).

[1384] 実施例48

2-(3-ブロモベンジル)-7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-1-オン

[1385]

[化395]



[1386] 参考例21で得た2-(3-ブロモベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.11 g)のエタノール(3 mL)溶液に7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.34 g)、ピリジン(0.41 g)を加え、90℃で3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.083 g)を得た。

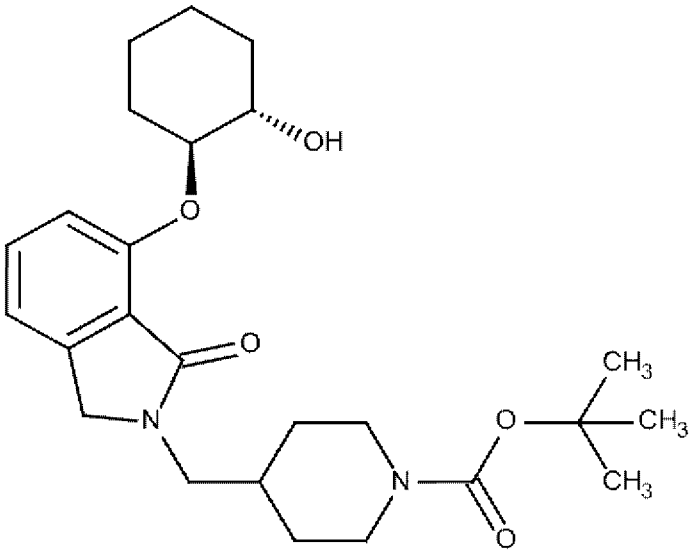
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22-1.37 (3H, m), 1.39-1.54 (1H, m), 1.58-1.73 (2H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 2.02-2.13 (1H, m), 3.54-3.68 (1H, m), 4.06-4.16 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.67 (2H, s), 5.12 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.07-7.17 (2H, m), 7.22-7.38 (2H, m), 7.43-7.54 (3H, m).

[1387] 実施例49

tert-ブチル 4-((7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

[1388]

[化396]



[1389] 参考例31で得たtert-ブチル 4-((7-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(1.05 g) のエタノール(10 mL)溶液に7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(2.97 g)、ピリジン(3.6 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃で3時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.67 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 445.4

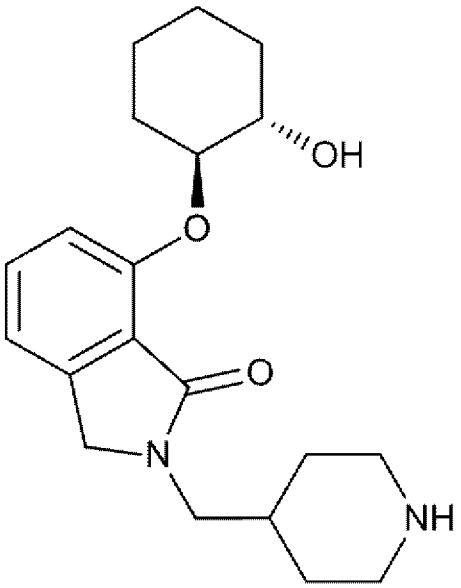
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97-1.08 (2H, m), 1.23-1.30 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.41-1.72 (6H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.67 (2H, brs), 3.35-3.39 (1H, m), 3.58 (1H, brs), 3.87-4.00 (3H, m), 4.42 (2H, s), 5.23 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.07-7.19 (2H, m), 7.44-7.53 (1H, m).

[1390] 実施例50

7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-((ピペリジン-4-イル)メチル)イソインドリン-1-オン

[1391]

[化397]



[1392] 実施例49で得たtert-ブチル 4-((7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.67 g)の酢酸エチル(5 mL)溶液に4規定塩酸(酢酸エチル溶液)(0.75 mL)を加え、室温で一晩撹拌した後、反応溶液を濃縮した。得られた残渣(0.25 g)の酢酸エチル(3 mL)溶液に炭酸水素ナトリウム(0.055 g)を加え、室温で30分撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチルとヘキサンを用いて固化し、標題化合物(0.19 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 345.3

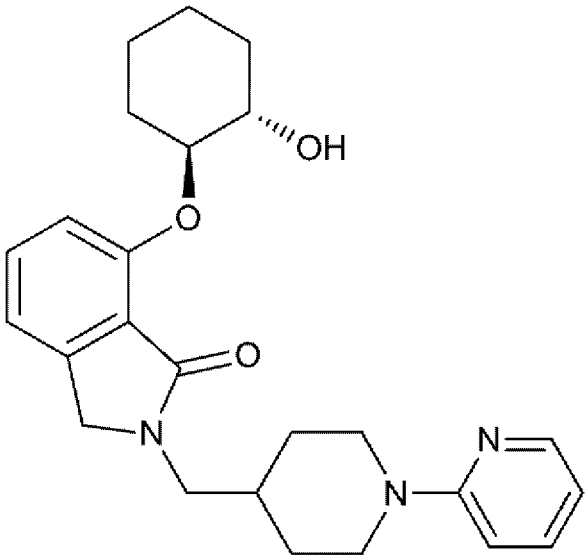
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99-1.10 (2H, m), 1.26 (3H, brs), 1.41-1.54 (3H, m), 1.57-1.69 (2H, m), 1.73-1.82 (1H, m), 1.87-1.94 (1H, m), 2.08 (1H, d, J = 15.2 Hz), 2.36-2.46 (2H, m), 2.91 (2H, d, J = 12.0 Hz), 3.22-3.31 (3H, m), 3.58 (1H, brs), 3.92-4.02 (1H, m), 4.40 (2H, s), 5.26 (1H, brs), 7.07-7.18 (2H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.8 Hz).

[1393] 実施例51

7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-((1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)イソインドリン-1-オン

[1394]

[化398]



[1395] 実施例50で得た7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-((ピペリジン-4-イル)メチル)イソインドリン-1-オン(0.10 g)、2-ブロモピリジン(0.092 g)、酢酸パラジウム(0.007 g)、ナトリウム tert-ブトキシド(0.042 g)および(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(0.018 g)のトルエン(3 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、110℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、酢酸エチルとヘキサンを用いて固化し、標題化合物(0.010 g)を得た。

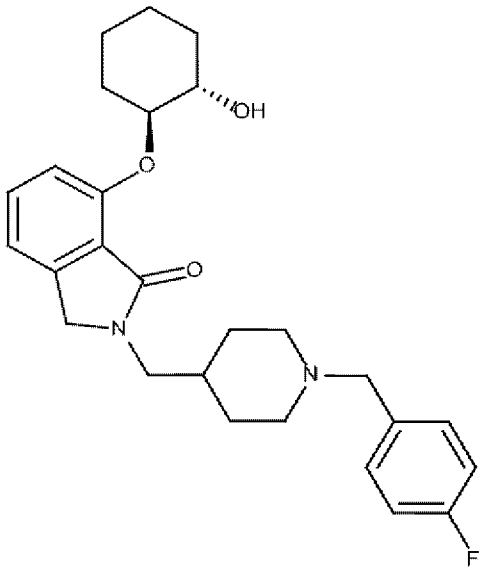
MS: $[M+H]^+$ 422.3

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11-1.29 (5H, m), 1.41-1.51 (1H, m), 1.59-1.68 (4H, m), 1.87-2.10 (3H, m), 2.72-2.82 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 3.58 (1H, brs), 3.94-4.02 (1H, m), 4.27 (2H, d, J = 13.0 Hz), 4.44 (2H, s), 5.24 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.55-6.61 (1H, m), 6.78-6.83 (1H, m), 7.08-7.18 (2H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 8.06-8.11 (1H, m).

[1396] 実施例52

2-((1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-1-オン

[1397] [化399]



[1398] 実施例49で得たtert-ブチル 4-((7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.67 g)の酢酸エチル(5 mL)溶液に4規定塩酸(酢酸エチル溶液)(0.75 mL)を加え、室温で一晩撹拌した後、反応溶液を濃縮した。残渣(0.10 g)のDMF(3 mL)溶液に1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン(0.099 g)および炭酸セシウム(0.26 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.067 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 453.4

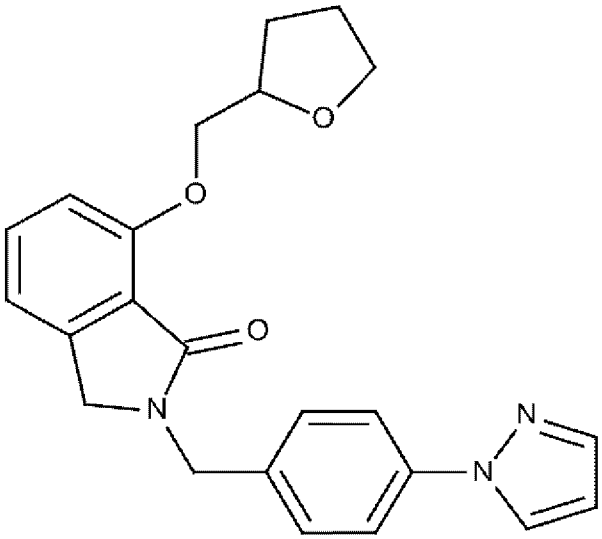
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.17-1.31 (5H, m), 1.43-1.73 (6H, m), 1.84-1.94 (3H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.71-2.80 (2H, m), 3.35 (2H, brs), 3.42 (2H, s), 3.58 (1H, brs), 3.91-4.00 (1H, m), 4.40 (2H, s), 5.24 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.07-7.16 (4H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 7.47 (1H, t, J = 7.8 Hz).

[1399] 実施例53

2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メ

トキシ)イソインドリン-1-オン

[1400] [化400]



[1401] 参考例14で得た2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.10 g)、(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノール(0.067 g)およびトリブチルホスフィン(0.13 g)のTHF(3 mL)溶液を60℃にて20分撹拌後、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート(40%トルエン溶液)(0.33 g)を加え、窒素雰囲気下、60℃にて一晩撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、酢酸エチルおよびヘキサンを用いて固化し、標題化合物(0.03 g)を得た。

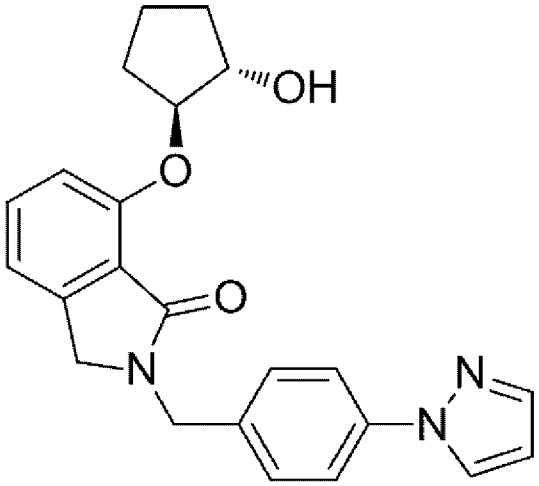
MS: $[M+H]^+$ 390.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.75-1.91 (2H, m), 1.93-2.12 (2H, m), 3.63-3.73 (1H, m), 3.80-3.92 (1H, m), 4.03-4.14 (2H, m), 4.16-4.25 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.49-6.56 (1H, m), 7.05 (2H, dd, J = 13.6, 7.9 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.6 Hz).

[1402] 実施例54

2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-7-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)イソインドリン-1-オン

[1403] [化401]



[1404] 参考例14で得た2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.095 g)のエタノール(5 mL)溶液に6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン(0.39 g)、ピリジン(0.37 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃で一晩撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、酢酸エチルおよびヘキサンを用いて固化し、標題化合物(0.057 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 390.2

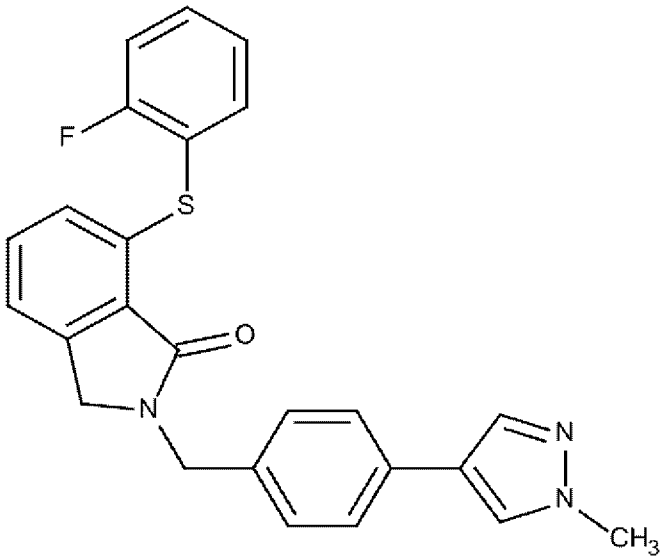
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49-1.60 (1H, m), 1.63-1.79 (3H, m), 1.87-2.00 (1H, m), 2.04-2.17 (1H, m), 4.06-4.15 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.57-4.64 (1H, m), 4.67 (2H, s), 4.95 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.48-6.56 (1H, m), 7.01-7.12 (2H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.44-7.53 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.1 Hz).

[1405] 実施例55

7-((2-フルオロフェニル)スルファニル)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1406]

[化402]



[1407] 参考例32で得た7-ブロモ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.50 g)、2-フルオロベンゼンチオール(0.18 g)およびナトリウム tert-ブトキシド(0.50 g)のトルエン(5 mL)懸濁液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.15 g)を加え、窒素雰囲気下、16時間還流した。反応溶液を冷却後、メタノール(20 mL)を加え、不溶物をろ去した。ろ液を濃縮し、残渣をHPLC(C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系))にて精製し、標題化合物(0.06 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 429.7

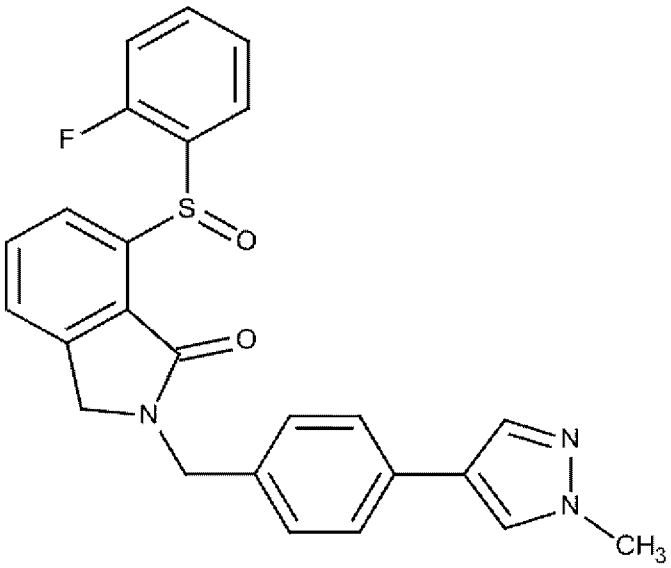
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.64 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.20-7.28 (3H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.42-7.51 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.62-7.68 (1H, m), 7.75 (1H, s).

[1408] 実施例56

7-((2-フルオロフェニル)スルフィニル)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1409]

[化403]



[1410] 実施例55で得た7-((2-フルオロフェニル)スルファニル)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.30 g)のメタノール(10 mL)溶液にオキソン(登録商標)(0.22 g)の水溶液(5 mL)を0℃にて加えた。混合溶液を0℃にて2時間、30℃にて16時間撹拌した。反応溶液をろ過し、ジクロロメタン(20 mL)で洗浄した。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.096 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 445.9

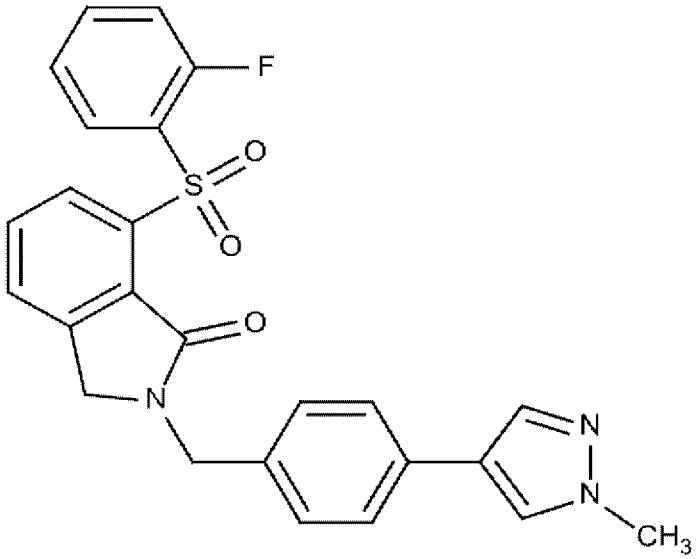
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.93 (3H, s), 4.25-4.33 (2H, m), 4.49 (1H, d, J = 15.0 Hz), 4.84 (1H, d, J = 15.0 Hz), 7.10 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.15-7.28 (3H, m), 7.36-7.46 (3H, m), 7.49 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.58 (1H, s), 7.61-7.69 (1H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 7.5 Hz).

[1411] 実施例57

7-((2-フルオロフェニル)スルホニル)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1412]

[化404]



[1413] 実施例55で得た7-((2-フルオロフェニル)スルファニル)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.30 g) のメタノール(10 mL)溶液にオキソン(登録商標)(0.86 g)の水溶液(10 mL)を加え、30℃にて16時間撹拌した。メタノールを減圧留去し、ジクロロメタン(30 mL)を加えた。有機層を分取し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.15 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 461.7

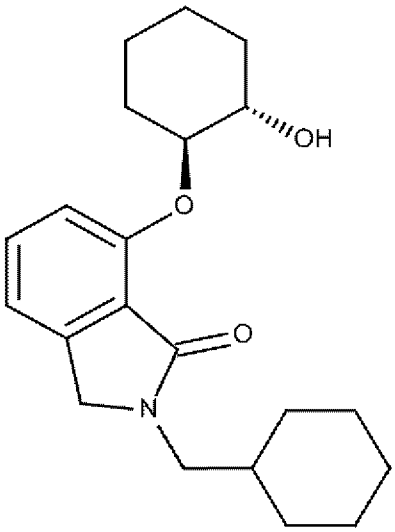
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.64 (2H, s), 7.03 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.34-7.44 (3H, m), 7.52-7.67 (3H, m), 7.67-7.76 (2H, m), 8.45 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.48-8.57 (1H, m).

[1414] 実施例58

2-(シクロヘキシルメチル)-7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-1-オン

[1415]

[化405]



[1416] 参考例34で得た2-(シクロヘキシルメチル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.061 g) のエタノール(3 mL)溶液に7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.24 g)、ピリジン(0.30 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃で5時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製し、酢酸エチルおよびヘキサンを用いて固化し、標題化合物(0.065 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 344.3

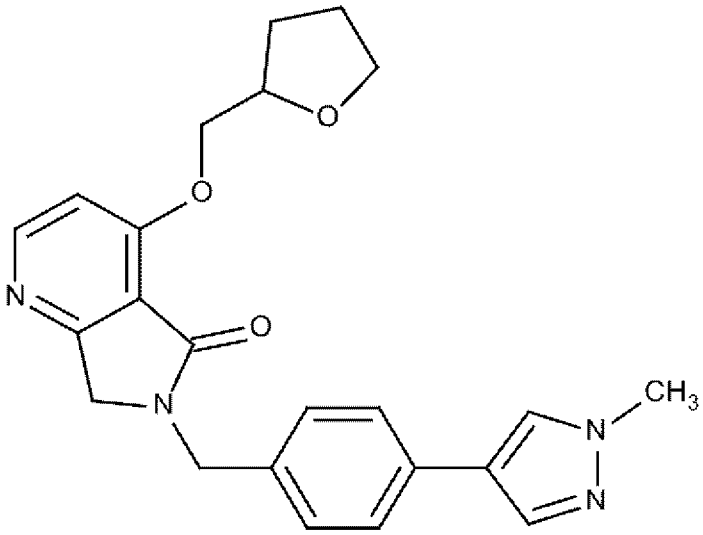
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89-0.99 (2H, m), 1.17-1.70 (15H, m), 1.85-1.94 (1H, m), 2.08 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.25-3.32 (2H, m), 3.54-3.63 (1H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 4.40 (2H, s), 5.27 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.12 (2H, dd, J = 16.9, 7.8 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.8 Hz).

[1417] 実施例59

6-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

[1418]

[化406]



[1419] 参考例39で得たエチル 4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ビニルニコチナート(0.11 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.41 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.048 g)とアセトニトリル(1 mL)-アセトン(1 mL)-水(1 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をDMF(3 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.068 g)およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.21 g)を加え、窒素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)およびシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール-酢酸エチル)にて粗精製し、酢酸エチルおよびヘキサンを用いて固化し、標題化合物(0.018 g)を得た。

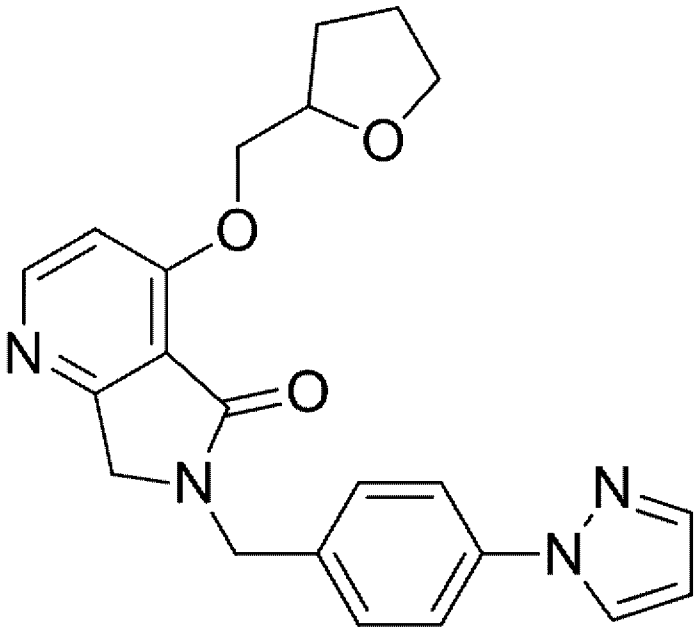
MS: $[M+H]^+$ 405.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.73-1.88 (2H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 3.62-3.73 (1H, m), 3.79-3.89 (4H, m), 4.13-4.27 (3H, m), 4.31 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.82 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 5.9 Hz).

[1420] 実施例60

6-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

[1421] [化407]



[1422] 参考例39で得たエチル 4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ビニルニコチナート(0.20 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.77 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.092 g)とアセトニトリル(3 mL)-アセトン(3 mL)-水(3 mL)の混合物を窒素雰囲気下、室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルと水で希釈し，有機層を分取、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をジエチルエーテル(5 mL)に溶解し、(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン(0.13 g)および無水硫酸マグネシウム(0.20 g)を加え、窒素雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣のメタノール(5 mL)-THF(5 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.31 g)を加え、窒素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をHPLC(L-column2 ODS、移動相：水/アセトニトリル (5 mM AcONH4含有系))にて精製し、標題化合物(0.035 g)を得た。

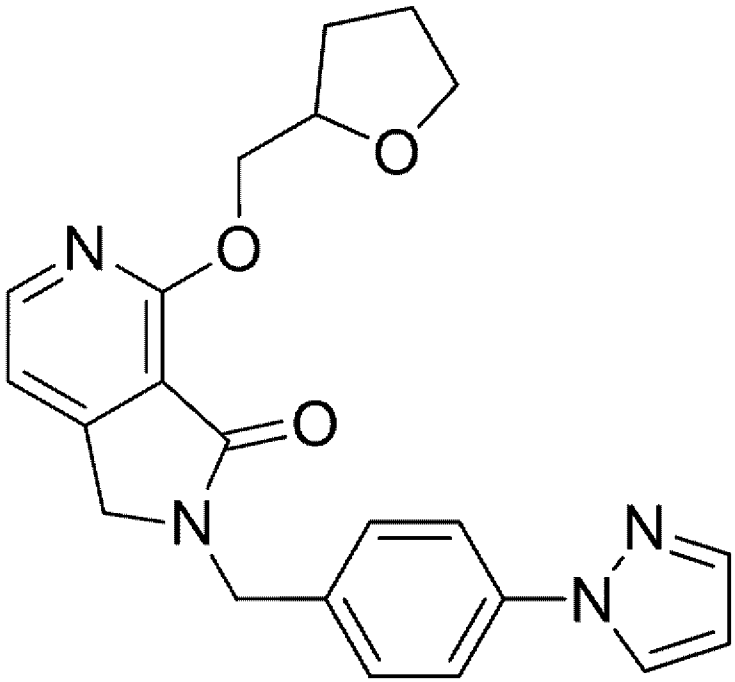
MS: [M+H]+ 391.2

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.74-1.90 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 3.63-3.74 (1H, m), 3.78-3.90 (1H, m), 4.14-4.28 (3H, m), 4.34 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.48-6.57 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.9 Hz).

[1423] 実施例61

2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

[1424] [化408]



[1425] 参考例42で得たメチル 2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート(0.25 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.02 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.12 g)とアセトニトリル(4 mL)-アセトン(4 mL)-水(4 mL)の混合物を窒素雰囲気下、室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルと水で希釈し，有機層を分取、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をDMF(4 mL)に溶解し、(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン(0.17 g)およびナトリウムトリアセトキシ

ヒドロボラート(0.40 g)を加え、窒素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)およびHPLC(L-column2 ODS、移動相：水/アセトニトリル (5 mM AcONH4含有系))にて精製し、標題化合物(0.026 g)を得た。

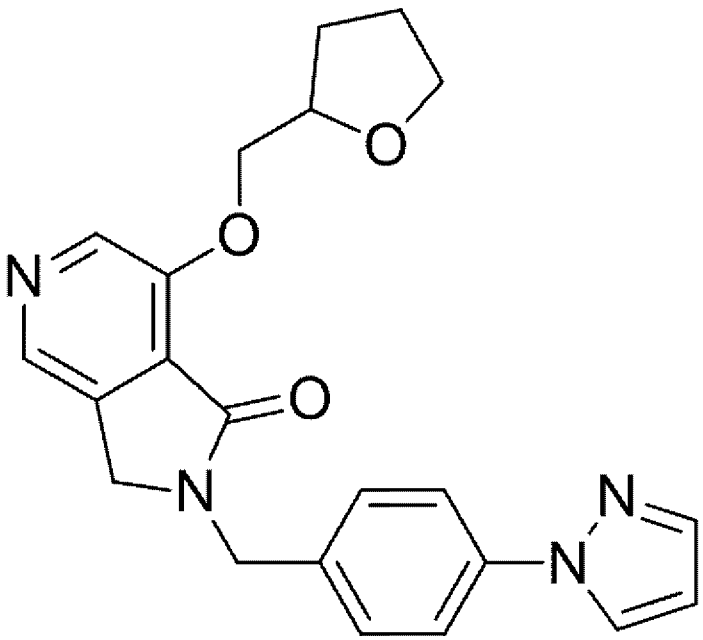
MS: $[M+H]^+$ 391.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.70-1.88 (2H, m), 1.93-2.06 (2H, m), 3.63-3.72 (1H, m), 3.79-3.89 (1H, m), 4.18-4.28 (1H, m), 4.33-4.43 (4H, m), 4.70 (2H, s), 6.51-6.54 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.27 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[1426] 実施例62

2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-1-オン

[1427] [化409]



[1428] 参考例47で得たメチル 3-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-5-ビニルイソニコチナート(0.18 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.71 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.084 g)とアセトニトリル(4 mL)-アセトン(4 mL)-

水(4 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を分取、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をジエチルエーテル(5 mL)-THF(5 mL)に溶解し、(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン(0.10 g)および無水硫酸マグネシウム(0.15 g)を加え、窒素雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(5 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.28 g)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.095 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 391.2

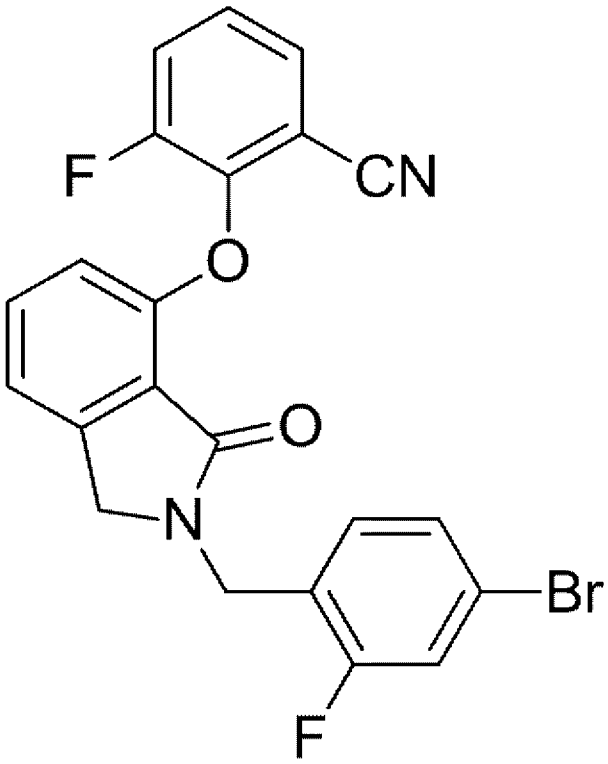
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.73-1.90 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 3.62-3.75 (1H, m), 3.82 (1H, t, J = 7.1 Hz), 4.20-4.33 (3H, m), 4.44 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.46-6.59 (1H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.40-8.51 (3H, m).

[1429] 実施例63

2-((2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル

[1430]

[化410]



[1431] (4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタンアミン(0.30 g)と炭酸カリウム(0.55 g)のエタノール(10 mL)溶液に参考例49で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-シアノ-6-フルオロフェノキシ)ベンゾアート(0.50 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチルで固化し、標題化合物 (0.21 g)を得た。

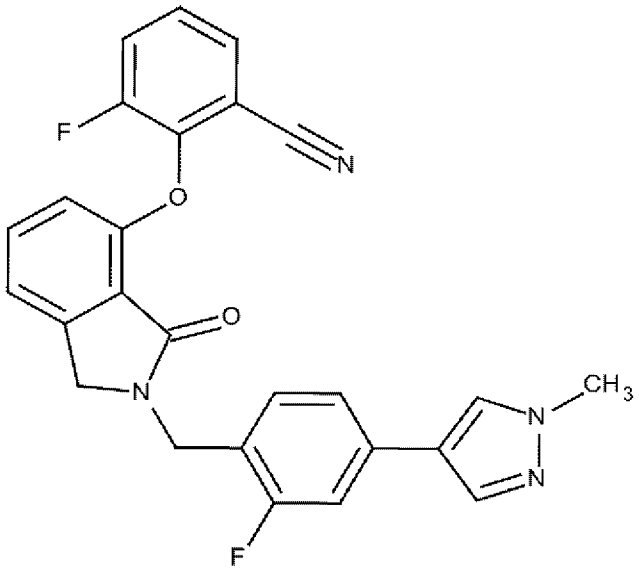
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.36 (2H, s), 4.78 (2H, d, J = 0.9 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.6, 0.6 Hz), 7.24-7.34 (4H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.50 (1H, dt, J = 7.7, 1.4 Hz).

[1432] 実施例64

3-フルオロ-2-((2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1433]

[化411]



[1434] 実施例63で得た2-((2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル(0.21 g)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.11 g)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.69 mL)のDME(4 mL)溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.053 g)を加え、80℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル) にて精製後エタノールで固化し、標題化合物 (0.023 g)を得た。

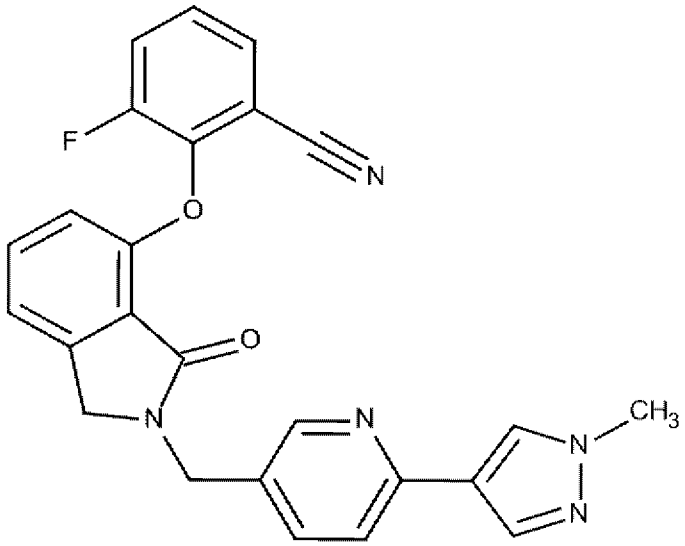
MS: $[M+H]^+$ 457.1

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.13-7.25 (3H, m), 7.25-7.31 (3H, m), 7.35-7.46 (1H, m), 7.50 (1H, dt, J = 7.7, 1.4 Hz), 7.61 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 0.6 Hz).

[1435] 実施例65

3-フルオロ-2-((2-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1436] [化412]



[1437] 参考例25で得た(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メタンアミン二塩酸塩(0.13 g)と炭酸カリウム(0.22 g)のエタノール(4 mL)溶液に参考例49で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-シアノ-6-フルオロフェノキシ)ベンゾアート(0.20 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル-メタノール)にて精製後酢酸エチルおよびエタノールで固化し、標題化合物 (0.019 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 440.2

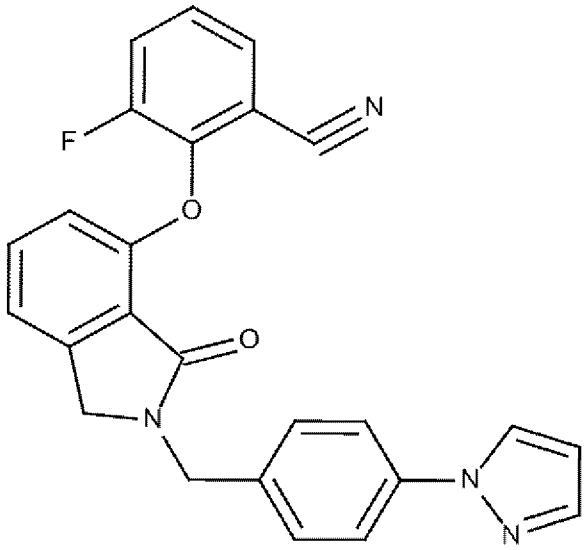
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.6, 0.8 Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.38-7.47 (3H, m), 7.51 (1H, dt, J = 7.7, 1.4 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.91-7.96 (2H, m), 8.51 (1H, d, J = 1.7 Hz).

[1438] 実施例66

3-フルオロ-2-((3-オキソ-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1439]

[化413]



[1440] アルゴン雰囲気下、(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン(0.20 g)と炭酸カリウム(0.44 g)のDMF(8 mL)溶液に参考例49で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-シアノ-6-フルオロフェノキシ)ベンゾアート(0.20 g)を加え、室温にて一晩撹拌し、さらに60℃で3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル-メタノール)にて精製後、HPLC(C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系))にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで固化し、標題化合物 (0.01 g) を得た。

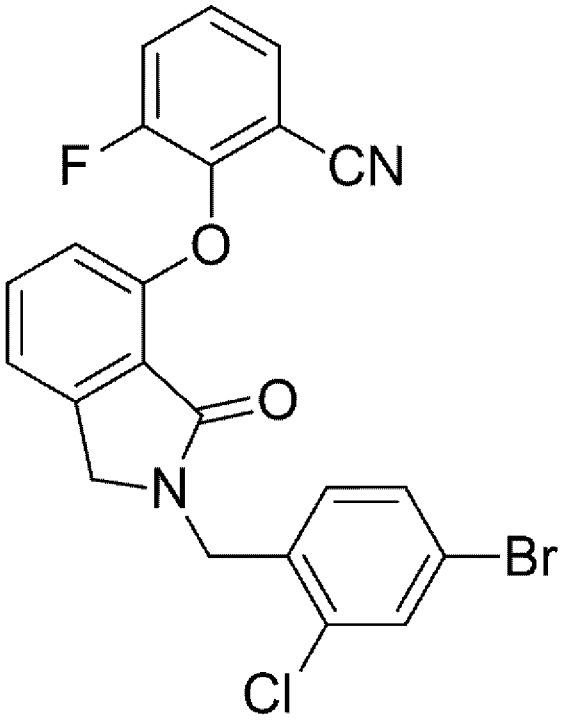
MS: $[M+H]^+$ 425.2

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.30 (2H, s), 4.80 (2H, s), 6.46-6.49 (1H, m), 6.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.38-7.47 (4H, m), 7.51 (1H, dt, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.66-7.71 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[1441] 実施例67

2-((2-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル

[1442] [化414]



[1443] (4-ブロモ-2-クロロフェニル)メタンアミン(0.63 g)と炭酸カリウム(0.59 g)のエタノール(5 mL)溶液に参考例49で得たエチル2-(ブロモメチル)-6-(2-シアノ-6-フルオロフェノキシ)ベンゾアート(0.54 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、標題化合物 (0.27 g)を得た。

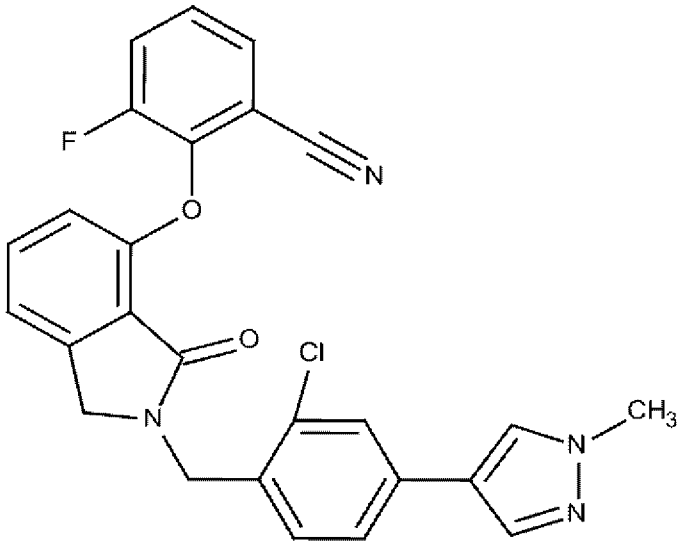
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.36 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.24-7.31 (1H, m), 7.36-7.46 (3H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[1444] 実施例68

2-((2-(2-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル

[1445]

[化415]



[1446] 実施例67で得た2-((2-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル(0.20 g)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.088 g)と2 M 炭酸ナトリウム水溶液(0.85 mL)のDME(4 mL)溶液に(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.016 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製後エタノールにて固化し、標題化合物 (0.075 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 473.1

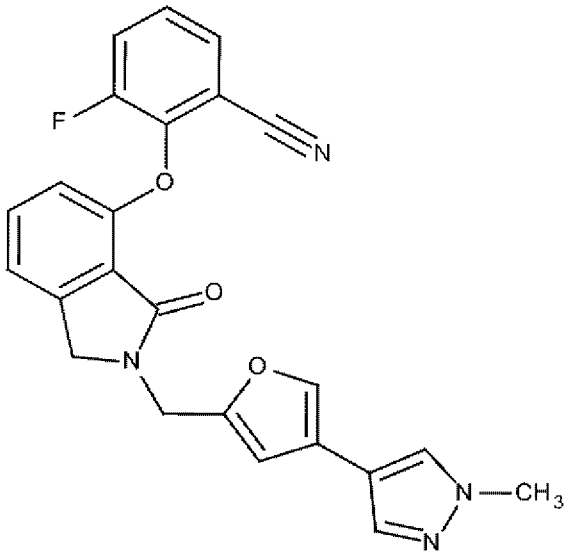
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (3H, s), 4.38 (2H, s), 4.90 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.23-7.32 (1H, m), 7.33-7.47 (4H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.74 (1H, s).

[1447] 実施例69

3-フルオロ-2-((2-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フリル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1448]

[化416]



[1449] 参考例50で得た4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルバルデヒド(0.54 g)のTHF(5 mL)溶液に0℃でナトリウム テトラヒドロボラート(0.13 g)を加え、アルゴン雰囲気下、同温で30分撹拌し、さらに室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた残渣とジフェニルホスホリル アジド(0.66 mL)のTHF(5 mL)溶液に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.46 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、60℃にて4時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた残渣のTHF-水混合溶液(4:1, 5 mL)にトリフェニルホスフィン(0.80 g)を加え、アルゴン雰囲気下、60℃で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた残渣と炭酸カリウム(0.64 g)のエタノール(10 mL)溶液に参考例49で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-シアノ-6-フルオロフェノキシ)ベンゾアート(0.58 g)を加え、室温にて二日間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製後エタノールで固化し、標題化合物 (0.11 g)を得た。

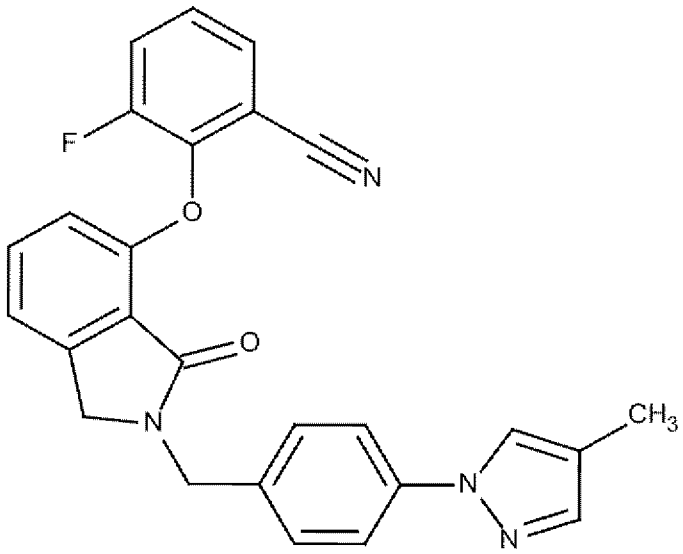
MS: $[M+H]^+$ 429.2

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.91 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.44 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.23-7.31 (1H, m), 7.37-7.52 (5H, m), 7.56 (1H, s).

[1450] 実施例70

3-フルオロ-2-((2-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1451] [化417]



[1452] 参考例51で得た4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾニトリル(0.29 g)のTHF(6 mL)溶液に1 Mリチウム アルミニウム ヒドリドのTHF(2.38 mL)溶液を加え、アルゴン雰囲気下、0℃で3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと10% (+)-酒石酸カリウム ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣と炭酸カリウム(0.22 g)のエタノール(4 mL)溶液に参考例49で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-シアノ-6-フルオロフェノキシ)ベンゾアート(0.20 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製後エタノールで固化し、標題化合物 (0.042 g)を得た。

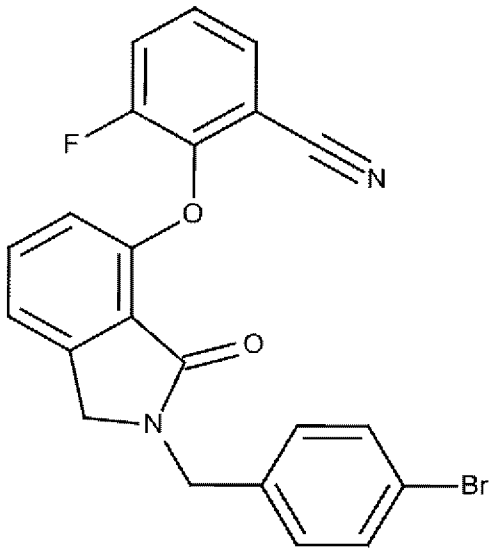
MS: $[M+H]^+$ 439.2

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.16 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.5, 0.8 Hz), 7.23-7.32 (1H, m), 7.36-7.54 (6H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.69 (1H, s).

[1453] 実施例71

2-((2-(4-ブロモベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル

[1454] [化418]



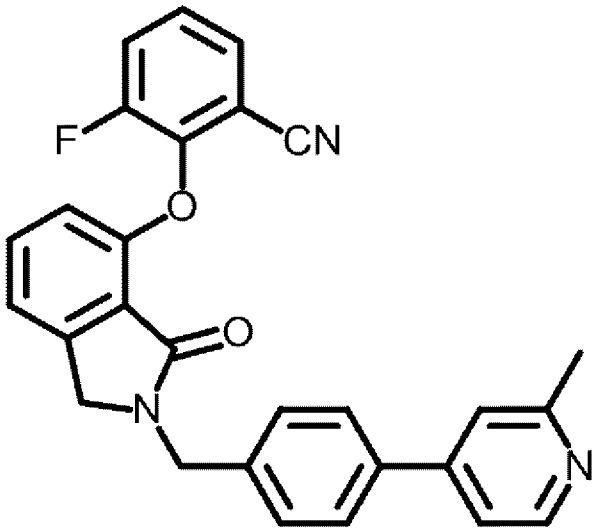
[1455] (4-ブロモフェニル)メタンアミン塩酸塩(0.32 g)と炭酸カリウム(0.55 g)のエタノール(10 mL)溶液に参考例49で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-シアノ-6-フルオロフェノキシ)ベンゾアート(0.50 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、標題化合物 (0.44 g)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.27 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.13-7.24 (3H, m), 7.24-7.33 (1H, m), 7.37-7.53 (5H, m).

[1456] 実施例72

3-フルオロ-2-((2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1457] [化419]



[1458] 実施例71で得た2-((2-(4-ブロモベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル(0.15 g)、2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(0.083 g)と2 M 炭酸ナトリウム水溶液(0.69 mL)のDME(3 mL)溶液に(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.025 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製後酢酸エチルにて固化し、標題化合物 (0.071 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 450.2

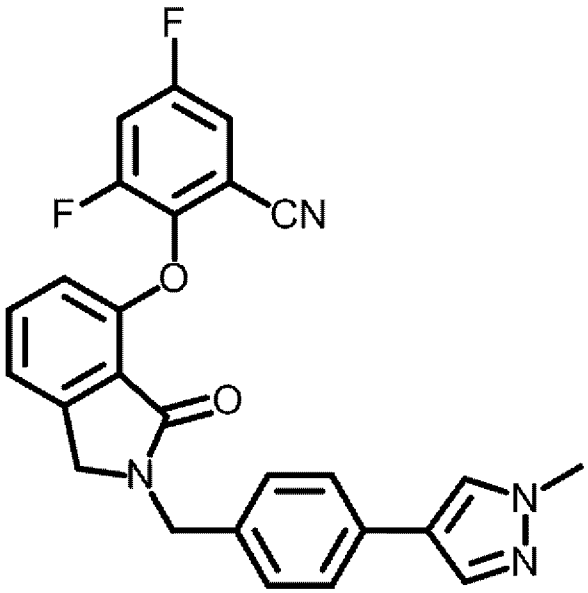
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ2.63 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.24-7.33 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.39-7.48 (4H, m), 7.51 (1H, dt, J = 7.6, 1.5 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1459] 実施例73

3,5-ジフルオロ-2-({2-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1460]

[化420]



[1461] 参考例4で得た(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン二塩酸塩(0.14 g)と炭酸カリウム(0.35 g)のエタノール(4 mL)溶液に参考例53で得たエチル2-(ブロモメチル)-6-(2-シアノ-4,6-ジフルオロフェノキシ)ベンゾアート(0.20 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製後エタノールで固化し、標題化合物(0.081 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 457.2

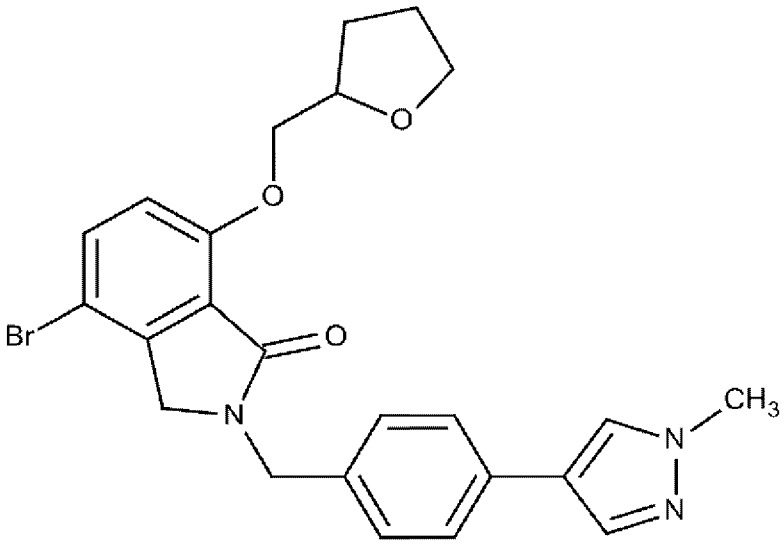
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.13-7.28 (3H, m), 7.31 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.40-7.47 (3H, m), 7.60 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 0.8 Hz).

[1462] 実施例74

4-ブロモ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン

[1463]

[化421]



[1464] 参考例55で得た4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.44 g)と(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノール(0.56 g)およびトリブチルホスフィン(1.12 g)のTHF(10 mL)溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシラート(1.9 Mトルエン溶液)(2.9 mL)を加え、窒素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルと水で希釈、有機層を分取した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液，飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.095 g)を得た。

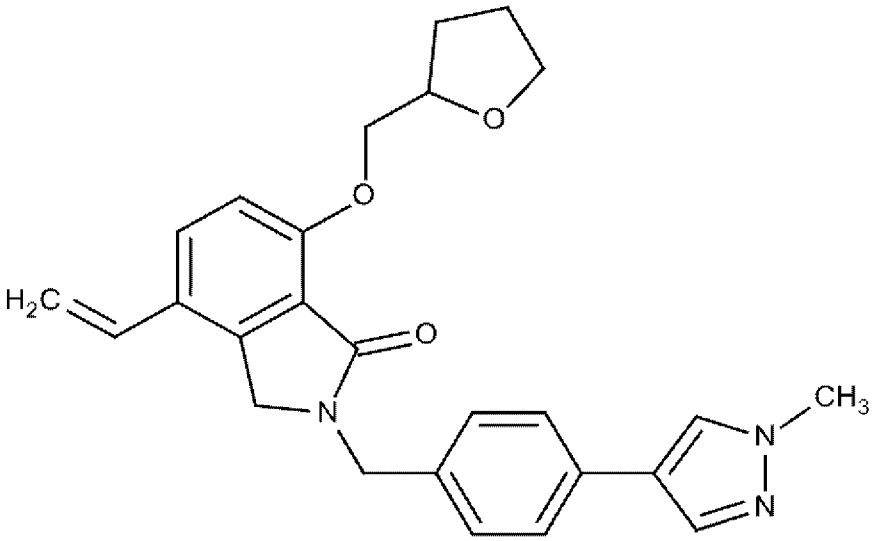
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.76-1.90 (2H, m), 1.92-2.09 (2H, m), 3.62-3.73 (1H, m), 3.80-3.91 (4H, m), 4.05-4.25 (5H, m), 4.65 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.82 (1H, s), 8.10 (1H, s).

[1465] 実施例75

2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-4-ビニルイソインドリン-1-オン

[1466]

[化422]



[1467] 実施例74で得た4-ブロモ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン(0.09 g)、カリウムトリフルオロ(ビニル)ボラート (0.038 g)、トリエチルアミン(0.052 mL)のエタノール(5 mL)溶液に(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.014 g)を加え、アルゴン雰囲気下、100℃にて一晩撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をろ去した。ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.044 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 430.2

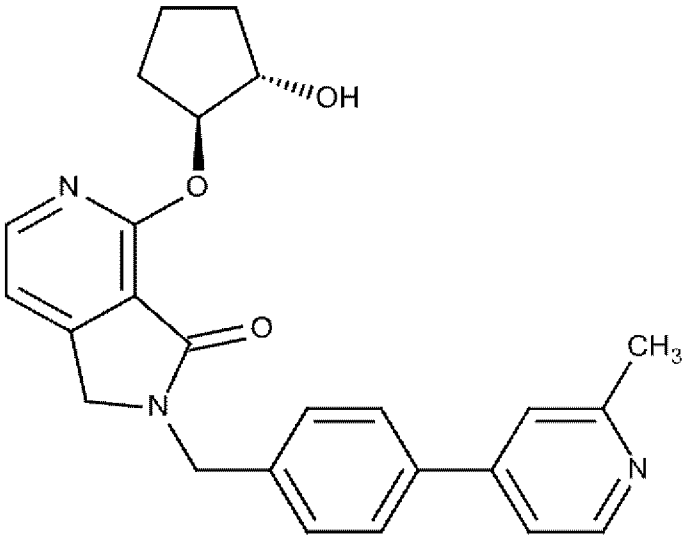
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.75-2.09 (4H, m), 3.62-3.73 (1H, m), 3.79-3.90 (4H, m), 4.10 (2H, dd, J = 4.3, 2.3 Hz), 4.20 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.37 (2H, s), 4.65 (2H, s), 5.27 (1H, d, J = 11.3 Hz), 5.66 (1H, d, J = 17.8 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 17.8, 11.1 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.81 (1H, s), 8.09 (1H, s).

[1468] 実施例76

4-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-2-(4-(2-メチルピリジン-4

-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1469] [化423]



[1470] 参考例61で得たメチル2-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-4-ビニルニコチナート(0.16 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.65 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.077 g)とアセトニトリル(3 mL)-アセトン(3 mL)-水(3 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をTHF(3 mL)に溶解し、参考例63で得た(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.12 g)および無水硫酸マグネシウム(0.15 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて30分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.19 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)およびDIOLシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、ジイソプロピルエーテルで固化し、標題化合物(0.078 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 416.5

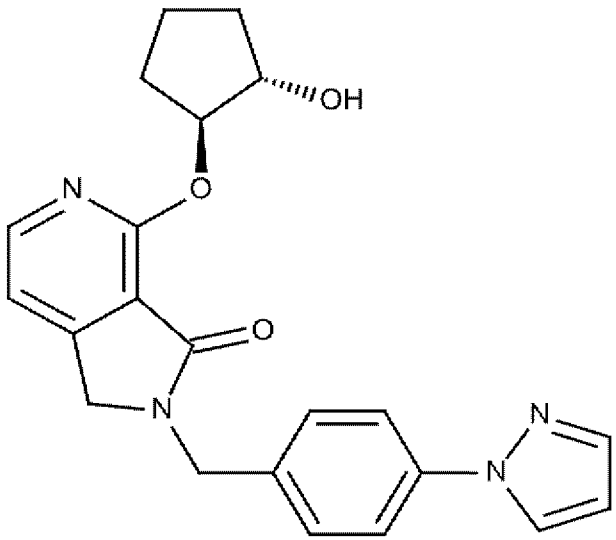
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51-1.78 (4H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 2.08

-2.21 (1H, m), 2.52 (3H, brs), 4.09-4.19 (1H, m), 4.39 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.91 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.20-5.30 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 5.2, 1.2 Hz), 7.55 (1H, s), 7.76 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.29 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1471] 実施例77

4-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1472] [化424]



[1473] 参考例61で得たメチル2-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-4-ビニルニコチナート(0.12 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.50 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.06 g)とアセトニトリル(3 mL)-アセトン(3 mL)-水(3 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をTHF(3 mL)に溶解し、(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン(0.081 g)および無水硫酸マグネシウム(0.11 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて30分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.15 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。反応液を飽

和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、THF-酢酸エチル-ヘキサンを用いて固化し、標題化合物(0.059 g)を得た。

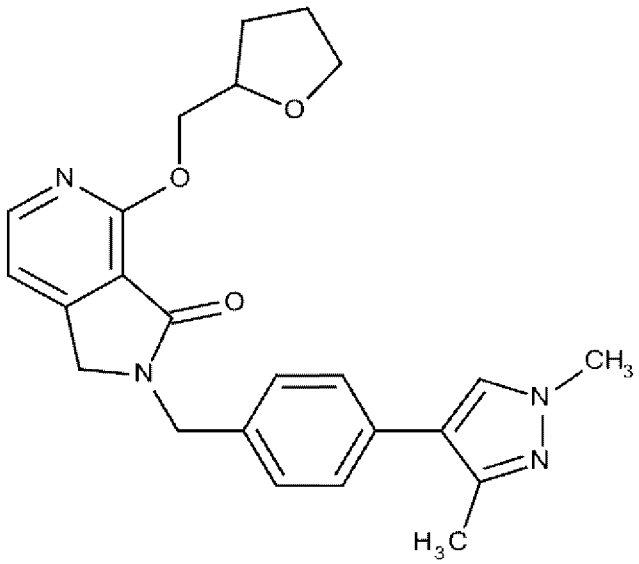
MS: $[M+H]^+$ 391.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51-1.78 (4H, m), 1.86-2.00 (1H, m), 2.07-2.21 (1H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.68 (2H, s), 4.92 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.18-5.30 (1H, m), 6.51-6.55 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.28 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.6 Hz).

[1474] 実施例78

2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1475] [化425]



[1476] 参考例42で得たメチル 2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート(0.30 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.21 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.14 g)とアセトニトリル(6 mL)-アセトン(6 mL)-水(6 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチル

で希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をTHF(9 mL)に溶解し、(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.23 g)および無水硫酸マグネシウム(0.27 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(5 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.36 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、ジエチルエーテルを用いて固化し、標題化合物(0.13 g)を得た。

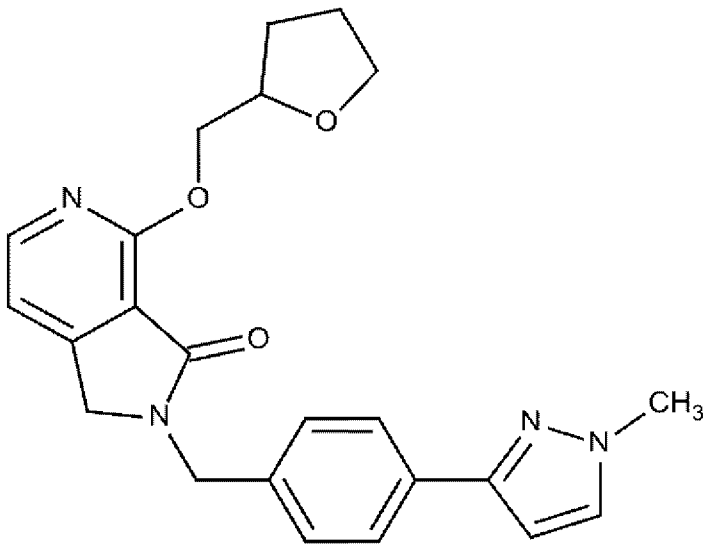
MS: $[M+H]^+$ 419.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.70-1.91 (2H, m), 1.91-2.09 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.62-3.72 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.79-3.89 (1H, m), 4.17-4.29 (1H, m), 4.30-4.44 (4H, m), 4.65 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.24-7.32 (2H, m), 7.35-7.44 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1477] 実施例79

2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1478] [化426]



[1479] 参考例42で得たメチル 2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート(405 mg)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.65 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.20 g)とアセトニトリル(6 mL)-アセトン(6 mL)-水(6 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をTHF(9 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.29 g)および無水硫酸マグネシウム(0.37 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(5 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.49 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、ジイソプロピルエーテルを用いて固化し、標題化合物(0.27 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 405.2

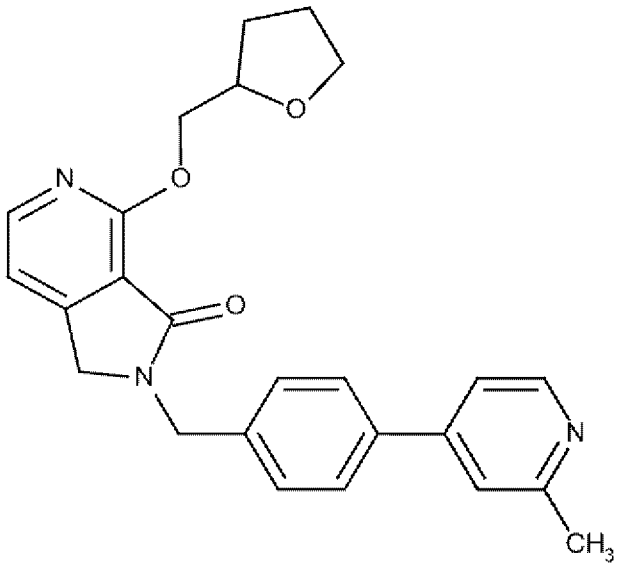
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.68-1.89 (2H, m), 1.93-2.07 (2H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.78-3.89 (4H, m), 4.18-4.29 (1H, m), 4.32-4.45 (4H, m), 4.66 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.68-7.80 (3H, m), 8.27 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1480] 実施例80

2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1481]

[化427]



[1482] 参考例42で得たメチル 2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート(0.27 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.08 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.13 g)とアセトニトリル(6 mL)-アセトン(6 mL)-水(6 mL)の混合物を窒素雰囲気下、室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をTHF(5 mL)に溶解し、参考例63で得た(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.20 g)および無水硫酸マグネシウム(0.23 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(5 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.32 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、ジイソプロピルエーテルを用いて固化し、標題化合物(0.17 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 416.2

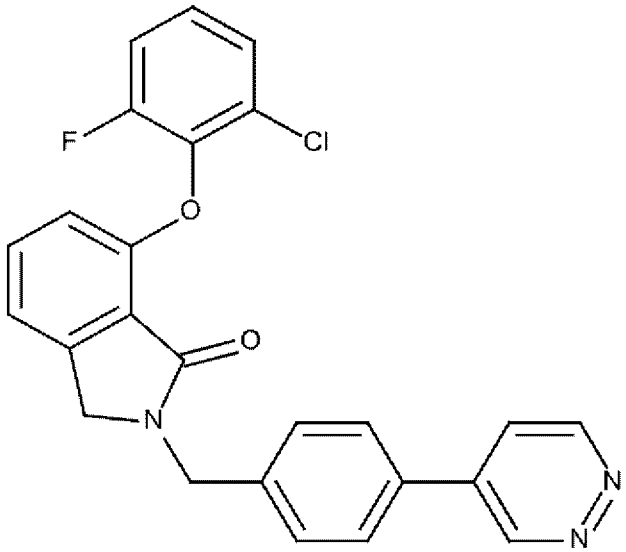
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.69-1.89 (2H, m), 1.92-2.08 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.60-3.73 (1H, m), 3.76-3.90 (1H, m), 4.16-4.28 (1H, m), 4

.34-4.45 (4H, m), 4.72 (2H, s), 7.19 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 5.2, 1.4 Hz), 7.56 (1H, s), 7.77 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.27 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1483] 実施例81

7-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-(4-(ピリダジン-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1484] [化428]



[1485] 参考例66で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)ベンゾアート(0.50 g)、(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンアミン(0.33 g)と炭酸カリウム(0.54 g)のエタノール(10 mL)溶液を室温にて一晩撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた残渣 (0.20 g)、4-ブロモピリダジン臭化水素酸塩 (0.11 g)および2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.81 mL)のDME(4 mL)溶液に(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.030 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をエタノールから再結晶し、標題化合物(0.037 g)を得た。

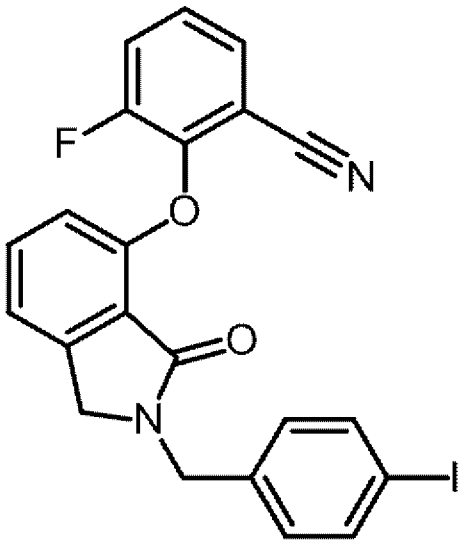
MS: $[M+H]^+$ 446.1

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.33 (2H, s), 4.88 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.07 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.10-7.23 (2H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 7.61-7.70 (3H, m), 9.23 (1H, dd, J = 5.3, 1.1 Hz), 9.46 (1H, dd, J = 2.3, 1.1 Hz).

[1486] 実施例82

3-フルオロ-2-((2-(4-ヨードベンジル)-3-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1487] [化429]



[1488] (4-ヨードフェニル)メタンアミン(0.31 g)と炭酸カリウム(0.55 g)のエタノール(10 mL)溶液に参考例49で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-シアノ-6-フルオロフェノキシ)ベンゾアート(0.50 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をろ取し、ヘキサン-酢酸エチル(1:4, 10 mL)混合溶液で洗浄して、標題化合物(0.19 g)を得た。

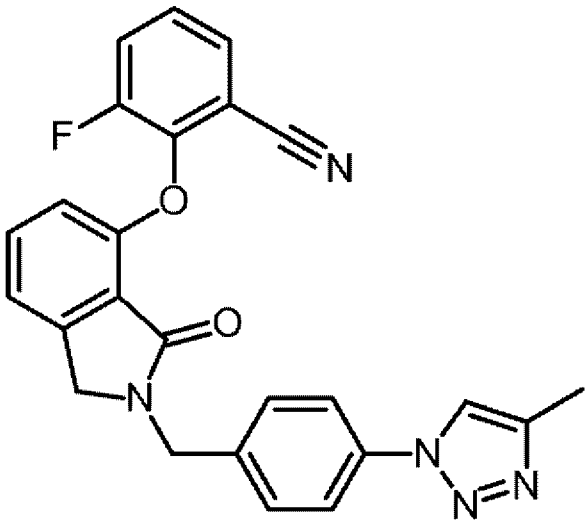
MS: $[M+H]^+$ 485.0

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.26 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.24-7.31 (1H, m), 7.37-7.46 (2H, m), 7.49 (1H, dt, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.65-7.70 (2H, m).

[1489] 実施例83

3-フルオロ-2-((2-(4-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンジル)-3-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1490] [化430]



[1491] 実施例82で得た3-フルオロ-2-((2-(4-ヨードベンジル)-3-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル(0.19 g)、2-ブチン酸(0.052 g)、硫酸銅(II)・5水和物(0.016 g)、L-プロリン(0.014 g)、L-アスコルビン酸ナトリウム塩(0.025 g)と炭酸カリウム(0.10 g)のDMSO(2.3 mL)-水(0.25 mL)溶液にアジ化ナトリウム(0.06 g)を加え、65℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル) にて精製後エタノールで固化し、標題化合物 (0.016 g)を得た。

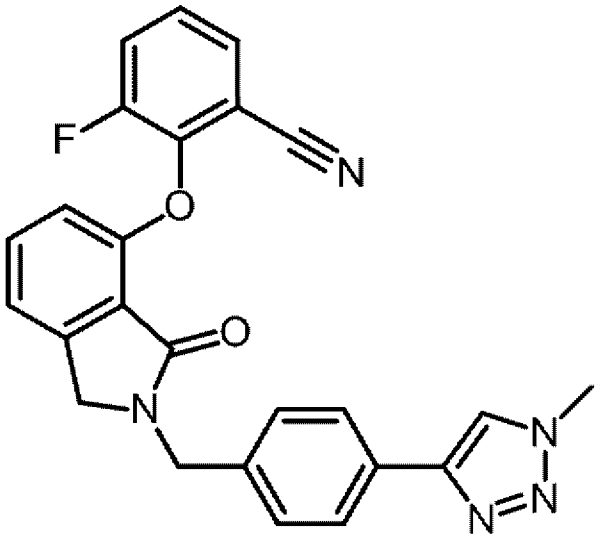
MS: $[M+H]^+$ 440.2

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.44 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.24-7.34 (1H, m), 7.38-7.54 (5H, m), 7.70 (3H, d, J = 8.3 Hz).

[1492] 実施例84

3-フルオロ-2-((2-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1493] [化431]



[1494] アルゴン雰囲気下、参考例30で得た(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタノール(0.45 g)とジフェニルリン酸アジド(0.57 mL)のTHF(5 mL)溶液にDBU(0.40 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、60℃にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。アルゴン雰囲気下、残渣のTHF(5 mL)-水(1 mL)混合溶液にトリフェニルホスフィン(0.63 g)を加え、60℃にて2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール) にて粗精製した。この粗精製物と炭酸カリウム(0.33 g)のエタノール(5 mL)溶液に参考例49で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-シアノ-6-フルオロフェノキシ)ベンゾアート(0.27 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製後エタノールで固化し、標題化合物 (0.012 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 440.2

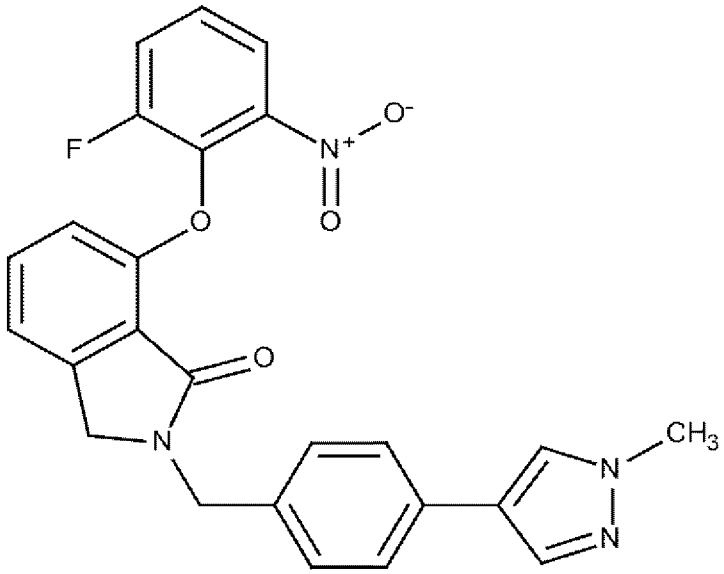
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.15 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.24-7.33 (2H, m),

7.35-7.53 (4H, m), 7.73 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 8.3 Hz).

[1495] 実施例85

7-(2-フルオロ-6-ニトロフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1496] [化432]



[1497] 参考例67で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-フルオロ-6-ニトロフェノキシ)ベンゾアート(0.20 g)、参考例4で得た(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン二塩酸塩(0.14 g)と炭酸カリウム(0.35 g)のエタノール(4 mL)溶液を室温にて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル) にて精製、エタノールで固化し、標題化合物 (0.074 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 459.2

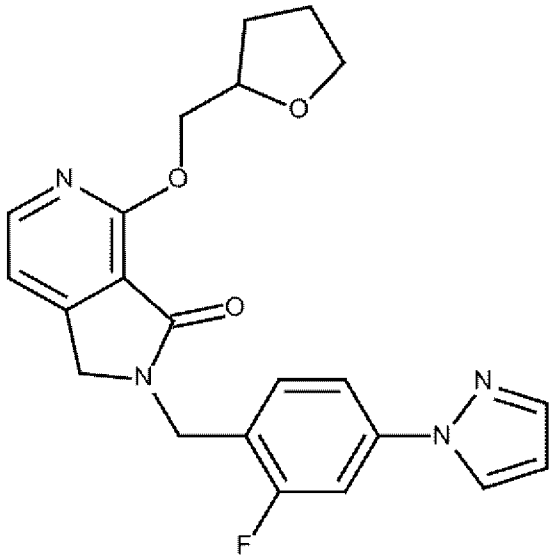
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.31-7.52 (7H, m), 7.61 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.86 (1H, dt, J = 8.3, 1.7 Hz).

[1498] 実施例86

2-(2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラ

ン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1499] [化433]



[1500] 参考例42で得たメチル 2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート(0.89 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(3.62 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.43 g)とアセトニトリル(12 mL)-アセトン(12 mL)-水(12 mL)の混合物を窒素雰囲気下、室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、メチル 4-ホルミル-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ニコチナートの粗生成物を得た。別途、文献(WO2003/050132)を参考に調製した2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾニトリル(1.33 g)のTHF(13 mL)溶液に水素化リチウムアルミニウム(0.30 g)を0℃にて加え、同温にて30分間撹拌した。反応溶液に硫酸ナトリウム10水和物を加えた後、不溶物をろ去した。ろ液を濃縮し、残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物(0.31 g)と先ほど得たメチル 4-ホルミル-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ニコチナートの粗生成物をTHF(8 mL)に溶解し、無水硫酸マグネシウム(0.80 g)を加え窒素雰囲気下、室温にて一時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残渣を酢酸(8 mL)に溶解し、ナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.72 g)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し

、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、酢酸エチルーヘキサンを用いて固化し、標題化合物(0.064 g)を得た。

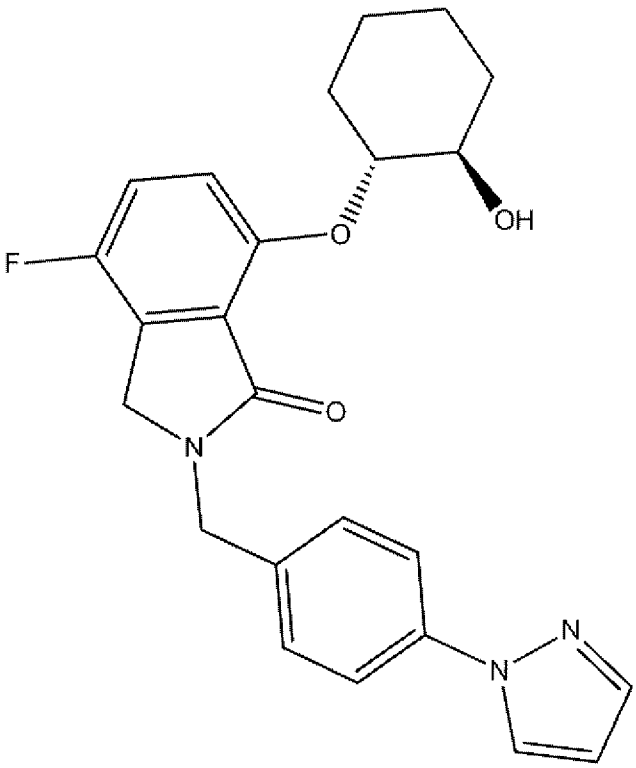
MS: $[M+H]^+$ 409.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.69-1.89 (2H, m), 1.93-2.07 (2H, m), 3.61-3.71 (1H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.17-4.27 (1H, m), 4.35-4.39 (2H, m), 4.41-4.47 (2H, m), 4.73 (2H, s), 6.51-6.60 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.66-7.80 (3H, m), 8.27 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.5 Hz).

[1501] 実施例223

4-フルオロ-7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1502] [化434]



[1503] 参考例72で得た2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-4-フルオロ-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.20 g)のエタノール(3 mL)溶液に7-オキサ

ビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.067 g)、ピリジン(0.073 g)を加え、48時間過熱還流した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をプレパラティブTLC(石油エーテル-酢酸エチル)にて精製した後、メチル tert-ブチル エーテルで洗浄し、標題化合物 (0.16 g)を得た。

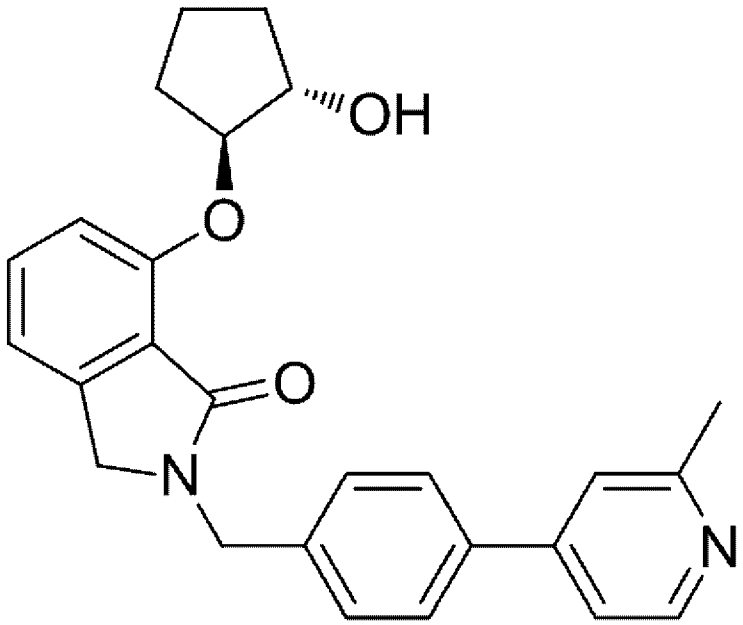
MS: $[M+H]^+$ 422.1

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.15-1.44 (3H, m), 1.50-1.88 (3H, m, overlap with water signal), 2.05-2.20 (1H, m), 2.21-2.35 (1H, m), 3.70-3.89 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.70 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.86 (1H, d, J = 14.8 Hz), 5.53 (1H, brs), 6.40-6.51 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 8.8, 3.2 Hz), 7.12 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.70-7.78 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.0 Hz).

[1504] 実施例224

7-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1505] [化435]



[1506] 参考例3で得た2-(4-ブロモベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.20 g) のエタノール(5 mL)溶液に7-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン(0.79

g)、ピリジン(0.75 g)を加え、一晩過熱還流した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物のDME(4 mL)溶液に(2-メチルピリジン-4-イル)ボロン酸(0.079 g)、2 mol/l炭酸ナトリウム水溶液(0.39 mL)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.028 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製し、ジイソプロピルエーテルで固化し、標題化合物(0.037 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 415.2

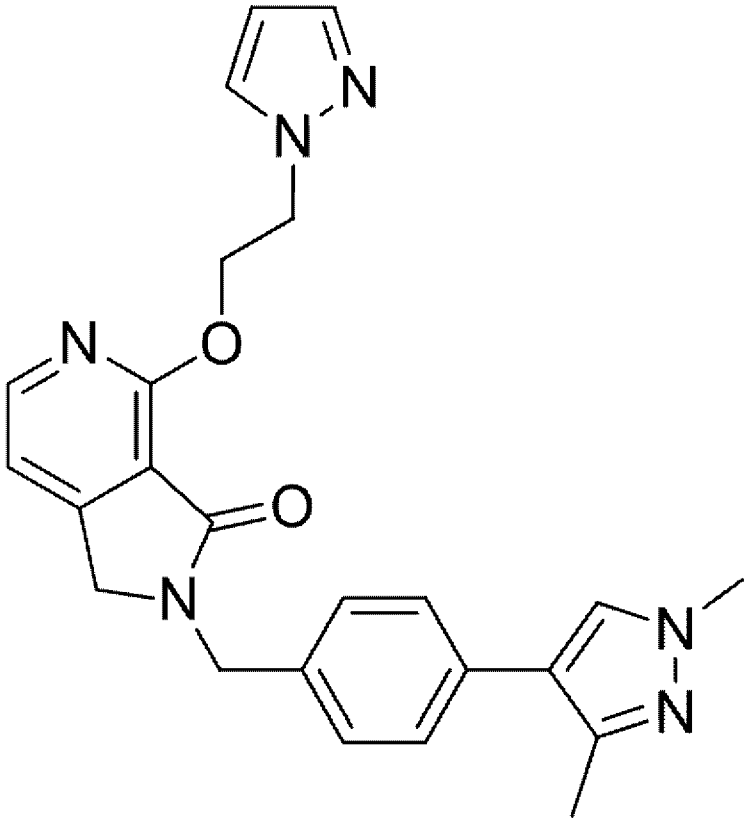
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.48-1.59 (1H, m), 1.62-1.80 (3H, m), 1.86-1.99 (1H, m), 2.03-2.17 (1H, m), 2.52 (3H, brs), 4.04-4.16 (1H, m), 4.31 (2H, s), 4.57-4.64 (1H, m), 4.70 (2H, s), 4.95 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.07 (2H, dd, J = 7.8, 3.9 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.44-7.52 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.76 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1507] 実施例225

2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1508]

[化436]



[1509] 参考例74で得たメチル2-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ)-4-ビニルニコチナート(0.15 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.59 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.070 g)とアセトニトリル(3 mL)-アセトン(3 mL)-水(3 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をTHF(3 mL)に溶解し無水硫酸マグネシウム(0.13 g)を加えアルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残渣を酢酸(3 mL)に溶解し、ナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.18 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.11 g)を得た。

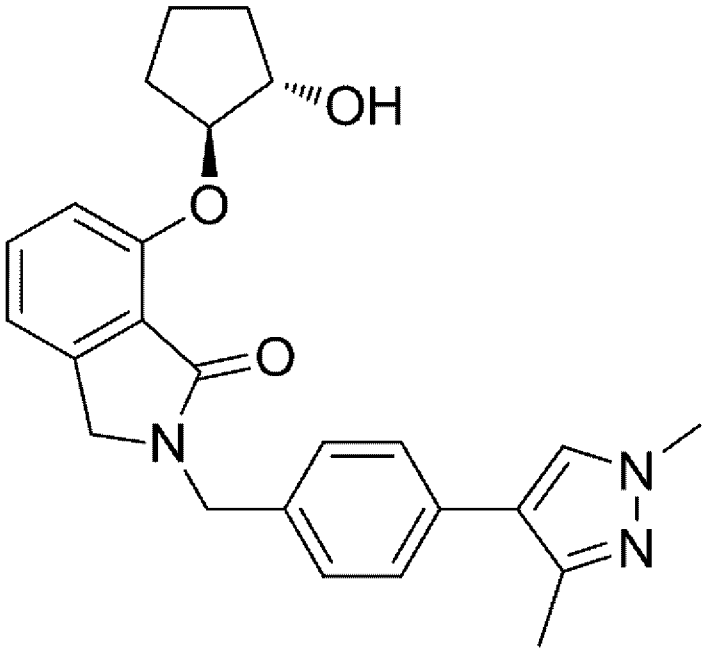
MS: $[M+H]^+$ 429.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.27 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.52-4.60 (2H, m), 4.63-4.72 (4H, m), 6.21-6.29 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.36-7.46 (3H, m), 7.85 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.28 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1510] 実施例226

2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)イソインドリン-1-オン

[1511] [化437]



[1512] 参考例3で得た2-(4-ブロモベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.20 g)のエタノール(5 mL)溶液に6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン(0.79 g)、ピリジン(0.75 g)を加え、一晩過熱還流した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物のDME(6 mL)溶液に1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.18 g)、炭酸ナトリウム(0.12 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.040 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、

飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.061 g)を得た。

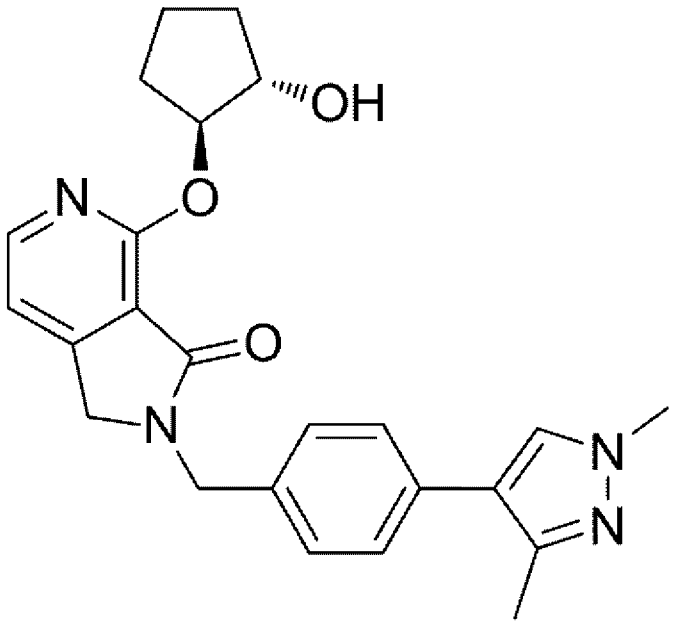
MS: $[M+H]^+$ 418.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.47-1.60 (1H, m), 1.63-1.79 (3H, m), 1.87-2.00 (1H, m), 2.04-2.15 (1H, m), 2.26 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.07-4.14 (1H, m), 4.29 (2H, s), 4.57-4.66 (3H, m), 4.95 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.03-7.09 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 7.84 (1H, s).

[1513] 実施例227

2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1514] [化438]



[1515] 参考例61で得たメチル2-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-4-ビニルニコチナート(0.19 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.75 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.090 g)とアセトニトリル(3 mL)-アセトン(3 mL)-水(3 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸

エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をTHF(3 mL)に溶解し、(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.14 g)および無水硫酸マグネシウム(0.17 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.22 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、ジエチルエーテルを用いて固化し、標題化合物(0.095 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 419.2

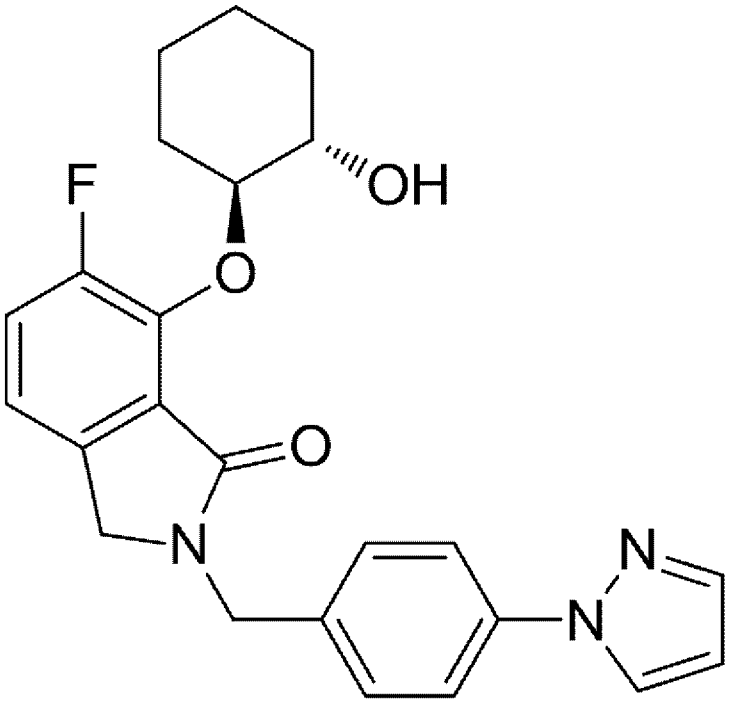
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.48-1.79 (4H, m), 1.86-2.00 (1H, m), 2.07-2.21 (1H, m), 2.26 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.08-4.19 (1H, m), 4.37 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.91 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.20-5.29 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1516] 実施例228

6-フルオロ-7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1517]

[化439]



[1518] 参考例79で得た2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-6-フルオロ-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.20 g)のエタノール(5 mL)溶液に7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.067 g)、ピリジン(0.059 g)を加え、48時間過熱還流した。反応液を水とジクロロメタンで希釈し、有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をプレパラティブTLC(石油エーテル-酢酸エチル)にて粗精製した後、メチルtert-ブチルエーテルで固液洗浄し、標題化合物(0.069 g)を得た。

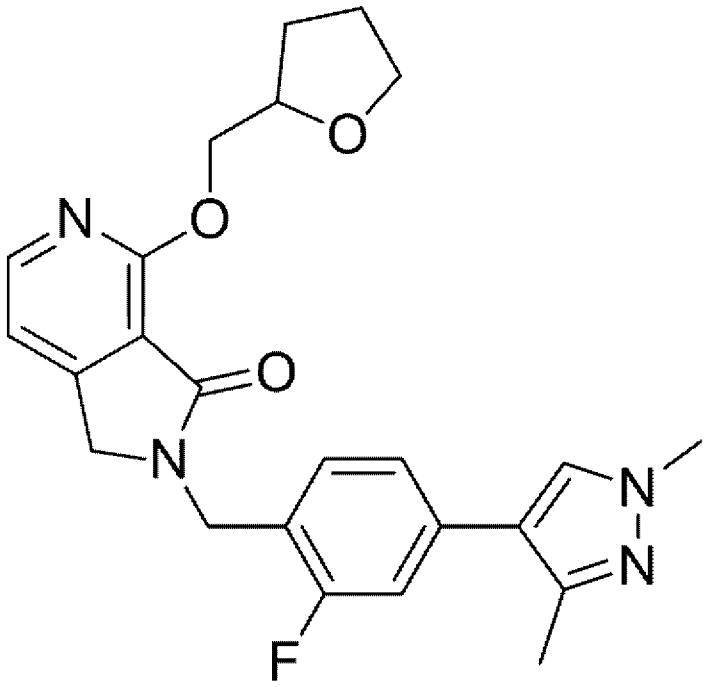
MS: $[M+H]^+$ 422.3

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18-1.41 (3H, m), 1.62-1.84 (3H, m, overlap with water signal), 2.07-2.18 (1H, m), 2.31-2.48 (1H, m), 3.73-3.92 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.70 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.86 (1H, d, J = 14.8 Hz), 5.82 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.46 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.4, 3.6 Hz), 7.20-7.32 (1H, m, overlap with $CDCl_3$ signal), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[1519] 実施例229

2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1520] [化440]



[1521] 参考例42で得たメチル 2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート(0.19 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.76 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.090 g)とアセトニトリル(4 mL)-アセトン(4 mL)-水(4 mL)の混合物を窒素雰囲気下、室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をTHF(3 mL)に溶解し、(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロフェニル)メタンアミン(0.16 g)および無水硫酸マグネシウム(0.17 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.23 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘ

キサン-酢酸エチル)にて精製した後、ジエチルエーテルを用いて固化し、標題化合物(0.065 g)を得た。

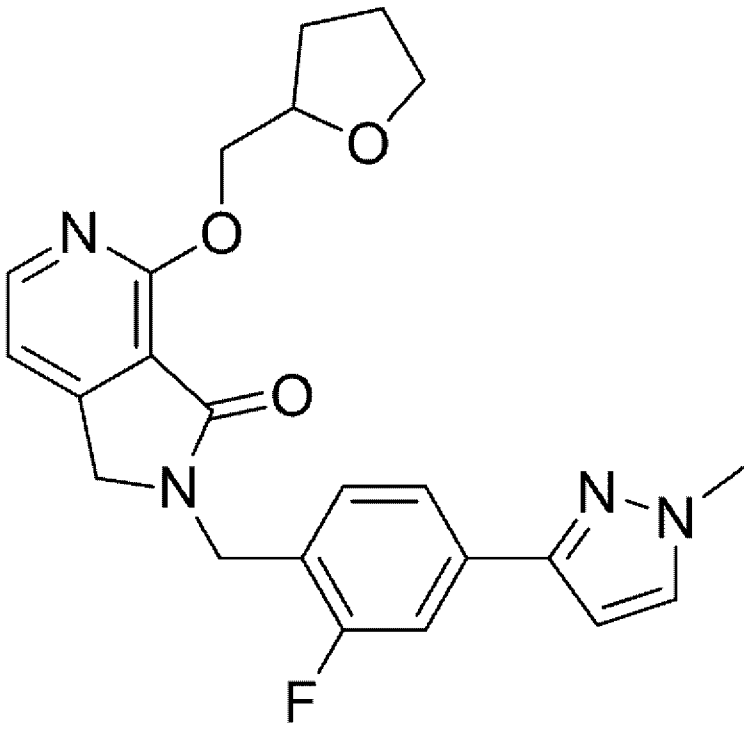
MS: $[M+H]^+$ 437.2

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.69-1.88 (2H, m), 1.93-2.08 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.62-3.71 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.79-3.87 (1H, m), 4.17-4.26 (1H, m), 4.34-4.39 (2H, m), 4.42 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.18-7.34 (4H, m), 7.95 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1522] 実施例230

2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1523] [化441]



[1524] 参考例42で得たメチル 2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート(0.19 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.76 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.090 g)とアセトニトリル(4 mL)-アセトン(4 mL)-水(4 mL)の混合物を窒素雰囲気下、室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ

液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をTHF(3 mL)に溶解し、参考例81で得た(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.15 g)および無水硫酸マグネシウム(0.17 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.23 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、ジエチルエーテル-ヘキサン-酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.11 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 423.1

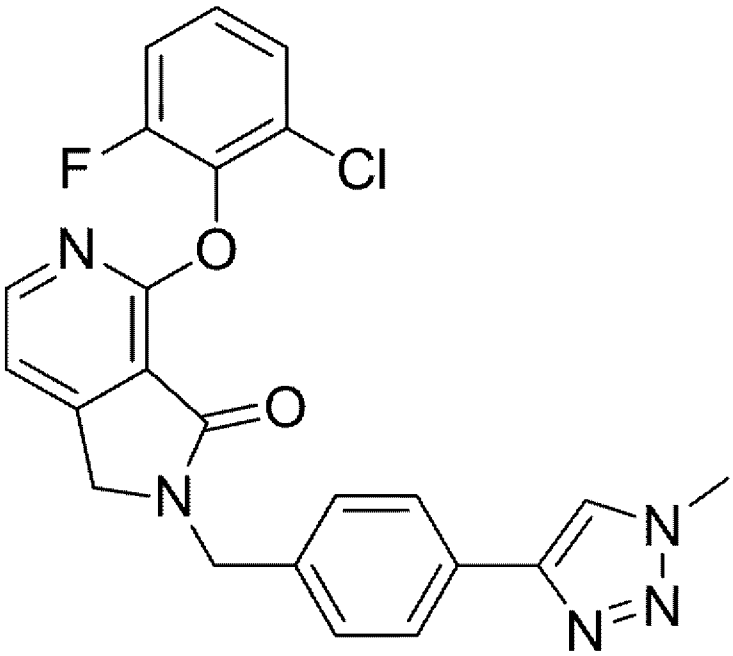
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.69-1.88 (2H, m), 1.91-2.06 (2H, m), 3.61-3.71 (1H, m), 3.79-3.85 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.19-4.27 (1H, m), 4.34-4.40 (2H, m), 4.42 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.20 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.27-7.36 (1H, m), 7.54-7.63 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.27 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1525] 実施例231

4-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1526]

[化442]



[1527] 参考例83で得たメチル 2-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.066 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.23 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.027 g)とアセトニトリル(3 mL)-アセトン(3 mL)-水(3 mL)の混合物を窒素雰囲気下、室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をTHF(3 mL)に溶解し、参考例162で得た(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.040 g)および無水硫酸マグネシウム(0.051 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.067 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.018 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 450.1

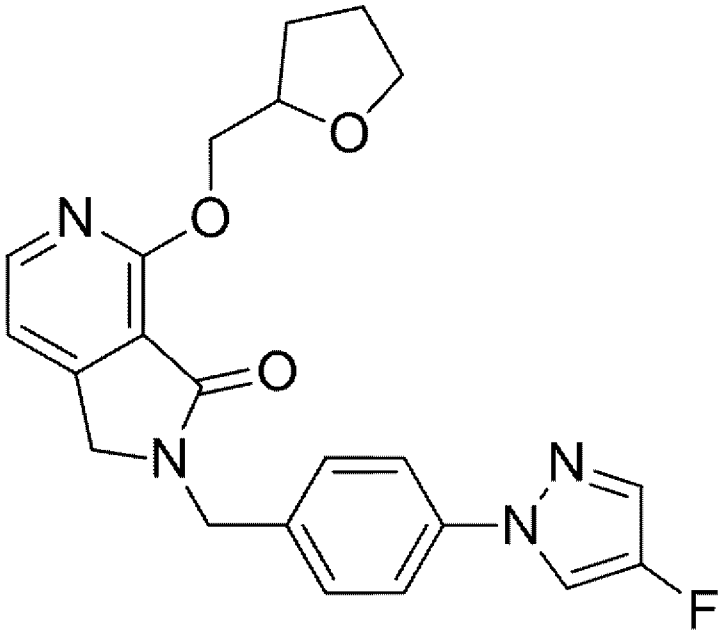
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.09 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.75 (2H, s), 7.37-7.51 (6H, m), 7.84 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.20 (1H, d, J = 5.3 Hz

), 8.51 (1H, s).

[1528] 実施例234

2-(4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1529] [化443]



[1530] 参考例94で得た(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル 2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート(0.20 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.64 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.076 g)とアセトニトリル(4 mL)-アセトン(4 mL)-水(4 mL)の混合物を窒素雰囲気下、室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をTHF(3 mL)に溶解し、参考例92で得た(4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン塩酸塩(0.14 g)、トリエチルアミン(0.067 g)およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.19 g)を加え、窒素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.028 g)を得た。

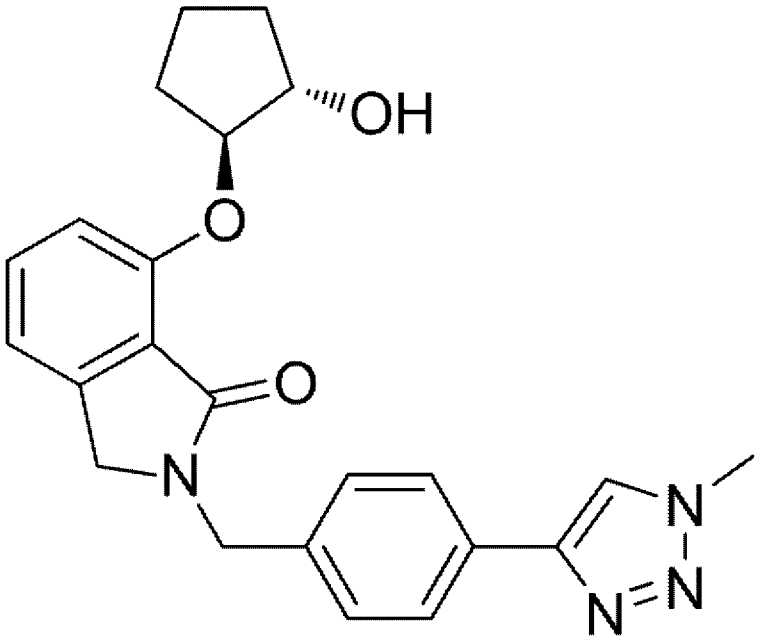
MS: [M+H]+ 409.2

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.69-1.89 (2H, m), 1.92-2.10 (2H, m), 3.61-3.73 (1H, m), 3.78-3.89 (1H, m), 4.17-4.28 (1H, m), 4.32-4.44 (4H, m), 4.69 (2H, s), 7.19 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.82 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.27 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.67 (1H, d, J = 4.5 Hz).

[1531] 実施例235

7-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1532] [化444]



[1533] 参考例96で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.090 g) のエタノール(4 mL)溶液に6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン(0.35 g)、ピリジン(0.33 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.063 g)を得た。

MS: [M+H]+ 405.2

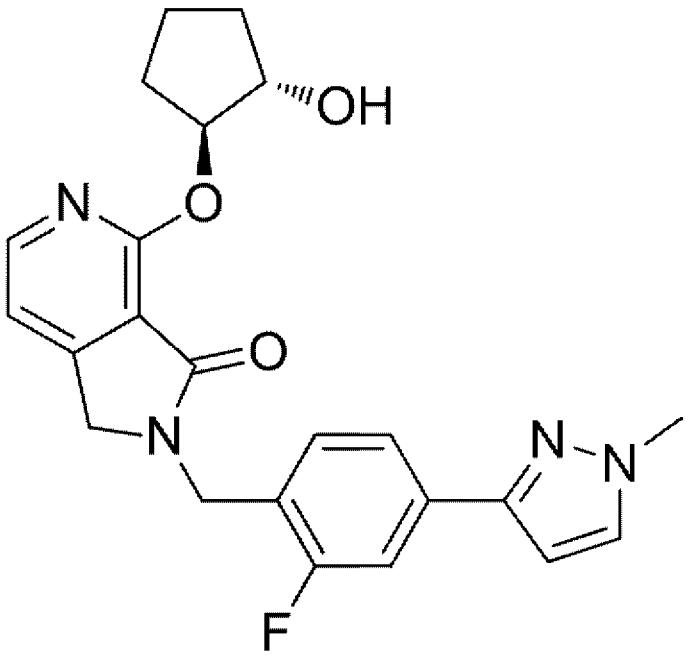
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.47-1.60 (1H, m), 1.62-1.80 (3H, m), 1.8

6-2.01 (1H, m), 2.04-2.17 (1H, m), 4.03-4.14 (4H, m), 4.29 (2H, s), 4.57-4.63 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.95 (1H, brs), 7.06 (2H, dd, J = 7.8, 4.0 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.43-7.54 (1H, m), 7.77-7.85 (2H, m), 8.49 (1H, s).

[1534] 実施例236

2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-4-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1535] [化445]



[1536] 参考例61で得たメチル 2-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-4-ビニルニコチナート(0.18 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.73 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.087 g)とアセトニトリル(5 mL)-アセトン(5 mL)-水(5 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をTHF(3 mL)に溶解し、参考例81で得た(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.14 g)および無水硫酸マグネシウム(0.16 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液に

ナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.22 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、ヘキサン-酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.11 g)を得た。

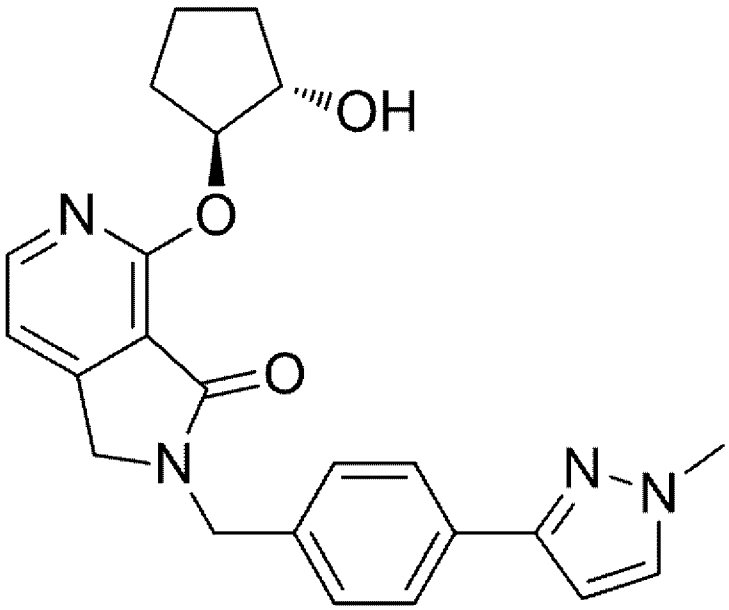
MS: $[M+H]^+$ 423.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.48-1.78 (4H, m), 1.87-2.00 (1H, m), 2.06-2.20 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.07-4.18 (1H, m), 4.41 (2H, s), 4.69 (2H, s), 4.90 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.19-5.29 (1H, m), 6.74 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.32 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.52-7.64 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.28 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1537] 実施例237

4-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1538] [化446]



[1539] 参考例61で得たメチル 2-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-4-ビニルニコチナート(0.25 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.0 g)および酸化オ

スミウム(固定化触媒I)(0.12 g)とアセトニトリル(5 mL)-アセトン(5 mL)-水(5 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をメタノール(4 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.17 g)および無水硫酸マグネシウム(0.22 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて30分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.59 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、ヘキサン-酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.052 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 405.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.48-1.81 (4H, m), 1.85-2.02 (1H, m), 2.05-2.23 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.13 (1H, brs), 4.36 (2H, s), 4.65 (2H, s), 4.91 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.18-5.31 (1H, m), 6.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.66-7.81 (3H, m), 8.28 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1540] 実施例238、実施例239

光学活性な1,5-アンヒドロ-2-デオキシ-3-O-(3-オキソ-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-threo-ペンチトール

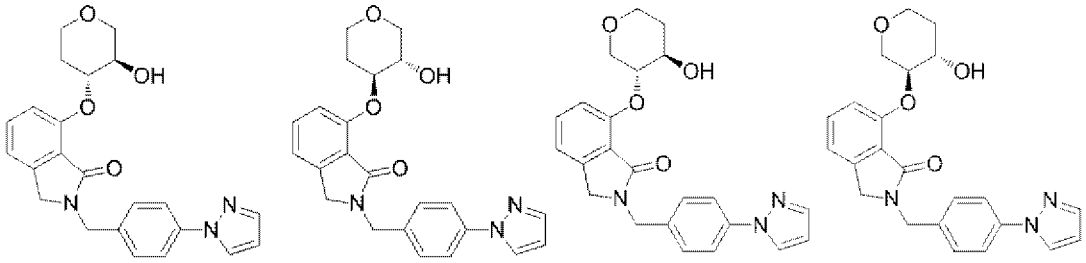
および

実施例240、実施例241

光学活性な1,5-アンヒドロ-2-デオキシ-4-O-(3-オキソ-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-threo-ペンチトール

[1541]

[化447]



[1542] 参考例14で得た2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.20 g) のエタノール(4 mL)溶液に3,7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.66 g)、ピリジン(0.78 g)を加え、窒素雰囲気下、100℃で3時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)およびキラルHPLC（カラム：CHIRALPAK AD（商品名）、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン/2-プロパノール = 300/700）にて精製し、標題化合物を得た。

保持時間:tR2(実施例238、収量0.047 g)

MS: $[M+H]^+$ 406.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.55-1.71 (1H, m), 2.04-2.21 (1H, m), 3.14-3.25 (1H, m), 3.36-3.47 (1H, m), 3.54-3.67 (1H, m), 3.75-3.93 (2H, m), 4.28-4.43 (3H, m), 4.70 (2H, s), 5.39 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.46-6.56 (1H, m), 7.14 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.46-7.55 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.3 Hz).

保持時間:tR3(実施例239、収量0.050 g)

MS: $[M+H]^+$ 406.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51-1.71 (1H, m), 2.03-2.20 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J = 11.2, 7.8 Hz), 3.36-3.49 (1H, m), 3.52-3.67 (1H, m), 3.73-3.93 (2H, m), 4.26-4.43 (3H, m), 4.70 (2H, s), 5.39 (1H, brs), 6.50-6.56 (1H, m), 7.14 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.45-7.55 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.5 Hz).

保持時間:tR1(実施例240、収量0.013 g)

MS: $[M+H]^+$ 406.2

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40-1.58 (1H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 3.36-3.51 (2H, m), 3.71-3.87 (2H, m), 4.01 (1H, dd, J = 11.4, 3.7 Hz), 4.06-4.16 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.70 (2H, s), 5.35 (1H, brs), 6.48-6.56 (1H, m), 7.10-7.19 (2H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.44-7.53 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.5 Hz).

保持時間:tR4(実施例241、収量0.047 g)

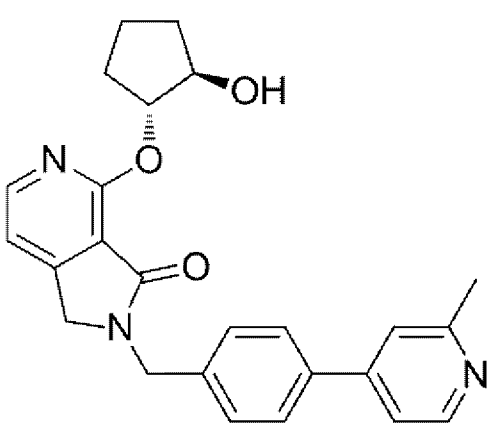
MS: $[M+H]^+$ 406.2

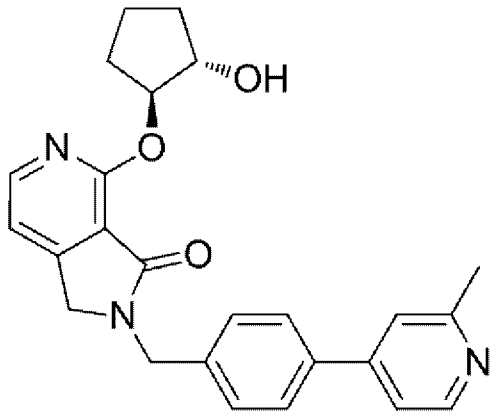
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41-1.57 (1H, m), 1.97-2.09 (1H, m), 3.42-3.48 (2H, m), 3.73-3.86 (2H, m), 4.01 (1H, dd, J = 11.4, 4.1 Hz), 4.06-4.16 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.49-6.56 (1H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.45-7.53 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.79-7.87 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.5 Hz), OH proton was merged with H_2O signal.

[1543] 実施例242および実施例243

光学活性な4-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1544] [化448]





[1545] 実施例76で得た4-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(0.061 g)をキラルHPLC（カラム：CHIRALPAK AD（商品名）、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：メタノール）にて分取し、標題化合物を得た。

保持時間:tR1(実施例242、収量0.036 g)

MS: $[M+H]^+$ 416.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.48-1.78 (4H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 2.04-2.22 (1H, m), 2.52 (3H, brs), 4.13 (1H, brs), 4.39 (2H, s), 4.71 (2H, s), 4.91 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.19-5.31 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.55 (1H, s), 7.76 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.29 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.3 Hz).

保持時間:tR2(実施例243、収量0.031 g)

MS: $[M+H]^+$ 416.2

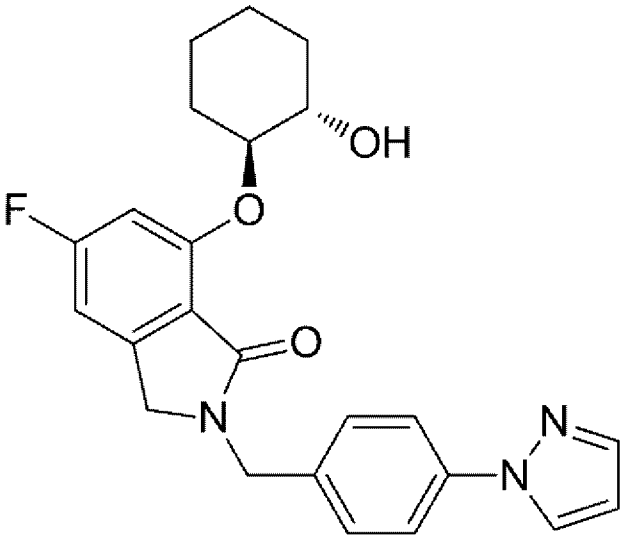
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51-1.78 (4H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 2.08-2.21 (1H, m), 2.52 (3H, brs), 4.09-4.18 (1H, m), 4.39 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.91 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.22-5.29 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.55 (1H, s), 7.76 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.29 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1546] 実施例244

5-フルオロ-7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1547]

[化449]



[1548] 参考例101で得た2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-5-フルオロ-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.20 g) のエタノール(20 mL)溶液に7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.30 g)、ピリジン(0.25 g)を加え、窒素雰囲気下、78℃にて48時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をプレパラティブTLC(石油エーテル-酢酸エチル)にて粗精製した後、粗精製物をアセトニトリル(2 mL)-水(15 mL)に溶解した。溶液を凍結乾燥し、標題化合物(0.15 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$422.4

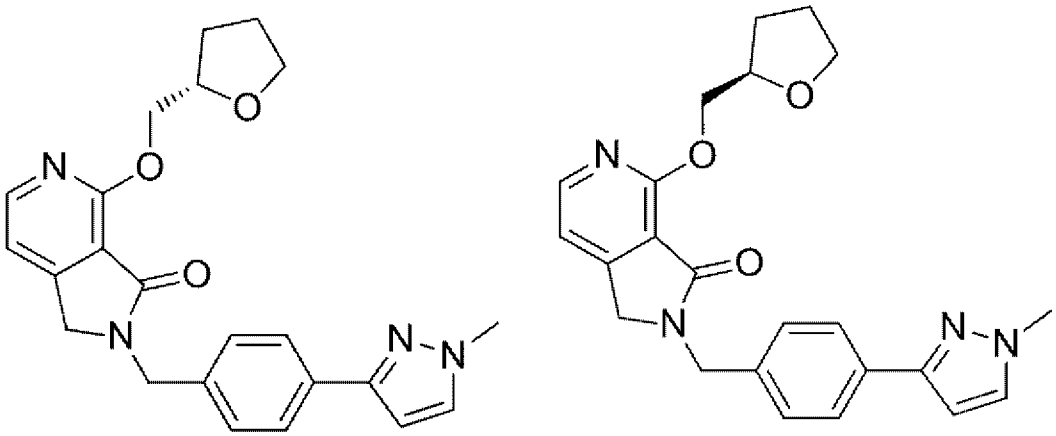
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21-1.37 (3H, m), 1.38-1.52 (1H, m), 1.55-1.77 (2H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 3.54-3.65 (1H, m), 4.12-4.23 (1H, m), 4.31 (2H, s), 4.59-4.76 (2H, m), 5.02 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.53 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 12.0, 2.0 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[1549] 実施例245および実施例246

光学活性な2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1550]

[化450]



[1551] 実施例79で得た2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(0.25 g)をキラルHPLC（カラム：CHIRALPAK AD（商品名）、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン/エタノール = 500/500）で精製し、標題化合物を得た。

保持時間:tR1(実施例245、収量0.11 g)

MS: [M+H]+405.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1.69-1.90 (2H, m), 1.93-2.08 (2H, m), 3.62-3.71 (1H, m), 3.80-3.91 (4H, m), 4.18-4.29 (1H, m), 4.32-4.45 (4H, m), 4.66 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.18 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.68-7.78 (3H, m), 8.27 (1H, d, J = 5.1 Hz).

保持時間:tR2(実施例246、収量0.11 g)

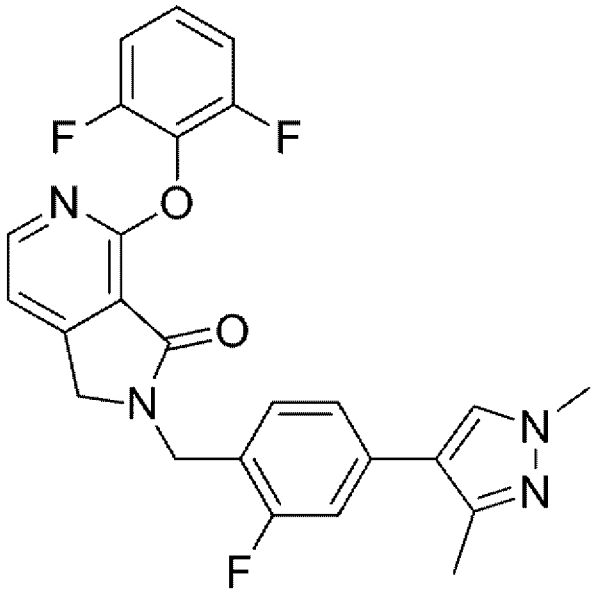
MS: [M+H]+405.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1.68-1.89 (2H, m), 1.93-2.09 (2H, m), 3.61-3.73 (1H, m), 3.79-3.91 (4H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 4.31-4.47 (4H, m), 4.66 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.18 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.67-7.79 (3H, m), 8.27 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1552] 実施例247

4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1553] [化451]



[1554] 参考例103で得たメチル 2-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.10 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.37 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.044 g)とアセトニトリル(4 mL)-アセトン(4 mL)-水(4 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をTHF(4 mL)に溶解し、(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロフェニル)メタンアミン(0.075 g)および無水硫酸マグネシウム(0.082 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて30分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(4 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.11 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.069 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$465.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.30 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.77 (2H, s), 7.23-7.45 (7H, m), 7.96 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1555] 実施例248、実施例249

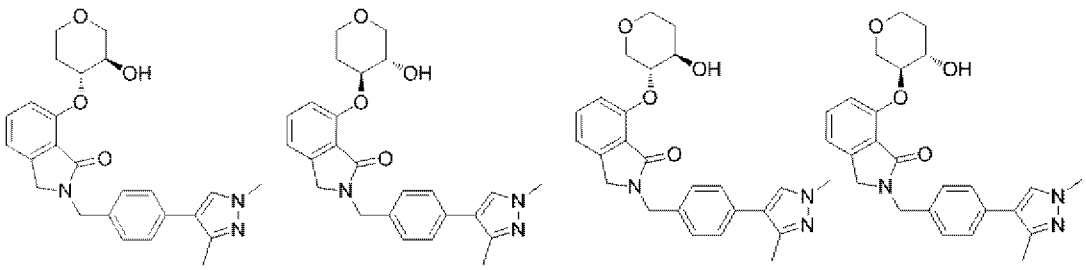
光学活性な1,5-アンヒドロ-2-デオキシ-3-O-(2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-threo-ペンチトール

および

実施例250、実施例251

光学活性な1,5-アンヒドロ-2-デオキシ-4-O-(2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-threo-ペンチトール

[1556] [化452]



[1557] 参考例3で得た2-(4-ブロモベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.18 g)のエタノール(4 mL)溶液に3,7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.29 g)、ピリジン(0.45 g)を加え、90℃で一晩撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物のDME(6 mL)-水(1 mL)溶液に1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.11 g)、炭酸ナトリウム(0.10 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.035 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)およびキラルHPLC (カラム：CHIR

ALPAK AD（商品名）、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン/2-プロパノール = 400/600）にて精製し、標題化合物（0.053 g)を得た。

保持時間:tR2(実施例248、収量0.053 g)

MS: $[M+H]^+$434.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1.92-2.07 (1H, m), 2.14-2.26 (1H, m), 2.38 (3H, s), 3.24 (1H, dd, J = 11.2, 9.5 Hz), 3.39 (1H, td, J = 11.8, 2.3 Hz), 3.88 (3H, s), 3.92-4.11 (3H, m), 4.17 (1H, dd, J = 11.2, 5.0 Hz), 4.29 (2H, s), 4.62-4.73 (1H, m), 4.81-4.93 (1H, m), 5.92 (1H, brs), 7.05 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.29-7.38 (4H, m), 7.40-7.50 (2H, m).

保持時間:tR3(実施例249、収量0.054 g)

MS: $[M+H]^+$434.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.92-2.10 (1H, m), 2.14-2.26 (1H, m), 2.39 (3H, s),3.18-3.30 (1H, m), 3.32-3.45 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.92-4.12 (3H, m), 4.18 (1H, dd, J = 10.9, 4.6 Hz), 4.29 (2H, s), 4.64-4.73 (1H, m), 4.83-4.93 (1H, m), 5.90 (1H, brs),7.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.30-7.39 (4H, m), 7.40-7.51 (2H, m).

保持時間:tR1(実施例250、収量0.0073 g)

MS: $[M+H]^+$434.2

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.65-1.83 (1H, m), 2.06-2.17 (1H, m), 2.37 (3H, s), 3.38-3.54 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.88-4.07 (3H, m), 4.25-4.33 (3H, m), 4.64-4.74 (1H, m), 4.79-4.89 (1H, m), 5.81-6.00 (1H, m), 5.92 (1H, brs), 6.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.28-7.37 (4H, m), 7.37-7.50 (2H, m).

保持時間:tR4(実施例251、収量0.0022 g)

MS: $[M+H]^+$434.2

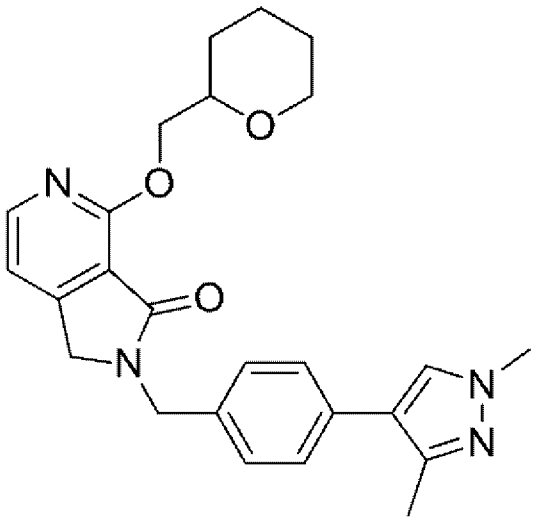
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.65-1.82 (1H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 2.37

(3H, s), 3.40-3.54 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.89-4.05 (3H, m), 4.23-4.34 (3H, m), 4.64-4.74 (1H, m), 4.79-4.90 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.29-7.36 (4H, m), 7.39-7.49 (2H, m).

[1558] 実施例252

2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1559] [化453]



[1560] 参考例105で得たエチル 2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート(0.42 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.56 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.185 g)とアセトニトリル(9 mL)-アセトン(9 mL)-水(9 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.19 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.13 g)および無水硫酸マグネシウム(0.156 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.21 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで

乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製し、ジイソプロピルエーテルで固化し、標題化合物(0.11 g)を得た。

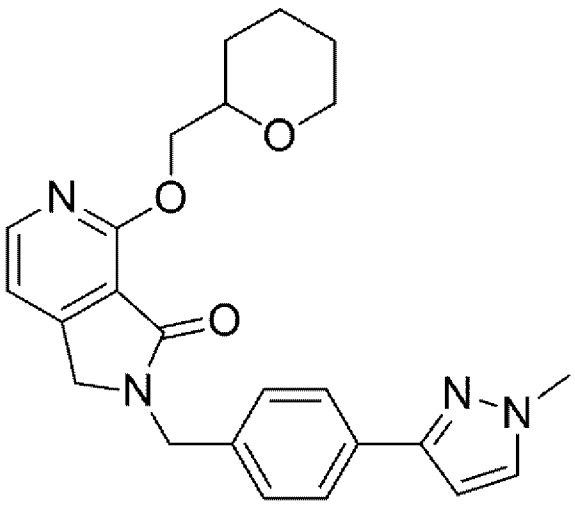
MS: [M+H]+433.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.29-1.58 (4H, m), 1.70 (1H, d, J = 14.2 Hz), 1.81 (1H, brs), 2.26 (3H, s), 3.34-3.48 (1H, m), 3.61-3.73 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.84-3.94 (1H, m), 4.24-4.45 (4H, m), 4.65 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.23-7.33 (2H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1561] 実施例253

2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1562] [化454]



[1563] 参考例105で得たエチル 2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート(0.42 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.56 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.185 g)とアセトニトリル(9 mL)-アセトン(9 mL)-水(9 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.19 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.12 g)および無水硫酸マグネ

シウム(0.156 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.21 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.011 g)を得た。

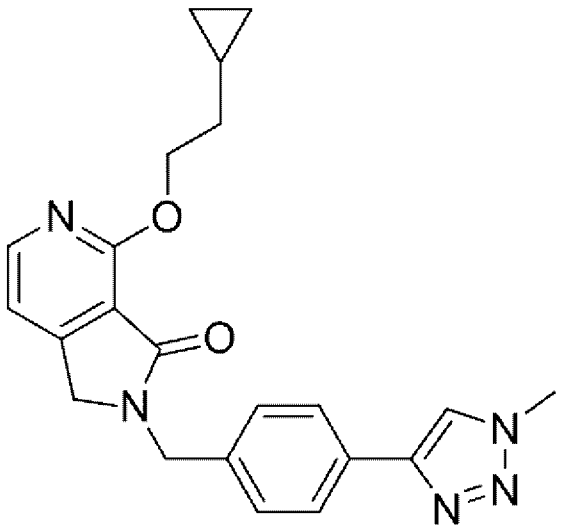
MS: $[M+H]^+$419.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27-1.59 (4H, m), 1.70 (1H, d, J = 11.5 Hz), 1.83 (1H, brs), 3.34-3.47 (1H, m), 3.63-3.74 (1H, m), 3.81-3.94 (4H, m), 4.25-4.44 (4H, m), 4.66 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.18 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.67-7.79 (3H, m), 8.27 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1564] 実施例254

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1565] [化455]



[1566] 既知の方法(Organic Letters, 7(10), 1943-1946; 2005)で得たエチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(0.50 g)および2-シクロプロピルエタノール(0.58 g)のTHF(20 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.34 g)を0℃にて加え、

アルゴン雰囲気下、同温にて1時間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を加え中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。粗精製物(0.54 g)のDMF(10 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(0.71 g)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.053 g)および塩化リチウム(0.47 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、生じた沈殿をセライトを用いてろ去し、ろ液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物(0.41 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.69 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.20 g)とアセトニトリル(9 mL)-アセトン(9 mL)-水(9 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.069 g)をTHF(2 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.045 g)および無水硫酸マグネシウム(0.058 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(2 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.076 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンで固化し、標題化合物(0.026 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$390.2

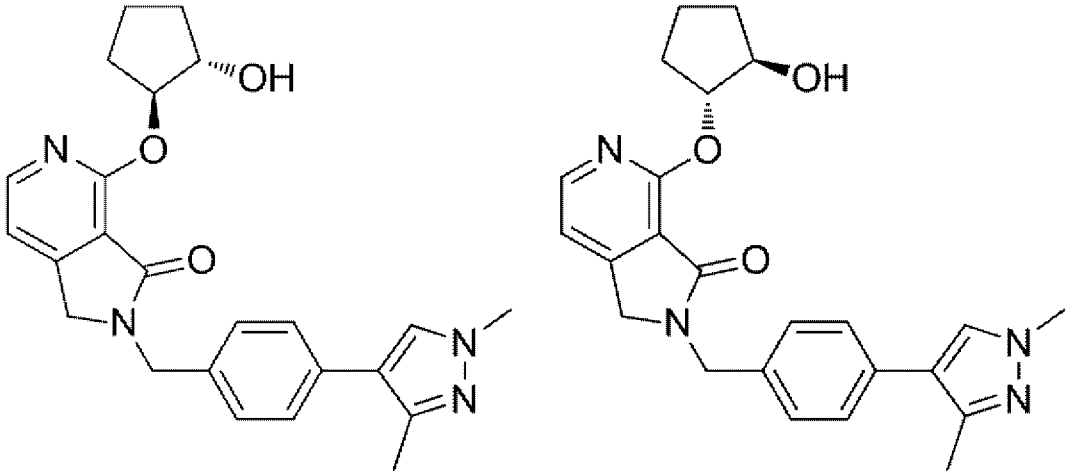
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.11-0.21 (2H, m), 0.38-0.47 (2H, m), 0.80-0.93 (1H, m), 1.66 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.08 (3H, s), 4.38 (2H, s), 4.45 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.68 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.

34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.28 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.49 (1H, s).

[1567] 実施例255および実施例256

光学活性な2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1568] [化456]



[1569] 実施例227で得た2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(0.088 g)をキラルHPLC（カラム：CHIRALPAK IC（商品名）、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン/エタノール = 400/600）で精製し、標題化合物を得た。

保持時間:tR1(実施例255、収量0.026 g)

MS: $[M+H]^+$419.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.50-1.79 (4H, m), 1.86-1.99 (1H, m), 2.07-2.20 (1H, m), 2.27 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.13 (1H, brs), 4.37 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.92 (1H, brs), 5.19-5.30 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 5.3 Hz).

保持時間:tR2(実施例256、収量0.026 g)

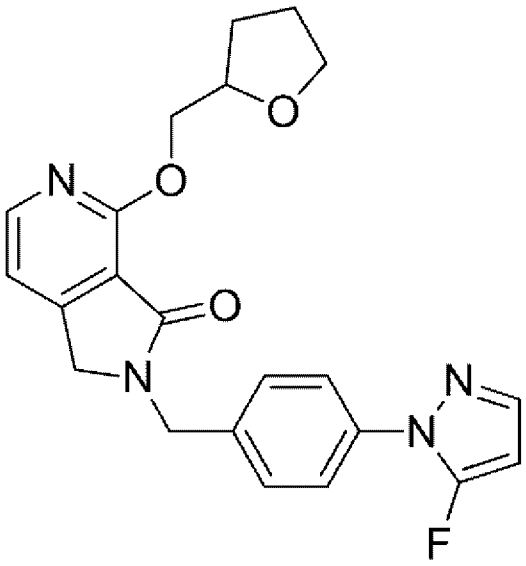
MS: [M+H]+ 419.2

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51-1.78 (4H, m), 1.88-2.00 (1H, m), 2.07-2.19 (1H, m), 2.26 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.10-4.17 (1H, m), 4.37 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.92 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.20-5.29 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1570] 実施例257

2-(4-(5-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1571] [化457]



[1572] 参考例42で得たメチル 2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-4-ビニルニコチナート(0.19 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.76 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.090 g)とアセトニトリル(4 mL)-アセトン(4 mL)-水(4 mL)の混合物を窒素雰囲気下、室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をTHF(10 mL)に溶解し、参考例112で得た(4-(5-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン塩酸塩(0.16 g)および無水硫酸マグネシウム(0.20 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(30 mL)

溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.26 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製し、ジイソプロピルエーテルで固化し、標題化合物(0.031 g)を得た。

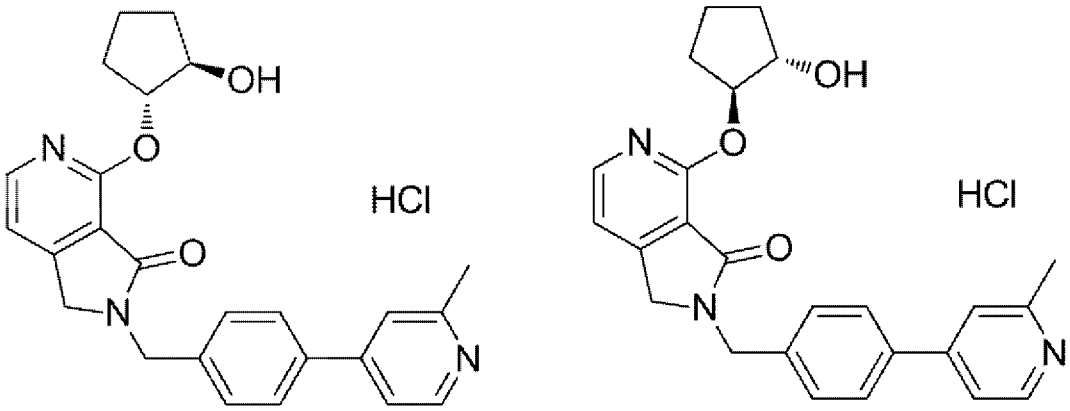
MS: $[M+H]^+$ 409.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.70-1.89 (2H, m), 1.93-2.08 (2H, m), 3.62-3.73 (1H, m), 3.79-3.89 (1H, m), 4.17-4.28 (1H, m), 4.32-4.47 (4H, m), 4.72 (2H, s), 6.23 (1H, dd, J = 5.4, 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57-7.68 (3H, m), 8.28 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1573] 実施例258および実施例259

光学活性な4-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン塩酸塩

[1574] [化458]



[1575] 参考例61で得たメチル 2-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-4-ビニルニコチナート(1.93 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(7.44 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.89 g)とアセトニトリル(20 mL)-アセトン(20 mL)-水(20 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸

エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をTHF(20 mL)に溶解し、参考例63で得た(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)メタンアミン(1.38 g)および無水硫酸マグネシウム(1.68 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(30 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(2.21 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて4時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)およびキラルHPLC（カラム：CHIRALPAK AD（商品名）、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：メタノール/ジエチルアミン = 1000/1)にて精製した。得られた光学活性な4-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オンのtR1およびtR2をそれぞれ酢酸エチルに溶解し、4規定塩酸(酢酸エチル溶液)およびジエチルエーテルを加え固化し、標題化合物を得た。

保持時間:tR1から誘導した塩酸塩(実施例258、収量0.37 g)

MS: $[M+H]^+$416.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51-1.79 (4H, m), 1.87-2.00 (1H, m), 2.08-2.21 (1H, m), 2.72 (3H, s), 4.08-4.16 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.75 (2H, s), 5.21-5.30 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.08 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.18 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.76 (1H, d, J = 6.2 Hz), OH and HCl proton were merged with H_2O signal.

保持時間:tR2から誘導した塩酸塩(実施例259、収量0.74 g)

MS: $[M+H]^+$416.2

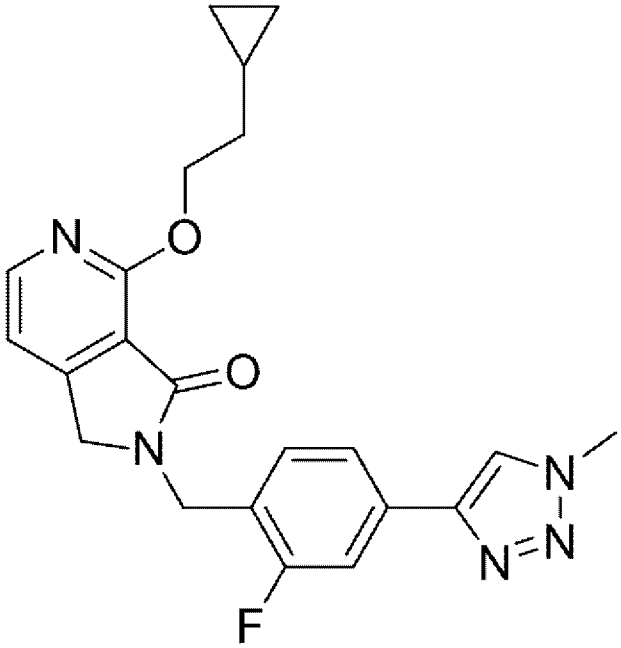
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49-1.79 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.08-2.21 (1H, m), 2.75 (3H, s), 4.09-4.18 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.75 (2H, s), 5.22-5.31 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.51 (2H, d, J =

8.3 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.14 (1H, d, J = 6.2 Hz), 8.24 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.78 (1H, d, J = 6.2 Hz), OH and HCl protons were merged with H_2O signal.

[1576] 実施例260

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1577] [化459]



[1578] 既知の方法(Organic Letters, 7(10), 1943-1946; 2005)で得たエチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(0.50 g)および2-シクロプロピルエタノール(0.58 g)のTHF(20 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.34 g)を0℃にて加え、アルゴン雰囲気下、同温にて1時間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を加え中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。粗精製物(0.54 g)のDMF(10 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(0.71 g)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.053 g)および塩化リチウム(0.47 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化

カリウム水溶液を加え、生じた沈殿をセライトを用いてろ去し、ろ液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。粗精製物(0.41 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.69 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.20 g)とアセトニトリル(9 mL)-アセトン(9 mL)-水(9 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.14 g)をTHF(2 mL)に溶解し、参考例154で得た(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.10 g)および無水硫酸マグネシウム(0.117 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(2 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.15 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンで固化し、標題化合物(0.004 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$408.1

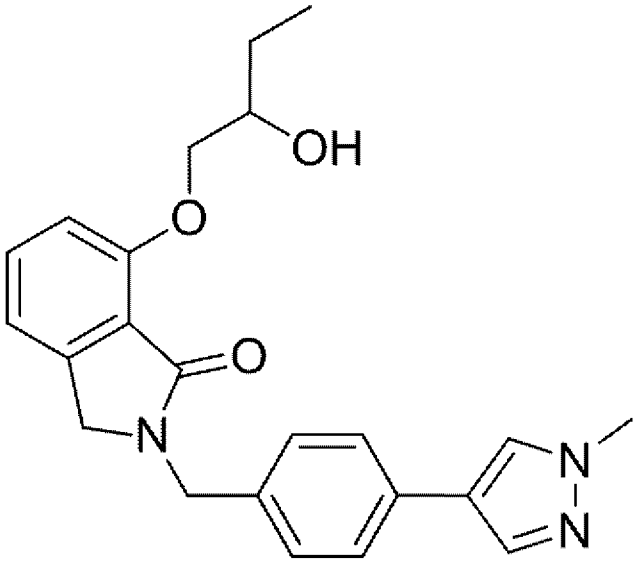
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.12-0.19 (2H, m), 0.43-0.52 (2H, m), 0.89 (1H, brs), 1.79 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.15 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.56 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.82 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.40-7.52 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J = 10.9, 1.2 Hz), 7.74 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1579] 実施例261

7-(2-ヒドロキシブトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1580]

[化460]



[1581] 参考例6で得た7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.30 g)のエタノール(9 mL)溶液に2-エチルオキシラン(0.68 g)、ピリジン(0.74 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃にて4時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで固化し、標題化合物 (0.22 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$392.2

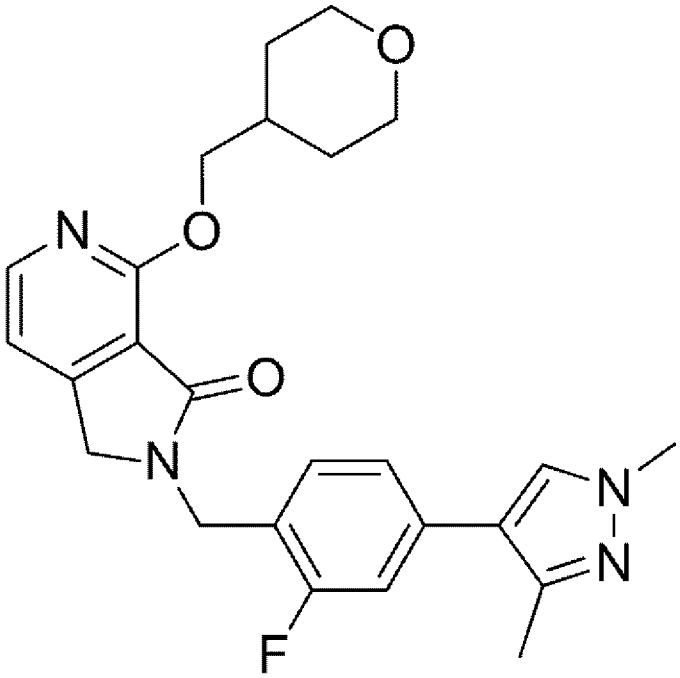
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.35-1.51 (1H, m), 1.58-1.74 (1H, m), 3.67-3.79 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.92-4.04 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.84 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.07 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.44-7.56 (3H, m), 7.82 (1H, s), 8.10 (1H, s).

[1582] 実施例262

2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1583]

[化461]



[1584] 参考例113で得たエチル 4-ヨード-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)ニコチナート(0.35 g)のDMF(8 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(0.42 g)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.031 g)および塩化リチウム(0.28 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、生じた沈殿をセライトを用いてろ去し、ろ液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。粗精製物(0.26 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.94 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.11 g)とアセトニトリル(7 mL)-アセトン(7 mL)-水(7 mL)の混合物を窒素雰囲気下、室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.082 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロフェニル)メタンアミン(0.061 g)および無水硫酸マグネシウム(0.067 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリ

ウムトリアセトキシヒドロボラート(0.089 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンで固化し、標題化合物(0.032 g)を得た。

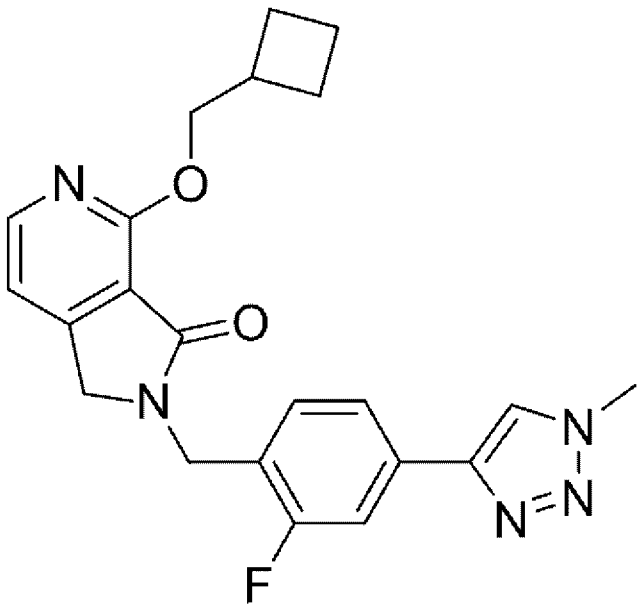
MS: $[M+H]^+$451.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26-1.46 (2H, m), 1.69 (2H, d, J = 10.8 Hz), 1.95-2.13 (1H, m), 2.29 (3H, s), 3.32-3.40 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.88 (2H, dd, J = 11.1, 2.8 Hz), 4.25 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.42 (2H, s), 4.69 (2H, s), 7.17-7.35 (4H, m), 7.95 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1585] 実施例263

4-(シクロブチルメトキシ)-2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1586] [化462]



[1587] 既知の方法(Organic Letters, 7(10), 1943-1946; 2005)で得たエチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(0.50 g)およびシクロブチルメタノール(0.4

4 g)のTHF(10 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.27 g)を0℃にて加え、アルゴン雰囲気下、同温にて1時間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を加え中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。粗精製物(0.51 g)のDMF(10 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(0.67 g)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.049 g)および塩化リチウム(0.44 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、生じた沈殿をセライトを用いてろ去し、ろ液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。粗精製物(0.36 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.48 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.18 g)とアセトニトリル(9 mL)-アセトン(9 mL)-水(9 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.18 g)をTHF(3 mL)に溶解し、参考例154で得た(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.14 g)および無水硫酸マグネシウム(0.17 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.22 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.004 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$408.1

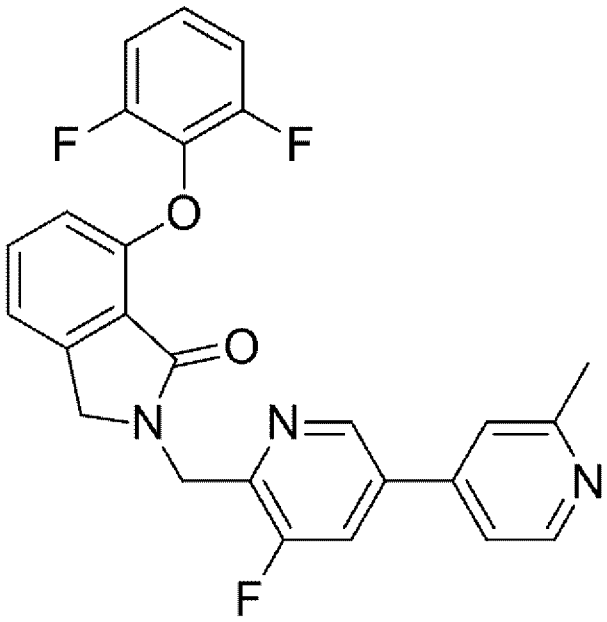
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.90-1.98 (4H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.83-2.97 (1H, m), 4.15 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.48 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4

.81 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.41-7.52 (2H, m), 7.62 (1H, d d, J = 10.8, 1.3 Hz), 7.74 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1588] 実施例264

7-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-2-((5-フルオロ-2'-メチル-3,4'-ビピリジン-6-イル)メチル)イソインドリン-1-オン

[1589] [化463]



[1590] 参考例114で得た5-フルオロ-2'-メチル-(3,4'-ビピリジン)-6-カルボニトリル(0.33 g)、ラネーコバルト(0.30 g)および8 mol/Lアンモニア(メタノール溶液)(1.94 mL)のエタノール(10 mL)溶液を水素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した後、不溶物をセライトにてろ去し、ろ液を濃縮した。残渣(0.11 g)のエタノール(5 mL)溶液に参考例115で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(2,6-ジフルオロフェノキシ)ベンゾアート(0.14 g)および炭酸カリウム(0.10 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、THF-ヘキサンで固化し、標題化合物(0.054 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$462.1

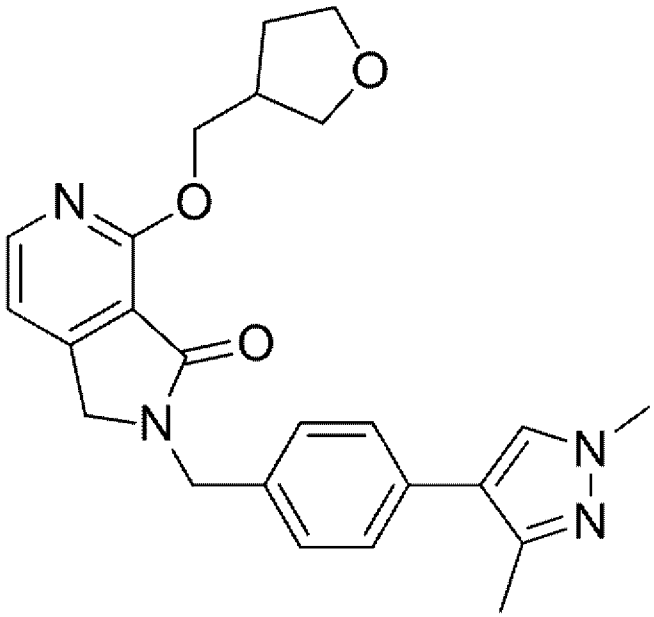
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.54 (3H, s), 4.60 (2H, s), 4.98 (2H, d,

J = 1.5 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.28-7.44 (4H, m), 7.47-7.55 (1H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.24 (1H, dd, J = 11.1, 1.9 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.85 (1H, t, J = 1.5 Hz).

[1591] 実施例265

2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1592] [化464]



[1593] 既知の方法(Organic Letters, 7(10), 1943-1946; 2005)で得たエチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(0.50 g)および(テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール(0.52 g)のTHF(10 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.27 g)を0℃にて加え、アルゴン雰囲気下、同温にて1時間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を加え中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。粗精製物(0.59 g)のDMF(10 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(0.65 g)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.048 g)および塩化リチウム(0.43 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、生じた沈殿をセライトを用いてろ去し、ろ

液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。粗精製物(0.37 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.44 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.17 g)とアセトニトリル(9 mL)-アセトン(9 mL)-水(9 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.12 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.09 g)および無水硫酸マグネシウム(0.10 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.14 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、ジエチルエーテルで固化し、標題化合物(0.054 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$419.2

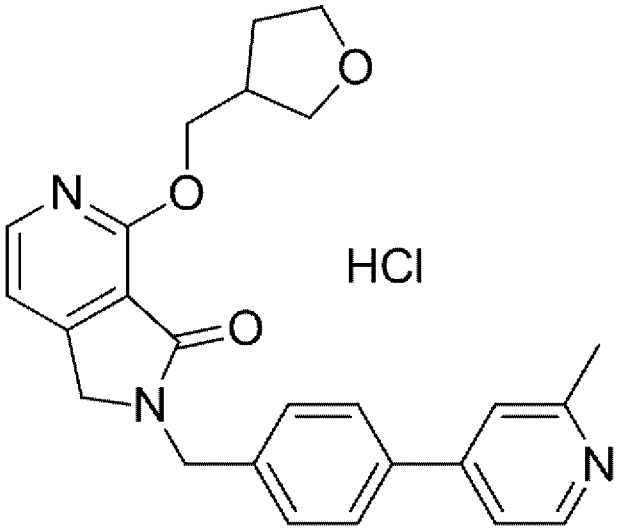
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.64-1.78 (1H, m), 1.93-2.09 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.62-2.77 (1H, m), 3.58 (1H, dd, J = 8.7, 5.5 Hz), 3.63-3.72 (1H, m), 3.74-3.85 (5H, m), 4.25-4.34 (1H, m), 4.36-4.45 (3H, m), 4.65 (2H, s), 7.19 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1594] 実施例266

2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン塩酸塩

[1595]

[化465]



[1596] 既知の方法(Organic Letters, 7(10), 1943-1946; 2005)で得たエチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(0.50 g)および(テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール(0.52 g)のTHF(10 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.27 g)を0℃にて加え、アルゴン雰囲気下、同温にて1時間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を加え中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。粗精製物(0.59 g)のDMF(10 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(0.65 g)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.048 g)および塩化リチウム(0.43 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、生じた沈殿をセライトを用いてろ去し、ろ液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。粗精製物(0.37 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.44 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.17 g)とアセトニトリル(9 mL)-アセトン(9 mL)-水(9 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.12 g)をTHF(3 mL)

に溶解し、参考例63で得た(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.085 g)および無水硫酸マグネシウム(0.10 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.14 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した。得られた油状物をジエチルエーテルに溶解し、4規定塩酸(酢酸エチル溶液)(0.005 mL)を加え、生じた沈殿をろ取、乾燥し、標題化合物(0.059 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 416.1

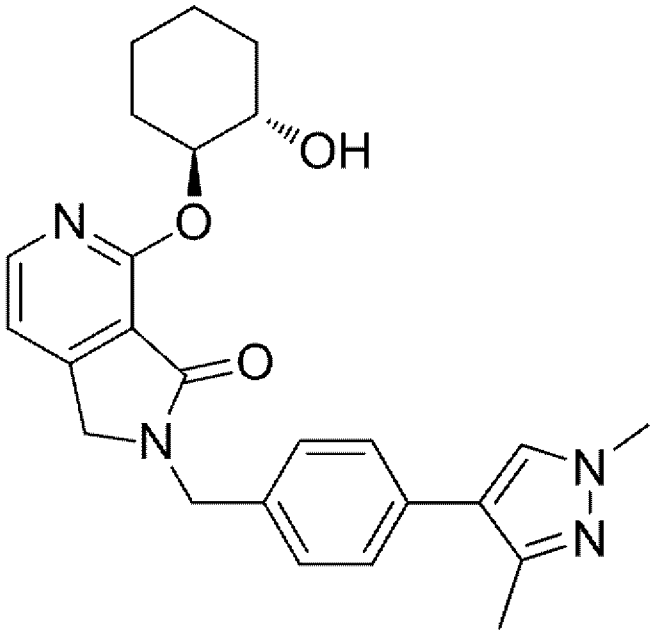
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.63-1.79 (1H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 2.63-2.81 (4H, m), 3.57-3.60 (1H, m), 3.64-3.70 (1H, m), 3.74-3.85 (2H, m), 4.25-4.48 (4H, m), 4.77 (2H, s), 7.21 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.14 (1H, d, J = 6.2 Hz), 8.22-8.32 (2H, m), 8.78 (1H, d, J = 6.2 Hz), HCl proton was merged with H_2O signal.

[1597] 実施例267

2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1598]

[化466]



[1599] 参考例116で得たエチル 2-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-4-ビニルニコチナート(0.82 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(3.0 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.36 g)とアセトニトリル(10 mL)-アセトン(10 mL)-水(10 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.10 g)をTHF(4 mL)に溶解し、(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.069 g)および無水硫酸マグネシウム(0.082 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(4 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.11 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、THF-酢酸エチル-ヘキサンにて固化し、標題化合物(0.033 g)を得た。

MS: [M+H]+433.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19-1.50 (4H, m), 1.66 (2H, brs), 1.83-2

.07 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.57-3.69 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.57-4.71 (2H, m), 4.76 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.11 (1H, td, J = 8.4, 4.1 Hz), 7.14 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.24-7.32 (2H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1600] 実施例268、実施例269

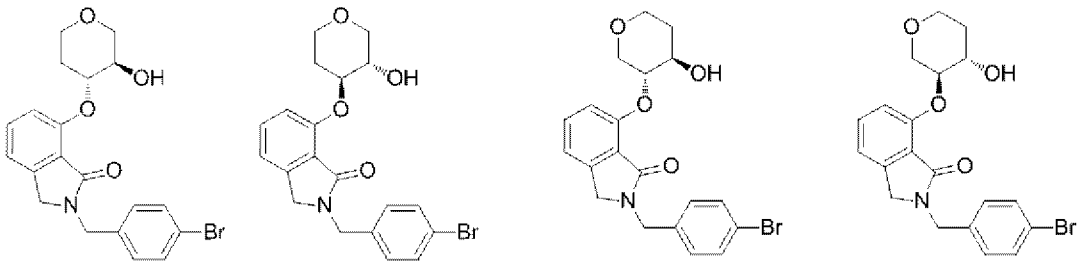
光学活性な1,5-アンヒドロ-3-O-(2-(4-ブロモベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-2-デオキシ-threo-ペンチトール

および

実施例270、実施例271

光学活性な1,5-アンヒドロ-2-O-(2-(4-ブロモベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-4-デオキシ-threo-ペンチトール

[1601] [化467]



[1602] 参考例3で得た2-(4-ブロモベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.86 g) のエタノール(16 mL)溶液に3,7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(1.35 g)、ピリジン(2.13 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃で一晩撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)およびキラルHPLC (カラム：CHIRALPAK AD (商品名) 、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン/2-プロパノール = 300/700) にて精製し、標題化合物を得た。

保持時間:tR2(実施例268、収量0.25 g)

MS: $[M+H]^+$418.0

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.53-1.70 (1H, m), 2.06-2.19 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J = 11.2, 7.8 Hz), 3.40-3.46 (1H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 3.76-3.93 (2H, m), 4.27-4.44 (3H, m), 4.64 (2H, s), 7.07-7.18 (2H, m),

7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.45-7.58 (3H, m), OH proton was merged with H_2O signal.

保持時間:tR3(実施例269、収量0.26 g)

MS: $[M+H]^+$418.0

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.54-1.68 (1H, m), 2.07-2.17 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J = 11.3, 7.7 Hz), 3.40-3.46 (1H, m), 3.54-3.64 (1H, m), 3.76-3.90 (2H, m), 4.28-4.41 (3H, m), 4.64 (2H, s), 7.09-7.18 (2H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.45-7.58 (3H, m), OH proton was merged with H_2O signal.

保持時間:tR1(実施例270、収量0.071 g)

MS: $[M+H]^+$417.9

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41-1.56 (1H, m), 1.96-2.07 (1H, m), 3.40-3.49 (3H, m), 3.72-3.84 (2H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 4.05-4.16 (1H, m), 4.31 (2H, s), 4.64 (2H, s), 7.09-7.18 (2H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.44-7.60 (3H, m).

保持時間:tR4(実施例271、収量0.068 g)

MS: $[M+H]^+$418.0

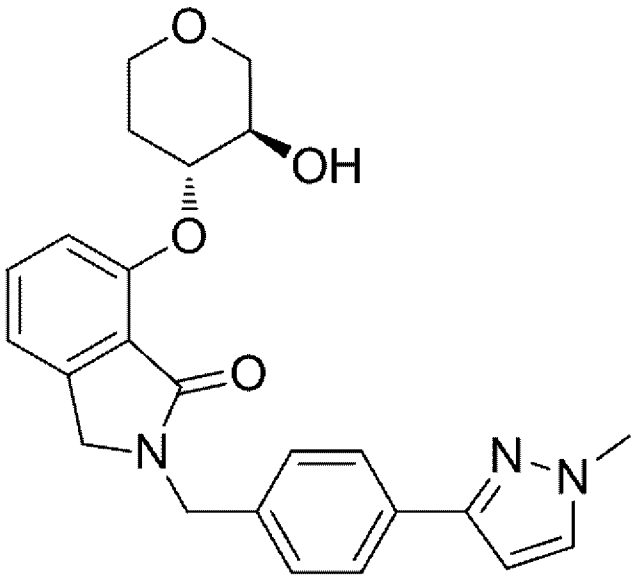
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40-1.55 (1H, m), 1.96-2.08 (1H, m), 3.40-3.47 (2H, m), 3.78 (2H, dd, J = 11.4, 4.4 Hz), 3.99 (1H, dd, J = 11.4, 3.9 Hz), 4.11 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.31 (2H, s), 4.64 (2H, s), 7.14 (2H, dd, J = 7.7, 3.4 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.45-7.60 (3H, m, OH proton was merged with H_2O signal.)

[1603] 実施例272

光学活性な1,5-アンヒドロ-2-デオキシ-3-O-(2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-threo-ペンチトール

[1604]

[化468]



[1605] 実施例268で得た光学活性な1,5-アンヒドロ-3-O-(2-(4-ブロモベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-2-デオキシ-threo-ペンチトール(tR2)(0.12 g)のDME(3 mL)-水(1 mL)溶液に1-メチル-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)-1H-ピラゾール(0.072 g)、炭酸ナトリウム(0.061 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.021 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.040 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$420.2

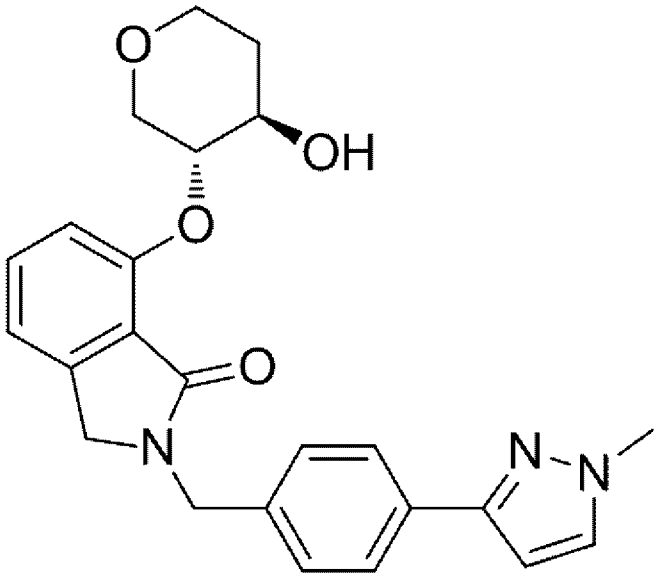
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.55-1.71 (1H, m), 2.07-2.18 (1H, m), 3.16-3.23 (1H, m), 3.41-3.45 (1H, m), 3.54-3.65 (1H, m), 3.78-3.92 (5H, m), 4.30-4.42 (3H, m), 4.68 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.14 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.44-7.54 (1H, m), 7.69-7.79 (3H, m), OH proton was merged with H_2O signal.

[1606] 実施例273

光学活性な1,5-アンヒドロ-2-デオキシ-4-O-(2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール

-3-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-threo-ペンチトール

[1607] [化469]



[1608] 実施例271で得た光学活性な1,5-アンヒドロ-2-O-(2-(4-ブロモベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-4-デオキシ-threo-ペンチトール(tR4)(0.065 g)のDME(3 mL)-水(1 mL)溶液に1-メチル-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)-1H-ピラゾール(0.039 g)、炭酸ナトリウム(0.033 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.011 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、THF-酢酸エチル-ヘキサンにて固化し、標題化合物 (0.024 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$420.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42-1.56 (1H, m), 1.96-2.09 (1H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 3.73-3.89 (5H, m), 3.97-4.05 (1H, m), 4.07-4.15 (1H, m), 4.32 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.10-7.19 (2H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.44-7.54 (1H, m), 7.67-7.79 (3H, m), OH proton was merged with H_2O signal.

[1609] 実施例274、275

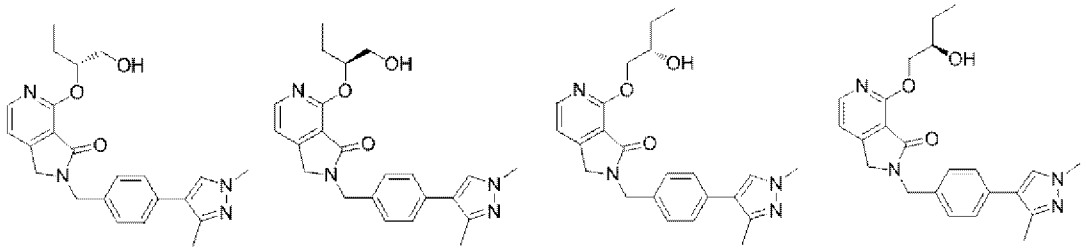
光学活性な2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-((1-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

および

実施例276、277

光学活性な2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-(2-ヒドロキシブトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1610] [化470]



[1611] 既知の方法(Organic Letters, 7(10), 1943-1946; 2005)で得たエチル 2-フルオロ-4-ヨードニコチナート(1.0 g)およびブタン-1,2-ジオール(0.92 g)のTHF(50 mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.54 g)を0℃にて加え、アルゴン雰囲気下、同温にて1時間撹拌した。反応溶液に1規定塩酸を加え中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。粗精製物(0.35 g)のDMF(10 mL)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(0.46 g)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.034 g)および塩化リチウム(0.30 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて2時間撹拌した。反応溶液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え、生じた沈殿をセライトを用いてろ去し、ろ液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。粗精製物(0.23 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.92 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.11 g)とアセトニトリル(9 mL)-アセト

ン(9 mL)-水(9 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.23 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.17 g)および無水硫酸マグネシウム(0.21 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.27 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)およびキラルHPLC（カラム：CHIRALPAK AD（商品名）、50 mm ID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン/エタノール = 500/500）にて精製し、標題化合物を得た。

保持時間:tR1(実施例274、収量0.025 g)

MS: $[M+H]^+$407.1

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.76-2.03 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.78-3.97 (5H, m), 4.17-4.42 (3H, m), 4.66-4.84 (2H, m), 5.04-5.14 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.29-7.38 (4H, m), 7.41 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz).

保持時間:tR2(実施例275、収量0.012 g)

MS: $[M+H]^+$407.2

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.76-2.03 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.83-3.90 (5H, m), 4.27 (3H, s), 4.67-4.84 (2H, m), 5.09 (1H, brs), 6.97 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.28-7.37 (4H, m), 7.41 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz).

保持時間:tR3(実施例276、収量0.047 g)

MS: $[M+H]^+$407.2

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.59-1.67 (2H, m)

, 2.37 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.94-4.17 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.36-4.45 (1H, m), 4.57 (1H, dd, J = 11.1, 2.3 Hz), 4.75 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.29-7.38 (4H, m), 7.41 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 5.3 Hz).

保持時間:tR4(実施例277、収量0.052 g)

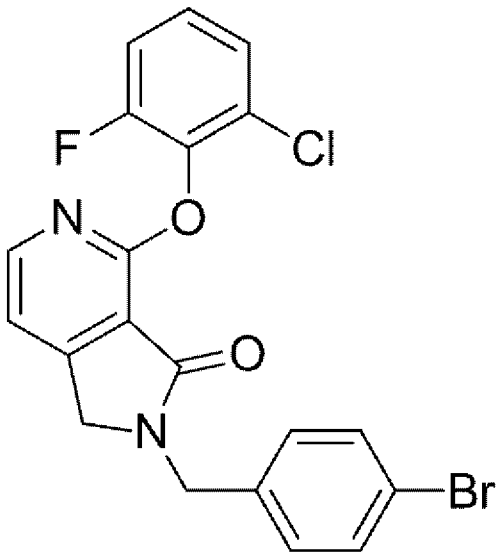
MS: $[M+H]^+$407.2

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.60 (2H, brs), 2.37 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.02 (2H, brs), 4.27 (2H, s), 4.35-4.46 (1H, m), 4.57 (1H, dd, J = 11.1, 2.3 Hz), 4.75 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.28-7.38 (4H, m), 7.40 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1612] 実施例278

2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1613] [化471]



[1614] 参考例119で得たエチル 2-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.25 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.84 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.22 g)とアセトニトリル(6 mL)-アセトン(6 mL)-水(6 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し

、濃縮した。残渣(0.25 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.14 g)および無水硫酸マグネシウム(0.19 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.25 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.21 g)を得た。

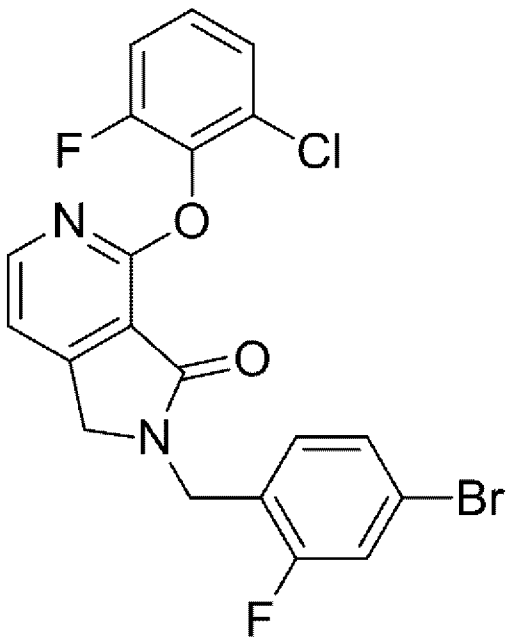
MS: $[M+H]^+$446.9

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.51 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (2H, d, J = 5.3 Hz), 7.43-7.51 (2H, m), 7.54-7.60 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1615] 実施例279

2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-4-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1616] [化472]



[1617] 参考例119で得たエチル 2-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニ

コチナート(0.25 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.84 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.22 g)とアセトニトリル(6 mL)-アセトン(6 mL)-水(6 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.30 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタンアミン(0.19 g)および無水硫酸マグネシウム(0.22 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.30 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.31 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$464.9

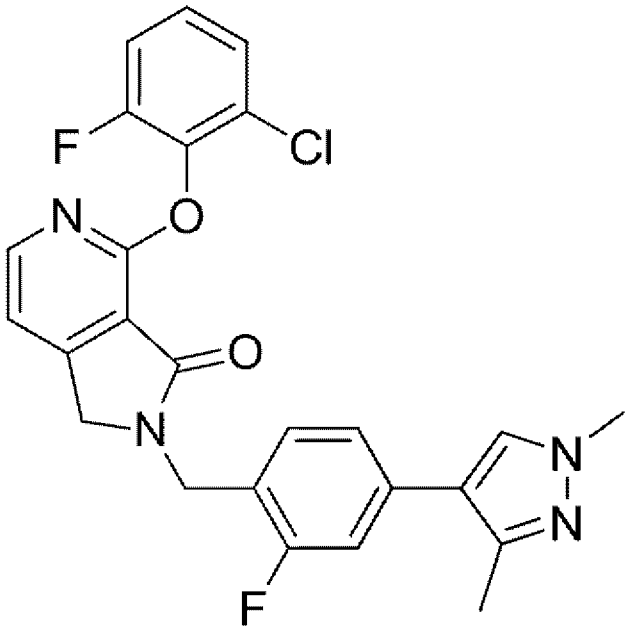
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.54 (2H, s), 4.75 (2H, s), 7.33-7.52 (6H, m), 7.60 (1H, dd, J = 9.6, 1.9 Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1618] 実施例280

4-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1619]

[化473]



[1620] 実施例279で得た2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-4-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(0.31 g)のDME(3 mL)-水(3 mL)溶液に1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.16 g)、炭酸ナトリウム(0.28 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.048 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.049 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$481.1

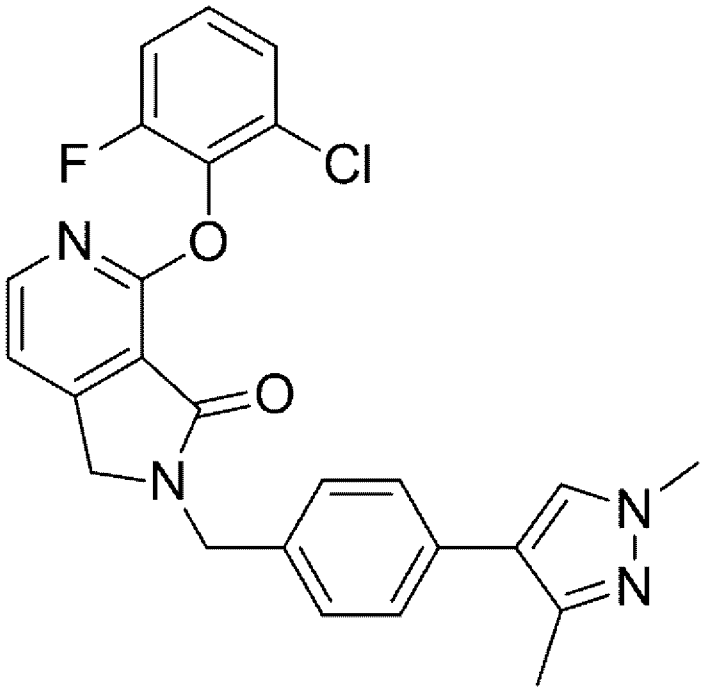
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.30 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.56 (2H, s), 4.77 (2H, s), 7.24-7.31 (2H, m), 7.34-7.51 (5H, m), 7.97 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1621] 実施例281

4-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1622]

[化474]



[1623] 実施例278で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(0.20 g)のDME(2 mL)-水(2 mL)溶液に1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.11 g)、炭酸ナトリウム(0.19 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.033 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.10 g)を得た。

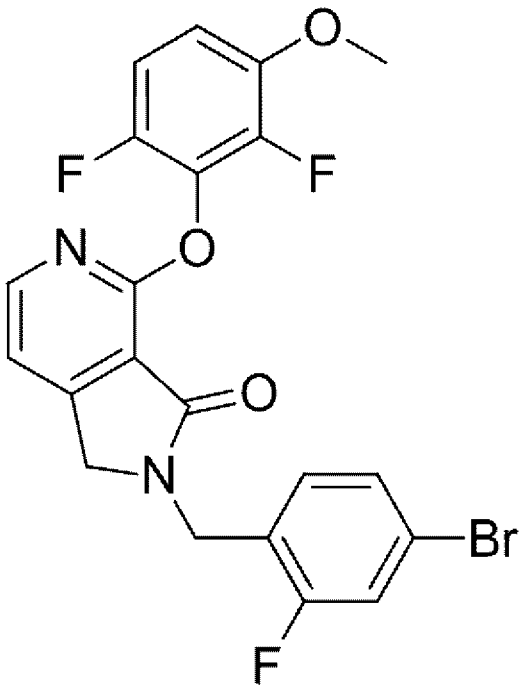
MS: $[M+H]^+$463.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.28 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.72 (2H, s), 7.29-7.53 (8H, m), 7.87 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1624] 実施例282

2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-4-(2,6-ジフルオロ-3-メトキシフェノキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1625] [化475]



[1626] 参考例120で得たエチル 2-(2,6-ジフルオロ-3-メトキシフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.31 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.98 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.12 g)とアセトニトリル(5 mL)-アセトン(5 mL)-水(5 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.16 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタンアミン(0.097 g)および無水硫酸マグネシウム(0.11 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて30分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.15 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.13 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$478.9

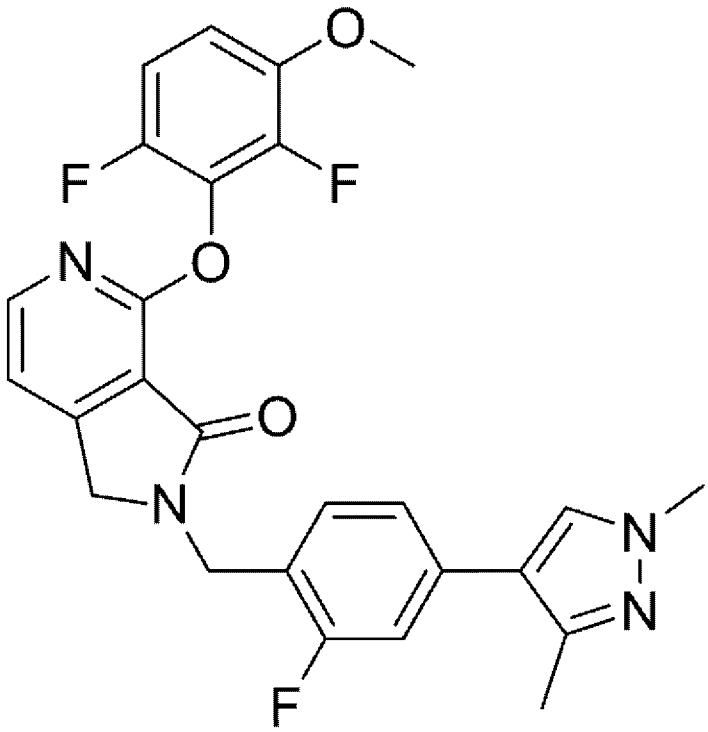
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.88 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.74 (2H, s),

7.08-7.29 (2H, m), 7.32-7.47 (3H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.6, 1.9 Hz), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1627] 実施例283

4-(2,6-ジフルオロ-3-メトキシフェノキシ)-2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1628] [化476]



[1629] 実施例282で得た2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-4-(2,6-ジフルオロ-3-メトキシフェノキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(0.12 g)のDME(2 mL)-水(2 mL)溶液に1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.088 g)、炭酸ナトリウム(0.11 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.019 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、THF-ヘキサンにて固化し、標題化合物 (0

.11 g)を得た。

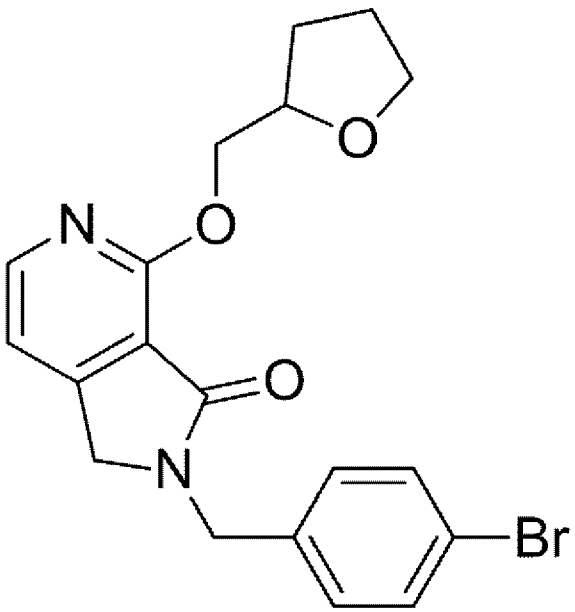
MS: [M+H]+495.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.30 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.77 (2H, s), 7.07-7.18 (1H, m), 7.20-7.31 (3H, m), 7.34-7.46 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1630] 実施例284

2-(4-ブロモベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1631] [化477]



[1632] 参考例123で得たイソプロピル 4-ホルミル-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ニコチナート(2.1 g)をTHF(15 mL)に溶解し、(4-ブロモフェニル)メタンアミン(1.33 g)および無水硫酸マグネシウム(1.72 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(15 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(2.27 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(2

.01 g)を得た。

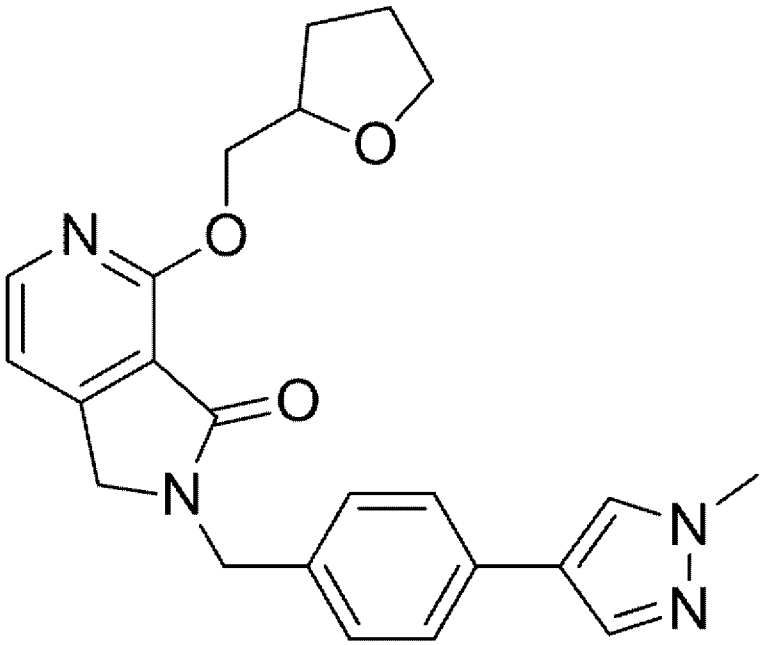
MS: [M+H]+403.0

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.67-1.89 (2H, m), 1.91-2.06 (2H, m), 3.60-3.72 (1H, m), 3.77-3.88 (1H, m), 4.17-4.27 (1H, m), 4.32-4.43 (4H, m), 4.63 (2H, s), 7.15-7.28 (3H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1633] 実施例285

2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1634] [化478]



[1635] 実施例284で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(0.61 g)のDME(6 mL)-水(6 mL)溶液に1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.35 g)、炭酸ナトリウム(0.64 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.11 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸

エチル)にて精製し、THF-ヘキサンにて固化し、標題化合物 (0.44 g)を得た。

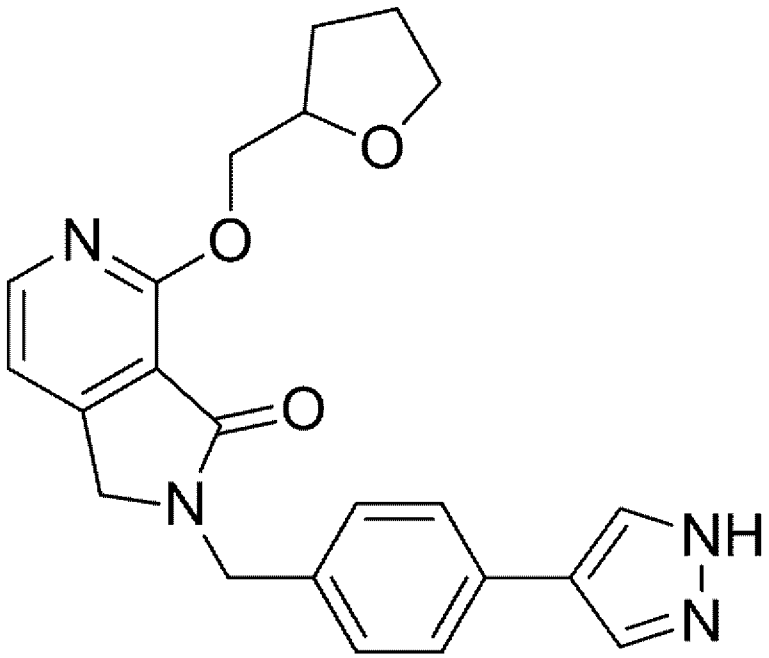
MS: [M+H]+405.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.69-1.89 (2H, m), 1.93-2.08 (2H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 3.79-3.89 (4H, m), 4.19-4.28 (1H, m), 4.32-4.43 (4H, m), 4.64 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1636] 実施例286

2-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1637] [化479]



[1638] 実施例284で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(0.51 g)のDME(5 mL)-水(5 mL)溶液にtert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート(0.41 g)、炭酸ナトリウム(0.53 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロ

パラジウム(II)(0.046 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物 (0.26 g)を得た。

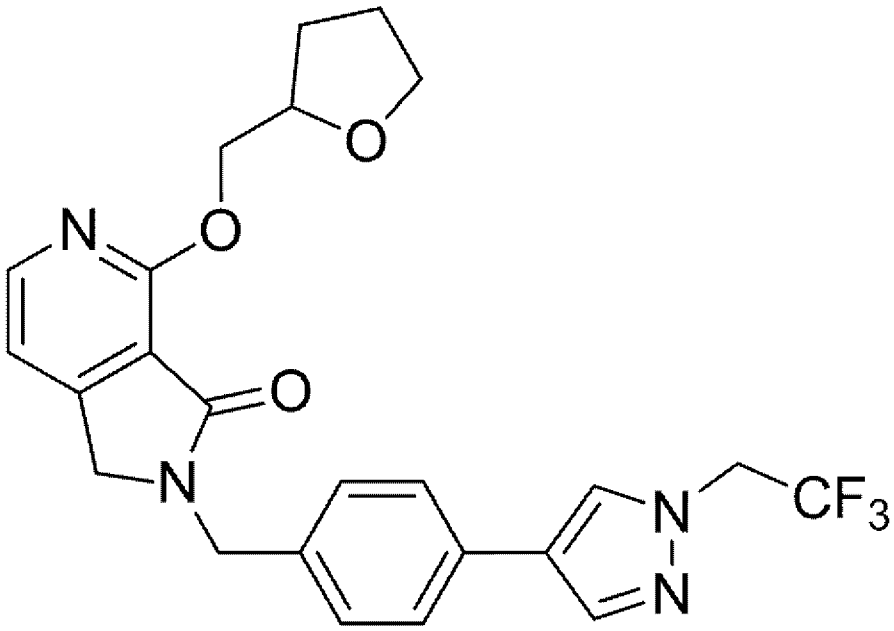
MS: [M+H]+391.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.70-1.89 (2H, m), 1.92-2.08 (2H, m), 3.60-3.73 (1H, m), 3.78-3.91 (1H, m), 4.17-4.30 (1H, m), 4.31-4.46 (4H, m), 4.64 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.80-8.20 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 5.3 Hz), 12.92 (1H, brs).

[1639] 実施例287

4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1640] [化480]



[1641] 実施例286で得た2-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(0.10 g)、2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート(0

.095 g)および炭酸カリウム(0.071 g)のアセトニトリル(4 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、ジエチルエーテルにて固化し、標題化合物 (0.055 g)を得た。

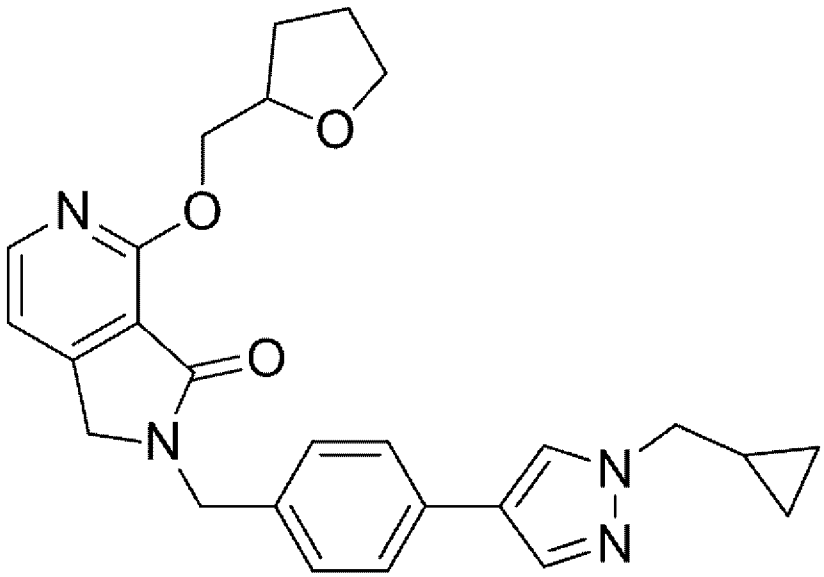
MS: $[M+H]^+$473.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.69-1.89 (2H, m), 1.92-2.08 (2H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.78-3.89 (1H, m), 4.16-4.29 (1H, m), 4.32-4.43 (4H, m), 4.65 (2H, s), 5.14 (2H, q, J = 9.1 Hz), 7.18 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.02 (1H, s), 8.23-8.31 (2H, m).

[1642] 実施例288

2-(4-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1643] [化481]



[1644] 実施例284で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(0.10 g)のDME(3 mL)-水(3 mL)溶液に1-(シクロプロピルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1

,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.068 g)、炭酸ナトリウム(0.11 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.010 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.025 g)を得た。

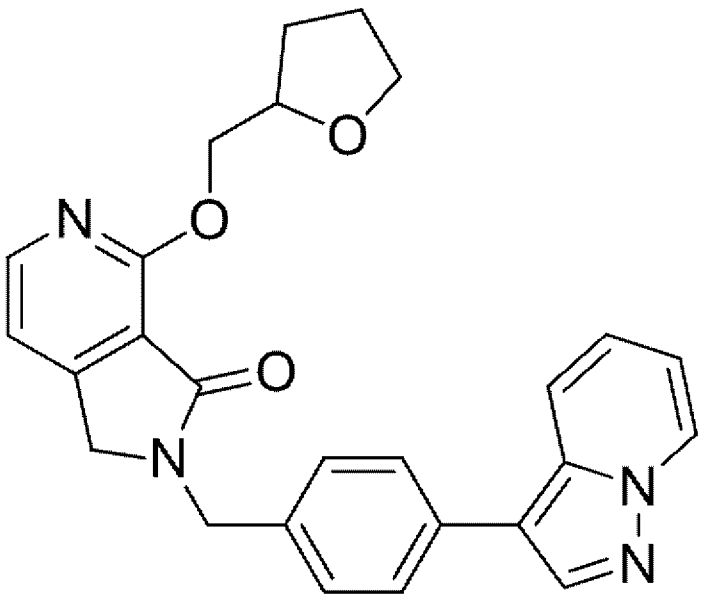
MS: $[M+H]^+$445.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.33-0.42 (2H, m), 0.48-0.58 (2H, m), 1.17-1.32 (1H, m), 1.69-1.89 (2H, m), 1.93-2.07 (2H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.79-3.89 (1H, m), 3.97 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.18-4.28 (1H, m), 4.32-4.44 (4H, m), 4.64 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.83 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1645] 実施例289

2-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1646] [化482]



[1647] 実施例284で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)

メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(0.15 g)のDME(4 mL)-水(4 mL)溶液に3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.10 g)、炭酸ナトリウム(0.16 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.014 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物 (0.032 g)を得た。

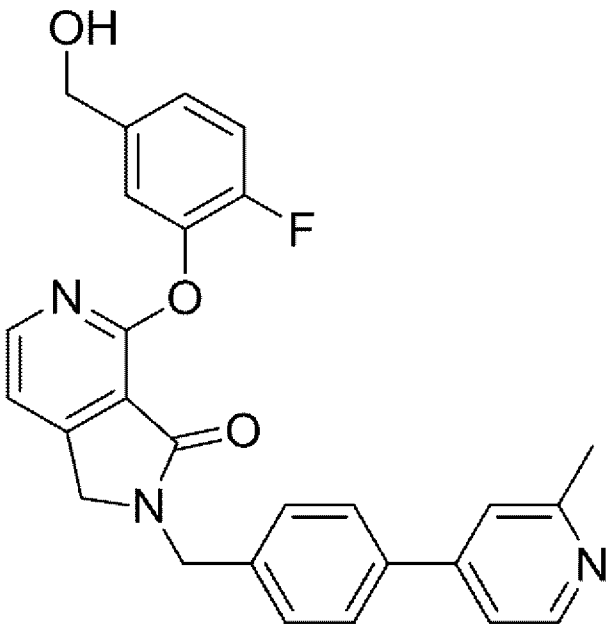
MS: $[M+H]^+$441.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.72-1.89 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 3.61-3.74 (1H, m), 3.77-3.90 (1H, m), 4.17-4.28 (1H, m), 4.34-4.45 (4H, m), 4.70 (2H, s), 6.87-7.00 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.27-7.41 (3H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.27 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.35 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 7.0 Hz).

[1648] 実施例290

4-(2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェノキシ)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1649] [化483]



[1650] 参考例261で得たエチル 2-(2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.21 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.71 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.084 g)とアセトニトリル(4 mL)-アセトン(4 mL)-水(4 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.079 g)をTHF(3 mL)に溶解し、参考例63で得た(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.049 g)および無水硫酸マグネシウム(0.060 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.079 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、THF-酢酸エチル-ヘキサンにて固化し、標題化合物(0.022 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$456.1

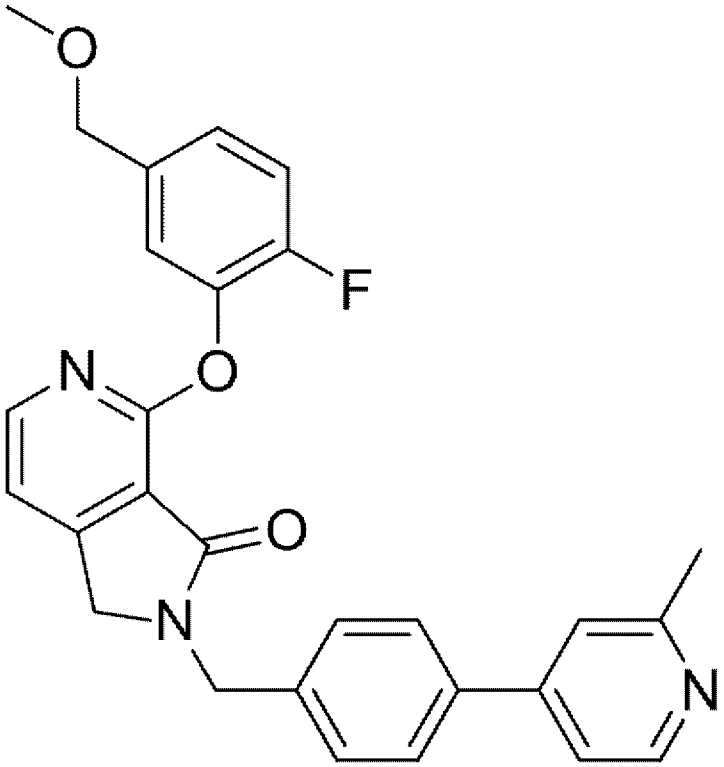
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.53 (3H, s), 4.48-4.56 (4H, m), 4.79 (2H, s), 5.30 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.21-7.38 (4H, m), 7.43-7.51 (3H, m), 7.57 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.49 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1651] 実施例291

4-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェノキシ)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1652]

[化484]



[1653] 参考例124で得たエチル 2-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.28 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.90 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.11 g)とアセトニトリル(4 mL)-アセトン(4 mL)-水(4 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.10 g)をTHF(3 mL)に溶解し、参考例63で得た(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.060 g)および無水硫酸マグネシウム(0.072 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.095 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて固化し、標題化合物(0.067 g)を得た。

MS: [M+H]+470.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.53 (3H, s), 3.31 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.52 (2H, s), 4.79 (2H, s), 7.23-7.40 (4H, m), 7.43-7.52 (3H, m), 7.57 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.49 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1654] 実施例292、実施例293

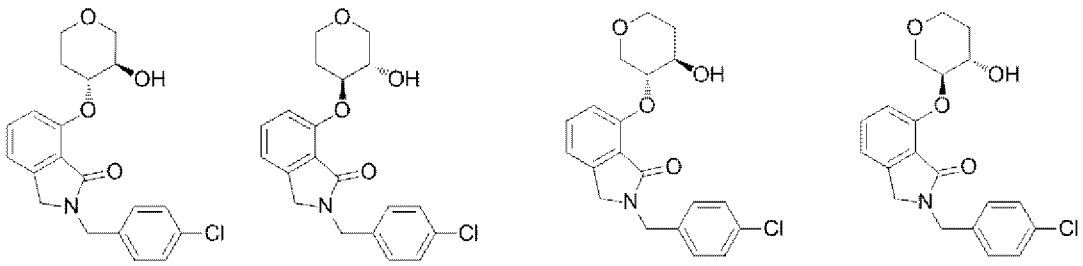
光学活性な1,5-アンヒドロ-3-O-(2-(4-クロロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-2-デオキシ-threo-ペンチトール

および

実施例294、実施例295

光学活性な1,5-アンヒドロ-2-O-(2-(4-クロロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-4-デオキシ-threo-ペンチトール

[1655] [化485]



[1656] 参考例126で得た2-(4-クロロベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.47 g)のエタノール(5 mL)溶液に3,7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.69 g)、ピリジン(1.1 g)を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)およびキラルHPLC（カラム：CHIRALPAK IC（商品名）、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン/2-プロパノール = 300/700）にて精製し、標題化合物を得た。

保持時間:tR3(実施例292、収量0.063 g)

MS: [M+H]+374.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1.54-1.68 (1H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 3.15

-3.25 (1H, m), 3.36-3.47 (1H, m), 3.54-3.65 (1H, m), 3.76-3.92 (2H, m), 4.26-4.42 (3H, m), 4.66 (2H, s), 5.38 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.08-7.19 (2H, m), 7.26-7.34 (2H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.46-7.53 (1H, m).

保持時間:tR4(実施例293、収量0.058 g)

MS: $[M+H]^+$374.0

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.54-1.69 (1H, m), 2.04-2.19 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J = 11.3, 7.7 Hz), 3.36-3.46 (1H, m), 3.53-3.66 (1H, m), 3.77-3.91 (2H, m), 4.25-4.42 (3H, m), 4.66 (2H, s), 5.38 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.08-7.18 (2H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.45-7.54 (1H, m).

保持時間:tR1(実施例294、収量0.058 g)

MS: $[M+H]^+$374.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42-1.57 (1H, m), 1.96-2.09 (1H, m), 3.36-3.49 (2H, m), 3.72-3.84 (2H, m), 3.99 (1H, dd, J = 11.5, 4.0 Hz), 4.06-4.15 (1H, m), 4.31 (2H, s), 4.66 (2H, s), 5.33 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.14 (2H, dd, J = 7.7, 3.4 Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.45-7.53 (1H, m).

保持時間:tR2(実施例295、収量0.058 g)

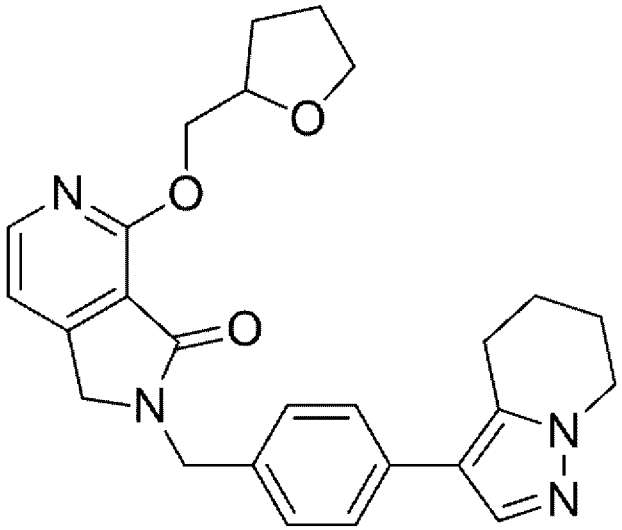
MS: $[M+H]^+$374.0

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41-1.57 (1H, m), 1.95-2.09 (1H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 3.70-3.86 (2H, m), 3.99 (1H, dd, J = 11.4, 3.9 Hz), 4.10 (1H, dt, J = 7.0, 3.6 Hz), 4.31 (2H, s), 4.66 (2H, s), 5.33 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.14 (2H, dd, J = 7.7, 3.4 Hz), 7.26-7.34 (2H, m), 7.37-7.44 (2H, m), 7.45-7.53 (1H, m).

[1657] 実施例296

4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1658] [化486]



[1659] 実施例289で得た2-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(0.027 g)と10%パラジウムカーボン(0.020 g)のエタノール(2 mL)溶液を水素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて固化し、標題化合物 (0.018 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$445.2

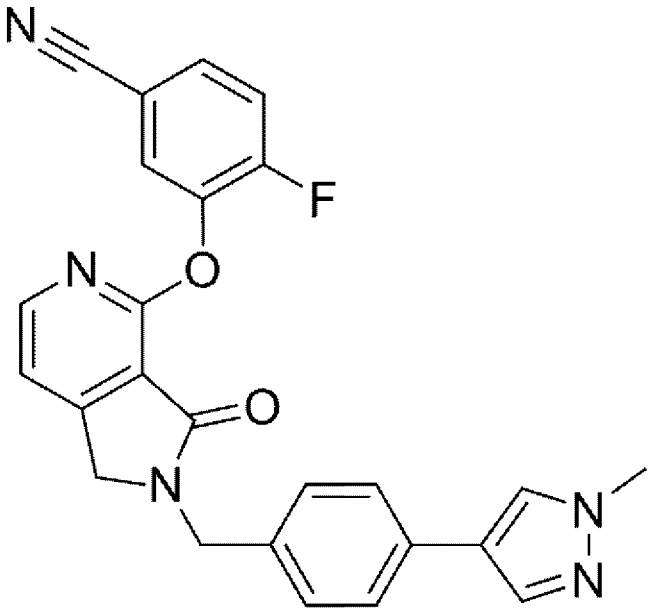
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.71-1.87 (4H, m), 1.93-2.07 (4H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.62-3.72 (1H, m), 3.79-3.89 (1H, m), 4.08 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.18-4.27 (1H, m), 4.32-4.44 (4H, m), 4.65 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.38-7.45 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1660] 実施例297

4-フルオロ-3-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1661]

[化487]



[1662] 参考例128で得た3-((2-(4-ブロモベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)-4-フルオロベンゾニトリル(0.10 g)のDME(3 mL)-水(3 mL)溶液に1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.052 g)、炭酸ナトリウム(0.097 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.008 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物 (0.031 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$440.0

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.41 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 10.4, 8.7 Hz), 7.84 (1H, s), 7.86-7.93 (1H, m), 8.04-8.14 (2H, m), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1663] 実施例298、実施例299

光学活性な1,5-アンヒドロ-2-デオキシ-3-O-(2-(2,4-ジフルオロベンジル)-3

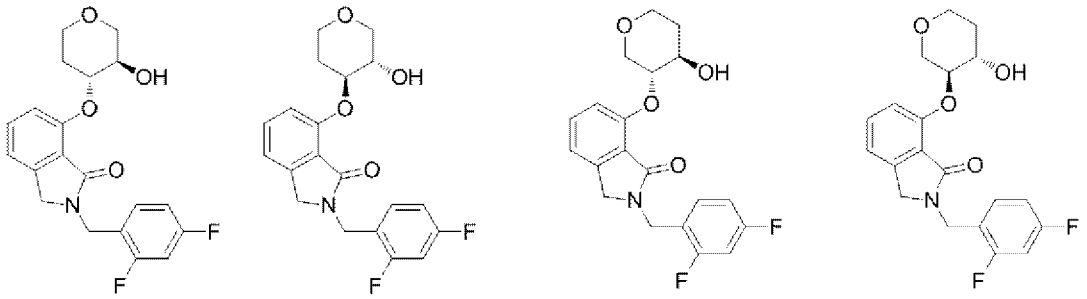
-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-threo-ペンチトール

および

実施例300、実施例301

光学活性な1,5-アンヒドロ-2-デオキシ-4-O-(2-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-threo-ペンチトール

[1664] [化488]



[1665] 参考例130で得た2-(2,4-ジフルオロベンジル)-7-ヒドロキシイソインドリン-1-オン(0.41 g)のエタノール(5 mL)溶液に3,7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.60 g)、ピリジン(0.95 g)を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)およびキラルHPLC（カラム：CHIRALPAK IA（商品名）、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン/2-プロパノール = 900/100）にて精製し、標題化合物を得た。

保持時間:tR2(実施例298、収量0.057 g)

MS: $[M+H]^+$376.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.52-1.69 (1H, m), 2.04-2.19 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J = 11.3, 7.7 Hz), 3.37-3.48 (1H, m), 3.54-3.66 (1H, m), 3.76-3.92 (2H, m), 4.28-4.43 (3H, m), 4.69 (2H, s), 5.37 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.03-7.19 (3H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.34-7.45 (1H, m), 7.46-7.55 (1H, m).

保持時間:tR3(実施例299、収量0.060 g)

MS: $[M+H]^+$376.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.50-1.68 (1H, m), 2.04-2.18 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J = 11.3, 7.7 Hz), 3.36-3.48 (1H, m), 3.53-3.65 (1H, m), 3.75-3.91 (2H, m), 4.28-4.43 (3H, m), 4.69 (2H, s), 5.37 (1H, d, J = 4.7 Hz), 7.02-7.19 (3H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.33-7.44 (1H, m), 7.45-7.54 (1H, m).

保持時間:tR1(実施例300、収量0.023 g)

MS: $[M+H]^+$376.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1.40-1.57 (1H, m), 1.94-2.09 (1H, m), 3.36-3.49 (2H, m), 3.72-3.84 (2H, m), 3.94-4.03 (1H, m), 4.05-4.16 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.69 (2H, s), 5.32 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.01-7.19 (3H, m), 7.21-7.32 (1H, m), 7.33-7.43 (1H, m), 7.45-7.53 (1H, m).

保持時間:tR4(実施例301、収量0.023 g)

MS: $[M+H]^+$376.1

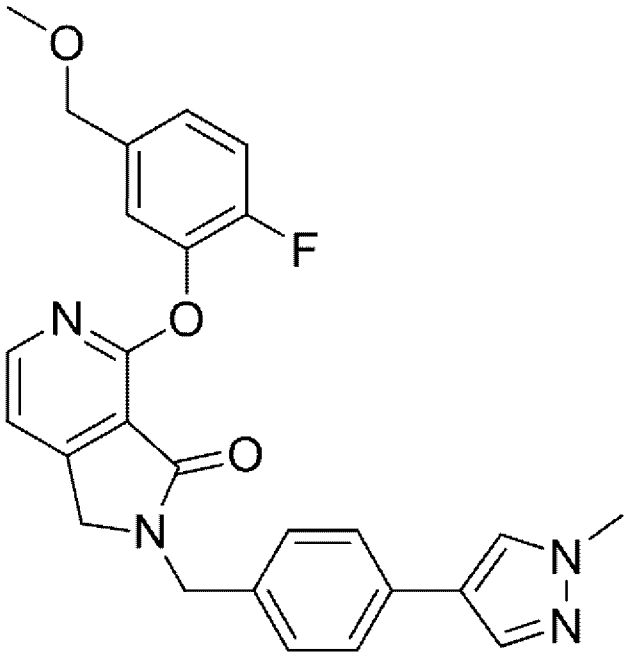
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39-1.55 (1H, m), 1.95-2.08 (1H, m), 3.37-3.50 (2H, m), 3.71-3.87 (2H, m), 3.99 (1H, dd, J = 11.5, 4.0 Hz), 4.05-4.15 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.69 (2H, s), 5.32 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.01-7.19 (3H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.33-7.43 (1H, m), 7.45-7.53 (1H, m).

[1666] 実施例302

4-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1667]

[化489]



[1668] 参考例131で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)フェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.09 g)のDME(3 mL)-水(3 mL)溶液に1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.045 g)、炭酸ナトリウム(0.083 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.007 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物 (0.0050 g)を得た。

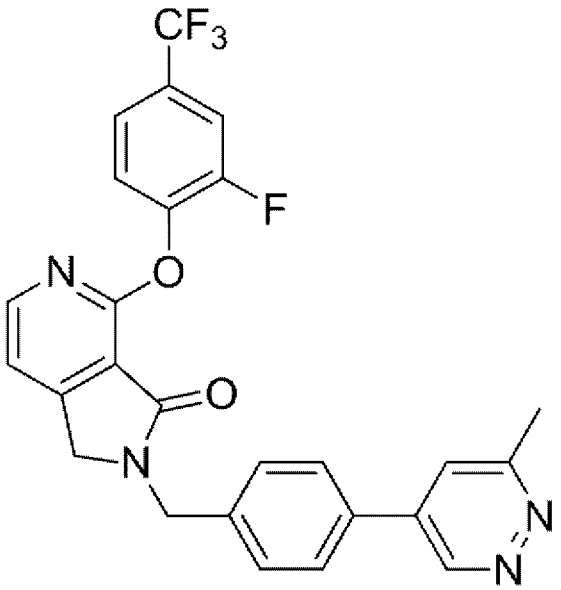
MS: $[M+H]^+$459.1

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.38 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.79 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.12-7.22 (2H, m), 7.29-7.39 (3H, m), 7.41-7.50 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.18 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1669] 実施例303

4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1670] [化490]



[1671] 参考例132で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.10 g)のDME(3 mL)-水(3 mL)溶液に3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリダジン(0.050 g)、炭酸ナトリウム(0.088 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.0076 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて固化し、標題化合物 (0.050 g)を得た。

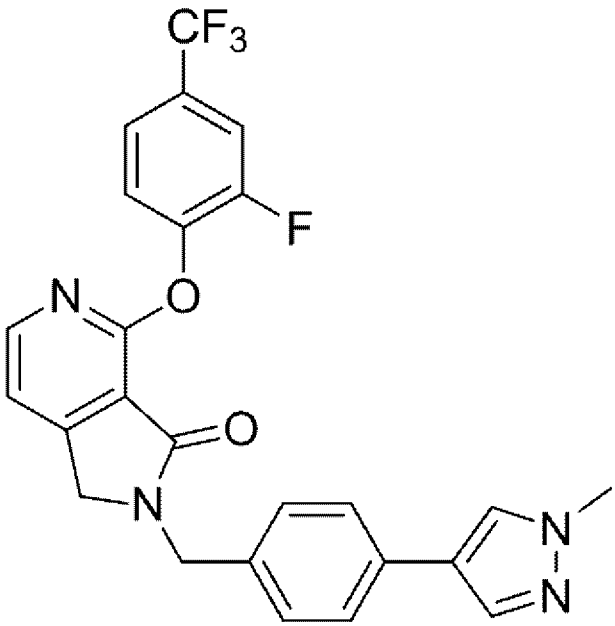
MS: $[M+H]^+$ 495.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.68 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.81 (2H, s), 7.43 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.61-7.75 (2H, m), 7.86-7.98 (4H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.46 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[1672] 実施例304

4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1673] [化491]



[1674] 参考例132で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.10 g)のDME(3 mL)-水(3 mL)溶液に1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.048 g)、炭酸ナトリウム(0.088 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.0076 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物 (0.031 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 483.1

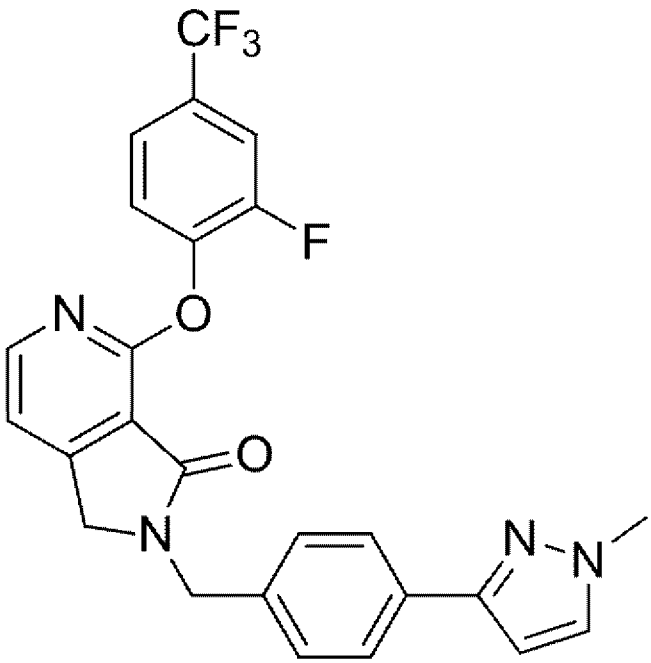
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.41 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.60-7.75 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.89-7.98 (1H, m), 8.12 (1

H, s), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1675] 実施例305

4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1676] [化492]



[1677] 参考例132で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.16 g)のDME(3 mL)-水(3 mL)溶液に1-メチル-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)-1H-ピラゾール(0.076 g)、炭酸ナトリウム(0.14 g)および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加体(0.027 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物 (0.014 g)を得た。

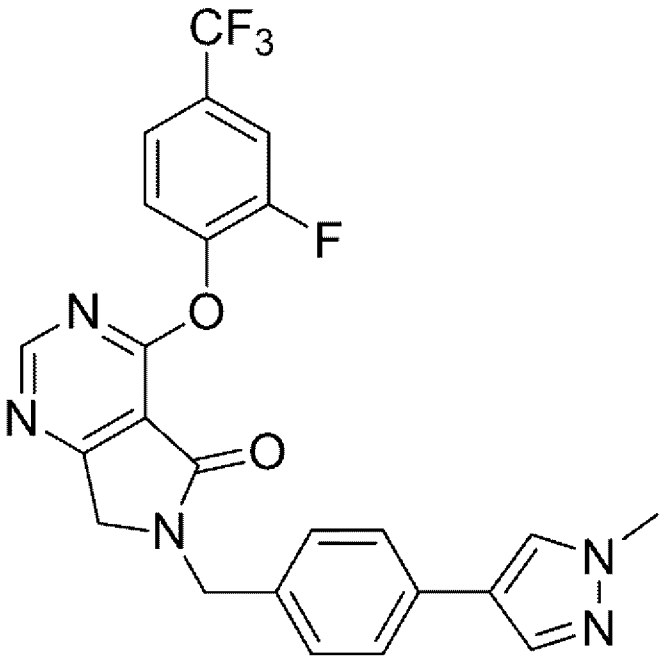
MS: $[M+H]^+$ 483.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.87 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.61-7.81 (5H, m), 7.92 (1H, d, J = 10.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1678] 実施例306

4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-6-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

[1679] [化493]



[1680] 参考例134で得たメチル 4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート(0.22 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.69 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.082 g)のアセトニトリル(6 mL)-アセトン(6 mL)-水(6 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.10 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.054 g)および無水硫酸マグネシウム(0.070 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温

にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣のTHF(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.30 g)とメタノール(0.3 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて固化し、標題化合物(0.023 g)を得た。

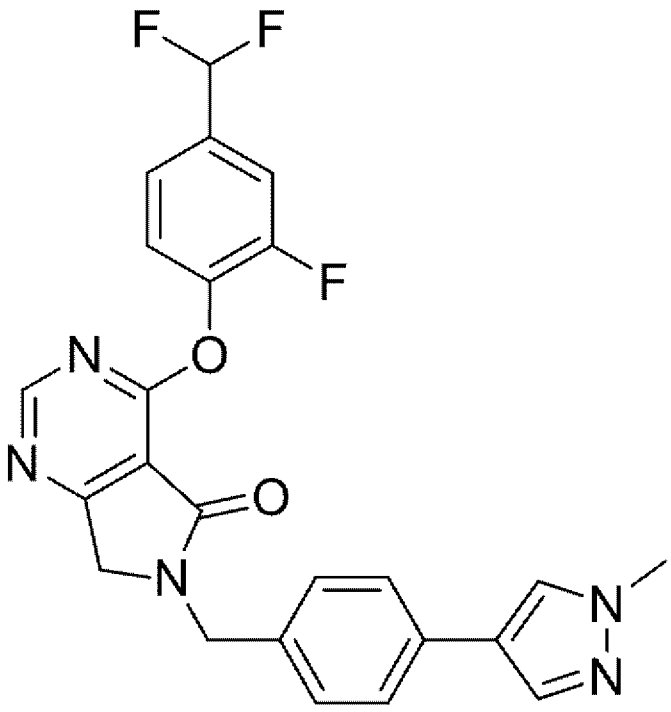
MS: $[M+H]^+$ 484.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.86 (3H, s), 4.56 (2H, s), 4.73 (2H, s), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.70-7.78 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 11.0 Hz), 8.12 (1H, s), 8.89 (1H, s).

[1681] 実施例307

4-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)-6-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

[1682] [化494]



[1683] 参考例136で得たメチル 4-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート(0.29 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.94 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.11 g)のアセトニトリル(6 mL)-アセトン(6 mL)-水(6 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.10 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.057 g)および無水硫酸マグネシウム(0.074 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣のTHF(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.33 g)とメタノール(1 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、THF-酢酸エチル-ヘキサンにて固化し、標題化合物(0.049 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 466.1

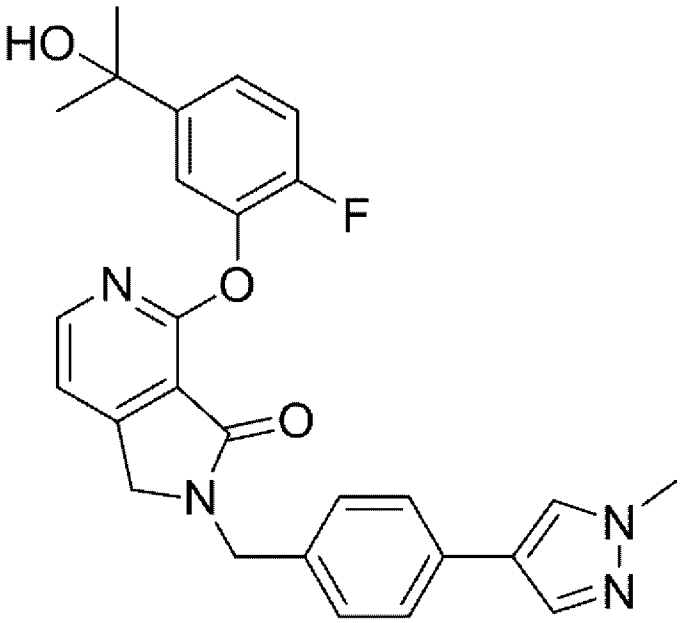
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.86 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.88-7.40 (3H, m), 7.48-7.60 (3H, m), 7.61-7.76 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.87 (1H, s).

[1684] 実施例308

4-(2-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1685]

[化495]



[1686] 参考例138で得たエチル 2-(2-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.50 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.55 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.18 g)のアセトニトリル(9 mL)-アセトン(9 mL)-水(9 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.10 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.054 g)および無水硫酸マグネシウム(0.069 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣のTHF(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.29 g)とメタノール(0.3 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて固化し、標題化合物(0.035 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 473.2

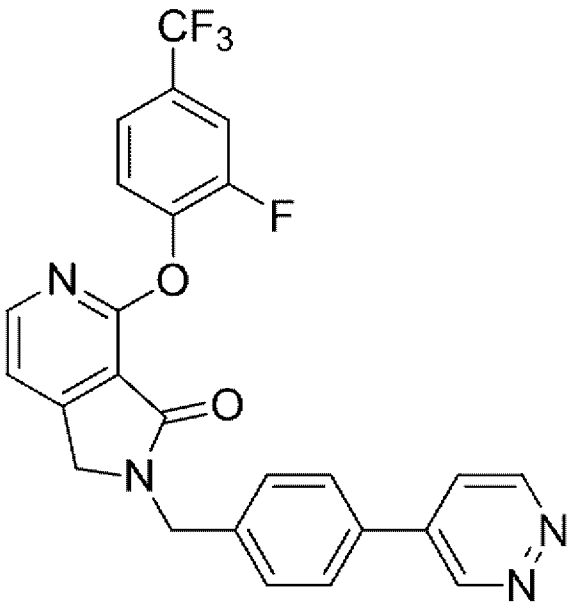
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.44 (6H, s), 3.85 (3H, s), 4.48 (2H, s),

4.70 (2H, s), 5.13 (1H, s), 7.17-7.45 (6H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1687] 実施例309

4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-(4-(ピリダジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1688] [化496]



[1689] 参考例282で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.10 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-(ピリダジン-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.052 g)および無水硫酸マグネシウム(0.067 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.089 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて固化し、標題化合物(0.042 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 481.1

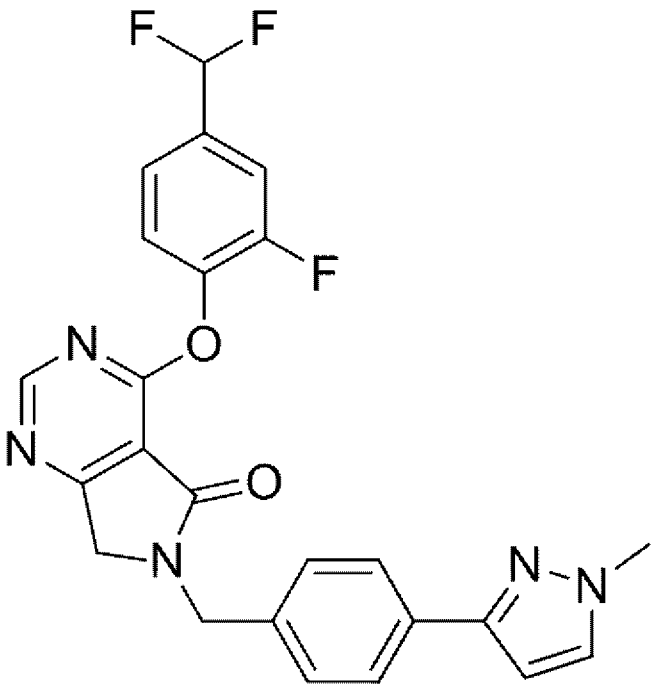
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.55 (2H, s), 4.82 (2H, s), 7.43 (1H, d,

J = 5.1 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.60-7.75 (2H, m), 7.87-8.04 (4H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.27 (1H, dd, J = 5.5, 1.1 Hz), 9.64 (1H, dd, J = 2.5, 1.1 Hz).

[1690] 実施例310

4-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)-6-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

[1691] [化497]



[1692] 参考例136で得たメチル 4-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート(0.29 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.94 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.11 g)のアセトニトリル(6 mL)-アセトン(6 mL)-水(6 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.06 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.034 g)および無水硫酸マグネシウム(0.044 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣のTHF(3 mL)溶液に

ナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.78 g)とメタノール(1 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、ジエチルエーテルにて固化し、標題化合物(0.030 g)を得た。

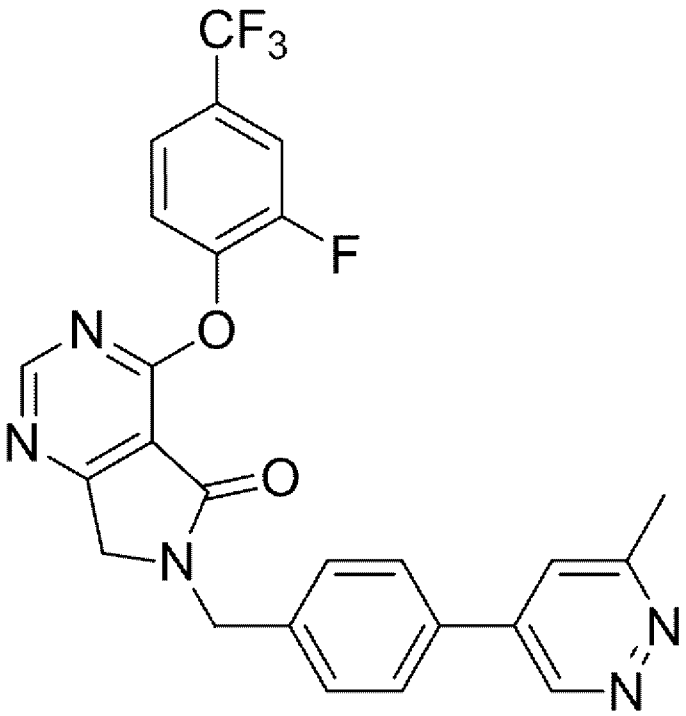
MS: $[M+H]^+$ 466.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.88 (3H, s), 4.57 (2H, s), 4.76 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.89-7.31 (1H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.50-7.85 (6H, m), 8.88 (1H, s).

[1693] 実施例311

4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-6-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

[1694] [化498]



[1695] 参考例134で得たメチル 4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート(0.22 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.69 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.082 g)のアセトニトリル(

6 mL)-アセトン(6 mL)-水(6 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.10 g)をTHF(3 mL)に溶解し、参考例147で得た(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.047 g)および無水硫酸マグネシウム(0.071 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣のTHF(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.87 g)とメタノール(1 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて固化し、標題化合物(0.041 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 496.1

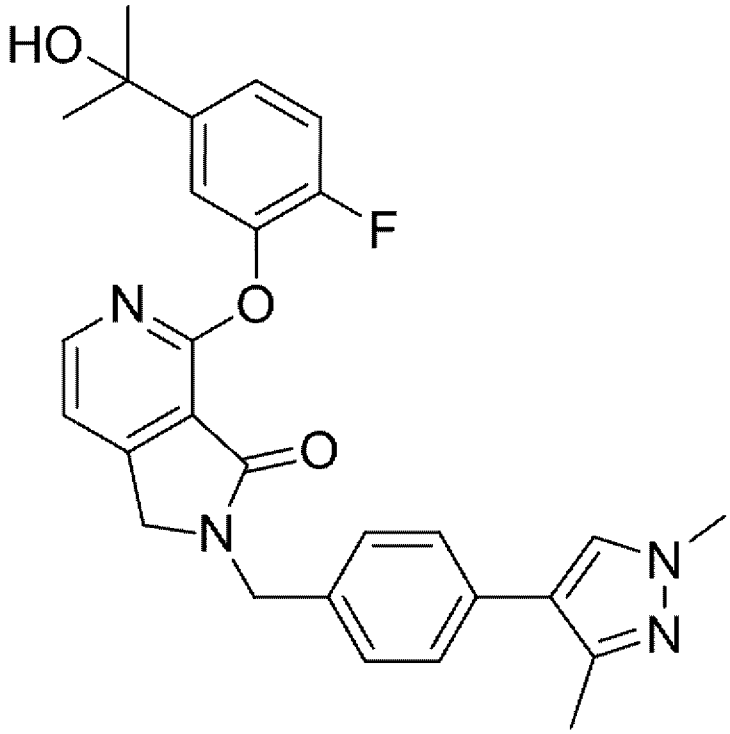
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.68 (3H, s), 4.62 (2H, s), 4.84 (2H, s), 7.55 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.70-7.80 (2H, m), 7.86-7.95 (3H, m), 8.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 8.90 (1H, s), 9.46 (1H, d, J = 2.1 Hz).

[1696] 実施例312

2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-(2-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1697]

[化499]



[1698] 参考例138で得たエチル 2-(2-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.50 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.55 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.18 g)のアセトニトリル(9 mL)-アセトン(9 mL)-水(9 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.10 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.058 g)および無水硫酸マグネシウム(0.069 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.12 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて固化し、標題化合物(0.024 g)を得た。

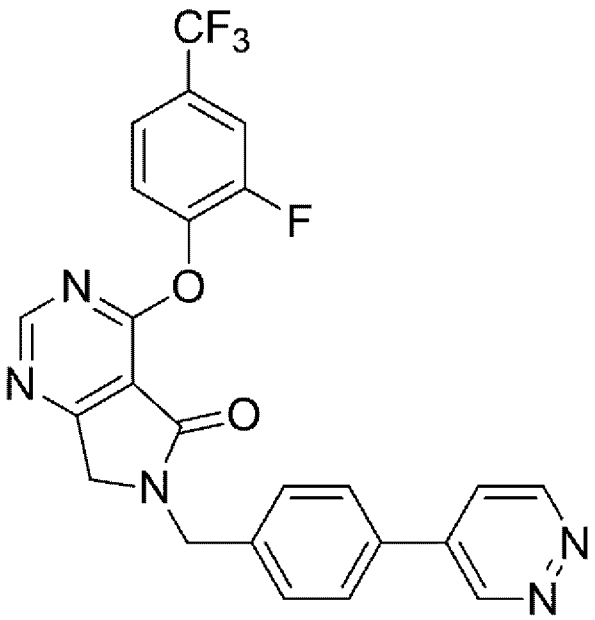
MS: [M+H]+ 487.2

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.44 (6H, s), 2.28 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.72 (2H, s), 5.13 (1H, s), 7.20-7.47 (8H, m), 7.86 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1699] 実施例313

4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-6-(4-(ピリダジン-4-イル)ベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

[1700] [化500]



[1701] 参考例134で得たメチル 4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート(0.22 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.69 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.082 g)のアセトニトリル(6 mL)-アセトン(6 mL)-水(6 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.058 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-(ピリダジン-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.040 g)および無水硫酸マグネシウム(0.052 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣のTHF(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.46 g)とメタノール(1 mL)を加え、ア

ルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて固化し、標題化合物(0.024 g)を得た。

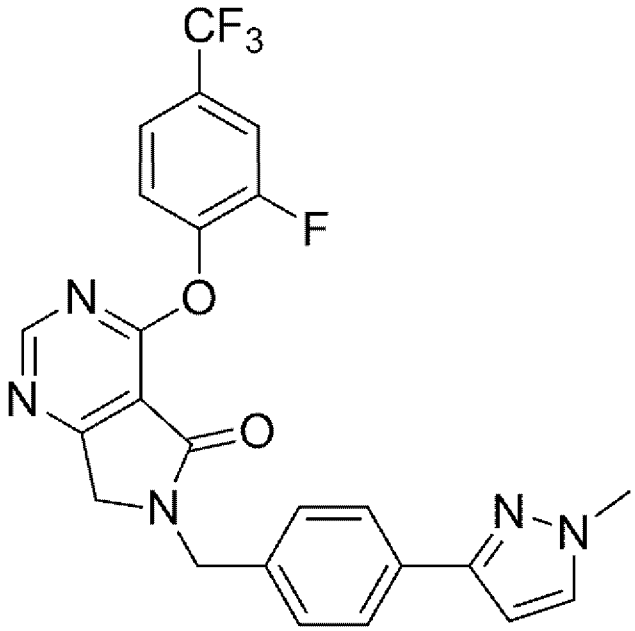
MS: $[M+H]^+$ 482.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.62 (2H, s), 4.85 (2H, s), 7.56 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.69-7.80 (2H, m), 7.90-8.07 (4H, m), 8.90 (1H, s), 9.28 (1H, dd, J = 5.5, 1.1 Hz), 9.65 (1H, dd, J = 2.5, 1.1 Hz).

[1702] 実施例314

4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-6-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

[1703] [化501]



[1704] 参考例134で得たメチル 4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート(0.22 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.69 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.082 g)のアセトニトリル(6 mL)-アセトン(6 mL)-水(6 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶

物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.085 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.046 g)および無水硫酸マグネシウム(0.059 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣のTHF(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.52 g)とメタノール(1 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、ジエチルエーテルにて固化し、標題化合物(0.039 g)を得た。

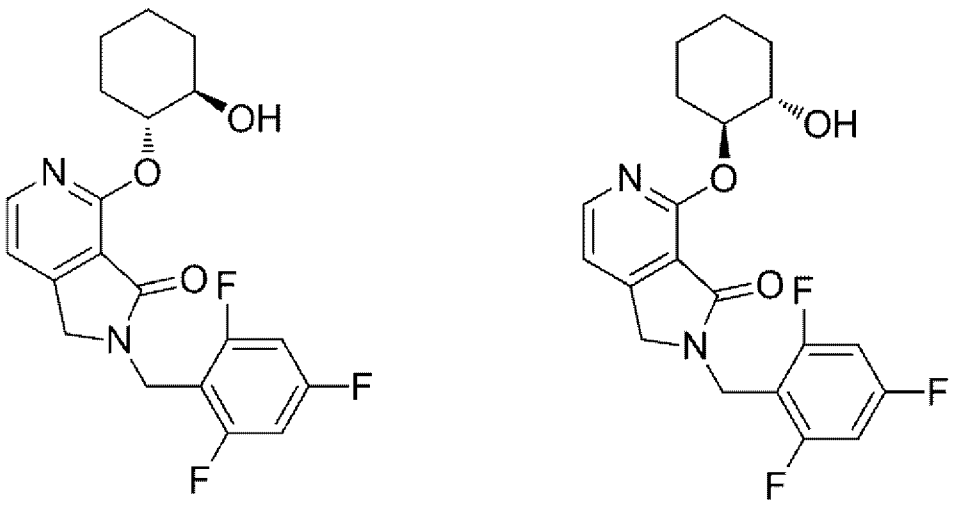
MS: $[M+H]^+$ 484.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.87 (3H, s), 4.57 (2H, s), 4.76 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.66-7.83 (5H, m), 8.00 (1H, d, J = 11.1 Hz), 8.89 (1H, s).

[1705] 実施例315および実施例316

光学活性な4-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1706] [化502]



[1707] 参考例116で得たエチル 2-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-

4-ビニルニコチナート(1.0 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(3.7 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.44 g)のアセトニトリル(15 mL)-アセトン(15 mL)-水(15 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.21 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(2,4,6-トリフルオロフェニル)メタンアミン(0.12 g)および無水硫酸マグネシウム(0.18 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.23 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)およびキラルHPLC（カラム：CHIRALPAK IA（商品名）、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン/エタノール = 650/350）にて精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物を得た。

保持時間:tR1(実施例315、収量0.056 g)

MS: $[M+H]^+$ 393.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20-1.45 (4H, m), 1.65 (2H, brs), 1.85-2.04 (2H, m), 3.55-3.67 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.61-4.71 (2H, m), 4.73 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.09 (1H, td, J = 8.4, 4.1 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.16-7.28 (2H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.3 Hz).

保持時間:tR2(実施例316、収量0.052 g)

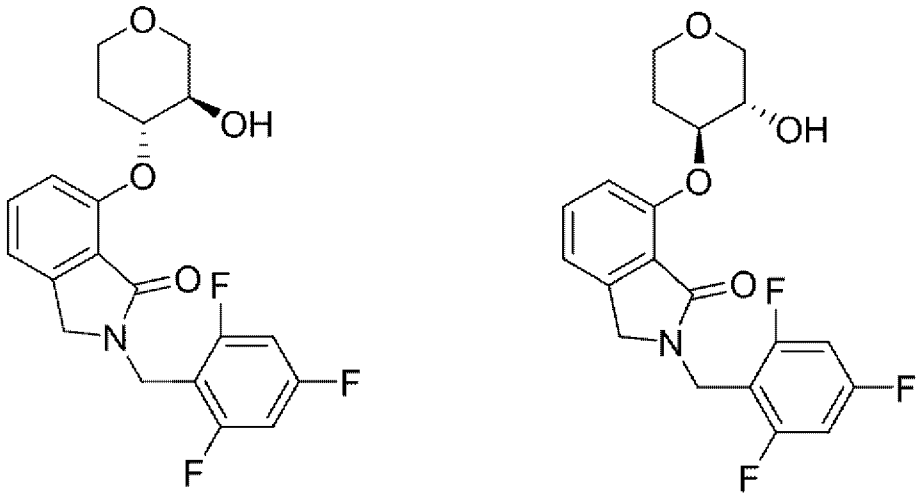
MS: $[M+H]^+$393.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22-1.46 (4H, m), 1.64 (2H, brs), 1.83-2.05 (2H, m), 3.55-3.67 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.60-4.71 (2H, m), 4.73 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.09 (1H, td, J = 8.3, 4.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.17-7.29 (2H, m), 8.18-8.28 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1708] 実施例317および実施例318

光学活性な1,5-アンヒドロ-2-デオキシ-3-O-(3-オキソ-2-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-threo-ペンチトール

[1709] [化503]



[1710] 参考例139で得た7-ヒドロキシ-2-(2,4,6-トリフルオロベンジル)イソインドリン-1-オン(0.51 g)のエタノール(5 mL)溶液に3,7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.70 g)、ピリジン(1.10 g)を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)およびキラルHPLC（カラム：CHIRALPAK AD（商品名）、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン/2-プロパノール = 650/350）にて精製し、標題化合物を得た。

保持時間:tR1(実施例317、収量0.070 g)

MS: $[M+H]^+$394.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51-1.69 (1H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 3.19 (1H, dd, J = 11.1, 7.7 Hz), 3.35-3.47 (1H, m), 3.53-3.65 (1H, m), 3.75-3.91 (2H, m), 4.25-4.42 (3H, m), 4.71 (2H, s), 5.35 (1H, d, J = 4.7 Hz), 7.12 (2H, dd, J = 7.6, 5.7 Hz), 7.18-7.30 (2H, m), 7.41-7.53 (1H, m).

保持時間:tR2(実施例318、収量0.070 g)

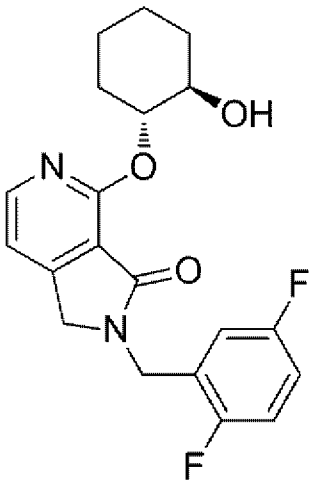
MS: [M+H]+ 394.1

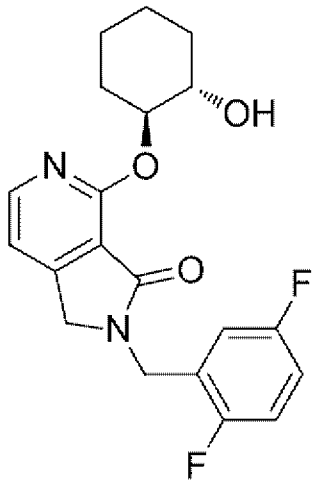
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.60 (1H, dt, J = 13.3, 4.5 Hz), 2.05-2.17 (1H, m), 3.19 (1H, dd, J = 11.2, 7.8 Hz), 3.40 (1H, ddd, J = 11.7, 9.2, 2.9 Hz), 3.53-3.64 (1H, m), 3.75-3.91 (2H, m), 4.24-4.40 (3H, m), 4.71 (2H, s), 5.34 (1H, d, J = 4.7 Hz), 7.12 (2H, dd, J = 7.6, 5.6 Hz), 7.18-7.31 (2H, m), 7.43-7.53 (1H, m).

[1711] 実施例319および実施例320

光学活性な2-(2,5-ジフルオロベンジル)-4-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1712] [化504]





[1713] 参考例116で得たエチル 2-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-4-ビニルニコチナート(1.01 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(3.71 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.44 g)のアセトニトリル(15 mL)-アセトン(15 mL)-水(15 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.20 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(2,5-ジフルオロフェニル)メタンアミン(0.098 g)および無水硫酸マグネシウム(0.16 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.22 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液

を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)およびキラルHPLC（カラム：CHIRALPAK IA（商品名）、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン/エタノール = 600/400）にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて固化し、標題化合物を得た。

保持時間:tR1(実施例319、収量0.035 g)

MS: $[M+H]^+$ 375.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22-1.46 (4H, m), 1.65 (2H, brs), 1.85-2.06 (2H, m), 3.57-3.69 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.69 (2H, s), 4.74 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.06-5.16(1H, m), 7.11-7.34 (4H, m), 8.26 (1H, d, J = 5.3 Hz).

保持時間:tR2(実施例320、収量0.029 g)

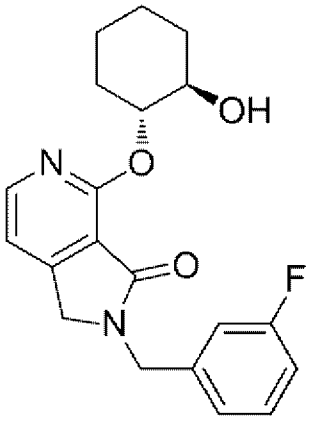
MS: $[M+H]^+$375.1

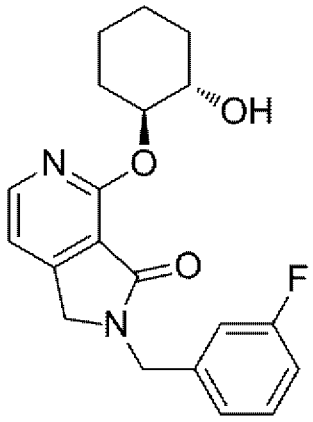
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23-1.47 (4H, m), 1.65 (2H, brs), 1.85-2.05 (2H, m), 3.57-3.69 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.69 (2H, s), 4.74 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.06-5.17 (1H, m), 7.10-7.34 (4H, m), 8.26 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1714] 実施例321および実施例322

光学活性な2-(3-フルオロベンジル)-4-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1715] [化505]





[1716] 参考例116で得たエチル 2-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-4-ビニルニコチナート(1.01 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(3.71 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.44 g)のアセトニトリル(15 mL)-アセトン(15 mL)-水(15 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.22 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(3-フルオロフェニル)メタンアミン(0.092 g)および無水硫酸マグネシウム(0.18 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.23 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)およびキラルHPLC（カラム：CHIRALPAK IA（商品名）、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン/エタノール = 650/350）にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて固化し、標題化合物を得た。

保持時間:tR1(実施例321、収量0.036 g)

MS: $[M+H]^+$ 357.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24-1.49 (4H, m), 1.66 (2H, brs), 1.84-2.06 (2H, m), 3.54-3.70 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.58-4.72 (2H, m), 4.75 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.05-5.17 (1H, m), 7.04-7.19 (4H, m), 7.34-7.47 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 5.1 Hz).

保持時間:tR２(実施例322、収量0.033 g)

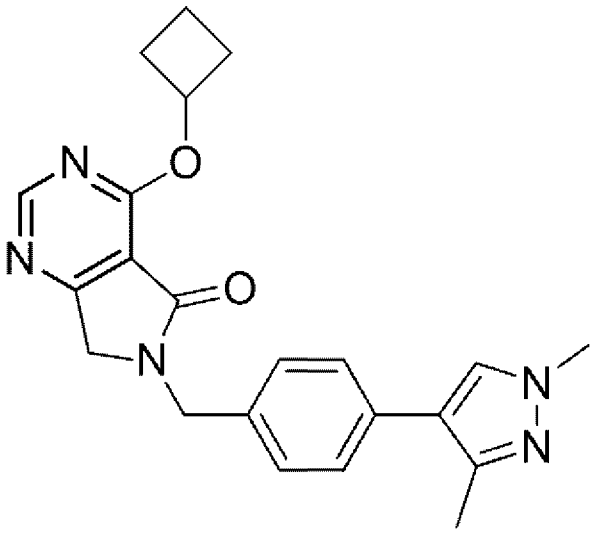
MS: $[M+H]^+$357.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22-1.48 (4H, m), 1.65 (2H, brs), 1.84-2.07 (2H, m), 3.57-3.69 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.59-4.73 (2H, m), 4.75 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.06-5.16 (1H, m), 7.04-7.18 (4H, m), 7.34-7.46 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1717] 実施例323

4-(シクロブチルオキシ)-6-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

[1718] [化506]



[1719] 参考例141で得たメチル 4-シクロブトキシ-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート(1.69 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(6.17 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.37 g)のアセトニトリル(15 mL)-アセトン(15 mL)-水(15 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.20 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.17 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。反応溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.90 g)とメタノール(1 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.090 g)を加え、さらに1時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチルにて固化し、標題化合物(0.15 g)を得た。

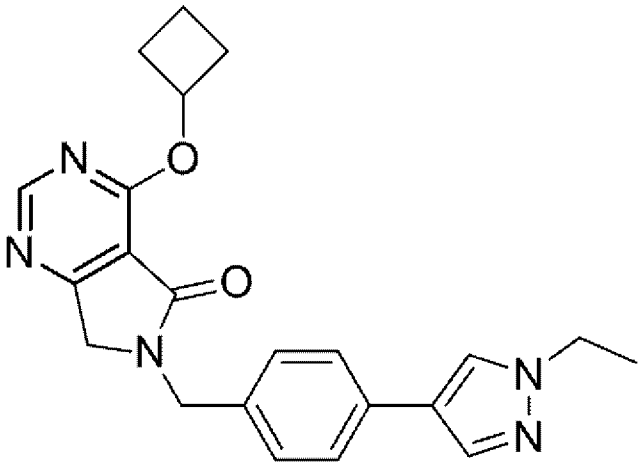
MS: [M+H]+ 390.2

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.60-1.92 (2H, m), 2.09-2.23 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.44 (2H, brs), 3.77 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.67 (2H, s), 5.35 (1H, quin, J = 7.3 Hz), 7.24-7.33 (2H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.86 (1H, s).

[1720] 実施例324

4-(シクロブチルオキシ)-6-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

[1721] [化507]



[1722] 参考例141で得たメチル 4-シクロブトキシ-6-ビニルピリミジン-5-カルボキシラート(1.69 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(6.17 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.37 g)のアセトニトリル(15 mL)-アセトン(15 mL)-水(15 mL)の混合溶液を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.20 g)をTHF(3 mL)に溶解し、(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.17 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。反応溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.90 g)とメタノール(1 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾

燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチルにて固化し、標題化合物(0.16 g)を得た。

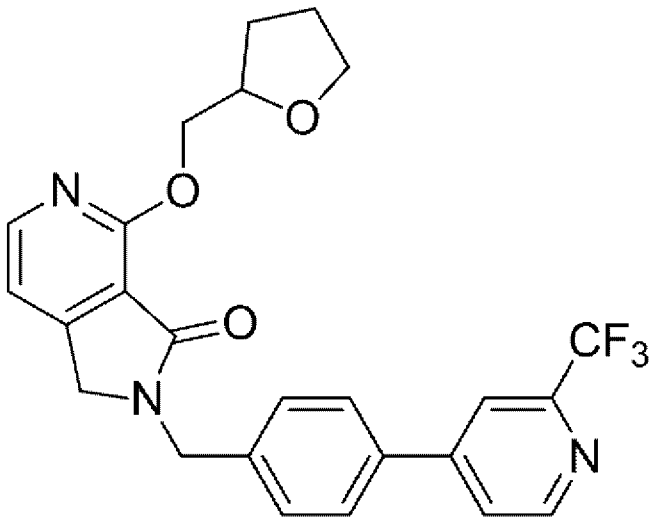
MS: $[M+H]^+$ 390.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.60-1.91 (2H, m), 2.07-2.27 (2H, m), 2.44 (2H, brs), 4.13 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.33-4.44 (2H, m), 4.66 (2H, s), 5.35 (1H, quin, J = 7.3 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.86 (1H, s).

[1723] 実施例325

4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1724] [化508]



[1725] 参考例142で得たメチル 4-ホルミル-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ニコチナート(0.10 g)と、参考例143で得た(4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.095 g)のメタノール(2 mL)-THF(1 mL)溶液にテトラ（イソプロポキシ）チタン(0.118 g)を0℃にて加え、窒素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。ナトリウムテトラヒドロボラート(0.019 g)を氷冷下にて反応液に加え、窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反

応液を飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.072 g)を得た。

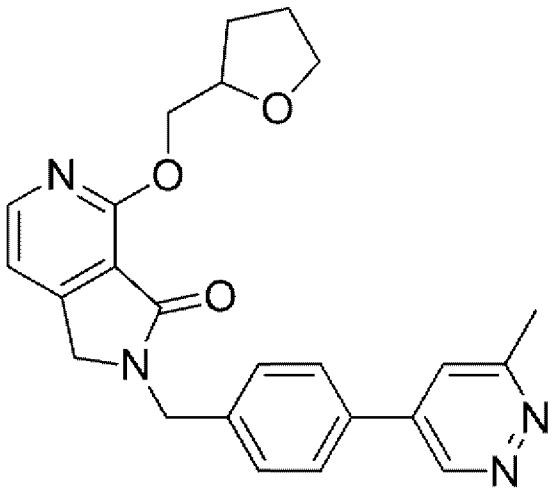
MS: $[M+H]^+$470.2

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.85-2.00 (2H, m), 2.05-2.19 (2H, m), 3.72-3.89 (1H, m), 3.94-4.07 (1H, m), 4.25 (2H, s), 4.42 (1H, d, J = 4.7 Hz), 4.52 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.80 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.57-7.72 (3H, m), 7.84 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.75 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1726] 実施例326

2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1727] [化509]



[1728] 参考例142で得たメチル 4-ホルミル-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ニコチナート(0.10 g)と、参考例147で得た(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.15 g)のメタノール(2 mL)-THF(1 mL)溶液にテトラ（イソプロポキシ）チタン(0.12 g)を0℃にて加え、窒素雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。ナトリウムテトラヒドロボラート(0.019 g)を氷冷下にて反応液に加え、窒素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。反応液を水と酢酸

エチル、および1N塩酸で希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチルにて固化し、標題化合物(0.023 g)を得た。

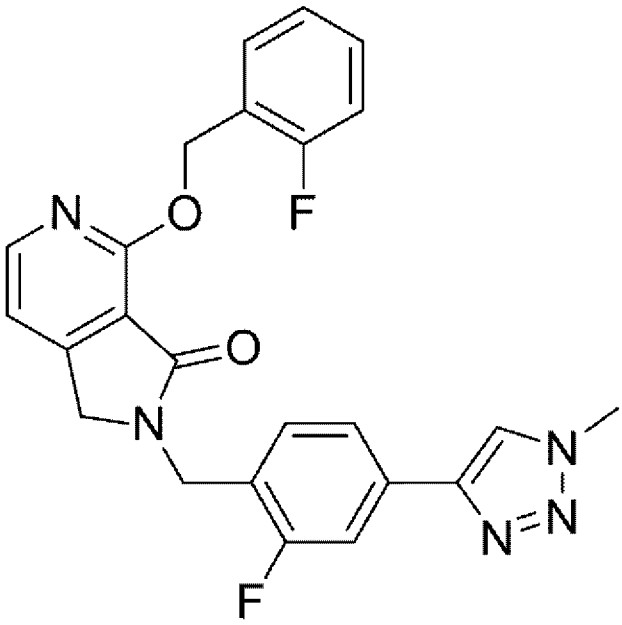
MS: $[M+H]^+$417.2

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.83-2.02 (2H, m), 2.04-2.24 (2H, m), 2.78 (3H, s), 3.73-3.90 (1H, m), 3.93-4.09 (1H, m), 4.26 (2H, s), 4.35-4.49 (1H, m), 4.54 (2H, d, J = 0.9 Hz), 4.81 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.40-7.52 (3H, m), 7.62 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.25 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.27 (1H, d, J = 2.1 Hz).

[1729] 実施例327

4-((2-フルオロベンジル)オキシ)-2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1730] [化510]



[1731] 参考例150で得たメチル 2-((2-フルオロベンジル)オキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.15 g)と、参考例154で得た(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.13 g)のメタノール(3 mL)-T

HF(1.5 mL)溶液にテトラ（イソプロポキシ）チタン(0.19 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。ナトリウムテトラヒドロボラート(0.019 g)を0℃にて反応液に加え、窒素雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチル、および1N塩酸で希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチルにて固化し、標題化合物(0.015 g)を得た。

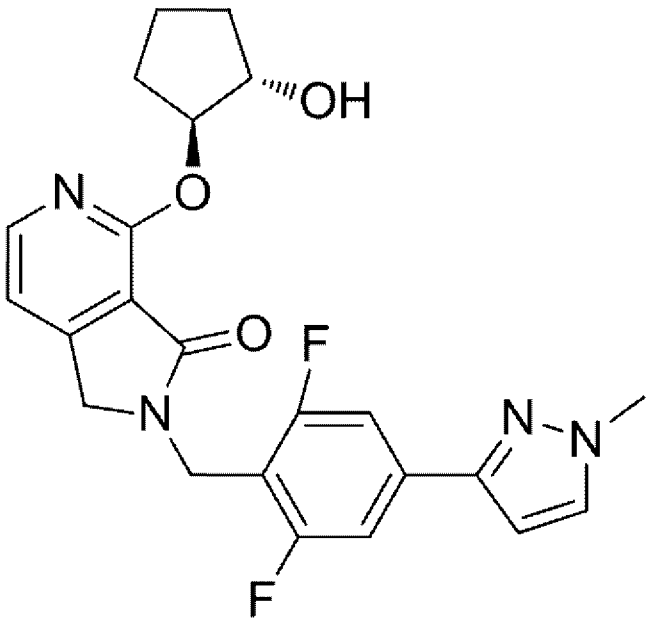
MS: $[M+H]^+$448.2

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.15 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.83 (2H, s), 5.67 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.01-7.10 (1H, m), 7.11-7.20 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.39-7.54 (2H, m), 7.57-7.67 (1H, m), 7.67-7.78 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1732] 実施例328

2-(2,6-ジフルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-4-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1733] [化511]



[1734] 参考例61で得たメチル 2-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-4

-ビニルニコチナート(0.11 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.43 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.051 g)のアセトニトリル(1.5 mL)-アセトン(1.5 mL)-水(1.5 mL)の混合溶液を、室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルと飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。同様にして得た残渣(0.11 g)と、参考例156で得た(2,6-ジフルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.11 g)のメタノール(3 mL)-THF(1.5 mL)溶液にテトラ（イソプロポキシ）チタン(0.23 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。ナトリウムテトラヒドロボラート(0.030 g)を室温にて反応液に加え、窒素雰囲気下、室温で2時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、酢酸エチルにて固化し標題化合物(0.010 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$441.3

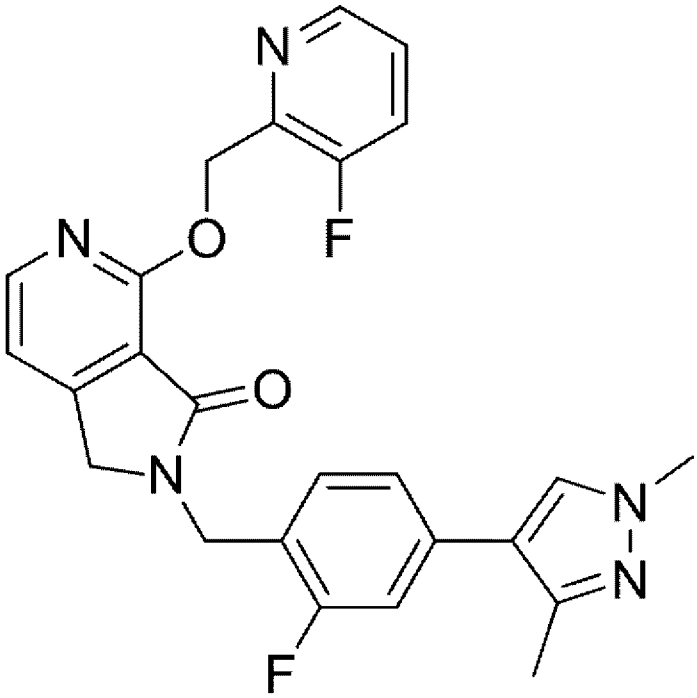
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.67-1.90 (3H, m), 2.06-2.20 (2H, m), 2.21-2.37 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.14-4.25 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.75-4.94 (2H, m), 4.95-5.09 (2H, m), 6.50 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.97 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.29-7.45 (3H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1735] 実施例329

2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1736]

[化512]



[1737] 参考例159で得たメチル 2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.20 g)と(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロフェニル)メタンアミン(0.18 g)のメタノール(3 mL)-THF(1.5 mL)溶液にテトラ（イソプロポキシ）チタン(0.26 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。ナトリウムテトラヒドロボラート(0.039 g)を0℃にて反応液に加え、窒素雰囲気下、室温で2時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物(0.14 g)を得た。

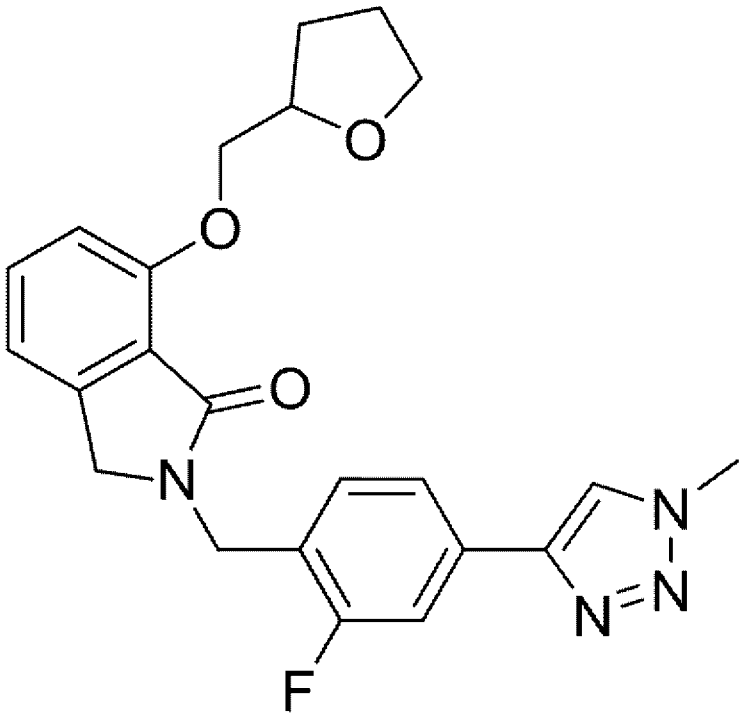
MS: $[M+H]^+$462.1

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.37 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.79 (2H, s), 5.78 (2H, d, J = 1.9 Hz), 6.97 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.03-7.14 (2H, m), 7.21-7.31 (1H, m), 7.34-7.47 (3H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.36-8.44 (1H, m).

[1738] 実施例330

2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン

[1739] [化513]



[1740] 参考例205で得たメチル 2-ホルミル-6-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ベンゾアート(0.10 g)と参考例154で得た(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.094 g)のメタノール(3 mL)-THF(1.5 mL)溶液にテトラ（イソプロポキシ）チタン(0.14 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。ナトリウムテトラヒドロボラート(0.021 g)を0℃にて反応液に加え、窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル) および再結晶(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)にて精製し、標題化合物(0.017 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$423.2

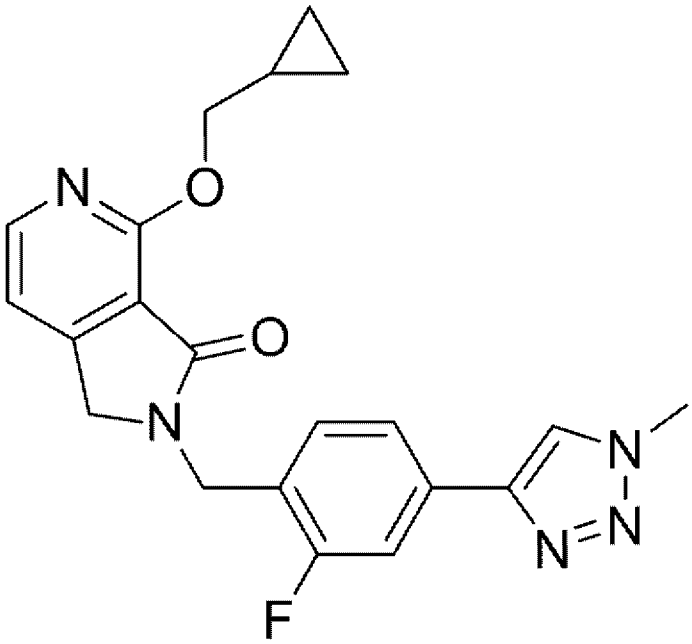
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.84-2.23 (4H, m), 3.78-3.89 (1H, m), 3.95-4.07 (1H, m), 4.09-4.22 (5H, m), 4.29 (2H, s), 4.32-4.45 (1H, m), 4.83 (2H, s), 6.94 (2H, dd, J = 11.5, 7.9 Hz), 7.35-7.53 (3H, m), 7.60 (

1H, dd, J = 10.8, 1.3 Hz), 7.73 (1H, s).

[1741] 実施例331

4-(シクロプロピルメトキシ)-2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1742] [化514]



[1743] 参考例160で得たメチル 2-(シクロプロピルメトキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.30 g)と参考例154で得た(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.32 g)のメタノール(6 mL)-THF(3 mL)溶液にテトラ（イソプロポキシ）チタン(0.47 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。ナトリウムテトラヒドロボラート(0.072 g)を氷冷下にて反応液に加え、窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、THF-ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物(0.034 g)を得た。

MS: [M+H]+394.1

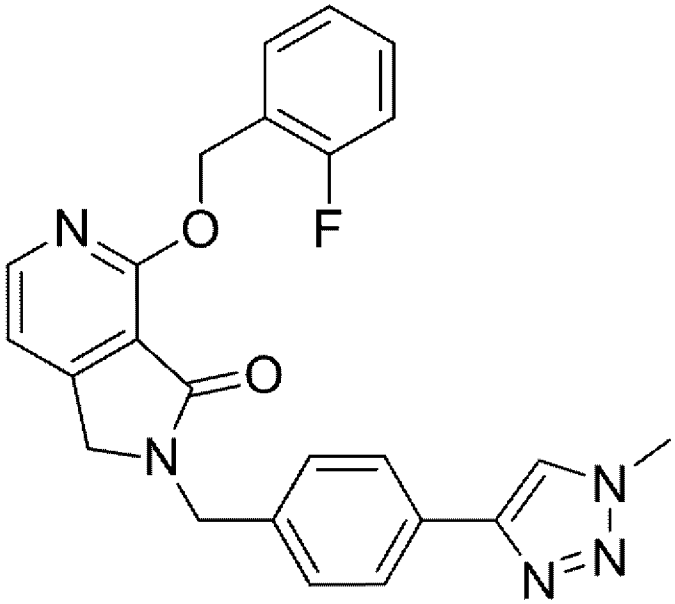
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.36-0.46 (2H, m), 0.56-0.66 (2H, m), 1.34-1.49 (1H, m), 4.15 (3H, s), 4.29-4.40 (4H, m), 4.82 (2H, s), 6.86-6.9

7 (1H, m), 7.38-7.53 (2H, m), 7.57-7.67 (1H, m), 7.74 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1744] 実施例332

4-((2-フルオロベンジル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1745] [化515]



[1746] 参考例150で得たメチル 2-((2-フルオロベンジル)オキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.17 g)と参考例162で得た(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.13 g)のメタノール(3 mL)-THF(1.5 mL)溶液にテトラ（イソプロポキシ）チタン(0.22 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。ナトリウムテトラヒドロボラート(0.033 g)を氷冷下にて反応液に加え、窒素雰囲気下、室温で2時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、THF-酢酸エチルにて固化し、標題化合物(0.078 g)を得た。

MS: [M+H]+430.2

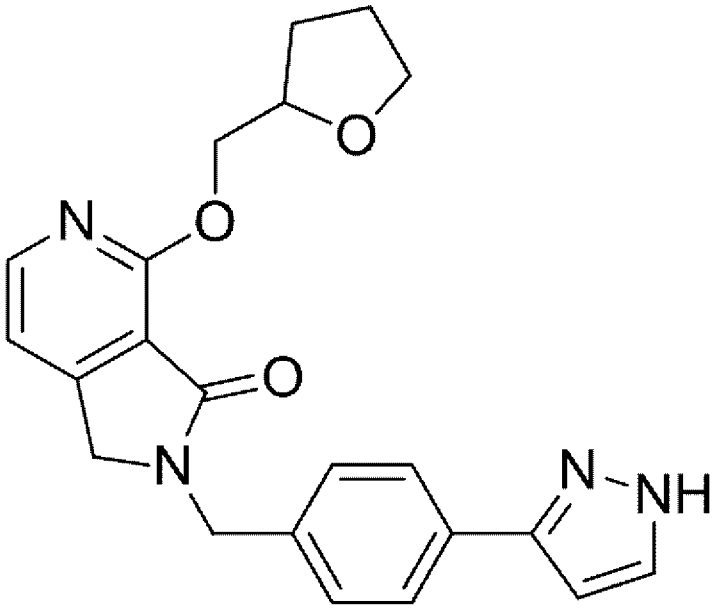
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.14 (3H, s), 4.26 (2H, s), 4.78 (2H, s), 5

.69 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.01-7.10 (1H, m), 7.12-7.21 (1H, m), 7.23-7.31 (1H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.68-7.84 (4H, m), 8.26 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1747] 実施例333

2-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1748] [化516]



[1749] 参考例142で得たメチル 4-ホルミル-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ニコチナート(1.30 g)と(4-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.93 g)のメタノール(15 mL)-THF(7.5 mL)溶液にテトラ（イソプロポキシ）チタン(1.81 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。ナトリウムテトラヒドロボラート(0.46 g)を氷冷下にて反応液に加え、窒素雰囲気下、室温で2時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、THF-酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物(0.33 g)を得た。

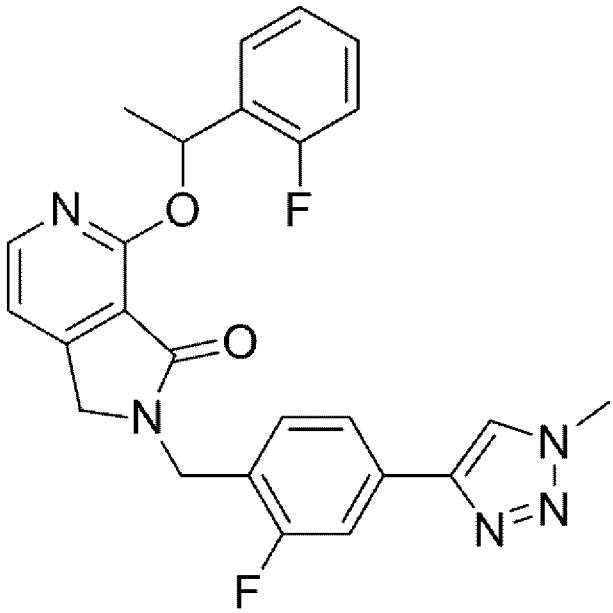
MS: $[M+H]^+$391.1

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.88-2.00 (2H, m), 2.06-2.19 (2H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 3.95-4.07 (1H, m), 4.21 (2H, s), 4.36-4.47 (1H, m), 4.49-4.56 (2H, m), 4.76 (2H, s), 6.60 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1750] 実施例334

2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-4-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1751] [化517]



[1752] 参考例165で得たエチル 2-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.25 g)と参考例154で得た(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.20 g)のメタノール(4 mL)-THF(2 mL)溶液にテトラ（イソプロポキシ）チタン(0.29 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。ナトリウムテトラヒドロボラート(0.089 g)を氷冷下にて反応液に加え、窒素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラ

フィー(ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、THF-ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物(0.056 g)を得た。

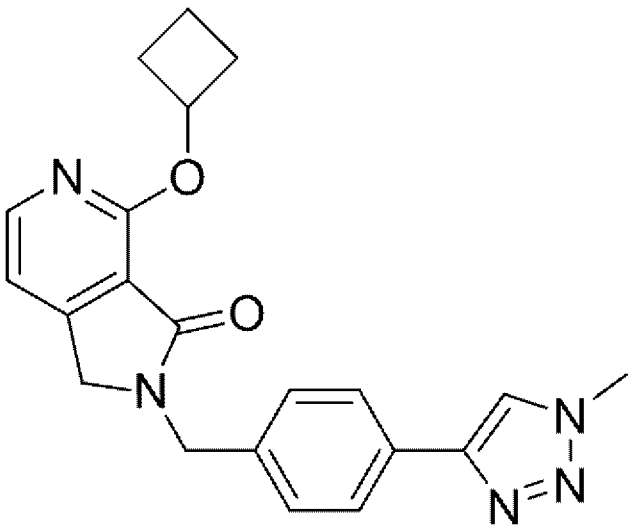
MS: [M+H]+462.1

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.73 (3H, d, J = 6.6 Hz), 4.15 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.68-4.97 (2H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.02 (1H, ddd, J = 10.1, 8.3, 1.3 Hz), 7.10-7.24 (2H, m), 7.41-7.55 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J = 10.8, 1.3 Hz), 7.74 (1H, s), 7.81 (1H, td, J = 7.6, 1.9 Hz), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1753] 実施例335

4-(シクロブチルオキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1754] [化518]



[1755] シクロブタノール(0.025 g)のTHF(2 mL)溶液にn-ブチルリチウム(1.6 M ヘキサン溶液、0.19 mL)を氷冷下加え、窒素雰囲気下、20分撹拌した。参考例167で得た4-フルオロ-2-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.10 g)のTHF(1 mL)溶液を反応液に0℃にて加え、窒素雰囲気下、0℃で3時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて固化し、標

題化合物(0.0095 g)を得た。

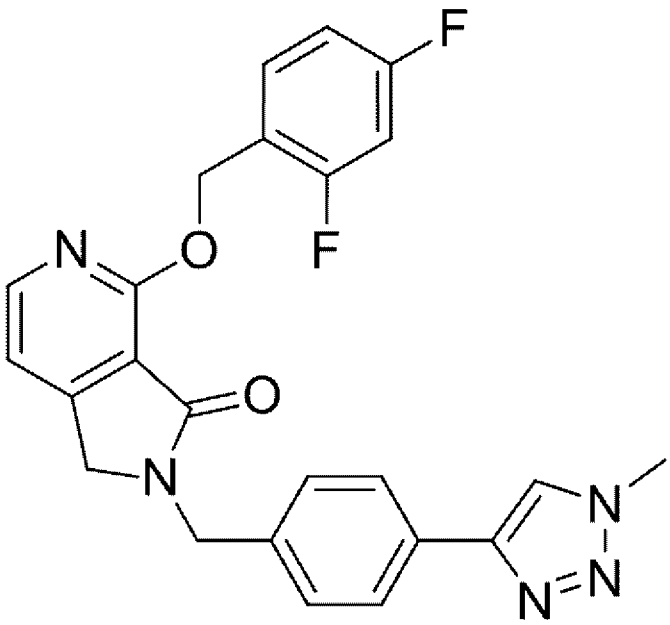
MS: [M+H]+376.1

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.62-1.95 (2H, m), 2.24-2.43 (2H, m), 2.43-2.59 (2H, m), 4.14 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.76 (2H, s), 5.27-5.44 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.73 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1756] 実施例336

4-((2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1757] [化519]



[1758] (2,4-ジフルオロフェニル)メタノール(0.087 g)のTHF(2 mL)溶液にn-ブチルリチウム(1.6 M ヘキサン溶液、0.32 mL)を氷冷下加え、窒素雰囲気下、20分撹拌した。参考例167で得た4-フルオロ-2-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.15 g)のTHF(1 mL)溶液を反応液に0℃にて加え、窒素雰囲気下、0℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、THF-ジイソプロピルエーテル

にて固化し、標題化合物(0.017 g)を得た。

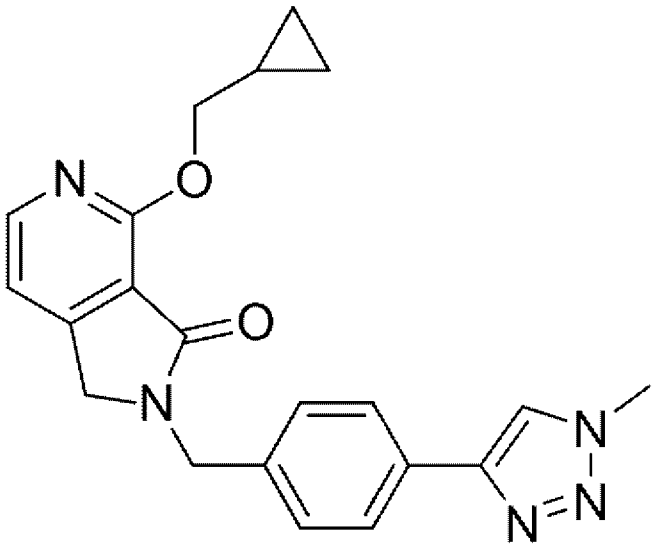
MS: [M+H]+448.2

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.15 (3H, s), 4.26 (2H, s), 4.78 (2H, s), 5.63 (2H, s), 6.77-6.95 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.37 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.68-7.76 (2H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.26 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1759] 実施例337

4-(シクロプロピルメトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1760] [化520]



[1761] 参考例170で得たエチル 2-(シクロプロピルメトキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.20 g)と参考例162で得た(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.18 g)のメタノール(4 mL)-THF(2 mL)溶液にテトラ（イソプロポキシ）チタン(0.25 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。ナトリウムテトラヒドロボラート(0.091 g)を0℃にて反応液に加え、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、THF-ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物(0.

086 g)を得た。

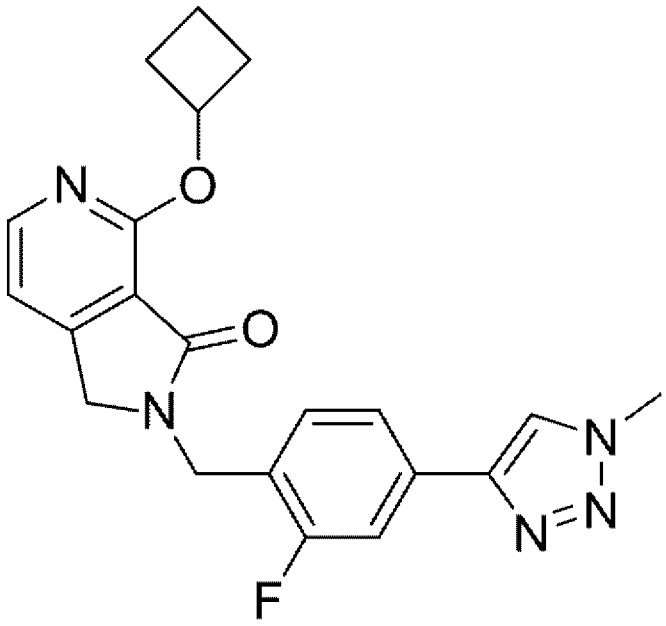
MS: [M+H]+376.2

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.37-0.48 (2H, m), 0.56-0.69 (2H, m), 1.34-1.53 (1H, m), 4.15 (3H, s), 4.23 (2H, s), 4.37 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.77 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1762] 実施例338

4-(シクロブチルオキシ)-2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1763] [化521]



[1764] 参考例173で得たエチル 2-シクロブトキシ-4-ホルミルニコチナート(0.50 g)と参考例154で得た(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.50 g)のメタノール(10 mL)-THF(5 mL)溶液にテトラ（イソプロポキシ）チタン(0.63 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。ナトリウムテトラヒドロボラート(0.23 g)を0℃にて反応液に加え、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エ

チル)にて精製し、THF-ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物(0.088 g)を得た。

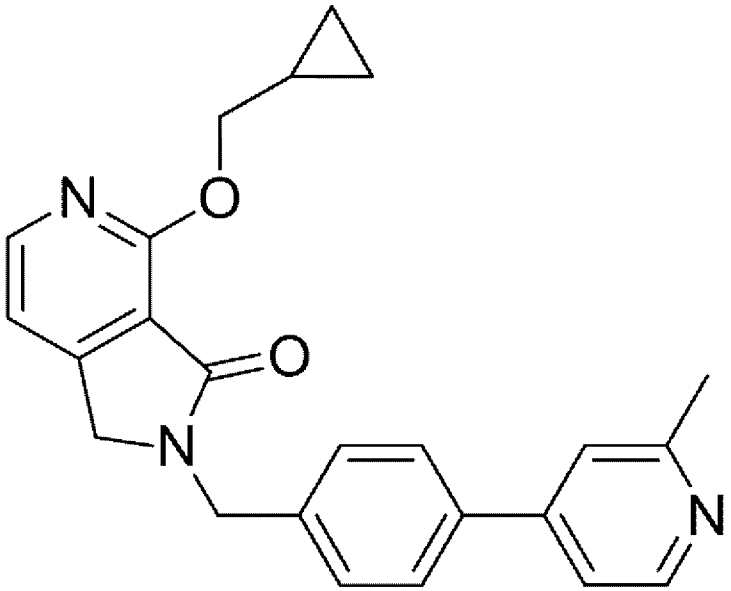
MS: [M+H]+394.1

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.61-1.94 (2H, m), 2.23-2.41 (2H, m), 2.43-2.58 (2H, m), 4.15 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.82 (2H, s), 5.34 (1H, quin, J = 7.5 Hz), 6.92 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.39-7.52 (2H, m), 7.57-7.66 (1H, m), 7.74 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1765] 実施例339

4-(シクロプロピルメトキシ)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1766] [化522]



[1767] 参考例170で得たエチル 2-(シクロプロピルメトキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.20 g)と参考例63で得た(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.19 g)のメタノール(4 mL)-THF(2 mL)溶液にテトラ（イソプロポキシ）チタン(0.25 g)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。ナトリウムテトラヒドロボラート(0.091 g)を0℃にて反応液に加え、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した

。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物(0.079 g)を得た。

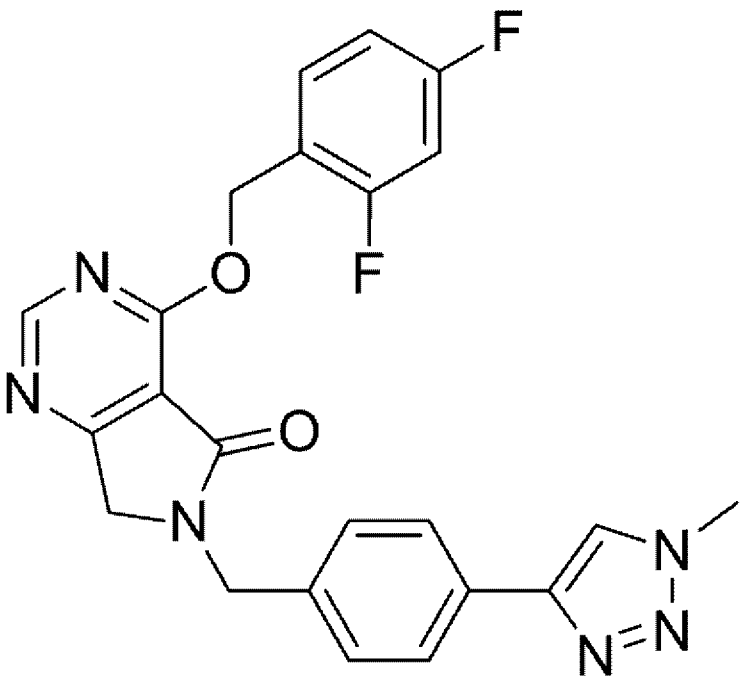
MS: [M+H]+386.2

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.35-0.49 (2H, m), 0.55-0.68 (2H, m), 1.34-1.53 (1H, m), 2.62 (3H, s), 4.25 (2H, s), 4.37 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.80 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.42 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1768] 実施例340

4-((2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-6-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

[1769] [化523]



[1770] 参考例176で得たメチル 4-((2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-6-ホルミルピリミジン-5-カルボキシラート(0.60 g)と参考例162で得た(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.39 g)のメタノール(4 mL)-THF(4 mL)溶液に硫酸マグネシウム(0.47 g)を室温にて加え、窒素雰囲

気下、室温で1時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(4 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.62 g)を室温にて反応液に加え、窒素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。反応液に水を加えた後、濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物(0.088 g)を得た。

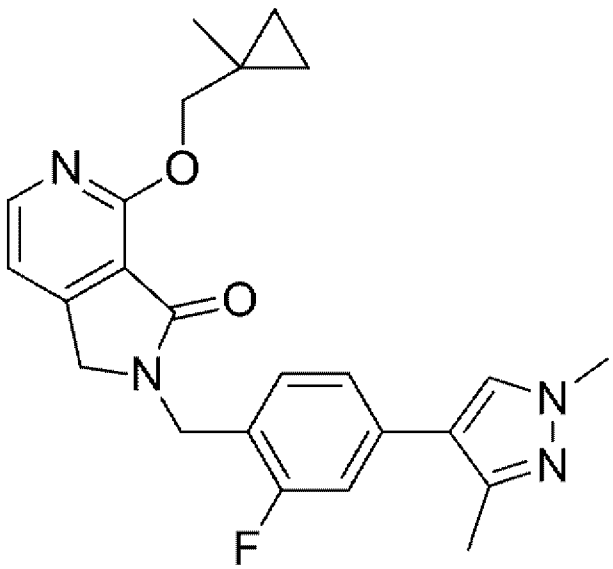
MS: $[M+H]^+$449.2

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.15 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.79 (2H, s), 5.68 (2H, s), 6.76-6.99 (2H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.56-7.68 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.84 (1H, s).

[1771] 実施例341

2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)-4-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1772] [化524]



[1773] 参考例180で得た2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-4-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.15 g)のDME(1.5

mL)-水(1.5 mL)溶液に1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.11 g)、炭酸ナトリウム(0.15 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.030 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃で3時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物(0.082 g)を得た。

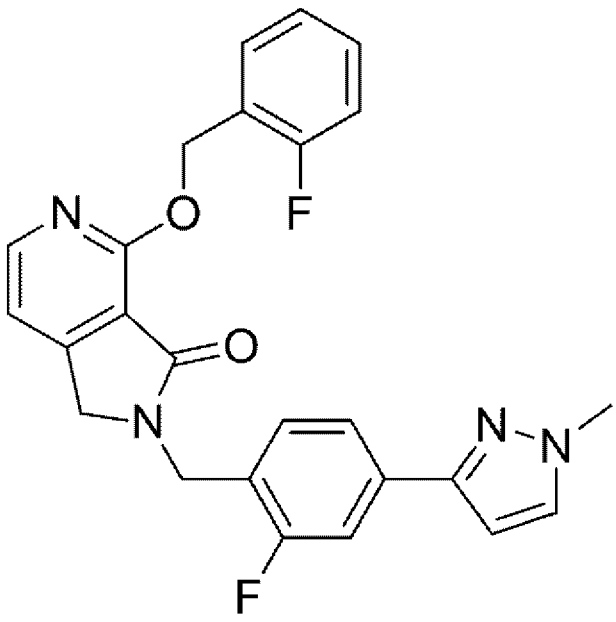
MS: $[M+H]^+$421.2

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.39-0.47 (2H, m), 0.58-0.68 (2H, m), 1.30 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.33 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.04-7.17 (2H, m), 7.35-7.47 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1774] 実施例342

4-((2-フルオロベンジル)オキシ)-2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1775] [化525]



[1776] 参考例184で得た2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-4-((2-フルオロベンジ

ル)オキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.30 g)のDME(2 mL)-水(2 mL)溶液に1-メチル-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)-1H-ピラゾール(0.18 g)、炭酸ナトリウム(0.29 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.055 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃で3時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物(0.11 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$447.1

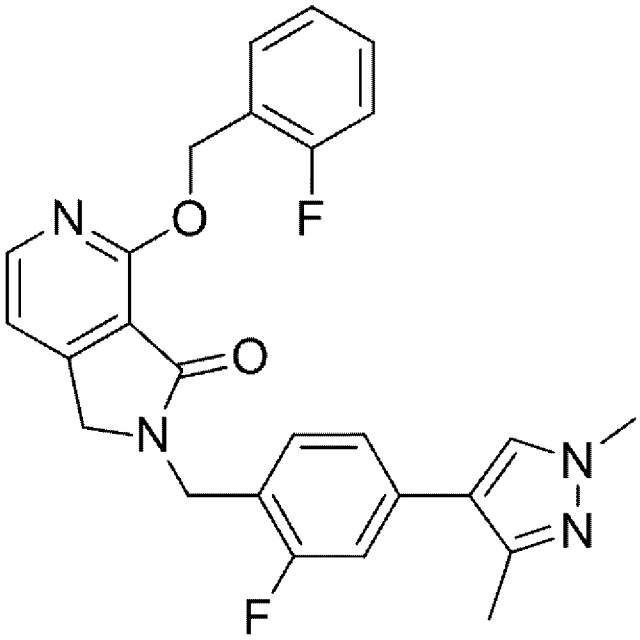
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.94 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.83 (2H, s), 5.68 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.97 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.05 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.11-7.20 (1H, m), 7.22-7.31 (1H, m), 7.34-7.45 (2H, m), 7.47-7.57 (2H, m), 7.74 (1H, t, J = 7.0 Hz), 8.26 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1777] 実施例343

2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)-4-((2-フルオロベンジル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1778]

[化526]



[1779] 参考例184で得た2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-4-((2-フルオロベンジル)オキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.30 g)のDME(2 mL)-水(2 mL)溶液に1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.20 g)、炭酸ナトリウム(0.29 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.055 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃で3時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物(0.14 g)を得た。

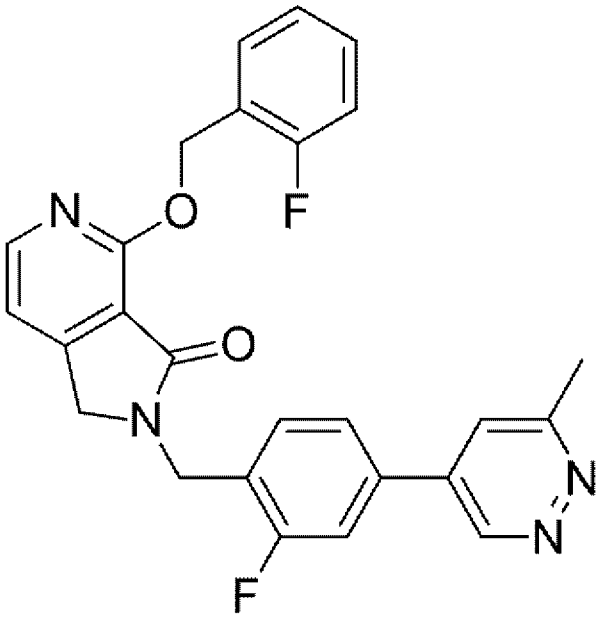
MS: $[M+H]^+$461.1

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.38 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.82 (2H, s), 5.67 (2H, s), 6.95-7.20 (5H, m), 7.21-7.32 (1H, m), 7.34-7.46 (2H, m), 7.74 (1H, t, J = 6.8 Hz), 8.26 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1780] 実施例344

4-((2-フルオロベンジル)オキシ)-2-(2-フルオロ-4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1781] [化527]



[1782] 参考例184で得た2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-4-((2-フルオロベンジル)オキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.30 g)のDME(2 mL)-水(2 mL)溶液に3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリダジン(0.19 g)、炭酸ナトリウム(0.29 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.055 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃で3時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、THF-ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物(0.090 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$459.1

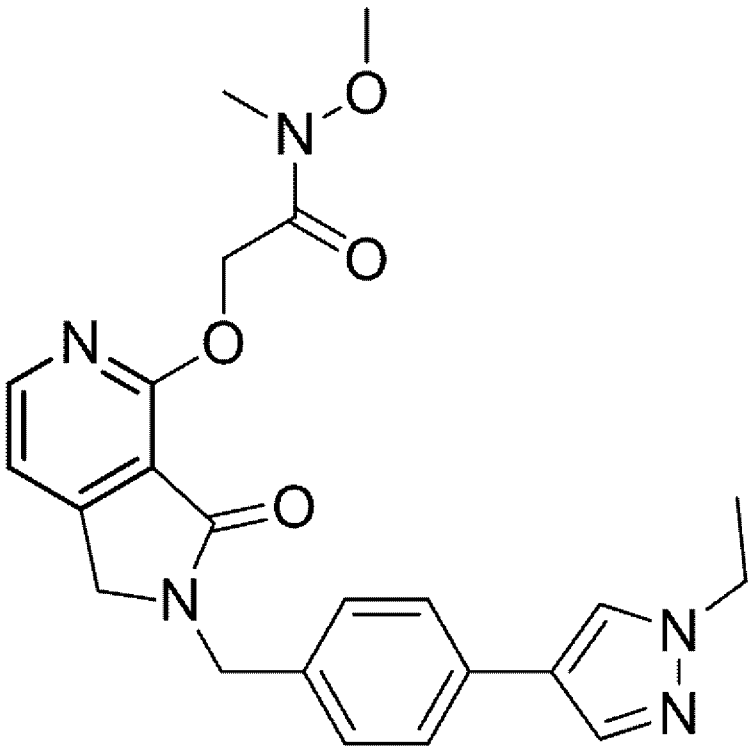
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.79 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.88 (2H, s), 5.68 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.02-7.10 (1H, m), 7.11-7.20 (1H, m), 7.23-7.32 (1H, m), 7.34-7.46 (3H, m), 7.53-7.64 (1H, m), 7.67-7.78 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.24 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[1783] 実施例345

2-((2-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒド

ロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド

[1784] [化528]



[1785] 参考例255で得た((2-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)酢酸(1.3 g)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート(3.15 g)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン(0.97 g)のDMF溶液にトリエチルアミン(2.7 mL)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで希釈した。有機相を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)および再結晶(酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.382 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 436.1

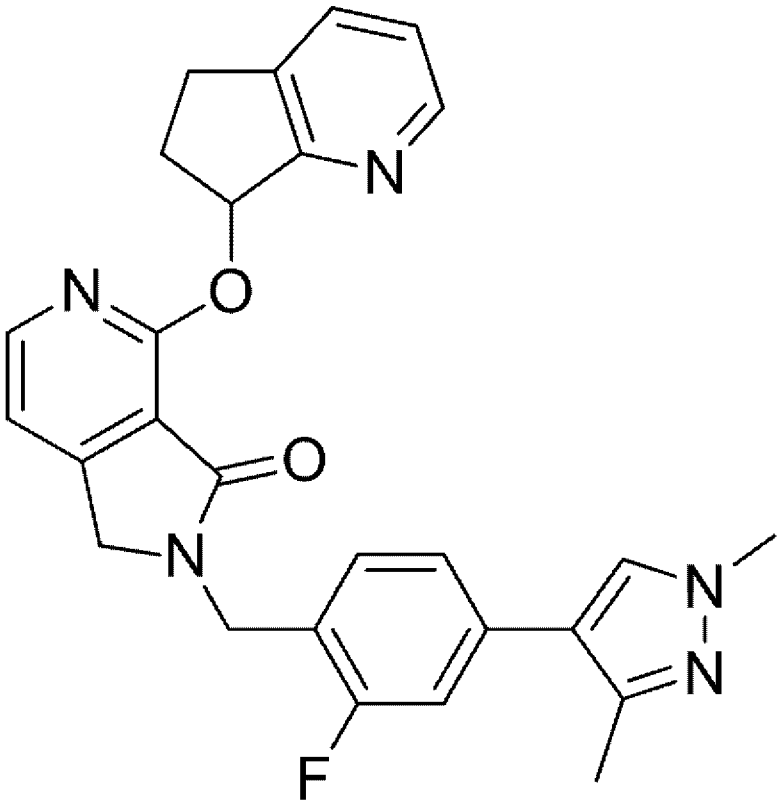
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.22 (2H, s), 3.31 (1H, s), 3.72 (1H, s), 3.83 (3H, s), 4.11-4.24 (4H, m), 4.74 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.89-6.96 (1H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 7.40-7.47 (2H,

m), 7.63 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1786] 実施例346

4-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イルオキシ)-2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1787] [化529]



[1788] 参考例189で得た2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-4-((6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)オキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.25 g) のDME(2 mL)-水(2 mL)溶液に1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.16 g)、炭酸ナトリウム(0.23 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.045 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃で3時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、THF-ジイソプロ

ピルエーテルにて固化し、標題化合物(0.11 g)を得た。

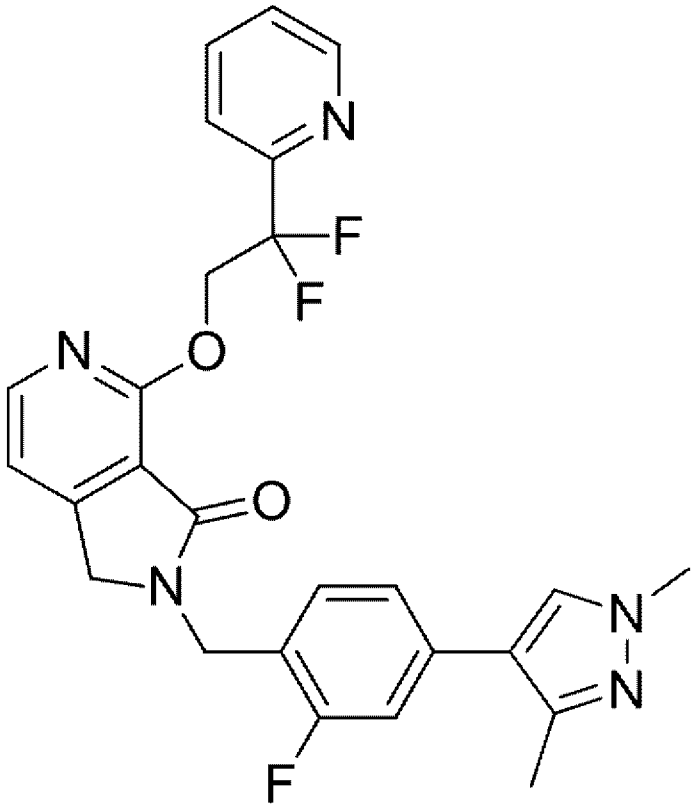
MS: [M+H]+470.2

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.24-2.47 (4H, m), 2.66-2.81 (1H, m), 2.84-3.03 (1H, m), 3.11-3.30 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.76 (2H, s), 6.81 (1H, dd, J = 7.6, 5.1 Hz), 6.97 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.03-7.11 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 7.31-7.39 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.31 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.48 (1H, d, J = 4.9 Hz).

[1789] 実施例347

4-(2,2-ジフルオロ-2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)-2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1790] [化530]



[1791] 参考例193で得た2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-4-(2,2-ジフルオロ-2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.30 g

)のDME(3 mL)-水(3 mL)溶液に1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.18 g)、炭酸ナトリウム(0.20 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.051 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃で2時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物(0.22 g)を得た。

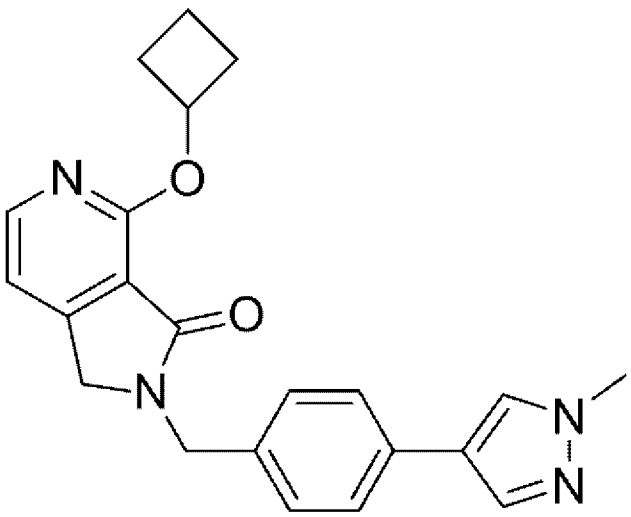
MS: $[M+H]^+$494.2

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.37 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.77 (2H, s), 5.18 (2H, t, J = 12.4 Hz), 6.98 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.03-7.15 (2H, m), 7.30-7.46 (3H, m), 7.80-7.98 (2H, m), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.66 (1H, d, J = 4.3 Hz).

[1792] 実施例348

4-(シクロブチルオキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1793] [化531]



[1794] 参考例194で得た4-シクロブトキシ-2-(4-ヨードベンジル)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.24 g)のDME(2.5 mL)-水(2.5 mL)溶液に1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0

.15 g)、炭酸ナトリウム(0.18 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.046 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃で2時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、メタノール-ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物(0.077 g)を得た。

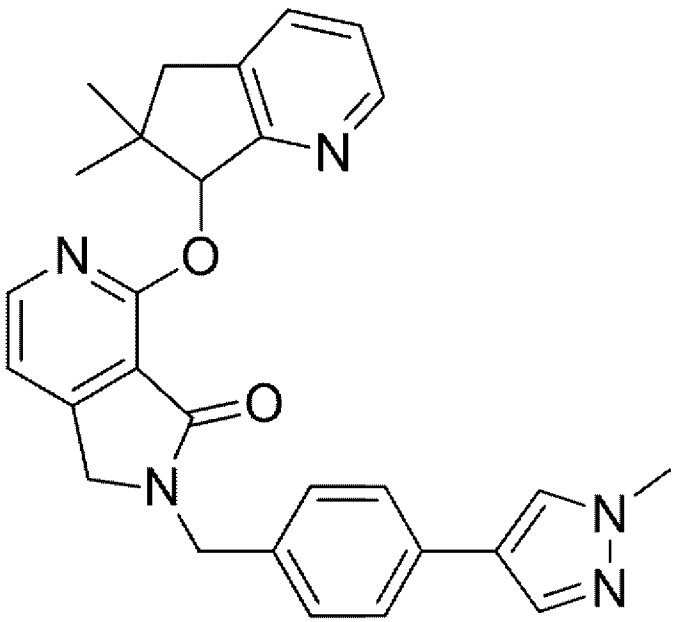
MS: [M+H]+375.2

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.63-1.94 (2H, m), 2.23-2.43 (2H, m), 2.44-2.61 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.73 (2H, s), 5.35 (1H, quin, J = 7.5 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.27-7.33 (2H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1795] 実施例349

4-((6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1796] [化532]



[1797] 参考例200で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-((6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5

H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)オキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.18 g)のDME(1.5 mL)-水(1.5 mL)溶液に1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.11 g)、炭酸ナトリウム(0.12 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)塩化メチレン付加体(0.032 g)を加え、窒素雰囲気下、90℃で2時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、THF-ジイソプロピルエーテルにて固化し、標題化合物(0.080 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$466.3

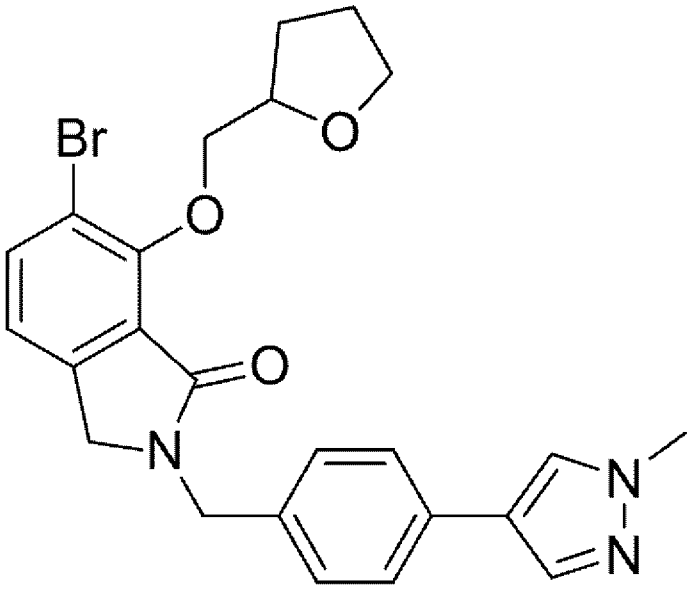
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (3H, s), 1.32 (3H, s), 2.73 (1H, d, J = 15.7 Hz), 3.08 (1H, d, J = 15.7 Hz), 3.93 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.56 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.84 (1H, d, J = 14.7 Hz), 6.58 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 7.23-7.29 (2H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.58 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.42 (1H, d, J = 4.0 Hz).

[1798] 実施例350

6-ブロモ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン

[1799]

[化533]



[1800] 参考例57で得た6-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン(0.13 g)、(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノール(0.17 g)およびトリブチルホスフィン(0.34 g)のTHF(10 mL)溶液にADDP(0.42 g)を加え、60℃にて5時間撹拌した。反応液を室温にし、不溶物をろ去した。ろ液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し表題化合物(0.047 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$482.1

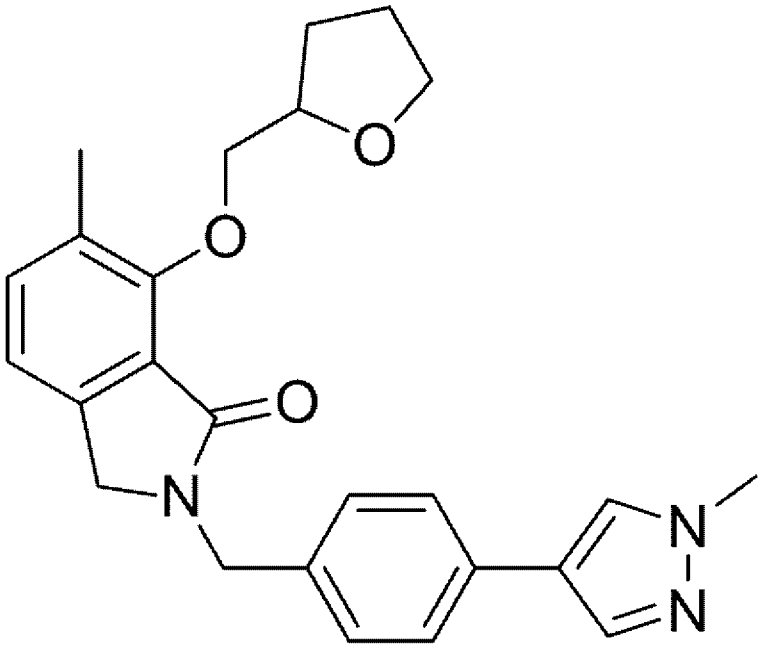
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.77-2.04 (4H, m), 3.61-3.70 (1H, m), 3.73-3.82 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.15-4.26 (2H, m), 4.27-4.36 (3H, m), 4.67 (2H, s), 7.17-7.29 (3H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.82 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.10 (1H, s).

[1801] 実施例351

6-メチル-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン

[1802]

[化534]



[1803] 実施例350で得た6-ブロモ-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン(0.042 g)、メチル亜鉛クロリド(0.065 mL, 2 M THF溶液)および1,2,3,4,5-ペンタフェニル-1'-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン(0.0062 g)のTHF溶液にトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0.0040 g)を加え、マイクロウェーブ照射下、100℃にて1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をろ去した。ろ液を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し表題化合物(0.022 g)を得た。

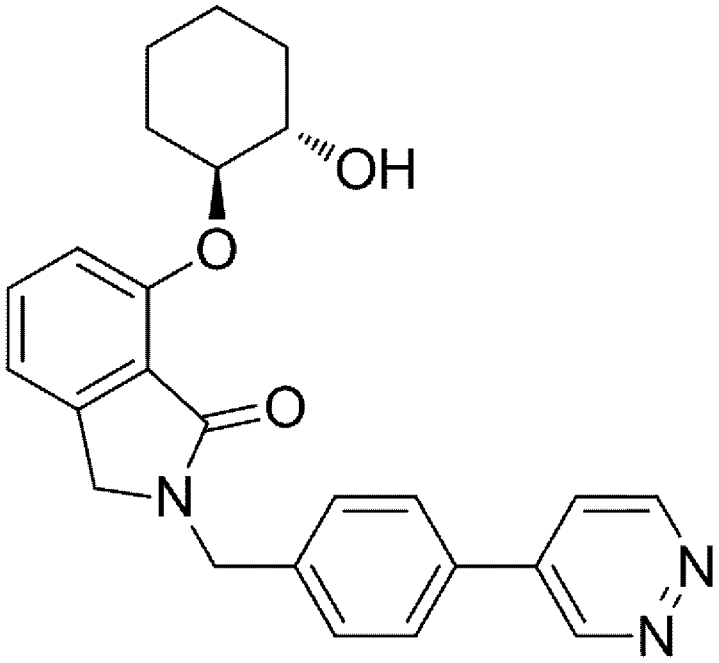
MS: $[M+H]^+$418.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.68-2.02 (4H, m), 2.27 (3H, s), 3.61-3.82 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.11-4.25 (3H, m), 4.27 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.12 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.53 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.82 (1H, s), 8.10 (1H, s).

[1804] 実施例352

7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(ピリダジン-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1805] [化535]



[1806] 参考例203で得たメチル 2－ホルミル－6－((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)ベンゾアート(0.20 g)と(4-(ピリダジン-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.17 g)のTHF(4 mL)溶液に無水硫酸マグネシウム(0.17 g)を加え、1時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸(4 mL)に溶解し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.31 g)を加え、一時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を分取、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル)で精製し表題化合物(0.065 g)を得た。

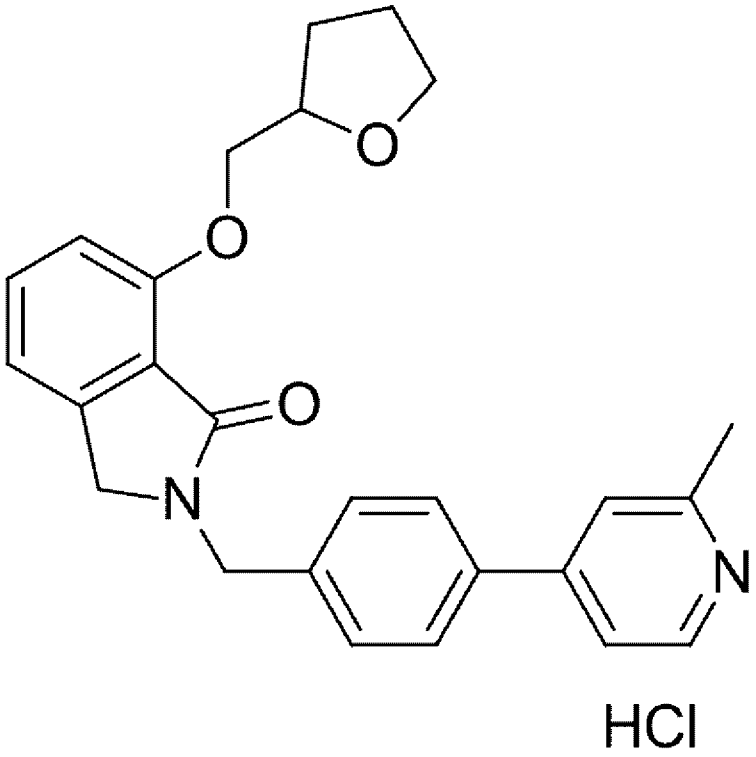
MS: $[M+H]^+$416.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21-1.75 (6H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 2.02-2.15 (1H, m), 3.62 (1H, brs), 4.01-4.13 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.76 (2H, s), 5.15 (1H, brs), 7.12 (2H, dd, J = 7.7, 3.4 Hz), 7.42-7.54 (3H, m), 7.92 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 5.5, 2.5 Hz), 9.26 (1H, dd, J = 5.5, 1.1 Hz), 9.63 (1H, dd, J = 2.5, 1.1 Hz).

[1807] 実施例353

2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン塩酸塩

[1808] [化536]



[1809] 参考例205で得たメチル 2-ホルミル-6-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ベンゾアート(0.20 g)と参考例63で得た(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.15 g)のTHF(4 mL)溶液に無水硫酸マグネシウム(0.18 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸に溶解し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.32 g)を加え、一時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を分取、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル)で精製した。得られた生成物を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチルを加え、析出物をろ取し、表題化合物(0.14 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$415.2

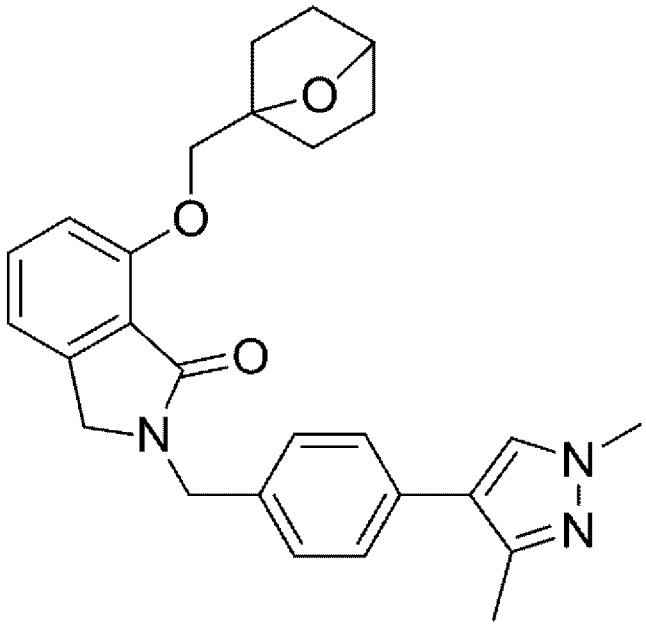
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.73-1.91 (2H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.78 (3H, s), 3.79-3.91 (2H, m), 4.06-4.13 (2H, m), 4.13-4.28 (1H, m), 4

.35 (2H, s), 4.77 (2H, s), 7.07 (2H, dd, J = 14.1, 7.8 Hz), 7.44-7.57 (3H, m), 8.01 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 6.4, 1.5 Hz), 8.31 (1H, s), 8.80 (1H, d, J = 6.2 Hz).

[1810] 実施例354

2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタ-1-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン

[1811] [化537]



[1812] 参考例329で得た7-((7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタ-1-イル)メトキシ)-2-(4-ブロモベンジル)イソインドリン-1-オン(0.070 g)、1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.054 g)のDME(2 mL)溶液に2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.5 mL)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.013 g)を加え、アルゴン雰囲気下、100℃にて終夜撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル)で精製し表題化合物(0.054 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$444.3

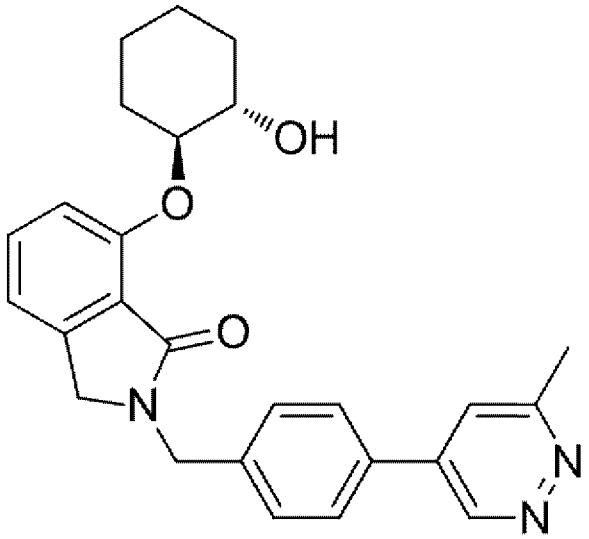
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.46-1.86 (8H, m), 2.26 (3H, s), 3.77 (3H

, s), 4.30 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.50 (1H, t, J = 4.5 Hz), 4.64 (2H, s), 7.01-7.13 (2H, m), 7.21-7.32 (2H, m), 7.34-7.43 (2H, m), 7.43-7.54 (1H, m), 7.84 (1H, s).

[1813] 実施例355

7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン

[1814] [化538]



[1815] 実施例25で得た2-(4-ブロモベンジル)-7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-1-オン(0.10 g)と3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリダジン(0.079 g)のDME(4 mL)溶液に2 M炭酸ナトリウム水溶液(1 mL)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.0084 g)を加え、マイクロウェーブ照射下、100℃にて1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をろ去した。ろ液を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル、酢酸エチル／メタノール)で精製し表題化合物(0.025 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$430.2

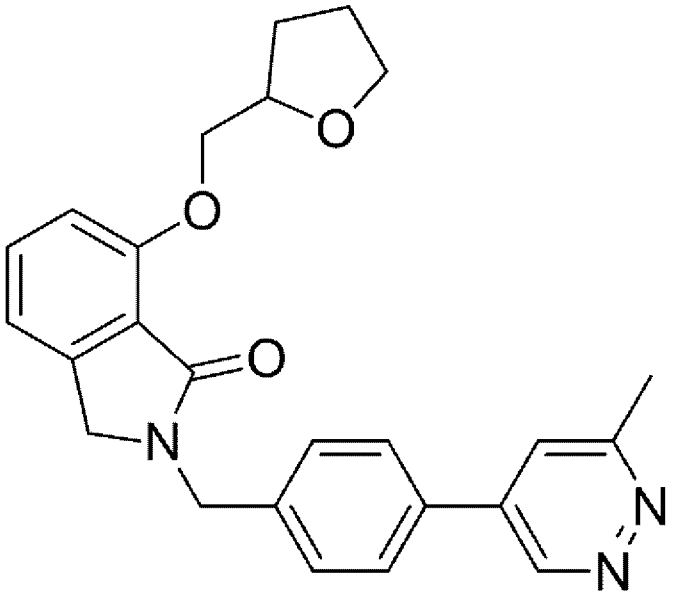
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19-1.73 (6H, m), 1.91 (1H, brs), 2.08 (1H, d, J = 11.9 Hz), 2.67 (3H, s), 3.53-3.66 (1H, m), 4.07 (1H, td, J

= 8.1, 3.4 Hz), 4.35 (2H, s), 4.75 (2H, s), 7.12 (2H, dd, J = 7.8, 3.5 Hz), 7.41-7.54 (3H, m), 7.84-7.95 (3H, m), 9.45 (1H, d, J = 2.1 Hz).

[1816] 実施例356

2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン

[1817] [化539]



[1818] 参考例331で得た2-(4-ブロモベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン(0.10 g)と3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリダジン(0.082 g)の1,2-ジメトキシエタン(4 mL)溶液に2 M炭酸ナトリウム水溶液(1 mL)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.0087 g)を加え、マイクロウェーブ照射下、100℃にて1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をろ去した。ろ液を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、酢酸エチル-メタノール)で精製し表題化合物(0.026 g)を得た。

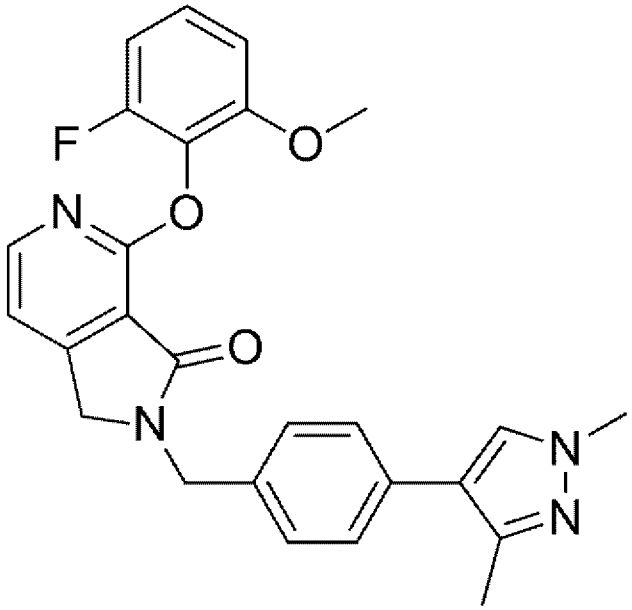
MS: $[M+H]^+$416.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.74-2.14 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.62-3.74 (1H, m), 3.80-3.91 (1H, m), 4.03-4.11 (2H, m), 4.14-4.26 (1H, m), 4.29-4.35 (2H, m), 4.73 (2H, s), 6.99-7.12 (2H, m), 7.40-7.53 (3H, m), 7.85-7.94 (3H, m), 9.44 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[1819] 実施例357

2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-(2-フルオロ-6-メトキシフェノキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1820] [化540]



[1821] 参考例330で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-フルオロ-6-メトキシフェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.10 g)と1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.075 g)の1,2-ジメトキシエタン(3 mL)溶液に2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.6 mL)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.0092 g)を加え、マイクロウェーブ照射下、150℃にて一時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル)で精製し表題化合物(0.045 g)を得た。

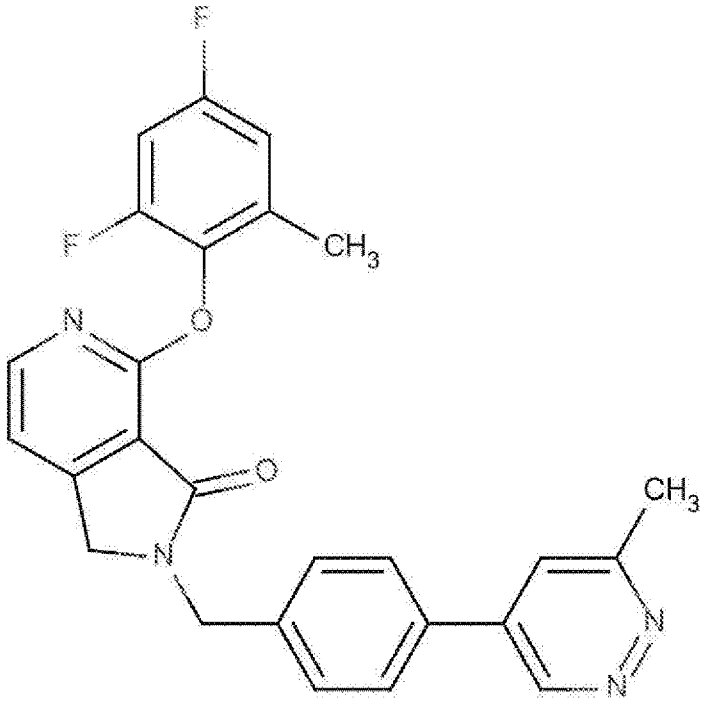
MS: [M+H]+459.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.28 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.49 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.92-7.05 (2H, m), 7.22-7.37 (4H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1822] 実施例358

4-(2,4-ジフルオロ-6-メチルフェノキシ)-2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1823] [化541]



[1824] 参考例213で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-(2,4-ジフルオロ-6-メチルフェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.10 g)と3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリダジン(0.054 g)のDME(3 mL)溶液に2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.5 mL)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.0092 g)を加え、マイクロウェーブ照射下、150℃にて1時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル)で精製し表題化合物(0.014 g)を得た。

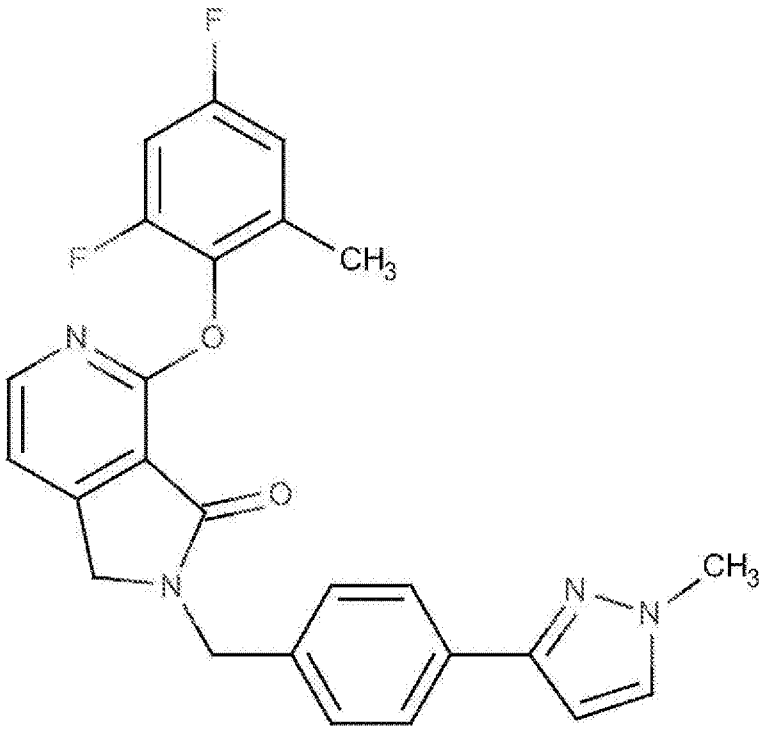
MS: $[M+H]^+$ 459.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.15 (3H, s), 2.68 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.81 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.21-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.86-7.97 (3H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.46 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[1825] 実施例359

4-(2,4-ジフルオロ-6-メチルフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1826] [化542]



[1827] 参考例213で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-(2,4-ジフルオロ-6-メチルフェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.10 g)と1-メチル-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)-1H-ピラゾール(0.070 g)のDME(3 mL)溶液に2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.5 mL)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.0092 g)を加え、マイクロウェーブ照射下、150℃にて1時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、

無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル)で精製し表題化合物(0.055 g)を得た。

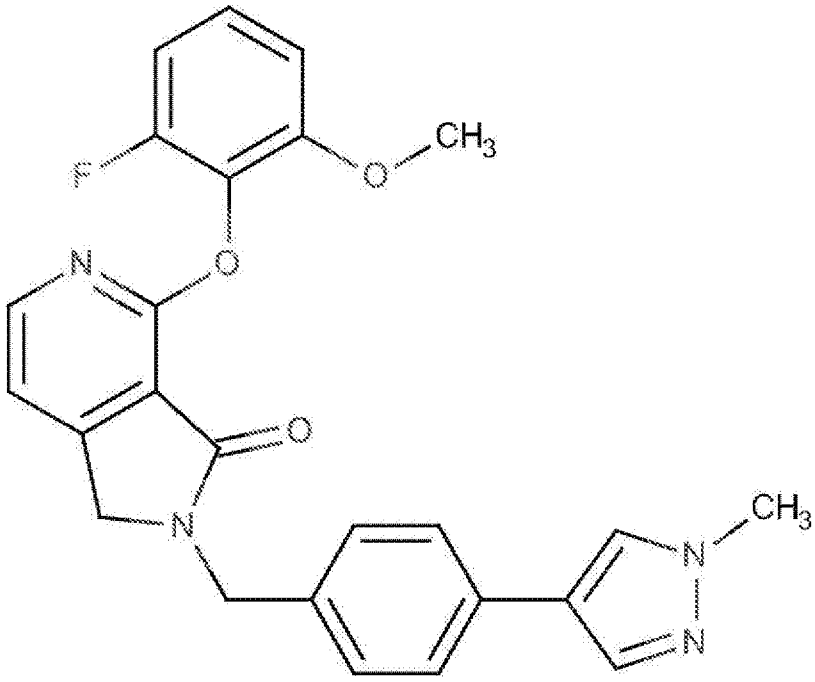
MS: $[M+H]^+$ 447.0

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.14 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.49 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.11 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.21-7.31 (1H, m), 7.31-7.39 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.19 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1828] 実施例360

4-(2-フルオロ-6-メトキシフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1829] [化543]



[1830] 参考例330で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-フルオロ-6-メトキシフェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.095 g)と1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.054 g)のDME(3 mL)溶液に2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.6 mL)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.0088 g)を加え、マイクロウェーブ照射下、150℃にて一時間撹拌した。反応液を水で希釈し

、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル)で精製し表題化合物(0.035 g)を得た。

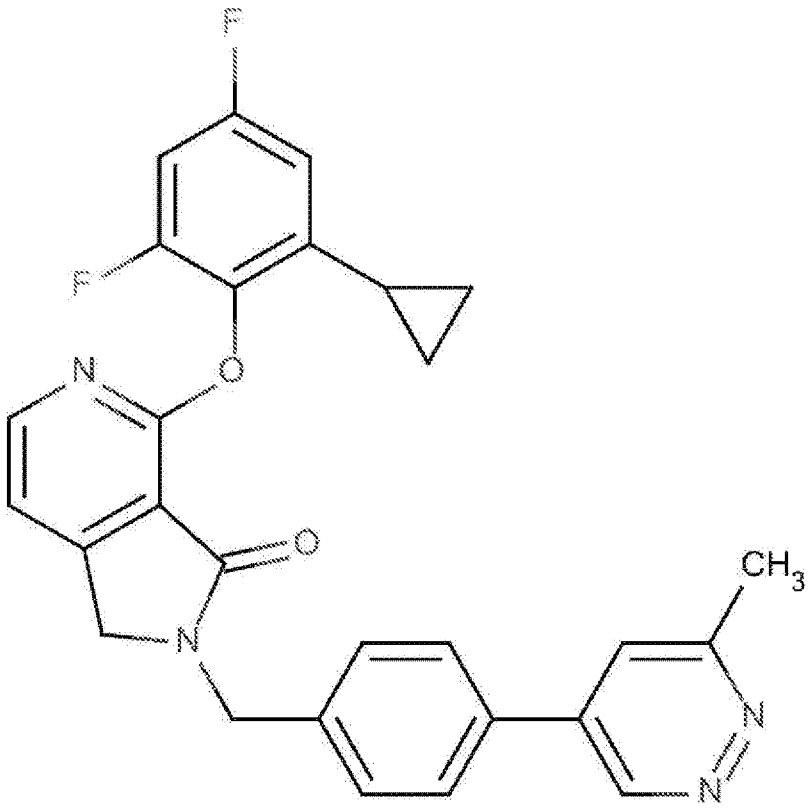
MS: $[M+H]^+$ 445.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.31 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.47 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.91-7.05 (2H, m), 7.21-7.35 (4H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1831] 実施例361

4-(2-シクロプロピル-4,6-ジフルオロフェノキシ)-2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1832] [化544]



[1833] 参考例214で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-シクロプロピル-4,6-ジフルオロフェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.072 g)と3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリダジン(0.040 g)のDME(3 mL)溶液に2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.5 mL)および[1,1'-

ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.0062 g)を加え、マイクロウェーブ照射下、150℃にて1時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル)で精製し表題化合物(0.013 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 485.1

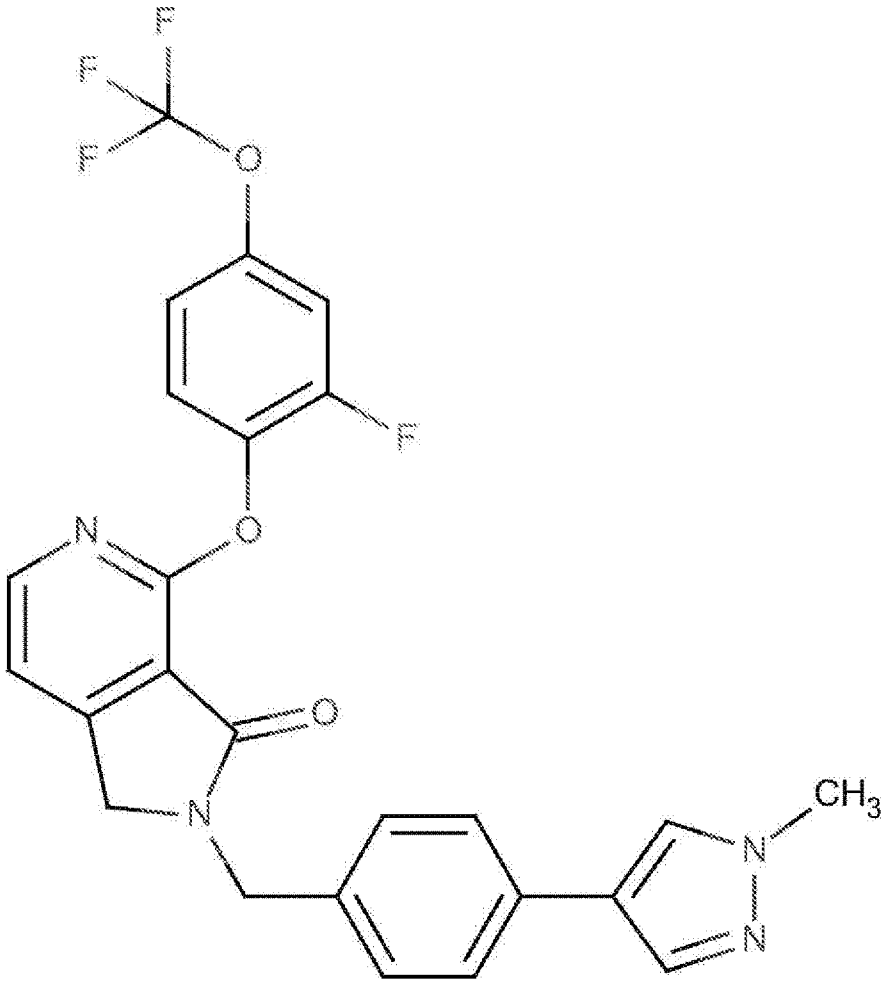
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.74 (2H, d, J = 3.0 Hz), 0.87 (2H, d, J = 7.7 Hz), 1.87-1.98 (1H, m), 2.68 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.80 (2H, s), 6.68-6.76 (1H, m), 7.14-7.26 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.85-7.97 (3H, m), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.46 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[1834] 実施例362

4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1835]

[化545]



[1836] 参考例256で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.10 g)と1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.050 g)のDME(3 mL)溶液に2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.6 mL)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.0082 g)を加え、マイクロウェーブ照射下、150℃にて1時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル)で精製し表題化合物(0.016 g)を得た。

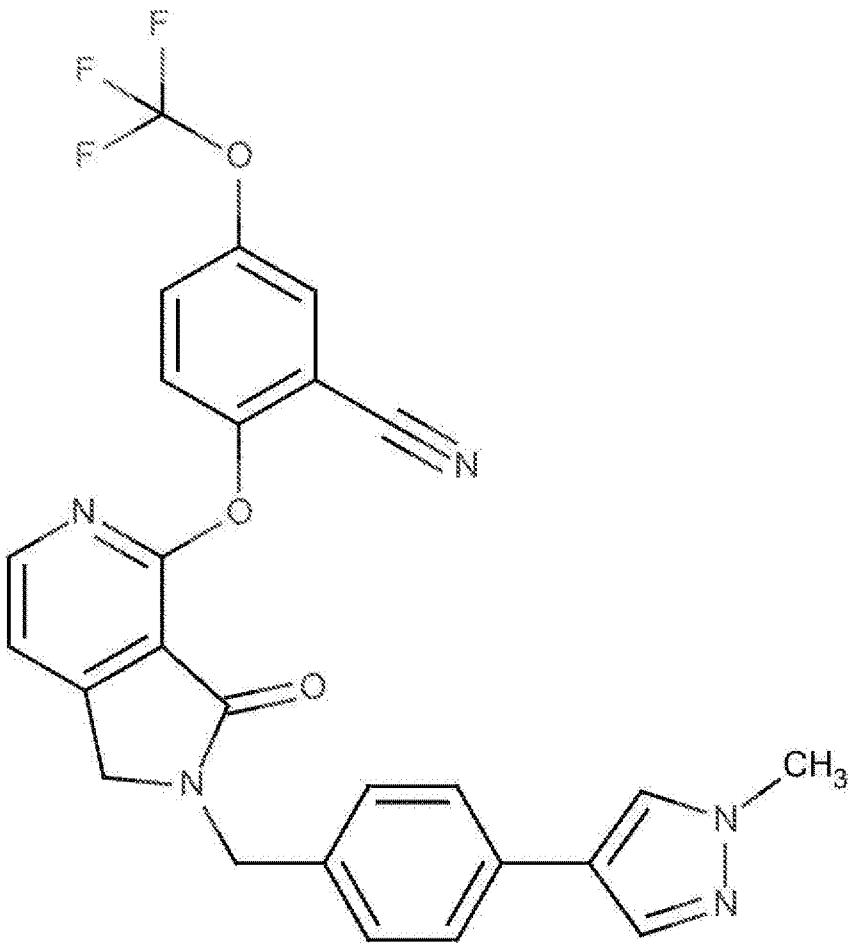
MS: $[M+H]^+$ 499.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.49 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.25-7.41 (4H, m), 7.51-7.67 (4H, m), 7.83 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1837] 実施例363

2-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル

[1838] [化546]



[1839] 参考例212で得たエチル 2-(2-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.094 g)のアセトン-アセトニトリル-水(1:1:1、6 mL)溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム(0.27 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.032 g)を加え、室温にて終夜撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をTHF(10 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル

)フェニル)メタンアミン(0.047 g)および無水硫酸マグネシウム(0.50 g)を加え、1時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸(10 mL)に溶解し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.11 g)を加え、一時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を分取、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。NHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル)で精製し表題化合物(0.014 g)を得た。

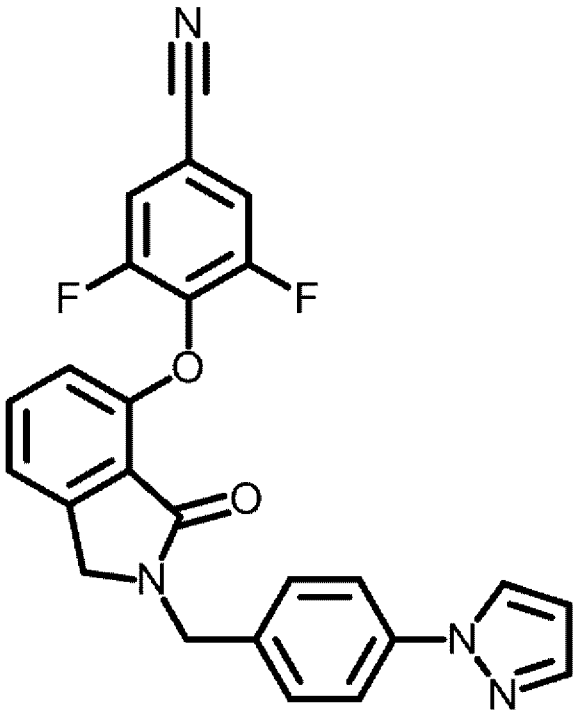
MS: $[M+H]^+$ 506.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.71 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.51-7.62 (3H, m), 7.81-7.89 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1840] 実施例364

3,5-ジフルオロ-4-((3-オキソ-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1841] [化547]



[1842] 参考例14で得た2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-7-ヒドロキシイソ

インドリン-1-オン(0.20 g)のDMF(2 mL)溶液に炭酸カリウム(0.27 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で5分間撹拌した。反応溶液に3,4,5-トリフルオロベンゾニトリル(0.11 g)のDMF(2 mL)を加え、90℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、ヘキサン-酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.014 g)を得た。

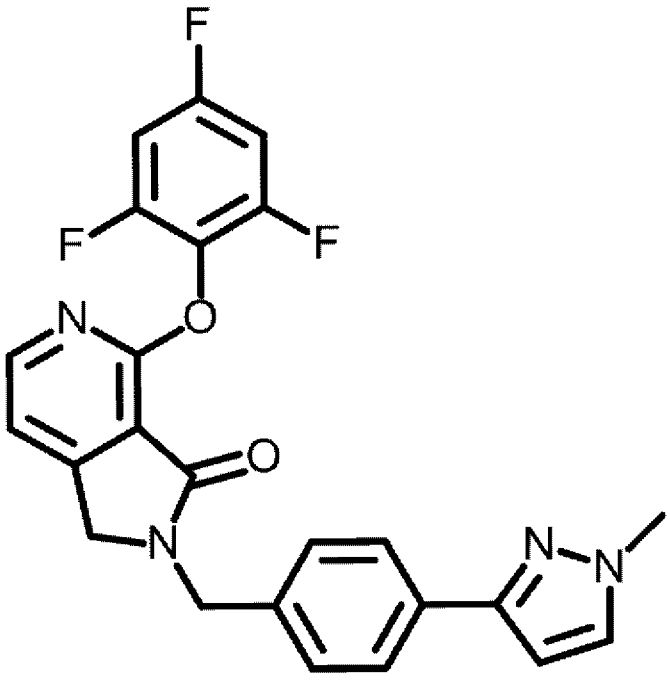
MS: $[M+H]^+$ 443.1

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.29 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.45-6.49 (1H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.34 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.37-7.48 (3H, m), 7.64-7.70 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[1843] 実施例365

2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-4-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

[1844] [化548]



[1845] 参考例215で得たメチル 2-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)-4-ビニルニコ

チナート(0.13 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.45 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.053 g)とアセトニトリル(2 mL)-アセトン(2 mL)-水(2 mL)の混合物を室温にて、3日撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。

残渣、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.079 g)と無水硫酸マグネシウム(0.10 g)のTHF(2 mL)-酢酸(2 mL)混合溶媒にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.13 g)を加えアルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、ヘキサン-酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.0023 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 451.1

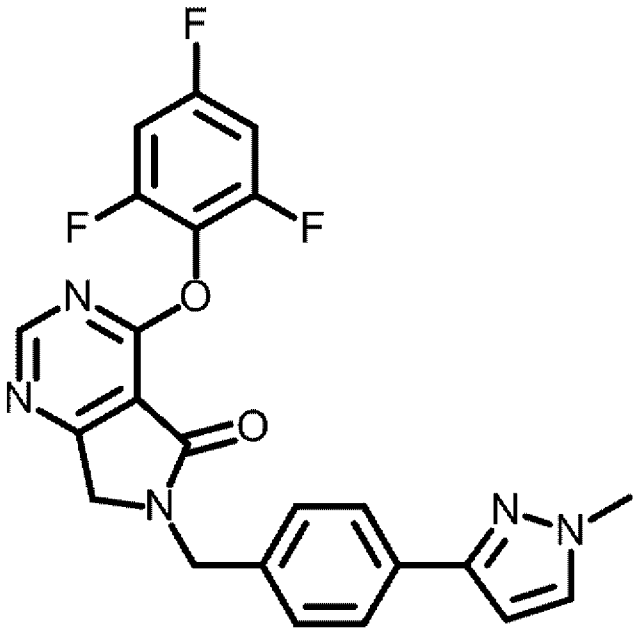
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.81 (2H, dd, J = 8.5, 7.3 Hz), 7.10 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.34-7.41 (3H, m), 7.79 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.17 (1H, d, J = 4.9 Hz).

[1846] 実施例366

6-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-4-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

[1847]

[化549]



[1848] 参考例218で得たメチル 4-ホルミル-6-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート(0.23 g)と(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.14 g)のTHF(4 mL)-酢酸(4 mL)混合溶液に無水硫酸マグネシウム(0.17 g)を加え、アルゴン雰囲気下0℃にて10分間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.23 g)を0℃にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチル-ヘキサンで固化し、標題化合物(0.0032 g)を得た。

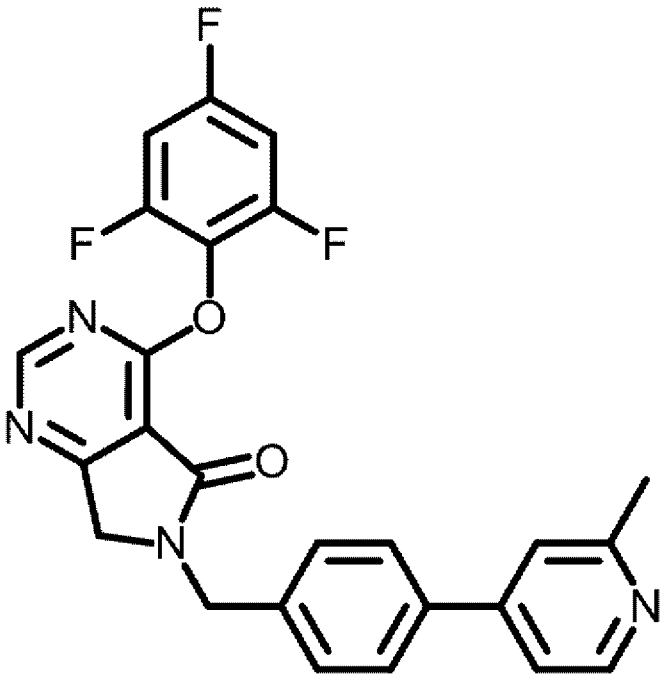
MS: $[M+H]^+$ 452.2

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.78-6.90 (2H, m), 7.36-7.41 (3H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 8.78 (1H, s).

[1849] 実施例367

6-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-4-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

[1850] [化550]



[1851] 参考例218で得たメチル 4-ホルミル-6-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート(0.20 g)、参考例63で得た(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)メタンアミン (0.13 g)および無水硫酸マグネシウム(0.15 g)のTHF(4 mL)溶液を室温にて1時間撹拌した。反応液の不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣の酢酸(4 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.20 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチル-ヘキサンで固化し、標題化合物(0.012 g)を得た。

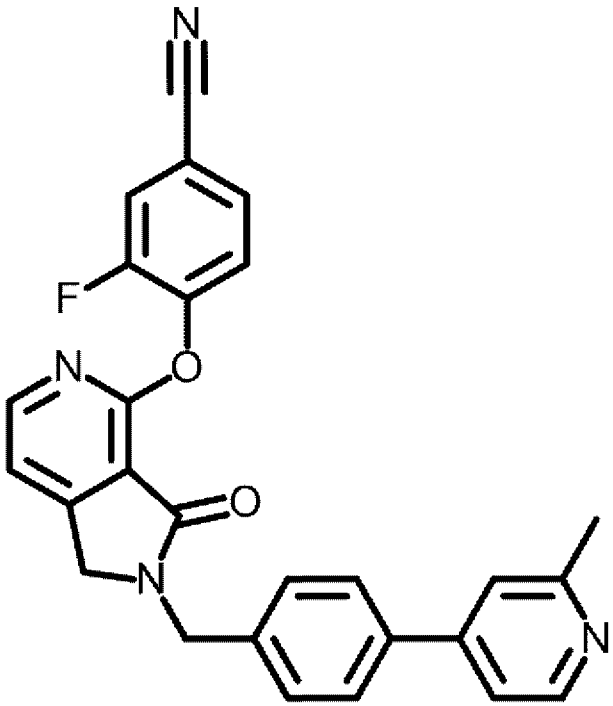
MS: $[M+H]^+$ 463.1

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.63 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.90 (2H, s), 6.84 (2H, dd, J = 8.4, 7.5 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 5.3, 1.5 Hz), 7.36 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.80 (1H, s).

[1852] 実施例368

3-フルオロ-4-((2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1853] [化551]



[1854] 参考例220で得たエチル 2-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.22 g)、参考例63で得た(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)メタンアミン (0.14 g)および無水硫酸マグネシウム(0.17 g)のTHF(4 mL)溶液を室温にて1時間撹拌した。反応液の不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣の酢酸(4 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.22 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、エタノールで固化し、標題化合物(0.11 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 451.2

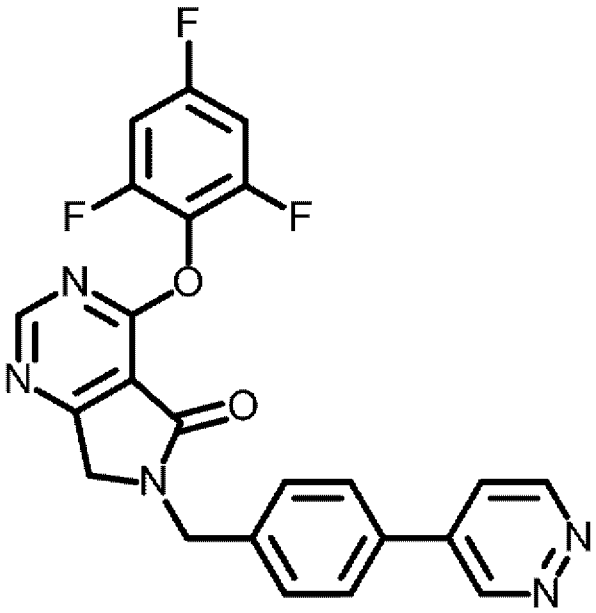
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.63 (3H, s), 4.38 (2H, s), 4.87 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 5.2, 1.4 Hz), 7.35 (1H, s), 7.43-7.58 (5H, m), 7.63 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.19 (1H, d, J = 5.3 H

z), 8.55 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1855] 実施例369

6-(4-(ピリダジン-4-イル)ベンジル)-4-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

[1856] [化552]



[1857] 参考例218で得たメチル 4-ホルミル-6-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート(0.17 g)、(4-(ピリダジン-4-イル)フェニル)メタンアミン (0.10 g)および無水硫酸マグネシウム(0.13 g)のTHF(4 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。反応液の不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣の酢酸(4 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.17 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、エタノールで固化し、標題化合物(0.026 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 450.1

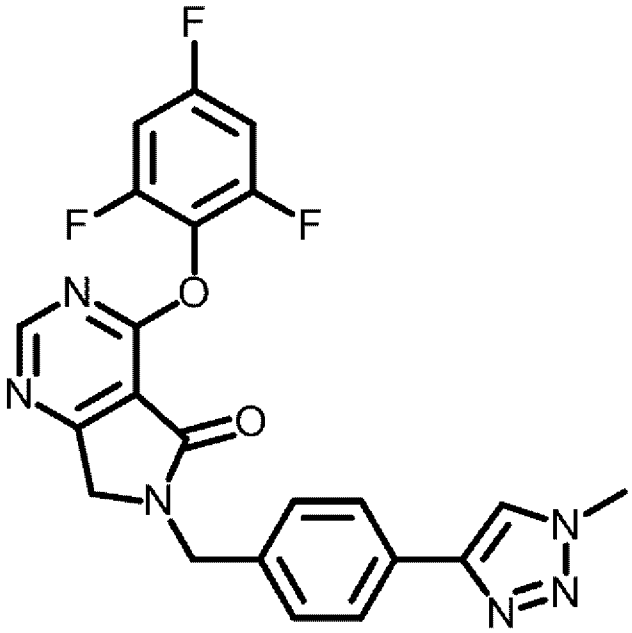
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.43 (2H, s), 4.92 (2H, s), 6.80-6.89 (2H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 5.5, 2.5 Hz), 7.70 (2

H, d, J = 8.1 Hz), 8.80 (1H, s), 9.25 (1H, dd, J = 5.5, 1.1 Hz), 9.47 (1H, dd, J = 2.5, 1.1 Hz).

[1858] 実施例370

6-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-4-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

[1859] [化553]



[1860] 参考例218で得たメチル 4-ホルミル-6-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ)ピリミジン-5-カルボキシラート(0.14 g)、参考例162で得た(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン (0.10 g)および無水硫酸マグネシウム(0.11 g)のTHF(4 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。反応液の不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣の酢酸(4 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.14 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、エタノールで固化し、標題化合物(0.0048 g)を得た。

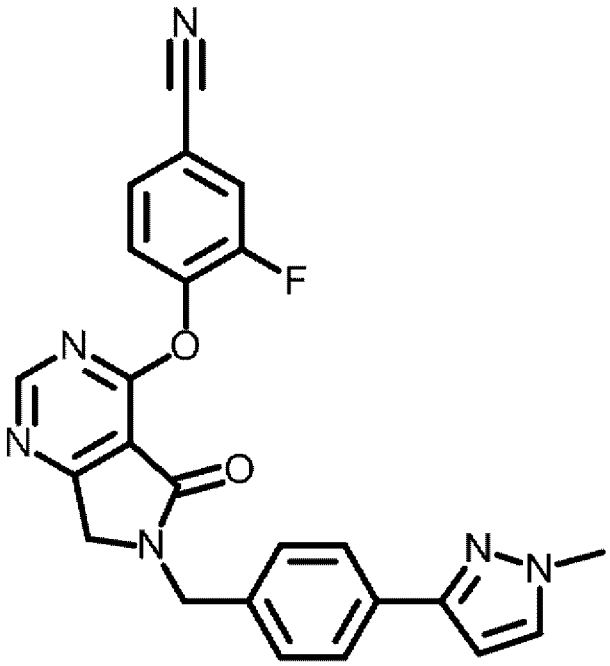
MS: $[M+H]^+$ 453.1

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.17 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.78-6.89 (2H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.79 (1H, s).

[1861] 実施例371

3-フルオロ-4-((6-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1862] [化554]



[1863] 参考例223で得たメチル 4-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)-6-ホルミルピリミジン-5-カルボキシラート(0.072 g)、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.047 g)および無水硫酸マグネシウム(0.058 g)のTHF(12 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。反応液の不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.061 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。さらに残渣をマストリガー精製装置(水-0.1%T

FAアセトニトリル)にて精製した後、酢酸エチル-ヘキサンで固化し、標題化合物(0.0022 g)を得た。

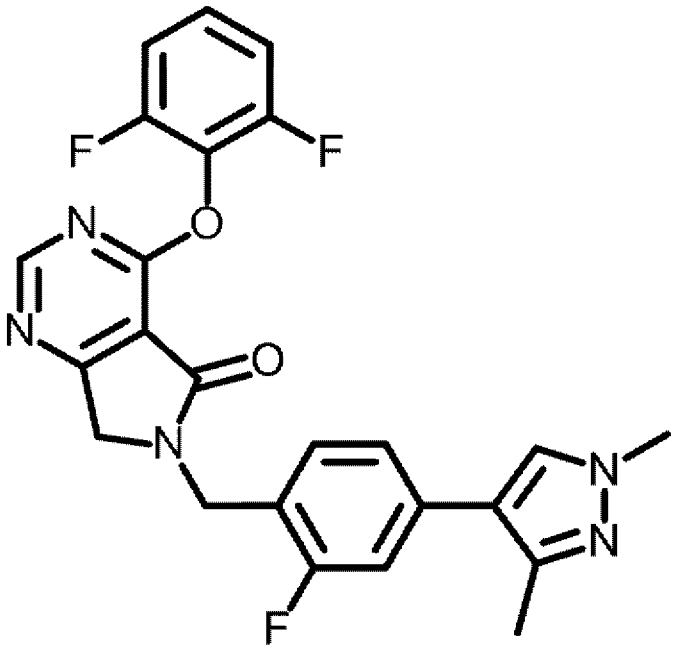
MS: $[M+H]^+$ 441.1

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.36-7.41 (3H, m), 7.43-7.50 (1H, m), 7.52-7.61 (2H, m), 7.81 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.77 (1H, s).

[1864] 実施例372

4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

[1865] [化555]



[1866] 参考例226で得たメチル 4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-ホルミルピリミジン-5-カルボキシラート(0.070 g)、(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロフェニル)メタンアミン(0.057 g)および無水硫酸マグネシウム(0.057 g)のTHF(4 mL)溶液を室温にて2時間撹拌した。反応液の不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣の酢酸(4 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.061 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3日間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾

燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチル-ヘキサンで固化し、標題化合物(0.0047 g)を得た。

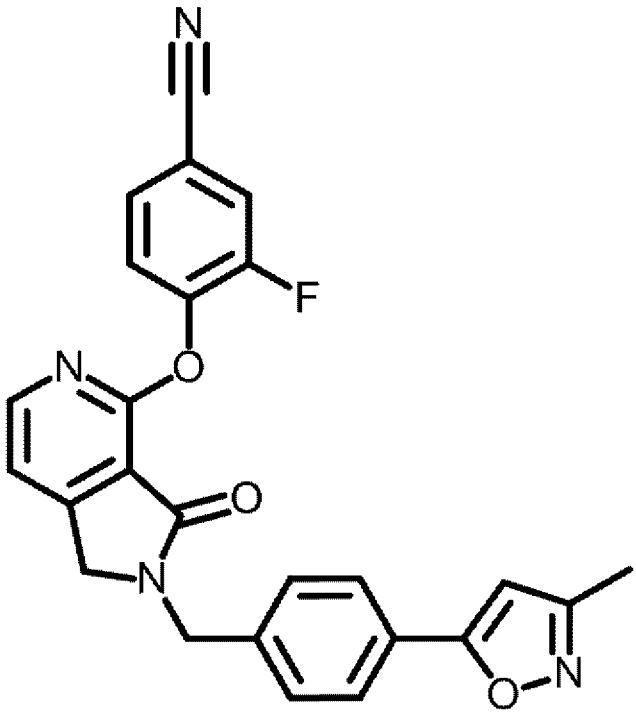
MS: $[M+H]^+$ 466.1

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.39 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.48 (2H, s), 4.89 (2H, s), 7.00-7.08 (2H, m), 7.10-7.19 (2H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 8.78 (1H, s).

[1867] 実施例373

3-フルオロ-4-((2-(4-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1868] [化556]



[1869] 参考例251で得た2-(4-エチニルベンジル)イソインドリン-1,3-ジオン(0.50 g)、イソシアナトベンゼン(0.62 mL)とトリエチルアミン(0.80 mL)のTHF(10 mL)溶液に50℃にてニトロエタン(0.41 mL)を6 時間かけて滴下し、同温にて一晩撹拌した。反応液に水を加え、室温にて30分撹拌した。析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄した。得られた析出物 (0.51 g)のエタノール(5 mL)溶液

に室温にてヒドラジン一水和物(5 mL)を加え、同温で2時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣(0.15 g)、参考例220で得たエチル 2-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.075 g)および無水硫酸マグネシウム(0.077 g)のTHF(4 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。反応液の不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸(4 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.10 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。さらにマストリガー精製装置(水-0.1%TFAアセトニトリル)にて精製した後、酢酸エチル-ヘキサンで固化し、標題化合物(0.0060 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 441.1

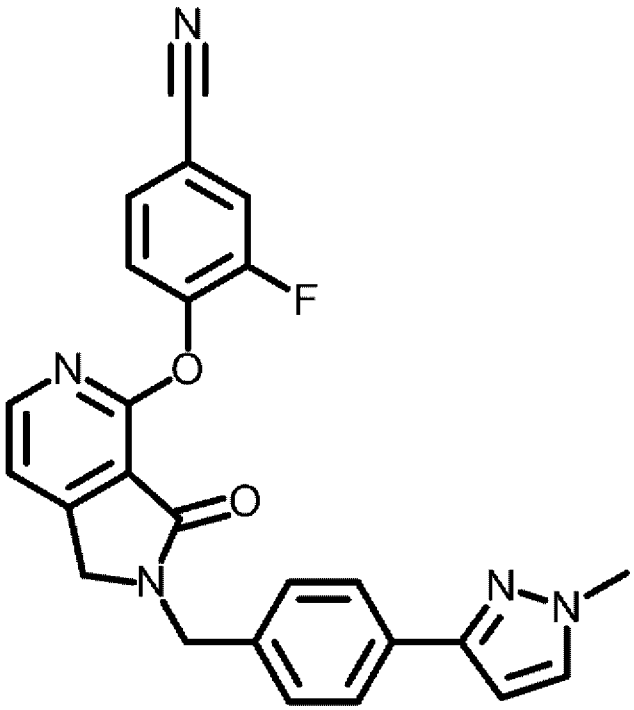
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.36 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.22 (1H, s), 7.41-7.55 (4H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.18 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1870] 実施例374

3-フルオロ-4-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1871]

[化557]



[1872] 参考例220で得たエチル 2-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.12 g)、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.079 g)および無水硫酸マグネシウム(0.092 g)のTHF(8 mL)溶液を室温にて3時間撹拌した。反応液の不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣の酢酸(3 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.12 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、酢酸エチルで固化し、標題化合物(0.012 g)を得た。

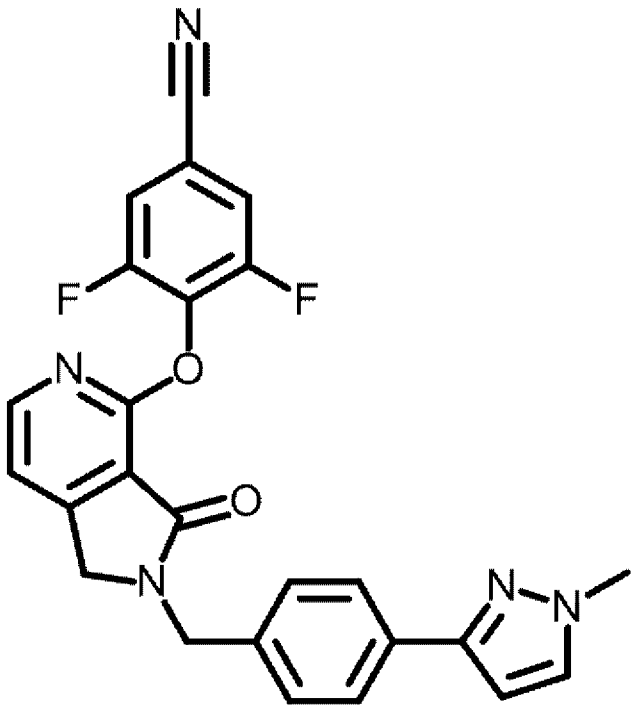
MS: $[M+H]^+$ 440.2

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.35-7.41 (3H, m), 7.43-7.58 (3H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.17 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1873] 実施例375

3,5-ジフルオロ-4-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1874] [化558]



[1875] 参考例229で得たエチル 2-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.14 g)、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.095 g)および無水硫酸マグネシウム(0.10 g)のTHF(8 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。反応液の不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣の酢酸(5 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.13 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチル-ヘキサンで固化し、標題化合物(0.0038 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 458.1

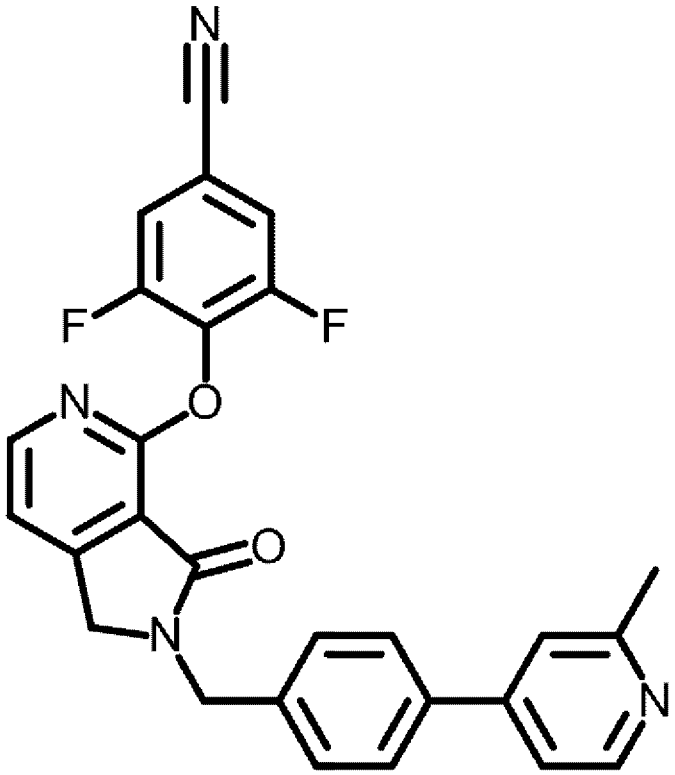
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6

.54 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.34-7.41 (5H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1876] 実施例376

3,5-ジフルオロ-4-((2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1877] [化559]



[1878] 参考例229で得たエチル 2-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.090 g)、参考例63で得た(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.059 g)および無水硫酸マグネシウム(0.065 g)のTHF(8 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液の不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣の酢酸(2 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.086 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチル-ヘキサンで固化し、標題化合物(0.035

g)を得た。

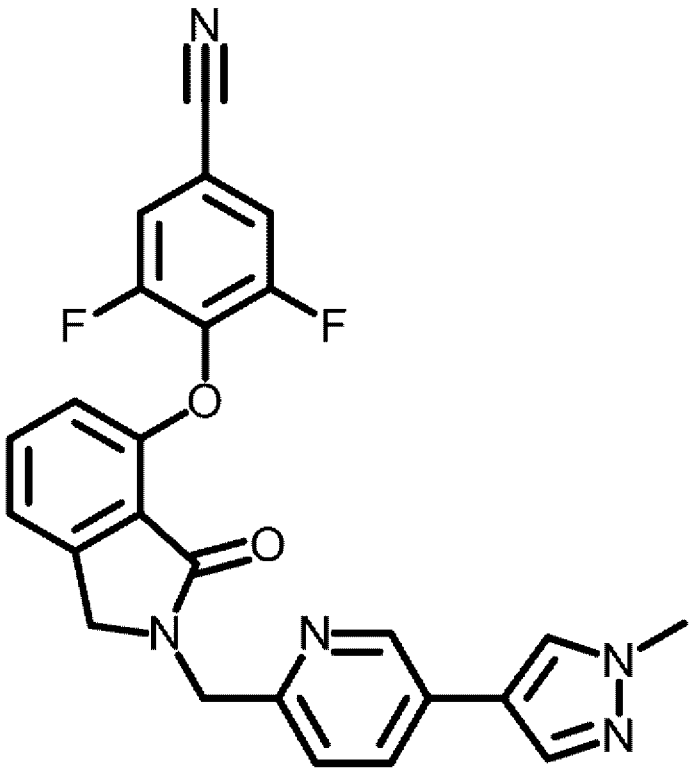
MS: [M+H]+ 469.1

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.63 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.87 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 5.3, 1.9 Hz), 7.37 (3H, d, J = 6.6 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.17 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1879] 実施例377

3,5-ジフルオロ-4-((2-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1880] [化560]



[1881] 参考例28で得た(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)メタンアミン二塩酸塩(0.073 g)と参考例231で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェノキシ)ベンゾアート(0.10 g)のエタノール(2 mL)溶液に炭酸カリウム(0.11 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で

洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.017 g)を得た。

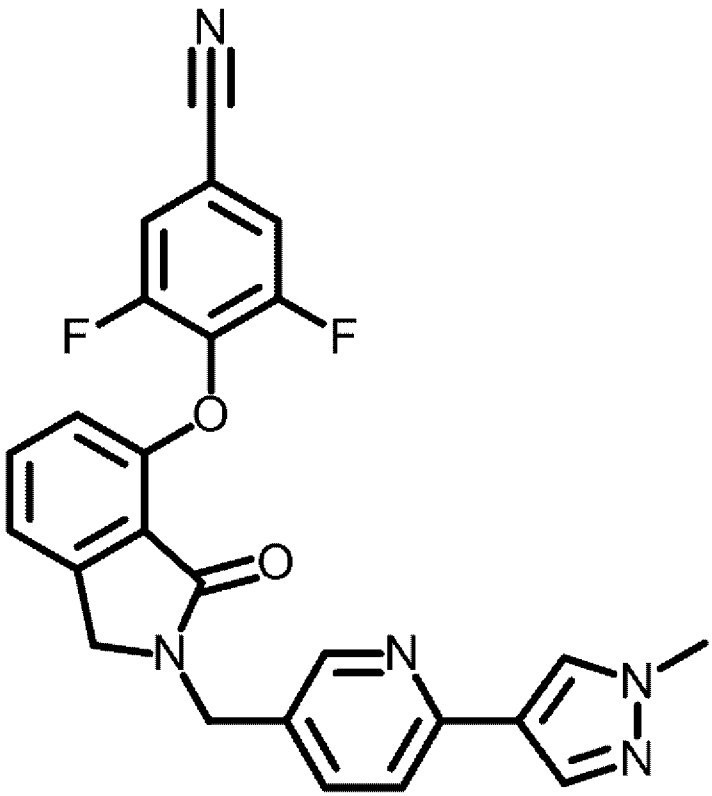
MS: $[M+H]^+$ 458.1

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.97 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.87 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.31-7.39 (3H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J = 8.1, 2.3 Hz), 7.77 (1H, s), 8.66-8.70 (1H, m).

[1882] 実施例378

3,5-ジフルオロ-4-((2-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1883] [化561]



[1884] 参考例25で得た(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メタンアミン二塩酸塩(0.073 g)と参考例231で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6

-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェノキシ)ベンゾアート(0.10 g)のエタノール(2 mL)溶液に炭酸カリウム(0.11 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.019 g)を得た。

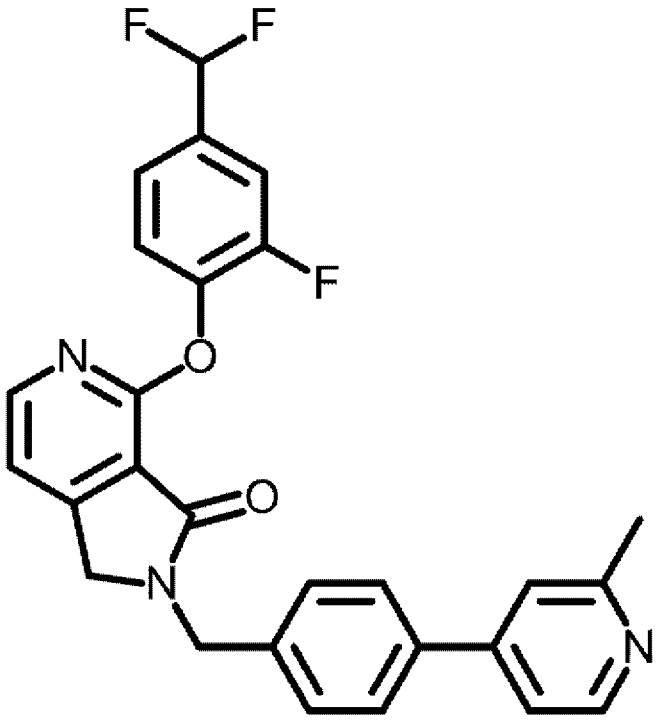
MS: $[M+H]^+$ 458.1

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.35 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.41-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.1, 2.3 Hz), 7.93 (2H, d, J = 7.4 Hz), 8.50 (1H, d, J = 1.7 Hz).

[1885] 実施例379

4-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1886] [化562]



[1887] 参考例234で得たエチル 2-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.20 g)、参考例63で得た(4-(2-メチルピリジン-4

-イル)フェニル)メタンアミン(0.13 g)および無水硫酸マグネシウム(0.14 g)のTHF(4 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。反応液の不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣の酢酸(4 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.19 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、さらにシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、酢酸エチルで固化し、標題化合物(0.039 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 476.1

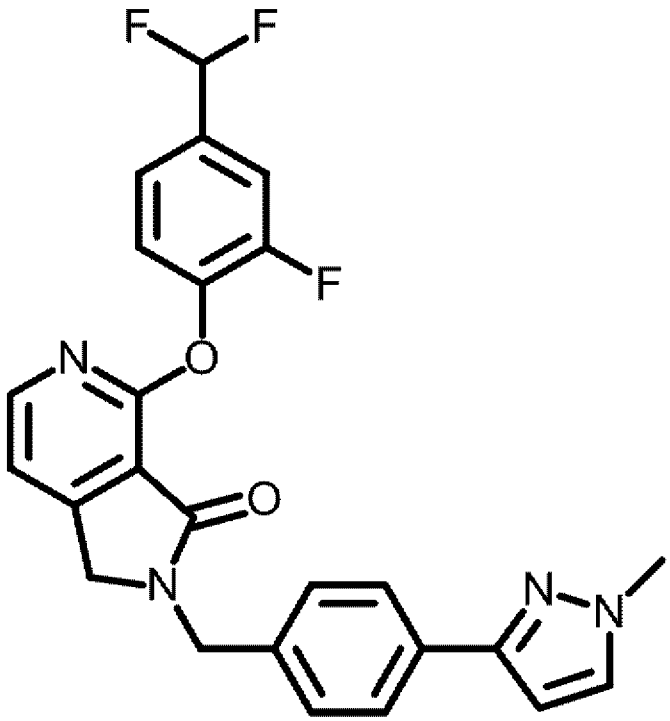
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.63 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.87 (2H, s), 6.46-6.88 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.30 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.35-7.50 (6H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1888] 実施例380

4-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1889]

[化563]



[1890] 参考例234で得たエチル 2-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.20 g)、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.12 g)および無水硫酸マグネシウム(0.14 g)のTHF(4 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液の不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣の酢酸(4 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.19 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、酢酸エチルで固化し、標題化合物(0.012 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 465.1

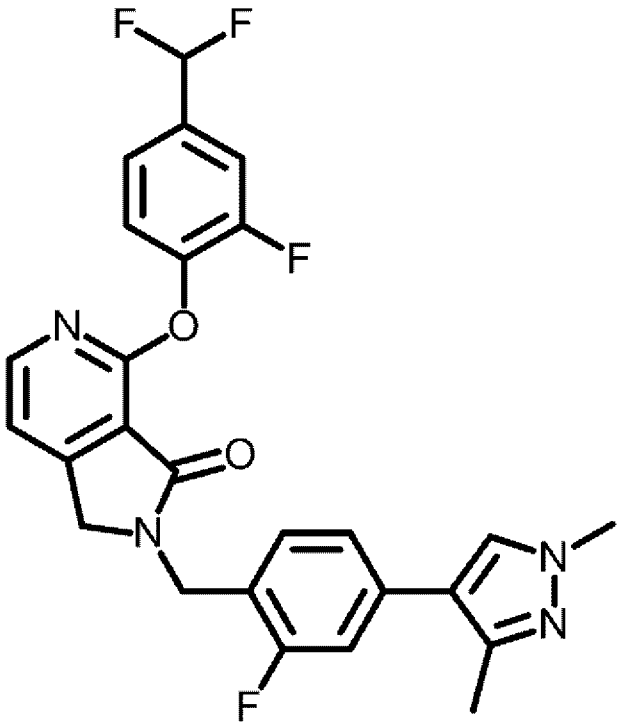
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.46-6.87 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.33-7.48 (6H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.18 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1891] 実施例381

4-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)-2-(4-(1,3-ジメチル-1H-

ピラゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1892] [化564]



[1893] 参考例234で得たエチル 2-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.32 g)、(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタンアミン(0.21 g)および無水硫酸マグネシウム(0.23 g)のTHF(6 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液の不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣の酢酸(6 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.30 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物(0.13 g)、1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.071 g)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.27 mL)のDME(3 mL)溶液に[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.019 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80

℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、さらにマストリガー精製装置(水-0.1%TFAアセトニトリル)にて精製し、酢酸エチルで固化し、標題化合物(0.025 g)を得た。

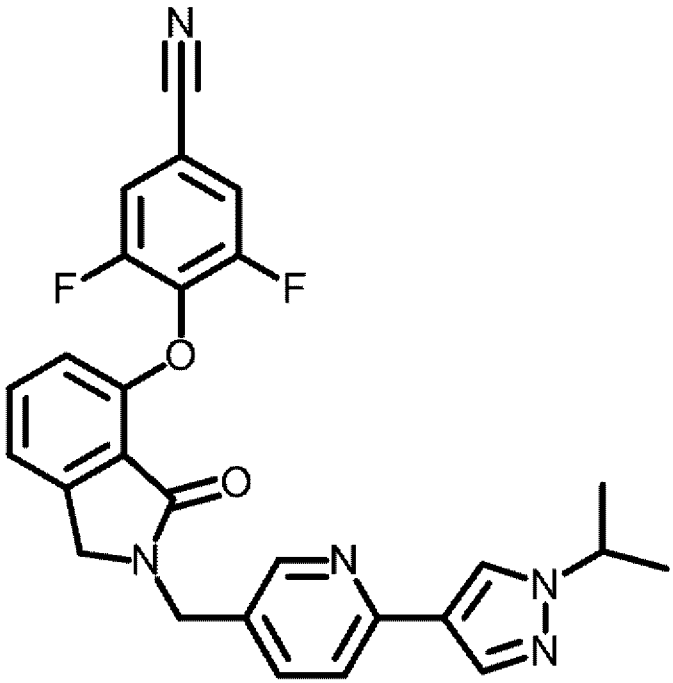
MS: $[M+H]^+$ 497.2

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.88 (2H, s), 6.46-6.87 (1H, m), 7.09-7.20 (3H, m), 7.33-7.49 (5H, m), 8.19 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1894] 実施例382

3,5-ジフルオロ-4-((2-((6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1895] [化565]



[1896] (6-クロロピリジン-3-イル)メタンアミン(0.22 g)と参考例231で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェノキシ)ベンゾアート(0.50 g)のTHF(10 mL)溶液に炭酸カリウム(0.52 g)を加え、アルゴン雰囲気

下、室温で3日撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をろ取した後、酢酸エチルで洗浄した。得られた残渣(0.20 g)、(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸(0.090 g)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.49 mL)のDME(4 mL)溶液に[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.036 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.079 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 486.2

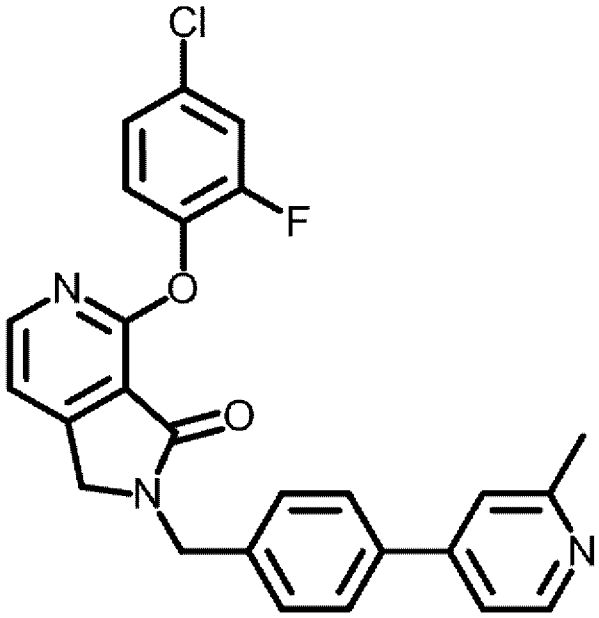
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.56 (6H, d, J = 6.8 Hz), 4.31 (2H, s), 4.55 (1H, quin, J = 6.7 Hz), 4.75 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.42-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.1, 2.3 Hz), 7.95 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 2.1 Hz).

[1897] 実施例383

4-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1898]

[化566]



[1899] 参考例236で得たエチル 2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.30 g)と参考例63で得た(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.22 g)のTHF(6 mL)溶液を室温にて1時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣の酢酸(6 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.30 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチルで固化し、標題化合物(0.13 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 460.1

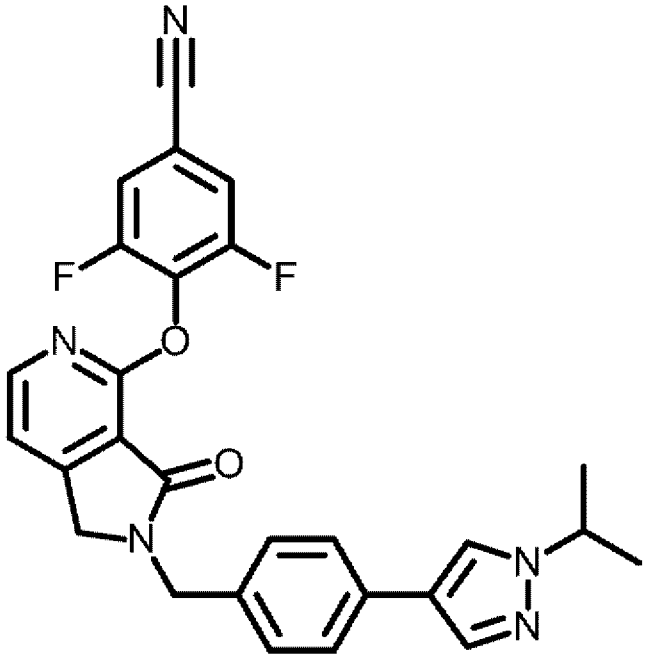
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.63 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.86 (2H, s), 7.09 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.16-7.32 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.46 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1900] 実施例384

3,5-ジフルオロ-4-((2-(4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)ベンゾ

ニトリル

[1901] [化567]



[1902] 参考例229で得たエチル 2-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.30 g)と(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.19 g)のTHF(6 mL)溶液を室温にて4時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣の酢酸(6 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.29 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣(0.15 g)、(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸(0.056 g)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.49 mL)のDME(3 mL)溶液に[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.024 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、さらに逆相分取HPLC(水-0.1%TFAアセトニトリル)にて精製した。酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.0041 g)を得た。

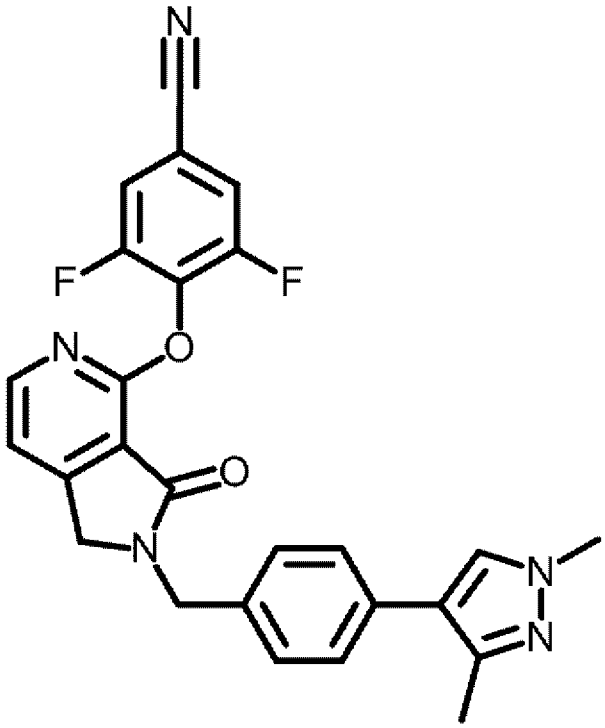
MS: $[M+H]^+$ 486.2

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54-1.58 (6H, m), 4.35 (2H, s), 4.54 (1H, quin, J = 6.7 Hz), 4.81 (2H, s), 7.16 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.32-7.39 (4H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1903] 実施例385

4-((2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)-3,5-ジフルオロベンゾニトリル

[1904] [化568]



[1905] 参考例229で得たエチル 2-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.30 g)と(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.19 g)のTHF(6 mL)溶液を室温にて4時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣の酢酸(6 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.29 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で

洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣(0.11 g)、1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.054 g)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.36 mL)のDME(3 mL)溶液に[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.018 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.012 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 472.2

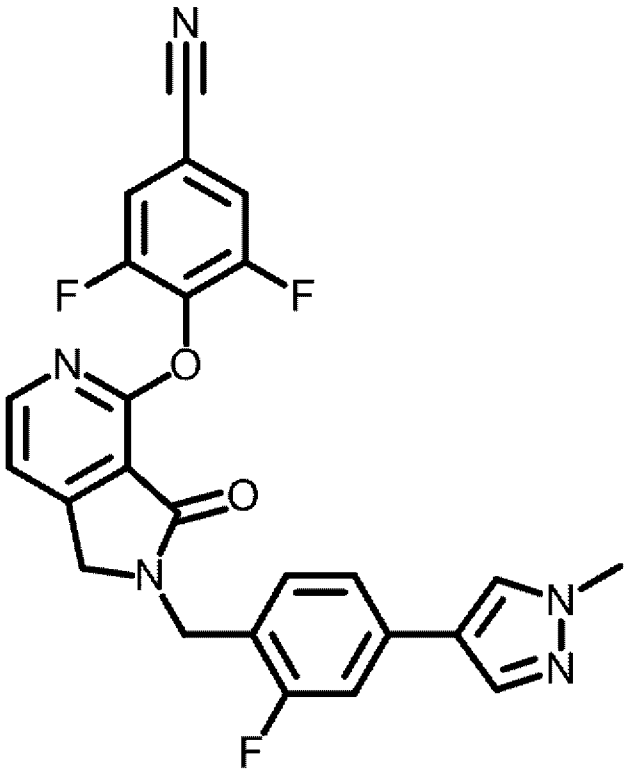
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.38 (2H, s), 4.82 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.34-7.40 (6H, m), 7.43 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1906] 実施例386

3,5-ジフルオロ-4-((2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1907]

[化569]



[1908] 参考例229で得たエチル 2-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.30 g)と(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタンアミン(0.20 g)のTHF(6 mL)溶液を室温にて4時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣の酢酸(6 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.29 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた4-((2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)-3,5-ジフルオロベンゾニトリル(0.20 g)、((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸(0.058 g)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.63 mL)のDME(4 mL)溶液に[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.031 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチルを用

いて固化し、標題化合物(0.017 g)を得た。

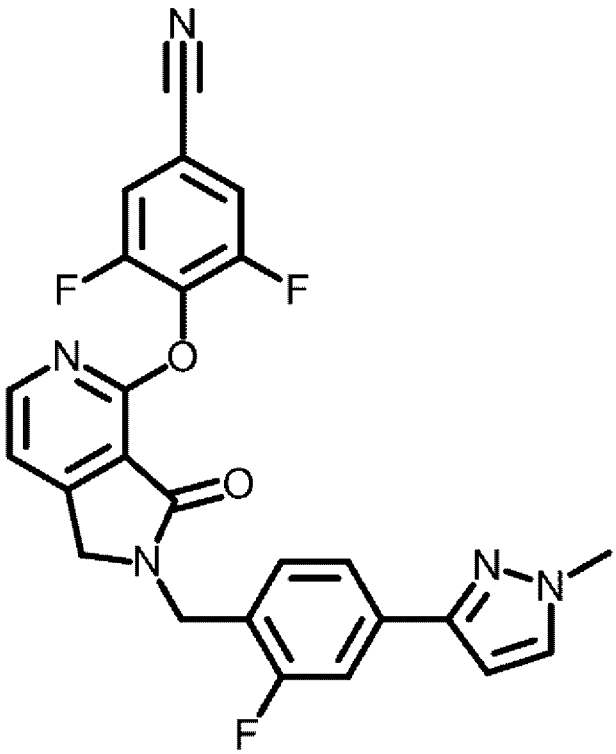
MS: [M+H]+ 476.1

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.86 (2H, s), 7.16-7.20 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.26 (1H, brs), 7.36 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.40-7.47 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1909] 実施例387

3,5-ジフルオロ-4-((2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1910] [化570]



[1911] 参考例229で得たエチル 2-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.30 g)と(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタンアミン(0.20 g)のTHF(6 mL)溶液を室温にて4時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣の酢酸(6 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.29 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣(0.23 g)、1-メチル-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)-1H-ピラゾール(0.11 g)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.73 mL)のDME(4 mL)溶液に[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.036 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.0081 g)を得た。

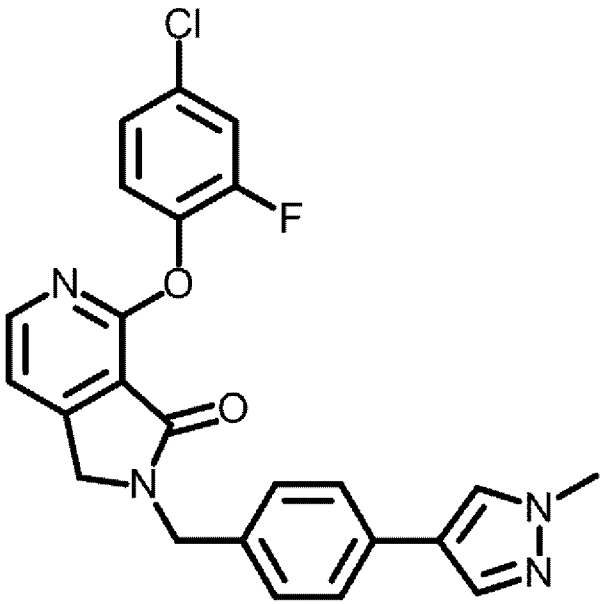
MS: $[M+H]^+$ 476.1

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.87 (2H, s), 6.52 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.35 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.41-7.48 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.55-7.58 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1912] 実施例388

4-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1913] [化571]



[1914] 参考例236で得たエチル 2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(1.00 g)と(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.63 g)のTHF(20 mL)溶液を室温にて2時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣の酢酸(20 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.98 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣(0.50 g)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.26 g)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(1.12 mL)のDME(10 mL)溶液に[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.082 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.037 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 449.1

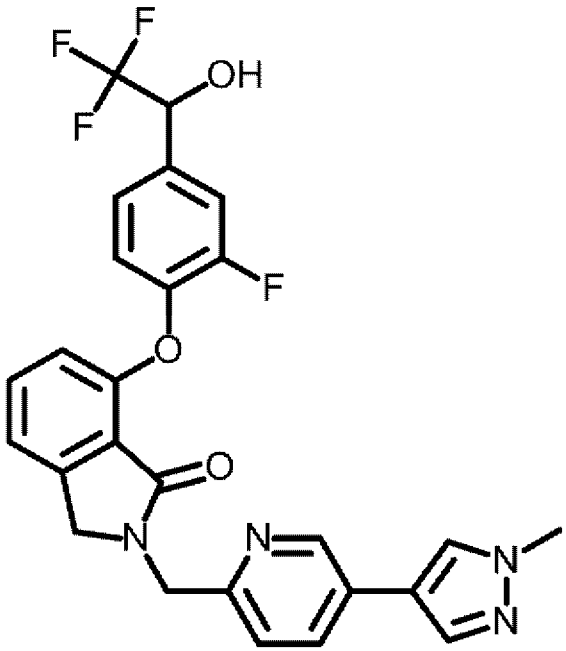
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.80 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.16-7.32 (3H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1915] 実施例389

7-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-2-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)メチル)イソインドリン-1-オン

[1916]

[化572]



[1917] 参考例28で得た(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)メタンアミン二塩酸塩(0.11 g)と参考例241で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)ベンゾアート(0.19 g)のエタノール(4 mL)溶液に炭酸カリウム(0.18 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で2日間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した後、酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.085 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 513.2

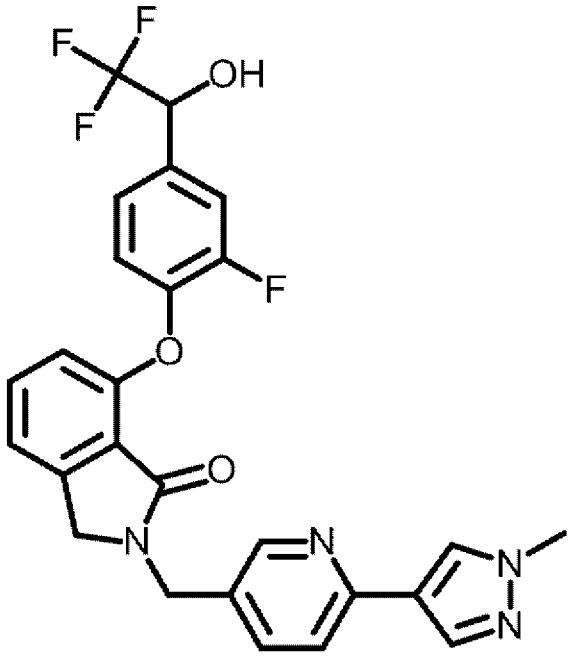
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.51 (1H, d, J = 4.9 Hz), 3.97 (3H, s), 4.49 (2H, s), 4.89 (2H, s), 5.02-5.11 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.07-7.16 (2H, m), 7.18-7.22 (1H, m), 7.32 (1H, dd, J = 11.1, 1.7 Hz), 7.37-7.46 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.76 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 1.5 Hz).

[1918] 実施例390

7-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-2-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イソインド

リン-1-オン

[1919] [化573]



[1920] 参考例25で得た(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メタンアミン 二塩酸塩(0.29 g)と参考例241で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)ベンゾアート(0.50 g)のエタノール(10 mL)溶液に炭酸カリウム(0.46 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で3日撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.20 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 513.2

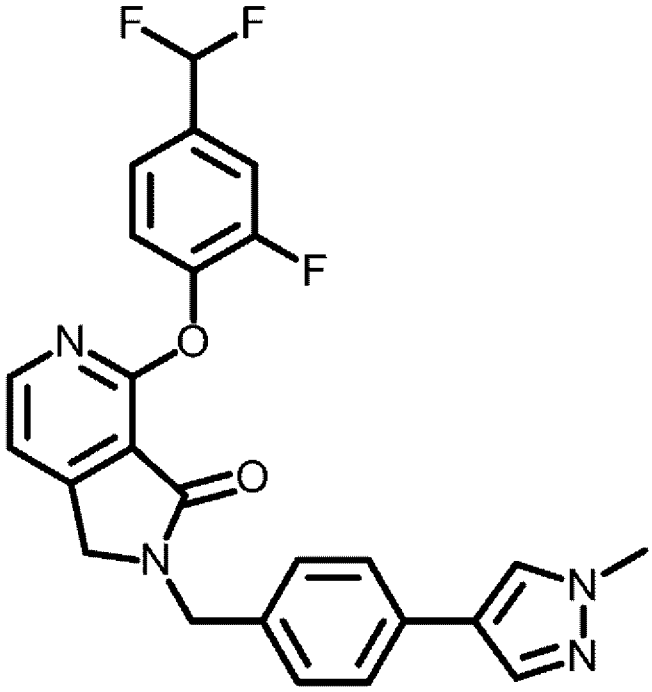
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.75 (1H, d, J = 4.7 Hz), 3.97 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.70-4.83 (2H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 6.80 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.06-7.15 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.29-7.37 (1H, m), 7.40-7.47 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J = 8.1, 2.3 Hz), 7.94 (2H, s), 8.47 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[1921] 実施例391

4-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラ

ゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1922] [化574]



[1923] 参考例233で得たエチル 2-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.50 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.59 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.19 g)とアセトニトリル(10 mL)-アセトン(10 mL)-水(10 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣のTHF(10 mL)溶液に(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.28 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣の酢酸(10 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.38 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物(0.20 g)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.099 g)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.43 mL)のDME(4 mL)溶液に[1,1-ビス(

ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.032 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて7時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.053 g)を得た。

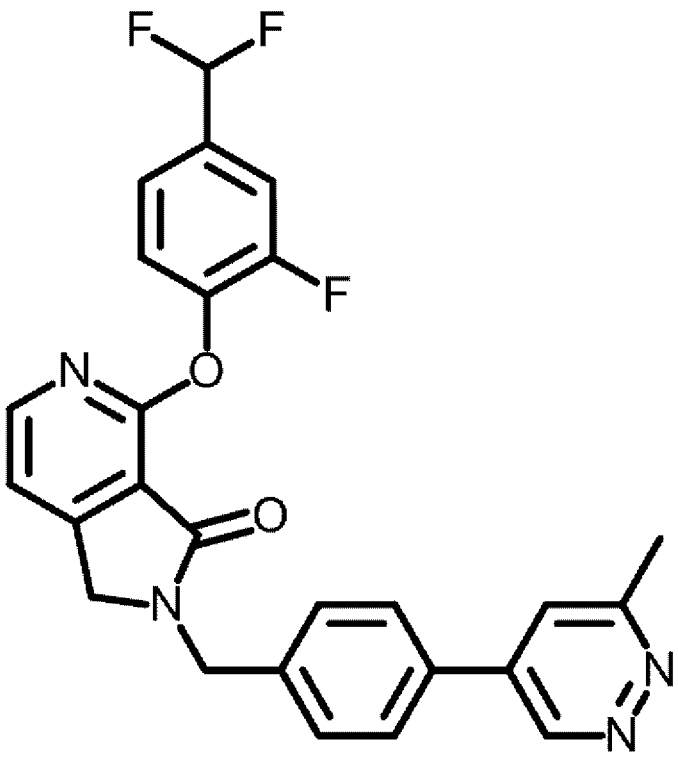
MS: $[M+H]^+$ 465.1

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.47-6.87 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.32-7.49 (7H, m), 7.62 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1924] 実施例392

4-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)-2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1925] [化575]



[1926] 参考例233で得たエチル 2-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.50 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.59 g)および酸化

オスミウム(固定化触媒I)(0.19 g)とアセトニトリル(10 mL)-アセトン(10 mL)-水(10 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。

残渣のTHF(10 mL)溶液に(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.28 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣の酢酸(10 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.38 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物(0.088 g)、3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリダジン(0.050 g)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.19 mL)のDME(2 mL)溶液に[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.014 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて7時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.0043 g)を得た。

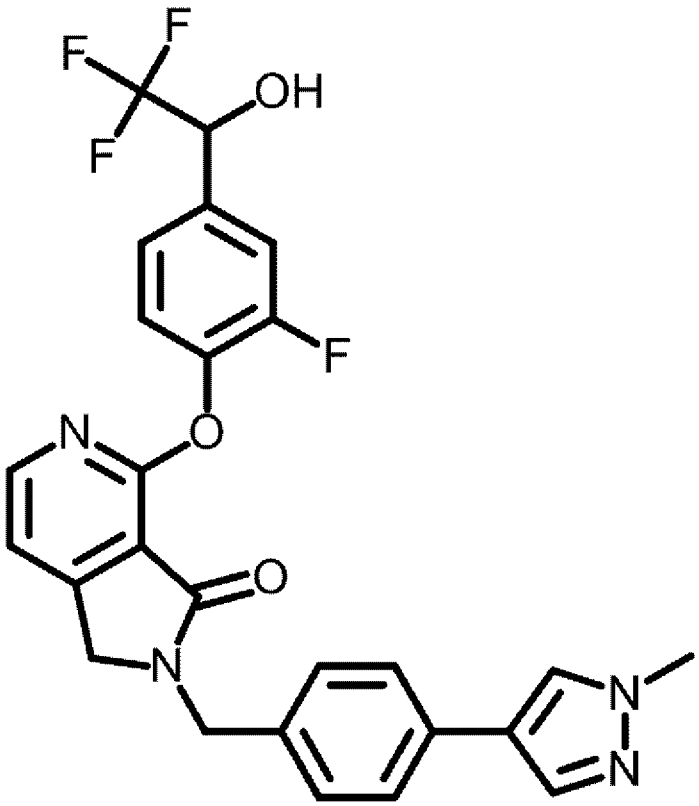
MS: $[M+H]^+$ 477.0

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.80 (3H, s), 4.38 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.47-6.88 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.35-7.47 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.69 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.29 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[1927] 実施例393

4-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1928] [化576]



[1929] 参考例242で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-4-ビニルニコチナート(0.31 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.86 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.10 g)とアセトニトリル(6 mL)-アセトン(6 mL)-水(6 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣のTHF(6 mL)溶液に(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.31 g)を加え、アルゴン雰囲気下室温にて2時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣の酢酸(6 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.19 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物(0.35 g)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピ

ラゾール(0.17 g)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.69 mL)のDME(7 mL)溶液に[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.17 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.024 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 513.2

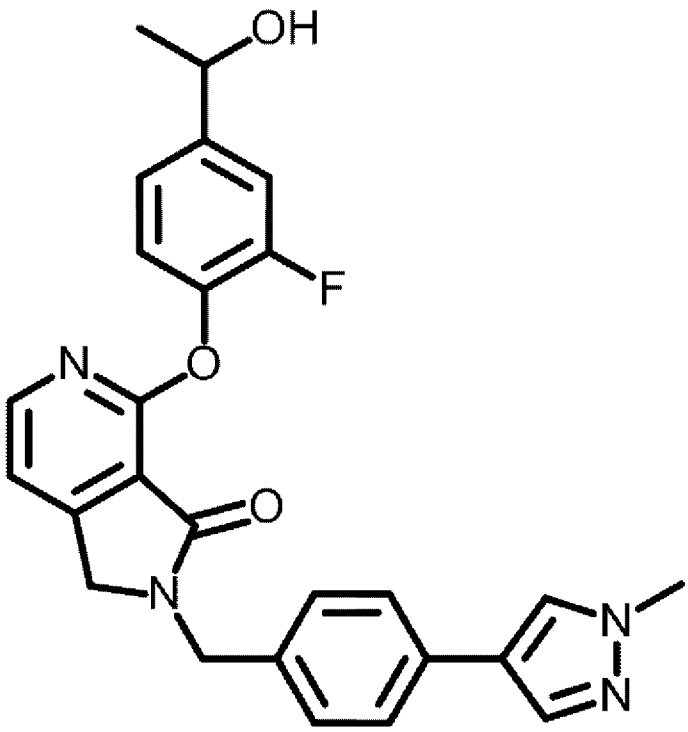
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.48 (2H, s), 4.70 (2H, s), 5.29 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.04 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.41-7.44 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.84 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1930] 実施例394

4-(2-フルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1931]

[化577]



[1932] 参考例245で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.46 g)と(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.26 g)のTHF(9 mL)溶液を室温にて2時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣の酢酸(9 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.19 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物(0.35 g)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.18 g)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.77 mL)のDME(7 mL)溶液に[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.056 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチル-エタノール

を用いて固化し、標題化合物(0.058 g)を得た。

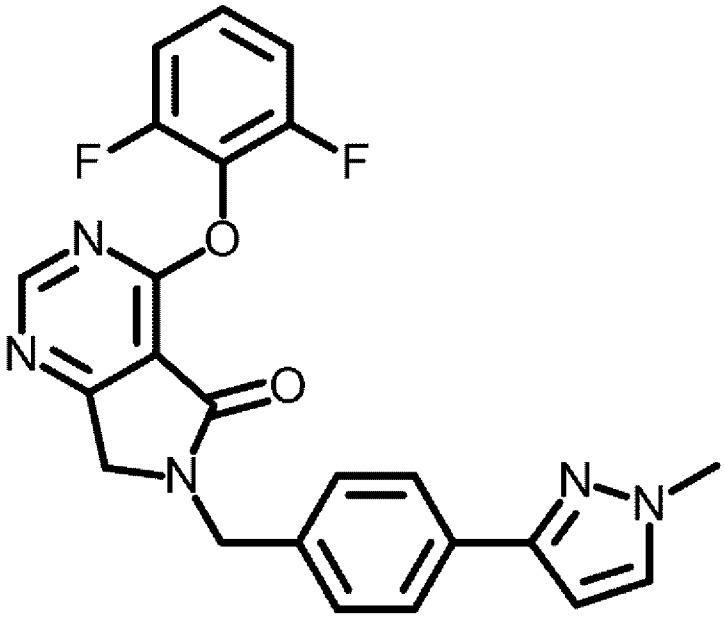
MS: $[M+H]^+$ 459.2

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.85 (1H, d, J = 3.8 Hz), 3.94 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.79 (2H, s), 4.93 (1H, dd, J = 6.6, 3.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.16-7.24 (1H, m), 7.27-7.36 (4H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1933] 実施例395

4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

[1934] [化578]



[1935] 参考例226で得たメチル 4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-ホルミルピリミジン-5-カルボキシラート(0.040 g)と (4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.025 g)のTHF(1 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣のTHF(1 mL)-メタノール(0.3 mL)混合溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.14 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。さらに反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.14 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下

、室温にて1時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチルで固化し、標題化合物(0.021 g)を得た。

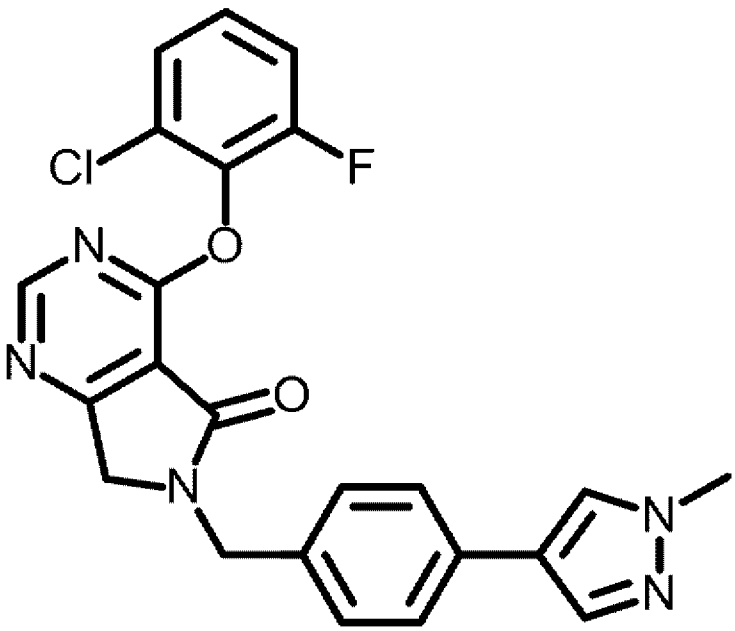
MS: $[M+H]^+$ 434.2

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.21-7.31 (1H, m), 7.39 (3H, dd, J = 5.1, 2.8 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.78 (1H, s).

[1936] 実施例396

4-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-6-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

[1937] [化579]



[1938] 参考例248で得たメチル 4-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-6-ホルミルピリミジン-5-カルボキシラート(0.19 g)と(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.11 g)のTHF(4 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣のTHF(6 mL)-メタノール(2 mL)混合溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(1.30 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、

室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.13 g)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.61 mL)のDME(4 mL)溶液に[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.050 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて2時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.015 g)を得た。

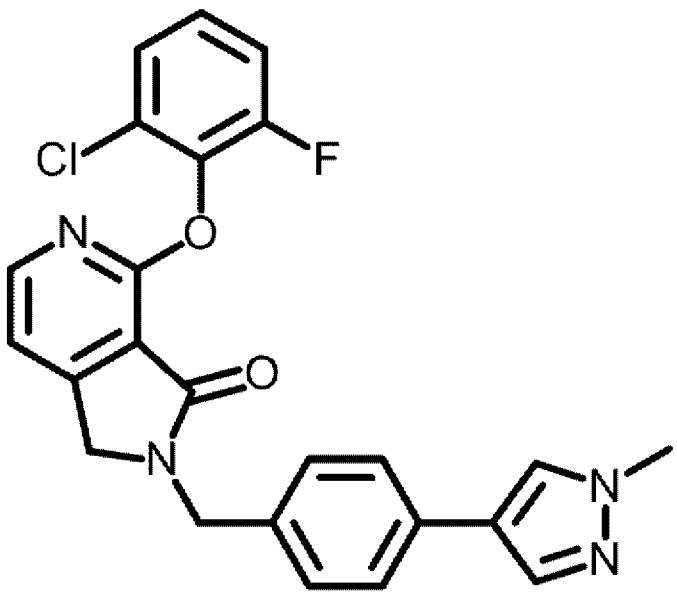
MS: $[M+H]^+$ 450.1

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (3H, s), 4.38 (2H, s), 4.83 (2H, s), 7.12-7.20 (1H, m), 7.21-7.29 (2H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.77 (1H, s).

[1939] 実施例397

4-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1940] [化580]



[1941] 参考例250で得たエチル 2-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-4-ホルミル

ニコチナート(0.32 g)と(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.19 g)のTHF(6 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣の酢酸(6 mL)溶液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.31 g)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物(0.19 g)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.097 g)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.42 mL)のDME(4 mL)溶液に[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.035 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチルを用いて固化し、標題化合物(0.013 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 449.1

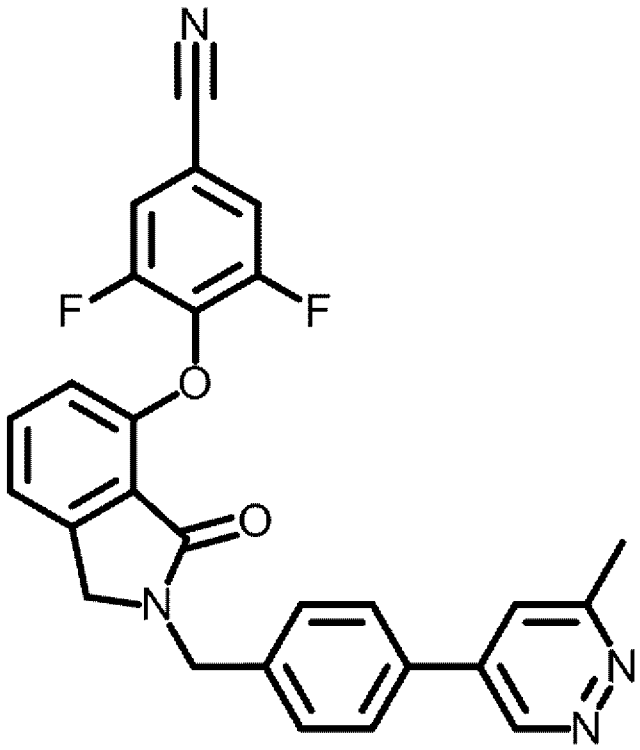
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.81 (2H, s), 7.07-7.23 (3H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.17 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1942] 実施例398

3,5-ジフルオロ-4-((2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1943]

[化581]



[1944] 参考例231で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(4-シアノ-2,6-ジフルオロフェノキシ)ベンゾアート(0.50 g)と(4-ブロモフェニル)メタンアミン(0.25 g)のエタノール(20 mL)溶液に炭酸カリウム(0.52 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。粗精製物を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣(0.19 g)、(6-メチルピリダジン-4-イル)ボロン酸(0.058 g)と2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.42 mL)のDME(4 mL)溶液に[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.034 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチル-ヘキサンを用いて固化し、標題化合物(0.060 g)を得た。

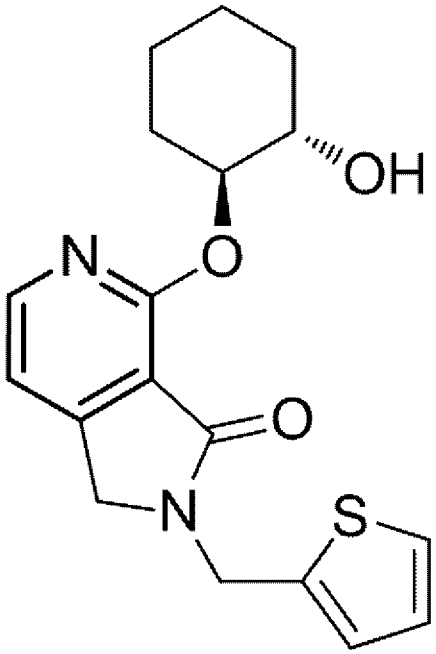
MS: $[M+H]^+$ 469.0

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.79 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.42-7.51 (4H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.27 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[1945] 実施例399

4-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(2-チエニルメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1946] [化582]



[1947] 参考例116で得たエチル 2-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-4-ビニルニコチナート(0.82 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(3.0 g)および酸化オスミウム(固定化触媒I)(0.36 g)とアセトニトリル(10 mL)-アセトン(10 mL)-水(10 mL)の混合物を室温にて、一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣(0.40 g)と1-(2-チエニル)メタンアミン(0.16 g)のTHF(3 mL)溶液に無水硫酸マグネシウム(0.33 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液を濾過後、濃縮し、酢酸(3 mL)に溶解させた。ナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.43 g)を加え、室温にて終夜撹拌した。反応

液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.25 g)を得た。

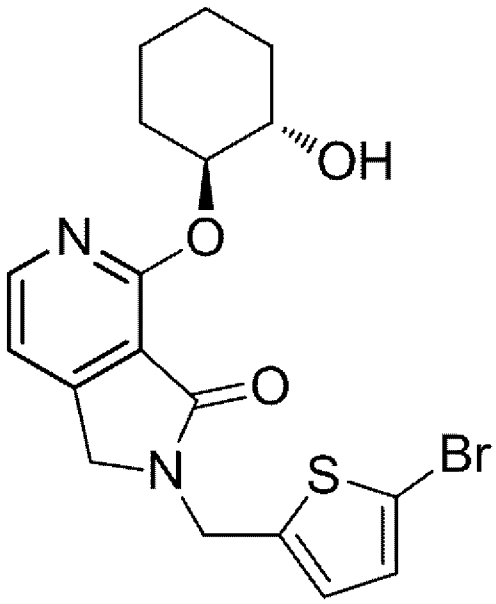
MS: $[M+H]^+$ 345.1

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (4H, brs), 1.71-1.84 (2H, m), 2.08-2.20 (1H, m), 2.31-2.44 (1H, m), 3.82-3.96 (1H, m), 4.01 (1H, brs), 4.30 (2H, s), 4.81 (1H, ddd, J = 15.2, 8.9, 4.5 Hz), 4.91 (2H, d, J = 3.4 Hz), 6.93-6.99 (2H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.24 (1H, dd, J = 5.1, 1.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1948] 実施例400

2-((5-ブロモ-2-チエニル)メチル)-4-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1949] [化583]



[1950] 実施例399で得た4-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(2-チエニルメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(0.11 g)のアセトニトリル(3 mL)溶液にNBS(0.059 g)を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウ

ム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.096 g)を得た。

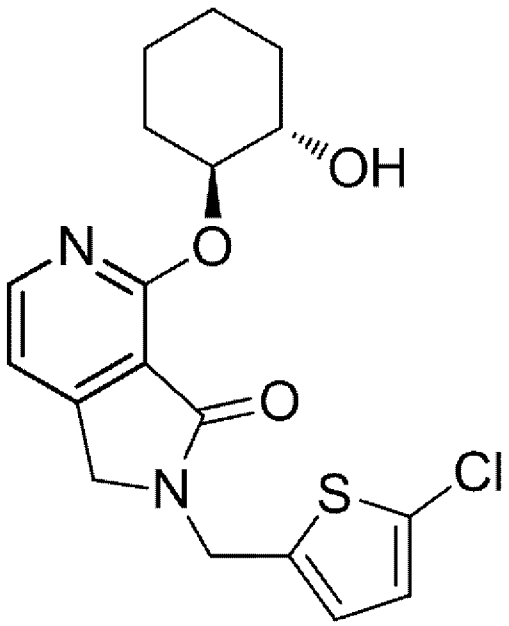
MS: $[M+H]^+$ 423.0

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.24-1.55 (4H, m), 1.68-1.89 (2H, m), 2.07-2.20 (1H, m), 2.25-2.44 (1H, m), 3.84-3.96 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.73-4.89 (3H, m), 6.80 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1951] 実施例401

2-((5-クロロ-2-チエニル)メチル)-4-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1952] [化584]



[1953] 実施例399で得た4-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(2-チエニルメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(0.060 g)のアセトニトリル(3 mL)溶液にN-クロロスクシンイミド(0.023 g)を加え、90℃で5時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチ

ル)にて精製し、標題化合物(0.019 g)を得た。

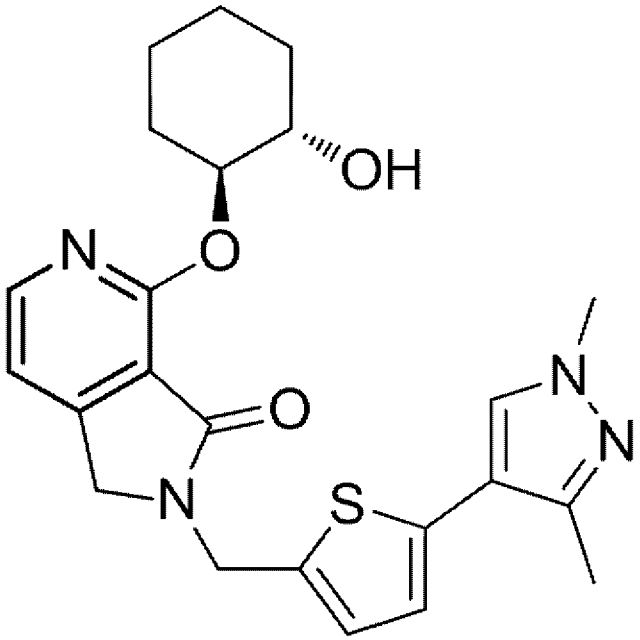
MS: $[M+H]^+$ 379.1

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.58 (4H, m), 1.67-1.85 (2H, m), 2.06-2.21 (1H, m), 2.27-2.45 (1H, m), 3.83-3.95 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.79 (3H, d, J = 5.1 Hz), 6.74-6.78 (1H, m), 6.79-6.83 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1954] 実施例402

2-((5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-チエニル)メチル)-4-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1955] [化585]



[1956] 実施例400で得た2-((5-ブロモ-2-チエニル)メチル)-4-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(0.050 g)、1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.032 g)と2 M 炭酸ナトリウム水溶液(0.12 mL)のDME(3 mL)溶液に(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(0.0030 g)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無

水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、酢酸エチル-メタノール)及び再結晶(酢酸エチルージイソプロピルエーテル)にて精製し、標題化合物 (0.025 g)を得た。

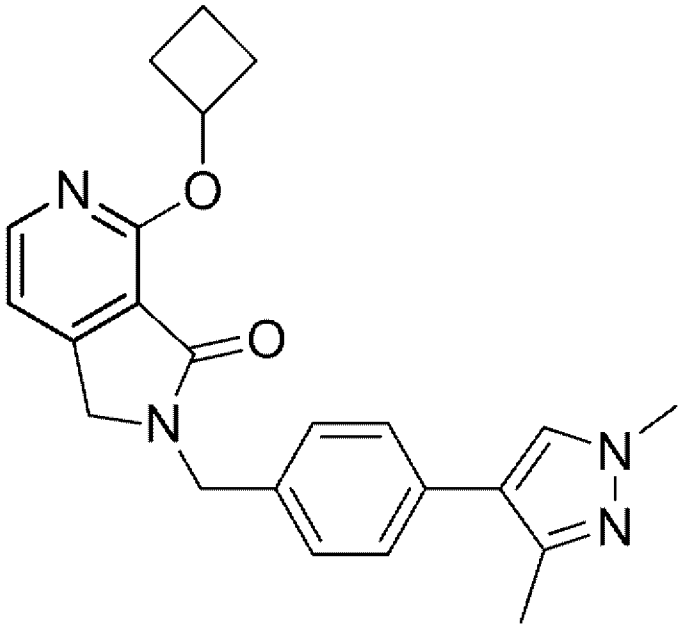
MS: $[M+H]^+$ 439.2

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.32-1.60 (4H, m), 1.68-1.84 (3H, m), 2.07-2.20 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.38-2.41 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.84-3.96 (1H, m), 4.34 (2H, s), 4.75-4.95 (3H, m), 6.74-7.00 (3H, m), 7.40 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1957] 実施例403

4-(シクロブチルオキシ)-2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1958] [化586]



[1959] 参考例173で得たエチル 2-シクロブトキシ-4-ホルミルニコチナート(0.50 g)のTHF(3 mL)溶液に(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.42 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にメタノール(0.5 mL)とナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(2.13 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。水と

酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.38 g)を得た。

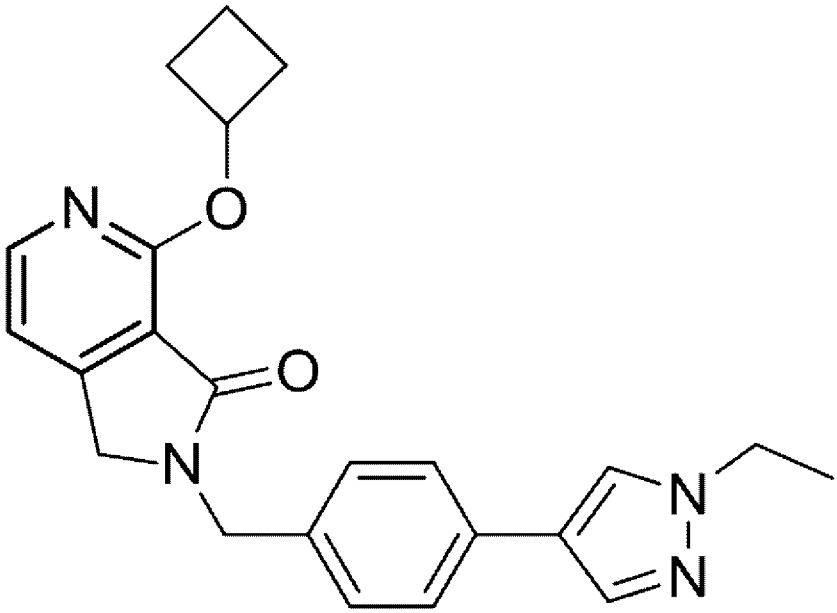
MS: $[M+H]^+$ 389.2

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.60-1.94 (2H, m), 2.23-2.42 (5H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.75 (2H, s), 5.26-5.42 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.32 (4H, d, J = 1.1 Hz), 7.40 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 4.9 Hz).

[1960] 実施例404

4-(シクロブチルオキシ)-2-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1961] [化587]



[1962] 参考例173で得たエチル 2-シクロブトキシ-4-ホルミルニコチナート(0.20 g)のTHF(3 mL)溶液に(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.17 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にメタノール(0.5 mL)とナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.85 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。その後、ナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.51 g)を

さらに加え、室温にて2時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.13 g)を得た。

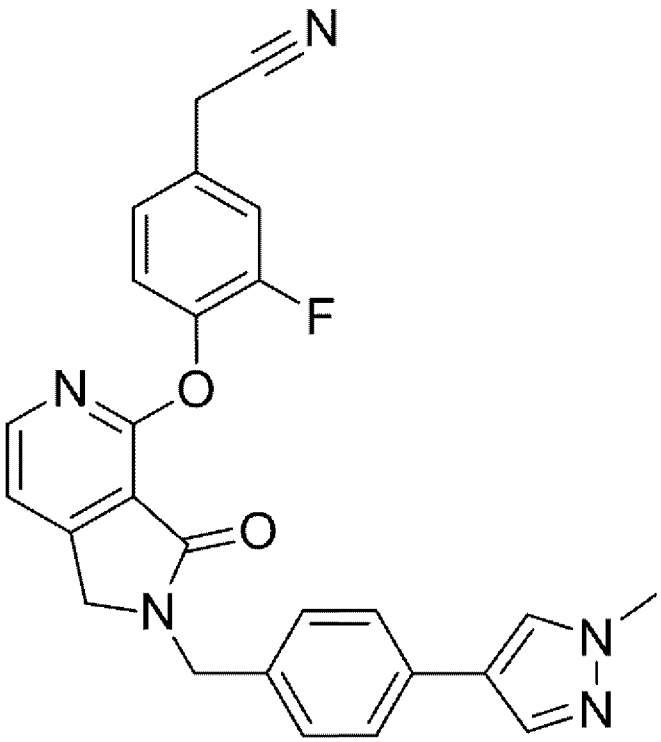
MS: $[M+H]^+$ 389.2

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.52 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.61-1.76 (1H, m), 1.79-1.96 (1H, m), 2.25-2.43 (2H, m), 2.45-2.61 (2H, m), 4.14-4.26 (4H, m), 4.73 (2H, s), 5.28-5.42 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.27-7.32 (2H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1963] 実施例405

(3-フルオロ-4-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)アセトニトリル

[1964] [化588]



[1965] 参考例259で得たエチル 2-(4-(シアノメチル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.32 g)をメタノール(5 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.18 g)および酢酸(0.058 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(1.02 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、ヘキサン-酢酸エチルで固化し、標題化合物(0.098 g)を得た。

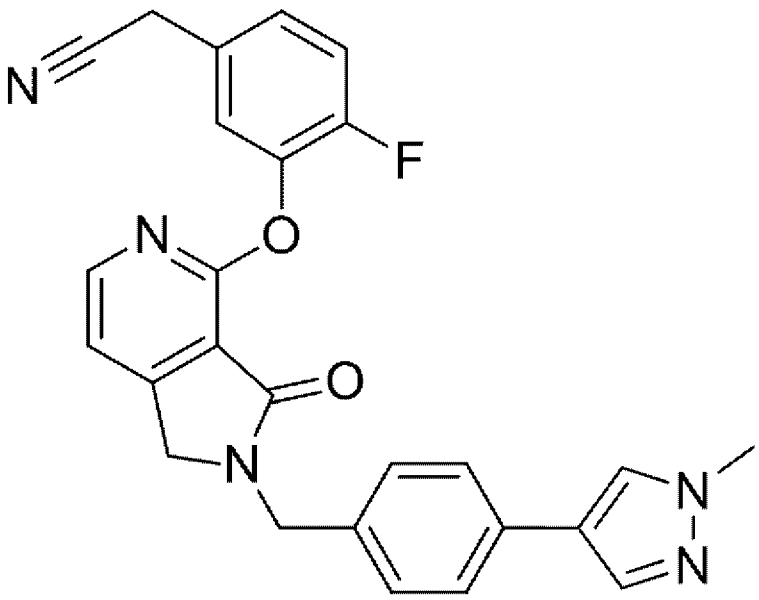
MS: $[M+H]^+$ 454.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.24-7.37 (4H, m), 7.37-7.45 (2H, m), 7.51-7.59 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.11 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1966] 実施例406

(4-フルオロ-3-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)アセトニトリル

[1967] [化589]



[1968] 参考例263で得たエチル 2-(5-(シアノメチル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.36 g)をメタノール(5 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.20 g)および酢酸(0.065 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(1.15 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、得られた固体をメタノールで洗浄し、標題化合物(0.077 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 454.1

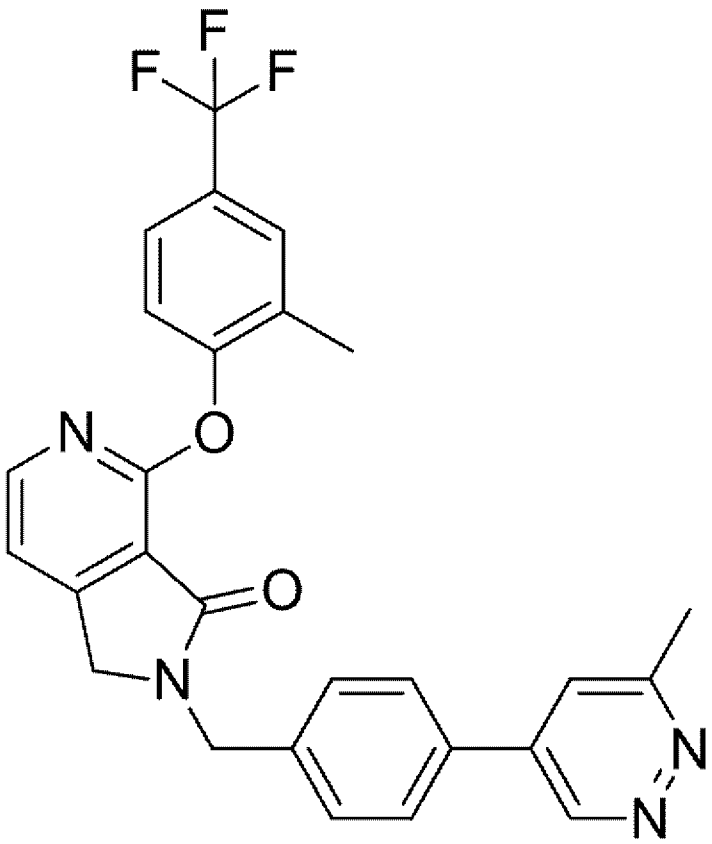
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.26-7.35 (3H, m), 7.35-7.46 (3H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.84 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1969] 実施例407

2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-4-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1970]

[化590]



[1971] 参考例266で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.13 g)、3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリダジン(0.077 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(0.022 g)および2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.18 mL)のDME(2 mL)溶液を120℃にて2時間マイクロウェーブ照射した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.012 g)を得た。

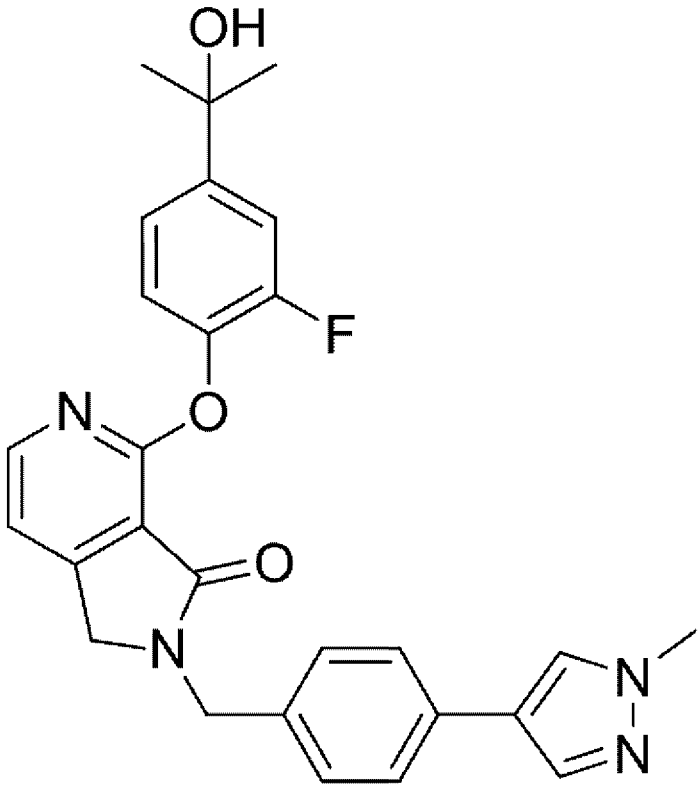
MS: $[M+H]^+$ 491.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.19 (3H, s), 2.68 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.81 (2H, s), 7.30-7.41 (2H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.74 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.46 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[1972] 実施例408

4-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1973] [化591]



[1974] 参考例268で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.17 g)をメタノール(2.5 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.094 g)および無水硫酸マグネシウム(0.060 g)を加え、室温にて30分間撹拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸(2.5 mL)およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.21 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、得られた固体をヘキサン-酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(0.038 g)を得た。

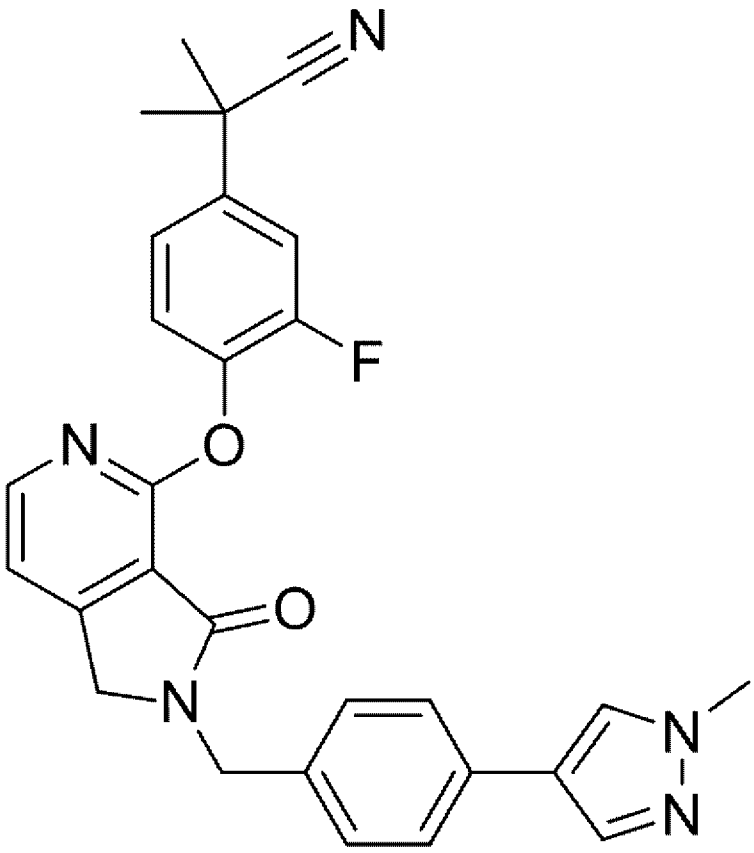
MS: [M+H]+ 473.2

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.46 (6H, s), 3.85 (3H, s), 4.47 (2H, s), 4.70 (2H, s), 5.18 (1H, s), 7.22-7.36 (5H, m), 7.41 (1H, dd, J = 12.4, 2.0 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.83 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1975] 実施例409

2-(3-フルオロ-4-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-メチルプロパンニトリル

[1976] [化592]



[1977] 参考例270で得たエチル 2-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.029 g)をTHF(2.5 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.023 g)を加え、室温にて30分間撹拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸(2.5 mL)およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.035 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。

反応液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、得られた固体をヘキサン-酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(0.0073 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 482.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1.74 (6H, s), 3.85 (3H, s), 4.48 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.41-7.48 (2H, m), 7.52-7.61 (3H, m), 7.83 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1978] 実施例410

4-(2-フルオロ-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)フェノキシ)-2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

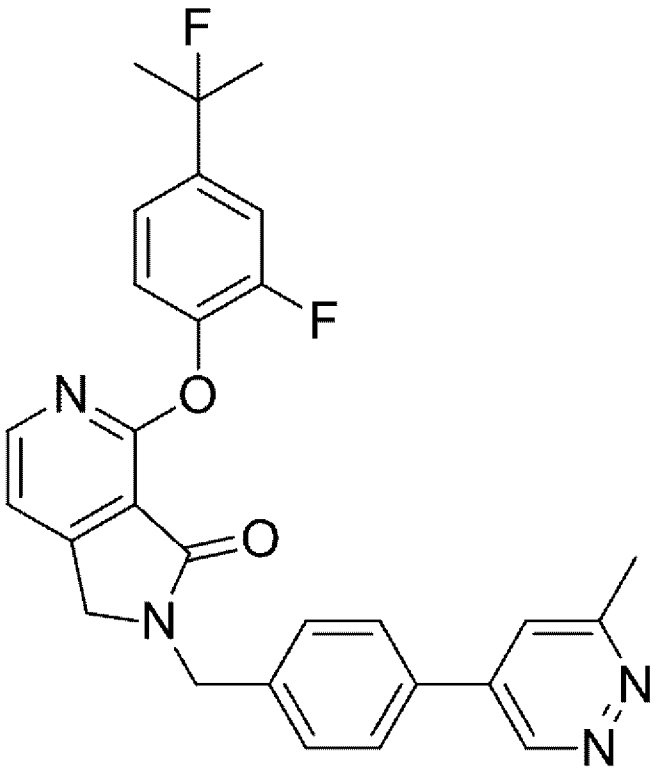
および

実施例411

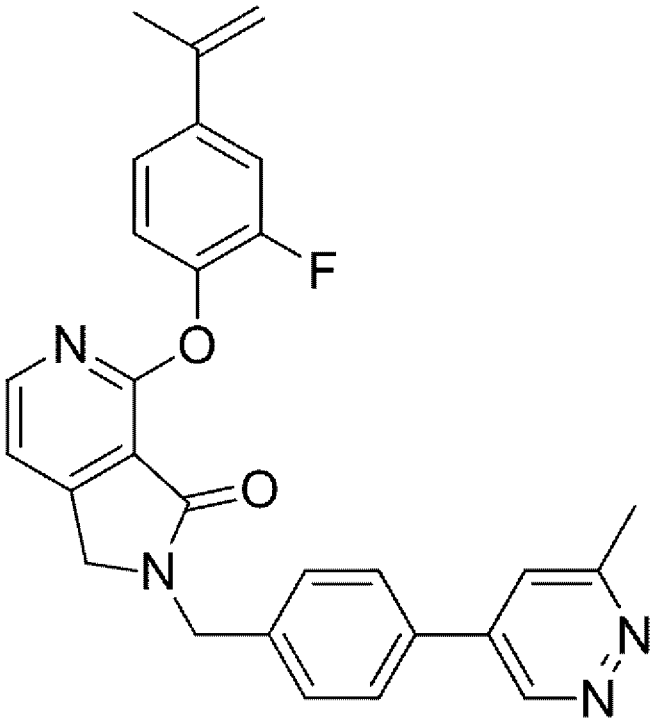
4-(2-フルオロ-4-(プロパ-1-エン-2-イル)フェノキシ)-2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1979]

[化593]



[1980] [化594]



[1981] 参考例271で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.20 g)

のTHF(3 mL)溶液にジエチルアミノ硫黄 トリフルオリド(0.14 mg)を氷冷下にて加え、1時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて粗精製した。得られた粗精製物のDME(3 mL)溶液に、3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリダジン(0.093 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(0.035 g)および2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.28 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、90℃にて1時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、4-(2-フルオロ-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)フェノキシ)-2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(0.051 g)、および4-(2-フルオロ-4-(プロパ-1-エン-2-イル)フェノキシ)-2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン(0.025 g)を得た。

4-(2-フルオロ-4-(2-フルオロプロパン-2-イル)フェノキシ)-2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

MS: $[M+H]^+$ 487.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.62-1.78 (6H, m), 2.68 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.81 (2H, s), 7.28-7.47 (4H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.45 (1H, d, J = 2.3 Hz).

4-(2-フルオロ-4-(プロパ-1-エン-2-イル)フェノキシ)-2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

MS: $[M+H]^+$ 467.2

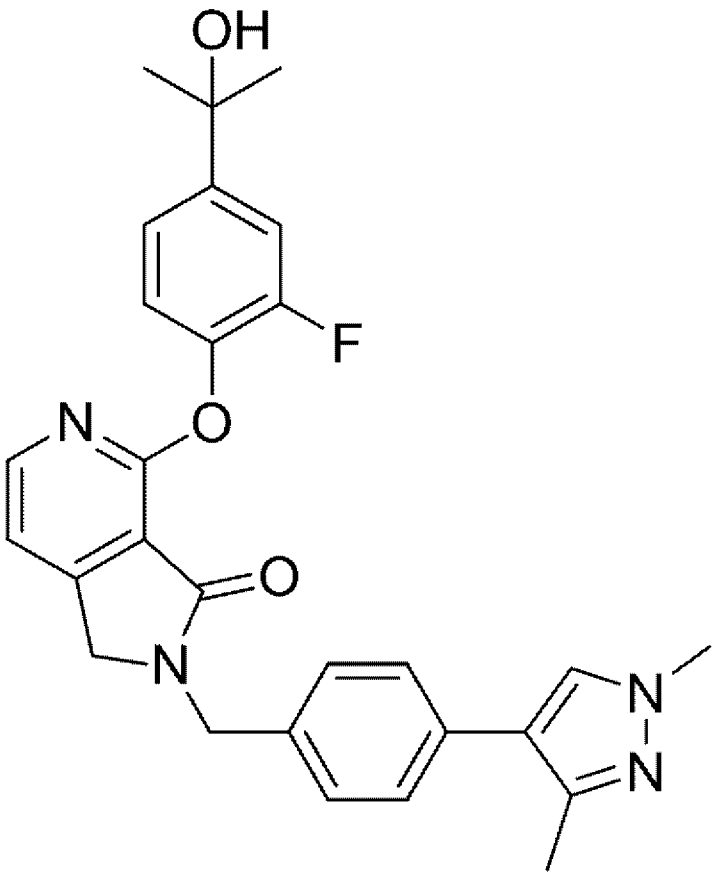
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ2.14 (3H, s), 2.68 (3H, s), 4.53 (2H, s),

4.81 (2H, s), 5.18 (1H, s), 5.53 (1H, s), 7.29-7.44 (3H, m), 7.48-7.56 (3H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.46 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[1982] 実施例412

2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1983] [化595]



[1984] 参考例271で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.070 g)、1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.043 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(0.012 g)および2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.095 mL)のDME(1.5 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、90℃にて1

時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した。得られた固体をヘキサン-酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(0.020 g)を得た。

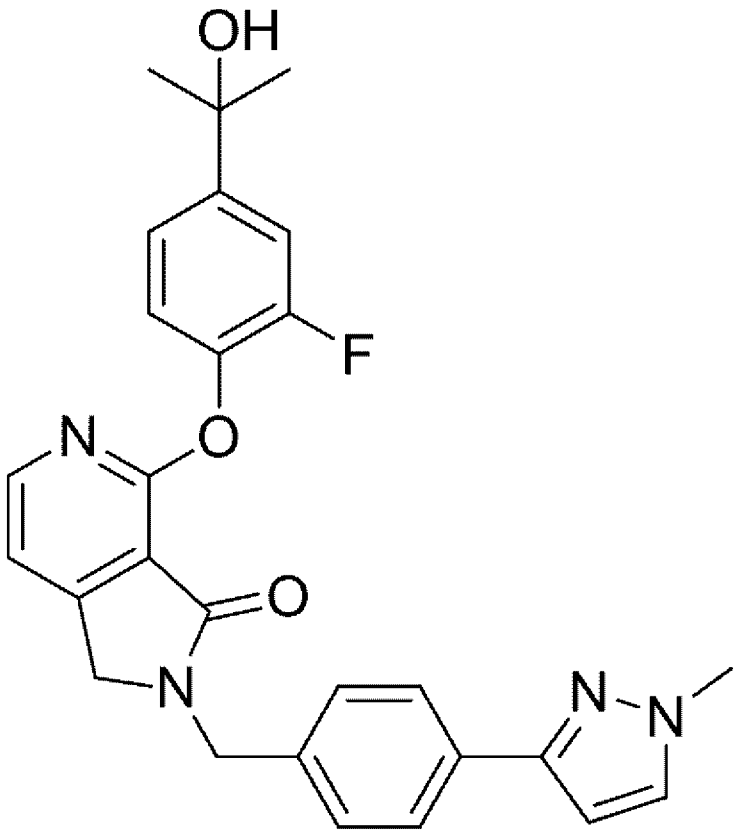
MS: $[M+H]^+$ 487.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.46 (6H, s), 2.28 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.49 (2H, s), 4.71 (2H, s), 7.21-7.30 (1H, m), 7.30-7.37 (4H, m), 7.37-7.46 (3H, m), 7.86 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz), 1H not detected.

[1985] 実施例413

4-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1986] [化596]



[1987] 参考例271で得た2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプ

ロパン-2-イル)フェノキシ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(0.070 g)、1-メチル-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)-1H-ピラゾール(0.040 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(0.012 g)および2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.28 mL)のDME(2 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、90℃にて1時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した。得られた固体をヘキサン-酢酸エチルを用いて再結晶し、標題化合物(0.027 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 473.2

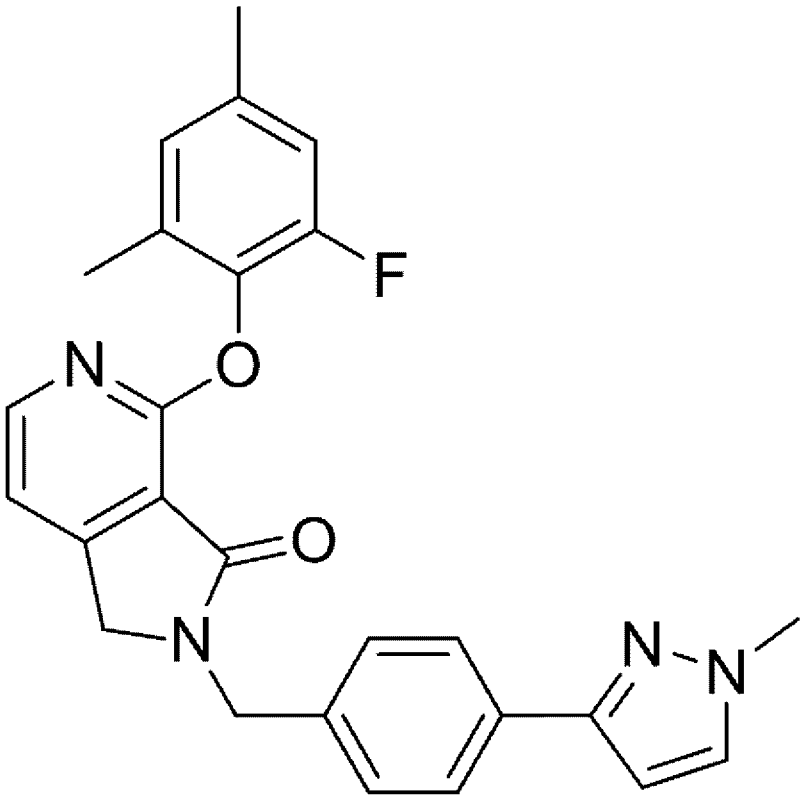
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.46 (6H, s), 3.87 (3H, s), 4.49 (2H, s), 4.72 (2H, s), 5.18 (1H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.23-7.31 (1H, m), 7.31-7.37 (4H, m), 7.41 (1H, dd, J = 12.4, 2.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1988] 実施例414

4-(2-フルオロ-4,6-ジメチルフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1989]

[化597]



[1990] 参考例276で得たエチル 2-(2-フルオロ-4,6-ジメチルフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.10 g)をTHF(2.5 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.065 g)を加え、室温にて30分間撹拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸(2.5 mL)およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.13 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、得られた固体をヘキサン-酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(0.047 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 443.1

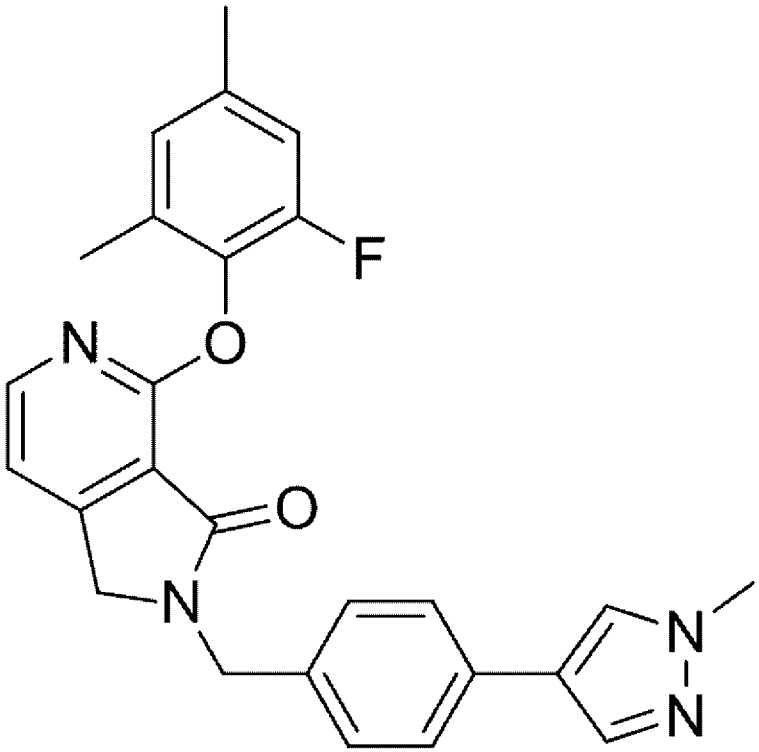
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ2.08 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.48 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.97 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.30-7.37 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.3 Hz)

, 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.16 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[1991] 実施例415

4-(2-フルオロ-4,6-ジメチルフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[1992] [化598]



[1993] 参考例276で得たエチル 2-(2-フルオロ-4,6-ジメチルフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.10 g)をTHF(2.5 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン(0.065 g)を加え、室温にて30分間撹拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸(2.5 mL)およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.13 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、得られた固体をヘキサン-酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(0.047 g)を得た。

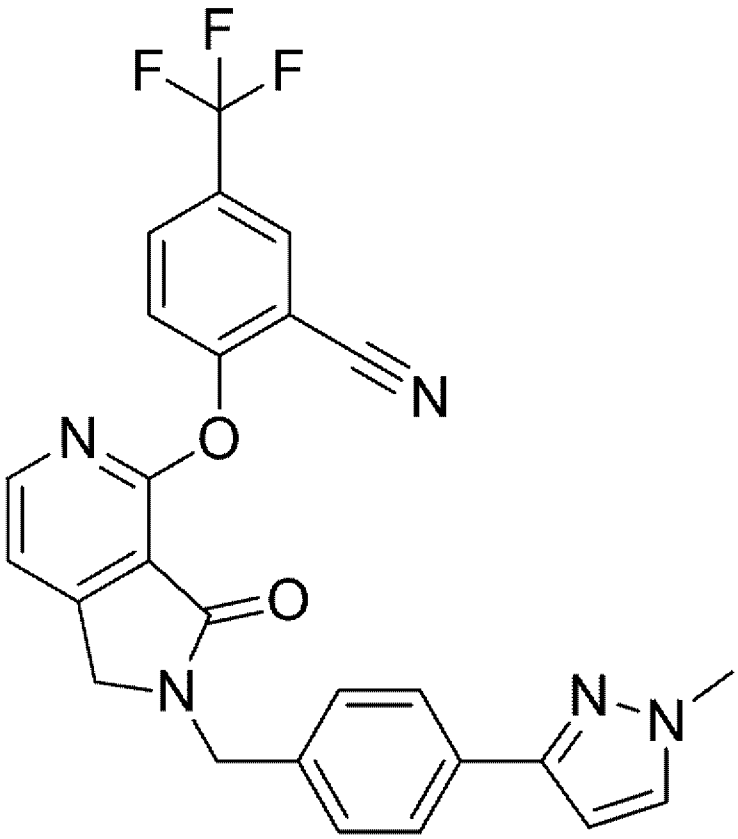
MS: $[M+H]^+$ 443.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ2.08 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.47 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.93-7.04 (2H, m), 7.27-7.34 (3H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[1994] 実施例416

2-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

[1995] [化599]



[1996] 参考例278で得たエチル 2-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.090 g)をTHF(2.5 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.060 g)を加え、室温にて30分間撹拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸(2.5 mL)およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.11 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈し

た。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)および逆相分取HPLC(L-column2 ODS, 移動相：水/アセトニトリル（炭酸アンモニウム系))にて精製した後、得られた結晶をヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、標題化合物(0.011 g)を得た。

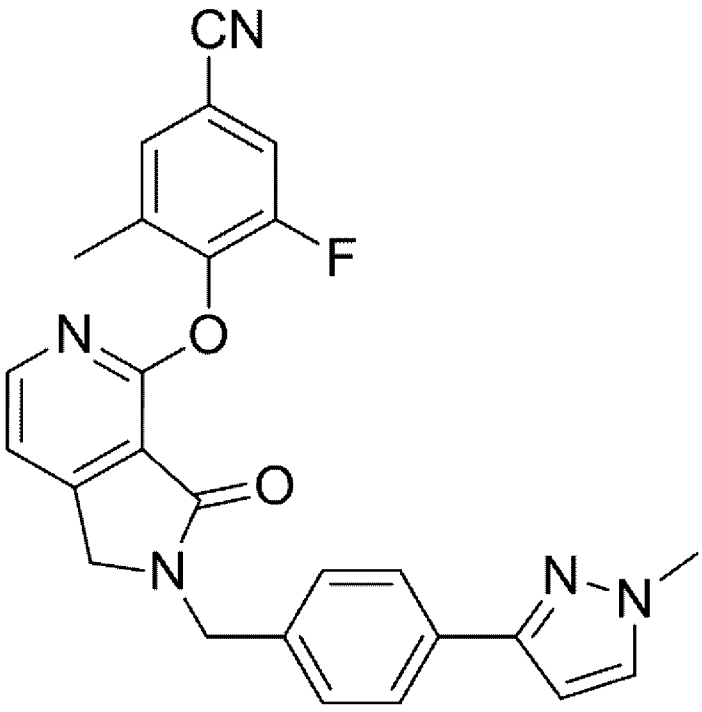
MS: $[M+H]^+$ 490.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.87 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 8.9, 1.9 Hz), 8.31 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.1 Hz).

[1997] 実施例417

3-フルオロ-5-メチル-4-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル

[1998] [化600]



[1999] 参考例280で得たエチル 2-(4-シアノ-2-フルオロ-6-メチルフェノキシ)-4-

ホルミルニコチナート(0.057 g)をTHF(1.5 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.036 g)を加え、室温にて30分間撹拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸(2.5 mL)およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.074 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、得られた固体をヘキサン-酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(0.010 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 454.1

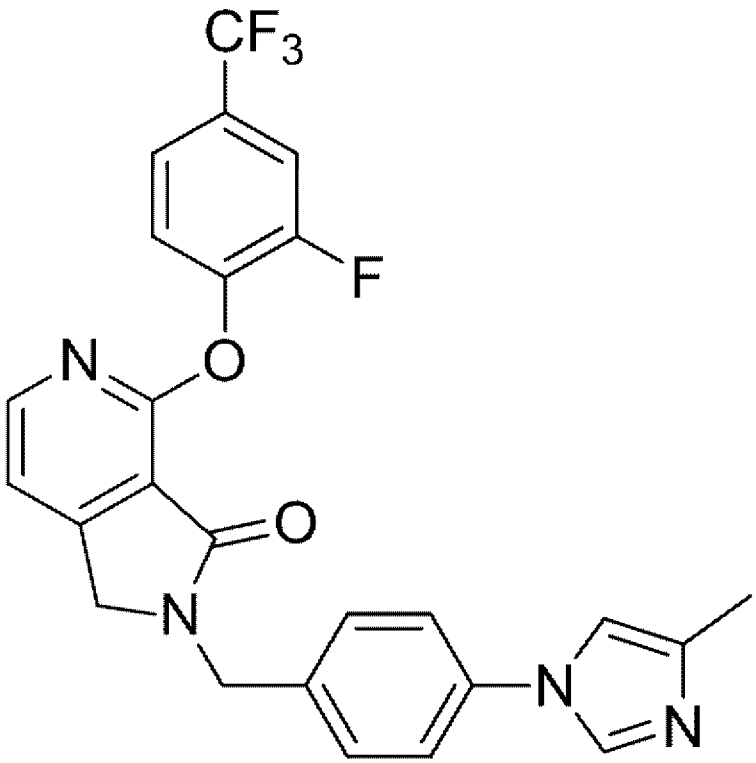
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.20 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.41 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.75-7.81 (3H, m), 7.90 (1H, dd, J = 9.9, 1.6 Hz), 8.19 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[2000] 実施例418

4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[2001]

[化601]



[2002] 参考例282で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.14 g)をメタノール(2 mL)に溶解し、参考例285で得た(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン 二塩酸塩(0.10 g)、酢酸(0.024 g)およびトリエチルアミン(0.10 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて30分間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.85 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(0.060 g)を得た。

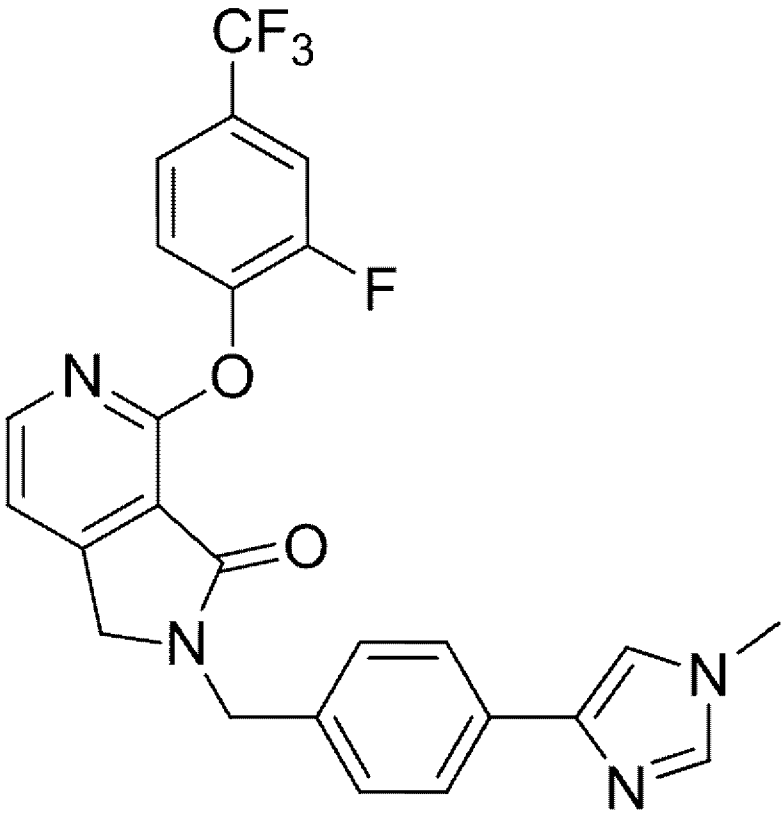
MS: $[M+H]^+$ 483.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.16 (3H, d, J = 0.6 Hz), 4.53 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.39-7.47 (4H, m), 7.56-7.75 (4H, m), 7.92 (1H, dd, J = 10.6, 1.7 Hz), 8.11 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[2003] 実施例419

4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[2004] [化602]



[2005] 参考例282で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.11 g)をメタノール(2 mL)に溶解し、参考例286で得た(4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)メタンアミン 二塩酸塩(0.12 g)、酢酸(0.018 g)およびトリエチルアミン(0.091 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて30分間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.64 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(0.013 g)を得た。

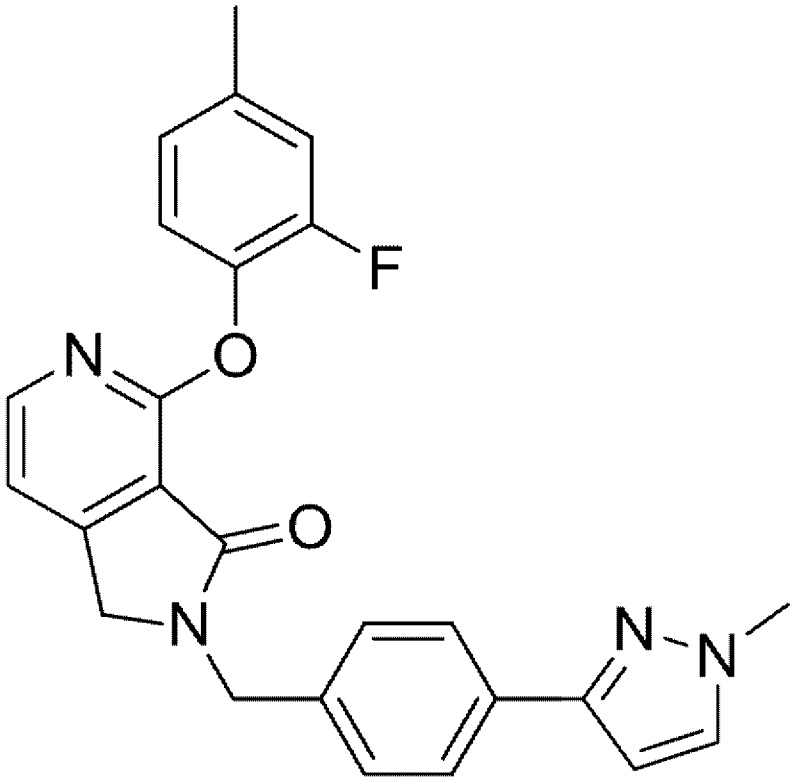
MS: $[M+H]^+$ 483.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ3.68 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.71 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.41 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.57-7.78 (6H, m), 7.88-7.98 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[2006] 実施例420

4-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[2007] [化603]



[2008] 参考例288で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.12 g)をTHF(2 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.075 g)および無水硫酸マグネシウム(0.048 g)を加え、室温にて30分間撹拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸(2 mL)およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.17 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、得られた結晶を酢酸エチル-メタノール

で再結晶した。得られた結晶をろ取、乾燥し、標題化合物(0.065 g)を得た。

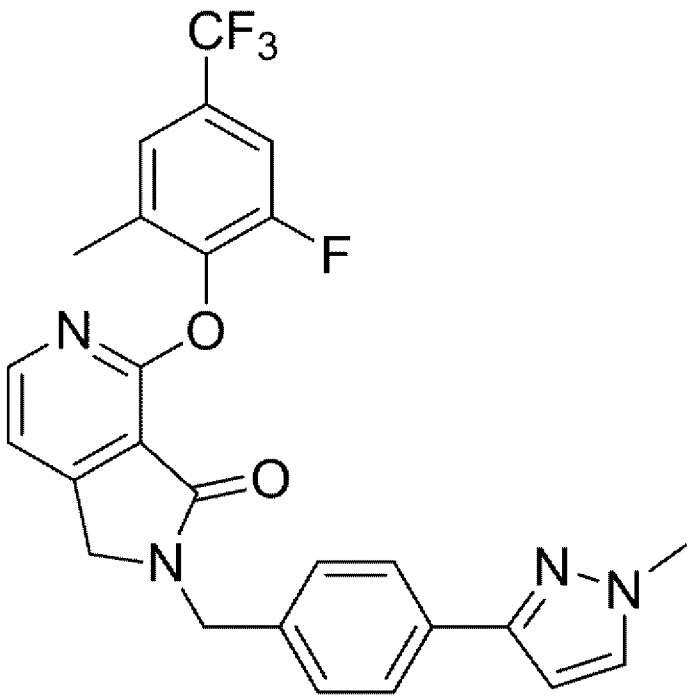
MS: $[M+H]^+$ 429.1

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ2.35 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.48 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.07 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.15-7.28 (2H, m), 7.29-7.38 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.18 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[2009] 実施例421

4-(2-フルオロ-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[2010] [化604]



[2011] 参考例294で得たエチル 2-(2-フルオロ-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.037 g)をTHF(2 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.021 g)および無水硫酸マグネシウム(0.012 g)を加え、室温にて30分間撹拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸(2 mL)およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.042 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナト

リウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、得られた結晶を酢酸エチル-メタノールで再結晶した。得られた結晶をろ取、乾燥し、標題化合物(0.014 g)を得た。

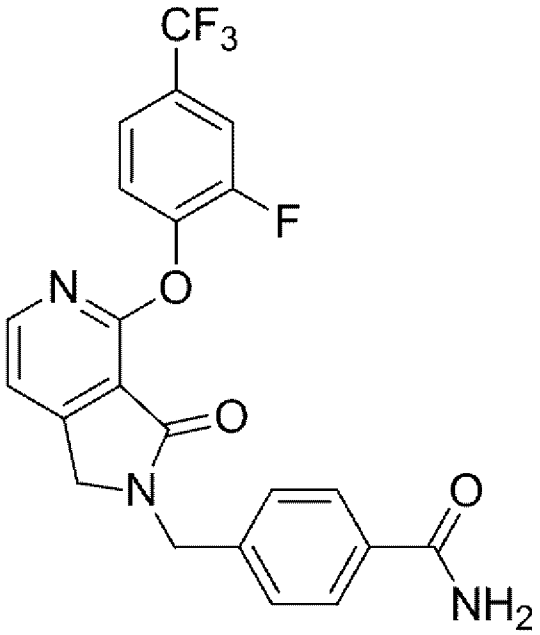
MS: $[M+H]^+$ 497.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.24 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.65 (1H, s), 7.68-7.75 (2H, m), 7.75-7.81 (2H, m), 8.19 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[2012] 実施例422

4-((4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ベンズアミド

[2013] [化605]



[2014] 参考例295で得たメチル 4-((4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3-オキソ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2(3H)-イル)メチル)ベンゾアート(0.34 g)および1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.11 mL)のTHF(5 mL)-メタノール(5 mL)溶液を室温にて1時間撹拌した後に、ナトリウムトリアセトキ

シヒドロボラート(2.09 g)を加え、室温にて5時間撹拌した。溶媒を留去した後に、1規定塩酸で中和し、酢酸エチルで二度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣 (0.28 g) のTHF(2 mL)-メタノール(2 mL)溶液に、塩化アンモニウム(0.14 g)、トリエチルアミン(0.71 g)および4-(4,6-ジメトキシ[1,3,5]トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリド 水和物(0.35 g)を加え、室温で2時間撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル) にて精製した後、得られた結晶を酢酸エチル-メタノールで再結晶し標題化合物 (0.056 g)を得た。

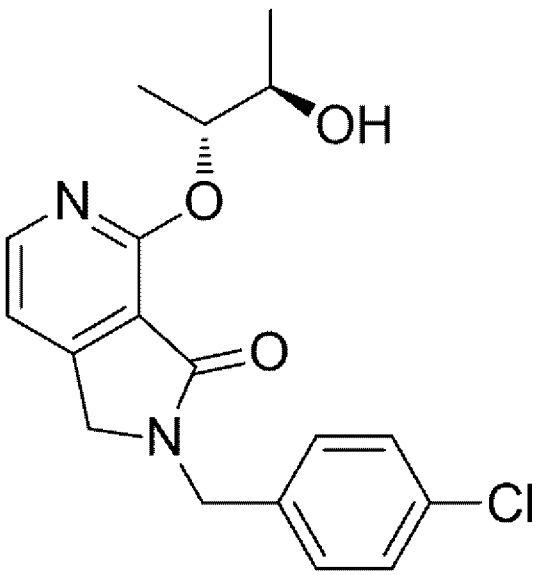
MS: $[M+H]^+$ 446.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.52 (2H, s), 4.78 (2H, s), 7.33 (1H, brs), 7.37-7.44 (3H, m), 7.59-7.73 (2H, m), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.90-7.99 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[2015] 実施例423

2-(4-クロロベンジル)-4-(((2R,3R)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[2016] [化606]



[2017] 参考例297で得たエチル 4-ホルミル-2-(((2R,3R)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)ニコチナート(0.16 g)および(4-クロロフェニル)メタンアミン(0.11 g)のTHF(0.5 mL)溶液を室温にて30分間撹拌した。反応液に酢酸(1.5 mL)およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.25 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.046 g)を得た。

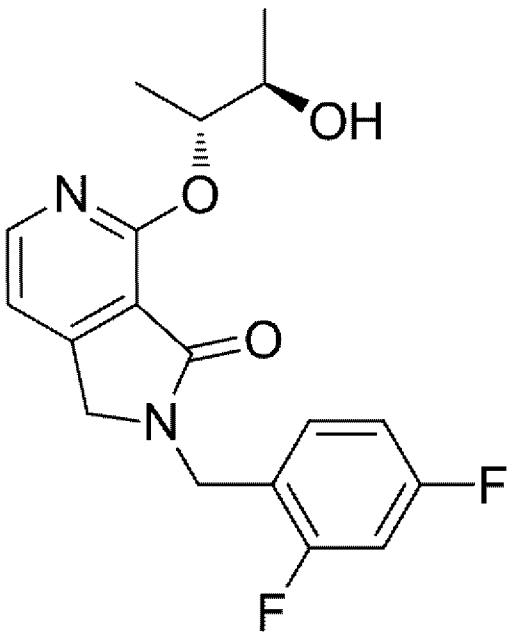
MS: $[M+H]^+$ 345.0

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.23 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.85 (1H, quin, J = 6.0 Hz), 4.36 (2H, s), 4.55-4.84 (3H, m), 5.20-5.32 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.26-7.34 (2H, m), 7.36-7.45 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[2018] 実施例424

2-(2,4-ジフルオロベンジル)-4-(((2R,3R)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[2019] [化607]



[2020] 参考例297で得たエチル 4-ホルミル-2-(((2R,3R)-3-ヒドロキシブタン-2-

イル)オキシ)ニコチナート(0.16 g)および(2,4-ジフルオロフェニル)メタンアミン(0.12 g)のTHF(0.5 mL)溶液を室温にて30分間撹拌した。反応液に酢酸(1.5 mL)およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.25 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.087 g)を得た。

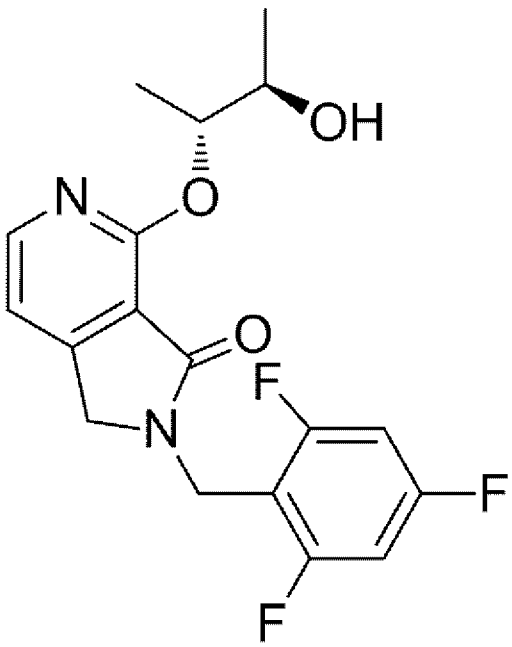
MS: $[M+H]^+$ 349.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.22 (3H, d, J = 6.2 Hz), 3.77-3.89 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.71 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.20-5.31 (1H, m), 7.02-7.12 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.21-7.31 (1H, m), 7.39 (1H, td, J = 8.6, 6.7 Hz), 8.26 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[2021] 実施例425

4-(((2R,3R)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-2-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[2022] [化608]



[2023] 参考例297で得たエチル 4-ホルミル-2-(((2R,3R)-3-ヒドロキシブタン-2-

イル)オキシ)ニコチナート(0.16 g)、(2,4,6-トリフルオロフェニル)メタンアミン(0.13 g)および硫酸マグネシウム(0.072 g)のTHF(0.5 mL)溶液を室温にて30分間撹拌した。反応液に酢酸(1.5 mL)およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.25 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.10 g)を得た。

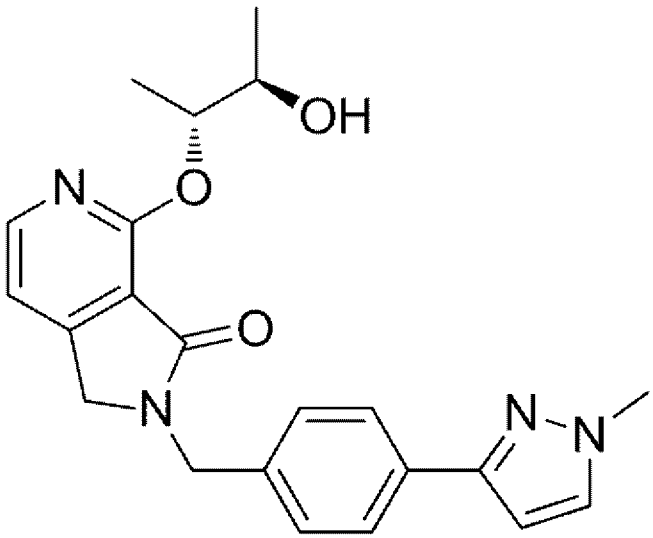
MS: $[M+H]^+$ 367.0

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.21 (3H, d, J = 6.2 Hz), 3.78-3.89 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.61-4.75 (3H, m), 5.18-5.30 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.18-7.28 (2H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[2024] 実施例426

4-(((2R,3R)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[2025] [化609]



[2026] 参考例297で得たエチル 4-ホルミル-2-(((2R,3R)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)ニコチナート(0.16 g)、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)

フェニル)メタンアミン(0.124 g)および硫酸マグネシウム(0.072 g)のTHF(0.5 mL)溶液を室温にて30分間撹拌した。反応液に酢酸(1.5 mL)およびナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.19 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.049 g)を得た。

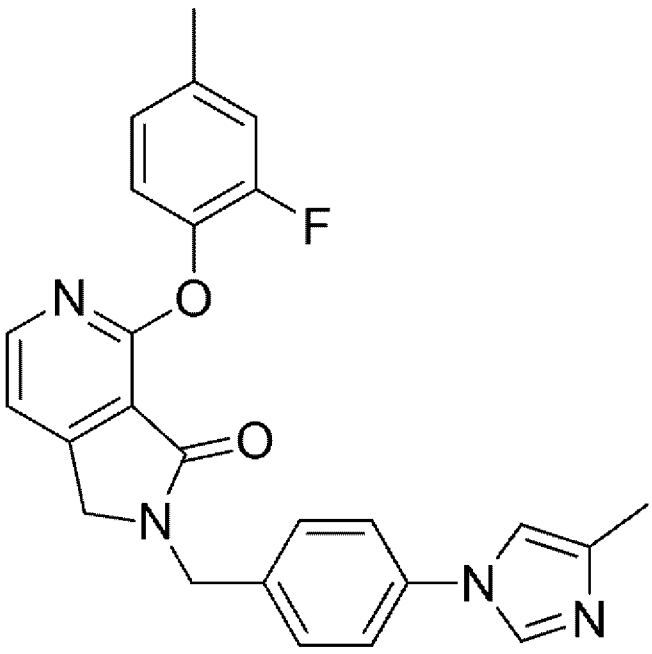
MS: $[M+H]^+$ 393.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.24 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.80-3.91 (4H, m), 4.36 (2H, s), 4.65 (2H, d, J = 2.6 Hz), 4.72 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.26 (1H, quin, J = 6.0 Hz), 6.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.69-7.79 (3H, m), 8.26 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[2027] 実施例427

4-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-2-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[2028] [化610]



[2029] 参考例288で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-4-ホルミル

ニコチナート(0.15 g)をメタノール(5 mL)に溶解し、参考例285で得た(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン 二塩酸塩(0.13 g)、酢酸(0.029 g)およびトリエチルアミン(0.13 g)を加え、室温にて30分間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(1.06 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(0.087 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 429.1

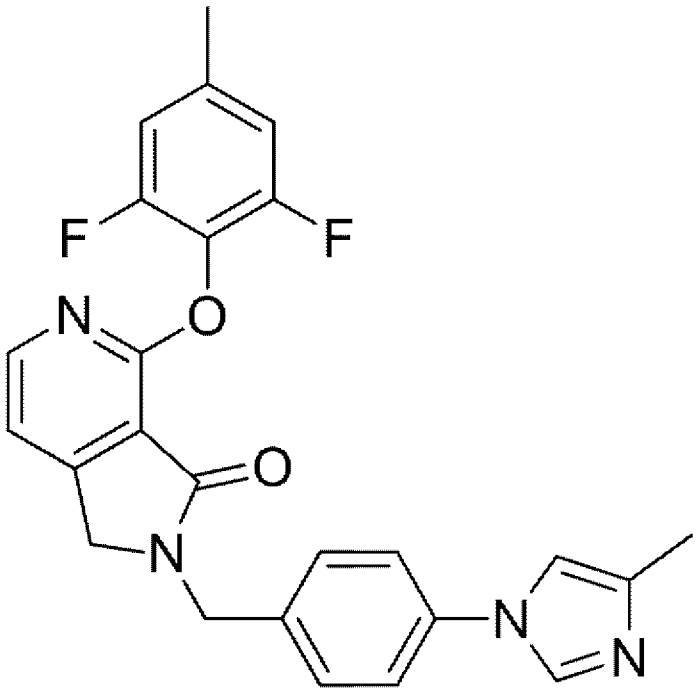
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.16 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.14-7.26 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.38-7.47 (3H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 8.10 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.19 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[2030] 実施例428

4-(2,6-ジフルオロ-4-メチルフェノキシ)-2-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[2031]

[化611]



[2032] 参考例299で得たエチル 2-(2,6-ジフルオロ-4-メチルフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.090 g)をメタノール(3 mL)に溶解し、参考例285で得た(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン 二塩酸塩(0.080 g)、酢酸(0.017 g)およびトリエチルアミン(0.071 g)を加え、室温にて30分間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.59 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(0.052 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 447.0

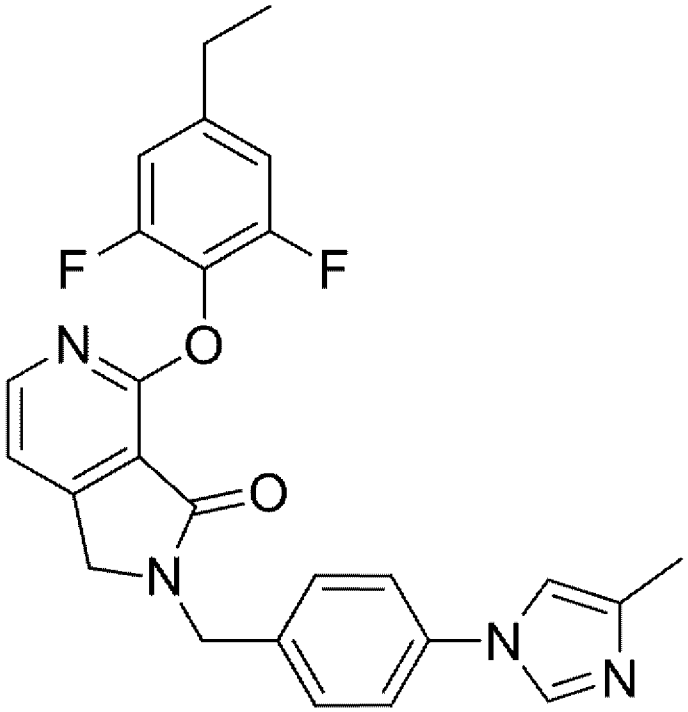
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ2.16 (3H, d, J = 0.8 Hz), 2.37 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.75 (2H, s), 7.08-7.17 (2H, m), 7.37-7.49 (4H, m), 7.55-7.63 (2H, m), 8.10 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[2033] 実施例429

4-(4-エチル-2,6-ジフルオロフェノキシ)-2-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-

1-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[2034] [化612]



[2035] 参考例301で得たエチル 2-(4-エチル-2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.15 g)をメタノール(3 mL)に溶解し、参考例285で得た(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン 二塩酸塩(0.13 g)、酢酸(0.027 g)およびトリエチルアミン(0.12 g)を加え、室温にて30分間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.97 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(0.063 g)を得た。

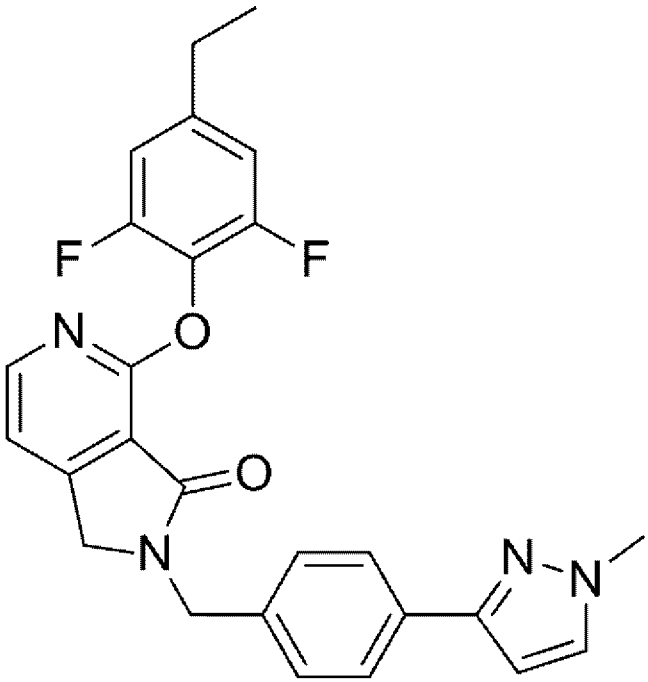
MS: $[M+H]^+$ 461.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.16 (3H, d, J = 0.6 Hz), 2.67 (2H, q, J = 7.7 Hz), 4.52 (2H, s), 4.75 (2H, s), 7.10-7.22 (2H, m), 7.37-7.49 (4H, m), 7.55-7.63 (2H, m), 8.10 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.22 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[2036] 実施例430

4-(4-エチル-2,6-ジフルオロフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[2037] [化613]



[2038] 参考例301で得たエチル 2-(4-エチル-2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.14 g)をメタノール(3 mL)に溶解し、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)メタンアミン(0.086 g)および酢酸(0.025 g)を加え、室温にて30分間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.89 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチルで再結晶し標題化合物(0.062 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 461.1

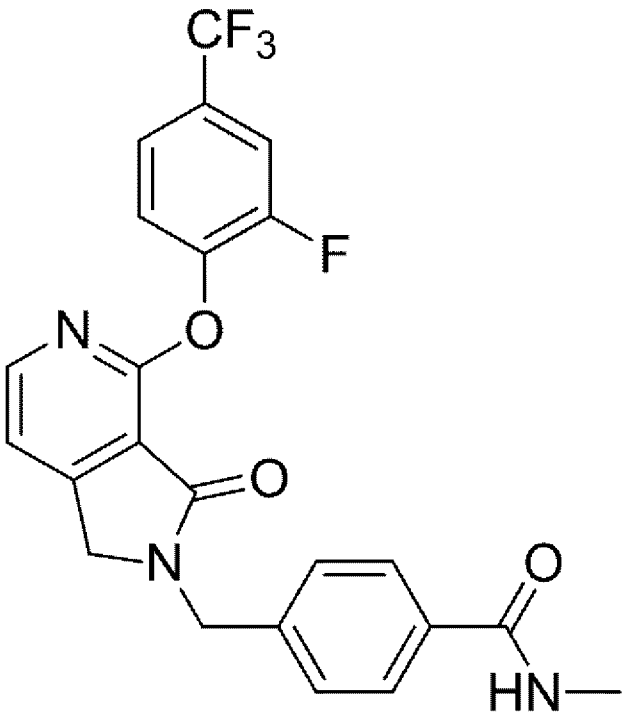
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.67 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.87 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.12-7.22 (2H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 5.1 H

z), 7.72 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.74-7.81 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[2039] 実施例431

4-((4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド

[2040] [化614]



[2041] 参考例282で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.18 g)をメタノール(5 mL)に溶解し、4-(アミノメチル)-N-メチルベンズアミド 塩酸塩(0.10 g)、酢酸(0.0060 g)およびトリエチルアミン(0.056 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.53 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、ヘキサン-酢酸エチルで再結晶し標題化合物(0.031 g)を得た。

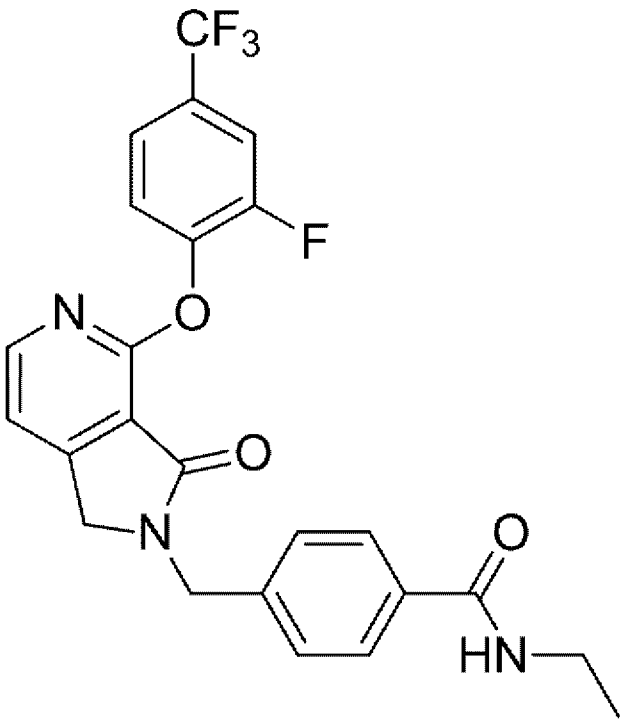
MS: $[M+H]^+$ 460.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ2.78 (3H, d, J = 4.5 Hz), 4.52 (2H, s), 4.77 (2H, s), 7.35-7.45 (3H, m), 7.59-7.73 (2H, m), 7.83 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 10.6, 1.5 Hz), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.40 (1H, q, J = 4.5 Hz).

[2042] 実施例432

N-エチル-4-((4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ベンズアミド

[2043] [化615]



[2044] 参考例282で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.18 g)をメタノール(5 mL)に溶解し、4-(アミノメチル)-N-エチルベンズアミド 塩酸塩(0.11 g)、酢酸(0.0060 g)およびトリエチルアミン(0.056 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.53 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、ヘキサン-酢酸エチルで再結晶し標題化合物

(0.029 g)を得た。

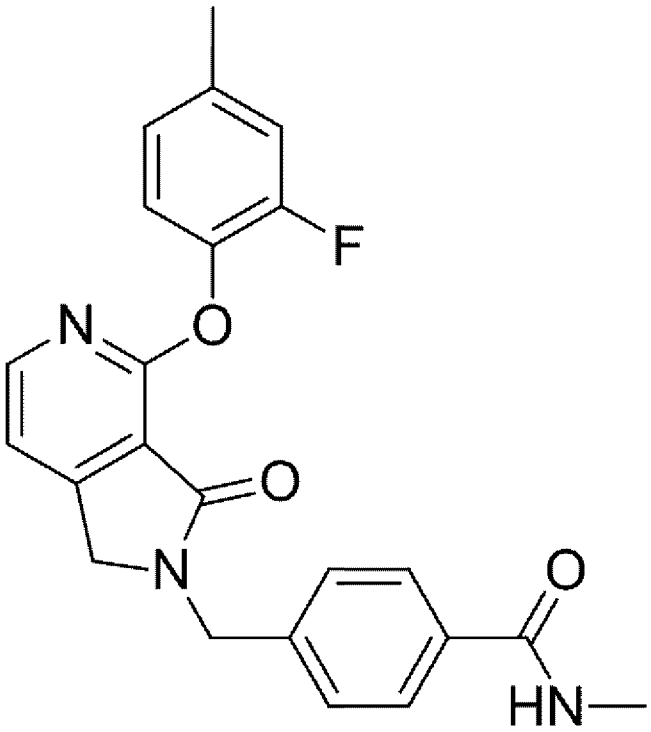
MS: $[M+H]^+$ 474.2

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.23-3.30 (2H, m), 4.51 (2H, s), 4.77 (2H, s), 7.34-7.45 (3H, m), 7.59-7.74 (2H, m), 7.84 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 10.9, 1.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.44 (1H, t, J = 5.4 Hz).

[2045] 実施例433

4-((4-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド

[2046] [化616]



[2047] 参考例288で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.15 g)をメタノール(5 mL)に溶解し、4-(アミノメチル)-N-メチルベンズアミド 塩酸塩(0.10 g)、酢酸(0.0060 g)およびトリエチルアミン(0.056 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.53 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈し

た。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、酢酸エチルで再結晶し標題化合物(0.037 g)を得た。

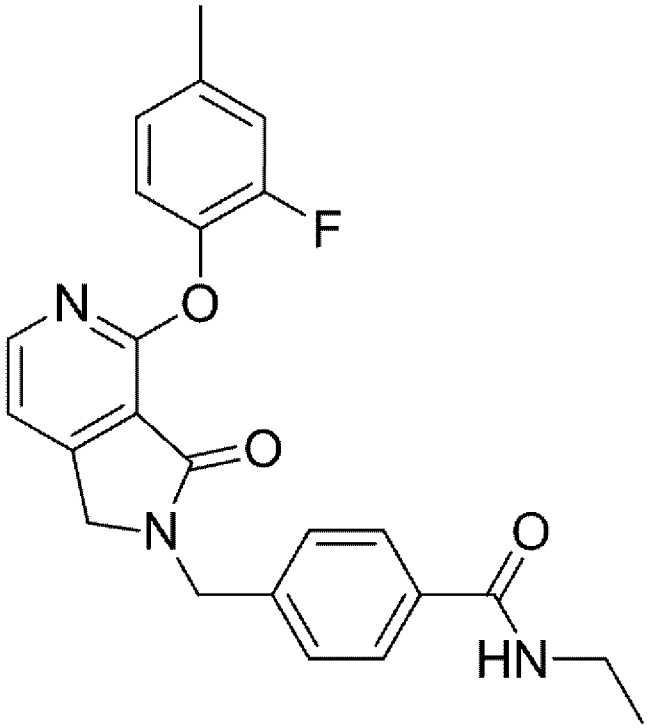
MS: $[M+H]^+$ 406.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.35 (3H, s), 2.78 (3H, d, J = 4.5 Hz), 4.48 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.9 Hz), 7.15-7.27 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.19 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.41 (1H, q, J = 4.0 Hz).

[2048] 実施例434

N-エチル-4-((4-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ベンズアミド

[2049] [化617]



[2050] 参考例288で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.15 g)をメタノール(5 mL)に溶解し、4-(アミノメチル)-N-エチルベンズアミド 塩酸塩(0.11 g)、酢酸(0.0060 g)およびトリエチルアミン

(0.056 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.53 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後ヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、標題化合物(0.036 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 420.1

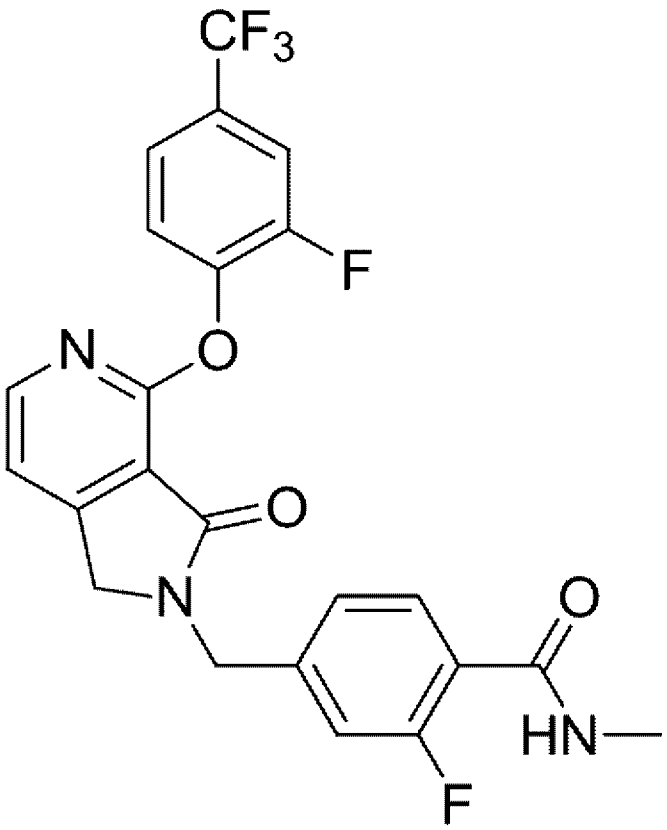
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.35 (3H, s), 3.22-3.30 (2H, m), 4.48 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.16-7.27 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.19 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.44 (1H, t, J = 5.7 Hz).

[2051] 実施例435

2-フルオロ-4-((4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド

[2052]

[化618]



[2053] 参考例282で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.14 g)をメタノール(5 mL)に溶解し、参考例303で得た4-(アミノメチル)-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド 塩酸塩(0.096 g)、酢酸(0.024 g)およびトリエチルアミン(0.061 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.42 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後ヘキサン-酢酸エチルで再結晶し標題化合物(0.052 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 478.0

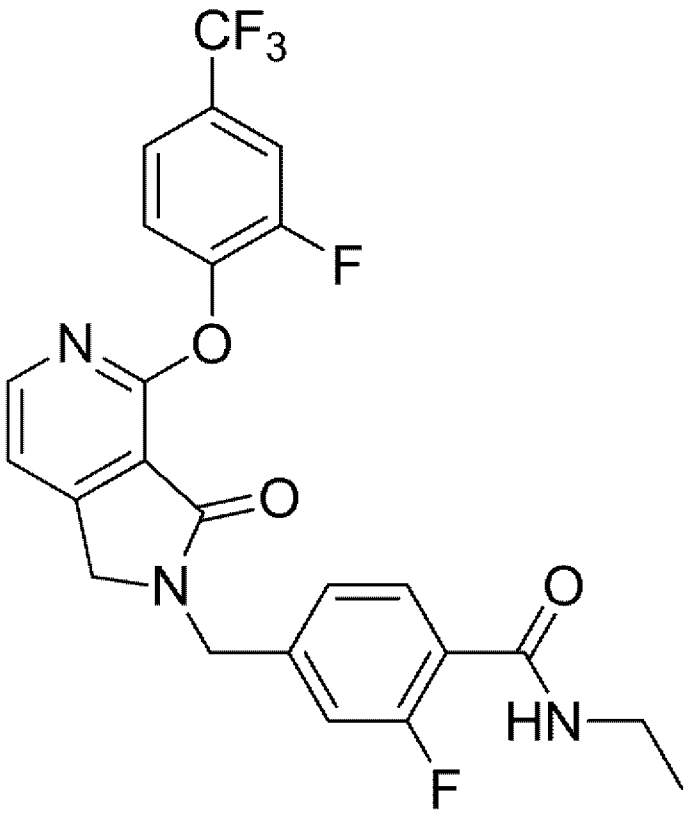
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.77 (3H, d, J = 4.5 Hz), 4.55 (2H, s), 4.77 (2H, s), 7.16-7.30 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.57-7.74 (3H, m), 7.92 (1H, dd, J = 10.6, 1.7 Hz), 8.12-8.22 (1H, m), 8.24 (1H,

d, J = 5.1 Hz).

[2054] 実施例436

N-エチル-2-フルオロ-4-((4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ベンズアミド

[2055] [化619]



[2056] 参考例282で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.14 g)をメタノール(5 mL)に溶解し、参考例305で得た4-(アミノメチル)-N-エチル-2-フルオロベンズアミド 塩酸塩(0.10 g)、酢酸(0.024 g)およびトリエチルアミン(0.061 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.42 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、ヘキサン-酢酸

エチルで再結晶し標題化合物(0.058 g)を得た。

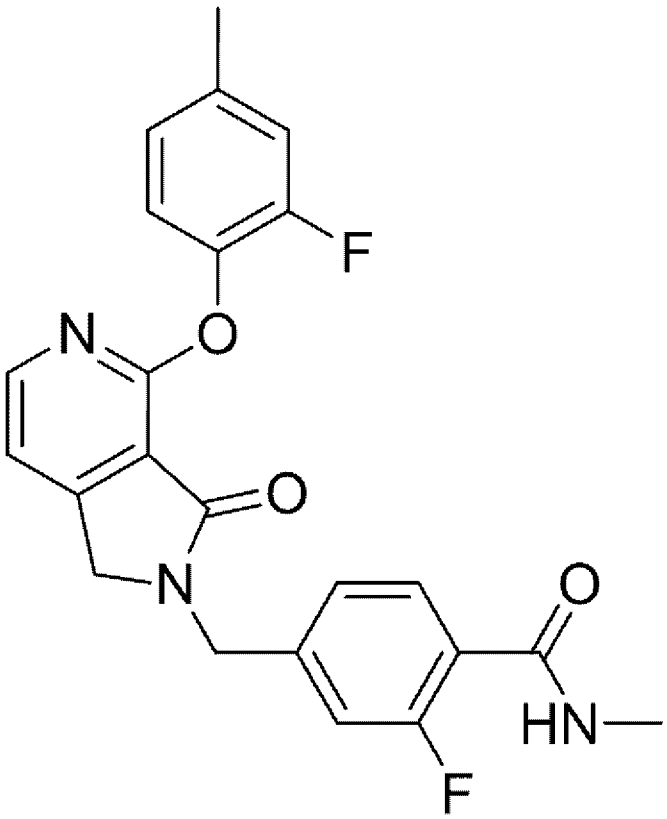
MS: [M+H]+ 492.2

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ1.10 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.20-3.29 (2H, m), 4.55 (2H, s), 4.77 (2H, s), 7.17-7.28 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.54-7.74 (3H, m), 7.92 (1H, dd, J = 10.6, 1.9 Hz), 8.16-8.31 (2H, m).

[2057] 実施例437

2-フルオロ-4-((4-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド

[2058] [化620]



[2059] 参考例288で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.12 g)をメタノール(5 mL)に溶解し、参考例303で得た4-(アミノメチル)-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド 塩酸塩(0.096 g)、酢酸(0.024 g)およびトリエチルアミン(0.061 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(0.42 g)を加え、室温にて

一晩撹拌した。溶媒を留去した後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチルで再結晶し標題化合物(0.059 g)を得た。

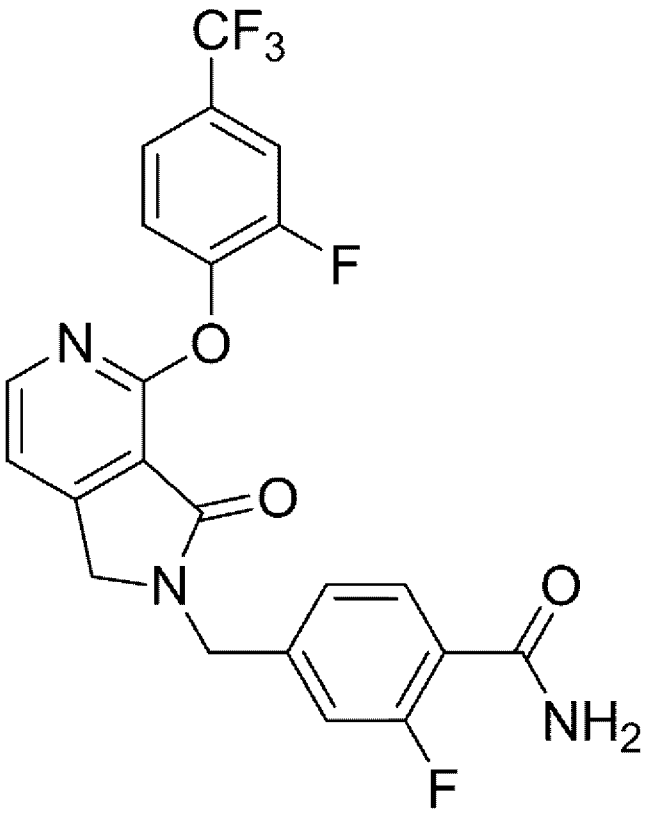
MS: $[M+H]^+$ 424.1

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.35 (3H, s), 2.77 (3H, d, J = 4.5 Hz), 4.52 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.15-7.27 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.9 Hz), 8.13-8.23 (2H, m).

[2060] 実施例438

2-フルオロ-4-((4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ベンズアミド

[2061] [化621]



[2062] 参考例282で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキ

シ)-4-ホルミルニコチナート(0.18 g)をメタノール(5 mL)に溶解し、参考例307で得た4-(アミノメチル)-2-フルオロベンズアミド 塩酸塩(0.15 g)、酢酸(0.030 g)およびトリエチルアミン(0.076 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(1.06 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、ヘキサン-酢酸エチルで再結晶し標題化合物(0.065 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 464.1

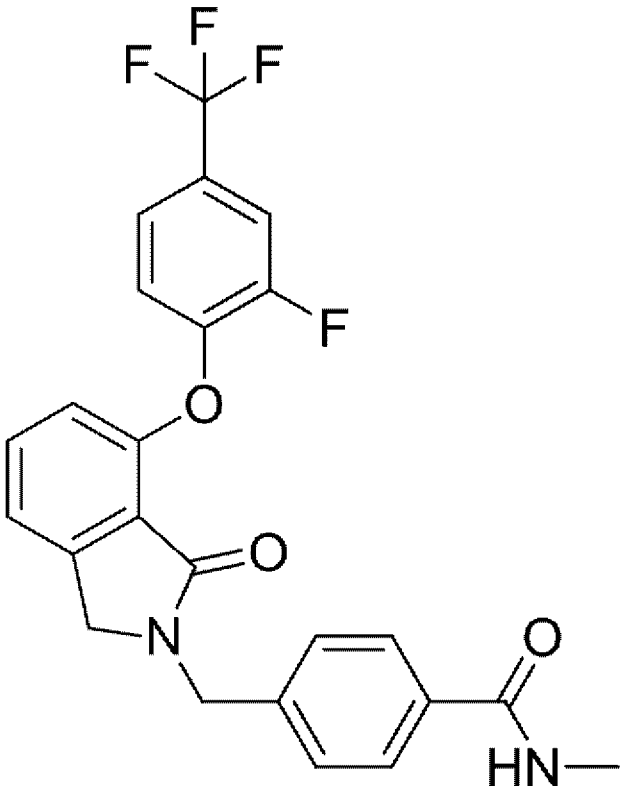
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.55 (2H, s), 4.77 (2H, s), 7.17-7.28 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.56-7.74 (5H, m), 7.92 (1H, dd, J = 10.6, 1.7 Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[2063] 実施例439

4-((7-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド

[2064]

[化622]



[2065] 参考例328で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンゾアート(0.44 g)のエタノール(3.5 mL)溶液に4-(アミノメチル)-N-メチルベンズアミド 塩酸塩(0.12 g)および炭酸カリウム(0.19 g)を加え、60℃にて2時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた固体をエタノールで再結晶し標題化合物(0.22 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 459.1

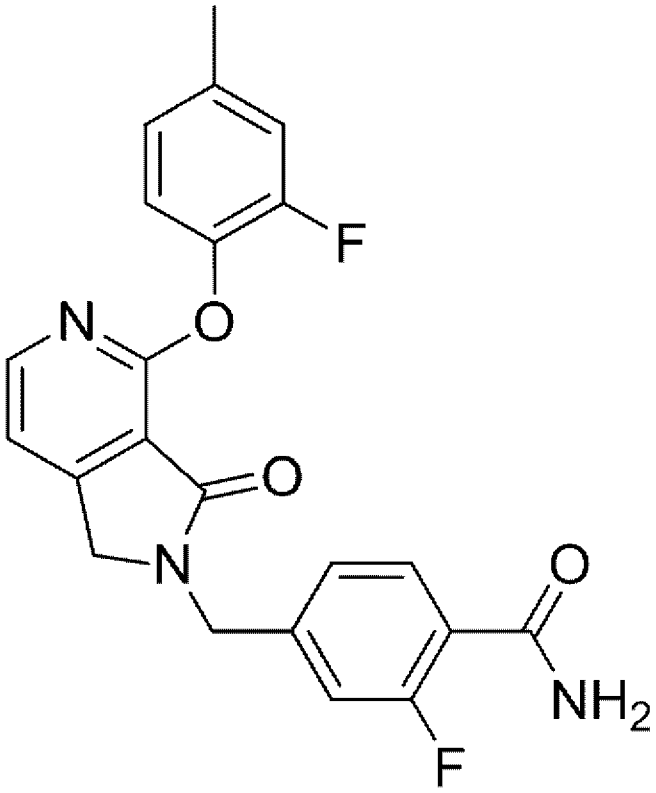
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.77 (3H, d, J = 4.5 Hz), 4.43 (2H, s), 4.68 (2H, s), 7.04 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.61-7.70 (1H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 11.1, 2.1 Hz), 8.39 (1H, q, J = 3.9 Hz).

[2066] 実施例440

2-フルオロ-4-((4-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒド

ロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ベンズアミド

[2067] [化623]



[2068] 参考例288で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.15 g)をメタノール(5 mL)に溶解し、参考例307で得た4-(アミノメチル)-2-フルオロベンズアミド 塩酸塩(0.15 g)、酢酸(0.030 g)およびトリエチルアミン(0.076 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(1.06 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、ヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、標題化合物(0.065 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 410.1

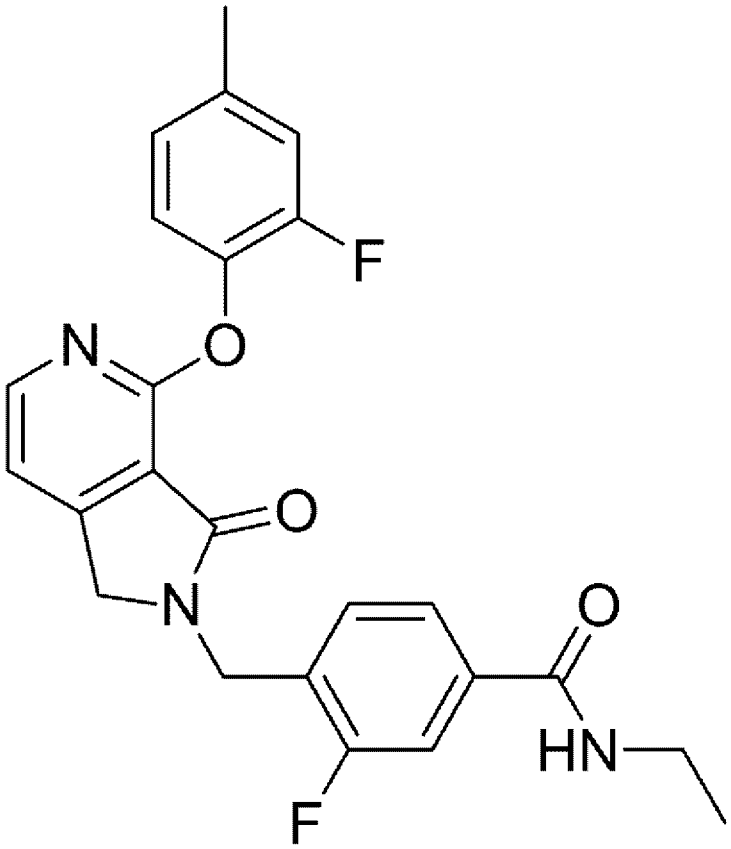
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.35 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.15-7.26 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 5.1 Hz)

, 7.53-7.72 (3H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[2069] 実施例441

N-エチル-3-フルオロ-4-((4-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ベンズアミド

[2070] [化624]



[2071] 参考例288で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.15 g)をメタノール(5 mL)に溶解し、参考例309で得た4-(アミノメチル)-N-エチル-3-フルオロベンズアミド 塩酸塩(0.13 g)、酢酸(0.030 g)およびトリエチルアミン(0.076 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(1.06 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチル-エタノールで再

結晶し、標題化合物(0.057 g)を得た。

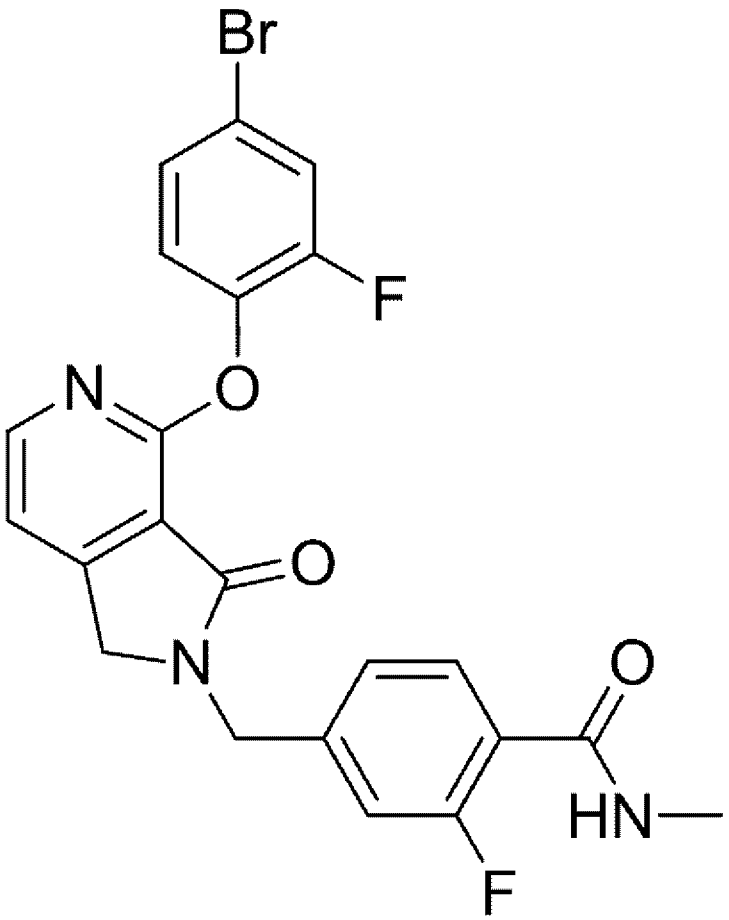
MS: $[M+H]^+$ 438.1

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.35 (3H, s), 3.22-3.30 (2H, m), 4.52 (2H, s), 4.81 (2H, s), 7.02-7.10 (1H, m), 7.16-7.25 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.45 (1H, s), 7.64-7.68 (1H, m), 7.70 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.45-8.60 (1H, m).

[2072] 実施例442

4-((4-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド

[2073] [化625]



[2074] 参考例311で得たエチル 2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.37 g)をメタノール(5 mL)に溶解し、参考例303で得た4-(アミノメチル)-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド 塩酸塩(0.24 g)、酢酸(0.06

0 g)およびトリエチルアミン(0.15 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシヒドロボラート(1.06 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(0.19 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 488.0

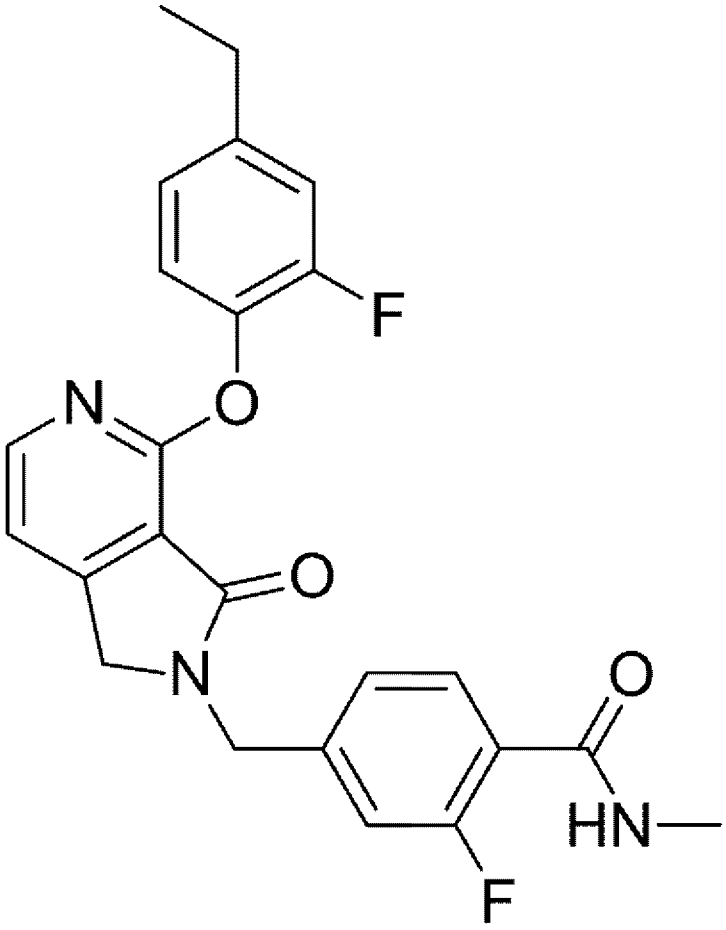
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.77 (3H, d, J = 4.5 Hz), 4.53 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.17-7.28 (2H, m), 7.33-7.42 (2H, m), 7.46-7.53 (1H, m), 7.62 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 10.2, 2.3 Hz), 8.10-8.26 (2H, m).

[2075] 実施例443

2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン

[2076]

[化626]



[2077] 実施例442で得た4-((4-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド(0.070 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(0.033 g)および1 Mジエチル亜鉛ヘキサン溶液(0.41 mL)のDMF(1 mL)溶液をアルゴン雰囲気下、80℃にて2時間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製後、酢酸エチル-エタノールで再結晶し標題化合物(0.061 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 438.1

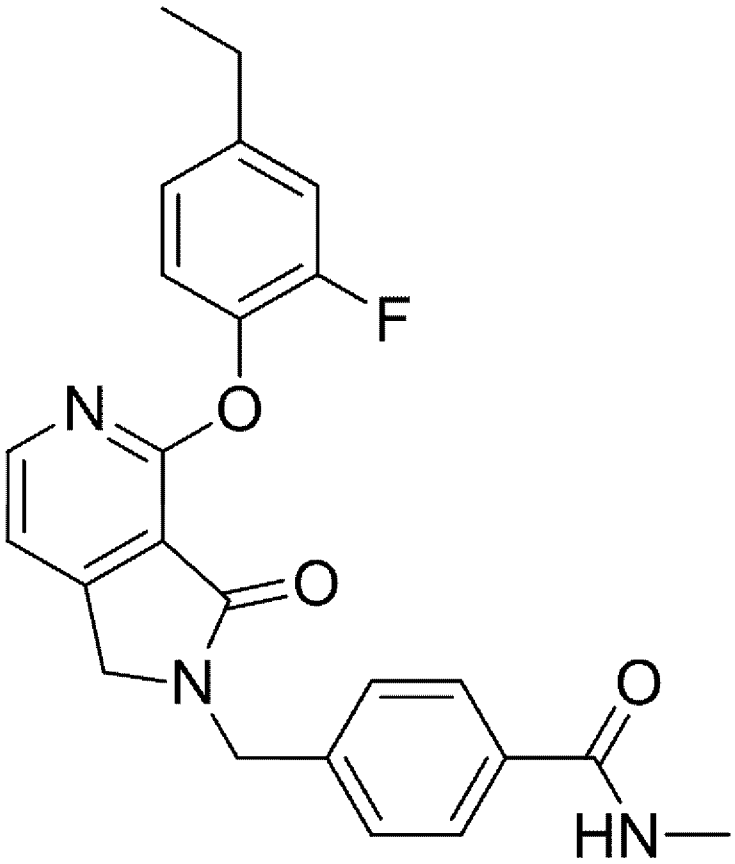
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.66 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.77 (3H, d, J = 4.7 Hz), 4.52 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.10

(1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.17-7.28 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.9 Hz), 8.10-8.26 (2H, m).

[2078] 実施例444

4-((4-(4-エチル-2-フルオロフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド

[2079] [化627]



[2080] 参考例313で得たエチル 2-(4-エチル-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.13 g)をメタノール(3 mL)に溶解し、4-(アミノメチル)-N-メチルベンズアミド 塩酸塩(0.096 g)、酢酸(0.024 g)およびトリエチルアミン(0.061 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムテトラヒドロボラート(0.15 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を留去した後、残渣を水および酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-エタノールで再結晶し、標題化合物(0.058 g)を得た。

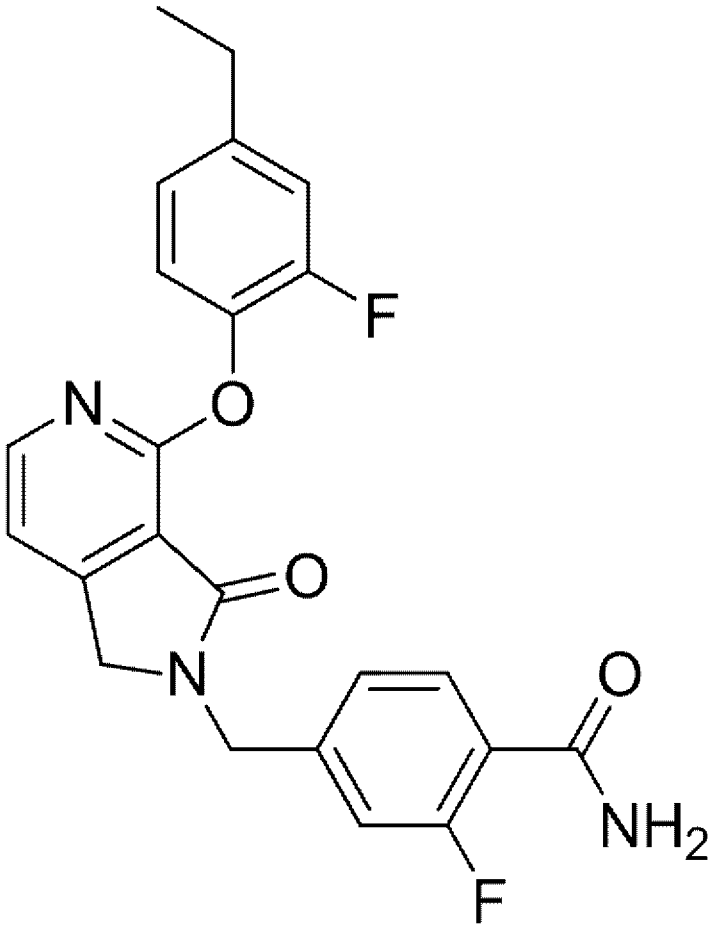
MS: [M+H]+ 420.1

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.66 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.78 (3H, d, J = 4.7 Hz), 4.49 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.19-7.29 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.20 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.35-8.45 (1H, m).

[2081] 実施例445

4-((4-(4-エチル-2-フルオロフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)-2-フルオロベンズアミド

[2082] [化628]



[2083] 参考例313で得たエチル 2-(4-エチル-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.13 g)をメタノール(4 mL)に溶解し、参考例307で得た4-(アミノメチル)-2-フルオロベンズアミド 塩酸塩(0.090 g)、酢酸(0.024 g)およ

びトリエチルアミン(0.061 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムテトラヒドロボラート(0.076 g)を加え、室温にて3日間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチル-エタノールで再結晶し、標題化合物(0.054 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 424.0

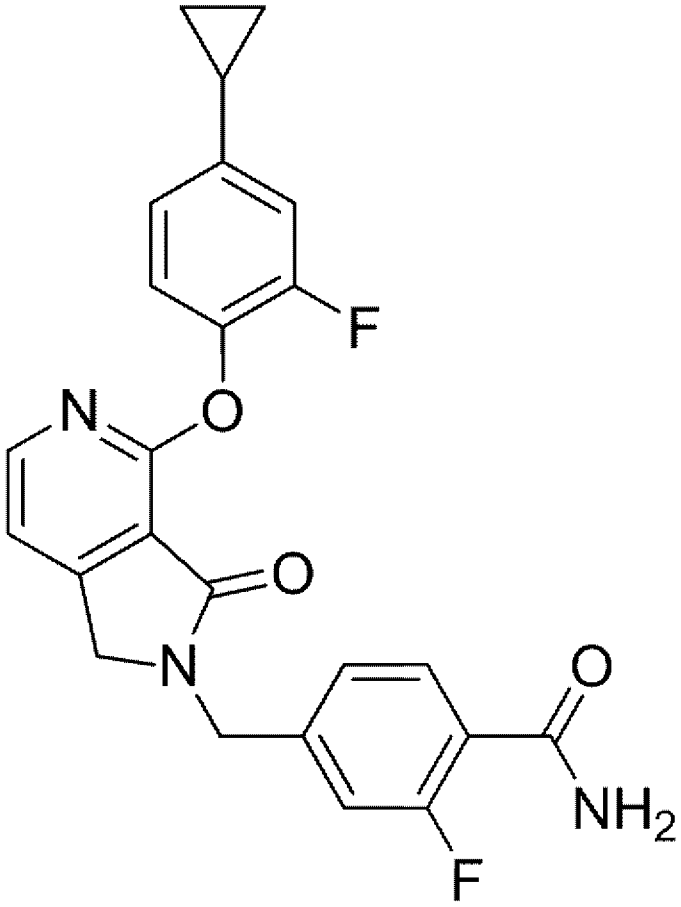
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.66 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.52 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.05-7.15 (1H, m), 7.17-7.29 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.65 (3H, q, J = 8.1 Hz), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[2084] 実施例446

4-((4-(4-シクロプロピル-2-フルオロフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)-2-フルオロベンズアミド

[2085]

[化629]



[2086] 参考例317で得たエチル 2-(4-シクロプロピル-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.13 g)をメタノール(3 mL)に溶解し、参考例307で得た4-(アミノメチル)-2-フルオロベンズアミド 塩酸塩(0.090 g)、酢酸(0.024 g)およびトリエチルアミン(0.061 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムテトラヒドロボラート(0.076 g)を加え、室温にて3日間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-エタノールで再結晶し、標題化合物(0.068 g)を得た。

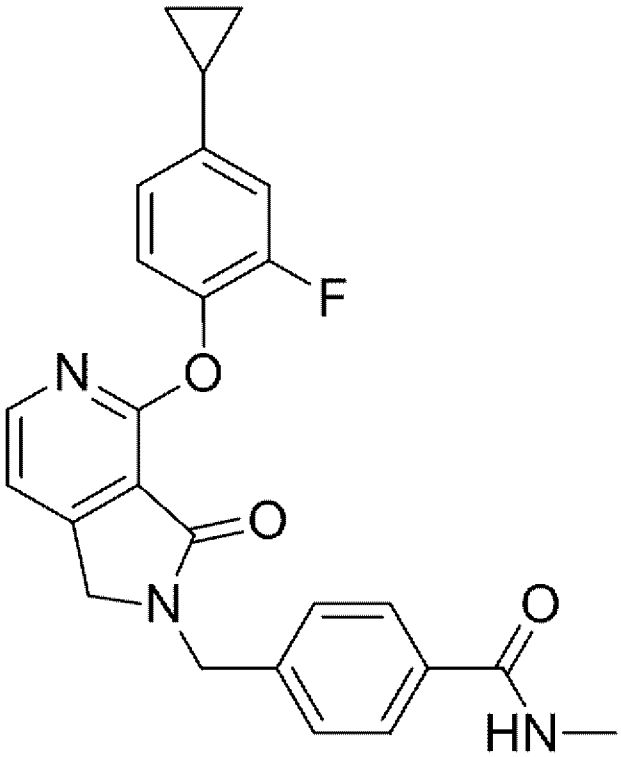
MS: $[M+H]^+$ 436.0

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.68-0.77 (2H, m), 0.93-1.04 (2H, m), 1.93-2.04 (1H, m), 4.52 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.00 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 12.1, 2.1 Hz), 7.16-7.26 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.65 (3H, q, J = 7.9 Hz), 8.19 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[2087] 実施例447

4-((4-(4-シクロプロピル-2-フルオロフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド

[2088] [化630]



[2089] 参考例317で得たエチル 2-(4-シクロプロピル-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.13 g)をメタノール(3 mL)に溶解し、4-(アミノメチル)-N-メチルベンズアミド 塩酸塩(0.088 g)、酢酸(0.024 g)およびトリエチルアミン(0.061 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムテトラヒドロボラート(0.076 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-エタノールで再結晶し、標題化合物(0.071 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 432.0

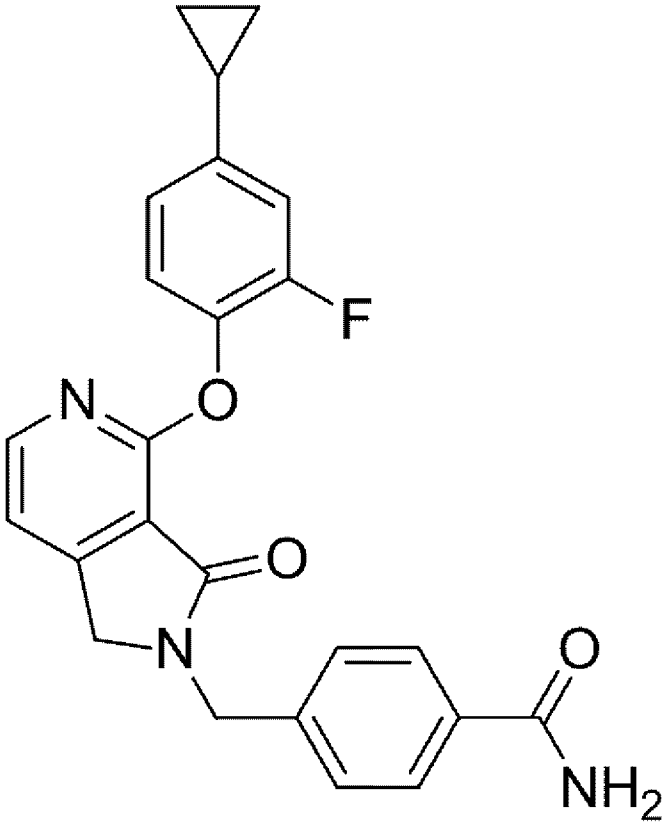
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.68-0.78 (2H, m), 0.93-1.03 (2H, m), 1.92-2.03 (1H, m), 2.77 (3H, d, J = 4.5 Hz), 4.48 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.00 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 12.1, 2.1 Hz), 7.21

(1H, t, J = 8.3 Hz), 7.34 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.19 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.40 (1H, q, J = 4.7 Hz).

[2090] 実施例448

4-((4-(4-シクロプロピル-2-フルオロフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ベンズアミド

[2091] [化631]



[2092] 参考例317で得たエチル 2-(4-シクロプロピル-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.13 g)をメタノール(3 mL)に溶解し、4-(アミノメチル)ベンズアミド 塩酸塩(0.082 g)、酢酸(0.024 g)およびトリエチルアミン(0.061 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムテトラヒドロボラート(0.076 g)を加え、室温にて3日間撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチル-エタノールで再結晶し標題化合物(

0.075 g)を得た。

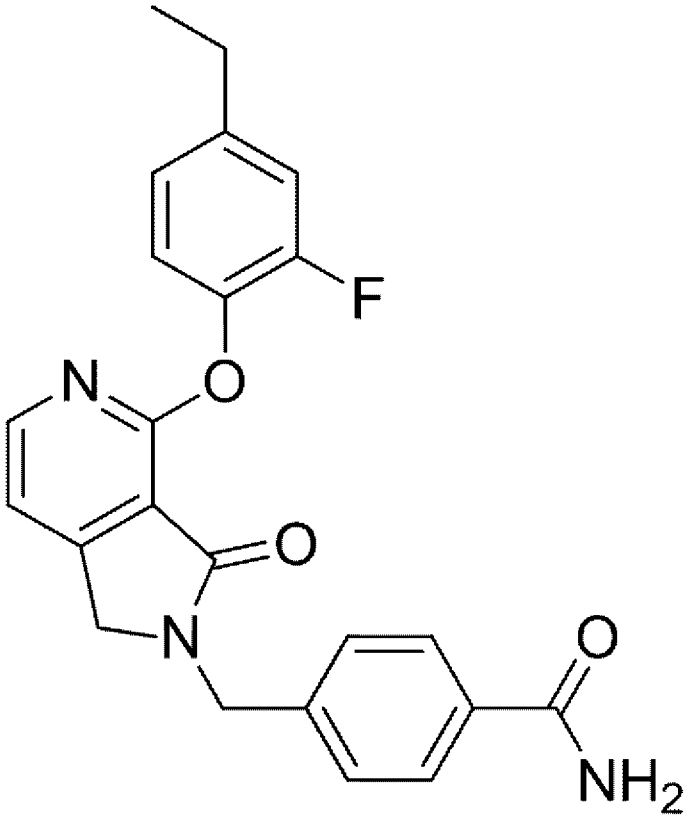
MS: $[M+H]^+$ 418.2

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.66-0.81 (2H, m), 0.92-1.05 (2H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 4.48 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.00 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 12.1, 2.1 Hz), 7.16-7.25 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 5.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.94 (1H, brs), 8.19 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[2093] 実施例449

4-((4-(4-エチル-2-フルオロフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ベンズアミド

[2094] [化632]



[2095] 参考例313で得たエチル 2-(4-エチル-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.13 g)をメタノール(3 mL)に溶解し、4-(アミノメチル)ベンズアミド 塩酸塩(0.082 g)、酢酸(0.024 g)およびトリエチルアミン(0.061 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムテトラヒドロボラー

ト(0.076 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチル-エタノールで再結晶し、標題化合物(0.068 g)を得た。

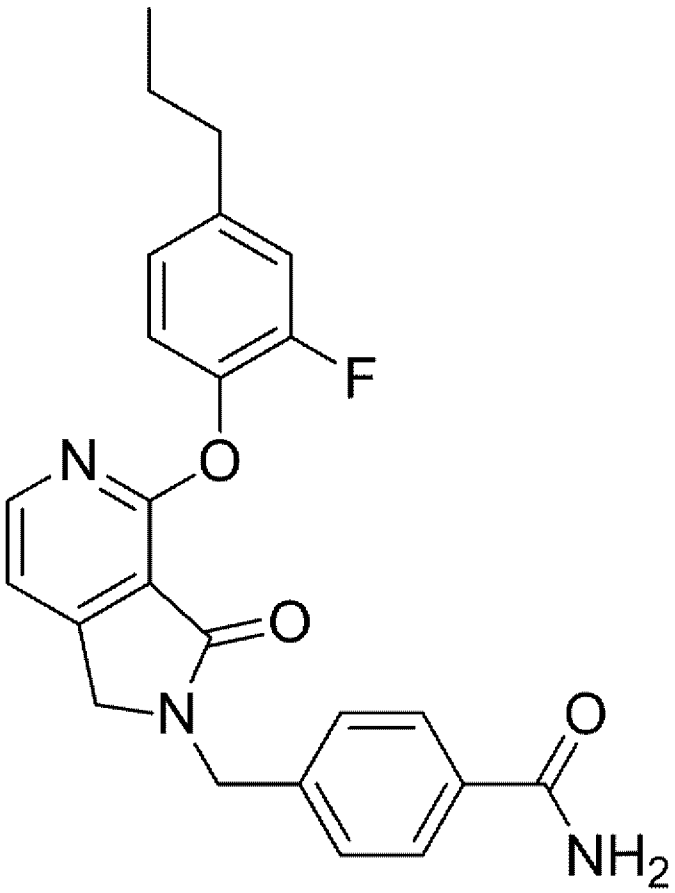
MS: $[M+H]^+$ 406.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.66 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.49 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.19-7.29 (2H, m), 7.34 (2H, d, J = 5.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.95 (1H, brs), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[2096] 実施例450

4-((4-(2-フルオロ-4-プロピルフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ベンズアミド

[2097] [化633]



[2098] 参考例319で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-プロピルフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.13 g)をメタノール(3 mL)に溶解し、4-(アミノメチル)ベンズアミド 塩酸塩(0.082 g)、酢酸(0.024 g)およびトリエチルアミン(0.061 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムテトラヒドロボラート(0.15 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチル-エタノールで再結晶し、標題化合物(0.079 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 420.2

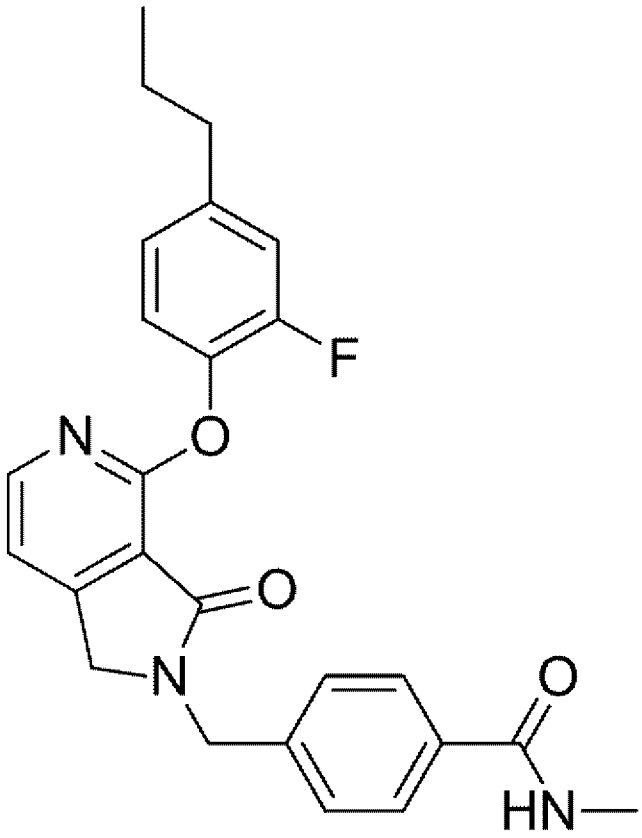
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.63 (2H, sxt, J = 7.4 Hz), 2.56-2.65 (2H, m), 4.48 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.02-7.14 (1H, m), 7.16-7.28 (2H, m), 7.34 (2H, d, J = 5.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.94 (1H, brs), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[2099] 実施例451

4-((4-(2-フルオロ-4-プロピルフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド

[2100]

[化634]



[2101] 参考例319で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-プロピルフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.13 g)をメタノール(3 mL)に溶解し、4-(アミノメチル)-N-メチルベンズアミド 塩酸塩(0.088 g)、酢酸(0.024 g)およびトリエチルアミン(0.061 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムテトラヒドロボラート(0.15 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた固体をメタノールで洗浄後、乾燥し、標題化合物(0.079 g)を得た。

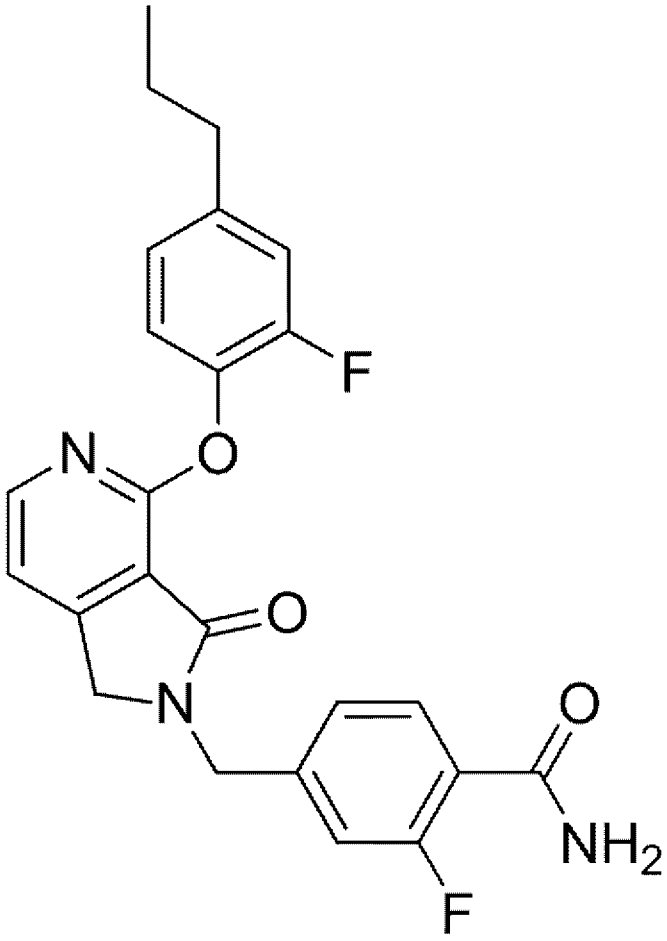
MS: $[M+H]^+$ 434.2

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.63 (2H, sxt, J = 7.6 Hz), 2.56-2.64 (2H, m), 2.78 (3H, d, J = 4.5 Hz), 4.49 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.17-7.27 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.35-8.45 (1H, m).

[2102] 実施例452

2-フルオロ-4-((4-(2-フルオロ-4-プロピルフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ベンズアミド

[2103] [化635]



[2104] 参考例319で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-プロピルフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.13 g)をメタノール(3 mL)に溶解し、参考例307で得た4-(アミノメチル)-2-フルオロベンズアミド 塩酸塩(0.090 g)、酢酸(0.024 g)およびトリエチルアミン(0.061 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムテトラヒドロボラート(0.15 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、得られた固体を酢酸エチル-エタノールで再結晶し、標題化合物(0.081 g)を得た。

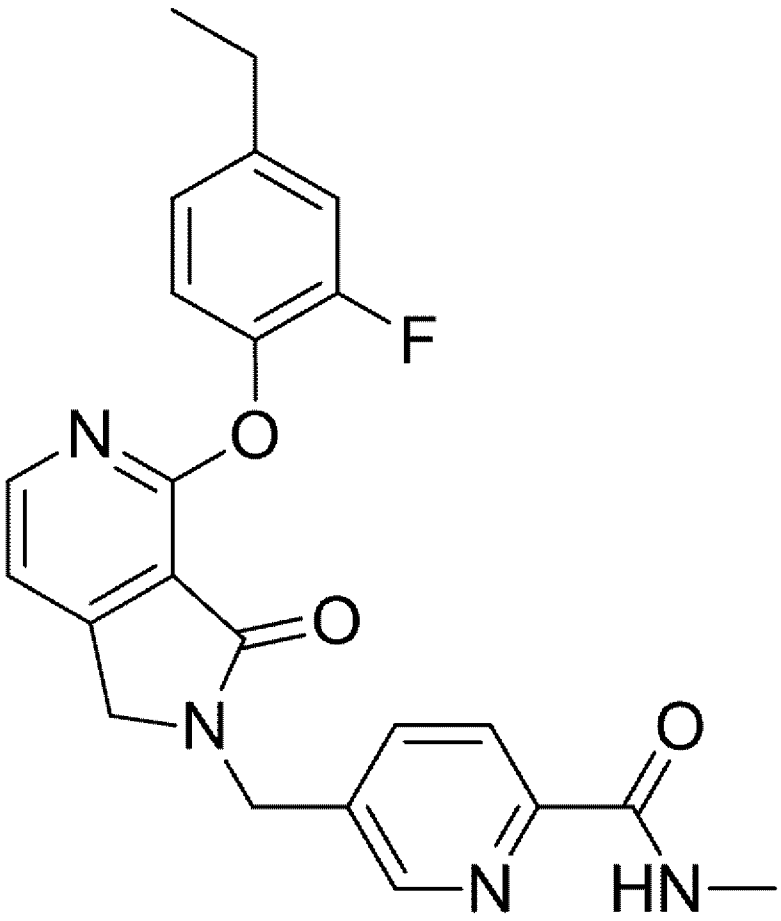
MS: [M+H]+ 438.2

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.63 (2H, sxt, J = 7.5 Hz), 2.55-2.65 (2H, m), 4.52 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.04-7.11 (1H, m), 7.16-7.28 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.65 (3H, q, J = 7.8 Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[2105] 実施例453

5-((4-(4-エチル-2-フルオロフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[2106] [化636]



[2107] 参考例313で得たエチル 2-(4-エチル-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.13 g)をメタノール(3 mL)に溶解し、参考例321で得た5-(アミノメチル)-N-メチルピコリンアミド 塩酸塩(0.089 g)、酢酸(0.024 g)およびトリエチルアミン(0.061 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナ

トリウムテトラヒドロボラート(0.15 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、エタノールで再結晶し、標題化合物(0.050 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 421.2

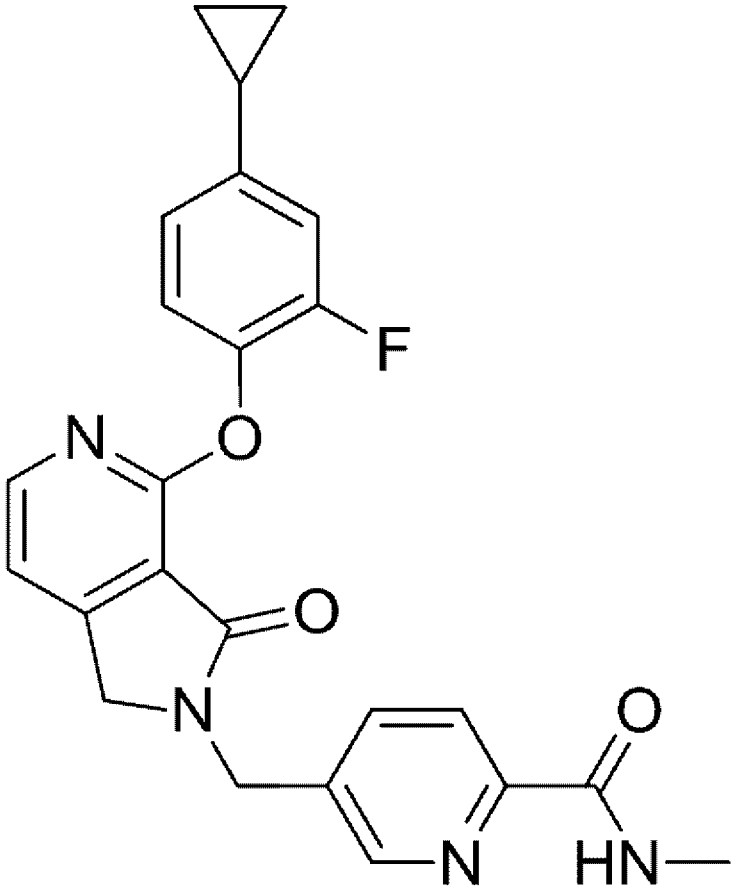
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.66 (2H, q, J = 7.7 Hz), 2.82 (3H, d, J = 4.7 Hz), 4.54 (2H, s), 4.83 (2H, s), 7.10 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.18-7.28 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.87-7.95 (1H, m), 7.97-8.05 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.68-8.80 (1H, m).

[2108] 実施例454

5-((4-(4-シクロプロピル-2-フルオロフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[2109]

[化637]



[2110] 参考例317で得たエチル 2-(4-シクロプロピル-2-フルオロフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.17 g)をメタノール(3 mL)に溶解し、参考例321で得た5-(アミノメチル)-N-メチルピコリンアミド 塩酸塩(0.11 g)、酢酸(0.030 g)およびトリエチルアミン(0.076 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムテトラヒドロボラート(0.19 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、エタノールで再結晶し、標題化合物(0.060 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 433.2

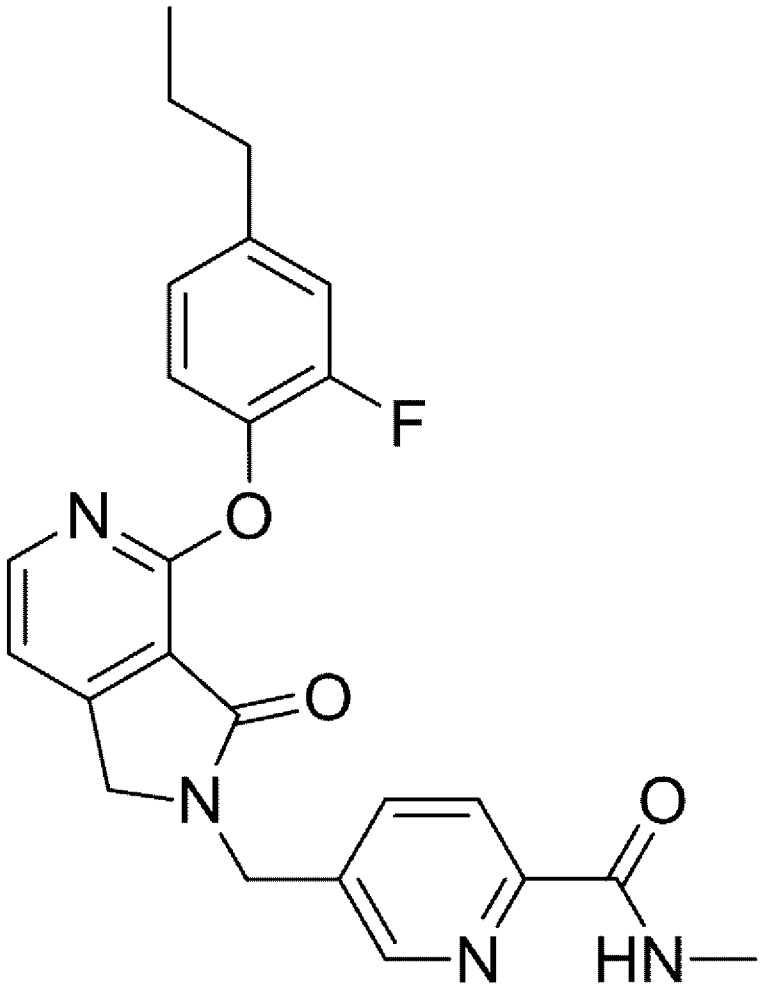
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.68-0.77 (2H, m), 0.93-1.03 (2H, m), 1.91-2.04 (1H, m), 2.82 (3H, d, J = 4.9 Hz), 4.54 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.99 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 12.1, 1.9 Hz), 7.14

-7.25 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.0, 2.2 Hz), 7.98-8.05 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.62 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.73 (1H, q, J = 4.7 Hz).

[2111] 実施例455

5-((4-(2-フルオロ-4-プロピルフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[2112] [化638]



[2113] 参考例319で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-プロピルフェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.17 g)をメタノール(3 mL)に溶解し、参考例321で得た5-(アミノメチル)-N-メチルピコリンアミド 塩酸塩(0.089 g)、酢酸(0.024 g)およびトリエチルアミン(0.101 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムテトラヒドロボラート(0.15 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。

反応液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、酢酸エチル-エタノールで再結晶し、標題化合物(0.025 g)を得た。

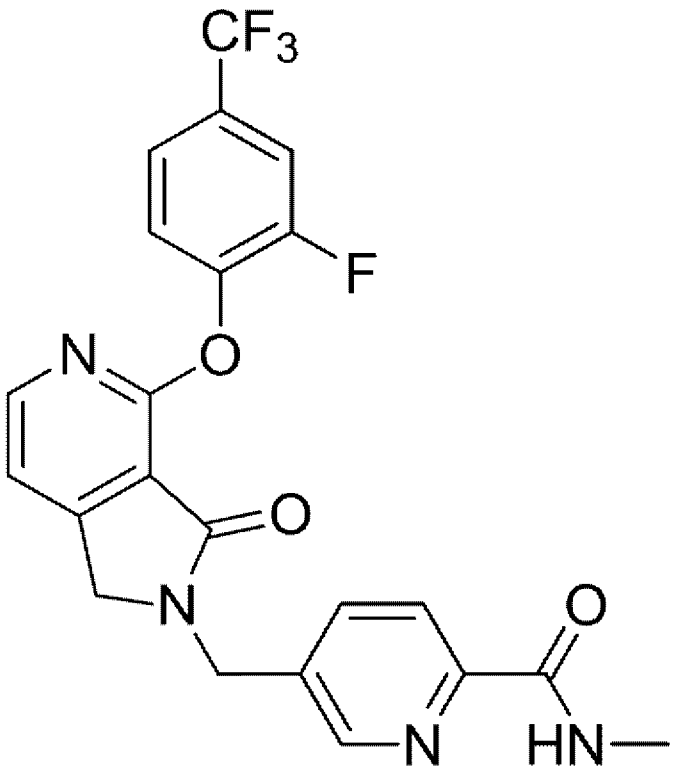
MS: $[M+H]^+$ 435.2

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.63 (2H, sxt, J = 7.4 Hz), 2.56-2.64 (2H, m), 2.82 (3H, d, J = 4.9 Hz), 4.54 (2H, s), 4.83 (2H, s), 7.08 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.16-7.28 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.98-8.04 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.68-8.80 (1H, m).

[2114] 実施例456

5-((4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

[2115] [化639]



[2116] 参考例282で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.14 g)をメタノール(3 mL)に溶解し、参考例321で得た5-(アミノメチル)-N-メチルピコリンアミド 塩酸塩(0.089 g)、酢酸(0.024 g)およびトリエチルアミン(0.061 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムテトラヒドロボラート(0.15 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製した後、ヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、標題化合物(0.029 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 461.1

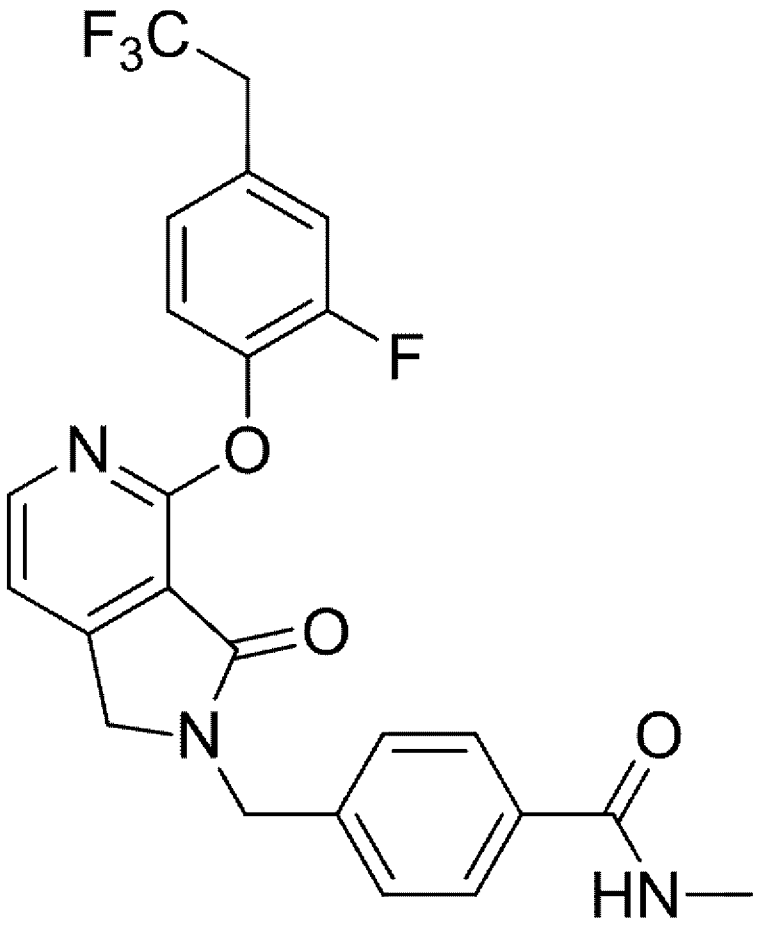
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.82 (3H, d, J = 4.9 Hz), 4.57 (2H, s), 4.84 (2H, s), 7.43 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.59-7.74 (2H, m), 7.87-7.96 (2H, m), 7.98-8.05 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.74 (1H, q, J = 5.1 Hz).

[2117] 実施例457

4-((4-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド

[2118]

[化640]



[2119] 参考例326で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.074 g)をメタノール(1.5 mL)に溶解し、4-(アミノメチル)-N-メチルベンズアミド 塩酸塩(0.044 g)、酢酸(0.012 g)およびトリエチルアミン(0.030 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムテトラヒドロボラート(0.076 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた固体をメタノールで洗浄後、乾燥し、標題化合物(0.049 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 474.1

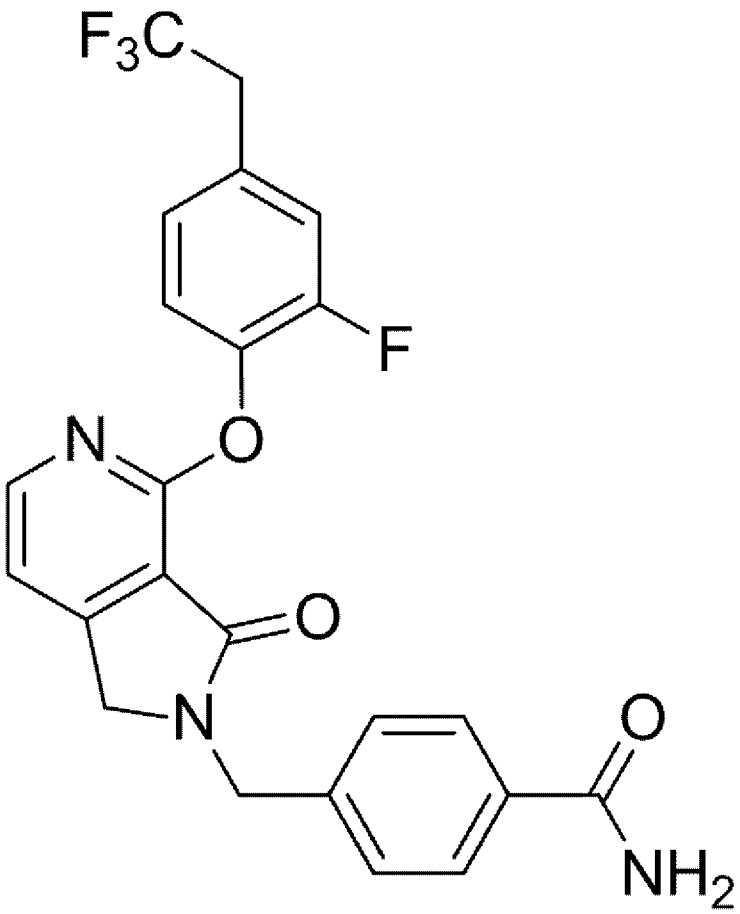
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.78 (3H, d, J = 4.5 Hz), 3.74 (2H, q, J = 11.6 Hz), 4.50 (2H, s), 4.77 (2H, s), 7.24-7.31 (1H, m), 7.35-7.45 (5H, m), 7.78-7.87 (2H, m), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.35-8.44 (1H, m

).

[2120] 実施例458

4-((4-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ベンズアミド

[2121] [化641]



[2122] 参考例326で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.15 g)をメタノール(3 mL)に溶解し、4-(アミノメチル)ベンズアミド 塩酸塩(0.082 g)、酢酸(0.024 g)およびトリエチルアミン(0.061 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムテトラヒドロボラート(0.15 g)を加え、室温にて一晩撹拌した。沈殿をろ取し、メタノールおよび水で洗浄した。得られた固体をメタノール-水で再結晶し、標題化合物(0.094 g)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 460.1

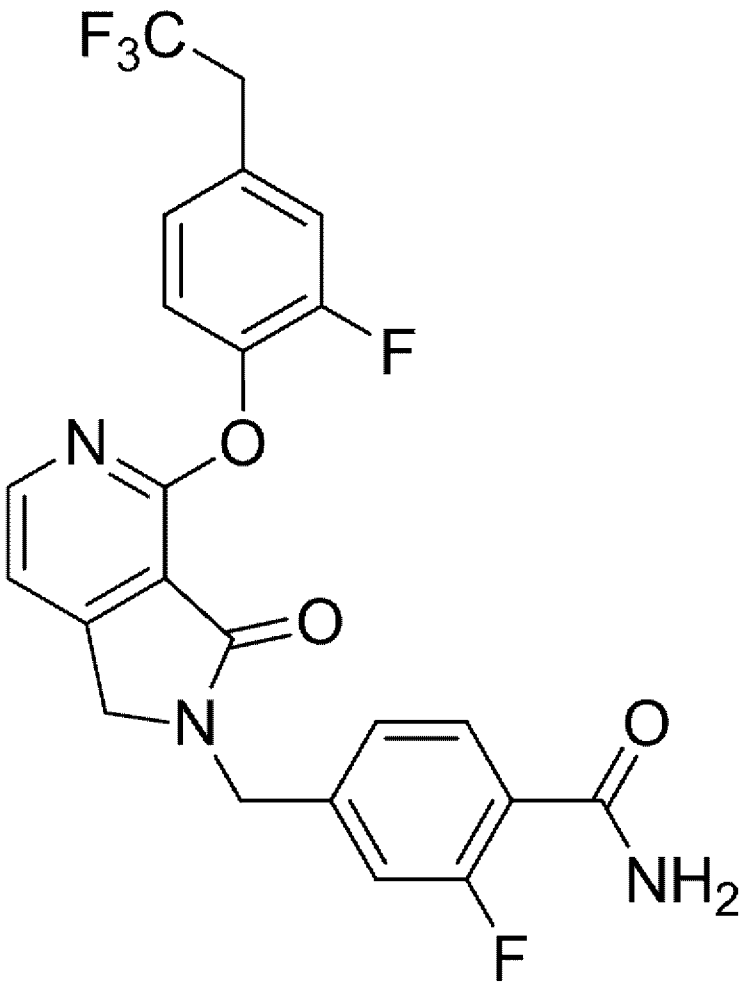
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.74 (2H, q, J = 11.5 Hz), 4.50 (2H, s), 4

.77 (2H, s), 7.24-7.30 (1H, m), 7.33 (1H, brs), 7.36-7.44 (5H, m), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.95 (1H, brs), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[2123] 実施例459

2-フルオロ-4-((4-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ベンズアミド

[2124] [化642]



[2125] 参考例326で得たエチル 2-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェノキシ)-4-ホルミルニコチナート(0.15 g)をメタノール(3 mL)に溶解し、参考例307で得た4-(アミノメチル)-2-フルオロベンズアミド 塩酸塩(0.090 g)、酢酸(0.024 g)およびトリエチルアミン(0.061 g)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液にナトリウムテトラヒドロボラート(0.15 g)を加え、室温

にて一晩撹拌した。沈殿をろ取し、メタノールおよび水で洗浄した後に、乾燥し、標題化合物(0.080 g)を得た。

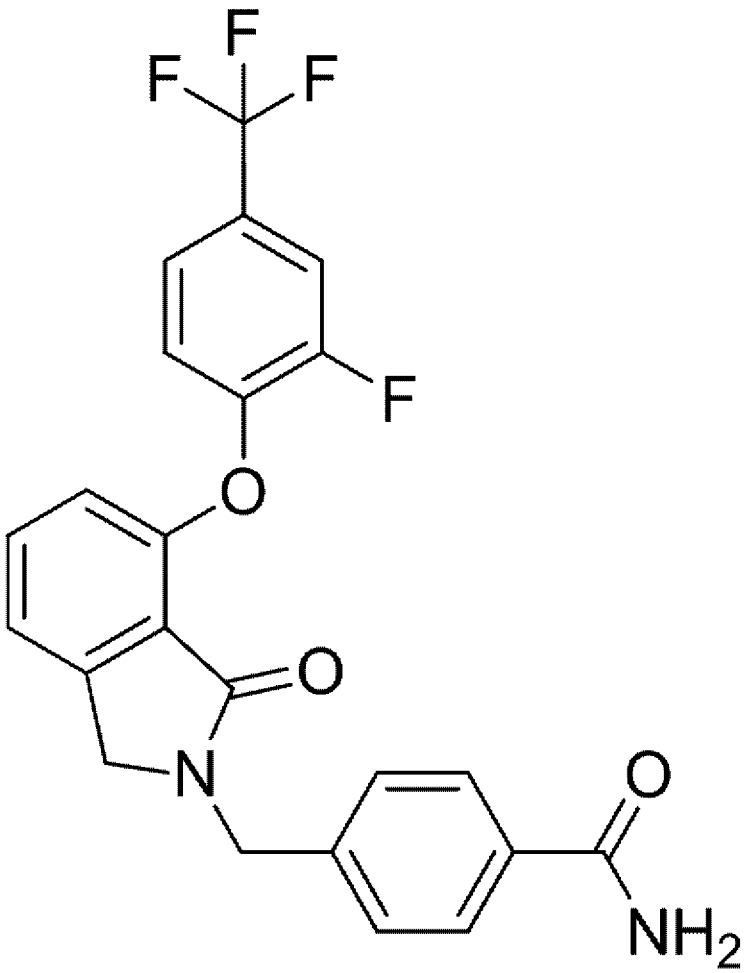
MS: $[M+H]^+$ 478.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.74 (2H, q, J = 11.5 Hz), 4.53 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.17-7.31 (3H, m), 7.36-7.45 (2H, m), 7.55-7.70 (4H, m), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz).

[2126] 実施例460

4-((7-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ベンズアミド

[2127] [化643]



[2128] 参考例328で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンゾアート(0.21 g)のエタノール(2 mL)溶液に4-(アミノメチル)ベンズアミド 塩酸塩(0.11 g)および炭酸カリウム(0.14 g)を加

え、45℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、得られた固体を酢酸エチル-エタノールで再結晶した。得られた結晶をろ取、乾燥し、標題化合物(0.055 g)を得た。

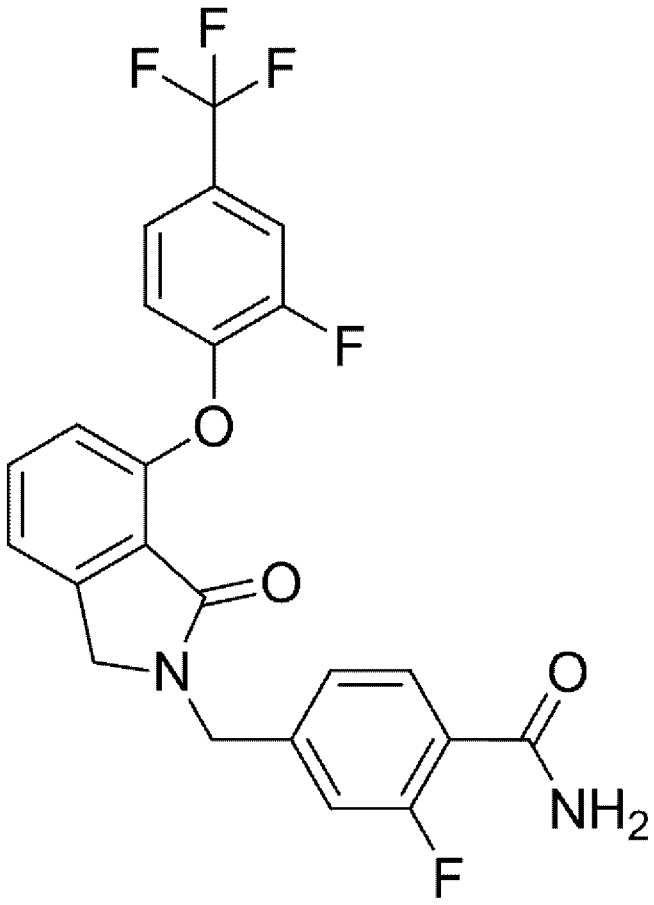
MS: $[M+H]^+$ 445.1

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.42 (2H, s), 4.68 (2H, s), 7.04 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (3H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.62-7.69 (1H, m), 7.81-7.96 (4H, m).

[2129] 実施例461

2-フルオロ-4-((7-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ベンズアミド

[2130] [化644]



[2131] 参考例328で得たエチル 2-(ブロモメチル)-6-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンゾアート(0.21 g)のエタノール(2 mL)溶液に参考例307で得た4-(アミノメチル)-2-フルオロベンズアミド 塩酸塩(0.068 g)および炭酸カリウム(0.14 g)を加え、45℃にて一晩撹拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた結晶をエタノールで再結晶した。得られた結晶をろ取、乾燥し、標題化合物(0.072 g)を得た。

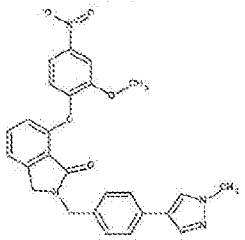
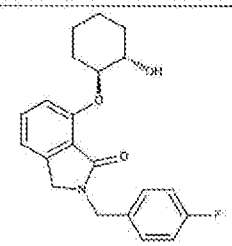
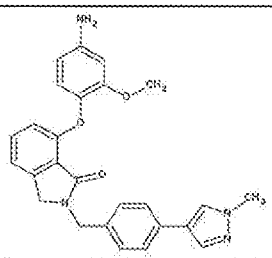
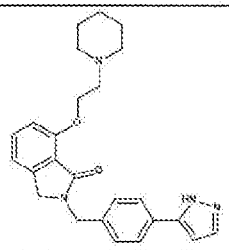
MS: $[M+H]^+$ 463.1

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.46 (2H, s), 4.68 (2H, s), 7.05 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.11-7.20 (3H, m), 7.44-7.53 (2H, m), 7.53-7.73 (4H, m), 7.88 (1H, dd, J = 11.0, 2.0 Hz).

[2132] 市販の試薬、あるいは参考例で得た化合物を用いて、上記の方法、またはそれらに準じた方法に従って製造した実施例化合物を以下の表1に示す。表中のMSは実測値を示す。

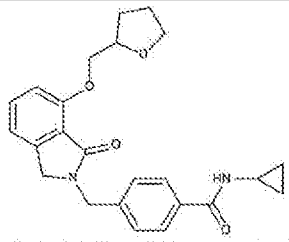
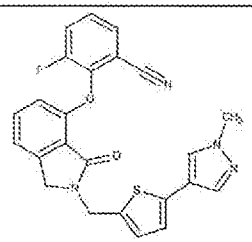
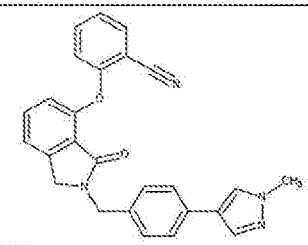
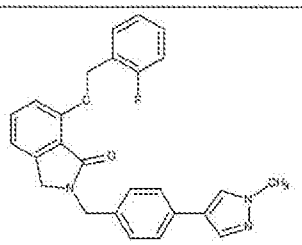
[2133]

[表1-1]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
87	7-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			471.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.85 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.40 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.41 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.49-7.64 (3H, m), 7.78-7.87 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.10 (1H, s).			
88	2-(4-フルオロベンジル)-7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-1-オン		racemate	356.2
	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.24-1.37 (3H, m), 1.41-1.54 (1H, m), 1.57-1.72 (2H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 2.04-2.12 (1H, m), 3.56-3.66 (1H, m), 4.04-4.09 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.65 (2H, s), 5.16 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.8 Hz).			
89	7-(4-アミノ-2-メトキシフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			441.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.63 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.66 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.18 (1H, dd, J = 8.3, 2.5 Hz), 6.34-6.46 (2H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.23-7.40 (3H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.11 (1H, s).			
90	7-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-5-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			417.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.29-1.77 (6H, m), 2.51-3.09 (6H, m), 4.10-4.46 (4H, m), 4.66 (2H, s), 6.67 (1H, s), 7.07 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.28 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.42-7.94 (4H, m), 12.67-13.48 (1H, m).			

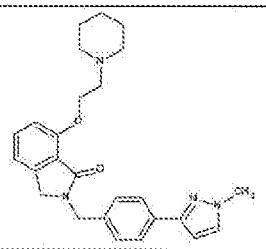
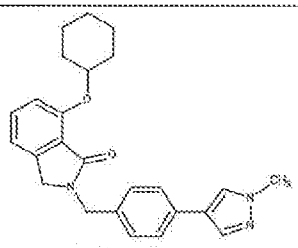
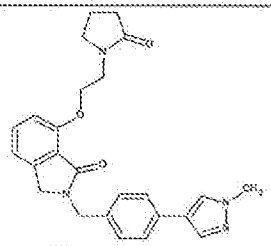
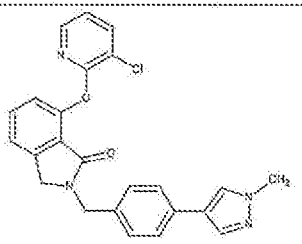
[2134]

[表1-2]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
91	N-シクロプロピル-4-((1-オキソ-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ベンズアミド		racemate	407.3
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0.48-0.60 (2H, m), 0.62-0.73 (2H, m), 1.75-1.91(2H, m), 1.94-2.09 (2H, m), 2.82 (1H, td, J = 7.3, 4.0 Hz), 3.60-3.73 (1H, m), 3.79-3.90 (1H, m), 4.01-4.12 (2H, m), 4.15-4.24 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.69 (2H, s), 7.05 (2H, dd, J = 11.9, 7.7 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.1, 7.6 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.39 (1H, d, J = 4.2 Hz).			
92	3-フルオロ-2-((2-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-チエニル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			445.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.83 (3H, s), 4.47 (2H, s), 4.82 (2H, s), 5.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.94-7.09 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.42-7.60 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.74-7.89 (2H, m), 7.98 (1H, s).			
93	2-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			421.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.85 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.60 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.12-7.32 (4H, m), 7.44-7.72 (5H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 7.7, 1.7 Hz), 8.10 (1H, s).			
94	7-((2-フルオロベンジル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			428.2
	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.85 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.64 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.09-7.19 (2H, m), 7.22-7.31 (4H, m), 7.38-7.47 (1H, m), 7.49-7.55 (3H, m), 7.73-7.79 (1H, m), 7.82 (1H, s), 8.10 (1H, s).			

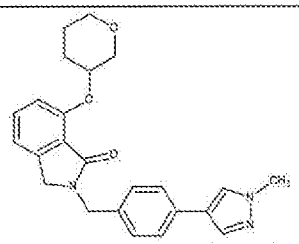
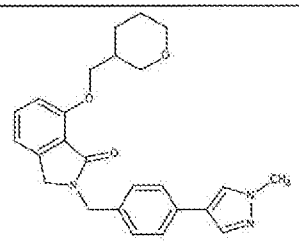
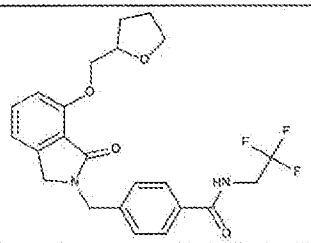
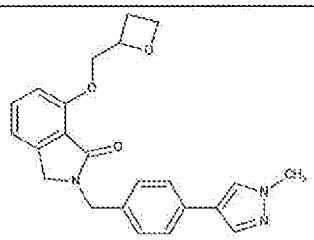
[2135]

[表1-3]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
95	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-7-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)イソインドリン-1-オン			431.3
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.31-1.57 (6H, m), 2.46 (4H, brs), 2.69 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.86 (3H, s), 4.19 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.28 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.05 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.67-7.81 (3H, m).			
96	7-(シクロヘキシルオキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			402.3
	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.29-1.42 (3H, m), 1.45-1.60 (3H, m), 1.73-1.93 (4H, m), 3.85 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.50-4.59 (1H, m), 4.62 (2H, s), 7.04 (2H, dd, J = 7.8, 2.7 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.83 (1H, s), 8.11 (1H, s).			
97	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エトキシ)イソインドリン-1-オン			431.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.82-2.04 (2H, m), 2.14-2.29 (2H, m), 3.67 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.70 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.86 (3H, s), 4.19 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.28 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.96-7.14 (2H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.43-7.60 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.10 (1H, s).			
98	7-((3-クロロピリジン-2-イル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			431.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.84 (3H, s), 4.38 (2H, s), 4.55 (2H, s), 6.98-7.32 (4H, m), 7.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.59-7.68 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.96 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 7.7, 1.7 Hz), 8.10 (1H, s).			

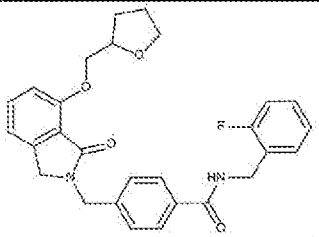
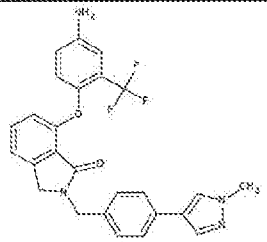
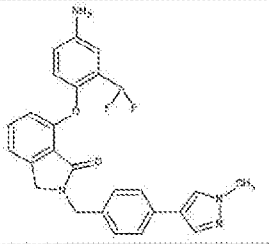
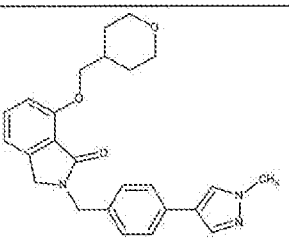
[2136]

[表1-4]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
99	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルオキシ)イソインドリン-1-オン		racemate	404.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.43-1.61 (1H, m), 1.64-1.79 (1H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 1.98-2.12 (1H, m), 3.44-3.57 (2H, m), 3.58-3.71 (1H, m), 3.75-3.91 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47-4.58 (1H, m), 4.63 (2H, s), 7.08 (2H, dd, J = 10.5, 7.8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.46-7.59 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.10 (1H, s).		
100	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン		racemate	418.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.35-1.67 (3H, m), 1.81-1.94 (1H, m), 2.03 (1H, brs), 3.33-3.44 (2H, m), 3.71-3.89 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.90-4.07 (3H, m), 4.27 (2H, s), 4.62 (2H, s), 6.92-7.12 (2H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.49-7.59 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.10 (1H, s).		
101	4-((1-オキソ-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド		racemate	449.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.75-1.90 (2H, m), 1.93-2.10 (2H, m), 3.61-3.78 (1H, m), 3.80-3.91 (1H, m), 4.00-4.15 (4H, m), 4.16-4.26 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.72 (2H, s), 7.05 (2H, dd, J = 11.9, 7.7 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.3, 7.6 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.06 (1H, t, J = 6.2 Hz).		
102	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((オキセタン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン		racemate	390.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.72 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.85 (3H, s), 4.20-4.26 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.45-4.56 (1H, m), 4.59-4.71 (3H, m), 4.94-5.09 (1H, m), 7.07 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.44-7.56 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.10 (1H, s).		

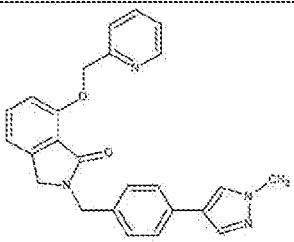
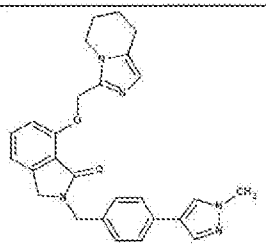
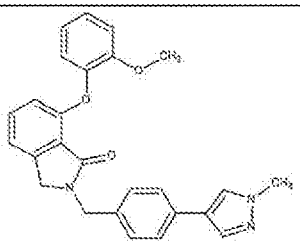
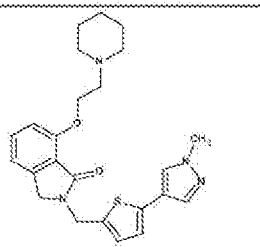
[2137]

[表1-5]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
103	N-(2-フルオロベンジル)-4-((1-オキソ-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ベンズアミド		racemate	476.3
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.78-1.91 (2H, m), 1.92-2.10 (2H, m), 3.61-3.74 (1H, m), 3.79-3.92 (1H, m), 4.00-4.14 (2H, m), 4.16-4.25 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.51 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.71 (2H, s), 7.05 (2H, dd, J = 13.1, 7.7 Hz), 7.12-7.22 (2H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.49 (1H, dd, J = 8.1, 7.6 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.60 (1H, t, J = 5.9 Hz).			
104	7-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			479.3
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.85 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.65 (2H, s), 5.49 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.73-6.91 (2H, m), 6.95 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.36-7.50 (1H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.11 (1H, s).			
105	7-(4-アミノ-2-(ジフルオロメチル)フェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			461.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.85 (3H, s), 4.38 (2H, s), 4.62 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.96-7.43 (7H, m), 7.46-7.64 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.10 (1H, s). NH_2 protons were not observed.			
106	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン			418.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.29-1.47 (2H, m), 1.68-1.81 (2H, m), 2.04 (1H, brs), 3.33-3.44 (2H, m), 3.80-4.04 (7H, m), 4.28 (2H, s), 4.62 (2H, s), 6.96-7.12 (2H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.42-7.59 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.10 (1H, s).			

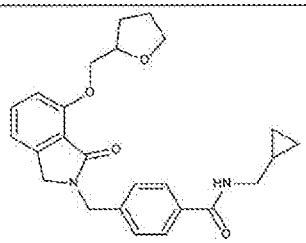
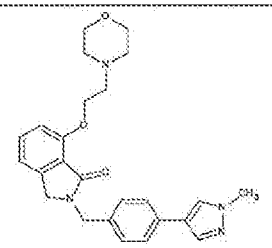
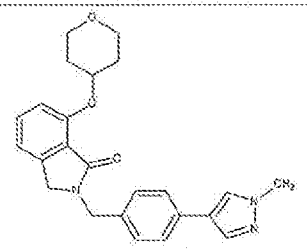
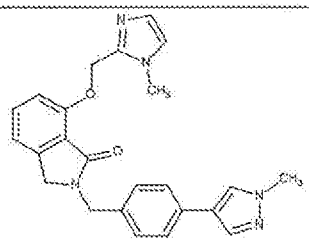
[2138]

[表1-6]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
107	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((ピリジン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン			411.3
	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.85 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.66 (2H, s), 5.32 (2H, s), 7.09-7.14 (2H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.33-7.38 (1H, m), 7.46-7.66 (3H, m), 7.78-7.85 (2H, m), 7.86-7.92 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 4.2 Hz).			
108	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン			454.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.67-1.80 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.64-2.77 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.28 (2H, s), 4.62 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.62 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.17-7.32 (3H, m), 7.43-7.60 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.10 (1H, s).			
109	7-(2-メトキシフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			426.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.75 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.95-7.10 (2H, m), 7.12-7.32 (5H, m), 7.35-7.46 (1H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.11 (1H, s).			
110	2-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-チエニル)メチル)-7-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)イソインドリン-1-オン			437.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.32-1.55 (6H, m), 2.39-2.49 (4H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.19 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.33 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.94-7.11 (4H, m), 7.42-7.54 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.96 (1H, s).			

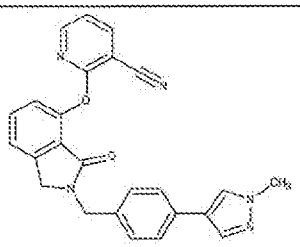
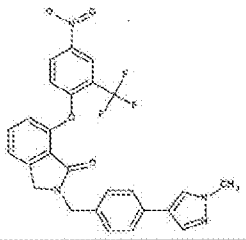
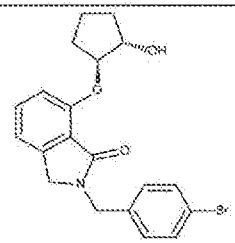
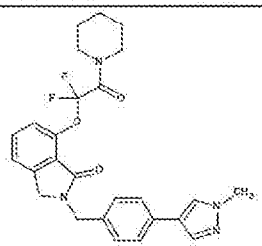
[2139]

[表1-7]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
111	N-(シクロプロピルメチル)-4-((1-オキソ-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ベンズアミド		racemate	421.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0.15-0.27 (2H, m), 0.35-0.47 (2H, m), 0.93-1.10 (1H, m), 1.75-1.91 (2H, m), 1.96-2.11 (2H, m), 3.13 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.57-3.74 (1H, m), 3.79-3.92 (1H, m), 4.04-4.12 (2H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4.29 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.05 (2H, dd, J = 12.2, 7.6 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.42-7.55 (1H, m), 7.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.52 (1H, t, J = 5.7 Hz).			
112	2-(4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(2-(モルホリン-4-イル)エトキシ)イソインドリン-1-オン			433.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.52-2.60 (4H, m), 2.73 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.50-3.64 (4H, m), 3.85 (3H, s), 4.14-4.34 (4H, m), 4.62 (2H, s), 6.98-7.12 (2H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.41-7.58 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.09 (1H, s).			
113	2-(4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)イソインドリン-1-オン			404.3
	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.58-1.74 (2H, m), 1.89-2.03 (2H, m), 3.39-3.57 (2H, m), 3.79-3.98 (5H, m), 4.28 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.78 (1H, brs), 7.00-7.14 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.44-7.57 (3H, m), 7.83 (1H, s), 8.11 (1H, s).			
114	7-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			414.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.78 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.62 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.17-7.29 (4H, m), 7.43-7.57 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.09 (1H, s).			

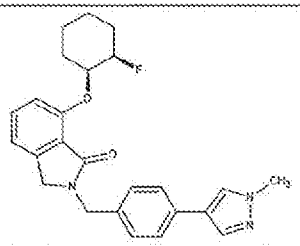
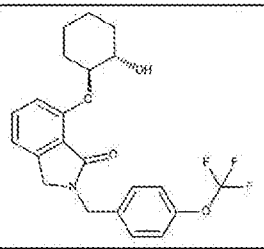
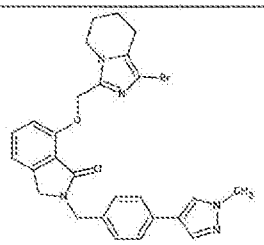
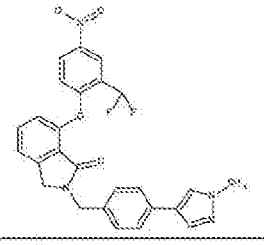
[2140]

[表1-8]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
115	2-{(2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ}ニコチノニトリル			422.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.84 (3H, s), 4.40 (2H, s), 4.55 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.24-7.39 (2H, m), 7.45-7.56 (3H, m), 7.62-7.73 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.09 (1H, s), 8.29 (1H, dd, J = 5.1, 1.9 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz).			
116	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)イソインドリン-1-オン			509.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.85 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.59 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47-7.62 (3H, m), 7.68-7.79 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.10 (1H, s), 8.39 (1H, dd, J = 9.3, 2.8 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.8 Hz).			
117	2-(4-ブロモベンジル)-7-((trans-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)イソインドリン-1-オン		racemate	402.0 404.0
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.47-1.58 (1H, m), 1.61-1.78 (3H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 2.02-2.16 (1H, m), 4.08-4.15 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.53-4.65 (3H, m), 4.94 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.97-7.13 (2H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.43-7.58 (3H, m).			
118	7-((1,1-ジフルオロ-2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			481.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.41-1.73 (6H, m), 3.46-3.59 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.86-3.95 (2H, m), 4.38 (2H, s), 4.67 (2H, s), 7.19-7.35 (3H, m), 7.44-7.58 (3H, m), 7.59-7.69 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.10 (1H, s).			

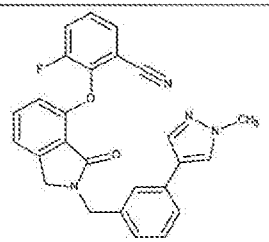
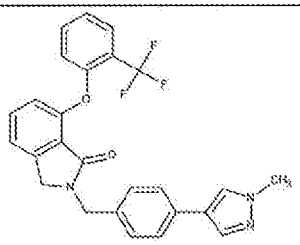
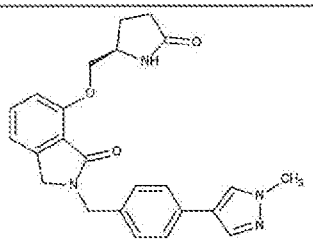
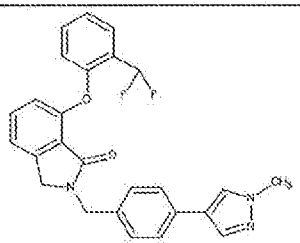
[2141]

[表1-9]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
119	7-((cis-2-フルオロシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン		racemate	426.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.26-1.50 (2H, m), 1.53-1.79 (4H, m), 1.80-1.96 (1H, m), 2.04-2.24 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.56-4.71 (2H, m), 4.74-5.01 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.41-7.68 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.10 (1H, s).			
120	7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)イソインドリン-1-オン		racemate	422.3
	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.27-1.34 (3H, m), 1.49 (1H, brs), 1.56-1.72 (2H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 3.57-3.65 (1H, m), 4.01-4.12 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.70 (2H, s), 5.14 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.12 (2H, dd, J = 7.3, 6.1 Hz), 7.32-7.44 (4H, m), 7.46-7.53 (1H, m).			
121	7-((1-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)メトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			532.2 534.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.71-1.95 (4H, m), 2.58 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.84 (3H, s), 4.15 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.39 (2H, s), 4.62 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18-7.28 (3H, m), 7.43-7.60 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.09 (1H, s).			
122	7-(2-(ジフルオロメチル)-4-ニトロフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			491.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.84 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.58 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.25-7.67 (5H, m), 7.68-7.77 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.10 (1H, s), 8.30 (1H, dd, J = 9.3, 2.8 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.8 Hz).			

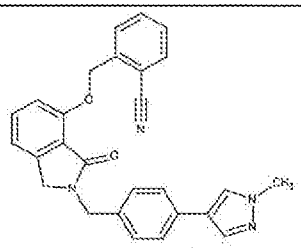
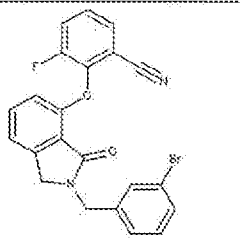
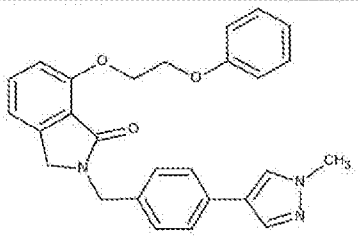
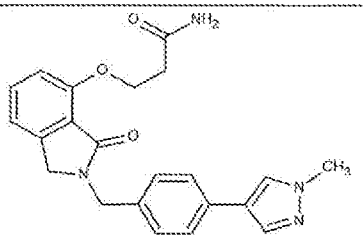
[2142]

[表1-10]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
123	3-フルオロ-2-((2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			439.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.85 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.26-7.40 (2H, m), 7.44-7.58 (4H, m), 7.74-7.89 (3H, m), 8.11 (1H, s).			
124	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)イソインドリン-1-オン			464.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.85 (3H, s), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, s), 6.93 (2H, dd, J = 17.2, 8.1 Hz), 7.20-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.48-7.67 (4H, m), 7.71-7.92 (2H, m), 8.11 (1H, s).			
125	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(((2R)-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン		R	417.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.92-2.22 (3H, m), 2.61-2.75 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.89-4.05 (2H, m), 4.16 (1H, dd, J = 9.8, 4.0 Hz), 4.29 (2H, s), 4.64 (2H, s), 7.07 (2H, dd, J = 15.7, 7.7 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.44-7.57 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.09 (1H, s).			
126	7-(2-(ジフルオロメチル)フェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			446.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.85 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.62 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.01-7.75 (11H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.10 (1H, s).			

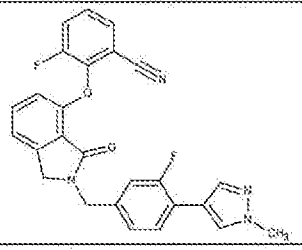
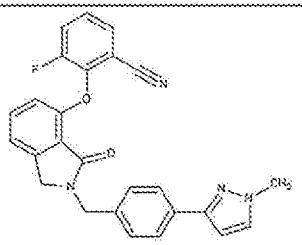
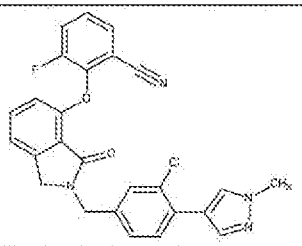
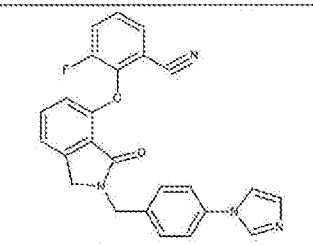
[2143]

[表1-11]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
127	2-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)メチル)ベンゾニトリル			435.3
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.84 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.65 (2H, s), 5.42 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.50-7.62 (4H, m), 7.77-7.84 (2H, m), 7.89-7.98 (2H, m), 8.09 (1H, s).			
128	2-((2-(3-ブロモベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル			437.0 439.0
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 4.44 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.24-7.40 (3H, m), 7.43-7.61 (4H, m), 7.73-7.88 (2H, m).			
129	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(2-フェノキシエトキシ)イソインドリン-1-オン			440.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.84 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.35 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.42-4.52 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.92-7.05 (3H, m), 7.10 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.19-7.37 (4H, m), 7.47-7.57 (3H, m), 7.81 (1H, s), 8.10 (1H, s).			
130	3-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)プロパンアミド			391.0
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 1.58 (3H, brs), 1.74 (2H, t.d, J = 8.0, 6.0 Hz), 2.21-2.36 (1H, m), 2.44 (1H, dd, J = 9.3, 6.1 Hz), 3.94 (3H, s), 4.23 (1H, d, J =15.1 Hz), 4.58 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.15 (2H, d, J = 15.1 Hz), 6.87 (2H, dd, J = 9.8, 7.9 Hz), 7.28-7.36 (2H, m), 7.37-7.46 (3H, m), 7.59 (1H, s), 7.72 (1H, s).			

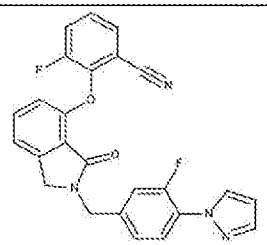
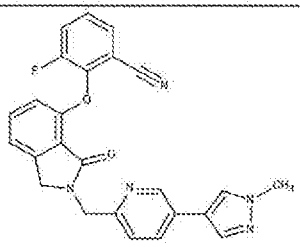
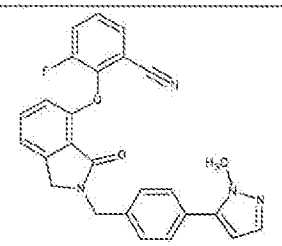
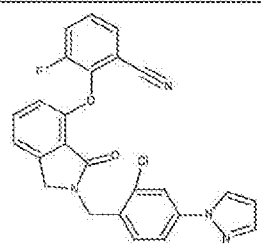
[2144]

[表1-12]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
131	3-フルオロ-2-((2-(3-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			457.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 3.96 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.05-7.14 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.23-7.32 (1H, m), 7.38-7.48 (2H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.84 (1H, s).			
132	3-フルオロ-2-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			439.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 3.96 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.22-7.31 (1H, m), 7.32-7.46 (5H, m), 7.50 (1H, dt, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.3 Hz).			
133	2-((2-(3-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル			473.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 3.97 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.21-7.32 (2H, m), 7.38-7.48 (4H, m), 7.48-7.54 (1H, m), 7.79 (2H, d, J = 2.6 Hz).			
134	3-フルオロ-2-((2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			425.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.33 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.6, 0.6 Hz), 7.24 (1H, s), 7.26-7.34 (2H, m), 7.36-7.49 (6H, m), 7.49-7.64 (1H, m), 7.92 (1H, s).			

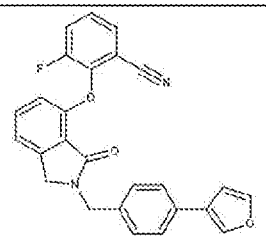
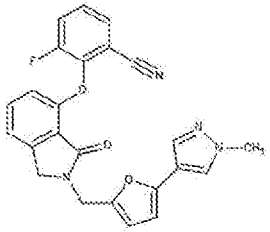
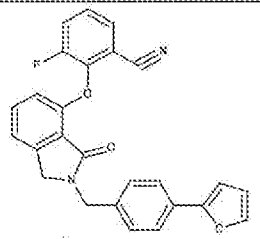
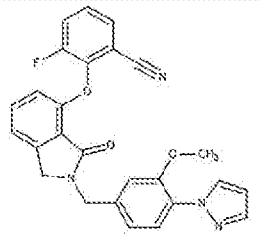
[2145]

[表1-13]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
135	3-フルオロ-2-((2-(3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			443.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.32 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J = 2.6, 1.9 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.15-7.32 (4H, m), 7.38-7.48 (2H, m), 7.50 (1H, dt, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.89 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.99 (1H, t, J = 2.6 Hz).			
136	3-フルオロ-2-((2-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			440.2
	1H NMR (360 MHz, CDCl3) δ 3.97 (3H, s), 4.49 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.23-7.32 (1H, m), 7.34-7.53 (4H, m), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 7.77 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 1.5 Hz).			
137	3-フルオロ-2-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			439.2
	1H NMR (360 MHz, CDCl3) δ 3.90 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.30 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.77 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.25-7.33 (1H, m), 7.38-7.48 (6H, m), 7.49-7.54 (2H, m).			
138	2-((2-(2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル			459.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.39 (2H, s), 4.92 (2H, s), 6.46-6.50 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.37-7.57 (5H, m), 7.72 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.3 Hz).			

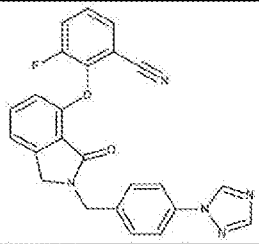
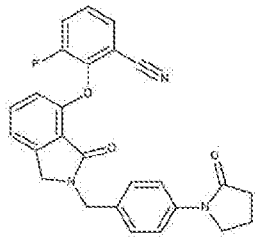
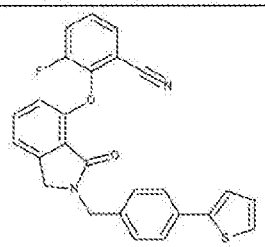
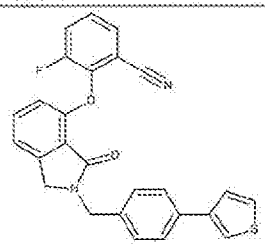
[2146]

[表1-14]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
139	3-フルオロ-2-((2-(4-(3-フリル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			425.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.29 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.70 (1H, dd, J = 1.8, 0.8 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.24-7.36 (3H, m), 7.38-7.47 (3H, m), 7.47-7.53 (3H, m), 7.73 (1H, t, J = 1.1 Hz).			
140	3-フルオロ-2-((2-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フリル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			429.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 1.25 (1.5H, t, J = 7.0 Hz), 3.68-3.79 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.40 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.28 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.34 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.22-7.31 (3H, m), 7.36-7.46 (2H, m), 7.50 (1H, dt, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.61 (1H, s), 7.67 (1H, s).			
141	3-フルオロ-2-((2-(4-(2-フリル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			425.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.29 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J = 3.4, 1.9 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 3.3, 0.7 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.15 (1H, dd, J= 7.6, 0.6 Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.38-7.48 (3H, m), 7.51 (1H, dt, J = 7.9, 1.4 Hz), 7.63-7.68 (2H, m).			
142	3-フルオロ-2-((2-(3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			455.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 3.87 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.43 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.04 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.38-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, dt, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.70 (2H, dd, J = 5.1, 3.2 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.6 Hz).			

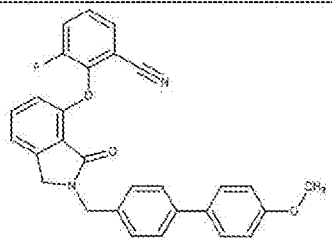
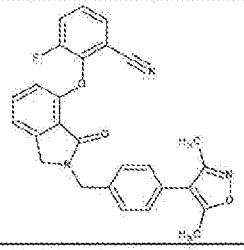
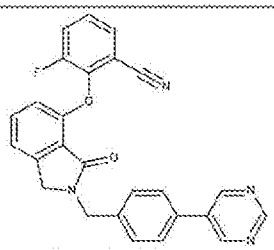
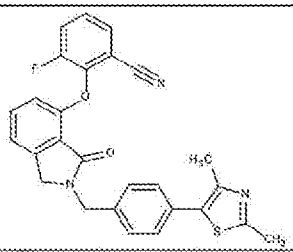
[2147]

[表1-15]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
143	3-フルオロ-2-((3-オキソ-2-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			426.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.31 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.22-7.33 (1H, m), 7.38-7.53 (5H, m), 7.63-7.70 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.54 (1H, s).			
144	3-フルオロ-2-((3-オキソ-2-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			442.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 2.17 (2H, quin, J = 7.6 Hz), 2.62 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.86 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.26 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.22-7.36 (3H, m), 7.37-7.46 (2H, m), 7.50 (1H, dt, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.56-7.63 (2H, m).			
145	3-フルオロ-2-((3-オキソ-2-(4-(2-チエニル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			441.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.30 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 5.1, 3.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.23-7.34 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.38-7.46 (2H, m), 7.51 (1H, dt, J = 7.6, 1.5 Hz), 7.57-7.62 (2H, m).			
146	3-フルオロ-2-((3-オキソ-2-(4-(3-チエニル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			441.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.30 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.33-7.47 (7H, m), 7.51 (1H, dt, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.56-7.61 (2H, m).			

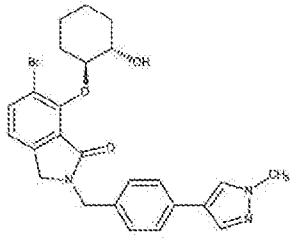
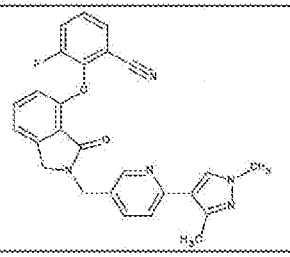
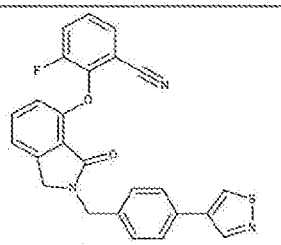
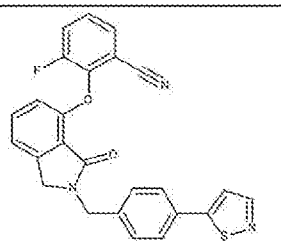
[2148]

[表1-16]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
147	3-フルオロ-2-((2-((4'-メトキシビフェニル-4-イル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			465.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 3.85 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.94-7.00 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.22-7.31 (1H, m), 7.33-7.46 (4H, m), 7.47-7.55 (5H, m).			
148	2-((2-(4-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル			454.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 2.26 (3H, s), 2.40 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.80 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.21-7.25 (2H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.36-7.47 (4H, m), 7.50 (1H, dt, J = 7.6, 1.5 Hz).			
149	3-フルオロ-2-((3-オキソ-2-(4-(ピリミジン-5-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			437.0
	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.46 (2H, s), 4.76 (2H, s), 6.35 (1H, d, J=8.31 Hz), 7.35 (1H, d, J=7.58 Hz), 7.40 - 7.62 (4H, m), 7.76 - 7.91 (4H, m), 9.08 - 9.24 (3H, m).			
150	2-((2-(4-(2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル			470.1
	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.37 (3H, s), 2.61 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.84 (1H, d, J=8.31 Hz), 7.26 - 7.41 (3H, m), 7.41 - 7.58 (4H, m), 7.74 - 7.89 (2H, m).			

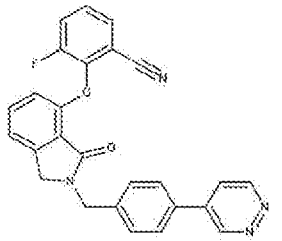
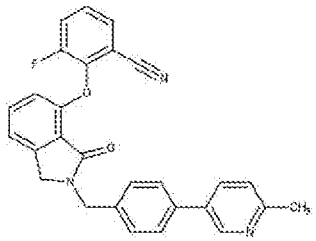
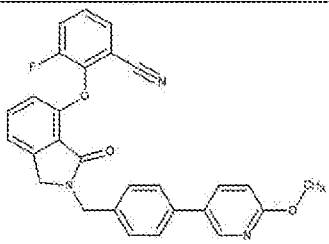
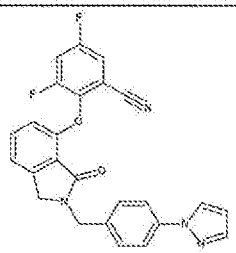
[2149]

[表1-17]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
151	6-ブロモ-7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン		racemate	496.1 498.1
	1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1.11-1.30 (3H, m), 1.48-1.71 (3H, m), 1.87-2.08 (2H, m), 3.60-3.73 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.41-4.52 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.96 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.11 (1H, s).			
152	2-((2-((6-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル			464.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 2.52 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.24-7.33 (1H, m), 7.39-7.47 (3H, m), 7.51 (1H, dt, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 7.80 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 1.9 Hz).			
153	3-フルオロ-2-((3-オキソ-2-(4-(1,2-チアゾール-4-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			442.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.31 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.23-7.32 (1H, m), 7.38-7.46 (4H, m), 7.50 (1H, dt, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.55-7.61 (2H, m), 8.70 (1H, s), 8.76 (1H, s).			
154	3-フルオロ-2-((3-オキソ-2-(4-(1,2-チアゾール-5-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			442.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.32 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.25-7.33 (1H, m), 7.39-7.47 (5H, m), 7.51 (1H, dt, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 1.9 Hz).			

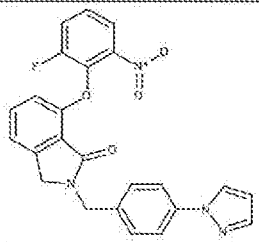
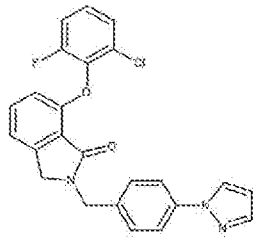
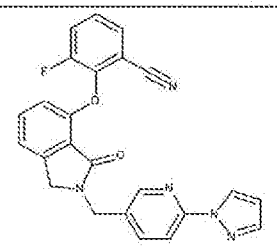
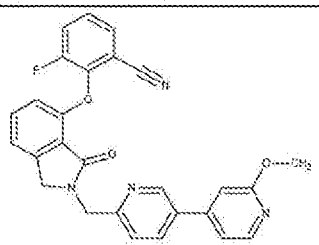
[2150]

[表1-18]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
155	3-フルオロ-2-((3-オキソ-2-(4-(ピリダジン-4-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			437.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.34 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.25-7.34 (1H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.52 (3H, d, J = 7.9 Hz), 7.60-7.70 (3H, m), 9.24 (1H, dd, J = 5.3, 1.1 Hz), 9.46 (1H, dd, J = 2.3, 1.1 Hz).			
156	3-フルオロ-2-((2-(4-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			450.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 2.61 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.20-7.33 (2H, m), 7.37-7.47 (4H, m), 7.48-7.58 (3H, m), 7.76 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 8.72 (1H, d, J = 1.9 Hz).			
157	3-フルオロ-2-((2-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			466.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 3.96 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.80 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.7, 0.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.22-7.31 (1H, m), 7.37-7.46 (4H, m), 7.47-7.53 (3H, m), 7.77 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.6 Hz).			
158	3,5-ジフルオロ-2-((3-オキソ-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			443.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.30 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.47 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.14-7.29 (3H, m), 7.39-7.48 (3H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.6 Hz).			

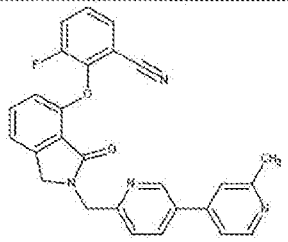
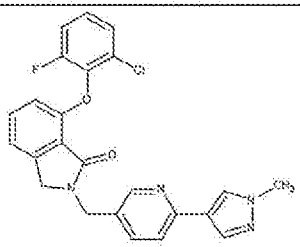
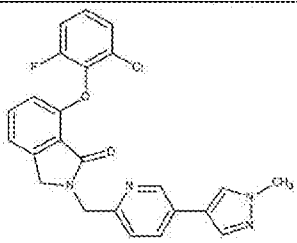
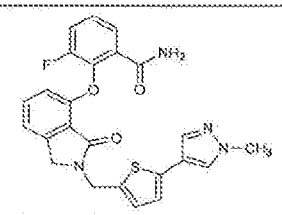
[2151]

[表1-19]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
159	7-(2-フルオロ-6-ニトロフェノキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			445.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.30 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J = 2.6, 1.9 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.32-7.52 (5H, m), 7.66-7.72 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.87 (1H, dt, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.93 (1H, d, J = 3.0 Hz).			
160	7-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			434.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.30 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.46-6.50 (1H, m), 6.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.10-7.23 (2H, m), 7.28-7.39 (2H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.66-7.72 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.91-7.94 (1H, m).			
161	3-フルオロ-2-((3-オキソ-2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			426.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.33 (2H, s), 4.80 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J = 2.6, 1.5 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.24-7.33 (1H, m), 7.38-7.48 (2H, m), 7.51 (1H, dt, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.73-7.75 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.39 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 2.6, 6.8 Hz).			
162	3-フルオロ-2-((2-((2'-メトキシ-3,4'-ビピリジン-6-イル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			467.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.00 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.95 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J = 5.3, 1.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.28-7.32 (1H, m), 7.38-7.54 (4H, m), 7.89 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 5.3, 0.8 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 2.3, 0.8 Hz).			

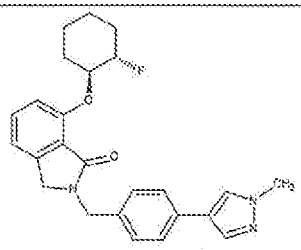
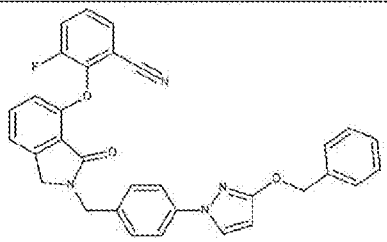
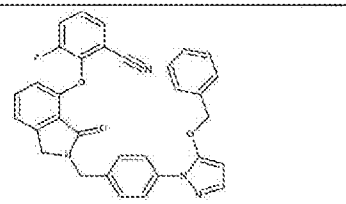
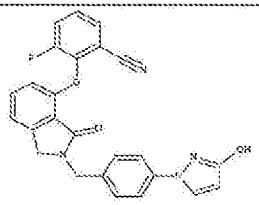
[2152]

[表1-20]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
163	3-フルオロ-2-((2-((2'-メチル-3,4'-ビピリジン-6-イル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			451.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 2.64 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.95 (2H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 7.5, 0.8 Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.37-7.53 (4H, m), 7.85-7.92 (1H, m), 8.59 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.80 (1H, d, J = 1.9 Hz).			
164	7-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イソインドリン-1-オン			449.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 3.97 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.10-7.24 (2H, m), 7.28-7.39 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.5 Hz).			
165	7-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)メチル)イソインドリン-1-オン			449.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 3.96 (3H, s), 4.48 (2H, s), 4.93 (2H, s), 6.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.05-7.23 (3H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.56 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.66 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.78 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.69 (1H, dd, J = 2.3, 0.8 Hz).			
166	3-フルオロ-2-((2-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-チエニル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンズアミド			463.2
	1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 3.82 (3H, s), 4.47 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 6.99-7.05 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.38-7.51 (2H, m), 7.53-7.71 (4H, m), 7.81 (1H, s), 7.99 (1H, s).			

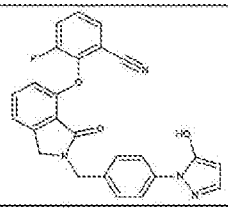
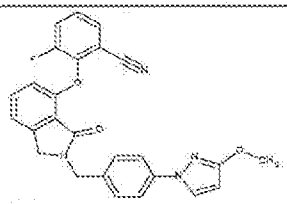
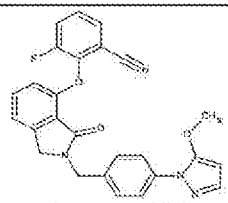
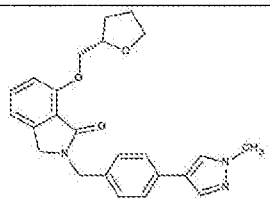
[2153]

[表1-21]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
167	7-((trans-2-フルオロシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン		racemate	420.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.31-1.73 (6H, m), 2.02-2.19 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.51-4.84 (4H, m), 7.03-7.16 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.40-7.58 (3H, m), 7.81 (1H, s), 8.09 (1H, s).			
168	2-((2-(4-(3-(ベンジルオキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル			531.3
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 4.42 (2H, s), 4.70 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.07 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.31-7.43 (6H, m), 7.45-7.57 (4H, m), 7.70-7.86 (4H, m), 8.32 (1H, d, J = 2.6 Hz).			
169	2-((2-(4-(6-(ベンジルオキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル			531.3
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 4.42 (2H, s), 4.71 (2H, s), 5.24 (2H, s), 5.97 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31-7.57 (11H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.74-7.86 (2H, m).			
179	3-フルオロ-2-((2-(4-(3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			441.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 4.42 (2H, s), 4.69 (2H, s), 5.80 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.31-7.40 (3H, m), 7.45-7.57 (2H, m), 7.66 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.75-7.87 (2H, m), 8.19 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.10-10.33 (1H, m).			

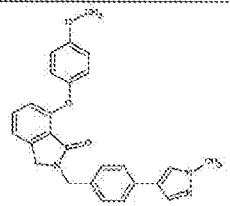
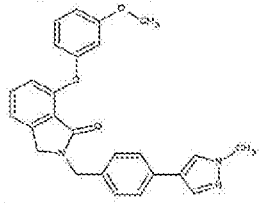
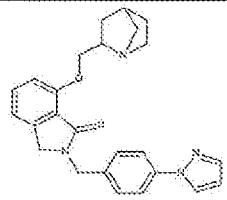
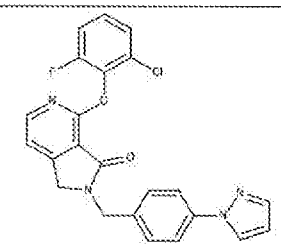
[2154]

[表1-22]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
171	3-フルオロ-2-{(2-{(4-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ}ベンゾニトリル			441.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 4.43 (2H, s), 4.71 (2H, s), 5.50 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28-7.42 (3H, m), 7.44-7.59 (2H, m), 7.66-7.86 (4H, m), 11.64 (1H, brs).			
172	3-フルオロ-2-{(2-{(4-(3-メトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ}ベンゾニトリル			455.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.87 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.36-7.42 (3H, m), 7.44-7.58 (2H, m), 7.71 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.76-7.86 (2H, m), 8.31 (1H, d, J = 2.6 Hz).			
173	3-フルオロ-2-{(2-{(4-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ}ベンゾニトリル			455.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.92 (3H, s), 4.44 (2H, s), 4.72 (2H, s), 5.88 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.32-7.43 (3H, m), 7.45-7.58 (3H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.75-7.87 (2H, m).			
174	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(((2S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン		S	404.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.75-1.91 (2H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 3.61-3.74 (1H, m), 3.79-3.91 (4H, m), 4.02-4.13 (2H, m), 4.16-4.24 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.63(2H, s), 7.04 (2H, dd, J = 12.4, 7.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.42-7.57 (3H, m), 7.82 (1H, s), 8.09 (1H, s).			

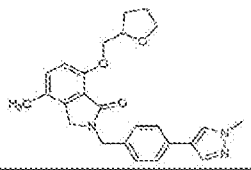
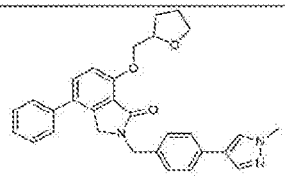
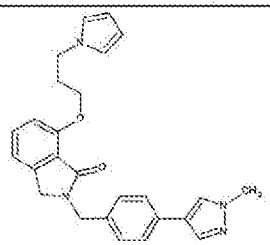
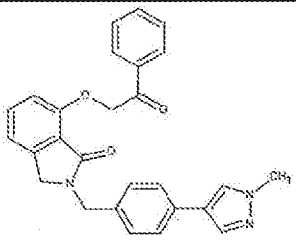
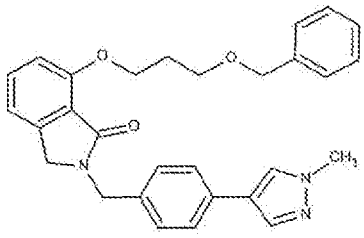
[2155]

[表1-23]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
175	7-(4-メトキシフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			426.2
	1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 3.76 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.95-7.07 (4H, m), 7.18-7.30 (3H, m), 7.43-7.50 (1H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.10 (1H, s).			
176	7-(3-メトキシフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			426.2
	1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 3.76 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.38 (2H, s), 4.64 (2H, s), 6.49-6.66 (2H, m), 6.73 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (4H, dd, J = 12.6, 8.1 Hz), 7.53 (3H, d, J = 7.2 Hz), 7.83 (1H, s), 8.11 (1H, s).			
177	7-((1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)メトキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン		racemate, single diastereomer	415.3
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.30-1.43 (1H, m), 1.53-1.82 (3H, m), 2.54-2.76 (2H, m), 2.81-3.06 (2H, m), 3.36-3.48 (2H, m), 4.15 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.34 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.48-6.57 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.48-7.57 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.5 Hz).			
178	4-(2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			435.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 4.53 (2H, s), 4.76 (2H, s), 6.54 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.35-7.52 (6H, m), 7.74 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.3 Hz).			

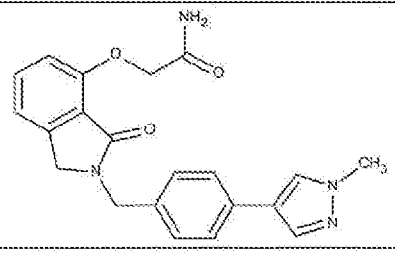
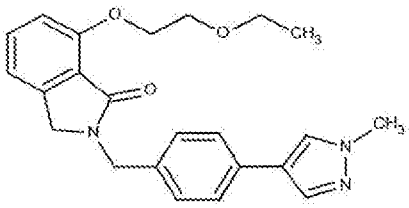
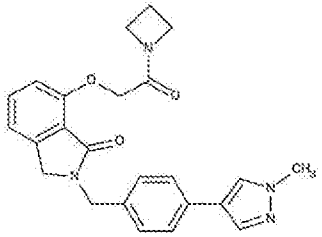
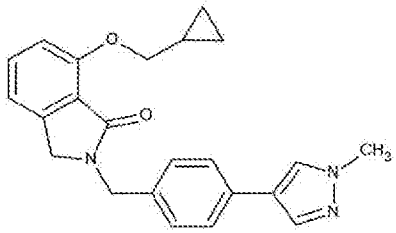
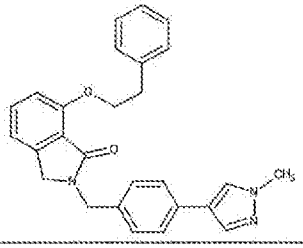
[2156]

[表1-24]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
179	4-メチル-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン			418.3
	1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1.74-1.89 (2H, m), 1.91-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 3.61-3.72 (1H, m), 3.79-3.89 (4H, m), 4.01-4.08 (2H, m), 4.14-4.26 (3H, m), 4.64 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 0.4 Hz), 8.09 (1H, s).			
180	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-フェニル-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン			480.3
	1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1.77-1.93 (2H, m), 1.95-2.12 (2H, m), 3.65-3.74 (1H, m), 3.81-3.92 (4H, m), 4.10-4.16 (2H, m), 4.19-4.29 (1H, m), 4.39 (2H, s), 4.63 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.30-7.57 (8H, m), 7.79 (1H, s), 8.07 (1H, s).			
181	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(3-(1H-ピロール-1-イル)プロポキシ)イソインドリン-1-オン			427.1
182	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(2-オキソ-2-フェニルエトキシ)イソインドリン-1-オン			438.1
183	7-(3-(ベンジルオキシ)プロポキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			468.1

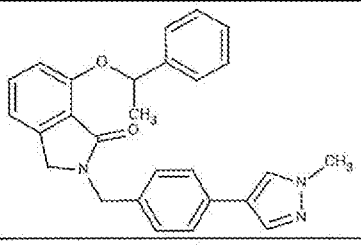
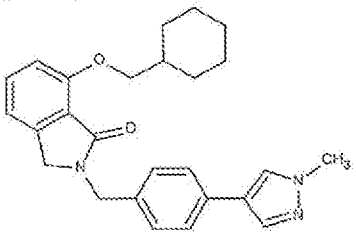
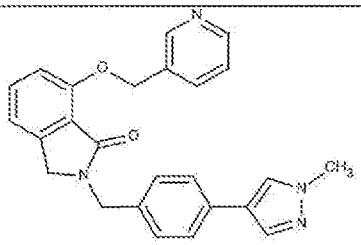
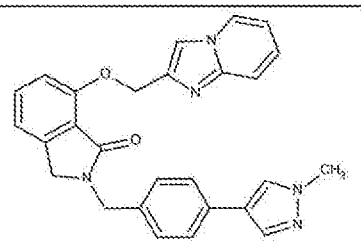
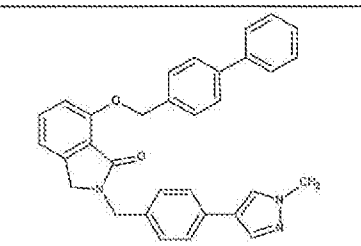
[2157]

[表1-25]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
184	2-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)アセトアミド			377.0
185	7-(2-エトキシエトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			392.0
186	7-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			417.0
187	7-(シクロプロピルメトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			373.9
188	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(2-フェニルエトキシ)イソインドリン-1-オン			424.1

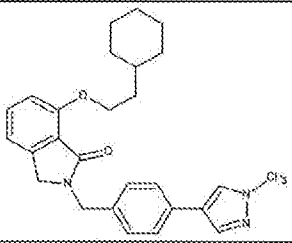
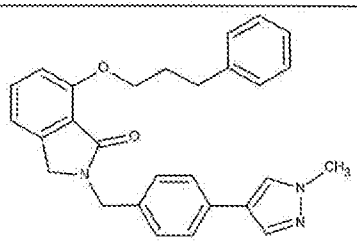
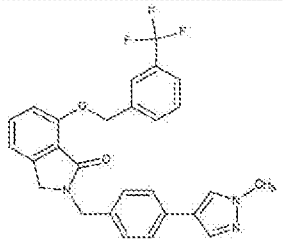
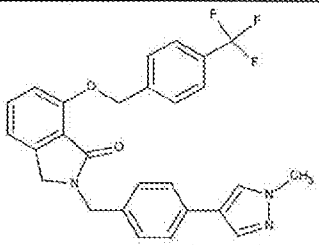
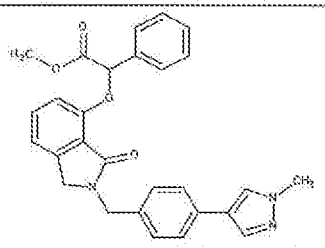
[2158]

[表1-26]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
189	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(1-フェニルエトキシ)イソインドリン-1-オン		racemate	424.1
190	7-(シクロヘキシルメトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			416.1
191	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((ピリジン-3-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン			411.0
192	7-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			460.1
193	7-((ビフェニル-4-イル)メトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			486.1

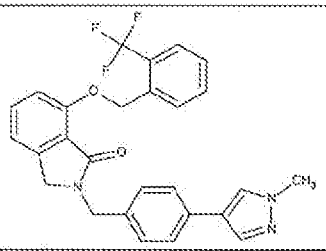
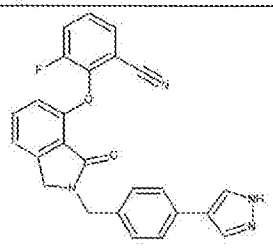
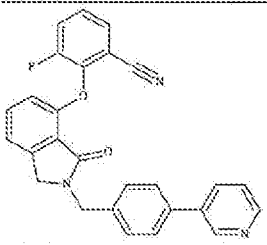
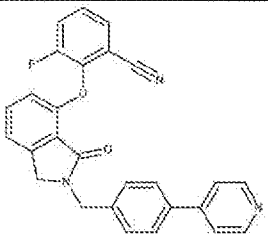
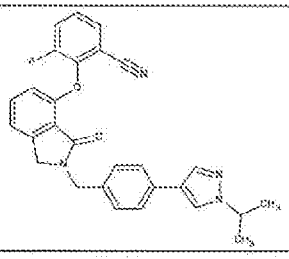
[2159]

[表1-27]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
194	7-(2-シクロヘキシルエトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			430.1
195	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(3-フェニルプロポキシ)イソインドリン-1-オン			438.1
196	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)イソインドリン-1-オン			478.1
197	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)イソインドリン-1-オン			478.1
198	メチル ((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)(フェニル)アセタート		racemate	468.1

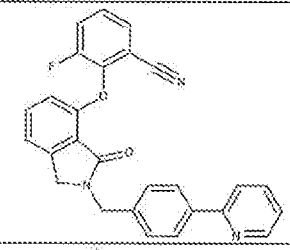
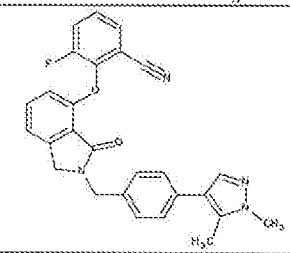
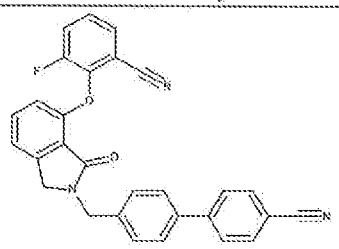
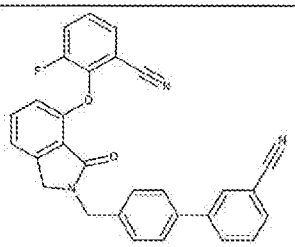
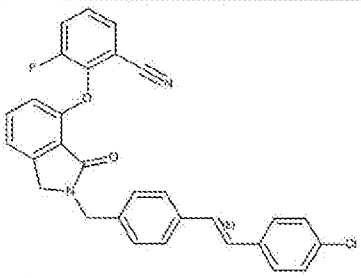
[2160]

[表1-28]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
199	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)イソインドリン-1-オン			478.1
200	3-フルオロ-2-((3-オキソ-2-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			425.0
201	3-フルオロ-2-((3-オキソ-2-(4-(ピリジン-3-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			436.0
202	3-フルオロ-2-((3-オキソ-2-(4-(ピリジン-4-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			436.0
203	3-フルオロ-2-((2-(4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			467.1

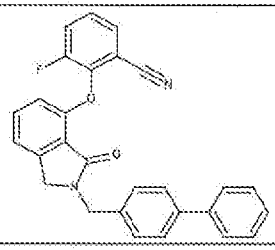
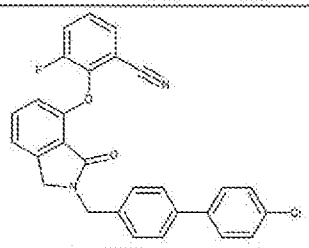
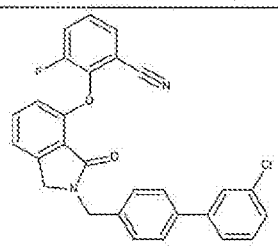
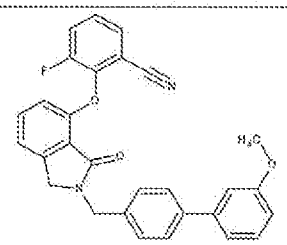
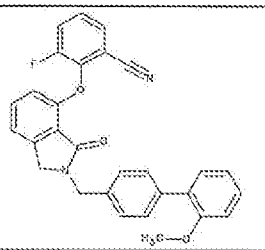
[2161]

[表1-29]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
204	3-フルオロ-2-((3-オキソ-2-(4-(ピリジン-2-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			436.0
205	2-((2-(4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル			453.1
206	4'-((7-(2-シアノ-6-フルオロフェノキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ビフェニル-4-カルボニトリル			460.1
207	4'-((7-(2-シアノ-6-フルオロフェノキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ビフェニル-3-カルボニトリル			460.1
208	2-((2-(4-((E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル			496.1

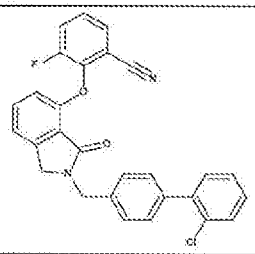
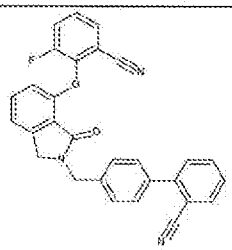
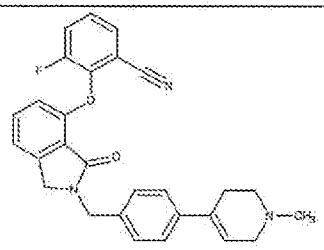
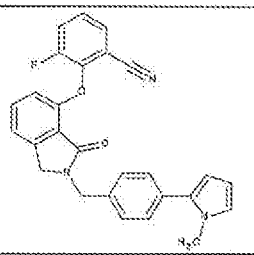
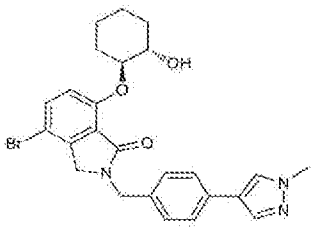
[2162]

[表1-30]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
209	2-((2-(ビフェニル-4-イルメチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル			435.0
210	2-((2-((4'-クロロビフェニル-4-イル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル			469.0
211	2-((2-((3'-クロロビフェニル-4-イル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル			469.0
212	3-フルオロ-2-((2-((3'-メトキシビフェニル-4-イル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			465.1
213	3-フルオロ-2-((2-((2'-メトキシビフェニル-4-イル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			465.1

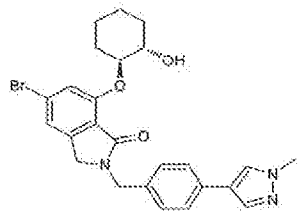
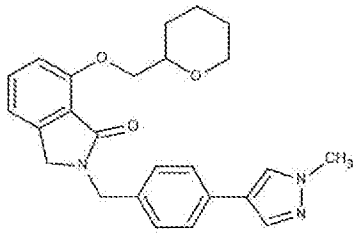
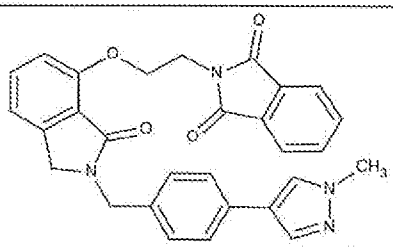
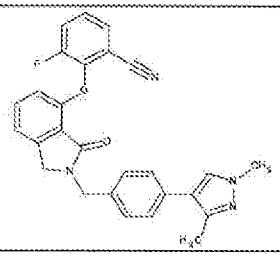
[2163]

[表1-31]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
214	2-((2-((2'-クロロビフェニル-4-イル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル			469.0
215	4'-((7-(2-シアノ-6-フルオロフェノキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ビフェニル-2-カルボニトリル			469.1
216	3-フルオロ-2-((2-(4-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			454.1
217	3-フルオロ-2-((2-(4-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			438.0
218	4-ブロモ-7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン		racemate	496.2 498.2

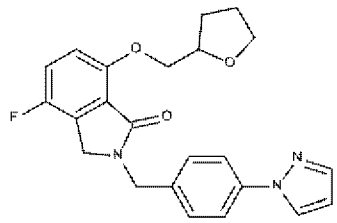
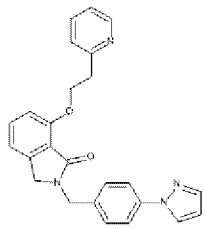
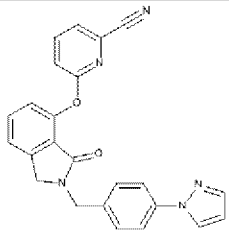
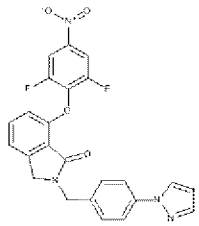
[2164]

[表1-32]

実施例番号	化合物名	構造	立体化学	MS
219	5-ブロモ-7-((trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン		racemate	496.2 498.2
220	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン		racemate	418.1
221	2-(2-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)エチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン			493.1
222	2-((2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-6-フルオロベンゾニトリル			453.1

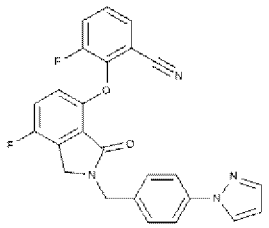
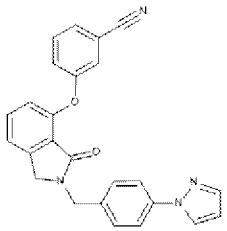
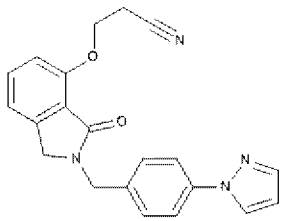
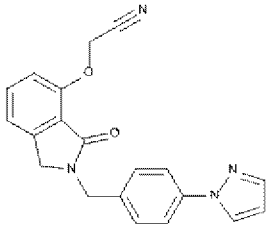
[2165]

[表1-33]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
466	4-フルオロ-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン		racemate	408.1
	1HNMR (400 MHz, CDCl3) δ 1.88-2.02 (2H, m), 2.03-2.22 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.93-4.06 (1H, m), 4.14 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.25 (2H, s), 4.32-4.43 (1H, m), 4.77 (2H, s), 6.46 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.8, 3.6 Hz), 7.12 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.4 Hz).			
467	2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-7-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)イソインドリン-1-オン			411.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.24 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.30 (2H, s), 4.46 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.68 (2H, s), 6.51-6.56 (1H, m), 7.01-7.12 (2H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.44-7.56 (2H, m), 7.68-7.77 (2H, m), 7.81 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.49-8.54 (1H, m).			
468	6-((3-オキソ-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ピリジン-2-カルボニトリル			408.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.32 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.36-6.52 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.28-7.44 (5H, m), 7.59 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.3, 7.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.5 Hz).			
469	7-(2,6-ジフルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			463.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.30 (2H, s), 4.76 (2H, s), 6.45-6.49 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.43-7.51 (1H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.95 (2H, d, J = 7.9 Hz).			

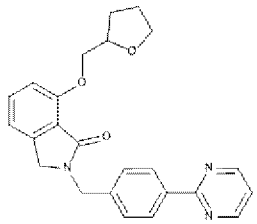
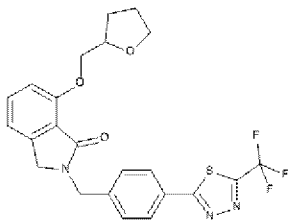
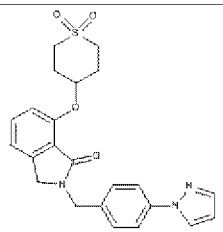
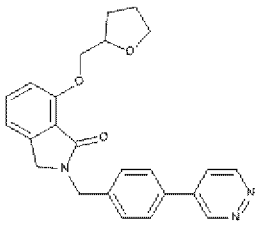
[2166]

[表1-34]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
470	3-フルオロ-2-((7-フルオロ-3-オキソ-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			443.1
	1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.53 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J = 2.4, 2.0 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 9.2, 3.2 Hz), 7.38-7.46 (3H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.72-7.88 (5H, m), 8.48 (1H, d, J = 2.4 Hz).			
471	3-((3-オキソ-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			407.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.32 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.46 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.17-7.24 (2H, m), 7.33-7.42 (4H, m), 7.42-7.57 (2H, m), 7.63-7.70 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.5 Hz).			
472	3-((3-オキソ-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)プロパンニトリル			359.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 2.98 (1H, t, J = 6.9 Hz), 4.25 (1H, s), 4.47 (1H, t, J = 6.9 Hz), 4.78 (1H, s), 6.40-6.50 (1H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.43-7.52 (1H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.6 Hz).			
473	((3-オキソ-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)アセトニトリル			345.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.29 (2H, s), 4.79 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.37-6.51 (1H, m), 7.13 (2H, dd, J = 16.3, 7.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.46-7.58 (1H, m), 7.64-7.70 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.5 Hz).			

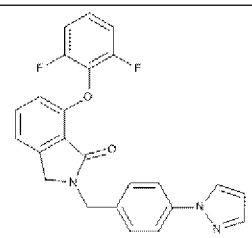
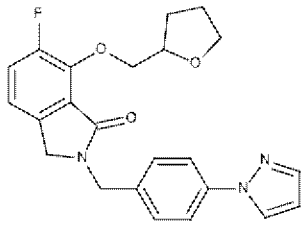
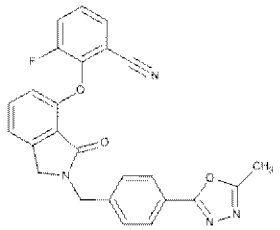
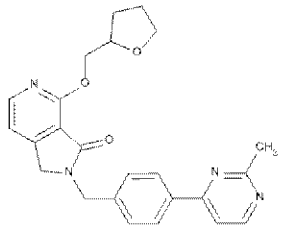
[2167]

[表1-35]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
474	2-(4-(ピリミジン-2-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン		racemate	402.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 1.83-2.29 (4H, m), 3.75-3.91 (1H, m), 4.02 (1H, dt, J = 8.0, 6.2 Hz), 4.11-4.27 (4H, m), 4.29-4.49 (1H, m), 4.73-4.93 (2H, m), 6.85-7.02 (2H, m), 7.18 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.37-7.47 (3H, m), 8.40 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.79 (2H, d, J = 4.9 Hz).			
475	7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン		racemate	476.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 1.87-2.26 (4H, m), 3.78-3.90 (1H, m), 3.98-4.07 (1H, m), 4.18 (2H, dd, J = 4.5, 3.0 Hz), 4.25 (2H, s), 4.32-4.50 (1H, m), 4.82 (2H, s), 6.95 (2H, dd, J = 7.7, 4.5 Hz), 7.38-7.51 (3H, m), 7.96 (2H, d, J = 8.3 Hz).			
476	7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			438.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 2.29-2.48 (2H, m), 2.48-2.67 (2H, m), 2.93 (2H, dd, J = 14.9, 3.6 Hz), 3.73 (2H, td, J = 13.3, 3.6 Hz), 4.25 (2H, s), 4.78 (2H, s), 4.85-4.94 (1H, m), 6.39-6.52 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.35-7.52 (3H, m), 7.61-7.75 (3H, m), 7.91 (1H, d, J = 2.3 Hz).			
477	2-(4-(ピリダジン-4-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン		racemate	402.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.77-1.92 (2H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 3.63-3.73 (1H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 4.06-4.11 (2H, m), 4.16-4.26 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.00-7.11 (2H, m), 7.42-7.53 (3H, m), 7.92 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 5.7, 2.6 Hz), 9.26 (1H, d, J = 5.7 Hz), 9.80-9.84 (1H, m).			

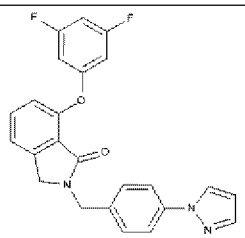
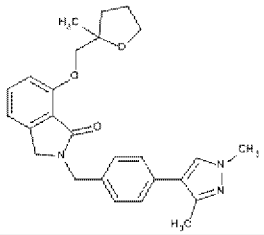
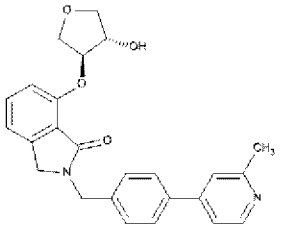
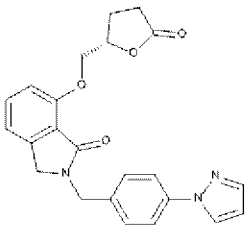
[2168]

[表1-36]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
478	7-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			418.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.29 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.45-6.49 (1H, m), 6.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.98-7.09 (3H, m), 7.13-7.21 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.3, 7.5 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.65-7.70 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.91 (1H, d, J = 1.9 Hz).			
479	6-フルオロ-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン		racemate	408.2
	1HNMR (400 MHz, CDCl3) δ 1.86-2.18 (4H, m), 3.78-3.87 (1H, m), 3.88-3.98 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.29-4.38 (1H, m), 4.38-4.44 (2H, m), 4.78 (2H, s), 6.46 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.4, 3.6 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 11.2, 8.0 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz).			
480	3-フルオロ-2-((2-(4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			441.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 2.62 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.38-7.53 (5H, m), 8.01 (2H, d, J = 8.3 Hz).			
481	2-(4-(2-メチルピリミジン-4-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン		racemate	417.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 1.86-2.01 (2H, m), 2.06-2.19 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.78-3.90 (1H, m), 3.97-4.07 (1H, m), 4.22 (2H, s), 4.43 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.50-4.57 (2H, m), 4.81 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.35-7.54 (3H, m), 7.96-8.09 (2H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.66 (1H, d, J = 5.5 Hz).			

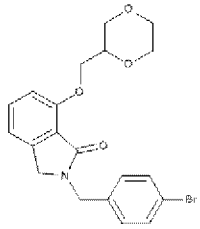
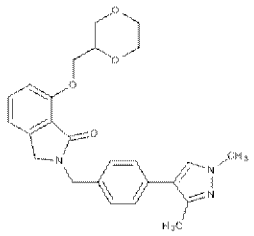
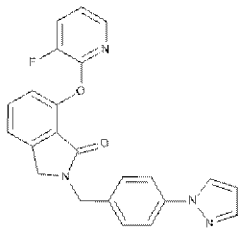
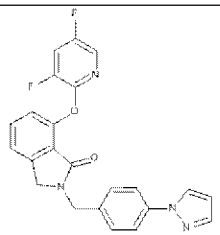
[2169]

[表1-37]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
482	7-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			418.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.32 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.45-6.49 (1H, m), 6.51-6.61 (3H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.49-7.56 (1H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.6 Hz).			
483	2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン		racemate	432.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.29 (3H, s), 1.54-1.77 (1H, m), 1.79-1.98 (1H, m), 2.02-2.18 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.68-4.03 (7H, m), 4.29 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.04 (2H, dd, J = 13.3, 7.8 Hz), 7.21-7.32 (2H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.84 (1H, s).			
484	7-((trans-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン		racemate	417.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.62 (1H, dd, J = 9.5, 1.9 Hz), 3.81 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.97 (1H, dd, J = 8.3, 4.4 Hz), 4.09 (1H, dd, J = 10.2, 4.2 Hz), 4.25 (1H, brs), 4.33 (2H, s), 4.71 (2H, s), 4.83 (1H, d, J = 4.2 Hz), 5.45 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.11 (2H, dd, J = 11.7, 8.0 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.45-7.59 (3H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.3 Hz).			
485	7-(((2S)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン		chiral, (S)	404.2
	1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 2.16-2.55 (4H, m), 4.19 (1H, dd, J = 10.9, 3.4 Hz), 4.32 (2H, s), 4.38 (1H, dd, J = 10.9, 2.3 Hz), 4.70 (2H, s), 4.93 (1H, brs), 6.48-6.56 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.48-7.56 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.76-7.85 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.6 Hz).			

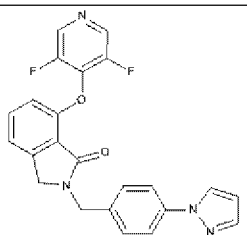
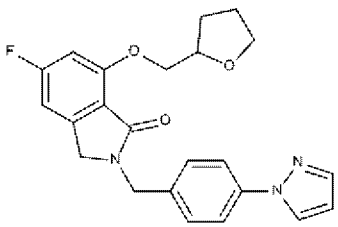
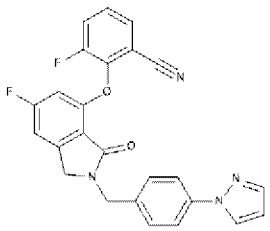
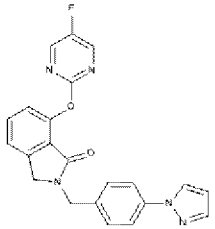
[2170]

[表1-38]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
486	2-(4-ブロモベンジル)-7-((1,4-ジオキサン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン		racemate	418.0
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.43-3.57 (2H, m), 3.58-3.71 (2H, m), 3.73-3.82 (1H, m), 3.84-3.95 (2H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 4.09-4.18 (1H, m), 4.29 (2H, s), 4.63 (2H, s), 7.06 (2H, dd, J = 16.5, 7.8 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz).			
487	2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((1,4-ジオキサン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン		racemate	434.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.26 (3H, s), 3.45-3.57 (2H, m), 3.59-3.71 (2H, m), 3.73-3.82 (4H, m), 3.84-3.96 (2H, m), 4.01-4.10 (1H, m), 4.12-4.19 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.06 (2H, dd, J = 17.0, 7.7 Hz), 7.23-7.30 (2H, m), 7.34-7.43 (2H, m), 7.49 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.84 (1H, s).			
488	7-((3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			401.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.28 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.45-6.48 (1H, m), 7.00 (1H, ddd, J = 8.0, 4.9, 3.2 Hz), 7.24-7.30 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, ddd, J = 9.7, 8.0, 1.5 Hz), 7.56-7.67 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.3 Hz).			
489	7-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)オキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			419.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.29 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.47 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.23-7.41 (5H, m), 7.57-7.68 (3H, m), 7.73 (2H, t, J = 2.1 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.5 Hz).			

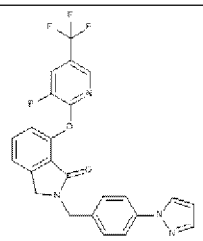
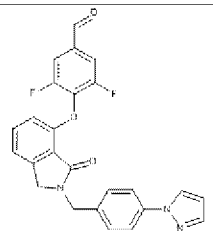
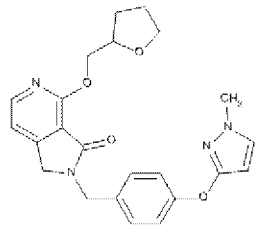
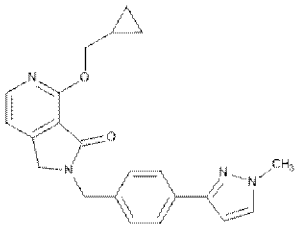
[2171]

[表1-39]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
490	7-((3,5-ジフルオロピリジン-4-イル)オキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			419.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.31 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.45-6.50 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.44-7.51 (1H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.41 (2H, s).			
491	5-フルオロ-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン		racemate	408.2
	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.72-1.89 (2H, m), 1.92-2.13 (2H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.80-3.89 (1H, m), 4.02-4.14 (2H, m), 4.17-4.25 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.53 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.90-7.00 (2H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz).			
492	3-フルオロ-2-((6-フルオロ-3-オキソ-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			443.2
	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.43 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.53 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.88 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.47-7.55 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.76-7.85 (4H, m), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz).			
493	7-((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			402.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.30 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.45-6.48 (1H, m), 7.26-7.37 (4H, m), 7.57-7.68 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.41 (2H, s).			

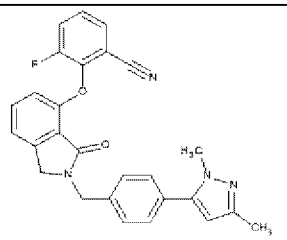
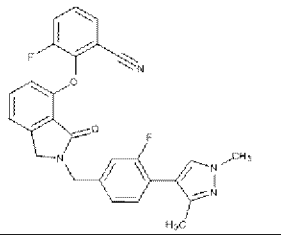
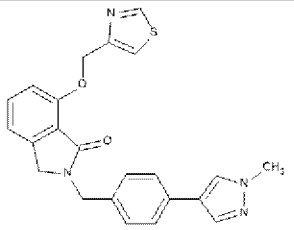
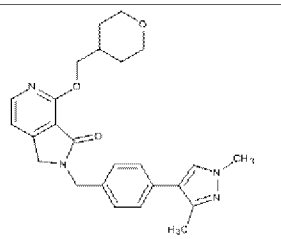
[2172]

[表1-40]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
494	7-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			469.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.31 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.47 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.31-7.37 (3H, m), 7.59-7.67 (3H, m), 7.71-7.76 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.10 (1H, d, J = 0.8 Hz).			
495	3,5-ジフルオロ-4-((3-オキソ-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンズアルデヒド			446.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.31 (2H, s), 4.80 (2H, s), 6.46-6.50 (1H, m), 6.78-6.83 (1H, m), 7.14-7.21 (1H, m), 7.39-7.47 (3H, m), 7.57 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.93 (1H, t, J = 1.7 Hz).			
496	2-(4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)ベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン		racemate	421.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.68-1.89 (2H, m), 1.92-2.07 (2H, m), 3.61-3.70 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.79-3.88 (1H, m), 4.18-4.28 (1H, m), 4.31-4.42 (4H, m), 4.62 (2H, s), 5.80 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.97-7.06 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.26 (1H, d, J = 5.3 Hz).			
497	4-(シクロプロピルメトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			375.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 0.37-0.47 (2H, m), 0.57-0.67 (2H, m), 1.36-1.53 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.37 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.76 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.68-7.80 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz).			

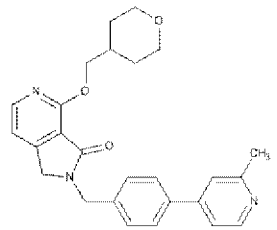
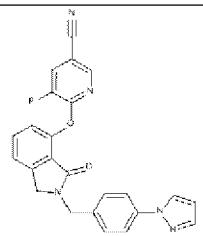
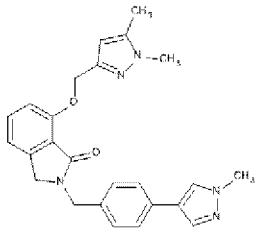
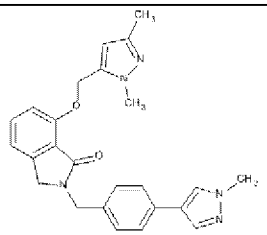
[2173]

[表1-41]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
498	2-((2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル			453.2
	1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 2.15 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.46 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.15 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.32-7.42 (1H, m), 7.45-7.59 (2H, m), 7.76-7.87 (1H, m).			
499	2-((2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル			471.2
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 2.35 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.05-7.20 (3H, m), 7.28-7.48 (4H, m), 7.49-7.54 (2H, m).			
500	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン			417.0
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.84 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.64 (2H, s), 5.38 (2H, s), 7.10 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.46-7.56 (3H, m), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.10 (1H, s), 9.15 (1H, d, J = 1.9 Hz).			
501	2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			433.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.28-1.46 (2H, m), 1.71 (2H, d, J = 12.7 Hz), 1.97-2.14 (1H, m), 2.27 (3H, s), 3.32-3.40 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.88 (2H, dd, J = 11.3, 2.8 Hz), 4.26 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.38 (2H, s), 4.64 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.1 Hz).			

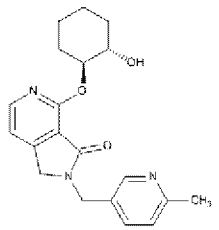
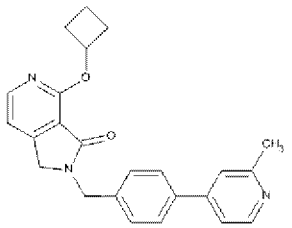
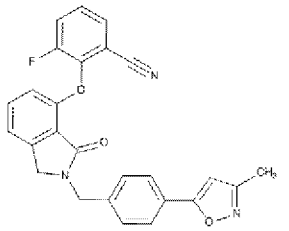
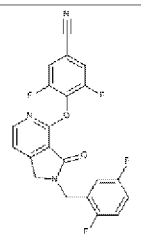
[2174]

[表1-42]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
502	2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			430.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.27-1.45 (2H, m), 1.71 (2H, d, J = 12.8 Hz), 1.97-2.15 (1H, m), 2.52 (3H, brs), 3.32-3.41 (2H, m), 3.89 (2H, dd, J = 11.6, 2.9 Hz), 4.27 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.40 (2H, s), 4.71 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 5.1, 1.7 Hz), 7.56 (1H, s), 7.77 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.28 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.3 Hz).			
503	5-フルオロ-6-((3-オキソ-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ニコチノニトリル			426.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.31 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.47 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.29-7.38 (4H, m), 7.60-7.69 (3H, m), 7.71-7.78 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.9 Hz).			
504	7-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			428.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.11 (3H, s), 3.78-3.87 (6H, m), 4.29 (2H, s), 4.62 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.16 (1H, s), 7.08-7.27 (4H, m), 7.47-7.56 (3H, m), 7.82 (1H, s), 8.10 (1H, s).			
505	7-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			428.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.11 (3H, s), 3.79-3.89 (6H, m), 4.29 (2H, s), 4.63 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.16 (1H, s), 7.08-7.27 (4H, m), 7.46-7.58 (3H, m), 7.82 (1H, s), 8.10 (1H, s).			

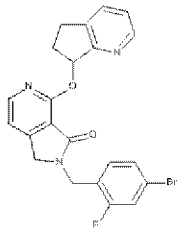
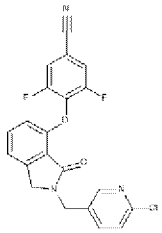
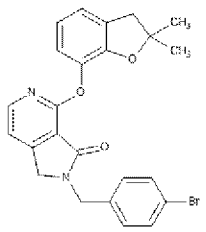
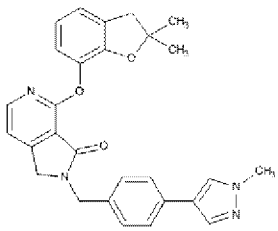
[2175]

[表1-43]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
506	4-(((1,2-trans)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン		HCl salt, racemate	354.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.24-1.43 (4H, m), 1.65 (2H, brs), 1.88-2.05 (2H, m), 2.54 (1H, s), 2.67 (3H, s), 3.60-3.63 (1H, m), 4.47 (2H, s), 4.78 (2H, s), 5.07-5.17 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.22-8.30 (2H, m), 8.70 (1H, d, J = 1.7 Hz), HCl proton was merged with H2O signal.			
507	4-(シクロブチルオキシ)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			386.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 1.84-1.95 (2H, m), 2.27-2.42 (2H, m), 2.45-2.58 (2H, m), 2.61 (3H, s), 4.25 (2H, s), 4.80 (2H, s), 5.36 (1H, quin, J = 7.5 Hz), 6.91 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.38-7.46 (2H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.23 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.1 Hz).			
508	3-フルオロ-2-((2-(4-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			440.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 2.36 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.24-7.33 (1H, m), 7.39-7.47 (4H, m), 7.51 (1H, dt, J = 7.7, 1.4 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.3 Hz).			
509	4-((2-(2,5-ジフルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)-3,5-ジフルオロベンゾニトリル			414.1
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.44 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.94-7.21 (4H, m), 7.35 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.17 (1H, d, J = 5.3 Hz).			

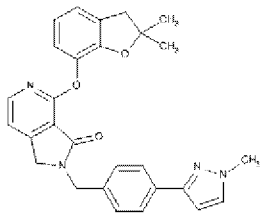
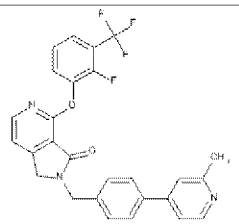
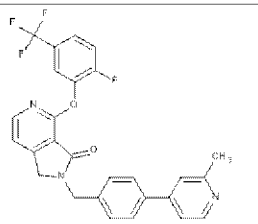
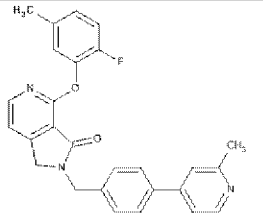
[2176]

[表1-44]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
510	2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-4-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イルオキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン		racemate	453.9
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 2.35 (1H, ddt, J = 14.0, 8.6, 5.6 Hz), 2.63-2.83 (1H, m), 2.84-3.04 (1H, m), 3.09-3.30 (1H, m), 4.29 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.82 (1H, dd, J = 7.4, 5.1 Hz), 6.97 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.6, 4.8 Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.32 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.48 (1H, d, J = 4.3 Hz).			
511	4-((2-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)-3,5-ジフルオロベンゾニトリル			412.0
	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.32 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.30-7.37 (3H, m), 7.44-7.51 (1H, m), 7.68 (1H, dd, J = 8.1, 2.5 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.3 Hz).			
512	2-(4-ブロモベンジル)-4-((2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			465.0
	1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1.34 (6H, s), 3.06 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.92 (1H, s), 7.04-7.12 (1H, m), 7.25-7.33 (3H, m), 7.51-7.61 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 5.3 Hz).			
513	4-((2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			467.2
	1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1.34 (6H, s), 3.06 (2H, s), 3.85 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.79-6.88 (1H, m), 6.91-6.97 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.24-7.34 (3H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.84 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 5.1 Hz).			

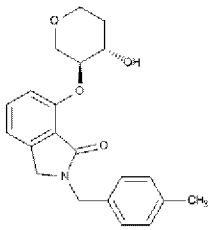
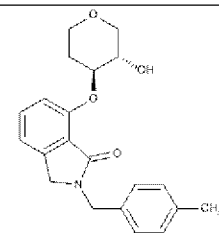
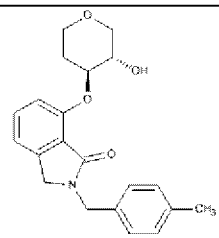
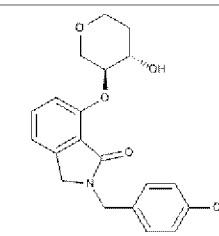
[2177]

[表1-45]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
514	4-((2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			467.2
	1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1.34 (6H, s), 3.06 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.46 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.78-6.88 (1H, m), 6.91-6.99 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.16 (1H, d, J = 5.1 Hz).			
515	4-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			494.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.53 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.80 (2H, s), 7.40-7.60 (6H, m), 7.67-7.83 (4H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.49 (1H, d, J = 5.3 Hz).			
516	4-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			494.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.53 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.80 (2H, s), 7.39-7.51 (4H, m), 7.57 (1H, s), 7.62-7.71 (1H, m), 7.72-7.83 (3H, m), 7.86-7.98 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.49 (1H, d, J = 5.3 Hz).			
517	4-(2-フルオロ-5-メチルフェノキシ)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			440.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.32 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.78 (2H, s), 7.06-7.14 (1H, m), 7.15-7.28 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.42-7.51 (3H, m), 7.57 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.49 (1H, d, J = 5.3 Hz).			

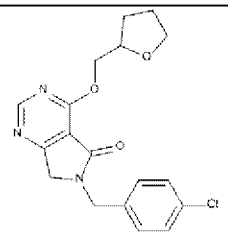
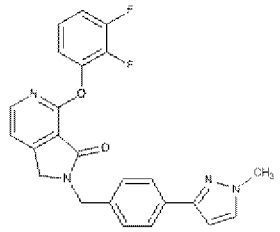
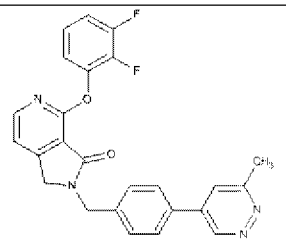
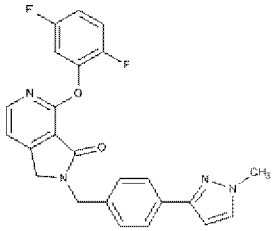
[2178]

[表1-46]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
518	1,5-アンヒドロ-2-デオキシ-4-O-(2-(4-メチルベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-threo-ペンチトール		実施例53-56中のtR1, 光学活性体, 3,4-trans	354.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.41-1.58 (1H, m), 1.95-2.09 (1H, m), 2.20-2.32 (3H, m), 3.37-3.49 (2H, m), 3.72-3.86 (2H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.61 (2H, s), 5.36 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.06-7.21 (6H, m), 7.40-7.55 (1H, m).			
519	1,5-アンヒドロ-2-デオキシ-3-O-(2-(4-メチルベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-threo-ペンチトール		実施例53-56中のtR2, 光学活性体, 3,4-trans	354.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.54-1.69 (1H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.28 (3H, s), 3.19 (1H, dd, J = 11.2, 7.8 Hz), 3.36-3.47 (1H, m), 3.53-3.65 (1H, m), 3.77-3.91 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.31-4.40 (1H, m), 4.62 (2H, s), 5.41 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.08-7.21 (6H, m), 7.43-7.53 (1H, m).			
520	1,5-アンヒドロ-2-デオキシ-3-O-(2-(4-メチルベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-threo-ペンチトール		実施例53-56中のtR3, 光学活性体, 3,4-trans	354.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.53-1.71 (1H, m), 2.05-2.19 (1H, m), 2.28 (3H, s), 3.19 (1H, dd, J = 11.2, 7.8 Hz), 3.36-3.47 (1H, m), 3.54-3.67 (1H, m), 3.77-3.92 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.30-4.41 (1H, m), 4.62 (2H, s), 5.42 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.07-7.21 (6H, m), 7.44-7.53 (1H, m).			
521	1,5-アンヒドロ-2-デオキシ-4-O-(2-(4-メチルベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-threo-ペンチトール		実施例53-56中のtR4, 光学活性体, 3,4-trans	354.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.43-1.57 (1H, m), 1.99-2.09 (1H, m), 2.28 (3H, s), 3.36-3.49 (2H, m), 3.72-3.85 (2H, m), 3.96-4.13 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.61 (2H, s), 5.36 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.10-7.19 (6H, m), 7.43-7.52 (1H, m).			

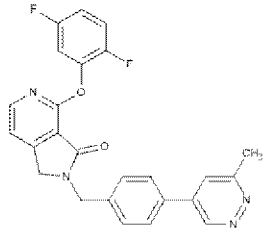
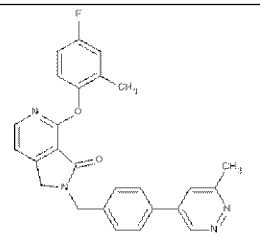
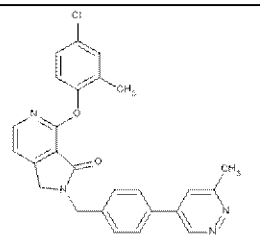
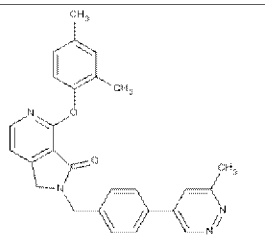
[2179]

[表1-47]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
522	6-(4-クロロベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン		racemate	360.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.64-1.89 (2H, m), 1.88-2.08 (2H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 3.76-3.86 (1H, m), 4.17-4.30 (1H, m), 4.38-4.44 (2H, m), 4.45-4.56 (2H, m), 4.68 (2H, s), 7.28-7.35 (2H, m), 7.37-7.45 (2H, m), 8.89 (1H, s).			
523	4-(2,3-ジフルオロフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			433.0
	1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 3.87 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.19-7.45 (6H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz).			
524	4-(2,3-ジフルオロフェノキシ)-2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			445.1
	1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 2.68 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.81 (2H, s), 7.20-7.46 (4H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.85-7.97 (3H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.46 (1H, d, J = 2.3 Hz).			
525	4-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			433.0
	1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 3.87 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.13-7.25 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.37-7.51 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 5.3 Hz).			

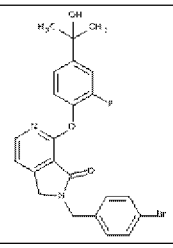
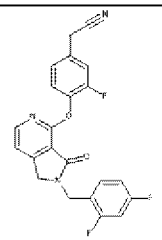
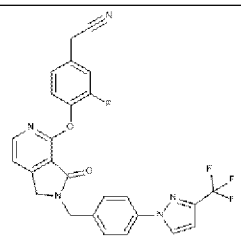
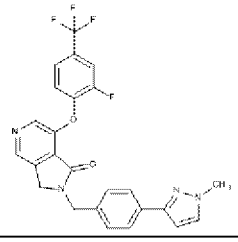
[2180]

[表1-48]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
526	4-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			445.1
	1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 2.68 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.81 (2H, s), 7.13-7.25 (1H, m), 7.36-7.55 (5H, m), 7.85-7.96 (3H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.46 (1H, d, J = 2.3 Hz).			
527	4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			441.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.08 (3H, s), 2.68 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.80 (2H, s), 7.02-7.12 (1H, m), 7.12-7.25 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.84-7.97 (3H, m), 8.19 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.46 (1H, d, J = 2.3 Hz).			
528	4-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			457.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.08 (3H, s), 2.68 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.80 (2H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.27-7.37 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.19 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.46 (1H, d, J = 2.1 Hz).			
529	4-(2,4-ジメチルフェノキシ)-2-(4-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			437.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.02 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.68 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.80 (2H, s), 6.94-7.00 (1H, m), 7.03-7.09 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.16 (1H, d, J = 4.9 Hz), 9.46 (1H, d, J = 2.3 Hz).			

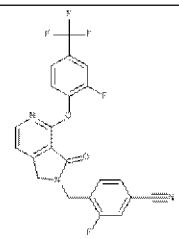
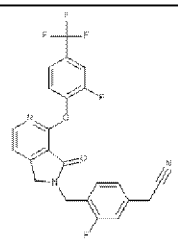
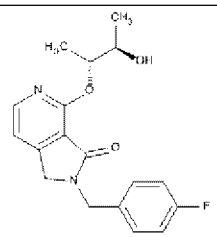
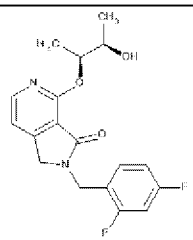
[2181]

[表1-49]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
530	2-(4-ブロモベンジル)-4-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェノキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン			471.0
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.46 (6H, s), 4.48 (2H, s), 4.69 (2H, s), 5.17 (1H, s), 7.22-7.38 (5H, m), 7.41 (1H, dd, J = 12.4, 2.0 Hz), 7.52-7.60 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz).			
531	(4-((2-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)アセトニトリル			410.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 4.11 (2H, s), 4.51 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.10 (1H, td, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.23-7.33 (2H, m), 7.34-7.51 (4H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.3 Hz).			
532	(3-フルオロ-4-((3-オキソ-2-(4-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)アセトニトリル			508.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 4.11 (2H, s), 4.52 (2H, s), 4.79 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.35-7.46 (3H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.72 (1H, dd, J = 2.5, 0.9 Hz).			
533	7-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-1-オン			483.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.87 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.15 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 11.1, 2.1 Hz), 8.53 (1H, s), 8.77 (1H, s).			

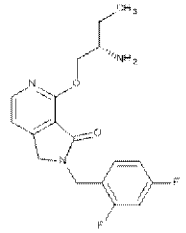
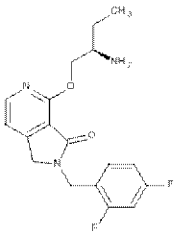
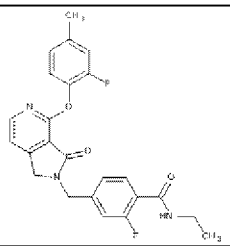
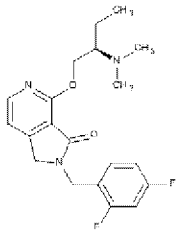
[2182]

[表1-50]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
534	3-フルオロ-4-((4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ベンゾニトリル			446.0
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 4.58 (2H, s), 4.85 (2H, s), 7.44 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.52-7.60 (1H, m), 7.60-7.67 (1H, m), 7.67-7.74 (2H, m), 7.87-7.97 (2H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz).			
535	(3-フルオロ-4-((4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)フェニル)アセトニトリル			460.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 4.07 (2H, s), 4.53 (2H, s), 4.77 (2H, s), 7.18-7.30 (2H, m), 7.37-7.46 (2H, m), 7.58-7.74 (2H, m), 7.92 (1H, dd, J = 10.5, 1.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz).			
536	2-(4-フルオロベンジル)-4-(((2R,3R)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン		(2R, 3R)	331.2
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.12 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.23 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.84 (1H, quin, J = 6.0 Hz), 4.34 (2H, s), 4.52-4.84 (3H, m), 5.20-5.31 (1H, m), 7.12-7.22 (3H, m), 7.27-7.38 (2H, m), 8.25 (1H, d, J = 5.1 Hz).			
537	2-(2,4-ジフルオロベンジル)-4-(((2,3-cis)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン		racemate	349.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.14 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.28 (3H, d, J = 6.2 Hz), 3.74 (1H, sxt, J = 5.9 Hz), 4.38 (2H, s), 4.59-4.76 (3H, m), 5.10 (1H, quin, J = 6.0 Hz), 7.07 (1H, td, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.20-7.32 (1H, m), 7.33-7.46 (1H, m), 8.26 (1H, d, J = 5.3 Hz).			

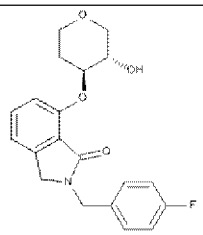
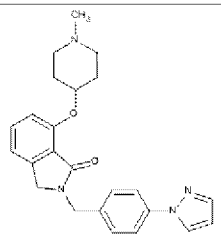
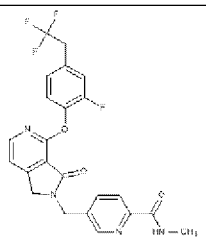
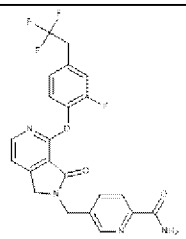
[2183]

[表1-51]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
538	4-(((2S)-2-アミノプチル)オキシ)-2-(2,4-ジフルオロベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン		HCl salt, (S)	348.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.74 (2H, d, J = 9.6 Hz), 3.45-3.54 (1H, m), 4.41-4.52 (3H, m), 4.57 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.70 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.28 (2H, d, J = 4.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.98 (3H, brs), 8.31 (1H, d, J = 5.3 Hz).			
539	4-(((2R)-2-アミノプチル)オキシ)-2-(2,4-ジフルオロベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン		HCl salt, (R)	348.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.00 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.62-1.84 (2H, m), 3.42-3.55 (1H, m), 4.45 (2H, s), 4.46-4.52 (1H, m), 4.54-4.64 (1H, m), 4.70 (2H, s), 7.09 (1H, td, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.23-7.33 (2H, m), 7.39 (1H, td, J = 8.7, 6.8 Hz), 8.01 (3H, brs), 8.31 (1H, d, J = 5.3 Hz).			
540	N-エチル-2-フルオロ-4-((4-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ベンズアミド			438.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.10 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.35 (3H, s), 3.21-3.30 (2H, m), 4.51 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.15-7.27 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.60 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.21-8.29 (1H, m).			
541	2-(2,4-ジフルオロベンジル)-4-(((2R)-2-(ジメチルアミノ)プチル)オキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン		HCl salt, R	376.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0.98 (3 H, t, J=7.5 Hz), 1.70 - 1.91 (2 H, m), 2.76 - 3.03 (6 H, m), 3.63 (1 H, br. s.), 4.44 (2 H, s), 4.64 - 4.81 (4 H, m), 7.03 - 7.15 (1 H, m), 7.20 - 7.33 (2 H, m), 7.34 - 7.45 (1 H, m), 8.33 (1 H, d, J=5.3 Hz), 10.26 (1 H, br. s.)			

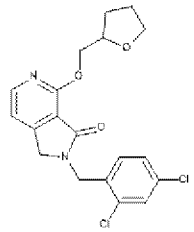
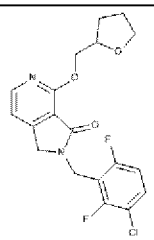
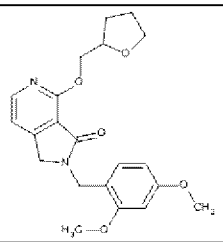
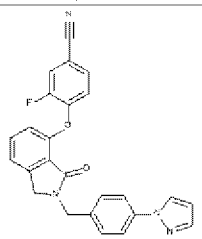
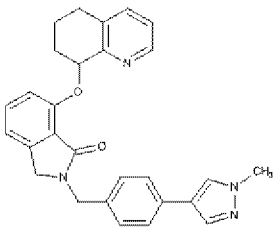
[2184]

[表1-52]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
542	1,5-アンヒドロ-2-デオキシ-3-O-(2-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-DL-threo-ペンチトール		racemate (3,4-trans)	358.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.49-1.72 (1H, m), 2.03-2.21 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J = 11.1, 7.7 Hz), 3.37-3.48 (1H, m), 3.54-3.68 (1H, m), 3.74-3.93 (2H, m), 4.24-4.42 (3H, m), 4.65 (2H, s), 5.38 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.07-7.24 (4H, m), 7.28-7.37 (2H, m), 7.43-7.55 (1H, m).			
543	7-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			403.2
	1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1.62-1.78 (2H, m), 1.85-1.98 (2H, m), 2.10-2.25 (5H, m), 2.66 (2H, ddd, J = 10.8, 6.4, 3.8 Hz), 4.30 (2H, s), 4.55 (1H, tt, J = 7.7, 3.8 Hz), 4.69 (2H, s), 6.50-6.56 (1H, m), 7.06 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.43-7.51 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.5 Hz).			
544	5-((4-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド			475.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2.82 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.74 (2H, q, J = 11.4 Hz), 4.55 (2H, s), 4.84 (2H, s), 7.23-7.32 (1H, m), 7.34-7.46 (3H, m), 7.87-7.94 (1H, m), 7.98-8.05 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.74 (1H, q, J = 4.6 Hz).			
545	5-((4-(2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェノキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ピリジン-2-カルボキサミド			461.1
	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.74 (2H, q, J = 11.3 Hz), 4.56 (2H, s), 4.84 (2H, s), 7.23-7.31 (1H, m), 7.34-7.46 (3H, m), 7.82 (1H, brs), 7.91 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.99-8.05 (1H, m), 8.09 (1H, brs), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.57-8.67 (1H, m).			

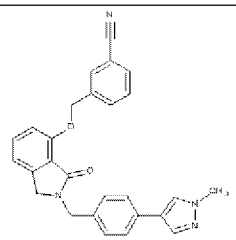
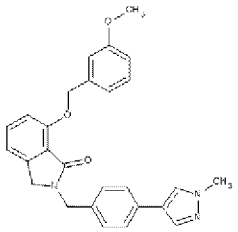
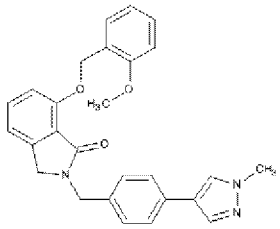
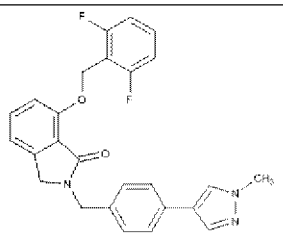
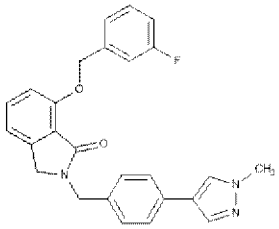
[2185]

[表1-53]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
546	2-(2,4-ジクロロベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン		racemate	393.0
547	2-(3-クロロ-2,6-ジフルオロベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン		racemate	395.1
548	2-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3-オン		racemate	385.1
549	3-フルオロ-4-((3-オキソ-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル			425.1
550	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)イソインドリン-1-オン		racemate	451.1

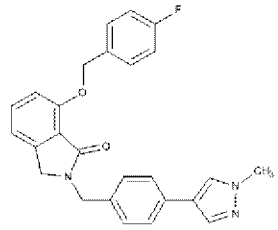
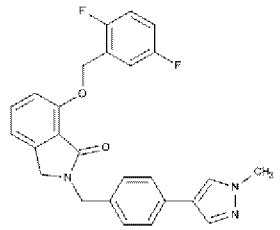
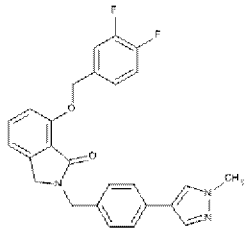
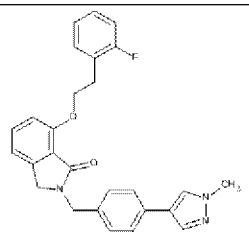
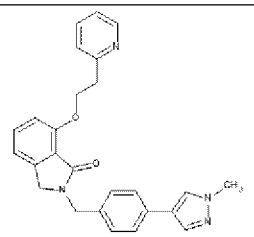
[2186]

[表1-54]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
551	3-(((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)メチル)ベンゾニトリル			435.1
552	7-((3-メトキシベンジル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			440.2
553	7-((2-メトキシベンジル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			440.1
554	7-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			446.0
555	7-((3-フルオロベンジル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			428.1

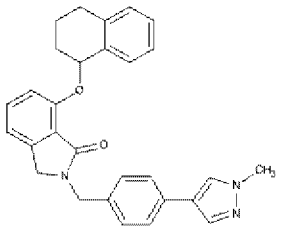
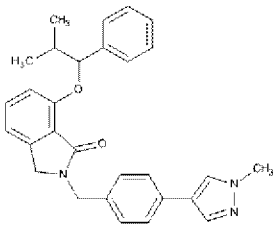
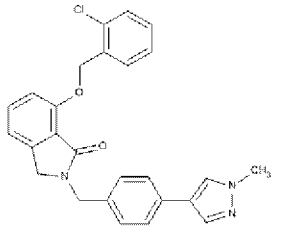
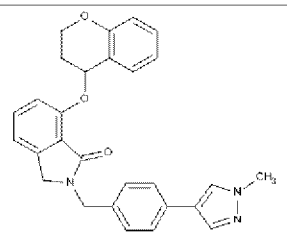
[2187]

[表1-55]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
556	7-((4-フルオロベンジル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			428.2
557	7-((2,5-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			446.1
558	7-((3,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			446.1
559	7-(2-(2-フルオロフェニル)エトキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			442.1
560	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)イソインドリン-1-オン			425.1

[2188]

[表1-56]

実施例番号	化合物名	構造	塩、立体化学	MS
561	2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシ)イソインドリン-1-オン		racemate	450.1
562	7-(2-メチル-1-フェニルプロポキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン		racemate	452.2
563	7-((2-クロロベンジル)オキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン			444.2
564	7-(3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イルオキシ)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)イソインドリン-1-オン		racemate	452.1

[2189] 製剤例1

(1)実施例１で得られた化合物　10.0 g

(2)乳糖　60.0 g

(3)コーンスターチ　35.0 g

(4)ゼラチン　3.0 g

(5)ステアリン酸マグネシウム　2.0 g

実施例1で得られた化合物10.0 gと乳糖60.0 gおよびコーンスターチ35.0 gの混合物を、10重量%ゼラチン水溶液30 mL(ゼラチンとして3.0 g)を用い、1 mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過する。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0 gと混合し、圧縮する。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖

衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出して1000錠のコート錠を得る。

[2190] 製剤例2

(1)実施例１で得られた化合物　10.0 g

(2)乳糖　70.0 g

(3)コーンスターチ　50.0 g

(4)可溶性デンプン　7.0 g

(5)ステアリン酸マグネシウム　3.0 g

実施例1で得られた化合物10.0 gとステアリン酸マグネシウム3.0 gを可溶性デンプンの水溶液70 mL(可溶性デンプンとして7.0 g)で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70.0 gおよびコーンスターチ50.0 gと混合する。混合物を圧縮して1000錠の錠剤を得る。

[2191] 試験例

M1受容体ポジティブアロステリックモジュレーター(M1PAM)活性の測定

最大活性の20%の作用を与えるEC20濃度（最終濃度0.6 nM)のアセチルコリン存在下での被検化合物の活性をPAM活性として測定した。その方法は以下のとおりである。384ウェル黒色透明底プレート（BDファルコン)にヒトM1受容体（hCHRM1)を強制発現させたCHO-K1細胞を5,000個/ウェルで播種し、37℃、5% CO2インキュベーター内で一日培養した。細胞プレートの培地を除去後、カルシウム指示薬を含むアッセイ緩衝液A（Recording medium（同仁化学)、0.1% BSA（和光純薬)、2.5 μg/mL Fluo-4 AM（同仁化学)、0.08% Pluronic F127（同仁化学)、1.25 mM probenecid（同仁化学))を30 μL/ウェル添加した。37℃、5% CO2インキュベーター内に30分間静置した後、室温でさらに30分間静置した。2.4 nMのアセチルコリンを含むアッセイ緩衝液B（HBSS（Invitrogen)、20 mM HEPES（Invitrogen)、0.1% BSA)で希釈調製した被検化合物を、10 μL/ウェル添加し、FLIPRtetra（モレキュラーデバイス)で蛍光値を1秒毎に1分間測定した。最終濃度が1 μMのアセチルコリンを添加した際の蛍光値変化量を100%、被検化合物の代わりにDMSOを添加した場合の蛍光値変化量

を0%と定義して被検化合物の活性(%)、被検化合物の濃度依存曲線の変曲点をIP値として算出した。結果を表２に示す。

[2192] [表2-1]

実施例番号	活性（%） at 10 μM	IP値（nM）
1	102	7.0
2	105	8.7
3	104	9.1
4	101	13
5	102	20
6	90	31
7	114	32
8	99	33
9	93	34
10	103	54
11	102	65
12	57	36
13	102	43
16	106	47
17	118	120
18	107	60
19	91	110
20	100	80
21	105	96
22	103	190
25	113	190
26	96	4.1
27	97	6.4
28	120	7.0
29	89	7.5
30	104	190
31	105	8.5
32	110	10
33	98	77
34	92	10

[2193]

[表2-2]

実施例番号	活性（%） at 10 μM	IP値（nM）
35	134	14
38	118	44
39	97	58
40	117	64
42	107	85
43	99	210
48	100	360
53	90	270
54	106	160
59	136	57
60	115	320
61	113	37
65	76	63
66	101	69
68	109	72
69	103	410
72	102	88
73	99	24
76	108	7.2
77	103	39
78	104	10
79	114	29
80	100	5.6
81	57	170
86	104	17
223	103	19
224	107	38
225	104	51
226	98	30
227	99	10

[2194]

[表2-3]

実施例番号	活性（%） at 10 μM	IP値（nM）
228	118	94
229	117	6.1
230	113	10
231	106	24
234	91	38
235	105	14
236	109	10
237	108	23
239	109	6.1
241	101	13
242	110	8.2
243	104	37
244	104	16
245	101	57
246	100	9.4
248	117	3.0
251	117	7.5
252	99	7.6
253	100	22
254	110	67
255	106	48
256	101	4.0
258	107	5.7
259	109	85
260	109	45
261	98	25
262	107	54
263	106	41
264	92	140
265	96	24

[2195]

[表2-4]

実施例番号	活性（%） at 10 μM	IP値（nM）
266	100	45
267	94	2.1
268	103	39
271	97	130
272	107	6.5
273	103	8.5
274	102	12
275	104	76
276	99	3.6
277	96	42
280	110	26
281	108	65
283	97	10
284	94	340
285	95	10
286	99	13
287	99	10
288	103	12
289	89	4.7
290	91	44
291	91	34
292	101	48
295	100	150
296	92	12
297	96	16
299	91	18
301	89	120
302	92	32
303	91	8.5
304	93	12

[2196]

[表2-5]

実施例番号	活性（%） at 10 μM	IP値（nM）
305	94	25
306	97	8.9
307	92	9.3
308	99	44
309	100	27
310	105	30
311	100	16
312	96	39
313	89	27
314	89	11
315	101	6.6
318	99	26
319	104	9.1
321	104	32
323	89	21
324	99	19
325	116	47
326	108	23
327	98	6.5
328	97	6.4
329	106	4.3
330	104	30
331	104	16
332	106	17
333	114	21
334	99	65
335	98	57
336	106	22
337	92	49
338	98	19

[2197]

[表2-6]

実施例番号	活性（%） at 10 μM	IP値（nM）
339	106	70
340	106	3.8
341	93	63
342	96	73
343	94	29
344	97	55
346	85	2.1
347	97	10
348	97	74
349	104	12
352	94	4.4
353	97	46
354	93	270
355	95	4.3
356	101	49
357	90	51
358	91	77
359	96	93
360	105	72
361	100	76
362	98	30
363	94	6.6
364	86	31
365	104	44
366	104	42
367	101	28
368	99	10
369	103	54
370	97	14
371	99	13

[2198]

[表2-7]

実施例番号	活性（%） at 10 μM	IP値（nM）
372	109	46
373	103	45
374	103	16
375	99	10
376	106	6.9
377	83	7.6
378	98	33
379	90	14
380	102	22
381	103	7.8
382	99	70
383	86	48
384	91	7.8
385	85	2.6
386	86	1.4
387	102	7.1
388	102	30
389	93	32
390	90	71
391	100	10
392	105	16
393	89	5.0
394	109	7.1
395	96	65
396	95	33
397	95	25
398	99	20
399	94	97
400	88	56
401	92	48

[2199]

[表2-8]

実施例番号	活性（%） at 10 μM	IP値（nM）
402	104	4.6
403	102	57
404	87	53
405	95	1.8
406	97	40
407	89	74
408	99	5.6
409	96	3.4
410	99	19
411	102	61
412	101	8
413	104	10
414	103	69
415	106	16
416	98	13
417	96	16
418	95	9.1
419	102	7.3
420	101	39
421	112	39
422	107	12
423	96	90
424	106	88
425	102	86
426	102	8.8
427	111	31
428	106	14
429	109	11
430	110	17
431	103	6.8

[2200]

[表2-9]

実施例番号	活性（%） at 10 μM	IP値（nM）
432	92	52
433	101	10
434	95	26
435	102	30
436	106	41
437	98	78
438	101	14
439	96	13
440	100	70
441	100	44
442	100	38
443	101	31
444	100	17
445	100	28
446	107	26
447	93	5.2
448	102	6.1
449	99	9.3
450	102	10
451	105	11
452	102	45
453	97	56
454	86	30
455	86	60
456	91	46
457	91	8.6
458	93	12
459	93	32
460	96	17
461	95	50

産業上の利用可能性

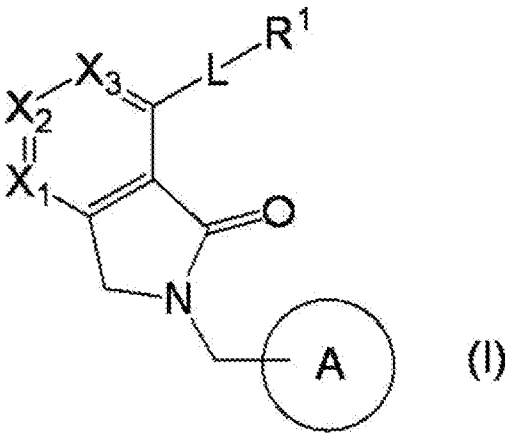
[2201] 本発明の化合物は、コリン作動性ムスカリンＭ１受容体ポジティブアロステリックモジュレーター、アルツハイマー病、統合失調症、痛み、睡眠障害等の予防または治療薬等の医薬として有用である。

[2202] 本出願は、日本で出願された特願２０１２－２５３７０８を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

請求の範囲

［請求項1］　式

［化1］



(I)

［式中、

環Ａは置換基を有していてもよい４－７員環を示し；

Ｌは－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－または－SO_2－を示し；

R^1は置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基（ただし、Ｌが－Ｏ－のとき、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基である場合を除く）、または置換基を有していてもよい環状基を示し；

X_1は－ＣＲａ＝または－Ｎ＝を示し；

X_2は－ＣＲｂ＝または－Ｎ＝を示し；

X_3は－ＣＲｃ＝または－Ｎ＝を示し；

Ｒａ、ＲｂおよびＲｃはそれぞれ独立して

水素原子、

ハロゲン原子、

置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

置換基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基、

置換基を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

置換基を有していてもよいC_{3-6}シクロアルキル基、

置換基を有していてもよいC_{3-6}シクロアルコキシ基または

置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項2] Lが－O－であり；

R^1が

置換基を有していてもよい環状基、またはハロゲン原子以外の置換基を有するC_{1-6}アルキル基

である請求項１記載の化合物またはその塩。

[請求項3] X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれる

（１）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；または

（３）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－ＣＨ＝；

請求項２記載の化合物またはその塩。

[請求項4] R^1が、

（Ｉ）（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ニトロ基、

（４）アミノ基、

（５）ヒドロキシ基、

（６）(i)ハロゲン原子、(ii)シアノ基、(iii)ヒドロキシ基、および(iv)C_{1-6}アルコキシ基から選ばれる１ないし５個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（７）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

（８）C_{2-6}アルケニル基、および

（９）C_{3-6}シクロアルキル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、テトラヒドロピラニル基、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピリジル基、また

はピラゾリル基；または

（II）（１）ヒドロキシ基、

（２）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（３）カルボキシ基、

（４）ピペリジルカルボニル基、

（５）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル基、

（６）１ないし３個のハロゲン原子で置換されたフェニル基、および

（７）ハロゲン原子およびC_{1-6}アルコキシーカルボニル基から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい

テトラヒドロフリル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピラゾリル基、テトラヒドロピラニル基、ピリジル基、または７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプチル基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されたC_{1-6}アルキル基；

環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）１ないし３個のテトラヒドロフリル基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノ置換されていてもよいカルバモイル基、

（４）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（５）C_{3-6}シクロアルキル基、および

（６）(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子およびC_{3-6}シクロアルキル基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、および(iii)テトラヒドロピラニル基から選ばれる１ないし３個の置換基をそれぞれ有していてもよい

ピラゾリル基、ピペリジル基、ピリジル基、ピリダジニル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラゾロピリジル

基、または４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロピリジル基
から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環、C_{4-7}シクロアルカン環、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、またはピペリジン環；
X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれる
（１）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；
（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；または
（３）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－ＣＨ＝；
請求項２記載の化合物またはその塩。

［請求項5］ R^1が、
（１）ハロゲン原子、
（２）シアノ基、
（３）ヒドロキシ基、
（４）(i)ハロゲン原子、(ii)シアノ基、(iii)ヒドロキシ基、および(iv)C_{1-6}アルコキシ基から選ばれる１ないし５個の置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、
（５）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、および
（６）C_{3-6}シクロアルキル基
から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、またはテトラヒドロピラニル基；
環Ａが、
（１）ハロゲン原子、
（２）カルバモイル基、
（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基で置換されたピラゾリル基、および
（４）１または２個のC_{1-6}アルキル基で置換されたトリアゾリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されたベンゼン環またはピリジン環；

X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれる

（１）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；または

（３）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－ＣＨ＝；

請求項２記載の化合物またはその塩。

［請求項6］ R^1が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、

（４）１ないし３個のハロゲン原子を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ基、および

（５）C_{3-6}シクロアルキル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基；

環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）カルバモイル基、

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基で置換されたピラゾリル基、および

（４）１または２個のC_{1-6}アルキル基で置換されたトリアゾリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されたベンゼン環またはピリジン環；

X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれる

（１）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；または

（３）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－ＣＨ＝；

請求項２記載の化合物またはその塩。

［請求項7］　R^1が、

（Ｉ）（１）１ないし３個のハロゲン原子で置換されたフェニル基、および

（２）テトラヒドロフリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されたC_{1-6}アルキル基、または

（II）（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、

（３）ヒドロキシ基、および

（４）１ないし３個のハロゲン原子で置換されたC_{1-6}アルキル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換された

C_{3-8}シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、またはテトラヒドロピラニル基；

環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）カルバモイル基、

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基で置換されたピラゾリル基、および

（４）１または２個のC_{1-6}アルキル基で置換されたトリアゾリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されたベンゼン環またはピリジン環；

X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれる

（１）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；または

（３）X_1、X_2およびX_3がいずれも－ＣＨ＝；

請求項２記載の化合物またはその塩。

[請求項8] R^1が、

（１）ハロゲン原子、

（２）シアノ基、および

（３）１ないし３個のハロゲン原子で置換されたC_{1-6}アルキル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換された

フェニル基またはピリジル基；

環Ａが、

（１）ハロゲン原子、

（２）カルバモイル基、

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基で置換されたピラゾリル基、

および

（４）１または２個のC_{1-6}アルキル基で置換されたトリアゾリル基

から選ばれる１ないし３個の置換基でそれぞれ置換されたベンゼン環

またはピリジン環；

X_1、X_2およびX_3が、以下の組み合わせから選ばれる

（１）X_1が－ＣＨ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；または

（２）X_1が－Ｎ＝、X_2が－ＣＨ＝、およびX_3が－Ｎ＝；

請求項２記載の化合物またはその塩。

[請求項9] 2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-7-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1-オン、またはその塩。

[請求項10] 3-フルオロ-2-((2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)オキシ)ベンゾニトリル、またはその塩。

[請求項11] 4-((2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-6-(4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン、またはその塩。

[請求項12] 4-((4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3-オキソ

-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ベンズアミド、またはその塩。

[請求項13] 請求項１または２記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[請求項14] コリン作動性ムスカリンＭ１受容体ポジティブアロステリックモジュレーターである請求項１３記載の医薬。

[請求項15] アルツハイマー病、統合失調症、痛みまたは睡眠障害の予防または治療剤である請求項１３記載の医薬。

[請求項16] アルツハイマー病、統合失調症、痛みまたは睡眠障害の予防または治療に使用するための、請求項１または２記載の化合物またはその塩。

[請求項17] 請求項１または２記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるコリン作動性ムスカリンＭ１受容体ポジティブアロステリックモジュレート方法。

[請求項18] 請求項１または２記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるアルツハイマー病、統合失調症、痛みまたは睡眠障害の予防または治療方法。

[請求項19] アルツハイマー病、統合失調症、痛みまたは睡眠障害の予防または治療剤を製造するための、請求項１または２記載の化合物またはその塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/081084

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BUDZIK,B. et al., 2' Biaryl amides as novel and subtype selective M_1 agonists. Part II: Further optimization and profiling, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, Vol.20, No.12, p.3545-3549 Fig.2. Compound 6n	1-16,19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 March, 2014 (27.03.14)	08 April, 2014 (08.04.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/081084

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2008-509926 A (Astra Zeneca AB.), 03 April 2008 (03.04.2008), claim 1; examples 84, UR-72, UR-73; example UR-51 and the material; example UR-81 and the material; example UR-82 and the material & US 2009/0275578 A1 & EP 1778634 A & WO 2006/020879 A1 & CA 2575853 A & NO 20070583 A & AR 50691 A & KR 10-2007-0097405 A & UY 29058 A & CN 101039907 A & BRA PI0514005 & IL 181116 D & AU 2005272738 A & MX 2007001282 A & RU 2007103769 A	1-16,19
A	JP 2008-506692 A (Schering Corp.), 06 March 2008 (06.03.2008), claim 1 & JP 2008-506692 A & US 2006/0205797 A1 & EP 1778676 A & WO 2006/019768 A1 & DE 602005023172 D & CA 2573764 A & NO 20070893 A & CN 101018782 A & BRA PI0513433 & AR 50169 A & ECA 0SP077163 & ZA 200700384 A & IL 180736 D & AT 478864 T & ES 2349041 T & PE 5612006 A & AU 2005275213 A & MX 2007000668 A & TWB 00I297269 & RU 2007105685 A & KR 10-2008-0093048 A	1-16,19
P,A	WO 2013/063549 A1 (VANDERBILT UNIVERSITY), 02 May 2013 (02.05.2013), entire text (Family: none)	1-16,19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/081084

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D209/46(2006.01)i, *A61K31/4035*(2006.01)i, *A61K31/4155*(2006.01)i, *A61K31/4192*(2006.01)i, *A61K31/4196*(2006.01)i, *A61K31/422*(2006.01)i, *A61K31/4245*(2006.01)i, *A61K31/427*(2006.01)i, *A61K31/433*(2006.01)i, *A61K31/437*(2006.01)i, *A61K31/439*(2006.01)i, *A61K31/4439*(2006.01)i, *A61K31/444*(2006.01)i, *A61K31/454*(2006.01)i, *A61K31/4545*(2006.01)i, *A61K31/4709*(2006.01)i, *A61K31/501*(2006.01)i, *A61K31/506*(2006.01)i, *A61K31/519*(2006.01)i, *A61K31/5377*(2006.01)i, *A61P25/04*(2006.01)i, *A61P25/18*(2006.01)i, *A61P25/20*(2006.01)i, *A61P25/28*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D401/06*(2006.01)i, *C07D401/14*(2006.01)i, *C07D403/10*(2006.01)i, *C07D403/14*(2006.01)i, *C07D405/12*(2006.01)i, *C07D405/14*(2006.01)i, *C07D409/14*(2006.01)i, *C07D413/12*(2006.01)i, *C07D417/12*(2006.01)i, *C07D453/02*(2006.01)i, *C07D471/04*(2006.01)i, *C07D471/14*(2006.01)i, *C07D487/04*(2006.01)i, *C07D519/00*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D209/46, A61K31/4035, A61K31/4155, A61K31/4192, A61K31/4196, A61K31/422, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/433, A61K31/437, A61K31/439, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/4709, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/519, A61K31/5377, A61P25/04, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/28, A61P43/00, C07D401/06, C07D401/14, C07D403/10, C07D403/14, C07D405/12, C07D405/14, C07D409/14, C07D413/12, C07D417/12, C07D453/02, C07D471/04, C07D471/14, C07D487/04, C07D519/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/081084

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17,18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions of claims 17 and 18 involve "methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy".

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１３／０８１０８４

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１４年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	BUDZIK,B. et al., 2'Biaryl amides as novel and subtype selective M_1 agonists. Part II: Further optimization and profiling, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, Vol.20, No.12, p.3545-3549 Fig.2. Compound 6n	1-16,19

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 ２７．０３．２０１４	国際調査報告の発送日 ０８．０４．２０１４
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　３４３６ 鳥居　福代 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 2008-509926 A（アストラゼネカ　アクチボラグ）2008.04.03, 請求項１、実施例 84、実施例 UR-72、実施例 UR-73、実施例 UR-51 及びその原料、実施例 UR-81 及びその原料、実施例 UR-82 及びその原料 & US 2009/0275578 A1 & EP 1778634 A & WO 2006/020879 A1 & CA 2575853 A & NO 20070583 A & AR 50691 A & KR 10-2007-0097405 A & UY 29058 A & CN 101039907 A & BRA PI0514005 & IL 181116 D & AU 2005272738 A & MX 2007001282 A & RU 2007103769 A	1-16,19
A	JP 2008-506692 A（シェーリング　コーポレイション）2008.03.06, 請求項 1 & JP 2008-506692 A & US 2006/0205797 A1 & EP 1778676 A & WO 2006/019768 A1 & DE 602005023172 D & CA 2573764 A & NO 20070893 A & CN 101018782 A & BRA PI0513433 & AR 50169 A & ECA 0SP077163 & ZA 200700384 A & IL 180736 D & AT 478864 T & ES 2349041 T & PE 5612006 A & AU 2005275213 A & MX 2007000668 A & TWB 001297269 & RU 2007105685 A & KR 10-2008-0093048 A	1-16,19
P,A	WO 2013/063549 A1 (VANDERBILT UNIVERSITY) 2013.05.02, 全文 （ファミリーなし）	1-16,19

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１３／０８１０８４

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☑ 請求項　１７、１８　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項17,18に係る発明は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。

２．☐ 請求項　　は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求項　　は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類
C07D209/46(2006.01)i, A61K31/4035(2006.01)i, A61K31/4155(2006.01)i,
A61K31/4192(2006.01)i, A61K31/4196(2006.01)i, A61K31/422(2006.01)i,
A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i,
A61K31/437(2006.01)i, A61K31/439(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61K31/444(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i,
A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/501(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61K31/519(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i,
A61P25/18(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D401/06(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D403/10(2006.01)i,
C07D403/14(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i,
C07D409/14(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i,
C07D453/02(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i, C07D471/14(2006.01)i,
C07D487/04(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i

調査を行った最小限資料
C07D209/46, A61K31/4035, A61K31/4155, A61K31/4192, A61K31/4196, A61K31/422, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/433, A61K31/437, A61K31/439, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/4709, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/519, A61K31/5377, A61P25/04, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/28, A61P43/00, C07D401/06, C07D401/14, C07D403/10, C07D403/14, C07D405/12, C07D405/14, C07D409/14, C07D413/12, C07D417/12, C07D453/02, C07D471/04, C07D471/14, C07D487/04, C07D519/00