(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6898306号
(P6898306)

(45)発行日　令和3年7月7日(2021.7.7)　(24)登録日　令和3年6月14日(2021.6.14)

| (51)Int.Cl. | | F I | | |
|---|---|---|---|---|
| C07D 401/12 | (2006.01) | C07D | 401/12 | CSP |
| A61P 35/00 | (2006.01) | A61P | 35/00 | |
| C07D 401/14 | (2006.01) | C07D | 401/14 | |
| C07D 405/14 | (2006.01) | C07D | 405/14 | |
| C07D 413/14 | (2006.01) | C07D | 413/14 | |

請求項の数 11　(全 190 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-507641(P2018-507641)
(86)(22)出願日　平成28年8月3日(2016.8.3)
(65)公表番号　特表2018-531218(P2018-531218A)
(43)公表日　平成30年10月25日(2018.10.25)
(86)国際出願番号　PCT/CN2016/092989
(87)国際公開番号　WO2017/024968
(87)国際公開日　平成29年2月16日(2017.2.16)
審査請求日　令和1年7月23日(2019.7.23)
(31)優先権主張番号　201510484124.6
(32)優先日　平成27年8月7日(2015.8.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　201510908082.4
(32)優先日　平成27年12月9日(2015.12.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

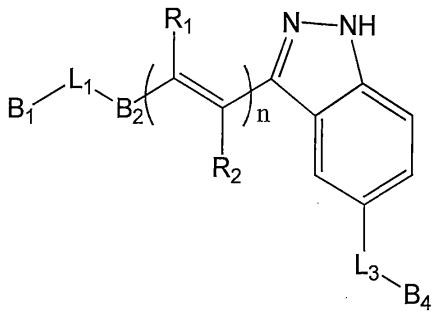
(73)特許権者　518045878
ハルビン　チェンバオ　ファーマシューティカル　カンパニー　リミテッド
中華人民共和国　１５００６０　ヘイロンチヤン　ハルビン　デベロップメント　ゾーン　ハーピン　ロード　チーチョン　ディストリクト　ファースト　イェンタイロード　ナンバー８
(74)代理人　110000578
名古屋国際特許業務法人
(72)発明者　チェン　シュホエイ
中華人民共和国　２００１３１　シャンハイ　プードン　ニュー　エリア　フーテージョン　ロード　２８８

最終頁に続く

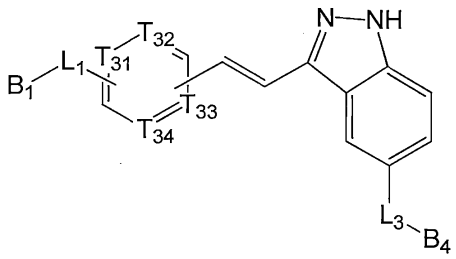
(54)【発明の名称】ＦＧＦＲ及びＶＥＧＦＲ阻害剤であるビニル化合物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）又は（II）で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、またはその互変異性体であって、

【化１】



(I)

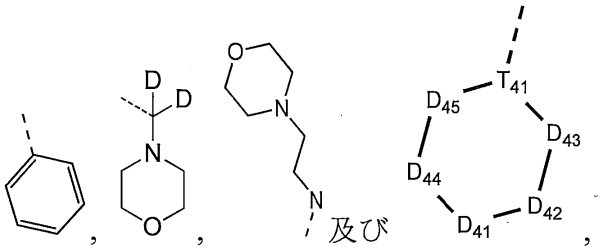


ここで、

$R_1$及び$R_2$は、一方がＦ、ＯＨより選択され、他方がＨ、Ｆ、ＯＨより選択され、

$B_1$が

【化２】



より選択され、

ここで、

$T_{41}$がＮ又はＣ（Ｒ）より選択され、

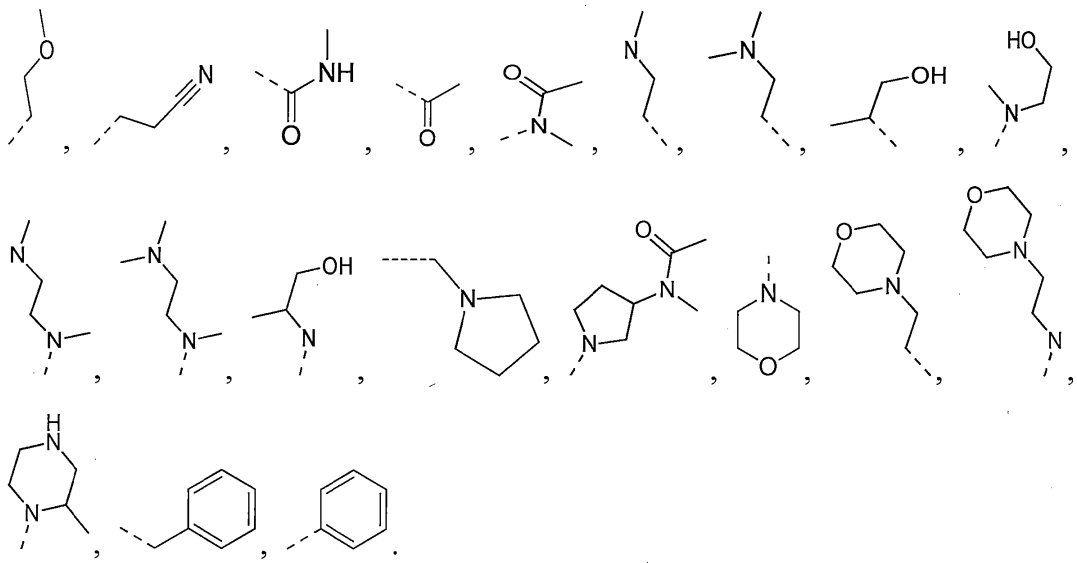
$D_{41}$が－Ｃ（Ｒ）（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、及び－Ｏ－より選択され、

$D_{42-45}$における０～２個がそれぞれ独立して、単結合、－[Ｃ（Ｒ）（Ｒ）]$_{1-3}$－、－Ｎ（Ｒ）－、および－Ｏ－、より選択され、残りが－Ｃ（Ｒ）（Ｒ）－より選択され、

任意的に、$D_{41-45}$中のいずれか二つが同一の原子又は原子団に一緒に接続されて一つのベンゼン環が形成され、

前記$T_{41}$、$D_{41}$、および$D_{42-45}$に定義されたＲが、それぞれ独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、$NH_2$、ＣＮ、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、カルボキシルプロピル基、カルボキシメチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ハロゲン化メチル基、ジハロゲン化メチル基、トリハロゲン化メチル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、

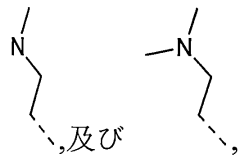
【化４】



より選択され、

$L_1$が、－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－、－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－Ｎ（Ｒ）－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－、及び－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－Ｏ－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－より選択され、各Ｒは、それぞれ独立して、Ｈ、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、

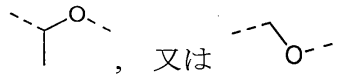
【化４－１】



より選択され、

$L_3$が、

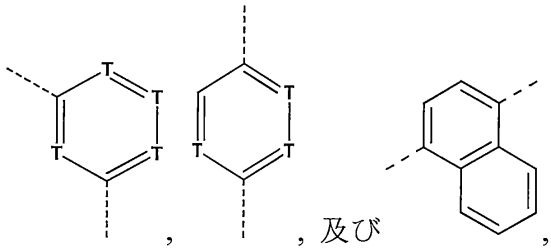
【化４－２】



より選択され、

$B_2$が、

【化４－３】



より選択され、ＴがＮ又はＣ（Ｒ）より選択され、Ｒが、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、$NH_2$、ＣＮ、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ハロゲン化メチル基、ジハロゲン化メチル基、およびトリハロゲン化メチル基の群から選ばれ、

前記$B_4$が、１、２または３個のＲによって任意に置換されたフェニル基、ピリジニル基、及びピペリジニル基より選択され、各Ｒが、それぞれ独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ

、Ｉ、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基の群から選ばれ、

$T_{31-34}$が、それぞれ独立して、Ｎ又はＣ（Ｒ）より選択され、Ｒが、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、$NH_2$、ＣＮ、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ハロゲン化メチル基、ジハロゲン化メチル基、およびトリハロゲン化メチル基の群から選ばれ、

任意的に、$T_{31-34}$中のいずれか二つが同一の原子又は原子団に一緒に接続されて一つのベンゼン環が形成され、

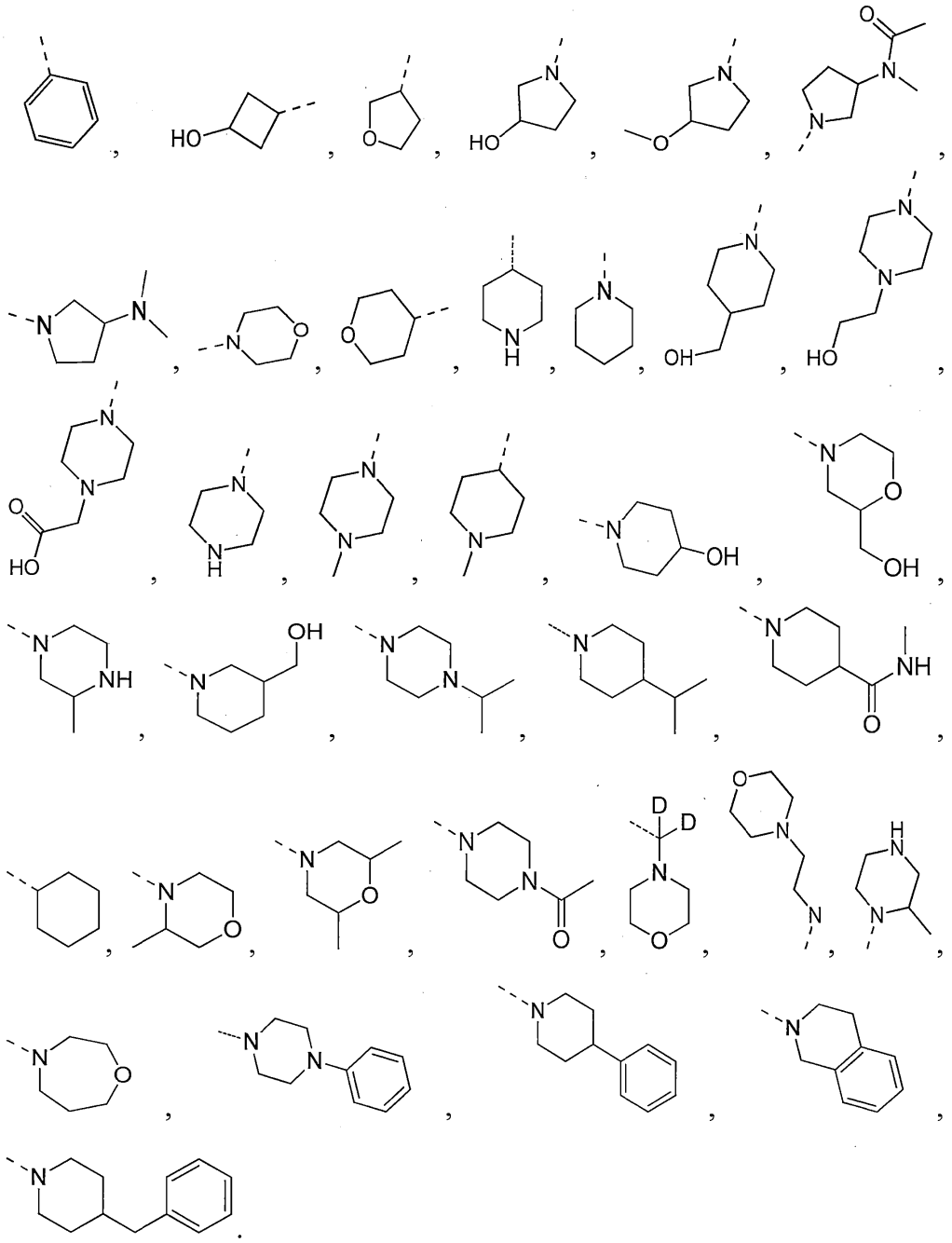
ｎは、１である、

前記式（Ｉ）又は（II）で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、またはその互変異性体。

【請求項２】

前記$B_1$が、

【化５】



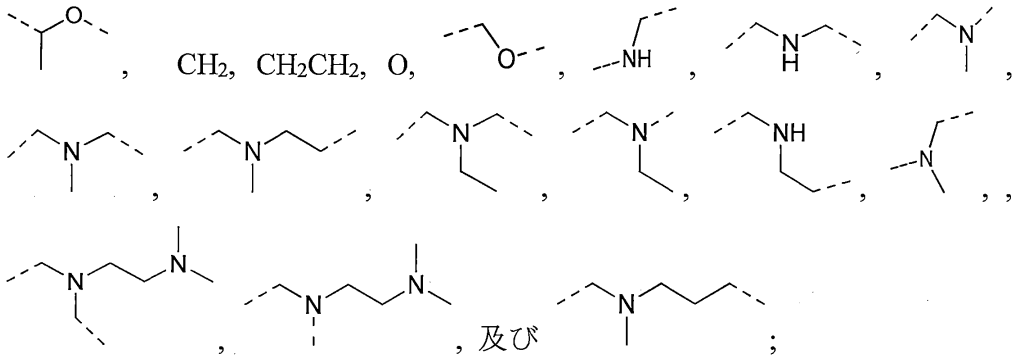
より選択される、請求項１記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、またはその互変

異性体。

【請求項３】

前記Ｌ$_1$が、単結合、ＮＨ、

【化６－１】

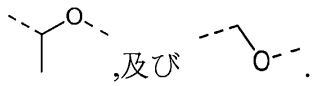


より選択され、

及び／又は

Ｌ$_3$が、

【化６－２】

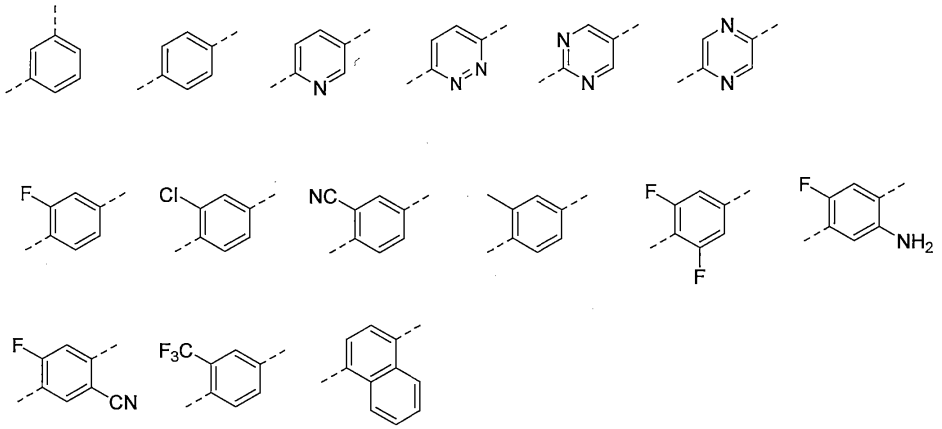


より選択される、請求項１又は２に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、またはその互変異性体。

【請求項４】

前記Ｂ$_2$が、

【化８】

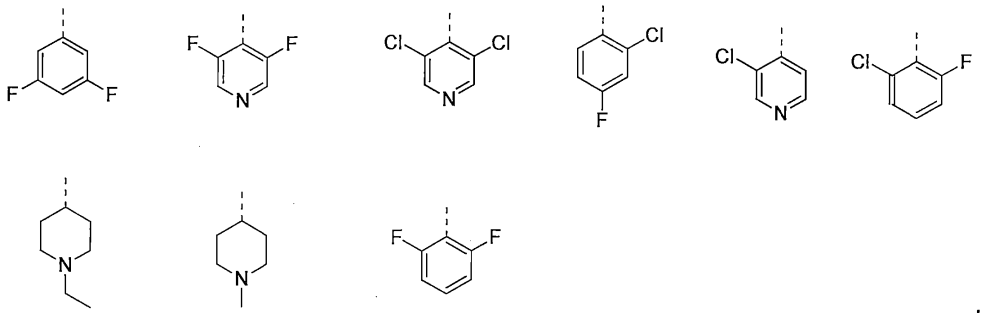


より選択される、請求項１または２に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、またはその互変異性体。

【請求項５】

Ｂ$_4$が

【化９】

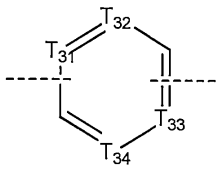


より選択される、請求項１または２に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、またはその互変異性体。

【請求項６】

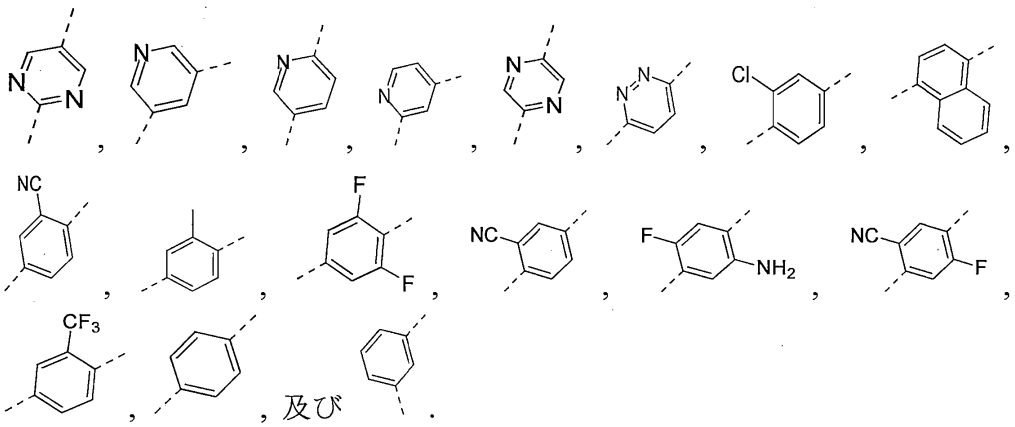
構造単位

【化１０】



は、

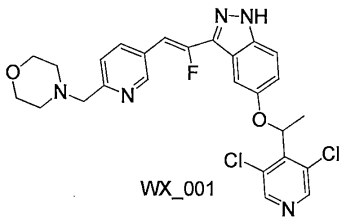
【化１１】

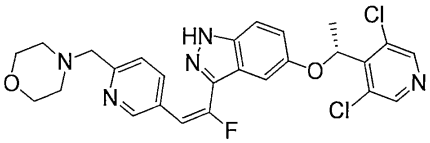


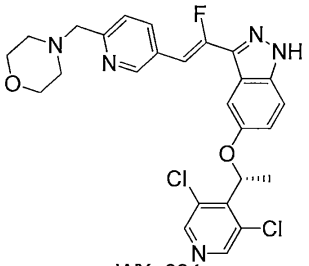
より選択される、請求項１または２に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、またはその互変異性体。

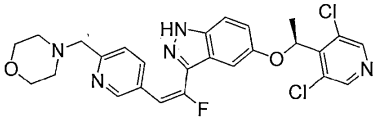
【請求項７】

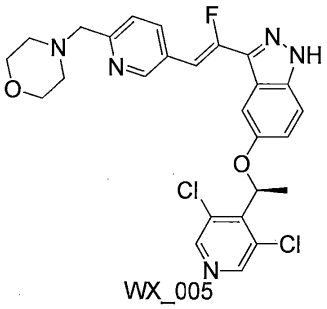
【化１２】

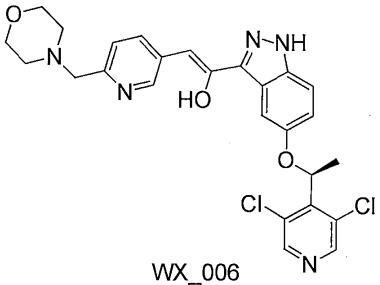

WX_001

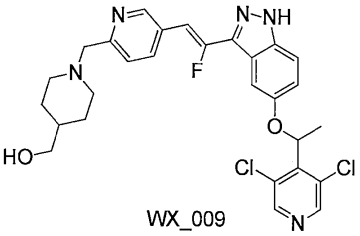

WX_002

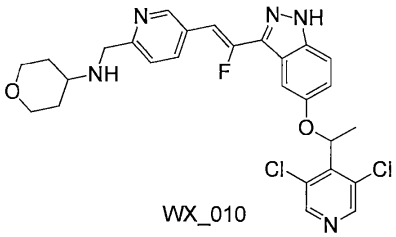

WX_004

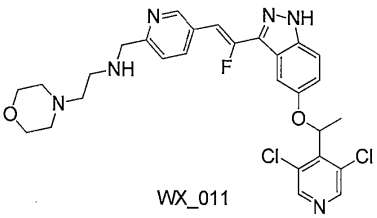

WX_003

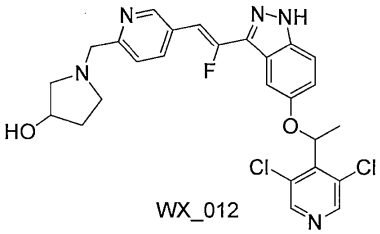

WX_005

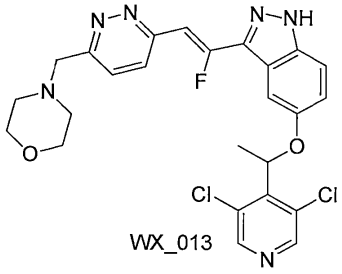

WX_006

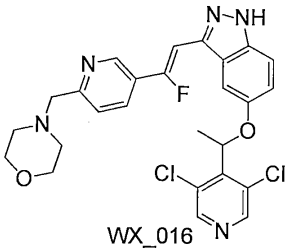

WX_009

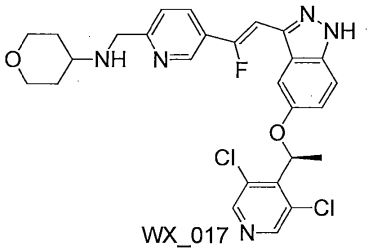

WX_010

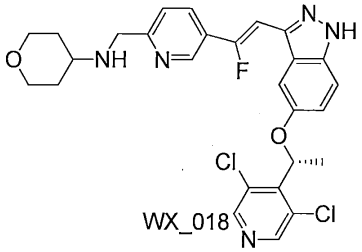

WX_011

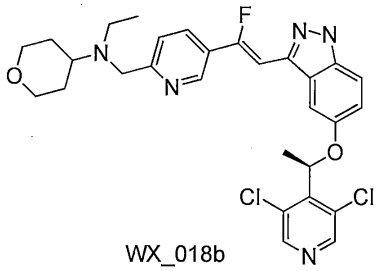

WX_012

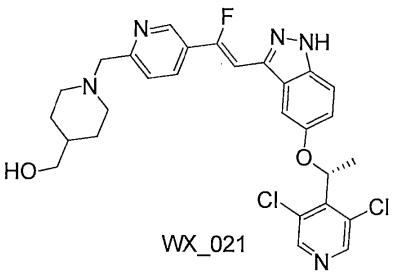

WX_013 ,

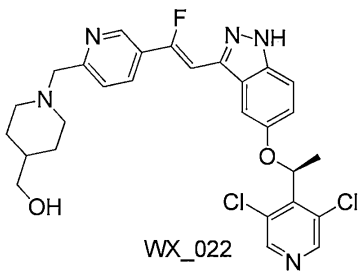

WX_016 ,

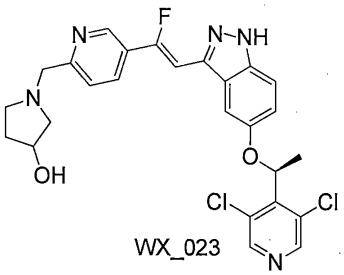

WX_017 ,

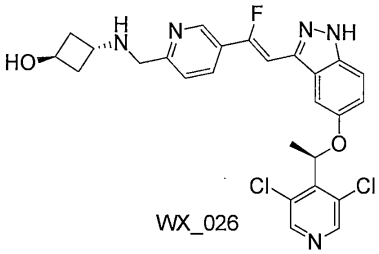

WX_018 ,

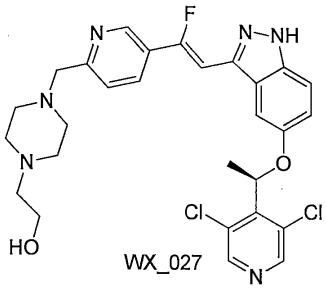

WX_018b ,

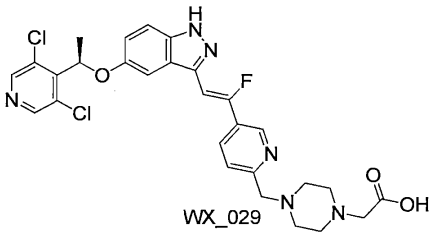

WX_021 ,

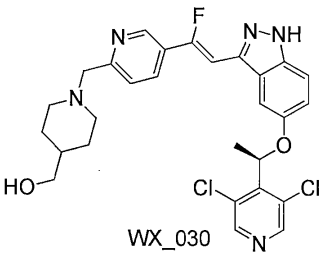

WX_022 ,

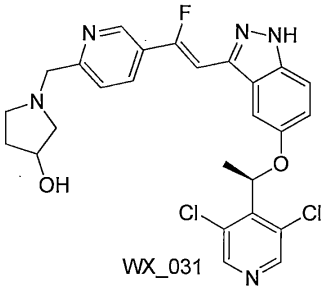

WX_023 ,

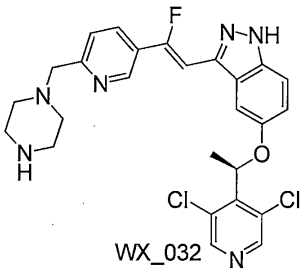

WX_026 ,

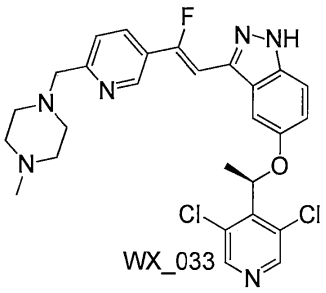

WX_027 ,

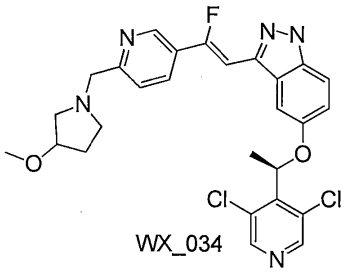

WX_029 ,

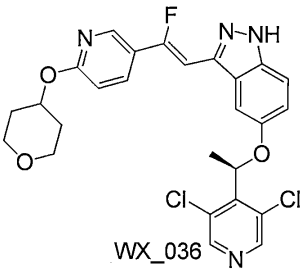

WX_030 ,

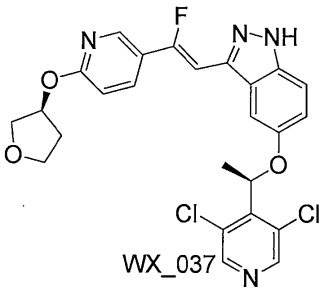

WX_031 ,

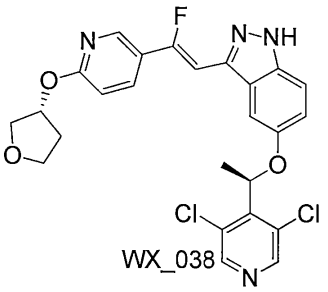

WX_032 ,

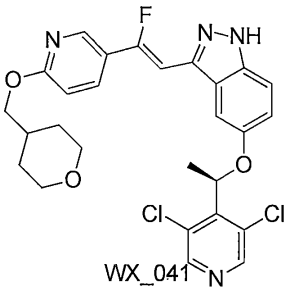

WX_033 ,

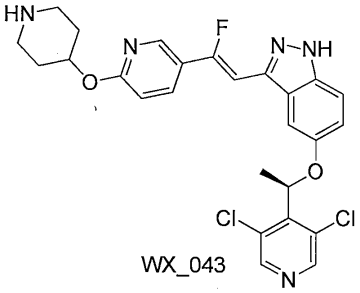

WX_034 ,

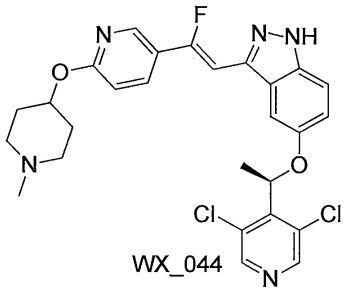

WX_036 ,

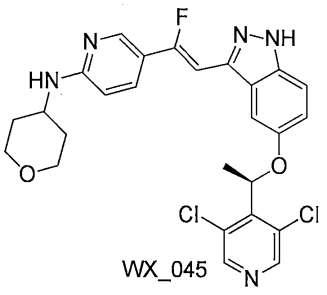

WX_037 ,

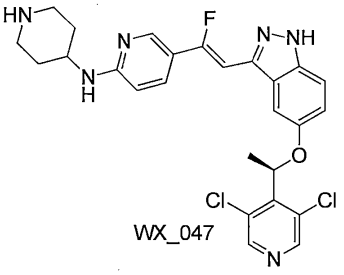

WX_038 ,

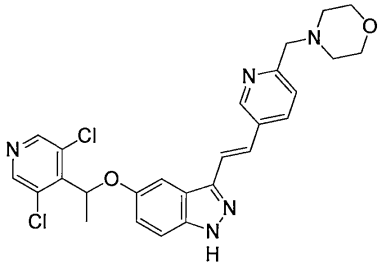

WX_041 ,


WX_043 ,

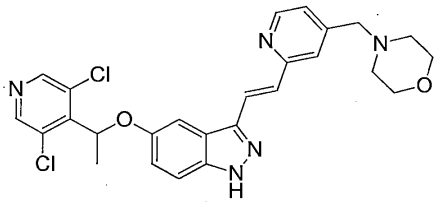

WX_044 ,


WX_045 ,

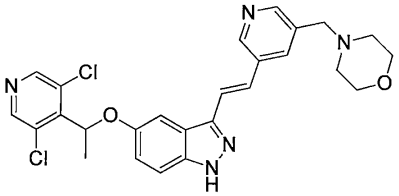

WX_047 ,


WX_048

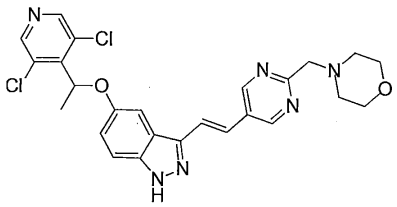
,


WX_049

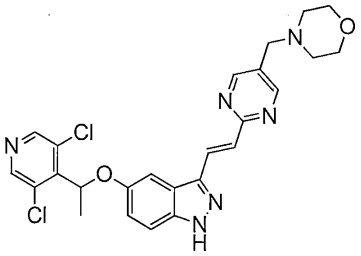
,


WX_050

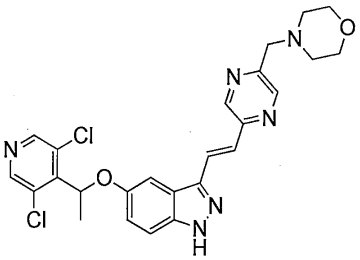
,


WX_051

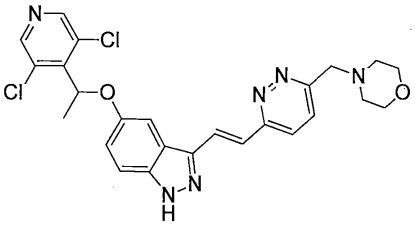
,


WX_052

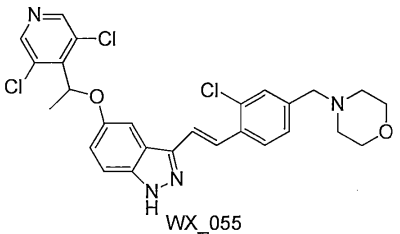
,


WX_053

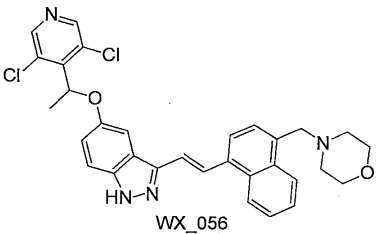
,


WX_054

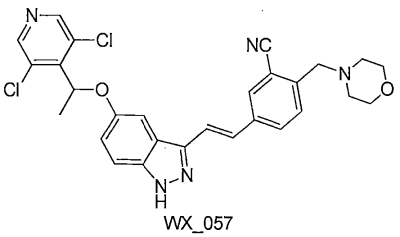
,


WX_055

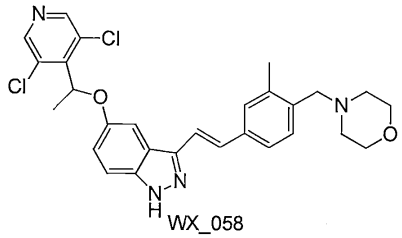
,


WX_056

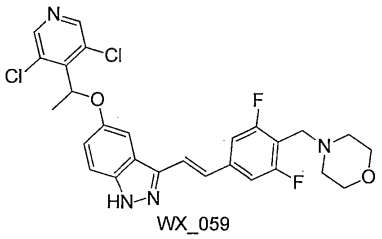
,


WX_057

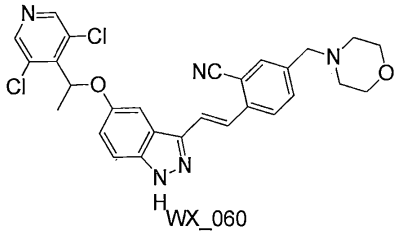
,


WX_058

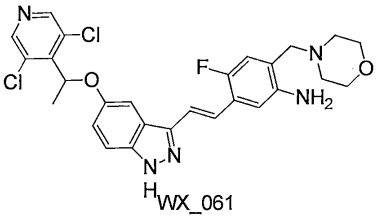
,


WX_059

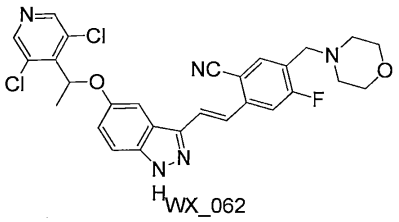
,


WX_060

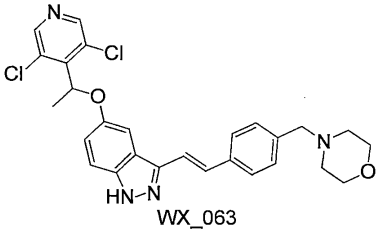
,


WX_061

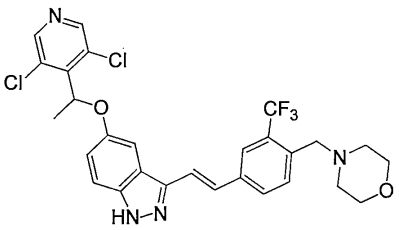
,


WX_062

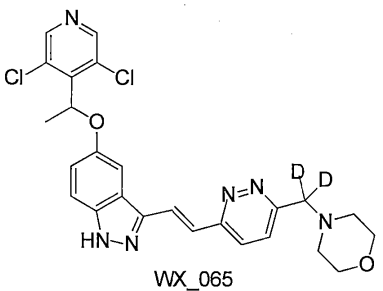
,


WX_063

,

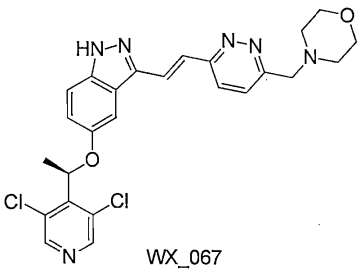

WX_064

,

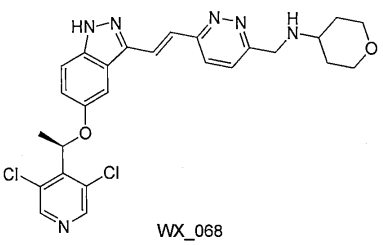

WX_065

,

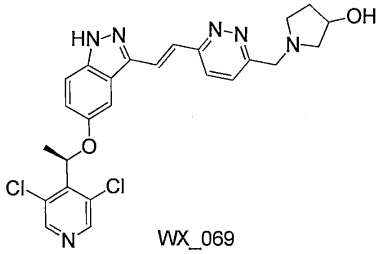
,


WX_067

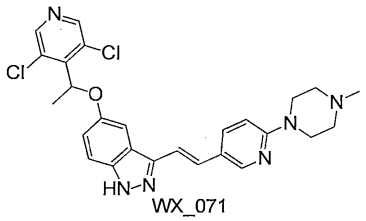
,


WX_068

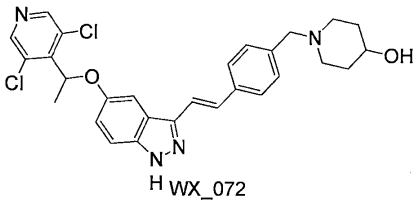
,


WX_069

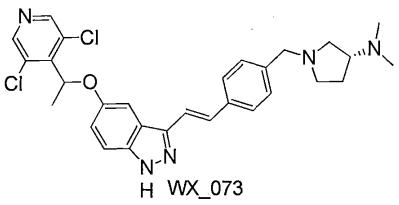
,


WX_071

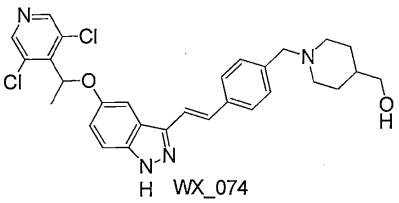
,


WX_072

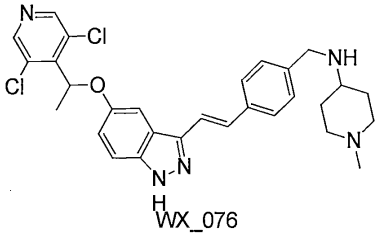
,


WX_073

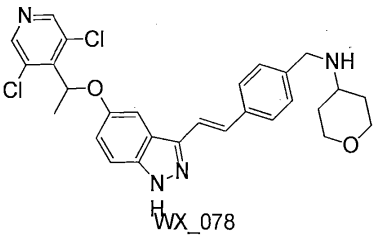
,


WX_074

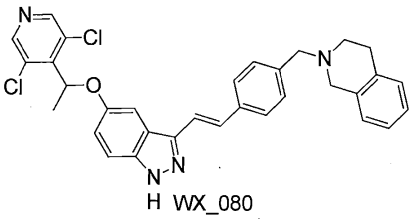
,


WX_076

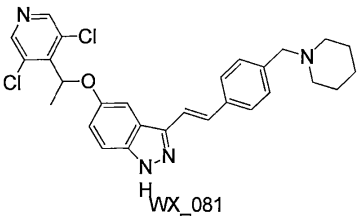
,


WX_078

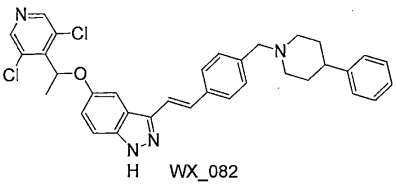
,


WX_080

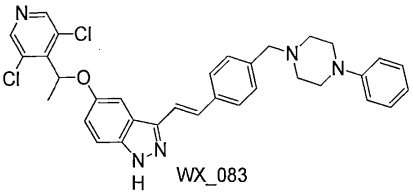
,


WX_081

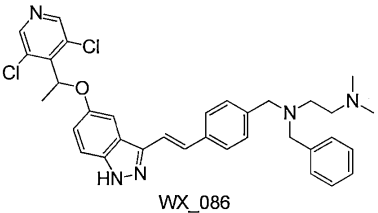
,


WX_082

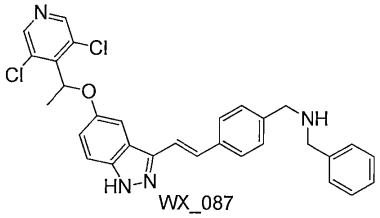
,

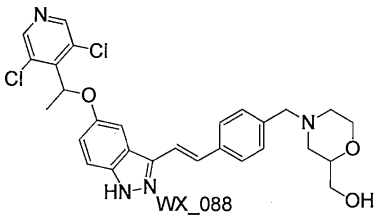

WX_083

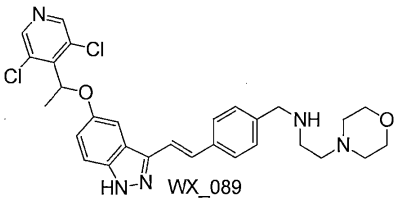
,

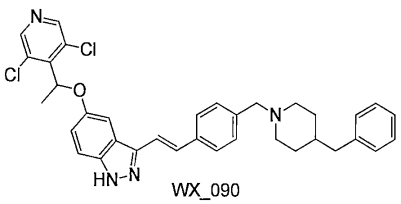

WX_086

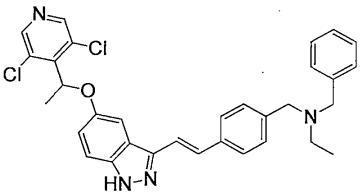
,

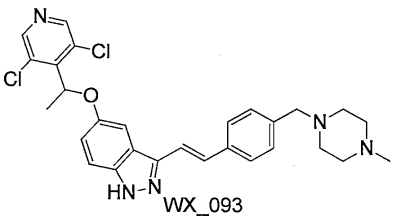

WX_087

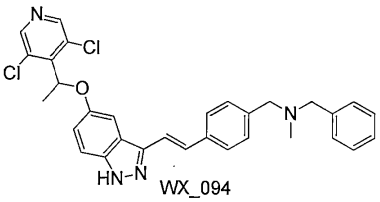

WX_088

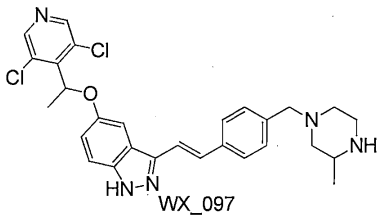

WX_089

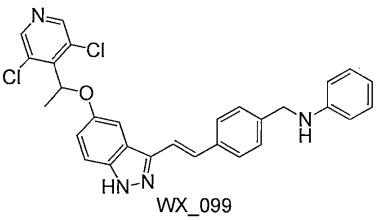

WX_090

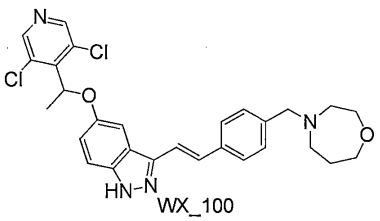

WX_091

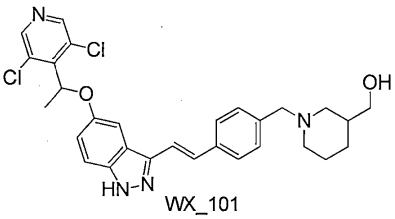

WX_093

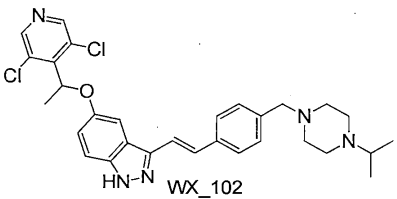

WX_094

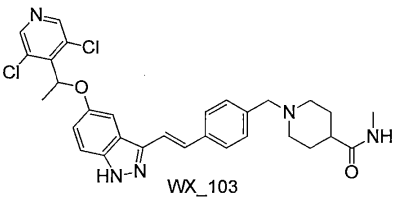

WX_097

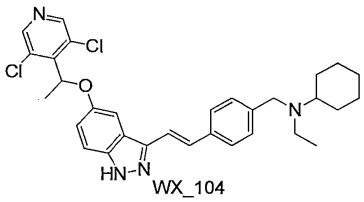

WX_099

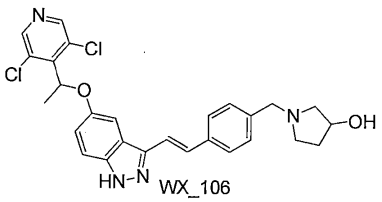

WX_100


WX_101

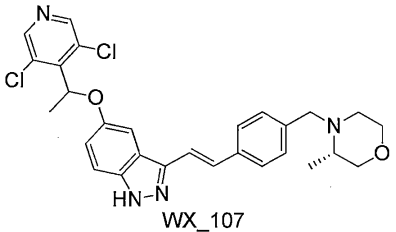

WX_102


WX_103

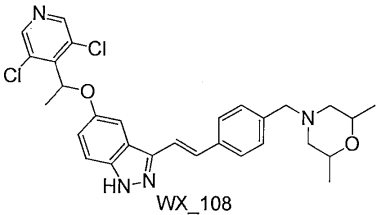

WX_104


WX_106

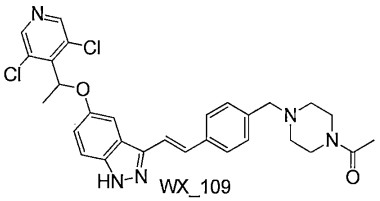
,


WX_107

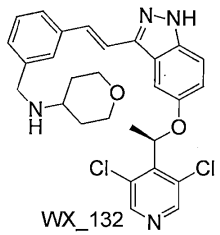
,


WX_108

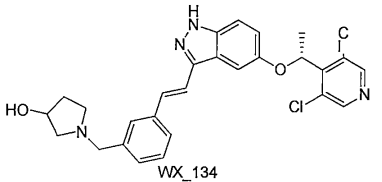
,


WX_109

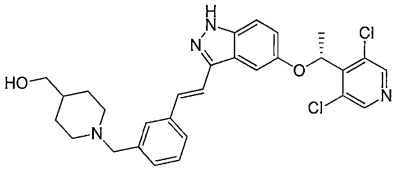
,


WX_132

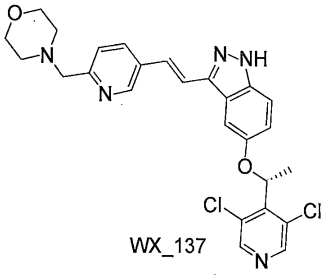
,


WX_134

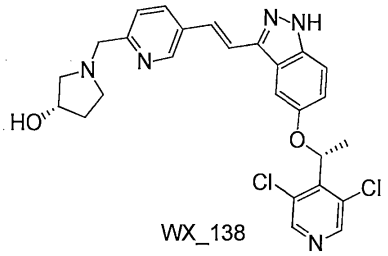
,


WX_135

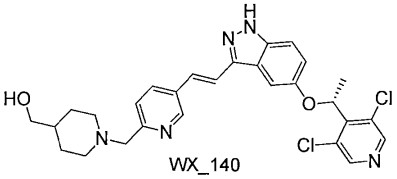
,


WX_137

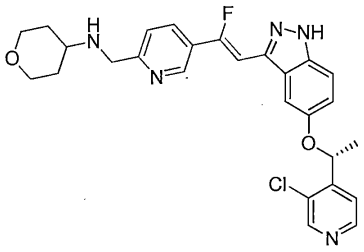
,


WX_138

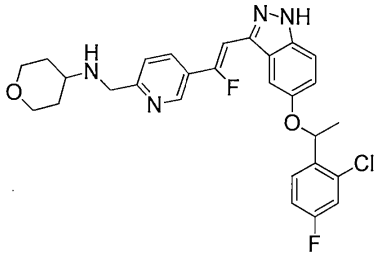
,

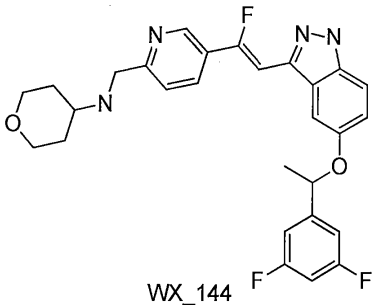

WX_140

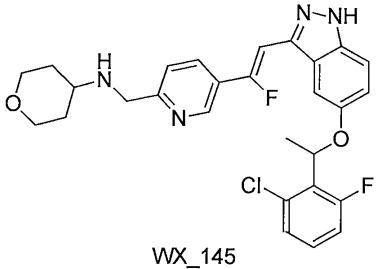
,

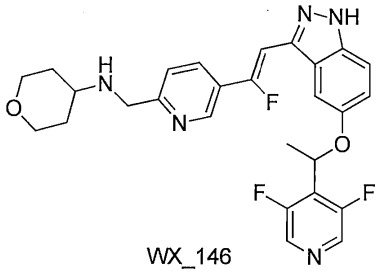

WX_142

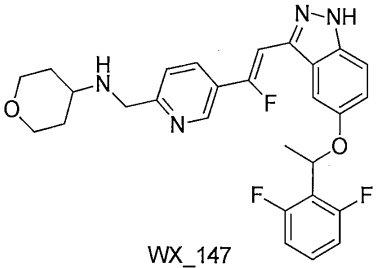
,

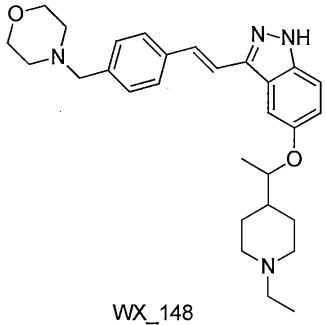

WX_143

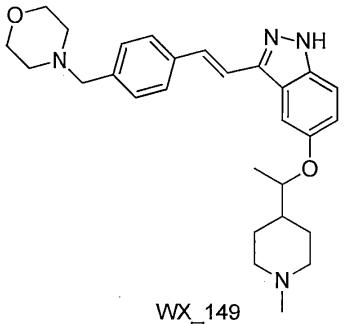

WX_144


WX_145


WX_146


WX_147


WX_148

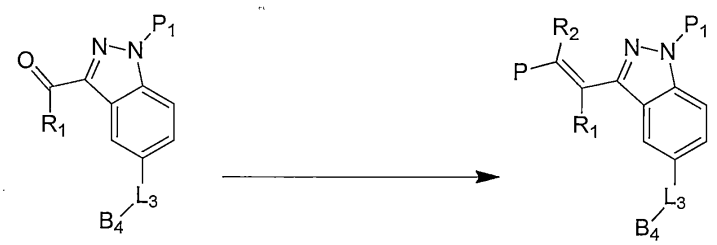

WX_149

より選択される、請求項１に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、またはその互変異性体。

【請求項８】

以下のステップを含み、

【化１３】

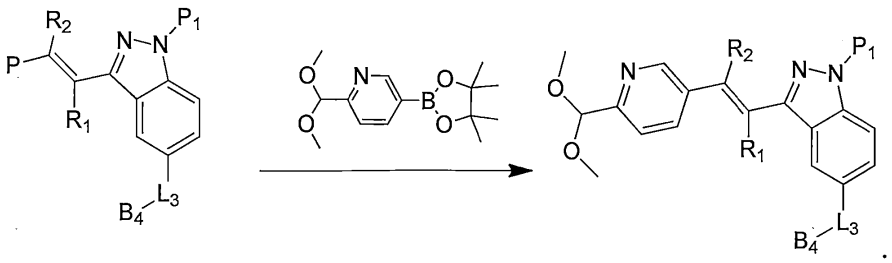


ここで、Ｐがハロゲン、ＯＨ、ＮＨ$_2$及びＣＮより選択され、Ｐ$_1$がＴＨＰであり、他の変数が請求項１の通りに定義される、請求項１に記載の式（I）化合物の製造方法。

【請求項９】

以下のステップを含む、

【化１４】



請求項８に記載の式（I）化合物の製造方法。

【請求項１０】

治療有効量の請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩またはその互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項１１】

癌の治療に用いるための、請求項１０に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、ＦＧＦＲ及びＶＥＧＦＲ阻害剤に関し、具体的に、ＦＧＦＲ及びＶＥＧＦＲ阻害剤である式（Ｉ）で表される化合物、薬学的に許容可能な塩又はその互変異性体に関する。

【背景技術】

【０００２】

線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）は、発育期形態生成及び血管形成の多くの生理学のプロセスの重要な媒介として認識されている。線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）ファミリーは、細胞外免疫グロブリン（Ｉｇ）様ドメイン、疎水性膜貫通領域及びチロシンキナーゼドメインを含有する細胞質部分より構成される糖タンパク質である４つのメンバー（ＦＧＦＲ１－ＦＧＦＲ４）からなる。ＦＧＦ結合は、ＦＧＦＲ二量化をもたらし、その後、受容体自己リン酸化及び下流シグナル伝達経路の活性化を導く。受容体活性化は、細胞増殖、細胞代謝及び細胞生存等の多様なプロセスの調節に関与する特定の下流シグナル伝達パートナーの動員及び活性化に十分である。従って、腫瘍細胞の増殖、移動、浸潤及び血管形成に欠かせない多くの生物のプロセスに対し、該ＦＧＦ／ＦＧＦＲシグナル伝達経路は、多くの効果・作用を有する。

【０００３】

ビニルインダゾールは、ガン治療分野において周知であり、国際公開第０２１０１３７号パンフレット及び国際公開第２００３１０１９６８号パンフレットを参照する。ＦＧＦＲ阻害剤は、この分野において周知でもあり、国際公開第２００２０２２５９８号パンフレットを参照する。

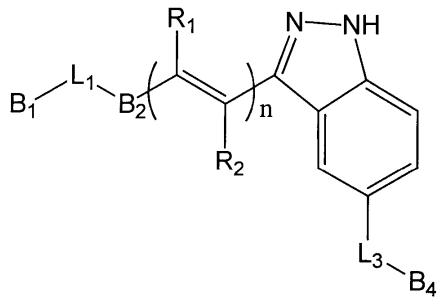
【発明の概要】

【０００４】

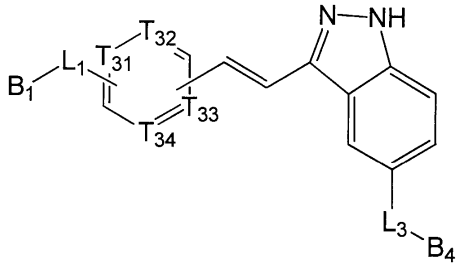
本発明は、式（Ｉ）又は（II）で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、またはその互変異性体であって、

【０００５】

【化１】



（Ｉ）



（II）

【０００６】

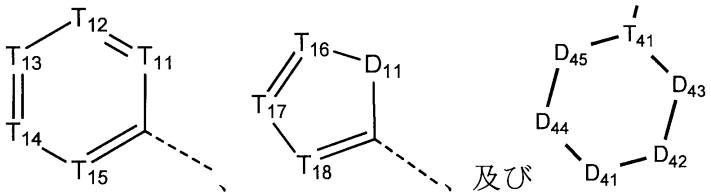
ここで、

$R_1$及び$R_2$は、一方がＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、ＯＨ、$NH_2$より選択され、他方がＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、ＯＨ、$NH_2$より選択され、

$B_1$が

【０００７】

【化２】



、及び

【０００８】

より選択され、

ここで、

$T_{11-15}$における０～２個がＮより選択され、残りがＣ（Ｒ）より選択され、

$T_{16-18}$における０～２個がＮより選択され、残りがＣ（Ｒ）より選択され、

$D_{11}$が－Ｃ（Ｒ）（Ｒ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（＝ＮＲ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）－、－Ｓ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－又は－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－より選択され、

$T_{41}$がＮ又はＣ（Ｒ）より選択され、

$D_{41}$が－Ｃ（Ｒ）（Ｒ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（＝ＮＲ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）－、－Ｓ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－又は－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－より選択され、

$D_{42-45}$における０～２個がそれぞれ独立して、単結合、－[Ｃ（Ｒ）（Ｒ）]$_{1-3}$－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（＝ＮＲ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（

Ｒ）－、－Ｓ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－又は－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－より選択され、残りが－Ｃ（Ｒ）（Ｒ）－より選択され、

任意的に、Ｄ$_{41-45}$中のいずれか二つが同一の原子又は原子団に一緒に接続されて一つの３～６員環が形成され、

Ｌ$_1$、Ｌ$_3$が、それぞれ独立して、－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－、－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－、－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－Ｎ（Ｒ）－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－、－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－Ｃ（＝ＮＲ）－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－、－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－、－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－Ｓ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－、－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－Ｏ－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－、－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－Ｓ－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－、－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－、－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－、－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－Ｃ（＝Ｓ）－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－、－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－Ｓ（＝Ｏ）－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－、－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－又は－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－（ＣＲＲ）$_{0-3}$－より選択され、

Ｂ$_2$が、Ｒによって任意に置換された５～１０員アリール基またはヘテロアリール基より選択され、

Ｂ$_4$が、Ｒによって任意に置換された５～６員アリール基またはヘテロアリール基、５～６員シクロアルキル基またはヘテロシクロアルキル基より選択され、

Ｔ$_{31-34}$が、それぞれ独立して、Ｎ又はＣ（Ｒ）より選択され、

任意的に、Ｔ$_{31-34}$中のいずれか二つが同一の原子又は原子団に一緒に接続され一つの３～６員環が形成され、

ｎは、０または１であり、ｎが０である場合、それに限定された構造単位は接続役割のみ担う単結合を表し、

Ｒが、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_2$、ＣＨＯ、ＣＯＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、Ｓ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、或いはＲ’によって任意に置換されたＣ$_{1-12}$アルキル基またはヘテロアルキル基、Ｃ$_{3-12}$シクロ炭化水素基またはヘテロシクロ炭化水素基、Ｃ$_{3-12}$シクロ炭化水素基またはヘテロシクロ炭化水素基によって置換されたＣ$_{1-12}$アルキル基またはヘテロアルキル基より選択され、

Ｒ’が、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_2$、ＣＨＯ、ＣＯＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、Ｓ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、＝ＮＨ、＝Ｏ、＝Ｓ、或いはＲ’’によって任意に置換されたＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、Ｃ$_{1-12}$アルキル基、Ｃ$_{1-12}$アルキルアミノ基、Ｎ,Ｎ－ジ（Ｃ$_{1-12}$アルキル基）アミノ基、Ｃ$_{1-12}$アルコキシ基、Ｃ$_{1-12}$アルキルアシル基、Ｃ$_{1-12}$アルコキシカルボニル基、Ｃ$_{1-12}$アルキルスルホニル基、Ｃ$_{1-12}$アルキルスルフィニル基、３～１２員シクロアルキル基、３～１２員シクロアルキルアミノ基、３～１２員ヘテロシクロアルキルアミノ基、３～１２員シクロアルコキシ基、３～１２員シクロアルキルアシル基、３～１２員シクロアルコキシカルボニル基、３～１２員シクロアルキルスルホニル基、３～１２員シクロアルキルスルフィニル基、５～１２員アリール基またはヘテロアリール基、５～１２員アラルキル基またはヘテロアラルキル基より選択され、

Ｒ’’が、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、ＯＨ、Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＮＨ（ＣＨ$_3$）、ＮＨ$_2$、ＣＨＯ、ＣＯＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、Ｓ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、＝ＮＨ、＝Ｏ、＝Ｓ、トリハロゲン化メチル基、ジハロゲン化メチル基、ハロゲン化メチル基、アミノメチル基、ヒドロキシメチル基、メチル基、メトキシ基、ホルミル基、メトキシカルボニル基、メタンスルホニル基、メチルスルフィニル基より選択され、

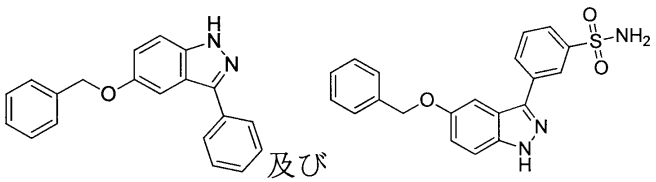
「ヘテロ」は、ヘテロ原子またはヘテロ原子団を表し、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（＝ＮＲ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）－、－Ｓ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、＝Ｏ、＝Ｓ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－及び／又は－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－より選択され、

上記いずれかの場合には、Ｒ、Ｒ’、Ｒ’’、ヘテロ原子またはヘテロ原子団の数がそれぞれ独立して、０、１、２または３より選択され、

且つ、式（Ｉ）の化合物は、

【０００９】

【化３】



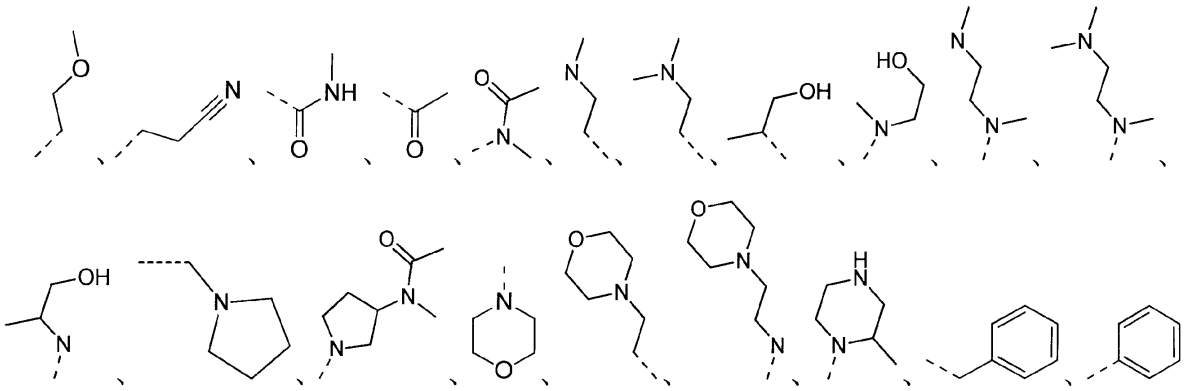

【００１０】

を含まない、前記式（Ｉ）又は（II）で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、またはその互変異性体を提供する。

本発明の一部の方案において、上記のＲが、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、$NH_2$、ＣＮ、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、カルボキシルプロピル基、カルボキシメチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、メチル基、ハロゲン化メチル基、ジハロゲン化メチル基、トリハロゲン化メチル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、

【００１１】

【化４】



【００１２】

より選択される。

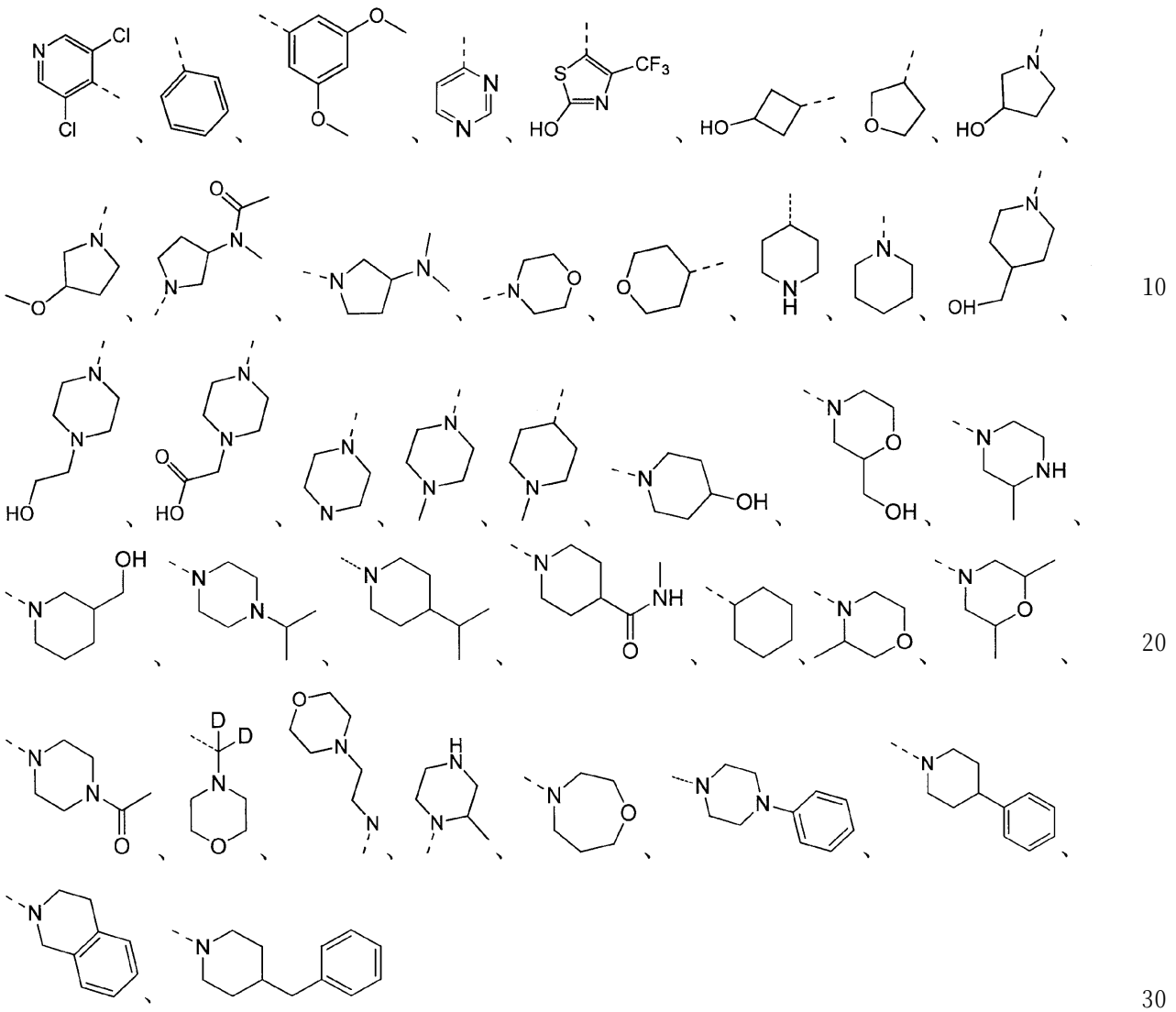
本発明の一部の方案において、上記の$D_{41-45}$または$T_{31-34}$のいずれか二つは、同一の原子又は原子団に一緒に接続されて一つのベンゼン環が形成される。

【００１３】

本発明の一部の方案において、上記の$B_1$が、Ｈ、Ｆ、

【００１４】

【化５】



【００１５】

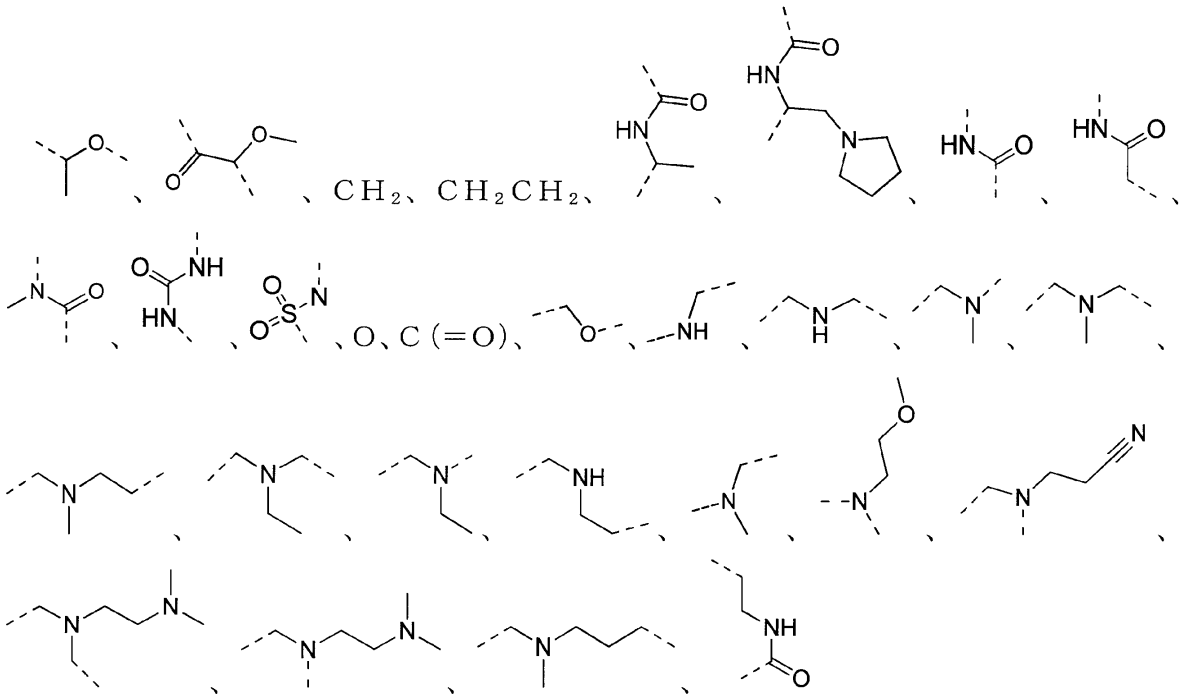
より選択される。

本発明の一部の方案において、上記のＬ$_1$、Ｌ$_3$が、それぞれ独立して、単結合、ＮＨ

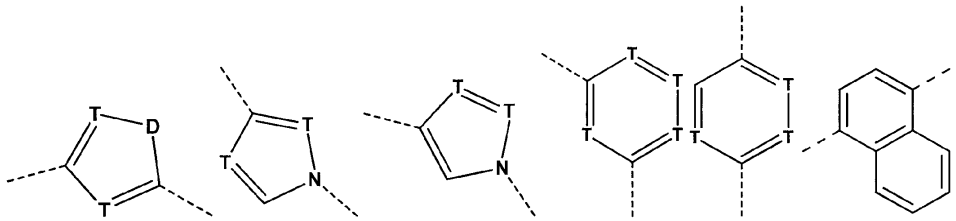
、

【００１６】

【化６】

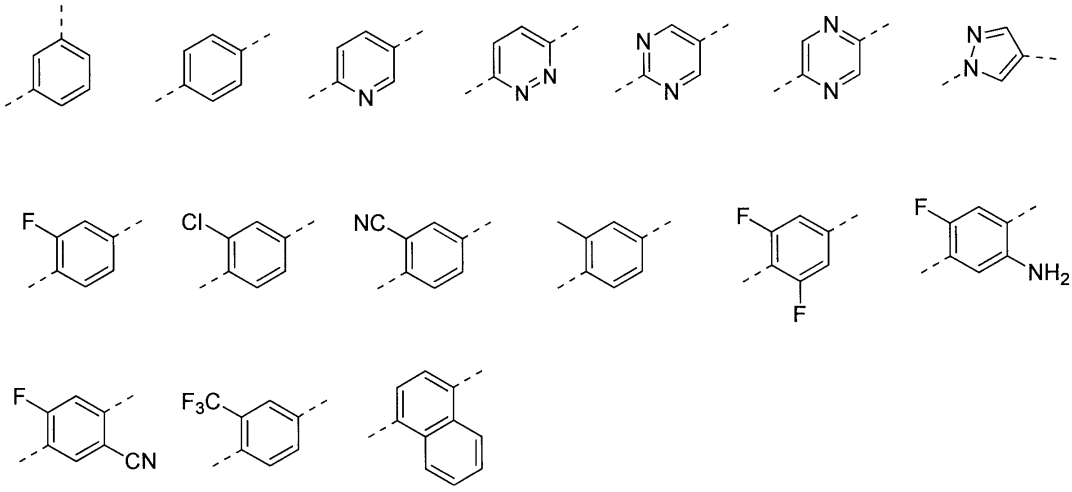


【００１７】
より選択される。
本発明の一部の方案において、上記のＢ$_2$が、
【００１８】
【化７】

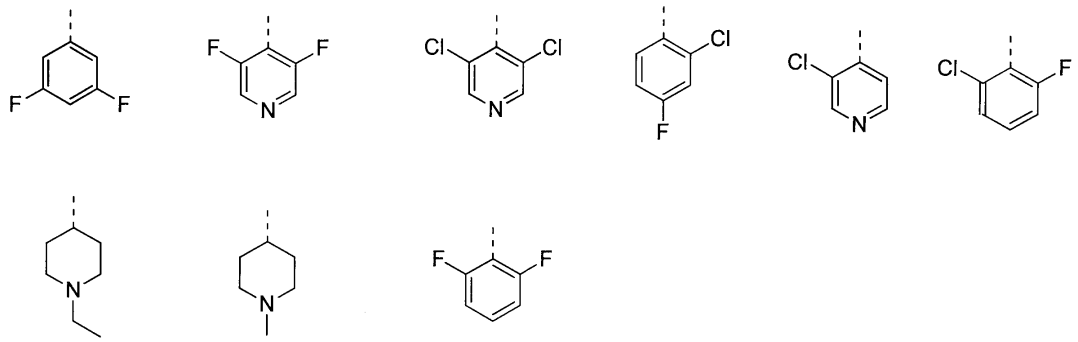


【００１９】
より選択され、
ここで、
ＴがＮ又はＣ（Ｒ）より選択され、
Ｄが－Ｃ（Ｒ）（Ｒ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（＝ＮＲ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）－、－Ｓ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－又は－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）－より選択される。
【００２０】
本発明の一部の方案において、上記のＢ$_2$が、
【００２１】

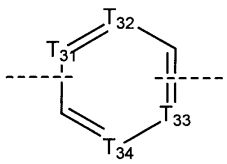
【化８】



【００２２】
より選択される。
本発明の一部の方案において、上記のＢ$_4$が、１、２または３つのＲによって任意に置換されたフェニル基、ピリジニル基、イミダゾリル基、フラン基、チアゾリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルホリニル基より選択される。
【００２３】
本発明の一部の方案において、上記のＢ$_4$が
【００２４】
【化９】

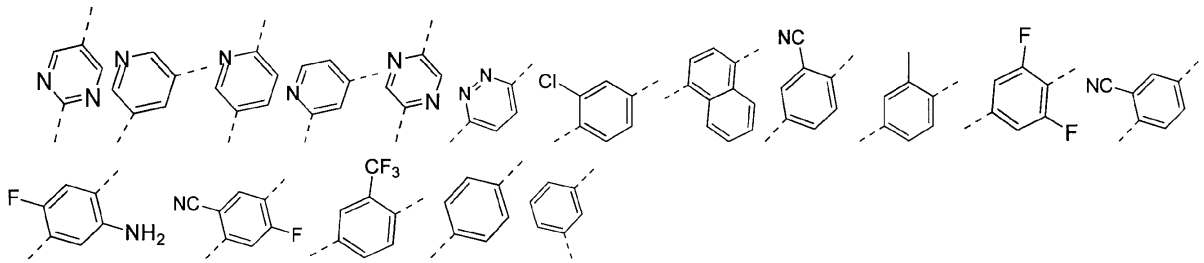


【００２５】
より選択される。
本発明の一部の方案において、上記の構造単位
【００２６】
【化１０】



【００２７】
は、
【００２８】

【化１１】



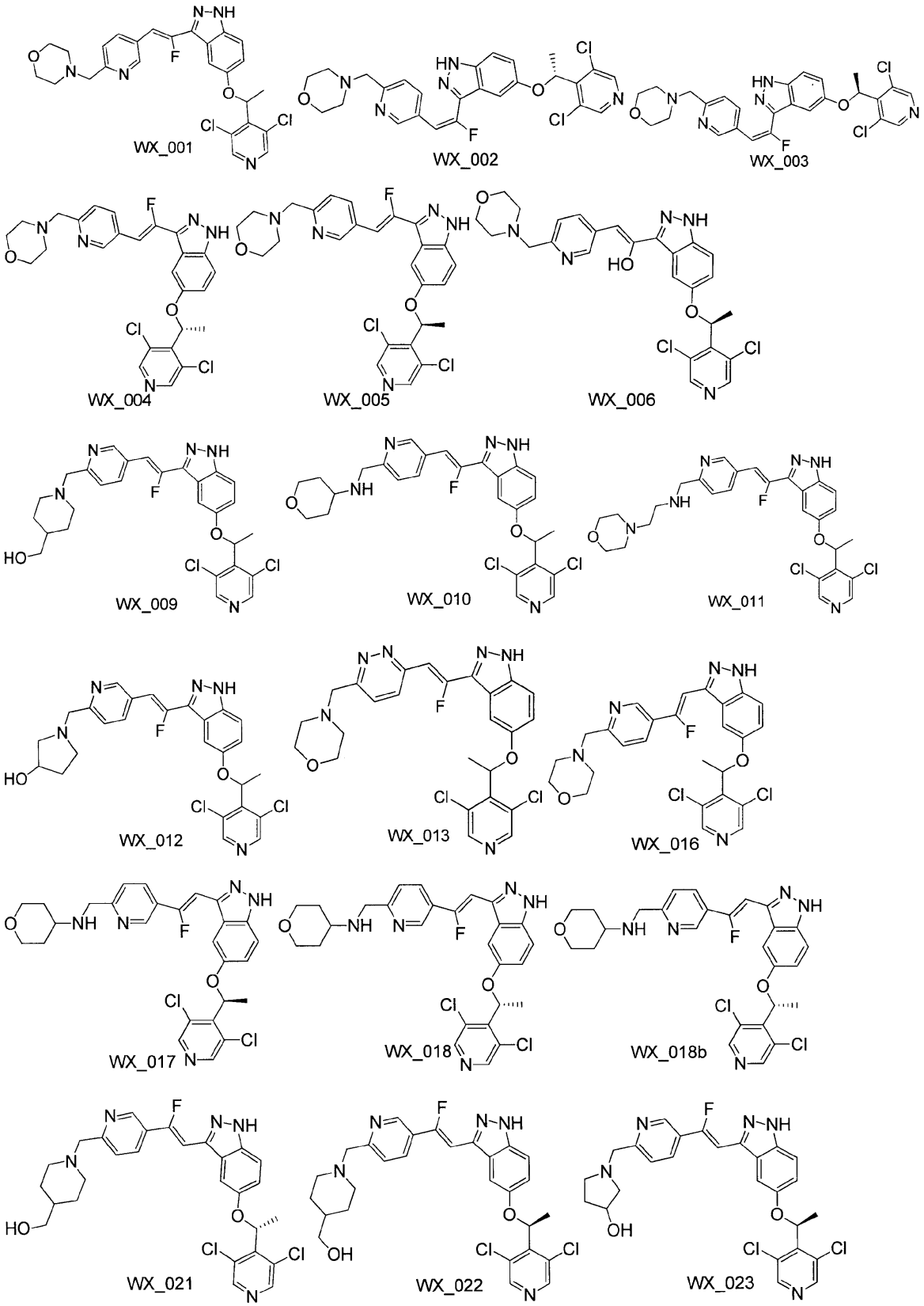

【００２９】

より選択される。

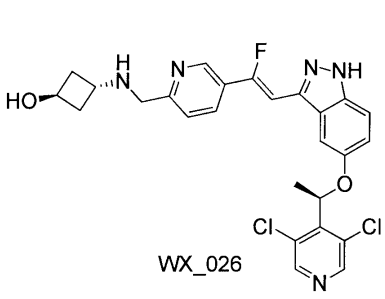
本発明の一部の方案において、上記の化合物が、

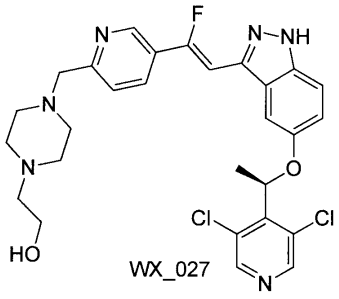
【００３０】

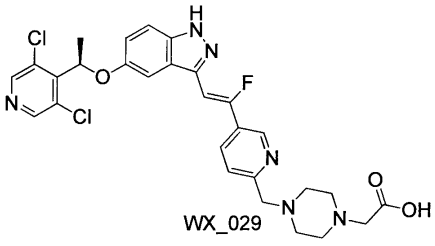
【化１２】

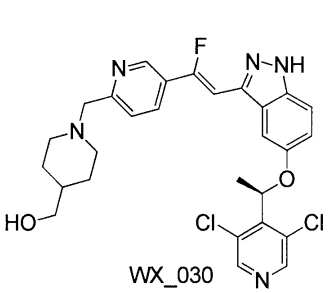

WX_001
WX_002
WX_003
WX_004
WX_005
WX_006
WX_009
WX_010
WX_011
WX_012
WX_013
WX_016
WX_017
WX_018
WX_018b
WX_021
WX_022
WX_023

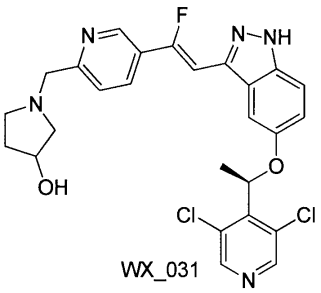
【００３１】

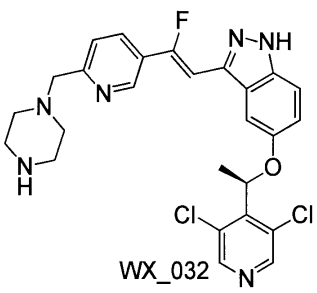

WX_026

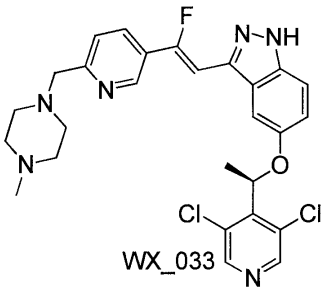

WX_027

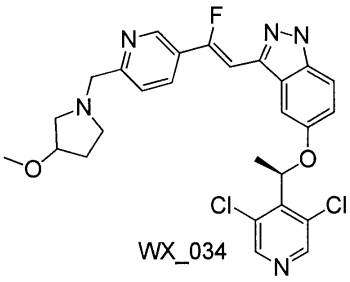

WX_029

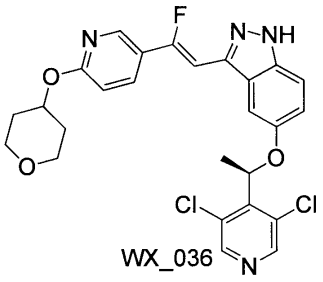

WX_030

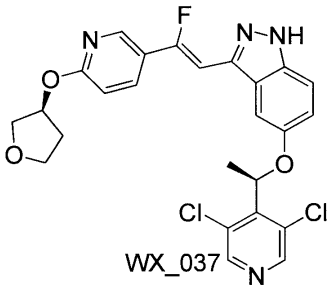

WX_031

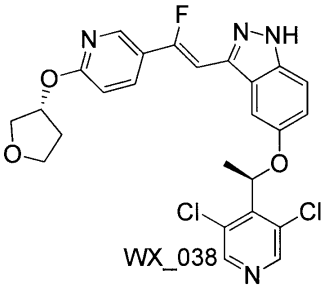

WX_032

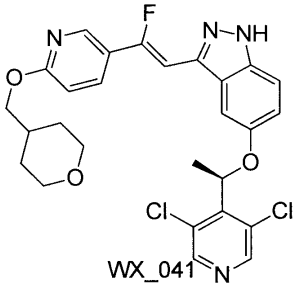

WX_033

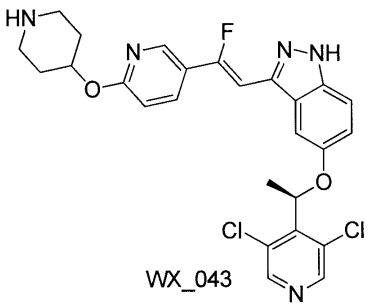

WX_034

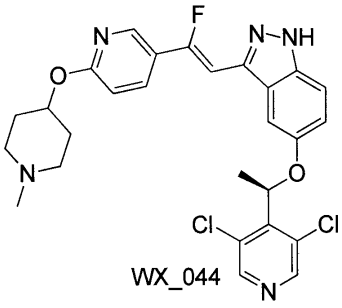

WX_036

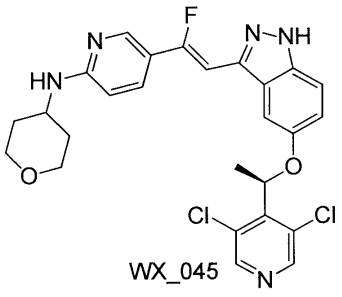

WX_037


WX_038

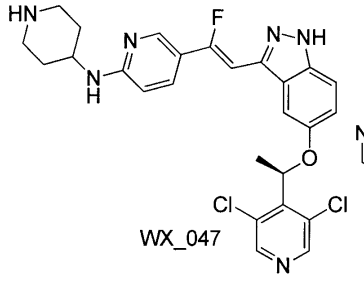

WX_041

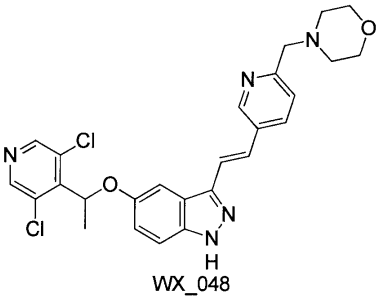

WX_043

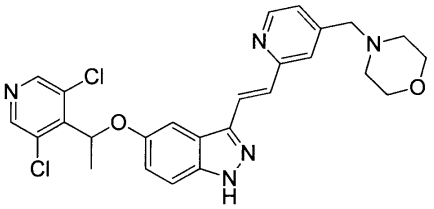

WX_044

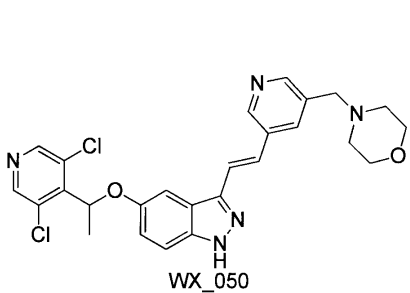

WX_045

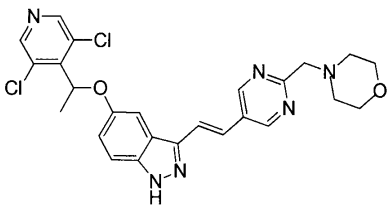
【００３２】

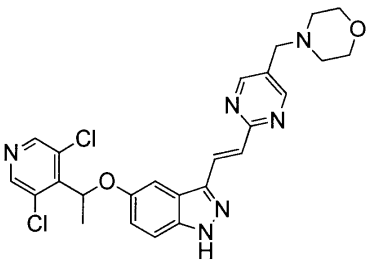

WX_047

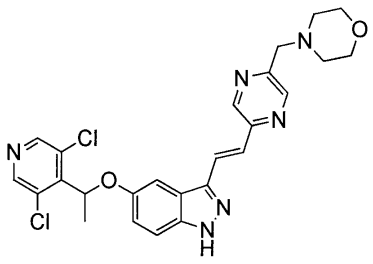

WX_048

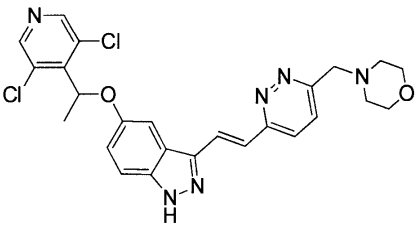

WX_049

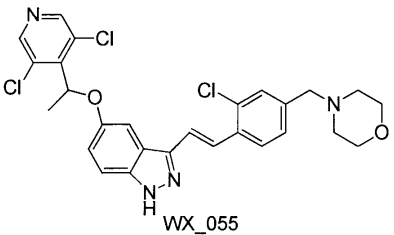

WX_050

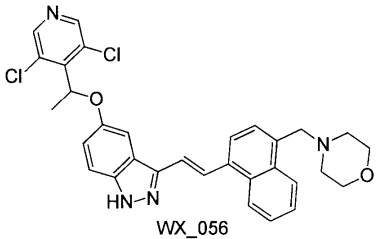

WX_051

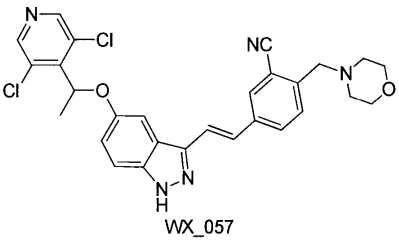

WX_052

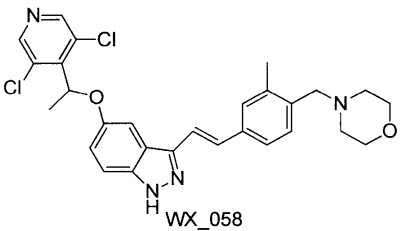

WX_053

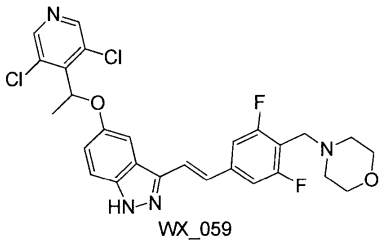

WX_054

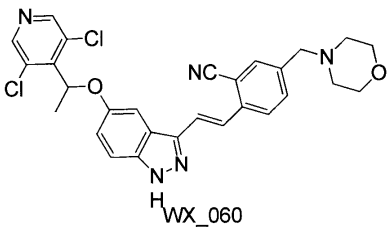

WX_055

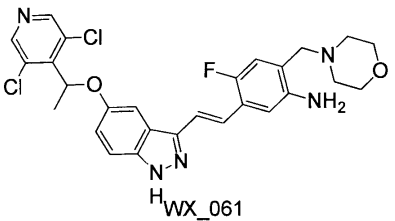

WX_056

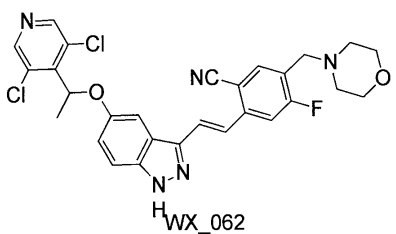

WX_057

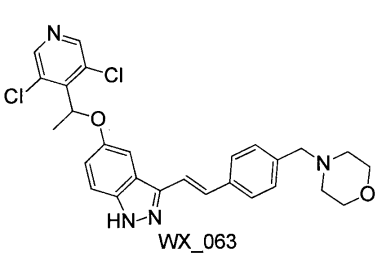

WX_058

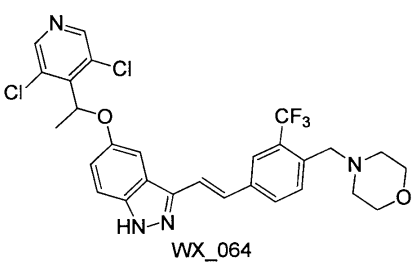

WX_059


WX_060

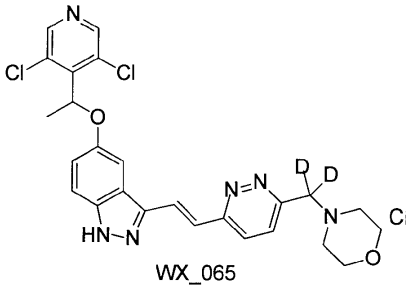

WX_061

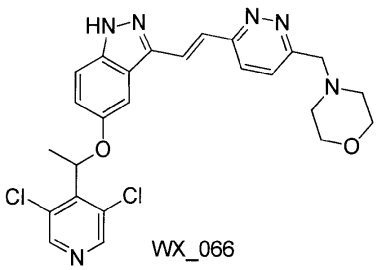

WX_062

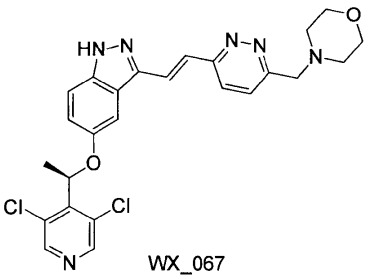

WX_063

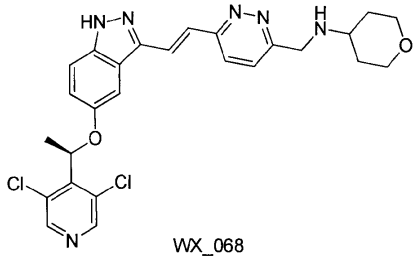

WX_064

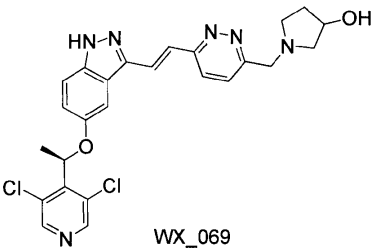
【００３３】

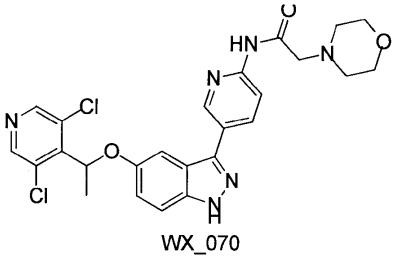

WX_065

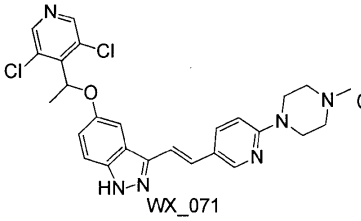

WX_066

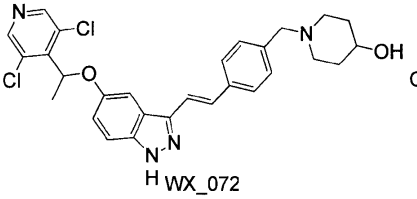

WX_067

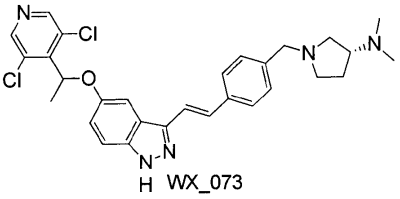

WX_068

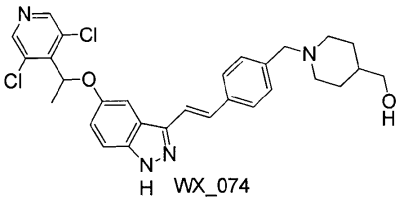

WX_069

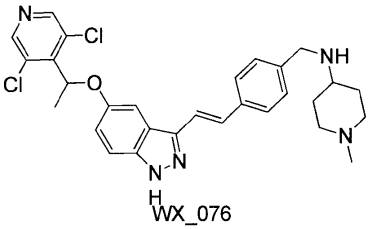

WX_070

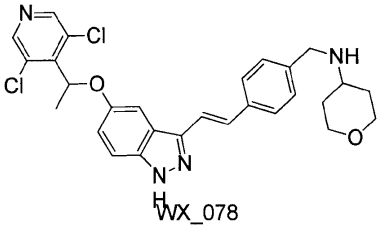

WX_071

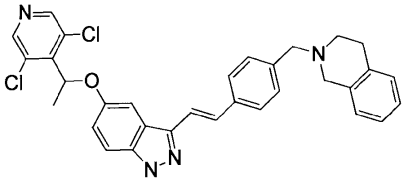

WX_072

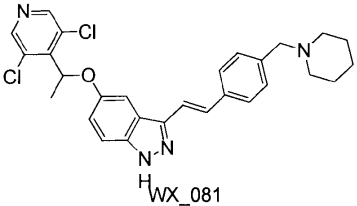

WX_073

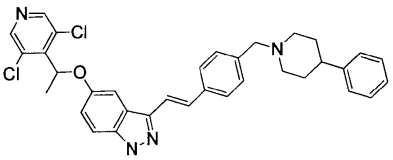

WX_074

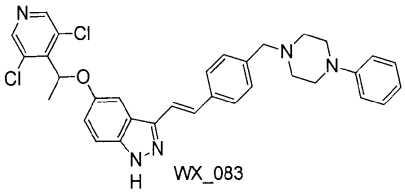

WX_076

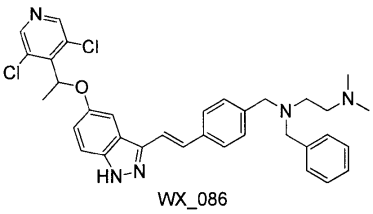

WX_078

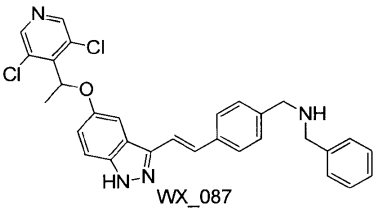

WX_080

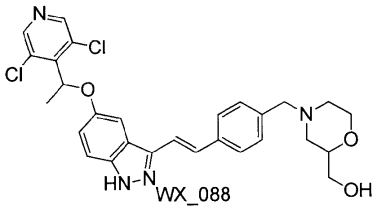

WX_081

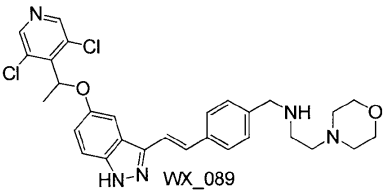

WX_082

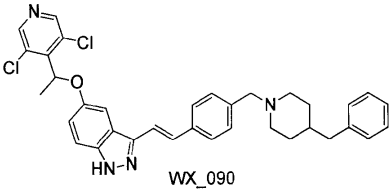

WX_083


WX_086

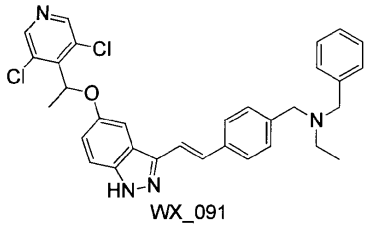

WX_087

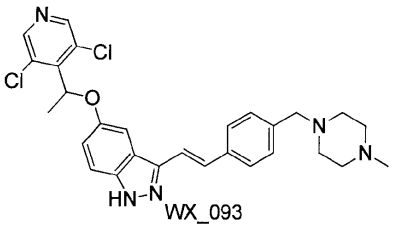

WX_088

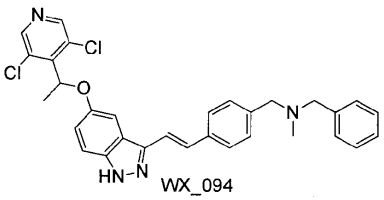

WX_089

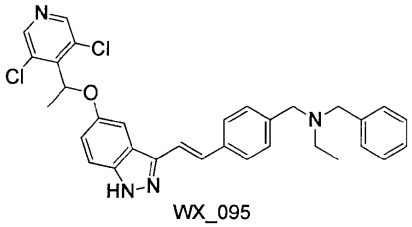

WX_090

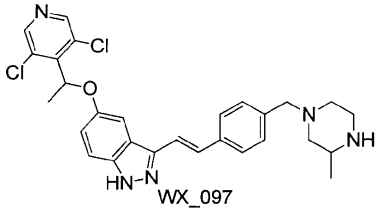
【００３４】

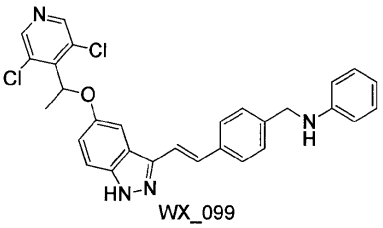

WX_091

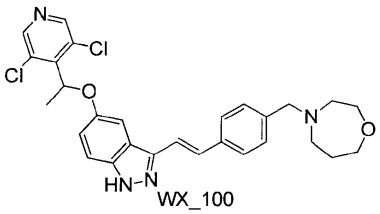

WX_093

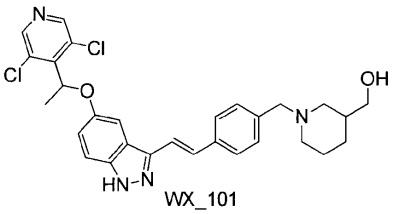

WX_094

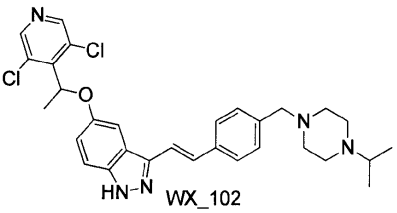

WX_095

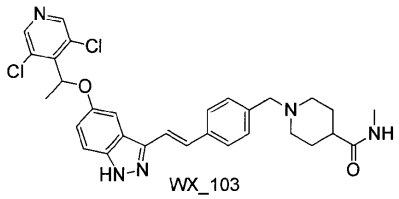

WX_097

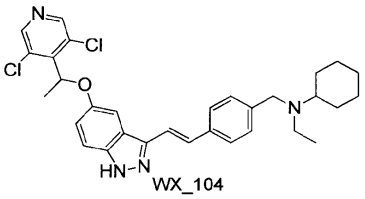

WX_099

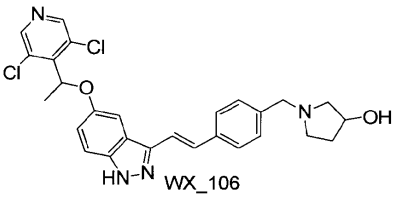

WX_100

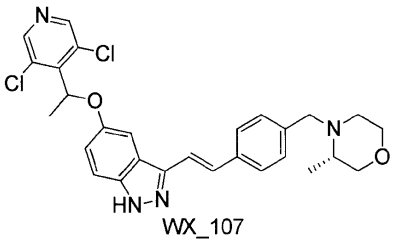

WX_101

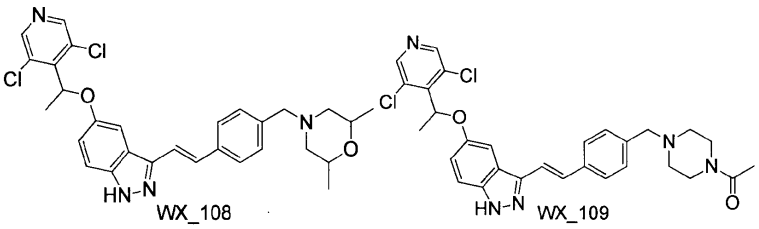

WX_102

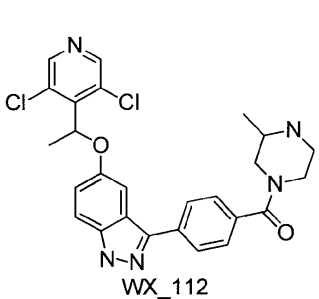

WX_103

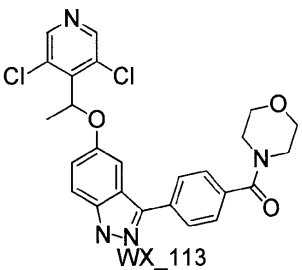

WX_104

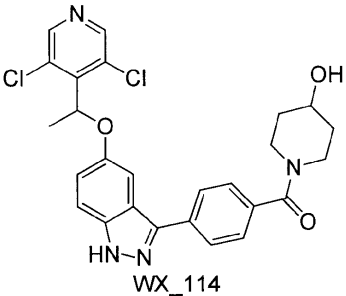

WX_106

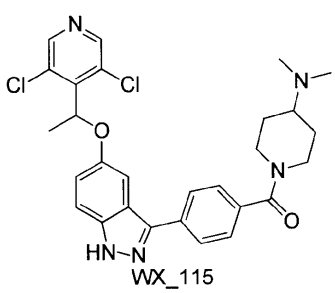

WX_107

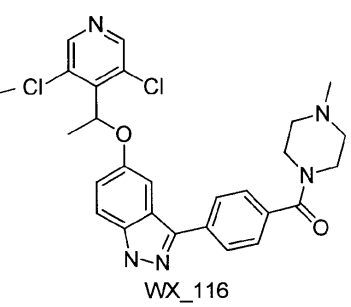

WX_108 WX_109

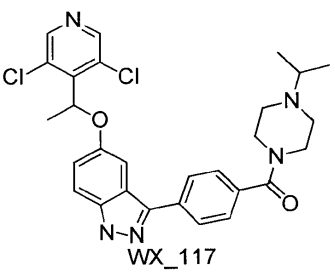

WX_112


WX_113

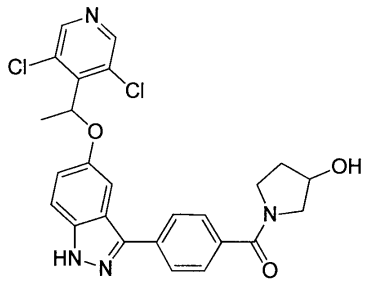

WX_114

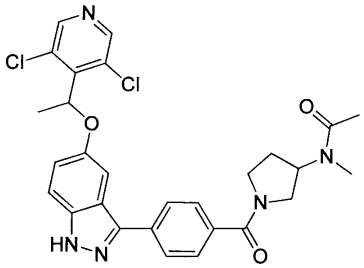

WX_115

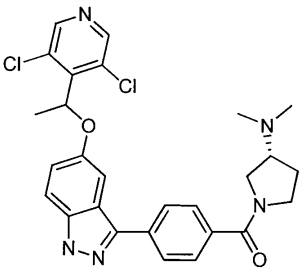

WX_116

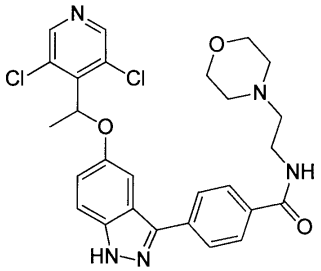

WX_117

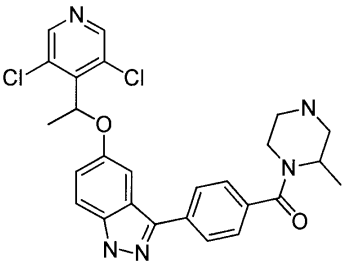
【００３５】

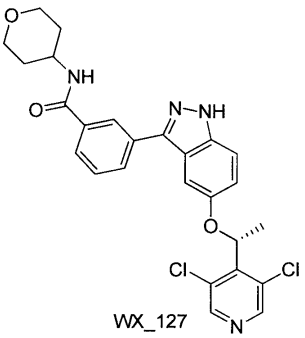

WX_119

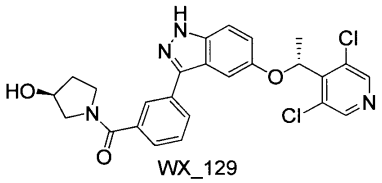

WX_120

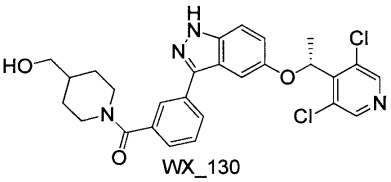

WX_121

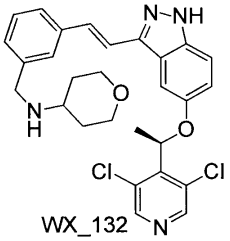

WX_125

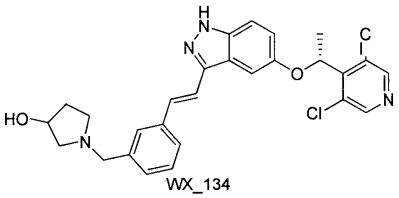

WX_126

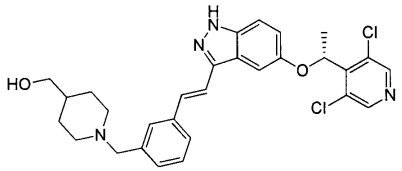

WX_127

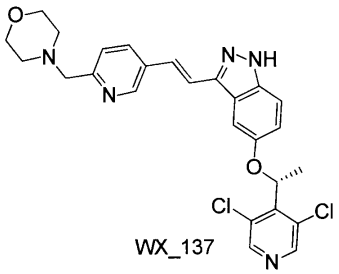

WX_129

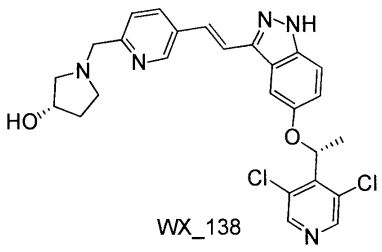

WX_130

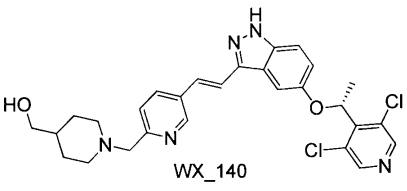

WX_132

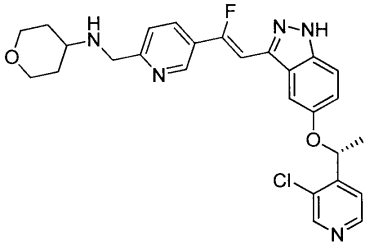

WX_134


WX_135

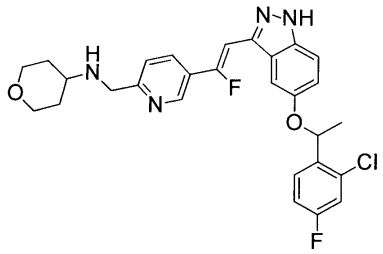

WX_137

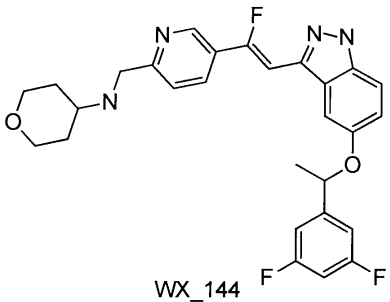

WX_138

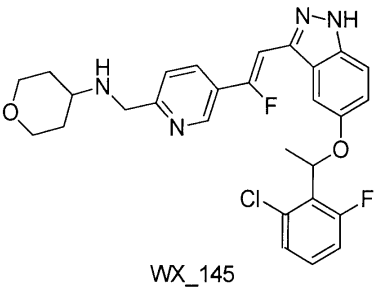

WX_140

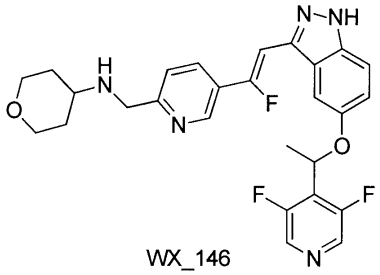

WX_142

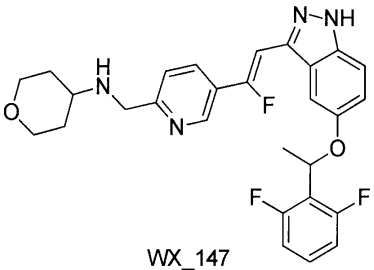
【００３６】

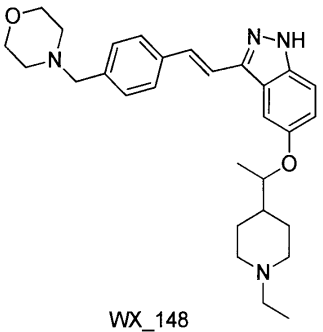

WX_1
43

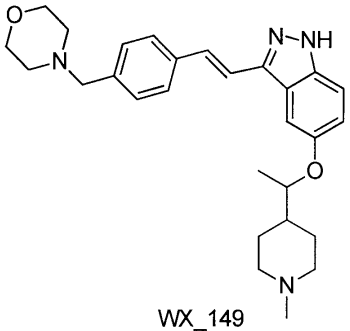

WX_144


WX_145

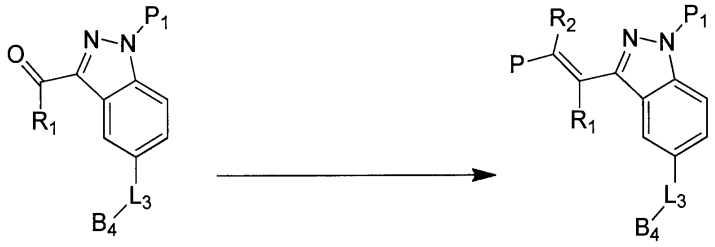

WX_146


WX_147


WX_148

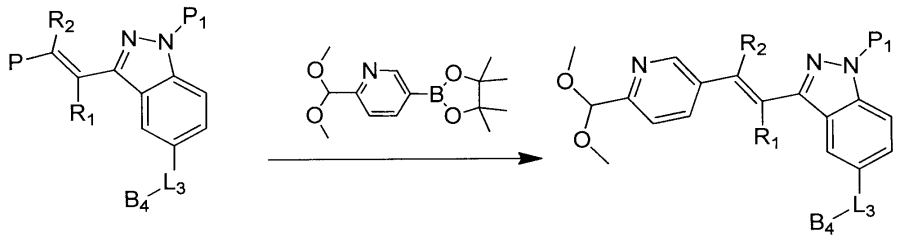

WX_149

【００３７】
より選択される。
さらに、本発明は、以下のステップを含み、
【００３８】
【化１３】



【００３９】
ここで、Ｐがハロゲン、ＯＨ、$NH_2$及びＣＮより選択され、$P_1$がアミノ保護基であり、具体的に、ＴＨＰであり、他の変数が上記の通りに定義される、上記の式（Ｉ）化合物の製造方法を提供する。
【００４０】
本発明の一部の方案において、以下のステップを含む。
【００４１】

【化１４】



【００４２】

さらに、本発明は、治療有効量の上記の化合物、薬学的に許容可能な塩またはその互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を提供する。

さらに、本発明は、上記の化合物、その薬学的に許容可能な塩、またはその互変異性体、上記の医薬組成物による癌を治療するための薬物の製造における応用を提供する。

【００４３】

「定義及び説明」

特に断らない限り、本明細書に用いられる下記の用語及び語句は、以下の意味を有することを意図している。特定的に定義されていない場合には、特定の用語及び語句は不確定か不明であるとみなされるべきではなく、通常の意味で理解すべきである。本明細書に製品名が現れる場合、その製品名に対応される製品又はその活性成分を参照することを目的とする。

【００４４】

$C_{1-12}$は、$C_1$、$C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$、$C_6$、$C_7$、$C_8$、$C_9$、$C_{10}$、$C_{11}$及び$C_{12}$より選択され、$C_{3-12}$は、$C_3$、$C_4$、$C_5$、$C_6$、$C_7$、$C_8$、$C_9$、$C_{10}$、$C_{11}$及び$C_{12}$より選択される。

【００４５】

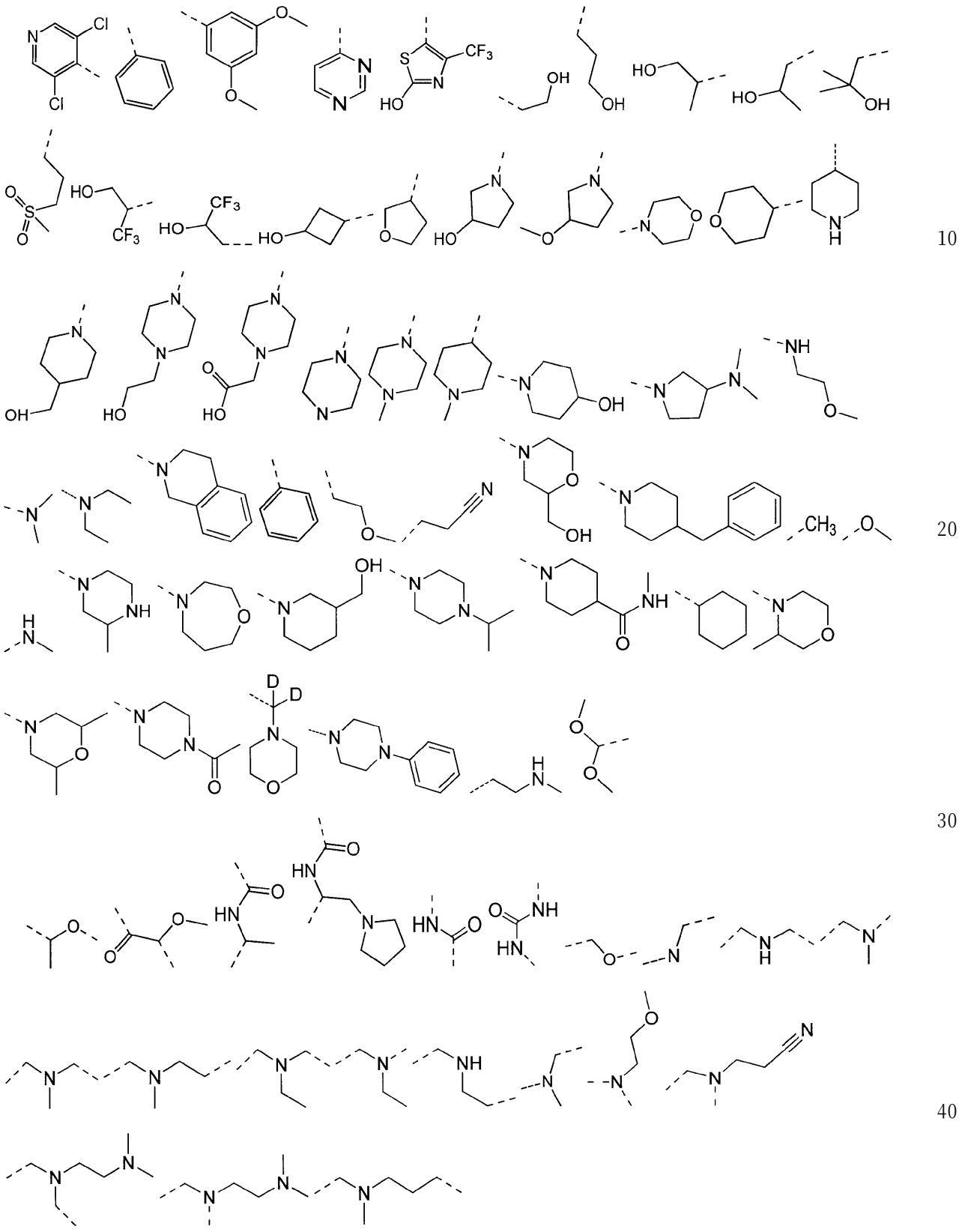
$C_{1-12}$アルキル基またはヘテロアルキル基、$C_{3-12}$シクロ基またはヘテロシクロ炭化水素基、$C_{3-12}$シクロ炭化水素基またはヘテロシクロ炭化水素基により置換された$C_{1-12}$アルキル基またはヘテロアルキル基は、

$C_{1-12}$アルキル基、$C_{1-12}$アルキルアミノ基、N,N－ジ（$C_{1-12}$アルキル基）アミノ基、$C_{1-12}$アルコキシ基、$C_{1-12}$アルキルアシル基、$C_{1-12}$アルコキシカルボニル基、$C_{1-12}$アルキルスルホニル基、$C_{1-12}$アルキルスルフィニル基、$C_{3-12}$シクロアルキル基、$C_{3-12}$シクロアルキルアミノ基、$C_{3-12}$ヘテロシクロアルキルアミノ基、$C_{3-12}$シクロアルコキシ基、$C_{3-12}$シクロアルキルアシル基、$C_{3-12}$シクロアルキルオキシカルボニル基、$C_{3-12}$シクロアルキルスルホニル基、$C_{3-12}$シクロアルキルスルフィニル基、５～１２員アリール基またはヘテロアリール基、５～１２員アラルキル基またはヘテロアラルキル基；

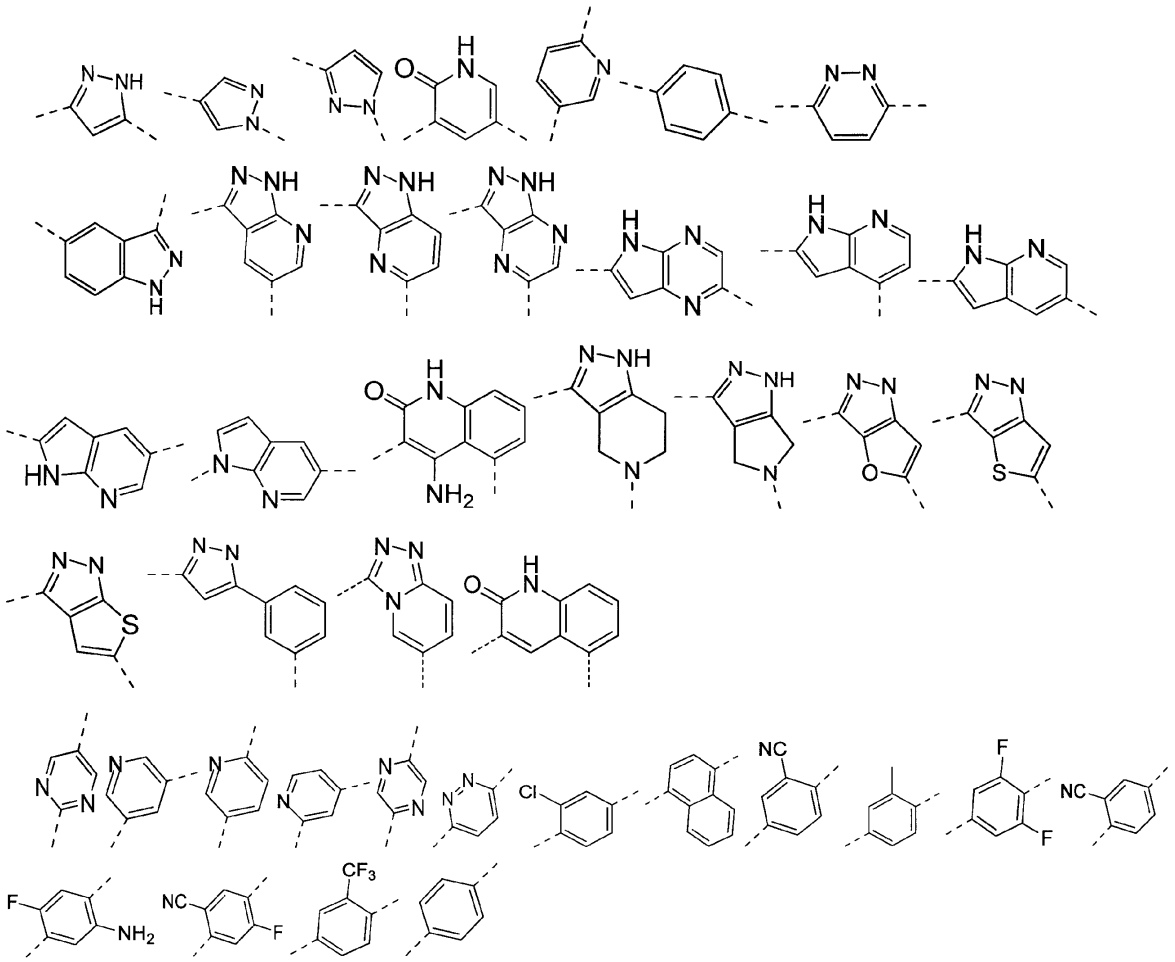
メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、－$CH_2C$（$CH_3$）（$CH_3$）（ＯＨ）、シクロプロピル基、シクロブチル基、プロピルメチレン基、シクロプロピオニル基、ベンジルオキシ基、トリフルオロメチル基、アミノメチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシ基、ホルミル基、メトキシカルボニル基、メタンスルホニル基、メチルスルフィニル基、エトキシ基、アセチル基、エチルスルホニル基、エトキシカルボニル基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基；

【００４６】

【化１５】



【００４７】



【００４８】
及び
フェニル基、チアゾリル基、ビフェニル基、ナフチル基、シクロペンチル基、フラン基、３－ピロリニル基、ピロリジニル基、１，３－ジオキソラニル基、ピラゾリル基、２－ピラゾリニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、１，２，３－アゾリル基、１，２，３－トリアゾリル基、１，２，４－トリアゾリル基、１，３，４－チアジアゾリル基、４Ｈ－ピラニル基、ピリジニル基、ピペリジル基基、１，４－ジオキサニル基、モルホリニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペラジニル基、１，３，５－トリチアニル基、１，３，５－トリアジニル基、ベンゾフラン基、ベンゾチエニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基またはキノキサリニル基を含むがこれに限定されるものではない。

【００４９】
ここで使われた「薬学的に許容可能な」という用語は、それらの化合物、材料、組成物及び／又は剤形について、信頼性のある医学的判断の範囲内にヒト及び動物の組織に接触して使用するのに適し、過剰な毒性、刺激性、アナフィラキシー反応、或いは他の問題や合併症がなく、妥当な利益／リスク比率に見合ったものを意味する。

【００５０】
「薬学的に許容可能な塩」という用語は、本発明で発見された特定の置換基を有する化合物と比較的非毒性の酸や塩基により製造された本発明に係る化合物の塩を指す。本発明の化合物に比較的酸性の官能基を含有する場合に、単純な溶液または適当な不活性溶媒内で十分な量の塩基をこのような化合物の中性形態に接触させることにより塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アンモニア、またはマグネシウム塩や類似塩を含む。本発明の化合

物に比較的塩基性の官能基を含有する場合に、単純な溶液または適当な不活性溶媒内で十分な量の酸をこのような化合物の中性形態に接触させることにより酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容可能な酸付加塩の実例は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、重炭酸基、リン酸、リン酸一水素基、リン酸二水素基、硫酸、硫酸水素基、ヨウ化水素酸、亜リン酸等の無機酸の塩と、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸、酒石酸及びメタンスルホン酸等と類似の有機酸の塩と、更に、アミノ酸（アルギニン等）の塩と、グルクロン酸等の有機酸の塩（Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ.,"Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ",Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ ６６：１－１９（１９７７）を参照する。）を含む。本発明におけるある特定の化合物は、塩基性及び酸性の官能基を含むことで、いずれかの塩基付加塩または酸付加塩に変換されることができる。

【００５１】

好ましくは、通常の方法で塩基または酸を塩と接触させ、親化合物を単離することによって、化合物の中性形態を再生させ得る。化合物の親形態は、いくつかの物性、例えば極性溶媒における溶解性がその各種の塩形態と異なる。

【００５２】

本明細書に用いられる「薬学的に許容可能な塩」は、本発明における化合物の誘導体に該当し、ただし、酸により塩を形成、或いは塩基により塩を形成するように、上記の親化合物を修飾することが可能である。薬学的に許容可能な塩は、実例として、塩基、例えばアミンの無機酸塩または有機酸塩と、酸基、例えばカルボン酸のアルカリ金属または有機塩等を含むがこれに限定されるものではない。薬学的に許容可能な塩は、通常の非毒性の塩または親化合物の第四級アンモニウム塩、例えば非毒性の無機酸または有機酸による塩を含んでいる。通常の非毒性の塩は、２－アセトキシル安息香酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸基、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトース、グルコン酸、グルタミン酸、グルコール酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシ基、ヒドロキシナフタレン、ヒドロキシエタンスルホン酸、乳酸、ラクトース、ドデシルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクツロン、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、亜酢酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン、酒石酸及びp－トルエンスルホン酸より選択される無機酸及び有機酸から誘導される塩を含むがこれに限定されない。

【００５３】

本発明における薬学的に許容可能な塩は、酸基や塩基含有親化合物から通常の化学的方法で合成されても良い。一般的に、このような塩の製造方法は、水または有機溶媒、或いは両方の混合物において、遊離酸または塩基形態のような化合物を化学量論的に適切な塩基または酸に反応させることにより製造されるものである。一般的には、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリル等の非水系溶媒が好ましい。

【００５４】

本発明における化合物は、塩の形態に加え、ブロドラッグの形態が存在する。本明細書に記載の化合物のブロドラッグは、生理的条件下で化学的変化が発生しやすく、本発明の化合物に変換される。なお、ブロドラッグは、体内環境中で、化学的或いは生化学的方法で本発明の化合物に変換されることができる。

【００５５】

本発明のある化合物は、水和物形態を含む非溶媒和形態、または溶媒和形態で存在し得る。一般的に、溶媒和形態は非溶媒和形態に当たることで、いずれも本発明の範囲内に属している。

【００５６】
本発明のある化合物は、不斉炭素原子（光学的中心）または二重結合を有し得る。ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体及び単一異性体は、いずれも本発明の範囲内に属している。
【００５７】
本明細書におけるラセミ体、ａｍｂｉｓｃａｌｅｍｉｃ ａｎｄ ｓｃａｌｅｍｉｃ若しくは鏡像体は、単純な化合物の図示法がＭａｅｈｒ,Ｊ.Ｃｈｅｍ.Ｅｄ.１９８５,６２：１１４－１２０から由来したものである。特に断らない限り、
【００５８】
【化１６】

【００５９】
は、一つの立体的中心の絶対配置を表し、楔形鍵、波線
【００６０】
【化１７】

【００６１】
は、相対配置を表す。
本明細書に記載の化合物は、オレフィン性二重結合や、他の幾何学的不斉中心を有する場合、別段の記載がない限り、Ｅ/Z幾何異性体を含んでいる。同様に、全ての互変異性形態は、いずれも本発明の範囲内に属している。
【００６２】
本発明の化合物は、特定の幾何または立体異性体形態で存在しても良い。本発明は、全てのこのような化合物が、シストートランス異性体、（－）－と（+）－の鏡像体の対、（Ｒ）－と（Ｓ）－の鏡像体、ジアステレオマー、（Ｄ）－の異性体、（Ｌ）－の異性体、並びにそのラセミ混合物とその他の混合物、例えばエナンチオマーやジアステレオマー富化混合物を含み、これらの混合物が全て本発明の範囲内に属することが想定している。アルキル基等の置換基には別の不斉炭素原子が存在してもいい。全てのこのような異性体及びそれらの混合物は、いずれも本発明の範囲内に属している。
【００６３】
キラル合成、キラル試薬、或いは他の通常技術によって、光学活性の（Ｒ）－及び（Ｓ）－異性体、Ｄ及びＬ異性体を製造することができる。本発明のある化合物の鏡像体を取得しようとする場合に、不斉合成、またはキラル助剤を有する誘導作用を利用して製造することができ、但し、純粋な所望のエナンチオマーを提供するように、取得されたジアステレオマーの混合物を分離すると共に、補助基をクラッキングすることである。或いは、分子が、塩基性官能基（例えば、アミノ基）または酸性官能基（例えば、カルボキシル基）を含む場合、適切な光学活性の酸または塩基とジアステレオマーの塩を形成し、そして、本分野に公知の通常方法によりジアステレオマーの分離を行った後回収して単純な鏡像体を取得した。なお、エナンチオマー及びジアステレオマーの分離は、通常キラル固定相を利用したクロマトグラフィー法によるものであり、任意的に化学誘導法（例えば、アミンによるカルバマート）と結合する。
【００６４】
本発明の化合物は、該化合物を構成した一つまたは複数の原子に、非天然存在比の原子同位体を含むことができる。例えば、放射性同位体を利用して、化合物、例えばトリチウム（$^{3}$Ｈ）、ヨウ素－１２５（$^{125}$Ｉ）又はＣ－１４（$^{14}$Ｃ）を標識してもいい。本発明の化合物における全ての同位体から構成された変換は、放射性か否かに関わらず、本

発明の範囲内に包含される。

【００６５】

「薬学的に許容可能な担体」という用語は、本発明に有効量の活性物質を送達でき、活性物質の生物活性への阻止、又は宿主または患者に対して毒性の副作用がないいずれかの製剤、または水、油、野菜やミネラル、クリームベース、洗剤ベース、軟膏ベース等を含む担体媒体の代表的担体を意味する。これらのベースは、懸濁剤、増粘剤、及び経皮エンハンサー等を含む。それらの製剤は、化粧品分野または局所薬物分野における当業者なら了解し得ることである。担体に関するその他の情報は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ,２１ｓｔ Ｅｄ.,Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ,Ｗｉｌｌｉａｍｓ&Ｗｉｌｋｉｎｓ（２００５）を参照しても良く、該文献の内容は、援用の方式で本明細書に記載されることである。

【００６６】

「賦形剤」という用語は、一般的に効果的な医薬組成物を調合するために必要となる担体、希釈剤及び／又は媒質を指す。

薬物または薬理学的活性剤について、「有効量」または「治療有効量」という用語は、非毒性であるが所望の効果が達成できる薬物または薬剤の十分な量を意味する。本発明における経口剤形に対して、組成物において一種類の活性物質の「有効量」とは、当該組成物に別の活性物質を組み合わせて使う時、所望の効果が達成するために必要となる使用量を指す。有効量の確定は、ヒトによって異なることで、受容体の年齢及び一般状況によって決められ、又は具体的な活性物質によって決められ、それぞれの技術方案における適切な有効量は、当業者の常規の試験によって決定しても良い。

【００６７】

「活性成分」、「治療剤」、「活性物質」または「活性剤」という用語は、化学実体を指し、効果的に標的障害、疾患または病症を治療することができる。

「置換される」という用語は、重水素と水素の改変を含んだ特定原子上のいずれか一つまたは複数の水素原子が置換基に置換されることを指し、特定原子の原子価状態が正常であれば置換後の化合物が安定である。置換基はケトン基（即ち＝Ｏ）である場合、２個の水素原子が置換されたことを意味する。ケトンの置換は、芳香族基には発生しない。「任意的に置換される」という用語は、置換されてもよく、また、置換されなくても良いことを指し、別段の記載がない限り、置換基の種類と数が化学的に実現できるものであれば、いずれでも良い。

【００６８】

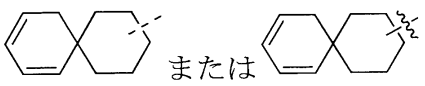
いずれかの変数（例えば、Ｒ）は、化合物の組成または構造で、一度以上現れた場合、それぞれの場合における定義が皆独立である。従って、例えば、１個の基が０～２個のＲに置換される場合、上記の基は、多くともいずれか２個のＲに置換されることができ、またそれぞれの場合のＲは皆独立なオプションを有する。また、置換基及び／又はその改変体の組み合わせは、ただこのような組み合わせが安定的な化合物を生成する場合に許可されることである。

【００６９】

１個の置換基の結合が、１個の環上の２個の原子に交差接続される場合、これらの置換基は、その環上のいずれかの原子に結合されてもよい。挙げられた置換基において、それがどの原子によって、化学構造式に含まれているが具体的に言及されていない化合物に結合されているのかを指定していない場合、このような置換基は、いずれかの該原子によって結合されてもよい。置換基及び／又はその改変体の組み合わせは、ただこのような組み合わせが安定的な化合物を生成する場合に許可されることである。例えば、構造単位

【００７０】

【化１８】



【００７１】
は、シクロヘキシル基またはシクロヘキサジエン基上のいずれか一つの位置で置換可能であることを示す。
１個の連結基の数が０である場合、例えば－（ＣＲＲ）$_0$－は、その連結基が単結合であることを示す。
【００７２】
一つの変数が単結合より選択される場合、その連結された二つの基がそのままお互いに接続され、例えばＡ－Ｌ－Ｚにおける Ｌが単結合を表した場合、その構造が実際にＡ－Ｚであることを示した。
【００７３】
別段の記載がない限り、「ハロゲン化」という用語または「ハロゲン」自体或いは他の置換基の一部分として、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を表す。なお、「ハロアルキル基」という用語は、１個のハロアルキル基と多数のハロアルキル基を含むことを意味する。例えば、「ハロゲン化（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル基」という用語は、トリフルオロメチル基、２,２,２－トリフルオロエチル基、４－クロロブチル基及び３－ブロモプロピル基等を含むがそれに限定されないことを意味する。
【００７４】
ハロゲン化アルキル基の実例は、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、ペンタフルオロエチル基、及びペンタクロロエチル基を含むがこれに限定されてはいない。「アルコキシ基」は、酸素ブリッジによって接続された特定数の炭素原子を有する上記のアルキル基を表す。Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基は、Ｃ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$及びＣ$_6$のアルコキシ基である。アルコキシの例には、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、イソプロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、sec－ブトキシ基、tert－ブトキシ基、ｎ－ペンチルオキシ基及びＳ－ペンチルオキシ基を含むがこれに限定されてはいない。「シクロアルキル基」は、飽和シクロ基、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基またはシクロペンチル基を含む。３－７シクロアルキル基は、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$及びＣ$_7$シクロアルキル基を含む。「アルケニル基」は、直鎖または分枝鎖構造の炭化水素鎖を含み、ここで、鎖のいずれかの安定サイトに、１個または複数の炭素－炭素二重結合、例えば、エテニル基及びプロペニル基が存在する。
【００７５】
「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を指す。
別段の記載がない限り、「ヘテロ」という用語は、ヘテロ原子またはヘテロ原子団（即ち、ヘテロ原子含有原子団）を示し、炭素（Ｃ）及び水素（Ｈ）を除く原子、並びにこれらのヘテロ原子を含む原子団を含み、例えば、酸素（Ｏ）、窒素（Ｎ）、硫黄（Ｓ）、ケイ素（Ｓｉ）、ゲルマニウム（Ｇｅ）、アルミニウム（Ａｌ）、ホウ素（Ｂ）、－Ｏ－、－Ｓ－、＝Ｏ、＝Ｓ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｓ（＝Ｏ）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、及び任意的に置換された－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｈ）－又は－Ｓ（＝Ｏ）Ｎ（Ｈ）－を含む。
【００７６】
別段の記載がない限り、「シクロ」は、置換または未置換のシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロシクロアルキニル基、アリール基またはヘテロアリール基を示す。いわゆる環は、単環、連結環（ｌｉｎｋｅｄ　ｒｉｎｇ）、スピロ環、縮合環または架橋環を含む。環の原子の数は、通常、員環数として定義され、例えば、「５～７員環」とは、５～７個の原子が環状に配列されることを指す。別段の記載がない限り、その環は、１～３個のヘテロ原子を任意的に含む。従って、「５～７員環」は、例えば、フェニルピリジン基及びピペリジニル基を含み、一方、「５～７員ヘテロシクロアルキル環」という用語は、ピリジニル基及びピペリジニル基を含むが、フェニル基は含まない。「環」という用語は、少なくとも１個の環を含む環系を更に含み、ここでそれぞれの「環」は、いずれも上記の定義に当てはまる。

【００７７】
別段の記載がない限り、「ヘテロ環」または「ヘテロシクロ基」という用語は、安定的にヘテロ原子またはヘテロ原子団を含む単環、二環または三環を指し、又、飽和、部分的に不飽和または不飽和（芳香族）の状態になってもよく、それらは、炭素原子と、１、２、３または４個の独立的にＮ、Ｏ及びＳより選択されるシクロヘテロ原子を含み、ここで、上記のいずれかのヘテロ環は、１個のベンゼン環に融合して二環を形成することができる。窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意的に酸化されることができる（即ち、ＮＯ及びＳ（Ｏ）ｐ、ｐは１または２）。窒素原子は、置換または未置換されたものである（即ち、Ｎ又はＮＲであり、ここでＲは、Ｈまたは本明細書に定義された他の置換基である）。該ヘテロ環は、いずれかのヘテロ原子または炭素原子の側基に付着されることによって、安定的な構造を形成する。生成された化合物が安定的であれば、本明細書に記載の上記ヘテロ環において炭素または窒素サイトでの置換を発生することができる。ヘテロ環における窒素原子は、任意的に四級化される。一つの好ましい方案において、ヘテロ環におけるＳ及びＯ原子の総数が１個を超えた場合、これらのヘテロ原子がお互いに隣接していない。他の好ましい方案において、ヘテロ環におけるＳ及びＯ原子の総数が１個を超えない。本明細書に示したように、「芳香族ヘテロシクロ基」または「ヘテロアリール基」という用語は、炭素原子と、Ｎ、Ｏ及びＳより独立的選択される１、２、３または４個のヘテロ環原子を含む安定的な５、６、７員の単環、二環、又は７、８、９や１０員の二環ヘテロシクロ基の芳香環を指す。窒素原子は、置換または未置換されたもの（即ち、Ｎ又はＮＲであり、ここでＲはＨまたは本明細書に定義された他の置換基である）でも良い。窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意的に酸化されても良い（即ち、ＮＯ及びＳ（Ｏ）ｐであり、ｐが１または２である）。芳香族ヘテロ環におけるＳ及びＯ原子の総数が１個を超えないことに注意すべきである。架橋環は、ヘテロ環の定義にも含まれている。１個または複数の原子（即ち、Ｃ、Ｏ、Ｎ又はＳ）が２個の隣接しない炭素原子または窒素原子に接続される場合、架橋環が形成される。好ましい架橋環は、１個の炭素原子、２個の炭素原子、１個の窒素原子、２個の窒素原子及び１個の炭素－窒素基を含むがこれに限定されるものではない。１個の架橋が常に単環を三環に変換することに注意すべきである。架橋環において、環上の置換基も架橋に現れることができる。

【００７８】
ヘテロシクロ化合物の実例は、アクリジニル基、アゾシニル基、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン基、ベンゾメルカプトフラン基、ベンゾメルカプトフェニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾオキサゾリニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾテトラアゾリ基ル、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイミダゾリニル基、カルバゾリル基、４ａＨ－カルバゾリル基、カルボリン基、ベンゾジヒドロピラニル基、クロメン、シンノリニル基デカヒドロキノリル基、２Ｈ，６Ｈ－１，５，２－ジチアジニル基、ジヒドロフロ[２，３－ｂ]テトラヒドロフラン基、フラン基、フラザニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、イミダゾリル基、１Ｈ－インダゾリル基、インドールアルケニル基、ジヒドロインドリル基、インドリジニル基、インドリル基、３Ｈ－インドリル基、イソベンゾフラン基、イソインドリル基、イソジヒドロインドリル基、イソキノリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、メチレンジオキシフェニル基、モルホリニル基、ナフチリジニル基、オクタヒドロイソキノリル基、オキサジアゾリル基、１，２，３－オキサジアゾリル基、１，２，４－オキサジアゾリル基、１，２，５－オキサジアゾリル基、１，３，４－オキサジアゾリル基、オキサゾリジニル基、オキサゾリル基、ヒドロキシインドリル基、ピリミジニル基、フェナンスリジニル基、フェナントロリン基、フェナジン基、フェノチアジン基、ベンゾキサンチン基、フェノキサジニル基、フタラジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピペリジニル基、４－ピペリジニル基、ピペロニル基、プテリジン基、プリニル基、ピラニル基、ピラジニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピラゾリル基、ピリジニル基、ピリドオキサゾール基、ピリドイミダゾール基、ピリドチアゾール基、ピリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、２Ｈ－ピロリル基、ピロリル基、キナゾリニル基、キノリル基、４Ｈ－キナジン基、キ

ノキサリニル基、キヌクリジニル基、テトラヒドロフラン基、テトラヒドロイソキノリル基、テトラヒドロキノリル基、テトラアゾリル基、６Ｈ－１，２，５－チアジアジニル基、１，２，３－チアジアゾリル基、１，２，４－チアジアゾリル基、１，２，５－チアジアゾリル基、１，３，４－チアジアゾリル基、チアントレン基、チアゾリル基、イソチアゾリルチエニル基、チエニル基、チエノオキサゾリル基、チエノチアゾリル基、チエノイミダゾリル基、トリアジニル基、１，２，３－トリアゾリル基、１，２，４－トリアゾリル基、１，２，５－トリアゾリル基、１，３，４－トリアゾリル基及びキサンテニル基を含むがこれに限定されるものではない。更に、縮合環化合物及びスピロ化合物を含む。

【００７９】

別段の記載がない限り、「炭化水素基」という用語、またはその下位概念（例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、フェニル基等）自体あるいは他の置換基の一部として表される直鎖、分枝鎖または環状の炭化水素原子団又はこれらの組み合わせは、完全飽和のものであっても、一価または多価不飽和のものであってもよく、一置換、二置換または多置換によるものであってもよく、二価または多価の原子団を含んでもよく、所定の数の炭素原子（例えば$C_1$－$C_{10}$は１～１０個の炭素を示す）を有する。「炭化水素基」は、脂肪族炭化水素基及び芳香族炭化水素基を含むがこれに限定されるものではなく、上記脂肪族炭化水素基は、鎖状と環状を含み、具体的に、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基を含むがこれに限定されるものではなく、上記芳香族炭化水素基は、炭素数６～１２の芳香族炭化水素基、例えば、フェニル基（ベンゼン）、ナフチル基（ナフタレン）等を含むがこれに限定されるものではない。幾つかの実施例において、「アルキル基」という用語は、直鎖または分枝鎖の原子団、またはそれらの組み合わせを表し、完全飽和のものであっても、一価または多価不飽和のものであってもよく、二価及び多価の原子団を含んでも良い。飽和炭化水素の原子団の実例は、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、tert－ブチル基、イソブチル、sec－ブチル基、イソブチル基、シクロヘキシル基、（シクロヘキシル）メチル基、シクロプロピルメチル基、及びｎ－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基、ｎ－ヘプチル基、ｎ－オクチル基等原子団の同族体または異性体を含むがこれに限定されるものではない。不飽和アルキル基は、１個または複数の二重結合または三重結合を有するが、その実例は、ビニル基、２－プロペニル基、ブテニル基、クロチル基、２－イソペンテニル基、２－（ブタジエニル基）、２，４－ペンタジエニル基、３－（１、４－ペンタジエニル基）、エチニル基、１－プロピニル基及び３－プロピニル基、３－ブチニル基、及びより高次の同族体と異性体を含むがこれに限定されるものではない。

【００８０】

別段の記載がない限り、「ヘテロ炭化水素基」という用語またはその下位概念（例えばヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、ヘテロアルキニル基、ヘテロアリール基等）自体或いは他の用語と併用して表される安定な直鎖、分枝鎖または環状炭化水素の原子団及びその組み合わせは、一定の数の炭素原子と少なくとも１個のヘテロ原子とから構成される。幾つかの実施例において、「ヘテロアルキル基」という用語自体或いは他の用語と併用して表される安定な直鎖、分枝鎖の炭化水素の原子団、またはその組成物は、一定の数の炭素原子と少なくとも１個のヘテロ原子とから構成される。典型的な実施例において、ヘテロ原子が、Ｂ、Ｏ、Ｎ及びＳより選択され、ここで窒素と硫黄原子が任意的に酸化され、窒素ヘテロ原子が任意的に四級化される。ヘテロ原子Ｂ、Ｏ、Ｎ及びＳは、ヘテロ炭化水素基のいずれかの内部の位置に（該炭化水素基が分子の他の部分に付着する位置を含む）配置されても良い。実例は、－$CH_2$－$CH_2$－Ｏ－$CH_3$、－$CH_2$－$CH_2$－ＮＨ－$CH_3$、－$CH_2$－$CH_2$－Ｎ（$CH_3$）－$CH_3$、－$CH_2$－Ｓ－$CH_2$－$CH_3$、－$CH_2$－$CH_2$、－Ｓ（Ｏ）－$CH_3$、－$CH_2$－$CH_2$－Ｓ（Ｏ）$_2$－$CH_3$、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｏ－$CH_3$、－$CH_2$－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ$CH_3$及び-ＣＨ＝ＣＨ－Ｎ（$CH_3$）－$CH_3$を含むがこれに限定されるものではない。ヘテロ原子は、例えば、－$CH_2$－ＮＨ－Ｏ$CH_3$のように多くとも二個が連続しても良い。

【００８１】

「アルコキシ」、「アルキルアミノ基」及び「アルキルチオ基」（またはチオアルコキシ）という用語は、慣用表現に属しており、それぞれ１個の酸素原子、アミノ基または硫黄原子によって分子の他の部分に接続されるそれらのアルキル基を指す。

【００８２】

別段の記載がない限り、「シクロ炭化水素基」、「ヘテロシクロ炭化水素基」という用語またはその下位概念（例えばアリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロシクロアルキニル基等）自体、或いは他の用語と併用して、それぞれ環化された「炭化水素基」、「ヘテロ炭化水素基」を表す。なお、ヘテロ炭化水素基またはヘテロシクロ炭化水素基（例えばヘテロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基）に関して、ヘテロ原子は、上記のヘテロ環が分子の他の部分に付着されたの位置を占めても良い。シクロアルキル基の実例は、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、１－シクロヘキセニル基、３－シクロヘキセニル基、シクロヘプチル基等を含むがこれに限定されるものではない。ヘテロシクロ基の非限定的な実例は、１－（１，２，５，６－テトラヒドロピリジニル基）、１－ピペリジニル基、２－ピペリジニル基、３－ピペリジニル基、４－モルホリニル基、３－モルホリニル基、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフランインドール－３－イル、テトラヒドロチオフェン－２－イル、テトラヒドロチオフェン－３－イル、１－ピペラジニル基及び２－ピペラジニル基を有する。

【００８３】

別段の記載がない限り、「アリール基」という用語は、ポリ不飽和芳香族炭化水素の置換基を示し、一置換、二置換や、多置換のものでも良く、又、それは単環や多環（好ましくは１～３個の環）であっても良く、または、一緒に融合したり、または共有結合に連結されても良い。「ヘテロアリール基」という用語は、１～４個のヘテロ原子を含むアリール基（または環）を指す。例示的な実例としては、ヘテロ原子がＢ、Ｎ、Ｏ及びＳより選択され、ここで窒素及び硫黄原子が任意的に酸化され、窒素原子が任意的に四級化される。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子によって分子の他の部分に接続されても良い。アリール基またはヘテロアリール基の非限定的な実施例は、フェニル基、１－ナフチル基、２－ナフチル基、４－ビフェニル基、１－ピロリル基、２－ピロリル基、３－ピロリル基、３－ピラゾリル基、２－イミダゾリル基、４－イミダゾリル基、ピラジニル基、２－オキサゾリル基、４－オキサゾリル基、２－フェニル基－４－オキサゾリル基、５－オキサゾリル基、３－イソオキサゾリル基、４－イソオキサゾリル基、５－イソオキサゾリル基、２－チアゾリル基、４－チアゾリル基、５－チアゾリル基、２－フラン基、３－フラン基、２－チエニル基、３－チエニル基、２－ピリジニル基、３－ピリジニル基、４－ピリジニル基、２－ピリミジニル基、４－ピリミジニル基、５－ベンゾチアゾリル基、プリニル基、２－ベンズイミダゾール基、５－インドリル基、１－イソキノリル基、５－イソキノリル基、２－キノキサリニル基、５－キノキサリニル基、３－キノリル基及び６－キノリル基を含む。上記のいずれか一つのアリール基とヘテロアリール基の環系の置換基は、以下で説明する許容可能な置換基より選択される。

【００８４】

簡単にするために、アリール基は、他の用語と併用する場合（例えば、アリールオキシ基、アリールチオ基、アラルキル基）、以上のように定義されたアリール基及びヘテロアリール基環を含む。従って、「アラルキル基」という用語は、炭素原子（例えばメチレン基）が例えば酸素原子にすでに置換されたそれらのアルキル基、例えばフェノキシメチル基、２－ピリジンオキシメチル基、３－（１－ナフトキシ）プロピル基等を有する、アリール基がアルキル基に付着されたそれらの原子団（例えば、ベンジル基、フェネチル基、ピリジニルメチル基等）を含むことを意図する。

【００８５】

「脱離基」という用語は、置換反応（例えば、求核置換反応）によって他の官能基または原子で置換される官能基または原子を指す。例えば、代表的な脱離基には、トリフレートと、塩素、臭素、ヨウ素と、、例えばメタンスルホネート、トシレート、p-ブロモベン

ゼンスルホネート、p-トシレート等のスルホネート基と、例えばアセトキシル、トリフルオロアセトキシル等のアシルオキシ基が含まれている。

【００８６】

「保護基」という用語は、「アミノ基保護基」、「ヒドロキシ基保護基」または「メルカプト基保護基」を含むがこれに限定されるものではない。「アミノ基保護基」という用語は、アミノ基の窒素位置における副反応を阻止することに好適に用いられる保護基を指す。代表的なアミノ基保護基は、ホルミル基と、例えばアルカンアシル基（例えば、アセチル基、トリクロロアセチル基またはトリフルオロアセチル基）などのアシル基と、例えばtert－ブトキシカルボニル基（Ｂｏｃ）などのアルコキシカルボニル基と、例えばベンジルオキシカルボニル基（Ｃｂｚ）及び９－フルオレンメトキシカルボニル基（Ｆｍｏｃ）などのアリールメトキシカルボニル基と、例えばベンジル（Ｂｎ）、トリチル（Ｔｒ）、１,１－ジ－（４'－メトキシ基フェニル基）メチルなどのアリール基メチル基と、例えばトリメチルシリル（ＴＭＳ）及びtert－ブチルジメチルシリル（ＴＢＳ）等のシリル基を含むが限定されてはいない。「ヒドロキシ基保護基」という用語は、ヒドロキシの副反応を阻止することに好適に用いられる保護基を指す。代表的なヒドロキシ保護基は、例えばメチル基、エチル及びtert－ブチルなどのアルキル基と、例えばアルカンアシル（例えばアセチル）などのアシル基と、、例えばベンジル（Ｂｎ）、p－メトキシ基ベンジル（ＰＭＢ）、９－フルオレニルメチル（Ｆｍ）及びベンズヒドリル（ジフェニルメチル基、ＤＰＭ）などのアリールメチル基と、例えばトリメチルシリル（ＴＭＳ）及びtert-ブチルジメチルシリル（ＴＢＳ）等のシリル基、を含むがこれに限定されるものではない。

【００８７】

本発明の化合物は、以下に挙げられた具体的実施形態、他の化学的合成方法と併用した実施形態、及び当業者にとって良く知られた同等置換方式を含む、当業者にとって良く知られた多種の合成方法にて製造されても良い。好ましい実施形態は、本発明の実施例を含むがこれに限定されるものではない。

【００８８】

本発明で用いられた溶媒は、全て市販されており、更に精製される必要がなく使用することができる。反応は、不活性窒素下、無水溶媒で行われるものである。プロトン核磁気共鳴によるデータは、Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ＩＩＩ ４００（４００ＭＨｚ）分光器に記録されており、化学的変位は、テトラメチルシランの低フィールドにおける（ｐｐｍ）で表される。マススペクトルは、アジレント１２００シリーズプラス６１１０（&１９５６Ａ）にて測定された。ＬＣ／ＭＳまたはＳｈｉｍａｄｚｕ ＭＳは、一つのＤＡＤ：ＳＰＤ－Ｍ２０Ａ（ＬＣ）及びＳｈｉｍａｄｚｕ Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ ２０２０検出器を含む。質量分析計には、正または負のパターンで操作されるエレクトロスプレーイオン源（ＥＳＩ）が備えられた。

【００８９】

本発明は、以下のような略語が採用されており、ａｑは、水を代表し、ＨＡＴＵは、２－（７－アゾベンゾトリアゾール）－Ｎ,Ｎ,Ｎ',Ｎ'－テトラメチルウレアヘキサフルオロホスフェートを代表し、ＥＤＣは、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ'－エチルカルボジイミド塩酸塩を代表し、ｍ－ＣＰＢＡは、３－クロロ過安息香酸を代表し、ｅｑは、当量、等量を代表し、ＣＤＩは、カルボニルジイミダゾールを代表し、ＤＣＭは、ジクロロメタンを代表し、ＰＥは、石油エーテルを代表し、ＤＩＡＤは、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートを代表し、ＤＭＦは、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミドを代表し、ＤＭＳＯは、ジメチルスルホキシドを代表し、ＥｔＯＡｃは、酢酸エチルを代表し、ＥｔＯＨは、エタノールを代表し、ＭｅＯＨは、メタノールを代表し、ＣＢｚは、アミン保護基としてのベンジルオキシカルボニル基を代表し、ＢＯＣは、アミン保護基としてのtert-ブチルカルボニル基を代表し、ＨＯＡｃは、酢酸を代表し、$NaCNBH_3$は、シアノホウ水素化ナトリウムを代表し、ｒ.ｔ.は、室温を代表し、Ｏ／Ｎは、一晩放置を代表し、ＴＨＦは、テトラヒドロフランを代表し、ＴＨＰは、テトラヒドロピランを代表し、Ｎｏｖｏｚｙｍｅ ４３５は、Novozymeリパーゼを代表し、$Boc_2O$は、ジ-tert-ブチル

ジカーボネートを代表し、ＴＦＡは、トリフルオロ酢酸を代表し、ＤＩＰＥＡは、ジイソプロピルエチルアミンを代表し、$SOCl_2$は、塩化チオニルを代表し、$CS_2$は、二硫化炭素を代表し、ＴｓＯＨは、p－トルエンスルホン酸を代表し、ＮＦＳＩは、Ｎ－フッ素－Ｎ－（ベンゼンスルホニル）ベンゼンスルホンアミドを代表し、ＮＣＳは、１－クロロピロリジン－２,５－ジノンを代表し、$n-Bu_4NF$は、フッ化テトラブチルアンモニウムを代表し、ｉＰｒＯＨは、２－プロパノールを代表し、ｄｐｐｆは、１,１'－ビス（ジフェニル基ホスフィン）フェロセンを代表し、ＴＢＳＣｌは、tert-ブチルジメチルクロロシランを代表し、ＮＩＳは、Ｎ－ヨードスクシンイミドを代表し、ＴＢＡＦは、テトラブチルフッ化アンモニウムを代表し、ＭｓＣｌは、塩化メタンスルホニルを代表し、ＬＤＡは、リチウムジイソプロピルアミドを代表し、ＴＥＡは、トリエチルアミンを代表し、ＤＡＳＴは、ジエチルアミノ三フッ化硫黄を代表し、ＳＦＣは、超臨界液体クロマトグラフィーを代表し、ＮＢＳは、Ｎ－ブロモスクシンイミドを代表し、ＴＭＳＡは、トリメチルシリルアセチレンを代表し、ＤＭＡＰは、４－ジメチルアミノピリジンを代表し、ＤＣＥは、１,２－ジクロロエタンを代表し、MWは、マイクロ波反応を代表し、ＡＩＢＮは、アゾビスイソブチロニトリルを代表し、ＰＯＴは、トリ-o-メチルトリフェニル基ホスフィンを代表し、ＤＴＢＰＦは、１,１'－ビス（ジ-tert-ブチルホスフィン）フェロセンを代表し、ｍｐは、融点を代表する。

【００９０】

化合物は、人工的に命名されたり、ＣｈｅｍＤｒａｗ（登録商標）ソフトウェアにより命名されたりし、、市販の場合、ベンダのカタログ名称を採用している。

【発明を実施するための形態】

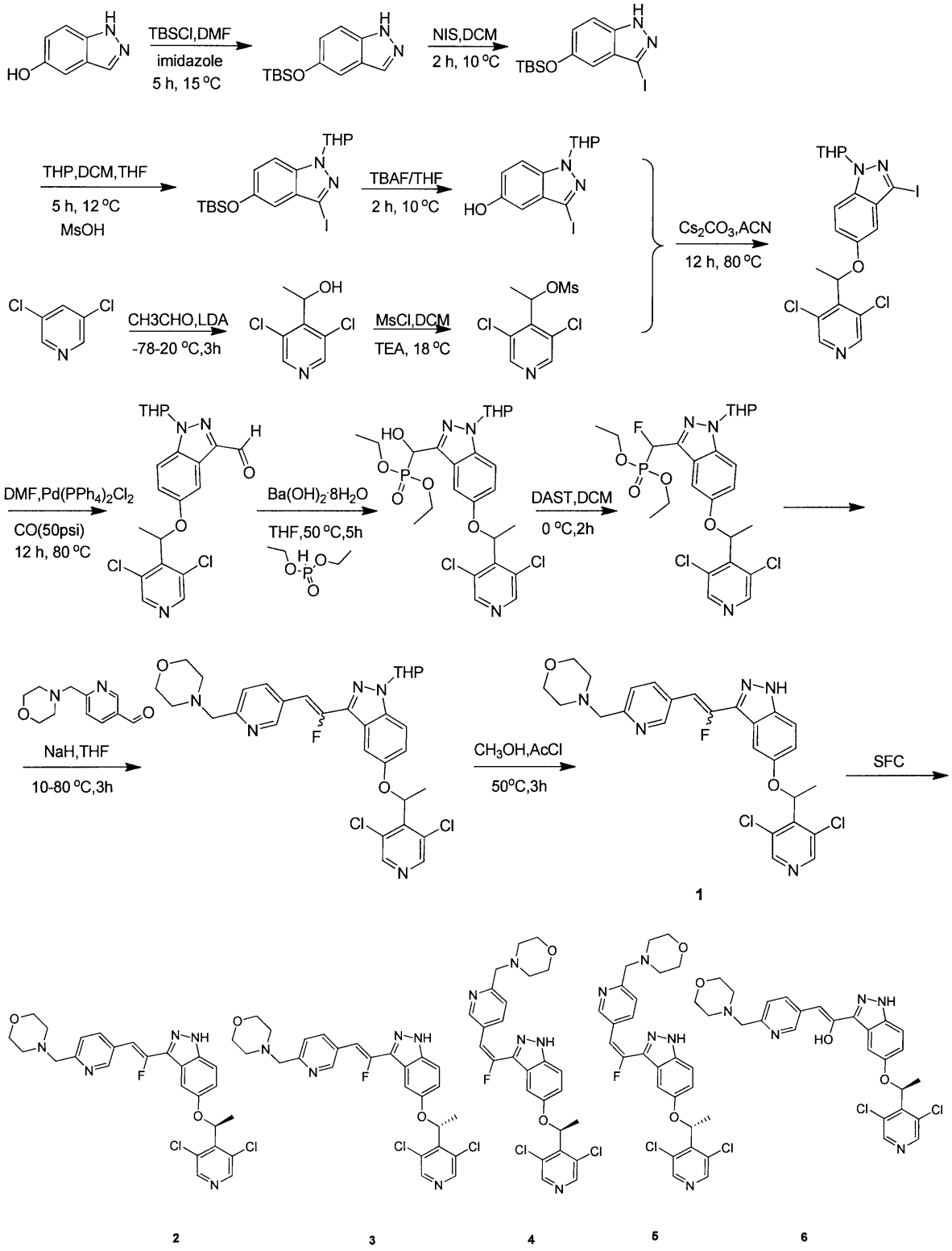
【００９１】

本発明を詳しく説明するように、下記実施例を挙げたが、本発明の範囲はこれに限定されるものではない。

【００９２】

【化１９】

フローA

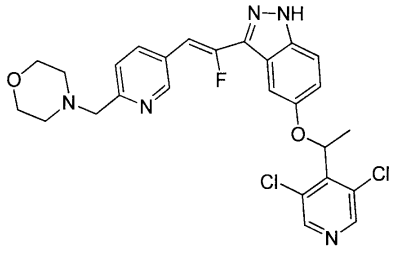



【００９３】

実施例１

【００９４】

【化２０】

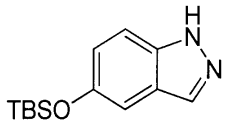


【００９５】

実施例１Ａ

【００９６】

【化２１】



【００９７】

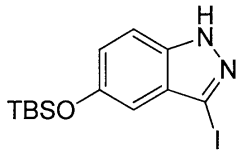
室温下で、１－ヒドロ－インダゾール－５－ヒドロキシ（５４グラム、０.４モル）とイミダゾール（４０グラム、０.６モル）とのＤＭＦ（１リットル）溶液にＴＢＳＣｌ（９０グラム、０.６モル）をバッチで添加した。添加後、反応は１５℃で５時間攪拌しながら行われていた。最終的に、反応液に水を３リットル入れ希釈させ、酢酸エチル（０.８リットル×３）で抽出し、組み合わされた有機相を水（０.８リットル×３）で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発した。残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（９０グラム、９０％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４９[M+１]$^{+}$。

【００９８】

実施例１Ｂ

【００９９】

【化２２】



【０１００】

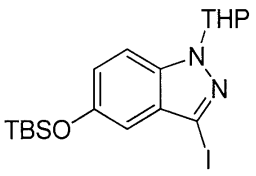
１０℃で、実施例１Ａにおける（９０グラム、０.３６モル）のジクロロメタン（１.２リットル）溶液にＮＩＳ（８８グラム、０.４モル）をバッチで添加した。反応液は、１０℃で２時間攪拌した。１０％の亜硫酸ナトリウム溶液（体積を含む）で急冷反応を起こさせ、有機層を飽和食塩水（３００ミリリットル×２）で洗浄し、有機相を合わせて、そして、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発した。残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（１２５グラム、９２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７５[M+１]$^{+}$。

【０１０１】

実施例１Ｃ

【０１０２】

【化２３】



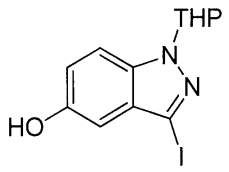

【０１０３】
まず、実施例１Ｂをジクロロメタン（１リットル）とテトラヒドロフラン（０.４リットル）との混合溶媒に溶解させ、そして、メチルスルホン酸（６.０グラム、６０ミリモル）を入れ、最後に、3,4－テトラヒドロ－2Ｈ－ピラン（１２４.２グラム、０.９２モル）を反応液にバッチで添加した。添加後、１２℃で５時間攪拌した。反応後の反応液をジクロロメタン（５００ミリリットル）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液（３００ミリリットル）で洗浄した。有機層は、飽和食塩水で再度洗浄され、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発乾固された。残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（１３２グラム、９３.６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５９[M+１]$^{+}$。

【０１０４】

実施例１Ｄ

【０１０５】

【化２４】



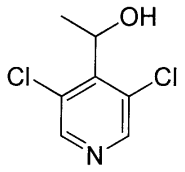

【０１０６】
１０℃で、実施例１Ｃ（１３２グラム、０.２９モル）のテトラヒドロフラン（１.４リットル）溶液にフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（０.３５リットル、０.３５モル、１モル／リットル）を一回添加した。混合液は、１０℃で２時間攪拌した。反応液を１.５リットルの氷水に入れ、２０分間十分に攪拌した。水相を酢酸エチル（４００ミリリットル×３）で抽出し、有機相を合わせて、飽和食塩水（２００ミリリットル×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発した。残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（６４グラム、６５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４５[M+１]$^{+}$。

【０１０７】

実施例１Ｅ

【０１０８】

【化２５】




【０１０９】

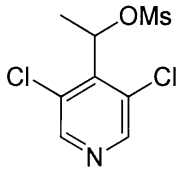
－７８℃の窒素ガスの保護下で、３,５－ジクロロピリジン（５８.８グラム、４０４ミリモル）のテトラヒドロフラン（６００ミリリットル）溶液に、ＬＤＡ（２４２ミリリットル、４８４ミリモル、２.０モル／リットル）を滴下した。滴下した後、－７８℃の窒素ガスの保護下で、一時間攪拌した。その後、無水アセトアルデヒド（３５.５グラム、８０８ミリモル）を反応液にバッチで添加した。滴下した後、反応液を、室温の２０℃に昇温し、続いで２時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム（２００ミリリットル）を添加し、急冷反応を起こさせ、そして、酢酸エチル（４００ミリリットル×３）で抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過してから、ろ液を濃縮することによって、残留物を得、高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製を行い、表題化合物（５１グラム、６６％の収率）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ：８.４３（ｓ,２Ｈ）,５.５３（ｔ,Ｊ＝６Ｈｚ,１Ｈ）,３.１２（ｄ,Ｊ＝６Ｈｚ,１Ｈ）,１.６４（ｄ,Ｊ＝６.８Ｈｚ,３Ｈ）。

【０１１０】

実施例１Ｆ

【０１１１】

【化２６】




【０１１２】

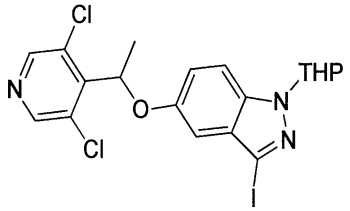
０℃で、混合物の実施例１Ｅ（３６グラム、０.９１モル）とトリエチルアミン（２１グラム、０.２１モル）のジクロロメタン（１リットル）溶液に、ＭｓＣｌ（３２グラム、０.２８ｍｏｌ）をバッチで添加した。０℃で反応液を３時間攪拌し、そして、氷浴中に、水（１００ミリリットル）を入れ急冷しながら１時間十分に攪拌した。層分離後、有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液（２００ミリリットル×３）と飽和食塩水（２００ミリリットル）で洗浄し、そして、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過してから、ろ液を濃縮することによって、残留物を得、高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製を行い、表題化合物（淡黄色、５０グラム、９８％の収率）を得た。

【０１１３】

実施例１Ｇ

【０１１４】

【化２７】



【０１１５】

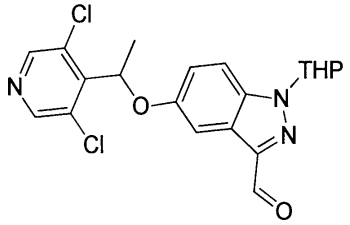
実施例１Ｄ（３５グラム、０．１モル）と、実施例１Ｆ（３３グラム、０．１２モル）と、炭酸セシウム（６６グラム、０．２モル）とのアセトニトリル（１．５リットル）混合物を９０℃で１２時間反応させた。室温に冷却した後、ろ過してろ液を蒸発させ粗化合物を得た。残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（３５グラム、８５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１８[M+１]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ８．４４（ｓ，２Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），６．０８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６４～５．５９（ｍ，１Ｈ），４．０１～３．９７（ｍ，１Ｈ），３．７３～３．６９（ｍ，１Ｈ），２．４８～２．４７（ｍ，１Ｈ），２．１３～２．１１（ｍ，２Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．７５～１．６４（ｍ，３Ｈ）。

【０１１６】

実施例１Ｈ

【０１１７】

【化２８】



【０１１８】

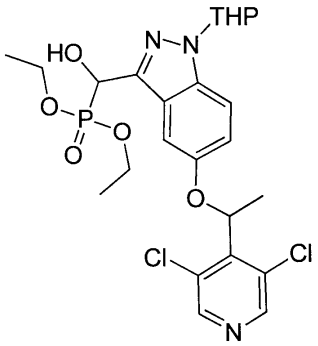
室温の窒素ガス下で、実施例１Ｇ（１０グラム、１９．３ミリモル）のＤＭＦ（３００ミリリットル）溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１．３６グラム、２ミリモル）とギ酸ナトリウム（６グラム、５８ミリモル）を添加した。その後、水素化ボトルに対して、一酸化炭素ガスによって置き換え、ボトルを一酸化炭素ガスで満たした。反応液は、攪拌反応を一酸化炭素（５０ ｐｓｉ）および８０℃で１２時間行った。ろ過してから、ろ液を濃縮することによって残留物を得、高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製を行い、表題化合物（７．２グラム、８９％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２０[M+１]$^{+}$。

【０１１９】

実施例１Ｉ

【０１２０】

【化２９】



【０１２１】

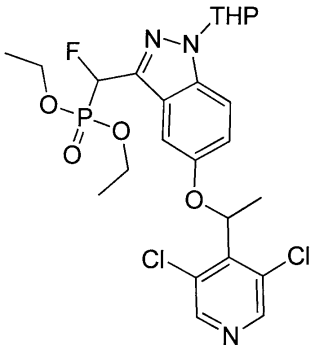
実施例１Ｈ（７．２グラム、１７．１ミリモル）と、亜リン酸ジエチル（５．４ミリリットル、５１．４ミリモル）と、水酸化バリウムオクタハイドレート（２．７グラム、８．６ミリモル）のテトラヒドロフラン溶液（１３０ミリリットル）混合物を５０℃に加熱して、反応を５時間行った。ＴＬＣによる検出は、反応原料がなくなり、反応が終わることを示した。ろ過濃縮により残留物を得、高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製を行い、表題化合物（無色油状液体、５．５グラム、５８％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５８[M+１]$^{+}$。

【０１２２】

実施例１Ｊ

【０１２３】

【化３０】



【０１２４】

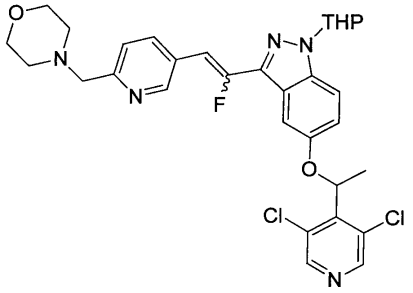
窒素ガスの保護下で、氷浴中に実施例１Ｉ（５．５グラム、９．９ミリモル）のジクロロエタン（１００ミリリットル）溶液へＤＡＳＴ（３．７ミリリットル、２９．７ミリモル）をゆっくり滴下した。滴下した後、０℃の窒素ガスの保護下で攪拌反応を２時間させた。ＴＬＣによる検出は、原料が全てなくなり、新たなメインポイントが生じることを示した。反応液は、氷浴の条件で水（１０ミリリットル）で急冷され、そして、１０分間十分に攪拌された。分液した後、有機相を飽和重炭酸ナトリウム（２０ミリリットル×２）および食塩水（２０ミリリットル）を用い逐次に洗浄して、そして、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、最後にろ過蒸発した。残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（黄色油状物、２．７グラム、５０％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６０[M+１]$^{+}$。

【０１２５】

実施例１Ｋ

【０１２６】

【化３１】



【０１２７】

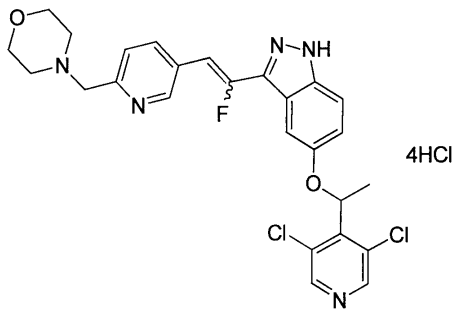
１０℃の窒素ガスの保護下で、実施例１Ｊ（１.４２グラム、２.５ミリモル）のテトラヒドロフラン（１５ミリリットル）溶液に、水素化ナトリウム（６０％の含量）（０.６３グラム、３.０ミリモル）をバッチで添加した。添加後、反応液を、１０℃で３０分間撹拌した。６－（モルホリンメチル）－３－ホルミル基ピリジン（０.６３グラム、３.０ミリモル）を撹拌中の反応液に入れ、そして、反応液を８０℃に加熱した後３時間反応させた。薄層クロマトグラフィーは、反応完了を示した。反応液を室温に冷却した後、水（２ミリリットル）を入れ、急冷反応を起こさせ、氷水の急冷を行った後、室温で十分間撹拌し、酢酸エチル（１０ミリリットル×３）で抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発乾固した。残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（黄色油状物、０.２８グラム混合物１Ｋ（シス１Ｋａおよびトランス１Ｋｂ）、５４％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１２[M+１]$^+$。

【０１２８】

実施例１Ｌ

【０１２９】

【化３２】



【０１３０】

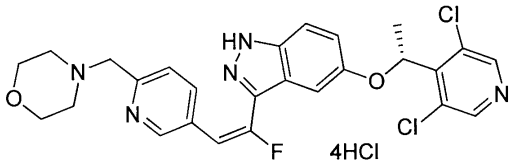
０℃で、メタノール（１２ミリリットル）に、塩化アセチル（３ミリリットル）をゆっくり滴下した。そして、反応液は、室温下で撹拌しながら１５分間反応させた。実施例１Ｋ（８００ミリグラム、１.３ミリモル）を撹拌中の反応液に添加した。反応液を４０℃に加熱した後、撹拌しながら３時間反応させた。ＬＣＭＳは、反応完了を示した。反応液をそのまま蒸発乾固させ、化合物１Ｌ（ラセミ体）、ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８.４[M+１]$^+$を得た。

【０１３１】

実施例２

【０１３２】

【化３３】



【０１３３】

実施例１Ｌを、ＳＦＣ分離（ＳＦＣ分離条件は、カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－３ ５０*４.６mmのＩ.Ｄ.、３ｕＭの移動相：エタノール（０.０５％のＤＥＡ）－$CO_2$ ５％から４０％までの流速：４ｍＬ／分 波長：２５４ｎｍ）に使用し、実例２、実例３、実例４、実例５、副生成物の実例６を得た。

【０１３４】

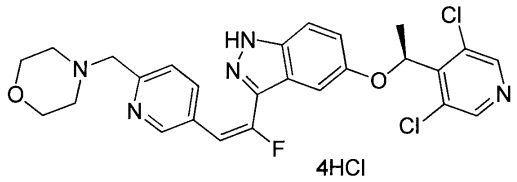
実施例２ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８.４[M+１]$^+$。$^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）ｐｐｍ ８.８１（ｓ，１Ｈ），８.４９（ｓ，２Ｈ），８.１０（ｄ，１Ｈ），７.６５－７.４３（ｍ，２Ｈ），７.１７（ｄ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，１Ｈ），６.８４（ｍ，１Ｈ），６.７７－６.６３（ｍ，１Ｈ），６.０１（ｍ，１Ｈ），４.５４（ｓ，２Ｈ），４.０２－３.８７（ｍ，４Ｈ），３.３１（ｍ，４Ｈ），１.８４（ｄ，３Ｈ）。

【０１３５】

実施例３

【０１３６】

【化３４】



【０１３７】

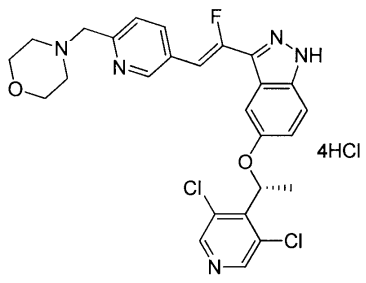
この実施例は、実施例２に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８.４[M+１]$^+$。$^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）ｐｐｍ ８.６５（ｓ，１Ｈ），８.５５（ｓ，２Ｈ），７.９６（ｄ，Ｊ＝８.０Ｈｚ，１Ｈ），７.５６（ｄ，Ｊ＝９.０Ｈｚ，１Ｈ），７.４６（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１Ｈ），７.１４（ｄｄ，Ｊ＝２.３，９.０Ｈｚ，１Ｈ），６.８４（ｓ，１Ｈ），６.７８（ｓ，２Ｈ），５.９４（ｑ，Ｊ＝６.４Ｈｚ，１Ｈ），４.４４（ｓ，２Ｈ），３.８３（ｍ，４Ｈ），３.２２（ｍ，４Ｈ），１.７１（ｄ，Ｊ＝６.５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０１３８】

実施例４

【０１３９】

【化３５】



【０１４０】

この実施例は、実施例２に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８.４[M+１]$^+$。

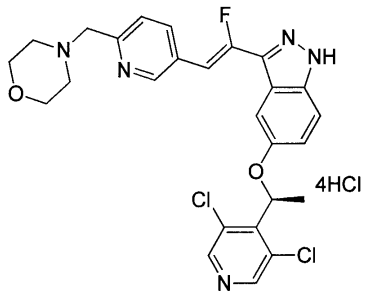
$^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）ｐｐｍ ８.９４（ｓ,１Ｈ）,８.６０（ｓ,２Ｈ）,８.２１（ｄ,Ｊ＝８.３Ｈｚ,１Ｈ）,７.７１－７.５２（ｍ,２Ｈ）,７.２３－７.１２（ｍ,２Ｈ）,６.８０－６.６５（ｍ,１Ｈ）,６.１４（ｑ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,１Ｈ）,４.５４（ｓ,２Ｈ）,３.８８（ｍ,４Ｈ）,３.３１（ｍ,４Ｈ）,１.７７（ｄ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,３Ｈ）。

【０１４１】

実施例５

【０１４２】

【化３６】




【０１４３】

この実施例は、実施例２に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８.４[Ｍ+１]$^+$。

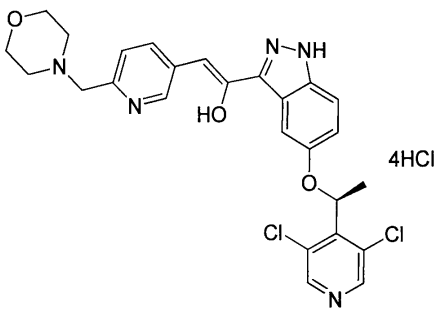
$^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_4$）ｐｐｍ ８.９８（ｓ,１Ｈ）,８.５２（ｓ,２Ｈ）,８.３６（ｄ,Ｊ＝７.５Ｈｚ,１Ｈ）,７.７８（ｄ,Ｊ＝８.３Ｈｚ,１Ｈ）,７.５１（ｄ,Ｊ＝８.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.２６－７.１４（ｍ,２Ｈ）,６.７４－６.６０（ｍ,１Ｈ）,６.１８（ｑ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,１Ｈ）,４.６３（ｓ,２Ｈ）,３.９９（ｍ,４Ｈ）,３.４６（ｍ,４Ｈ）,１.８３（ｄ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,３Ｈ）。

【０１４４】

実施例６

【０１４５】

【化３７】




【０１４６】

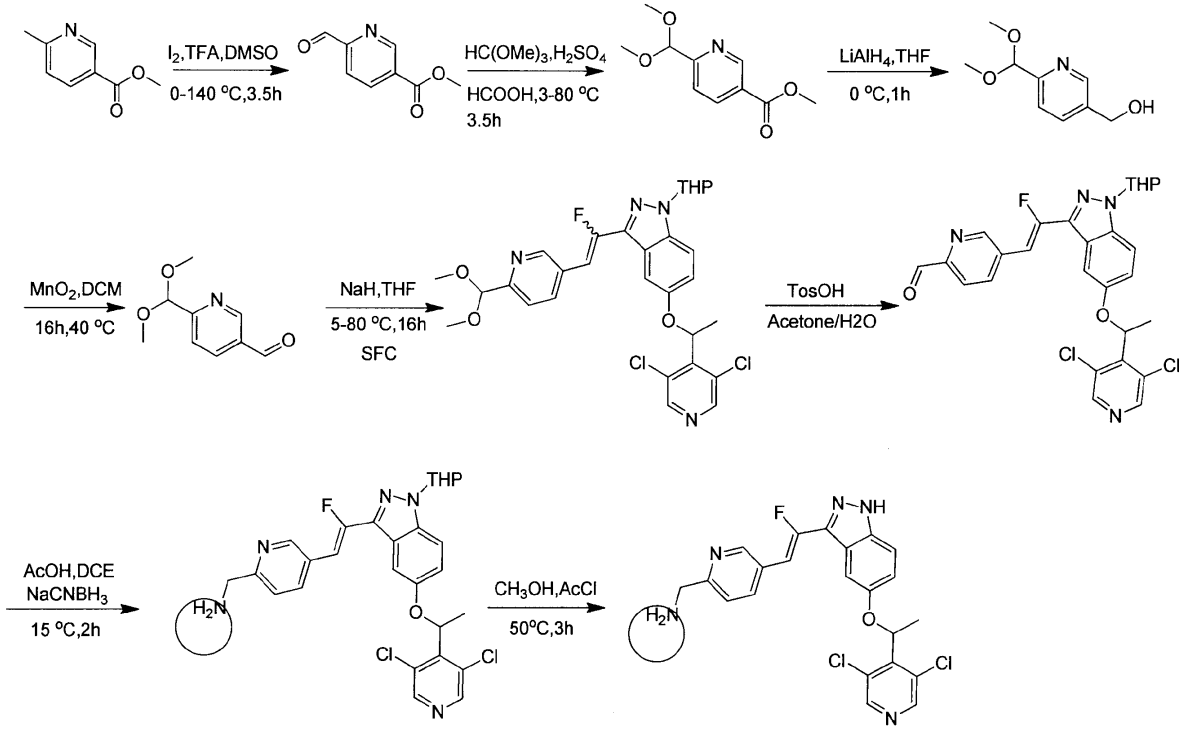
この実施例は、実施例２に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２６.４[Ｍ+１]$^+$。

$^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_4$）ｐｐｍ ８.９２（ｓ,１Ｈ）,８.４９（ｓ,２Ｈ）,８.４１（ｄ,Ｊ＝７.３Ｈｚ,１Ｈ）,８.１１（ｄ,Ｊ＝７.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.５５（ｄ,Ｊ＝９.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.４３（ｄ,Ｊ＝２.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.１９（ｄｄ,Ｊ＝２.０,９.０Ｈｚ,１Ｈ）,６.１０（ｑ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,１Ｈ）,４.７４（ｄ,Ｊ＝７.８Ｈｚ,４Ｈ）,３.９９（ｂｒ．ｓ.,４Ｈ）,３.４７（ｂｒ．ｓ.,４Ｈ）,１.７９（ｄ,Ｊ＝６.８Ｈｚ,３Ｈ）。

【０１４７】

フローＢ

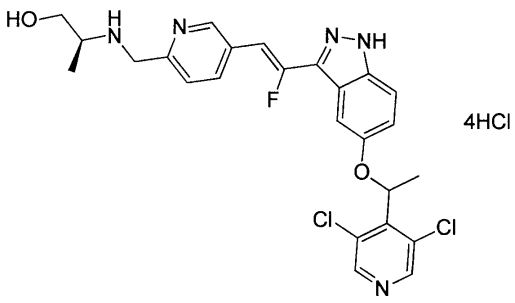
【０１４８】
【化３８】




【０１４９】

実施例７（参考例）

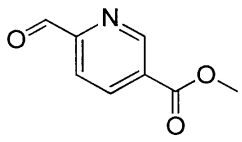
【０１５０】
【化３９】




【０１５１】

実施例７Ａ

【０１５２】
【化４０】




【０１５３】

０℃の条件で、６－ギ酸メチル－１－メチルピリジン（２０グラム、０．１３モル）のＮ,Ｎ－ジメチルスルホキシド（２００ミリリットル）溶液に、ヨウ素単体（３３．５グラム、０．１３ミリモル）およびトリフルオロ酢酸（３５．３ミリリットル、０．４ミリモル）を添加し、１時間攪拌した後、１４０℃に昇温し、２．５時間攪拌した。０℃に冷却した後、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３０ミリリットル）で急冷し、３０分間攪拌し、水

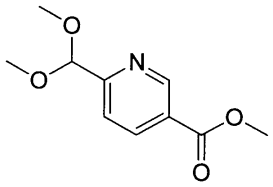
層を酢酸エチル（１５０ミリリットル×３）で抽出し、有機層を飽和食塩水（５０ミリリットル×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物をシリカゲル高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（８グラム、３７％の収率）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ：１０.１４（ｓ,１Ｈ）,９.３６（ｓ,１Ｈ）,８.４７（ｄｄ,Ｊ＝１.３,８.０Ｈｚ,１Ｈ）,８.０３（ｄ,Ｊ＝８.０Ｈｚ,１Ｈ）,４.０５－３.９４（ｓ,３Ｈ）。

【０１５４】

実施例７Ｂ

【０１５５】

【化４１】



【０１５６】

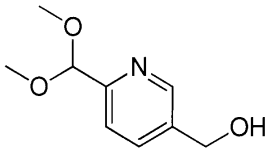
０℃の条件で、実施例７Ａ（２０グラム、１２０ミリモル）のオルトギ酸トリメチル（４００ミリリットル）溶液に、ギ酸（４０ミリリットル）をゆっくり滴下し、この温度で３０分間攪拌した後、濃硫酸（１.２ミリリットル）を滴下した後、５０℃に昇温して３０分間攪拌し、そして、再度温度を２５℃に下げて３時間攪拌した。室温に冷却し、水（１００ミリリットル）に入れ、水層を酢酸エチル（２００ミリリットル×３）で抽出し、有機相を合わせて、飽和食塩水（１００ミリリットル×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮することによって褐色油状の表題化合物（２５グラム、９８.８％の収率）を得てそのまま次のステップに用いられる。

【０１５７】

実施例７Ｃ

【０１５８】

【化４２】



【０１５９】

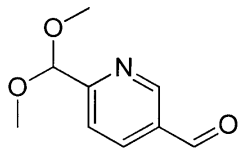
０℃の窒素ガスの保護下で、実施例７Ｂ（８グラム、３８ミリモル）のテトラヒドロフラン（１２０ミリリットル）溶液に、テトラヒドロアルミニウムリチウム（４.４グラム、１１４ミリモル）をバッチで添加し、添加した後、この温度で１時間攪拌した。水（４.４ミリリットル）、１５％の水酸化ナトリウム（４.４ミリリットル）を使って、そして、再度水（１３.２ミリリットル）を入れ、急冷し、３０分間攪拌してろ過し、真空濃縮することによって黄色油状の表題化合物（５グラム、７１％の収率）を得てそのまま次のステップに用いられる。

【０１６０】

実施例７Ｄ

【０１６１】

【化４３】



【０１６２】

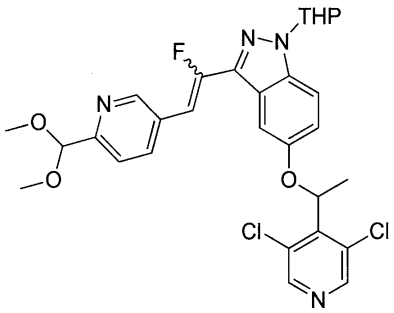
実施例７Ｃ（５グラム、２７ミリモル）のジクロロメタン（１２０ミリリットル）溶液に、二酸化マンガン（１９グラム、２１６ミリモル）を添加し、そして、４０℃に昇温して１６時間攪拌した。室温に冷却した後、ろ過して真空濃縮し、残留物をシリカゲル高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって黄色油状の表題化合物（２.６２グラム、５２.４％の収率）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ １０.１（ｓ,１Ｈ）,９.０４－９.１３（ｍ,１Ｈ）,８.２２（ｄｄ,Ｊ＝２.０１,８.０３Ｈｚ,１Ｈ）,７.７５（ｄ,Ｊ＝８.０３Ｈｚ,１Ｈ）,５.４４（ｓ,１Ｈ）,３.４３（ｓ,６Ｈ）。

【０１６３】

実施例７Ｅ

【０１６４】

【化４４】



【０１６５】

５℃の窒素ガスの保護下で、実施例７Ｄ（２.７グラム、５ミリモル）のテトラヒドロフラン（８０ミリリットル）溶液に、水素化ナトリウム（６００ミリグラム、６０％、１４.５ミリモル）をバッチで添加し、その後、この温度で３０分間攪拌し、実施例１Ｊ（２グラム、１０.６ミリモル）を加え、そして、７０℃に加熱して１６時間攪拌した。室温に冷却した後、氷水（５０ミリリットル）に入れ、水層を酢酸エチル（４０ミリリットル×３）で抽出し、有機相を合わせて、飽和食塩水（２０ミリリットル×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって無色油状の表題化合物（１.３５グラム、４８％の収率）を得た。

【０１６６】

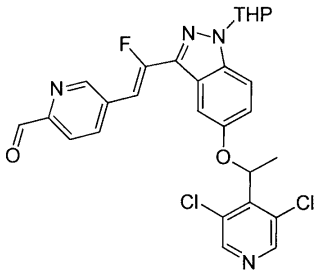
この混合物は、キラルＨＰＬＣ分離によってシス-トランス異性体を得り、キラルカラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ ＯＤ－３ １５０×４.６ｍｍのＩ.Ｄ.,３ｕｍ、移動相：エタノール（０.０５％のＤＥＡ）－$CO_2$、５％から４０％まで、流速：２.５ｍＬ／分、波長：２２０ｎｍである。

【０１６７】

実施例７Ｆ

【０１６８】

【化４５】



【０１６９】

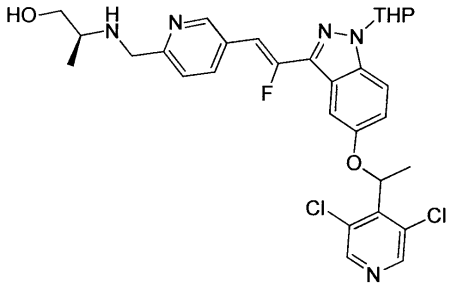
実施例７Ｅ（０.２グラム、０.３４ミリモル）とp-フェニル基メタンスルホン酸一水和物（１２ミリグラム、０.０６８ミリモル）の水（８ミリリットル）とアセトン（１０ミリリットル）の混合液を、５０℃で加熱しながら３時間攪拌した。冷却して、水層をジクロロメタン（４ミリリットル×３）で抽出し、有機層を飽和食塩水（４ミリリットル×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮することで、表題化合物（１４０ミリグラム、７６％の収率）を得てそのまま次のステップに用いられる。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４１.４$[M+1]^+$。

【０１７０】

実施例７Ｇ

【０１７１】

【化４６】



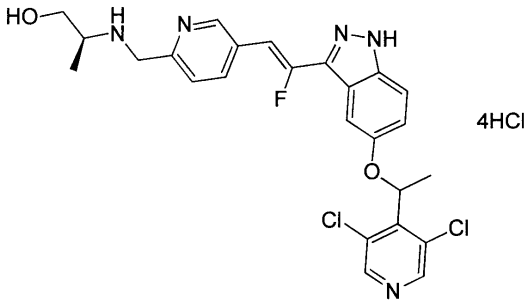
【０１７２】

実施例７Ｆ（７０ミリグラム、１３０マイクロモル）と（Ｓ）－２－アミノプロパン－１－オール（２９ミリグラム、３９０マイクロモル）の１,２－ジクロロエタン（１ミリリットル）の混合液に、酢酸（９ミリグラム、１４７.７７ミリモル）を滴下し、滴下完了後、２０℃で３０分間攪拌した。シアノホウ水素化ナトリウム（２４ミリグラム、３９０マイクロモル）をゆっくり加え、引き続き２０℃で２時間攪拌した。水（１ミリリットル）を入れて急冷し、水層をジクロロメタン（５ミリリットル×３）で抽出し、有機層を飽和食塩水（３ミリリットル×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ）分離で精製することによって、表題化合物（３ミリグラム、３.３２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６００.１$[M+1]^+$。$^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－$d_4$）ｐｐｍ ８.９４（ｓ,１Ｈ）,８.４９（ｓ,２Ｈ）,８.３６－８.３０（ｍ,１Ｈ）,７.６９（ｄｄ,Ｊ＝８.８,１８.８Ｈｚ,２Ｈ）,７.２５－７.１５（ｍ,２Ｈ）,６.７８－６.６４（ｍ,１Ｈ）,６.１７（ｑ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,１Ｈ）,５.８６－５.７６（ｍ,１Ｈ）,４.５９－４.４５（ｍ,２Ｈ）,４.０３－３.８８（ｍ,２Ｈ）,３.８５－３.７５（ｍ,１Ｈ）,３.６９（ｄｄ,Ｊ＝６.０,１２.０Ｈｚ,１Ｈ）,３.５６－３.４７（ｍ,１Ｈ）,２.５６－２.４０（ｍ,１Ｈ）,２.１８－２.０８（ｍ,１Ｈ）,２.０２（ｄ,Ｊ＝１３.３Ｈｚ,１Ｈ）,１.８３（ｄ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,３Ｈ）,１.７３－１.６２（ｍ,２Ｈ）,１.４２（ｄ,Ｊ＝６.８Ｈｚ,３Ｈ）。

【０１７３】

実施例７Ｈ

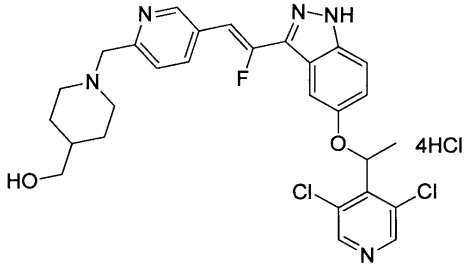
【０１７４】
【化４７】




【０１７５】
この実施例は、実施例１Ｌに示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１６.１[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｐｐｍ ８.８９（ｂｒ.ｓ.,１Ｈ）,８.５８（ｓ,２Ｈ）,８.１７（ｄ,Ｊ＝８.５３Ｈｚ,１Ｈ）,７.５１－７.６６（ｍ,２Ｈ）,７.２７（ｓ,１Ｈ）,７.０１（ｓ,１Ｈ）,６.６３－６.７６（ｍ,２Ｈ）,６.１３（ｄ,Ｊ＝６.７８Ｈｚ,１Ｈ）,４.３８（ｂｒ. ｓ.,２Ｈ）,３.６８（ｄ,Ｊ＝１５.８１Ｈｚ,２Ｈ）,２.６６（ｂｒ. ｓ.,１Ｈ）,１.７６（ｄ,Ｊ＝６.５３Ｈｚ,３Ｈ）,１.２５（ｄ,Ｊ＝６.５３Ｈｚ,３Ｈ）。
【０１７６】

実施例９

【０１７７】
【化４８】

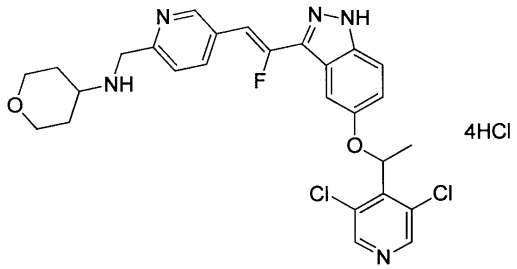



【０１７８】
この実施例は、実施例７に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５６.１[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ８.９３（ｓ,１Ｈ）,８.４９（ｓ,２Ｈ）,８.２３（ｄ,Ｊ＝６.２７Ｈｚ,１Ｈ）,７.４５－７.６６（ｍ,２Ｈ）,７.１０－７.２６（ｍ,２Ｈ）,６.５３－６.７０（ｍ,１Ｈ）,６.１２－６.２２（ｍ,１Ｈ）,４.５０（ｂｒ. ｓ.,２Ｈ）,３.４９（ｂｒ. ｓ.,２Ｈ）,３.１７（ｂｒ.ｓ.,２Ｈ）,２.０３（ｄ,Ｊ＝１２.８０Ｈｚ,２Ｈ）,１.８３（ｄ,Ｊ＝６.５３Ｈｚ,３Ｈ）,１.５９（ｂｒ. ｓ.,２Ｈ）,１.２９（ｓ,２Ｈ）。
【０１７９】

実施例１０

【０１８０】

【化４９】




【０１８１】

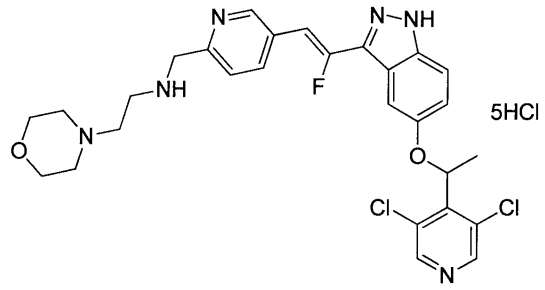
この実施例は、実施例７に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４２．１[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ８．９１（ｓ,１Ｈ）,８．５０（ｓ,２Ｈ）,８．２３（ｄ,Ｊ＝８．２８Ｈｚ,１Ｈ）,７．４９－７．６１（ｍ,２Ｈ）,７．１７－７．２７（ｍ,２Ｈ）,６．５３－６．７１（ｍ,２Ｈ）,６．１４－６．２６（ｍ,２Ｈ）,４．４８（ｓ,２Ｈ）,４．０５－４．１３（ｍ,２Ｈ）,３．３９－３．５９（ｍ,４Ｈ）,２．１５（ｄ,Ｊ＝１２．０５Ｈｚ,３Ｈ）,１．７０－１．９０（ｍ,５Ｈ）。

【０１８２】

実施例１１

【０１８３】

【化５０】




【０１８４】

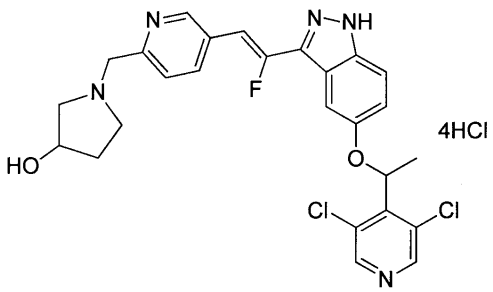
この実施例は、実施例７に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７１．４[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ８．９２（ｓ,１Ｈ）,８．５０（ｓ,２Ｈ）,８．２５（ｄ,Ｊ＝８．２８Ｈｚ,１Ｈ）,７．４７－７．６７（ｍ,３Ｈ）,７．１６－７．２８（ｍ,２Ｈ）,６．５６－６．６９（ｍ,１Ｈ）,６．１９（ｑ,Ｊ＝６．６１Ｈｚ,１Ｈ）,４．５７（ｓ,２Ｈ）,４．０４（ｂｒ．ｓ.,４Ｈ）,３．６０－３．８０（ｍ,５Ｈ）,３．４９（ｂｒ．ｓ.,３Ｈ）,１．８５（ｄ,Ｊ＝６．７８Ｈｚ,３Ｈ）。

【０１８５】

実施例１２

【０１８６】

【化５１】

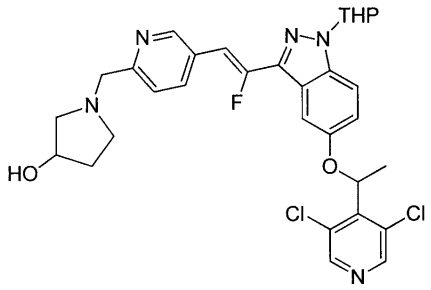



【０１８７】

実施例１２Ａ

【０１８８】

【化５２】




【０１８９】

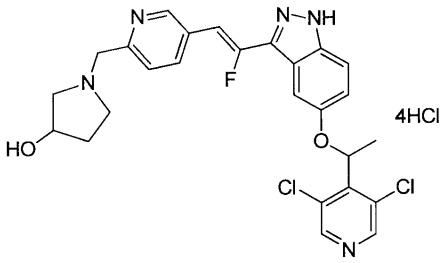
実施例７Ｆ（５０ミリグラム、９０マイクロモル）と３－ヒドロキシピロール（２３ミリグラム、２７０マイクロモル）の１,２－ジクロロエタン（１ミリリットル）の混合液に、酢酸（８.８７ミリグラム、１４７.７７マイクロモル）を滴下し、滴下完了後、２０℃で３０分間攪拌した。シアノホウ水素化ナトリウム（１７ミリグラム、２７０マイクロモル）をゆっくり加え、引き続き２０℃で２時間攪拌した。水で急冷し、水層をジクロロメタン（５ミリリットル×３）で抽出し、有機層を飽和食塩水（３ミリリットル×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムで精製することによって表題化合物（２９ミリグラム、５３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１２.５$[M+1]^+$。

【０１９０】

実施例１２Ｂ

【０１９１】

【化５３】




【０１９２】

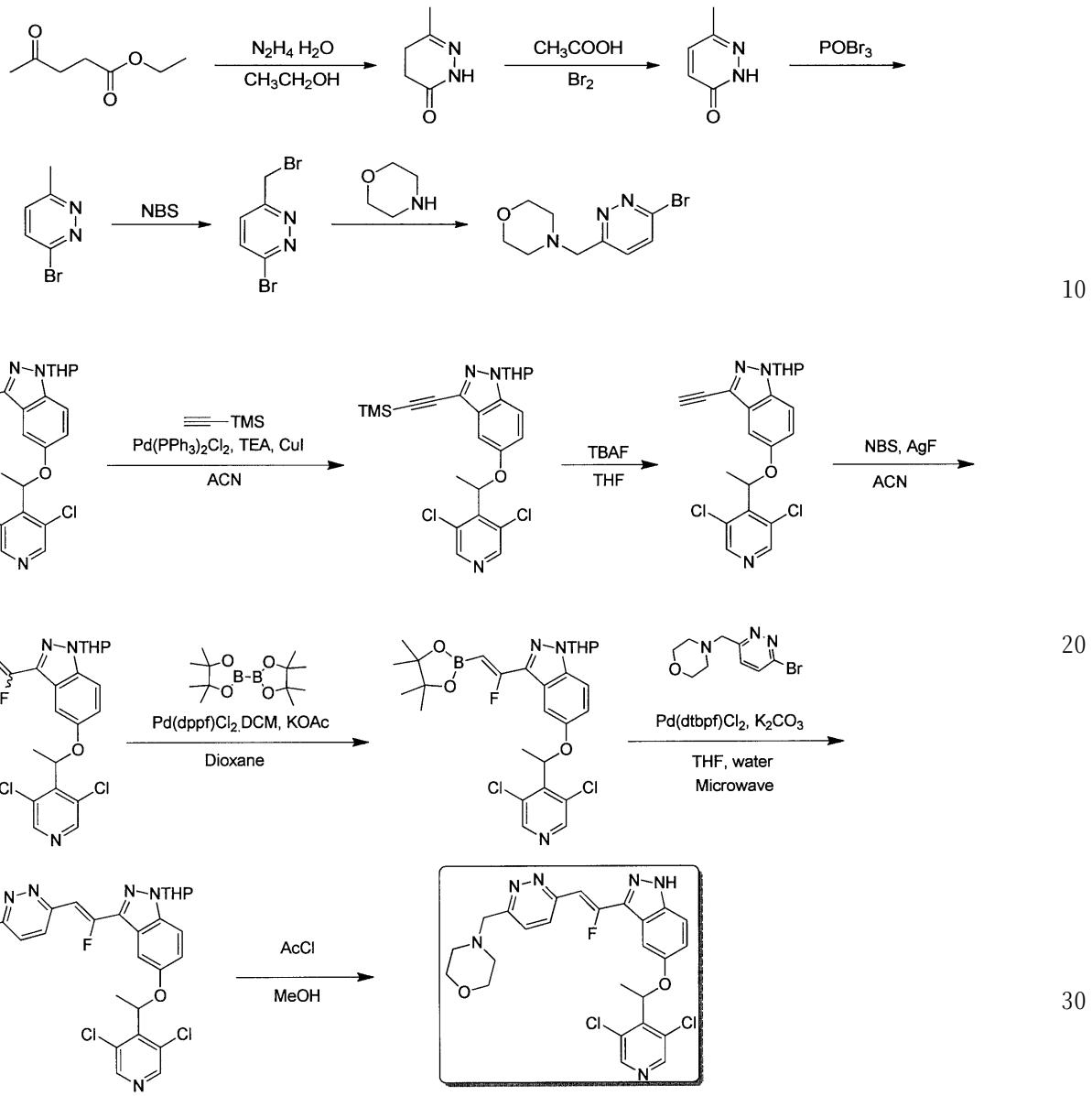
この実施例は、実施例７に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８.１$[M+1]^+$。$^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_4$）ｐｐｍ ８.９５（ｂｒ.ｓ.,１Ｈ）,８.５２（ｂｒ. ｓ.,２Ｈ）,８.３３（ｂｒ. ｓ.,１Ｈ）,７.７３（ｄ,Ｊ＝４.７７Ｈｚ,１Ｈ）,７.５０（ｄ,Ｊ＝９.０３Ｈｚ,１Ｈ）,７.１３－７.２４（ｍ,２Ｈ）,６.５８－６.７３（ｍ,１Ｈ）,６.１８（ｄ,Ｊ＝６.５３Ｈｚ,１Ｈ）,４.６０－４.７３（ｍ,４Ｈ）,３.３５（ｓ,２Ｈ）,１.８３（ｄ,Ｊ＝６.２７Ｈｚ,４Ｈ）,１.２８（ｓ,１Ｈ）。

【０１９３】

フローＣ

【０１９４】

【化５４】

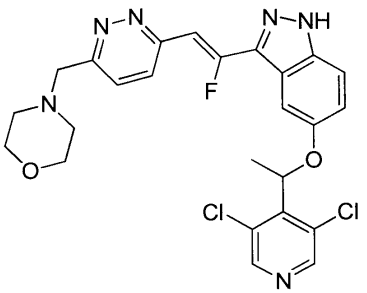



【０１９５】

実施例１３

【０１９６】

【化５５】

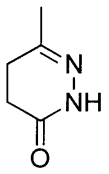


【０１９７】

実施例１３Ａ

【０１９８】

【化５６】



【０１９９】

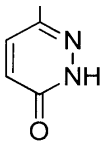
アセチルプロピオン酸エチル（３０グラム、２０８ミリモル）を、エタノール（１００ミリリットル）に溶解してから、ヒドラジン水和物（１５．６３グラム、３１２ミリモル、８５％）がゆっくり滴下し、混合物を８０℃下で２時間攪拌しながら還流し、反応液を室温に冷却して、目的化合物である６－メチル－４，５－ジ－ヒドロピリダジン－３（２－ヒドロ）－オン（２３グラム、収率９８％）を析出し、化合物が精製せずそのまま次のステップの反応を行う。

【０２００】

実施例１３Ｂ

【０２０１】

【化５７】



【０２０２】

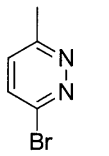
実施例１３Ａ（２３グラム、２０５．４ミリモル）を、酢酸（１００ミリリットル）に溶解してから、強く攪拌しながら温度が４０℃を超えないように液体臭素（５５．０３グラム、３４８．５ミリモル）を滴下し、滴下完了後、混合物を８０℃で３０分間反応させた。室温に冷却してろ過し、メチルtert-ブチルエーテルでフィルタケーキを二回洗浄して目的化合物（２０グラム、８７％の収率）を得て、該目的化合物を更に精製せずそのまま次のステップに用いられる。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３３[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ,Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ ７．３６－７．３９（ｍ,１Ｈ）,６．６９－６．８９（ｍ,１Ｈ）,２．２２（ｓ,３Ｈ）。

【０２０３】

実施例１３Ｃ

【０２０４】

【化５８】



【０２０５】

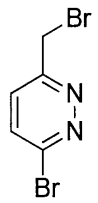
実施例１３Ｂ（１８グラム、１６３．４４ミリモル）とオキシ臭化リン（９３．８グラム、３２７．６ミリモル）との混合物を７０℃で攪拌しながら一晩放置した。混合物を４０℃に冷却し、氷水に入れ、重炭酸ナトリウム飽和溶液（２０ミリリットル）で急冷反応を起こさせ、ジクロロメタン（１００ミリリットル×３）で再度抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発することによって、目的化合物である３－ブロモ－６－メチルピリダジン（８グラム、３１％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７３[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ,Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ７．８６－７．８８（ｄ,１Ｈ,Ｊ＝８Ｈｚ）,７．５２－７．５４（ｄ,１Ｈ,Ｊ＝８Ｈｚ）,２．５５（ｓ,３Ｈ）。

【０２０６】

実施例１３Ｄ

【０２０７】

【化５９】



【０２０８】

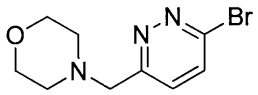
実施例１３Ｃ（８.０グラム、４８.０ミリモル）ＮＢＳ（９.４４グラム、４８.０ミリモル）を、四塩化炭素（２００ミリリットル）に溶解してから、ＡＩＢＮ（１.５８グラム、９.６ミリモル）を添加し、混合物を８０℃で１２時間反応させ、ろ過して濃縮し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムで精製することによって目的化合物である３－ブロモ－６－（ブロモメチル）ピリダジン（２.２グラム、１９％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３２[M+１]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ ７.６９（ｄ,Ｊ＝８.５３Ｈｚ,１Ｈ）,７.５６（ｄ,Ｊ＝９.０４Ｈｚ,１Ｈ）。

【０２０９】

実施例１３Ｅ

【０２１０】

【化６０】



【０２１１】

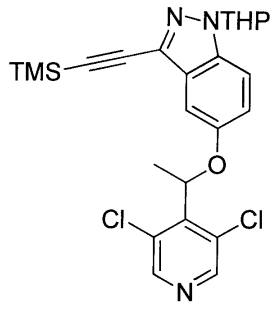
実施例１３Ｄ（２.０グラム、８.０ミリモル）を、ＤＭＦ（１５ミリリットル）に溶解してから、モルホリン（１.４グラム、１６ミリモル）と$K_2CO_3$（２.２グラム、１６ミリモル）を溶液に添加し、混合物を２０℃で１２時間反応させた。混合物に、５ミリリットルの水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機相を濃縮し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムで精製することによって目的化合物（１.４６グラム、７２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５８[M+１]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ ８.１９（ｄ,Ｊ＝８.５３Ｈｚ,１Ｈ），７.８６（ｄ,Ｊ＝８.５３Ｈｚ,１Ｈ）,４.００（ｓ,２Ｈ）,３.７１－３.７８（ｍ,４Ｈ）,２.５３－２.６０（ｍ,４Ｈ）。

【０２１２】

実施例１３Ｆ

【０２１３】

【化６１】



【０２１４】

実施例１Ｇ（１グラム、１.９３ミリモル）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（１３６ミリ

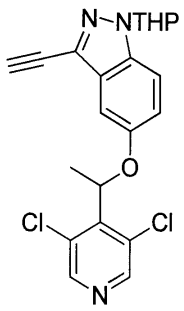
グラム、０.１９ミリモル）、エチニルトリメチルシラン（２２７ミリグラム、２.３２ミリモル）、ヨウ化第一銅（３６８ミリグラム、０.１９ミリモル）およびトリエチルアミン（５８６ミリグラム、５.７９ミリモル）をアセトニトリル（１４ミリリットル）に懸濁させた。反応液を８０℃で１８時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後ろ過し、溶媒を減圧濃縮することによって、表題化合物（黄色液体、０.８グラム、粗化合物）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ ８.４２（ｓ,１Ｈ）,７.４８（ｄ,Ｊ＝９.０３Ｈｚ,１Ｈ）,７.１２（ｄｄ,Ｊ＝２.５１,９.０３Ｈｚ,１Ｈ）,６.９１（ｄ,Ｊ＝２.０１Ｈｚ,１Ｈ）,６.０４（ｄ,Ｊ＝６.５３Ｈｚ,１Ｈ）,５.５８－５.６８（ｍ,１Ｈ）,３.９５（ｂｒ．ｓ.,１Ｈ）,３.６３－３.７４（ｍ,１Ｈ）,２.４７（ｄ,Ｊ＝９.５４Ｈｚ,１Ｈ）,２.１１（ｂｒ．ｓ.,１Ｈ）,２.００（ｂｒ．ｓ.,１Ｈ）,１.８１（ｄ,Ｊ＝６.５３Ｈｚ,３Ｈ）,１.５８－１.７５（ｍ,３Ｈ）,０.３０（ｓ,９Ｈ）。

【０２１５】

実施例１３Ｇ

【０２１６】

【化６２】




【０２１７】

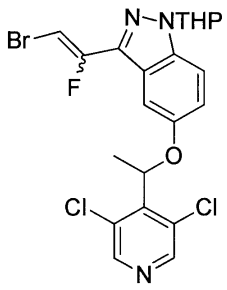
１モル／リットルのテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液（８.６ミリリットル、８.６ミリモル）を、実施例１３Ｆ（２.８グラム、５.７３ミリモル）のテトラヒドロフラン（３０ミリリットル）溶液に滴下した。反応液を１５℃で３時間攪拌した。飽和食塩水（５０ミリリットル）を反応液に加え、酢酸エチル（４０ミリリットル×３回）で抽出して分液し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧でスピン乾燥してから、シリカゲル高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離することによって（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１から１０／１まで）表題化合物（無色油状液体、１グラム、収率４２％）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ ８.４２（ｓ,２Ｈ）,７.５０（ｄｄ,Ｊ＝３.０１,９.０３Ｈｚ,１Ｈ）,７.１３（ｄｄ,Ｊ＝２.２６,９.２９Ｈｚ,１Ｈ）,７.０１（ｄ,Ｊ＝２.０１Ｈｚ,１Ｈ）,６.０６（ｑ,Ｊ＝６.６９Ｈｚ,１Ｈ）,５.６４（ｄｄｄ,Ｊ＝３.０１,６.１５,８.９１Ｈｚ,１Ｈ）,３.９２－４.００（ｍ,１Ｈ）,３.６４－３.７４（ｍ,１Ｈ）,３.３５（ｓ,１Ｈ）,２.４９（ｄｄ,Ｊ＝１.７６,８.７８Ｈｚ,１Ｈ）,１.９７－２.２０（ｍ,２Ｈ）,１.６１－１.８６（ｍ,６Ｈ）。

【０２１８】

実施例１３Ｈ

【０２１９】

【化６３】



【０２２０】

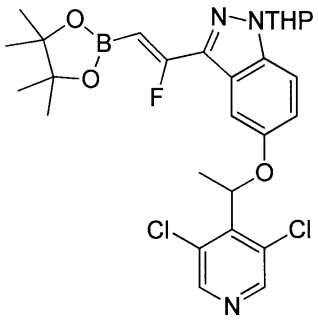
実施例１３Ｇ（１グラム、２.４ミリモル）、フッ化銀（７６２ミリグラム、６ミリモル）及びＮＢＳ（４７０ミリグラム、２.６４ミリモル）を、アセトニトリル（１０ミリリットル）と水（１ミリリットル）が充填された混合液の封止管に添加した。反応液を、８０～９０℃で１８時間攪拌した。反応の進行はＴＬＣにより監視された。反応液を室温に冷却した後、飽和食塩水（１０ミリリットル）を反応液に入れ、酢酸エチルで抽出し（２０ミリリットル×３）、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空でスピン乾燥してから、シリカゲル高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離することによって（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１から１０／１まで）表題化合物（シス-トランス混合物、無色油状液体、２００ミリグラム、収率１６％）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ ８.４５（ｓ,２Ｈ）,７.４７－７.５５（ｍ,１Ｈ）,７.１２－７.２０（ｍ,１Ｈ）,７.１０（ｓ,１Ｈ）,６.３０－６.４６（ｍ,１Ｈ）,６.０１－６.１２（ｍ,１Ｈ）,５.６０－５.７０（ｍ,１Ｈ）,３.９５－４.０６（ｍ,１Ｈ）,３.６６－３.７９（ｍ,１Ｈ）,２.４２－２.５５（ｍ,１Ｈ）,２.０９－２.２１（ｍ,１Ｈ）,１.９５－２.０５（ｍ,１Ｈ）,１.８３（ｄ,Ｊ＝６.７８Ｈｚ,３Ｈ）,１.６２－１.７９（ｍ,３Ｈ）。

【０２２１】

実施例１３Ｉ

【０２２２】

【化６４】



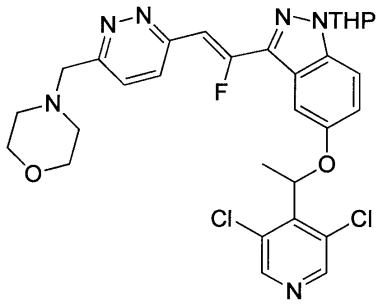
【０２２３】

実施例１３Ｈ（３０ミリグラム、５８マイクロモル）、ビス(ピナコラート)ジボロン（１６ミリグラム、６４マイクロモル）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2CH_2Cl_2$（５ミリグラム、６マイクロモル）および酢酸カリウム（１２ミリグラム、１２０マイクロモル）をジオキサン（１.５ミリリットル）に懸濁させ、窒素ガスで置換した後、反応液を１００℃で１８時間攪拌した。反応の進行はＴＬＣにより監視された。反応液を室温に冷却した後、減圧下で溶媒を除去し、高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラム高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離することによって（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）表題化合物（無色油状液体、１０ミリグラム、収率３０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６２.１[M+1]$^{+}$。

【０２２４】

実施例１３Ｊ

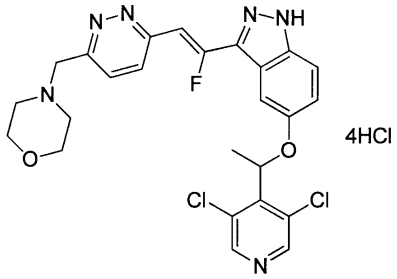
【０２２５】
【化６５】



【０２２６】
実施例１３Ｉ（１０ミリグラム、１８マイクロモル）、実施例１３Ｅ（９ミリグラム、３６マイクロモル）、Ｐｄ（ＤＴＢＰＦ）Ｃｌ$_2$（２ミリグラム、３．６マイクロモル）および炭酸カリウム（５ミリグラム、３６マイクロモル）を、テトラヒドロフラン（１ミリリットル）と水（０．２ミリリットル）の混合溶媒に懸濁させ、マイクロ波の条件下１０５℃で１５分間反応させた。反応液を室温に冷却した後、調製プレートによる分離（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）によって表題化合物（無色油状液体、５ミリグラム、収率４６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１３．２[M+１]$^+$。
【０２２７】

実施例１３Ｋ

【０２２８】
【化６６】

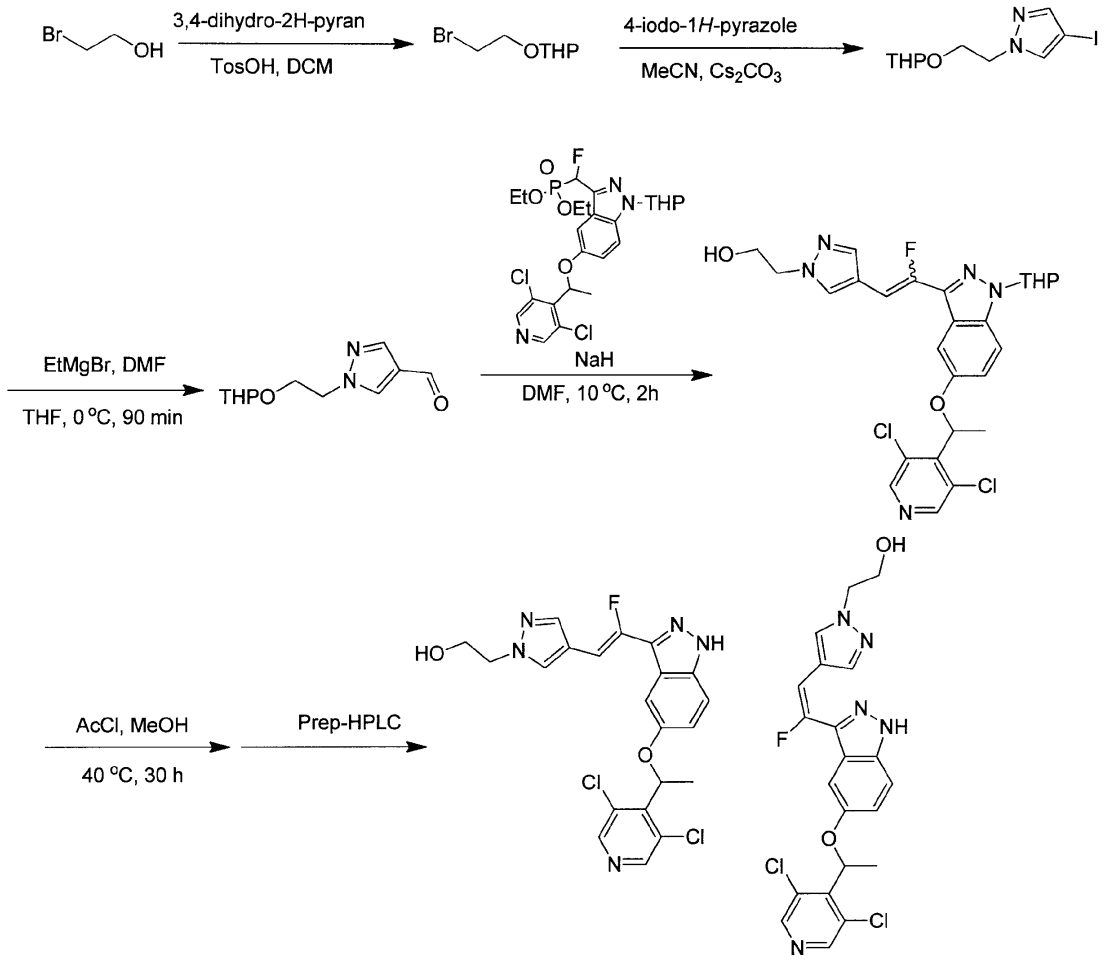


【０２２９】
実施例１３Ｊ（５ミリグラム、８マイクロモル）を無水メタノール（１ミリリットル）に溶解させ、そして、この溶液を新たに調製された塩化アセチル（０．５ミリリットル）無水メタノール（２ミリリットル）溶液に滴下した。反応液を４０℃下３時間攪拌した。反応完了後、スピンにより溶媒を除去することによって表題化合物（４ミリグラム、収率９１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４１．１[M+１]$^+$。
【０２３０】

フローＤ

【０２３１】

【化６７】

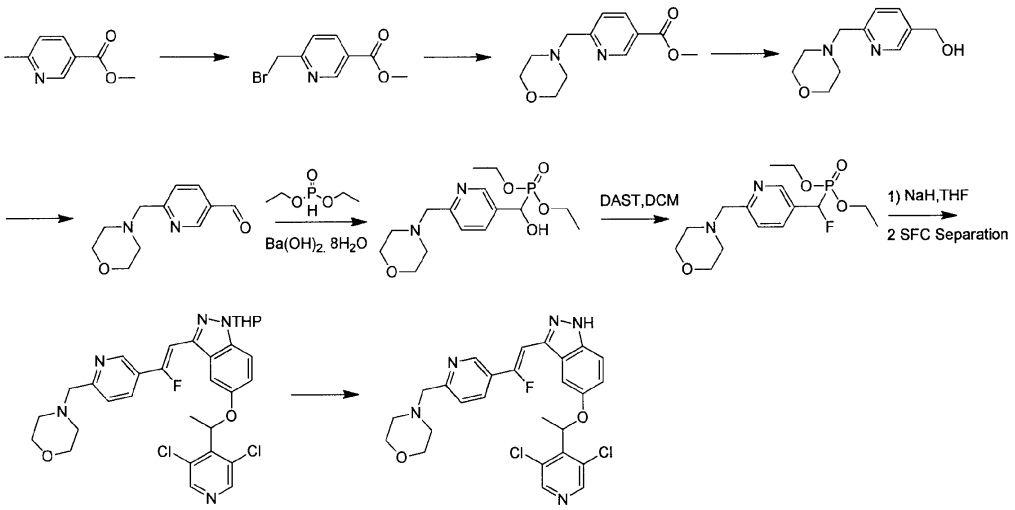



【０２３２】

フローＤ

【０２３３】

【化６８】

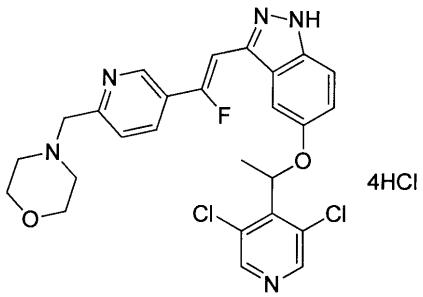



【０２３４】

実施例１６

【０２３５】

【化６９】

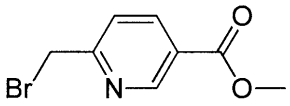


【０２３６】

実施例１６Ａ

【０２３７】

【化７０】



【０２３８】

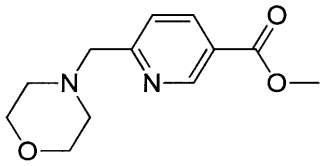
窒素ガスの保護下で、室温下で６－メチル－ニコチン酸メチル（５グラム、３０ミリモル）とブロモスクシンイミド（６．４８グラム、３０ミリモル）の四塩化炭素（４０ミリリットル）溶液に、アゾビスイソブチロニトリル（１．０８グラム、７ミリモル）を加え、反応液を８０℃に加熱した後１２時間攪拌し、熱いうちにろ過した。ろ液を蒸発乾固し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（１．６グラム、収率：２１％）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ ９．１６（ｄ,Ｊ＝１．００Ｈｚ,１Ｈ）,８．２９（ｄｄ,Ｊ＝１．７６,８．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．５３（ｄ,Ｊ＝８．０３Ｈｚ,１Ｈ）,４．５８（ｓ,２Ｈ）,３．９５（ｓ,３Ｈ）。

【０２３９】

実施例１６Ｂ

【０２４０】

【化７１】



【０２４１】

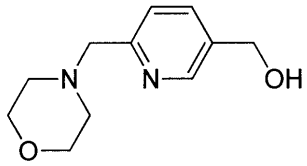
窒素ガスの保護下で、室温で実施例１６Ａ（１．６グラム、７ミリモル）のＤＭＦ（１２ミリリットル）溶液に、炭酸カリウム（１．１６グラム、８．４ミリモル）を一回に添加し、攪拌しながら一晩放置した。反応液を氷水（２０ミリリットル）に入れ、酢酸エチル（４０ミリリットル×３）を添加して抽出し、有機相を合わせて、飽和食塩水（５０ミリリットル）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して濃縮し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（１グラム、収率：６０％）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ ９．１５（ｄ,Ｊ＝１．５１Ｈｚ,１Ｈ）,８．２６（ｄｄ,Ｊ＝２．０１,８．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．５３（ｄ,Ｊ＝８．２８Ｈｚ,１Ｈ）,３．９４（ｓ,３Ｈ）,３．６８－３．７８（ｍ,６Ｈ）,２．４６－２．５５（ｍ,４Ｈ）。

【０２４２】

実施例１６Ｃ

【０２４３】

【化７２】



【０２４４】

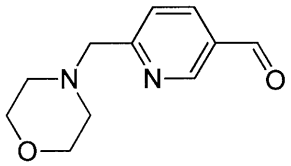
窒素ガスの保護下で、０℃で実施例１６Ｂ（６．７グラム、２８．４ミリモル）のテトラヒドロフラン（８５ミリリットル）溶液に、テトラヒドロアルミニウムリチウム（１．０８グラム、２８．４ミリモル）をバッチで添加して、２時間攪拌した。反応液へ水（１ミリリットル）、水酸化ナトリウム（１ミリリットル、１５％）、水（３ミリリットル）をゆっくり逐次に添加して、２０分間攪拌し、ろ過し、減圧下でろ液を濃縮して表題化合物（４．８グラム、収率：７０％）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ ８．４５（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝１．５１，８．０３Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．０３Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｓ，２Ｈ），３．６７－３．７２（ｍ，４Ｈ），３．６１（ｓ，２Ｈ），２．４１－２．５２（ｍ，４Ｈ）。

【０２４５】

実施例１６Ｄ

【０２４６】

【化７３】



【０２４７】

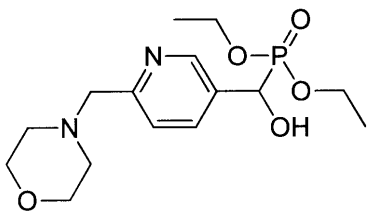
室温で、実施例１６Ｃ（４．０６グラム、１９．５ミリモル）のジクロロメタン（７０ミリリットル）溶液に、活性二酸化マンガン（３９グラム、４４９ミリモル）をバッチで添加し、反応液を１６時間加熱還流した。反応完了後、ろ過し、ろ液を蒸発乾固し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（１．２グラム、３０％の収率）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ １０．１０（ｓ，１Ｈ），９．０２（ｄ，Ｊ＝１．００Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄｄ，Ｊ＝２．０１，８．０３Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．０３Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．７９（ｍ，６Ｈ），２．４９－２．５８（ｍ，４Ｈ）。

【０２４８】

実施例１６Ｅ

【０２４９】

【化７４】



【０２５０】

室温下で、実施例１６Ｄ（３００ミリグラム、１．４５ミリモル）と亜リン酸ジエチル（６０３ミリグラム、４．３６ミリモル）のテトラヒドロフラン（５ミリリットル）溶液に、水酸化バリウムオクタハイドレート（２２９ミリグラム、０．７２８ミリモル）を一回に添加し、反応液を４５℃に加熱して４時間攪拌した。反応完了後、水（２０ミリリットル）を添加すると共に、酢酸エチル（４０ミリリットル×３）を添加して抽出し、有機

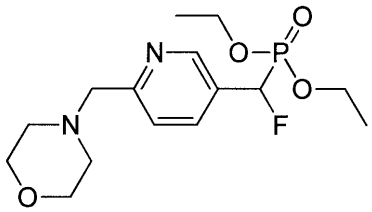
相を合わせて、飽和食塩水（５０ミリリットル）で洗浄し、そして、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して濃縮し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって黄色液体である表題化合物（１２０ミリグラム、２４％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４５．１[M+１]$^{+}$。

【０２５１】

実施例１６Ｆ

【０２５２】

【化７５】



【０２５３】

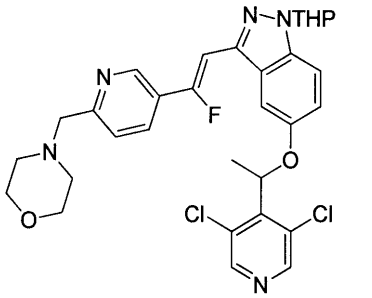
０℃下で、実施例１６Ｅ（１２０ミリグラム、０．３５ミリモル）のジクロロメタン（５ミリリットル）溶液に、ジエチルアミノ三フッ化硫黄（１６８ミリグラム、１．０４ミリモル）をゆっくり滴下し、滴下完了後、反応液を０℃で１時間攪拌した。反応完了後、反応液を飽和重炭酸ナトリウム（５ミリリットル）、飽和食塩水（５ミリリットル）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して濃縮し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、無色液体である表題化合物（６０ミリグラム、収率：５０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４７．１[M+１]$^{+}$。

【０２５４】

実施例１６Ｇ

【０２５５】

【化７６】



【０２５６】

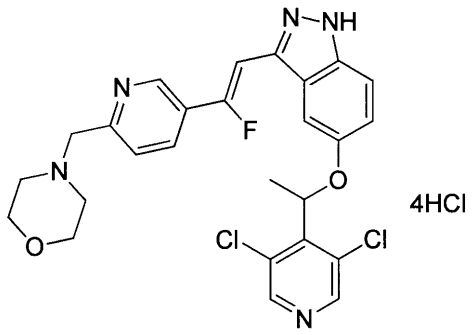
窒素ガスの保護下で、室温で実施例１６Ｆ（４００ミリグラム、１．１５ミリモル）のテトラヒドロフラン（１０ミリリットル）溶液に、水素化ナトリウム（１３９ミリグラム、６０％の鉱油における３．４６ミリモル）をバッチで添加して、１０分間攪拌し、そして、５－（１－（３，５－ジクロロピリジン－４－）エトキシ）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－）－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルアルデヒド（４８５ミリグラム、１．１５ミリモル）１Ｈを上記の反応液に加え、１０分間攪拌した。そして、反応液を８０℃に加熱して３時間攪拌した。反応後、室温に冷却し、水（１０ミリリットル）で急冷し、酢酸エチル（４０ミリリットル×３）を入れて抽出し、有機相を合わせて、飽和食塩水（５０ミリリットル）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して濃縮し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、キラルＨＰＬＣ分離により表題化合物（Z式）（２５０ミリグラム、収率：３５％）、黄色液体である異性体（Ｅ式）（２００ミリグラム、収率：２８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１２[M+１]$^{+}$。

【０２５７】

実施例１６Ｈ

【０２５８】

【化７７】




【０２５９】

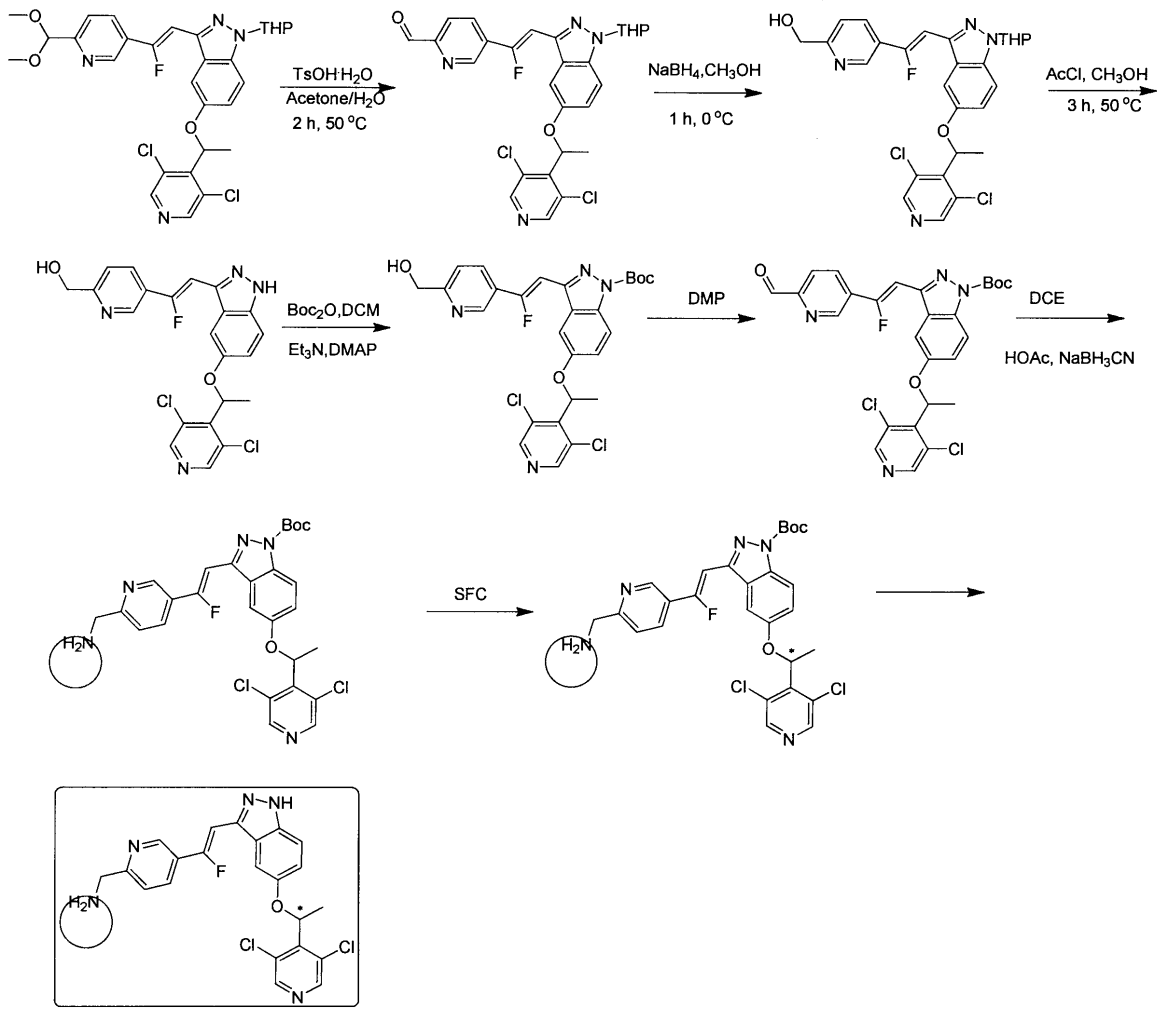
窒素ガスの保護下で、室温で実施例１６Ｇ（８０ミリグラム、１．３ミリモル）のメタノール（１ミリリットル）溶液に、新たに製造された塩化アセチル（１ミリリットル）、メタノール（３ミリリットル）溶液を添加した。反応液を、４０℃で３時間攪拌した。真空で溶液を除去したものが表題化合物（３３ミリグラム、収率：５２％）である。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８．４[M+１]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ９．０８（ｓ,１Ｈ）,８．５２（ｂｒ．ｓ.,１Ｈ）,８．２６（ｄ,Ｊ＝７．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．６６（ｄ,Ｊ＝８．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．４８（ｄ,Ｊ＝９．７９Ｈｚ,１Ｈ）,７．２３（ｂｒ．ｓ.,２Ｈ）,６．９２－７．０８（ｍ,１Ｈ）,６．１２（ｄ,Ｊ＝６．７８Ｈｚ,１Ｈ）,４．６３（ｓ,２Ｈ）,４．００（ｂｒ．ｓ.,４Ｈ）,３．４７（ｂｒ．ｓ.,４Ｈ）,１．８３（ｄ,Ｊ＝６．５３Ｈｚ,３Ｈ）。

【０２６０】

フローＥ

【０２６１】

【化７８】

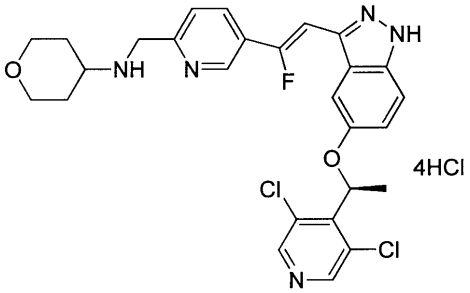



【０２６２】

実施例１７

【０２６３】

【化７９】

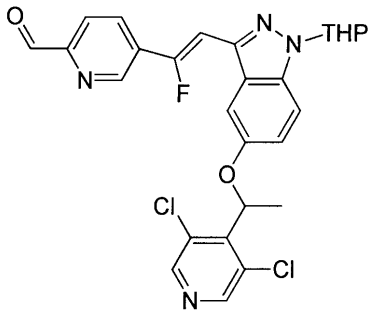



【０２６４】

実施例１７Ａ

【０２６５】

【化８０】



【０２６６】

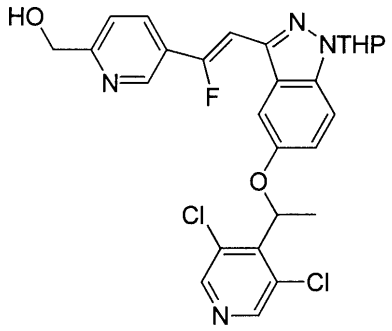
室温下で、実施例７Ｅ（９００ミリグラム、１.５３ミリモル）のアセトン（４ミリリットル）と水（４ミリリットル）の混合液に、p－トルエンスルホン酸一水和物（２９１ミリグラム、１.５３ミリモル）を入れ、反応液を５０℃に加熱して１０時間攪拌した。反応完了後、水（４ミリリットル）を加えると共に、ジクロロメタン（３０ミリリットル×３）を加えて抽出を行い、有機相を合わせて、飽和食塩水（２０ミリリットル）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発することにより、表題化合物（８５０ミリグラム、収率：９２％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４１[M+1]$^+$。

【０２６７】

実施例１７Ｂ

【０２６８】

【化８１】



【０２６９】

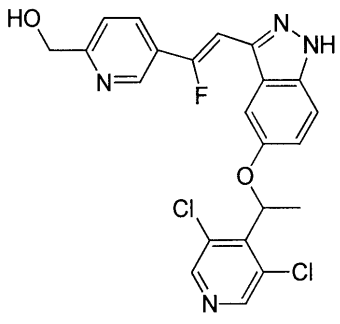
窒素ガスの保護下で、室温で実施例１７Ａ（８５０ミリグラム、１.５７ミリモル）のメタノール（８ミリリットル）溶液に、ホウ素水素化ナトリウム（１１９ミリグラム、３.１４ミリモル）をバッチで添加して１時間攪拌した。水（３０ミリリットル）を加えて急冷し、酢酸エチル（４０ミリリットル×３）を入れて抽出を行い、有機相を合わせて飽和食塩水（２０ミリリットル）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発することによって、黄色液体である表題化合物（９００ミリグラム、粗化合物）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４３[M+1]$^+$。

【０２７０】

実施例１７Ｃ

【０２７１】

【化８２】



【０２７２】

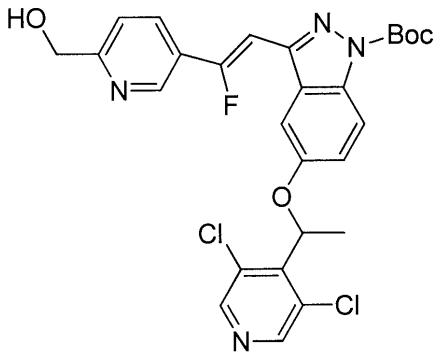
室温での窒素ガスの保護下で、実施例１７Ｂ（９００ミリグラム、粗化合物）のメタノール（２ミリリットル）溶液に、新たに製造された塩化アセチル（２ミリリットル）、メタノール（６ミリリットル）の溶液を添加した。反応液を４０℃で３時間攪拌した。真空で溶液を除去したものが表題化合物（８５０ミリグラム、粗化合物）である。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５９[M+１]$^{+}$。

【０２７３】

実施例１７Ｄ

【０２７４】

【化８３】



【０２７５】

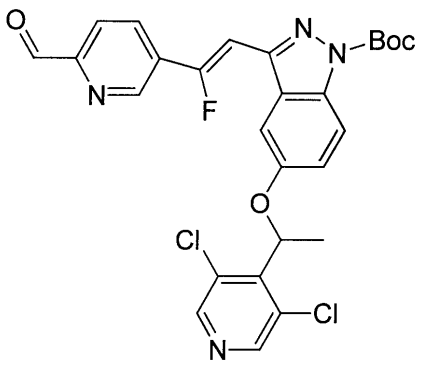
室温窒素ガスの保護下で、実施例１７Ｃ（７４８ミリグラム、１.６３ミリモル）のジクロロメタン（１２ミリリットル）溶液に、トリエチルアミン（４９５ミリグラム、４.８９ミリモル）、ジ-tert-ブチルジカーボネート（３５６ミリグラム、１.６３ミリモル）、ＤＭＡＰ（２０ミリグラム、０.１６ミリモル）を添加し、反応液を室温下で３０分間攪拌した。反応完了後、１Ｍの塩酸によりｐＨをほぼ7に調節し、ジクロロメタン（２０ミリリットル×３）を入れて抽出を行い、有機相を合わせて、飽和食塩水（２０ミリリットル）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（２８０ミリグラム、収率：３０.７％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５９[M+１]$^{+}$。

【０２７６】

実施例１７Ｅ

【０２７７】

【化８４】



【０２７８】

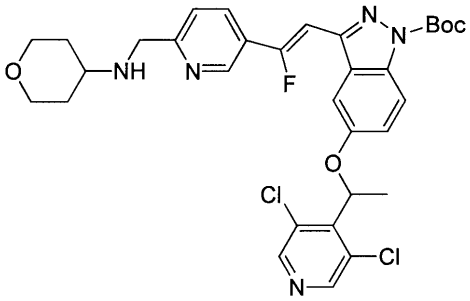
室温下で、実施例１７Ｄ（２８０ミリグラム、０.５ミリモル）のジクロロメタン（６ミリリットル）溶液に、デス・マーチン試薬（３１８.ミリグラム、０.７５ミリモル）をバッチで添加し、反応液を室温で２時間攪拌し、反応完了後、反応液を氷水浴により冷却してろ過し、ろ液を蒸発乾固することによって、表題化合物（２３０ミリグラム、収率：８２.４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５７[M+１]$^{+}$。

【０２７９】

実施例１７Ｆ

【０２８０】

【化８５】



【０２８１】

室温下で、実施例１７Ｅ（５０ミリグラム、９０マイクロモル）、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４アミン（１８ミリグラム、１８０マイクロモル）の１,２－ジクロロエタン（２.５ミリリットル）溶液に、ｐＨが５程度になるように酢酸（約０.１ミリリットル）を入れ、２時間攪拌した。シアノホウ水素化ナトリウム（１２ミリグラム、１８０マイクロモル）を室温下で反応液に添加し、引き続き１時間攪拌し、水（５ミリリットル）を添加し、ジクロロメタン（２０ミリリットル×３）を添加して抽出を行い、そして、有機相を合わせて、飽和食塩水（２０ミリリットル）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（２０ミリグラム、収率：３４.７％）を得た。試料は、キラルカラム分離により実施例１７Ｆ－Ｒの配置（８ミリグラム）と、実施例１７Ｆ－Ｓの配置（８ミリグラム）を得た。

【０２８２】

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４２[M+１]$^{+}$。

キラルカラム方法：キラルカラム、Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ ＯＪ－Ｈ ２５０×４.６ｍｍのＩ.Ｄ.,５ｕｍ、移動相：メタノール（０.０５％のＤＥＡ）－$CO_2$ ５％から４０％

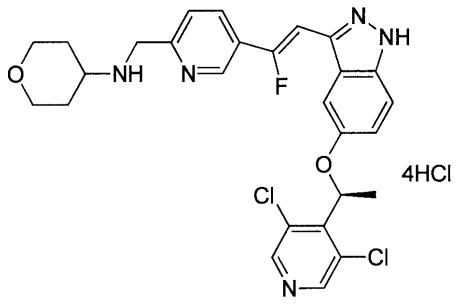
まで、流速：２．３５ｍＬ／分、波長：２８０ｎｍ。

【０２８３】

実施例１７Ｇ

【０２８４】

【化８６】




【０２８５】

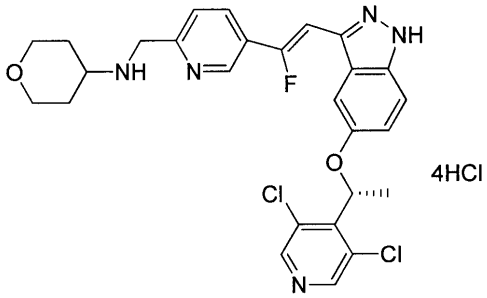
室温窒素ガスの保護下で、実施例１７Ｆ－Ｓの配置（１５ミリグラム、２３マイクロモル）（実施例１７Ｆの製造方法に従って、反応のスケールを２００ミリグラム増幅することで、１７Ｆ－Ｓの配置の生成物を１５ミリグラム得た）のメタノール（１ミリリットル）溶液に、新たに配置された塩化アセチル（１ミリリットル）とメタノール（３ミリリットル）の溶液を添加した。反応液を、４０℃で３時間攪拌した。真空で溶液を除去したものが表題化合物（３３ミリグラム、収率：５２％）である。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４２[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ９．０４（ｓ,１Ｈ）,８．５０（ｂｒ．ｓ.,２Ｈ）,８．２３（ｄ,Ｊ＝７．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．６４（ｄ,Ｊ＝８．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．４９（ｄ,Ｊ＝８．５３Ｈｚ,１Ｈ）,７．１８－７．２６（ｍ,２Ｈ）,７．０４（ｓ,２Ｈ）,６．１２（ｑ,Ｊ＝６．５３Ｈｚ,１Ｈ）,４．５３（ｓ,２Ｈ）,４．０８（ｄｄ,Ｊ＝４．０２,１１．５４Ｈｚ,２Ｈ）,３．５６－３．６６（ｍ,７Ｈ）,２．１５（ｄ,Ｊ＝１１．０４Ｈｚ,２Ｈ）,１．８３（ｄ,Ｊ＝６．５３Ｈｚ,４Ｈ）,１．１８（ｔ,Ｊ＝７．０３Ｈｚ,９Ｈ）。

【０２８６】

実施例１８

【０２８７】

【化８７】




【０２８８】

本実施例では、実施例１７に記載の手段で実施例１７Ｆを製造したように、反応のスケールを２００ミリグラム増幅することで、１７Ｆ－Ｒの配置の生成物である実施例１８を１５ミリグラム得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４２[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ８．９５－９．１２（ｍ,１Ｈ）,８．４４－８．５９（ｍ,１Ｈ）,８．２５（ｂｒ．ｓ.,１Ｈ）,７．６８（ｂｒ．ｓ.,１Ｈ）,７．５１（ｄ,Ｊ＝８．７８Ｈｚ,１Ｈ）,７．２５（ｄ,Ｊ＝１５．０６Ｈｚ,２Ｈ）,６．９１－７．１０（ｍ,１Ｈ）

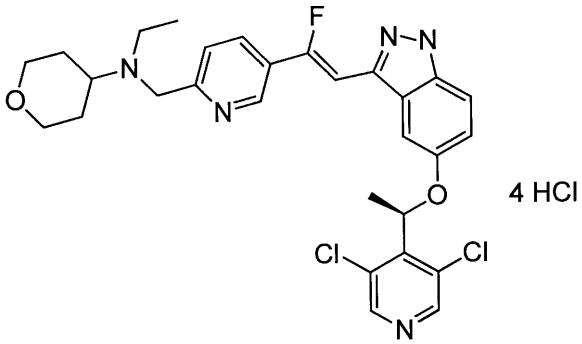
，６．１３（ｄ，Ｊ＝５．７７Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝１０．５４Ｈｚ，２Ｈ），３．４２－３．５７（ｍ，３Ｈ），２．１５（ｄ，Ｊ＝１０．７９Ｈｚ，２Ｈ），１．８３（ｍ，５Ｈ）。

【０２８９】

実施例１８ｂ

【０２９０】

【化８８】




【０２９１】

実施例１８（１５ミリグラム、２７．６８マイクロモル）と無水アセトアルデヒド（５ミリグラム、１１０マイクロモル）の１，２－ジクロロエタン（２ミリリットル）混合液に、酢酸（２．２１ミリグラム、３８．８７マイクロモル）を滴下した後、２０℃で１時間攪拌した。シアノホウ水素化ナトリウム（７ミリグラム、１１０マイクロモル）をゆっくり添加し、引き続き２０℃で１時間攪拌した。水で急冷し、水層をジクロロメタン（３ミリリットル×２）で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水（５ミリリットル）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物を分取カラムクロマトグラフィーで精製することによって実施例１８ｂ（１２ミリグラム、７６％の収率）を得た。

【０２９２】

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７１[M+1]$^{+}$。

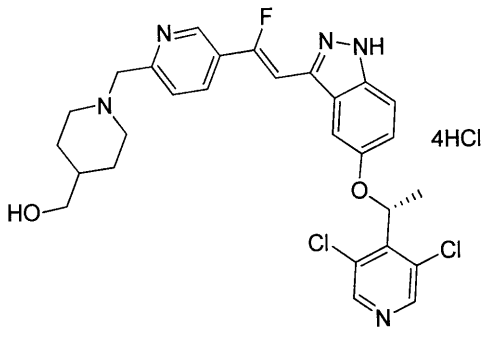
１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）　９．０９（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝８．０３Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．２８Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝９．０３Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．００－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．１７（ｑ，Ｊ＝６．６９Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝８．５３Ｈｚ，２Ｈ），３．７９（ｔ，Ｊ＝１１．８０Ｈｚ，１Ｈ），３．３８－３．５８（ｍ，４Ｈ），３．２６－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．０９（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ），１．９０－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝６．７８Ｈｚ，３Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．１５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２９３】

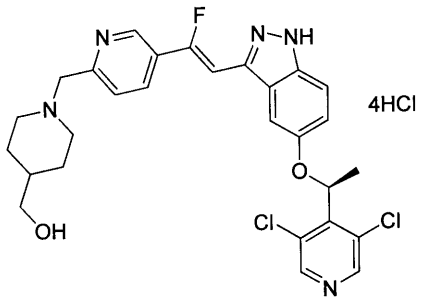
実施例２１

【０２９４】

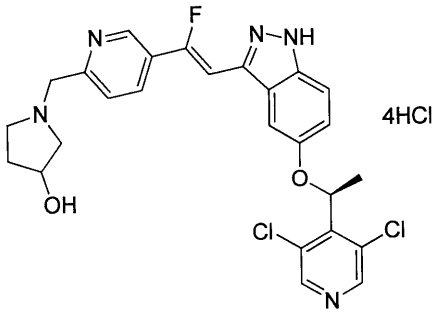
【化８９】



【０２９５】
本実施例は、実施例１７に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５６．１[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ９．１０（ｂｒ．ｓ.,１Ｈ）,８．５８（ｂｒ．ｓ.,１Ｈ）,８．２９（ｂｒ．ｓ.,１Ｈ）,７．７２（ｂｒ．ｓ.,１Ｈ）,７．５３（ｄ,Ｊ＝８．５３Ｈｚ,１Ｈ）,７．２１－７．３３（ｍ,３Ｈ）,６．９７－７．１８（ｍ,１Ｈ）,６．１４（ｄ,Ｊ＝５．５２Ｈｚ,１Ｈ）,４．５９（ｂｒ．ｓ.,２Ｈ）,３．５７－３．７４（ｍ,６Ｈ）,３．５０（ｂｒ．ｓ.,３Ｈ）,３．１９（ｂｒ．ｓ.,１Ｈ）,２．０３（ｄ,Ｊ＝１２．５５Ｈｚ,３Ｈ）,１．８３（ｄ,Ｊ＝５．５２Ｈｚ,６Ｈ）,１．６６（ｂｒ.ｓ.,３Ｈ）。
【０２９６】
実施例２２
【０２９７】
【化９０】




【０２９８】
本実施例は、実施例１７に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５６．１[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ９．０９（ｓ,１Ｈ）,８．５４（ｂｒ.ｓ.,２Ｈ）,８．２７（ｄ,Ｊ＝７．５３Ｈｚ,１Ｈ）,７．６８（ｄ,Ｊ＝８．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．５１（ｄ,Ｊ＝９．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．２３－７．２８（ｍ,２Ｈ）,７．０９（ｓ,１Ｈ）,６．１４（ｑ,Ｊ＝６．５３Ｈｚ,１Ｈ）,４．５７（ｂｒ.ｓ.,２Ｈ）,３．６６（ｄ,Ｊ＝７．０３Ｈｚ,２Ｈ）,３．５０（ｂｒ.ｓ.,２Ｈ）,２．０３（ｄ,Ｊ＝１３．５５Ｈｚ,３Ｈ）,１．８３（ｄ,Ｊ＝６．５３Ｈｚ,４Ｈ）,１．６４（ｂｒ.ｓ.,２Ｈ）,１．２９（ｂｒ.ｓ.,３Ｈ）。
【０２９９】
実施例２３
【０３００】
【化９１】



【０３０１】

本実施例は、実施例１７に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８．１[M+１]$^{+}$。

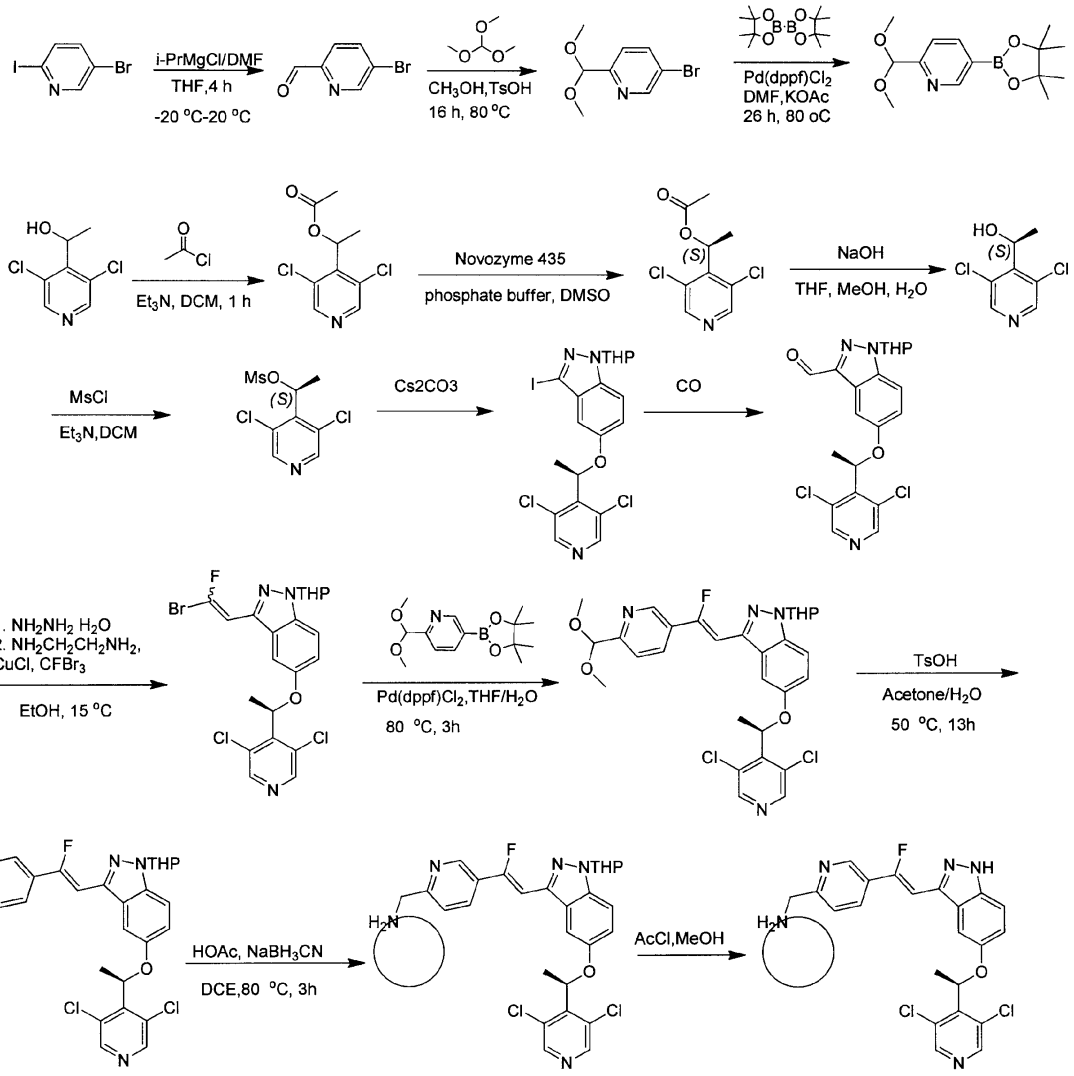
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｐｐｍ ９．０８（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，２Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝６．２７Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．７８Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝９．０３Ｈｚ，１Ｈ），７．０９－７．３３（ｍ，３Ｈ），６．０４（ｑ，Ｊ＝６．５３Ｈｚ，１Ｈ），４．３８－４．６８（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），２．３３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），１．６９－１．８２（ｍ，３Ｈ）。

【０３０２】

フローＦ

【０３０３】

【化９２】

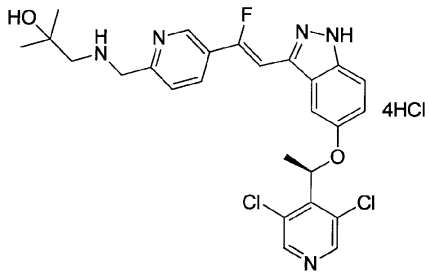



【０３０４】

実施例２４（参考例）

【０３０５】

【化９３】

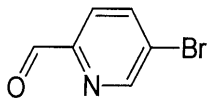



【０３０６】

実施例２４Ａ

【０３０７】

【化９４】




【０３０８】

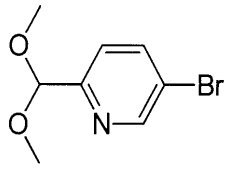
－２０℃の窒素ガスの保護下で、５－ブロモ－２－ヨードピリジン（６１グラム、２１４．８７ミリモル）のテトラヒドロフラン（７００ミリリットル）溶液に、塩化イソプロピルマグネシウフォーマットの試薬（２６．５２グラム、２５７．８４ミリモル）のテトラヒドロフラン溶液をゆっくり滴下し、そして、該溶液を、－２０℃での３時間の攪拌し、０℃に昇温し、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（１８．８５グラム、２５７．８４ミリモル）を０℃でバッチで滴下した後、２０℃に昇温してから、引き続き６時間攪拌した。薄層クロマトグラフィープレートによる検出が反応完了を示し、飽和塩化アンモニウム（１００ミリリットル）を添加して急冷し、水層を酢酸エチル（１４０ミリリットル×３）で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水（１００ミリリットル×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮することによって、更に精製される必要がなくそのまま次のステップに用いられる表題化合物（４４グラム）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ １０．０４（ｓ,１Ｈ）,８．８５（ｄ,Ｊ＝１．８Ｈｚ,１Ｈ）,８．０３（ｄｄ,Ｊ＝１．８,８．３Ｈｚ,１Ｈ）,７．８６（ｄ,Ｊ＝８．３Ｈｚ,１Ｈ）。

【０３０９】

実施例２４Ｂ

【０３１０】

【化９５】




【０３１１】

窒素ガスの保護下で、２０℃で実施例１Ａ（４０グラム、２１５．０５ミリモル）とオルトギ酸トリメチル（２７．３８グラム、２５８．０６ミリモル）のメタノール（４００ミ

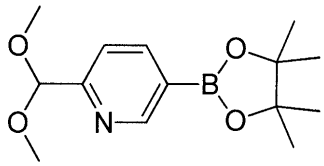
リリットル）混合液に、p－トルエンスルホン酸一水和物（８１８．１１ミリグラム、４．３０ミリモル）をバッチで添加した。滴下完了後、２０℃での１０分間攪拌し、７０℃に昇温して、１６時間攪拌した。薄層クロマトグラフィープレートによる検出が反応完了を示し、温度を２０℃に下げ、一部的に真空濃縮して、氷水（１５０ミリリットル）に入れ２０分間攪拌した後、水層を酢酸エチル（１００ミリリットル×３）で抽出し、有機相を合わせて、飽和食塩水（１００ミリリットル×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムで精製することによって黄色油状の表題化合物（１９グラム、３８．０７％の収率）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ ８．６７（ｄ,Ｊ＝２．０Ｈｚ,１Ｈ）,７．８６（ｄｄ,Ｊ＝２．３,８．３Ｈｚ,１Ｈ）,７．４６（ｄ,Ｊ＝８．０Ｈｚ,１Ｈ）,３．３９（ｓ,６Ｈ）。

【０３１２】

実施例２４Ｃ

【０３１３】

【化９６】



【０３１４】

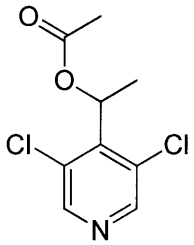
窒素ガスの保護下で、実施例２４Ｂ（２グラム、８．６２ミリモル）、ビス(ピナコラート)ジボロン（２．８５グラム、１１．２１ミリモル）、酢酸カリウム（２．５４グラム、２５．８６ミリモル）のジオキサン（１０ミリリットル）混合液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（６３０．７３ミリグラム、８６２．００マイクロモル）を添加して、そして、１１０℃で２時間反応させた。ＬＣ－ＭＳによる検出は、反応が終わることを示した。室温へ冷却した後、ろ過して真空濃縮し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムで精製することによって、黒色油状の表題化合物（２グラム、８３．１２％の収率）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ ８．９４（ｓ,１Ｈ）,８．１１（ｄｄ,Ｊ＝１．４,７．７Ｈｚ,１Ｈ）,７．５４（ｄ,Ｊ＝７．８Ｈｚ,１Ｈ）,５．４０（ｓ,１Ｈ）,３．３９（ｓ,６Ｈ）,１．３５（ｓ,１２Ｈ）。

【０３１５】

実施例２４Ｄ

【０３１６】

【化９７】



【０３１７】

２０℃で、１Ｅの１－（３,５－ジクロロピリジン－４－）エタノール（８５．６０グラム、４４５．７４モル）とトリエチルアミン（９０．２１グラム、８９１．４７ミリモル）のジクロロメタン（１．５０リットル）溶液に、塩化アセチル（４１．９９グラム、５３４

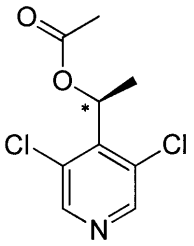
.８８ミリモル）を滴下し、２０℃で１時間攪拌した後、ＴＬＣによる検出が反応完了を示し、溶媒を減圧で蒸発乾固し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物（無色油状物、５７.１０グラム、５４.７％の収率）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ ８.４４（ｓ,２Ｈ）,６.２５（ｑ,Ｊ＝６.８Ｈｚ,１Ｈ）,２.０９（ｓ,３Ｈ）,１.６３（ｄ,Ｊ＝７.２Ｈｚ,３Ｈ）。

【０３１８】

実施例２４Ｅ

【０３１９】

【化９８】



【０３２０】

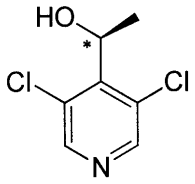
２０℃で、実施例２４Ｄ（３１グラム、２４３ミリモル）のＤＭＳＯ（７８ミリリットル）と１ＭのＮａＨ$_2$ＰＯ$_4$／Ｎａ$_2$ＨＰＯ$_4$緩衝液（ｐＨ７.５、７７５ミリリットル）の混合液に、Novozymeリパーゼ４３５（３１.７８グラム、３.１２×１０$^4$ＰＬＵ）を添加した。５１℃で１２９時間攪拌した後、ＬＣＭＳによる検出は、原料が約５０％変換したことを示した。水（１リットル）を入れて希釈させ、酢酸エチル（１リットル×５）で抽出した。合わせた有機層を、水（５００ミリリットル）、塩水（５００ミリリットル×２）で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物（無色油状物、１２.００グラム、７７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３３.９[M+1]$^+$。

【０３２１】

実施例２４Ｆ

【０３２２】

【化９９】



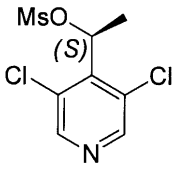
【０３２３】

２０℃で、実施例２４Ｅ（１２.００グラム、５１.２６ミリモル）のテトラヒドロフラン（５０ミリリットル）とメタノール（５０ミリリットル）の混合液に、１Ｍの水酸化ナトリウム溶液（５１.２６ミリリットル、５１.２６ミリモル）を滴下し、２０℃で３０分間攪拌した後、ＴＬＣによる検出が反応完了を示し、水（３０ミリリットル）を入れて希釈させ、酢酸エチル（１００ミリリットル×３）で抽出した。合わせた有機層を塩水（２０ミリリットル×２）で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧で蒸発乾固することによって、表題化合物（無色油状物、７.９９グラム、８１.２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９１.８[M+1]$^+$。

【０３２４】

実施例２４Ｇ

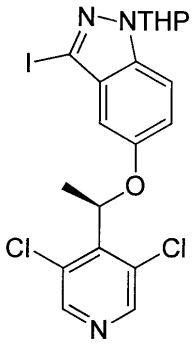
【０３２５】
【化１００】




【０３２６】
０℃の氷浴中で、実物の２５Ｆ（１８グラム、９４ミリモル）とトリエチルアミン（２８．４５グラム、２８１ミリモル）のジクロロメタン（４００ミリリットル）混合液に、メタンスルホニルクロリド（３２．２１グラム、２８１．２ミリモル）をゆっくり添加した。反応液を、室温条件で４時間攪拌した。反応完了後、水を入れ、急冷反応を起こさせて、ジクロロメタン（５００ミリリットル×３）で抽出した。有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固することによって残留物が得られ、カラムクロマトグラフィーにより実物２４Ｇ（２４グラム、８８．９ミリモル、９４．８％の収率）を得た。
【０３２７】

実施例２４Ｈ

【０３２８】
【化１０１】

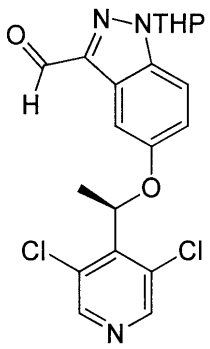



【０３２９】
窒素ガスの保護下で、実物の２４Ｇ（２４グラム、８８．９ミリモル）、実施例１Ｄ（３５グラム、１０１．７ミリモル）、及び炭酸セシウム（５７．９グラム、１７７．７ミリモル）のアセトニトリル（１０００ミリリットル）溶液を、油浴で１１０℃に加熱した後、１２時間攪拌しながら反応させた。反応完了後、ろ過して、ろ液を蒸発乾固することによって残留物が得られ、カラムクロマトグラフィーにより実施例２５Ｅ（２６グラム、５０．２ミリモル、５６．５％の収率）の淡黄色物質を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１８．０[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ８．４４（ｓ，２Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），６．０８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６４～５．５９（ｍ，１Ｈ），４．０１～３．９７（ｍ，１Ｈ），３．７３～３．６９（ｍ，１Ｈ），２．４８～２．４７（ｍ，１Ｈ），２．１３～２．１１（ｍ，２Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．７５～１．６４（ｍ，３Ｈ）。
【０３３０】

実施例２４Ｉ

【０３３１】

【化１０２】



【０３３２】

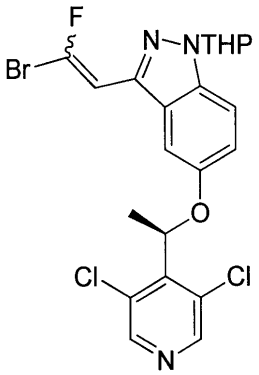
室温の窒素ガスで、実施例２５Ｅ（２４グラム、４６.３ミリモル）のＤＭＦ（５００ミリリットル）溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（１.６３グラム、２.３２ミリモル）およびギ酸ナトリウム（９.５グラム、１３９.０ミリモル）を添加した。そして、水素化ボトルに対して、一酸化炭素ガスによって置き換え、ボトルを一酸化炭素ガスで満たした。反応液を、一酸化炭素（５０ｐｓｉ）及び８０℃で１２時間攪拌しながら反応させた。ろ過して、ろ液を濃縮乾固し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより、表題化合物（１６グラム、６４％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２０.１[M+1]$^+$。

【０３３３】

実施例２４Ｊ

【０３３４】

【化１０３】



【０３３５】

０℃の条件で、２４Ｆ[１－（３,５－ジクロロ－４－ピリジン）エトキシ]－１－テトラヒドロピラン－２－ベンゾインダゾール－３－カルバルアルデヒド（１０グラム、２３.８ミリモル）のエタノール（１８０ミリリットル）溶液に、ヒドラジン水和物（２.３８グラム、４７.６ミリモル）を添加し、そして、該混合物を２０℃で３時間攪拌した。エチレンジアミン（２.８６グラム、４７.６ミリモル）および塩化第一銅（２.３５.６グラム、２３.８ミリモル）を入れ、１０分間後、０℃の条件で、トリブロモフルオロメタン（１６.１グラム、５９.６ミリモル）をゆっくり滴下し、滴下完了後、２０℃で１６時間攪拌した。薄層クロマトグラフィープレートによる検出が反応完了を示し、１モルのクエン酸を滴下して急冷反応を起こさせ、水層を酢酸エチル（５０ミリリットル×３）で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水（５０ミリリットル×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムで精製することによって黄色油状の表題化合物（６グラム、４８.９７％の収率）を得た。$^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ ８.４１（ｓ,

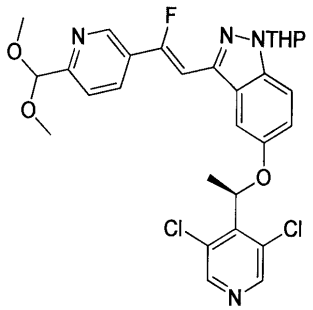
２Ｈ），７．４６－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．１０（ｄｄ，Ｊ＝２．３，９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．２５（ｄ，Ｊ＝２０Ｈｚ　１Ｈ），６．０２（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），５．６９－５．５７（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６５（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．７６－１．６０（ｍ，３Ｈ）。

【０３３６】

実施例２４Ｋ

【０３３７】

【化１０４】



【０３３８】

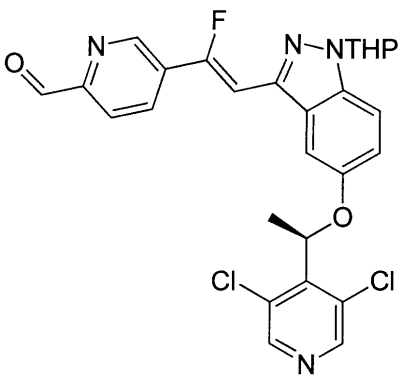
窒素ガスの保護下で、実施例２４Ｃ（７０３．９９ミリグラム、２．５２ミリモル）と実施例２４Ｊ（１．００グラム、１．９４ミリモル）のテトラヒドロフラン（９ミリリットル）混合液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（１４１．９５ミリグラム、１９４．００マイクロモル）を添加して、そして、８０℃で攪拌還流しながら一晩放置した。冷却ろ過して、真空濃縮し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムで精製することによって黄色油状の表題化合物（１．０グラム、９０％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８７．１[M+1]$^+$。$^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ　８．９８－８．９３（ｍ，１Ｈ），８．４１（ｓ，２Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄｄ，Ｊ＝３．８，９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．１３（ｍ，２Ｈ），６．８４－６．７０（ｍ，１Ｈ），６．０５（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），５．６８－５．６１（ｍ，１Ｈ），５．４４（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｍ．，１Ｈ），３．４９（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｓ，６Ｈ），２．５７－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．７８－１．７０（ｍ，２Ｈ）。

【０３３９】

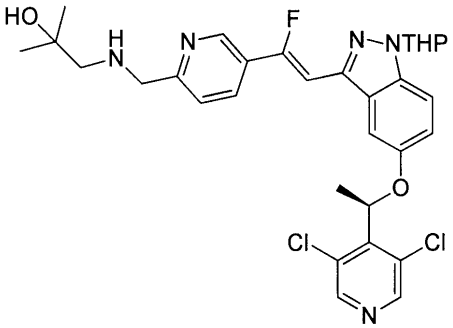
実施例２４Ｌ

【０３４０】

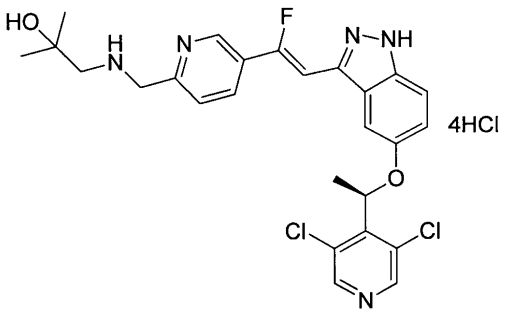
【化１０５】



【０３４１】
実施例２４Ｋ（１．００グラム、１．７０ミリモル）、p-フェニルメタンスルホン酸一水和物（１９４ミリグラム、１．０２ミリモル）の水（８ミリリットル）とアセトン（１０ミリリットル）の混合液を、５０℃で１２時間加熱攪拌した。冷却してから、水層をジクロロメタン（１０ミリリットル×３）で抽出し、有機層を飽和食塩水（１０ミリリットル×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮して得た表題化合物（９４０ミリグラム、粗化合物）は、そのまま次のステップに用いられる。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４１．４[M+１]$^{+}$。
【０３４２】
実施例２４Ｍ
【０３４３】
【化１０６】




【０３４４】
実施例２４Ｌ（８０ミリグラム、１４７．７７マイクロモル）と１－アミノ－２－メチルプロパン－２－ヒドロキシ（５４．７８ミリグラム、４４３．３１マイクロモル）の１，２－ジクロロエタン（２ミリリットル）混合液に、酢酸（８．８７ミリグラム、１４７．７７マイクロモル）を滴下完了後、２０℃で３０分間攪拌した。シアノホウ水素化ナトリウム（２７．８６ミリグラム、４４３．３１マイクロモル）をゆっくり添加して、引き続き２０℃で２時間攪拌した。水で急冷し、水層をジクロロメタン（５ミリリットル×３）で抽出し、有機層を飽和食塩水（３ミリリットル×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムで精製することによって黄色油状の表題化合物（３０ミリグラム、３３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１３．２[M+１]$^{+}$。
【０３４５】
実施例２４Ｎ
【０３４６】
【化１０７】

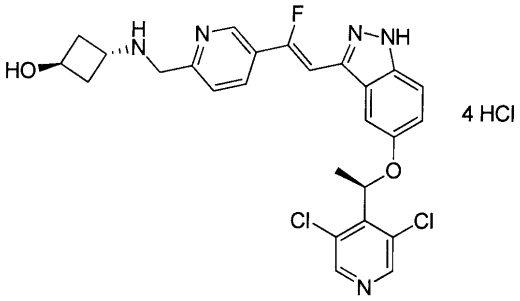


【０３４７】
本実施例は、実施例２４に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９.４[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ９.０９（ｓ,１Ｈ）,８.５５（ｓ,２Ｈ）,８.３２（ｄ,Ｊ＝７.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.７２（ｄ,Ｊ＝８.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.５６（ｄ,Ｊ＝９.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.３５－７.２４（ｍ,２Ｈ）,７.１６－７.００（ｍ,１Ｈ）,６.１６（ｑ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,１Ｈ）,４.５７（ｓ,２Ｈ）,３.１６（ｓ,２Ｈ）,１.８４（ｄ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,３Ｈ）,１.４２－１.３５（ｍ,６Ｈ）。

【０３４８】

実施例２６

【０３４９】
【化１０８】

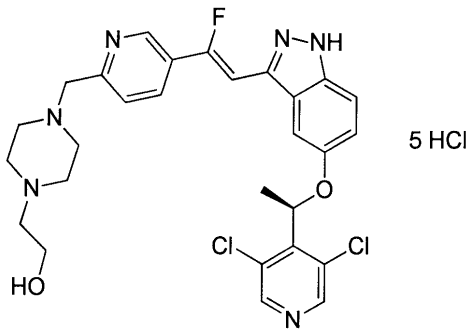



【０３５０】
本実施例は、実施例２４に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９.４[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ９.０４（ｓ,１Ｈ）,８.５１（ｍ,２Ｈ）,８.２３（ｄ,Ｊ＝６.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.６８－７.４３（ｍ,１Ｈ）,７.２６－７.１７（ｍ,２Ｈ）,７.０６－６.８８（ｍ,２Ｈ）,６.１２（ｄ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,１Ｈ）,４.５５（ｍ,１Ｈ）,４.４０（ｓ,２Ｈ）,４.０８－４.０１（ｍ,１Ｈ）,２.６１（ｄ,Ｊ＝６.０Ｈｚ,２Ｈ）,２.４１（ｍ,２Ｈ）,１.８４（ｄ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,３Ｈ）。

【０３５１】

実施例２７

【０３５２】
【化１０９】

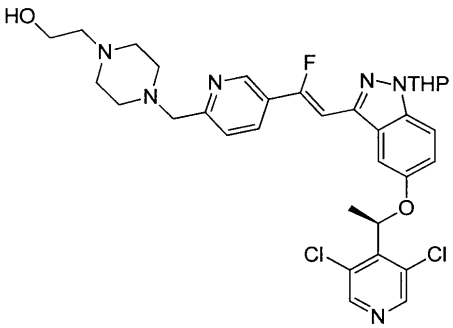



【０３５３】

実施例２７Ａ

【０３５４】

【化１１０】



【０３５５】

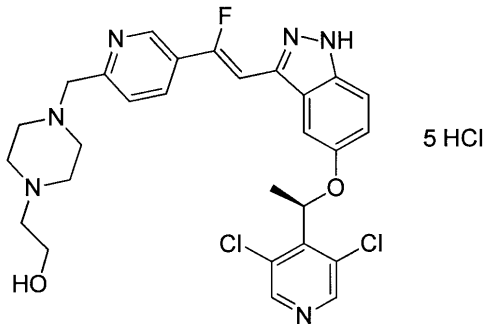
実施例２４Ｌ（８０ミリグラム、１４７.７７マイクロモル）と２－ピペラジン－１－エタノール（５７.７１ミリグラム、４４３.３１マイクロモル）の１,２－ジクロロエタン（２ミリリットル）混合液に、酢酸（８.８７ミリグラム、１４７.７７マイクロモル）を滴下完了後、２０℃で３０分間攪拌した。シアノホウ水素化ナトリウム（２７.８６ミリグラム、４４３.３１マイクロモル）をゆっくり添加して、引き続き２０℃で２時間攪拌した。水で急冷し、水層をジクロロメタン（５ミリリットル×３）で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水（３ミリリットル×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムで精製することによって表題化合物（３０ミリグラム、３０.９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５５.２[M+１]$^{+}$。

【０３５６】

実施例２７Ｂ

【０３５７】

【化１１１】



【０３５８】

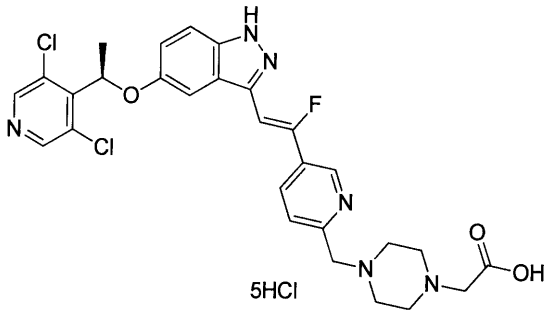
実施例２７Ａ（２０ミリグラム、３０.５１マイクロモル）のメタノール（１ミリリットル）溶液に、メタノール（１ミリリットル）／塩化アセチル（０.２５ミリリットル）混合液を添加し、４０℃に加熱して３時間攪拌した。冷却して真空濃縮することによって表題化合物（１１.５０ミリグラム、６５.５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７１.４[M+１]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ：９.０７（ｓ,１Ｈ）,８.５８－８.４９（ｍ,３Ｈ）,７.９２（ｄ,Ｊ＝８.５Ｈｚ,１Ｈ）,７.５０（ｄ,Ｊ＝９.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.２７－７.２０（ｍ,１Ｈ）,７.１８－７.０６（ｍ,２Ｈ）,６.１４（ｑ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,１Ｈ）,４.３２（ｓ,２Ｈ）,３.９８－３.９２（ｍ,２Ｈ）,３.６７－３.４５（ｍ,４Ｈ）,３.４３－３.３７（ｍ,２Ｈ）,３.２８－３.１３（ｍ,４Ｈ）,１.８５（ｄ,Ｊ＝７.０Ｈｚ,３Ｈ）。

【０３５９】

実施例２９

【０３６０】

【化１１２】

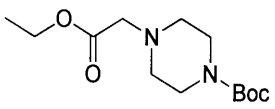



【０３６１】

実施例２９Ａ

【０３６２】

【化１１３】




【０３６３】

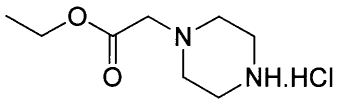
窒素tert-ブチルオキシカーボニルピペリジン（２グラム、１０．７ミリモル）、ブロモ酢酸エチル（１．７９グラム、１０．７ミリモル）および炭酸カリウム（４．４５グラム、３２．２ミリモル）のアセトニトリル（３０ミリリットル）溶液混合物を、９０℃に加熱して１６時間攪拌しながら反応させた。薄層クロマトグラフィーは、反応原料がなくなったことを示した。ろ過して、ろ液を蒸発乾固し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（無色油状物、２．１グラム、７．７ミリモル）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７３．２[M+1]$^{+}$。

【０３６４】

実施例２９Ｂ

【０３６５】

【化１１４】




【０３６６】

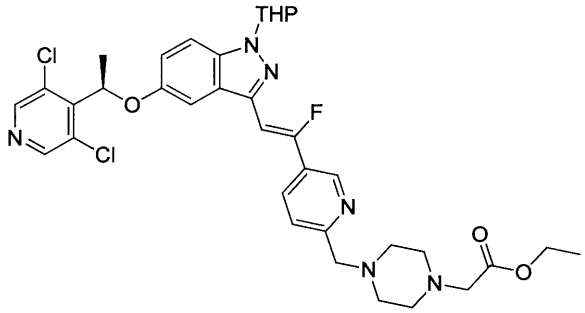
実施例２９Ａ（２．１グラム、７．７ミリモル）を酢酸エチル塩酸塩（３０ミリリットル）に添加し、そして、反応液を室温条件で１６時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーは、反応完了を示した。反応液をそのまま蒸発乾固することによって、更に精製される必要がなくそのまま次のステップに用いられる表題化合物（１．２グラム、９０．４％の収率）を得た。

【０３６７】

実施例２９Ｃ

【０３６８】

【化１１５】



【０３６９】

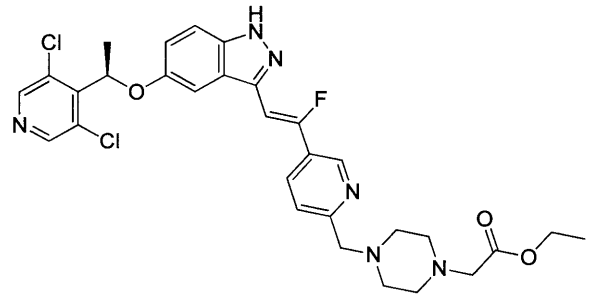
実施例２９Ｂ（１５ミリグラム、８７マイクロモル）と実施例２４Ｌ（４７ミリグラム、８７マイクロモル）の１,２－ジクロロエタン（４ミリリットル）溶液混合物を、室温条件で１時間攪拌し、氷浴中、シアノホウ水素化ナトリウム（５.５ミリグラム、８７マイクロモル）を反応液に添加した。最後、反応液を室温に昇温してから３時間攪拌した。水を入れ急冷反応を起こさせ、ジクロロメタンで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固した。残留物は、ＨＰＬＣの製造分離によって表題化合物（３０ミリグラム、４９.５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６９８.６[M+１]$^+$。

【０３７０】

実施例２９Ｄ

【０３７１】

【化１１６】



【０３７２】

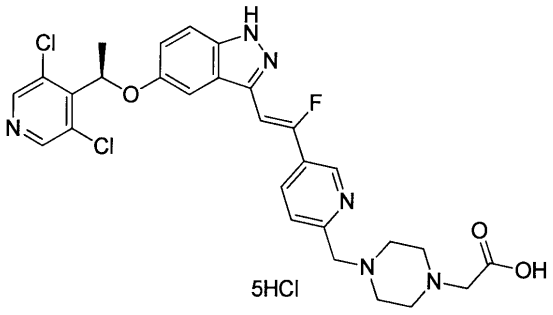
０℃で、メタノール（８ミリリットル）に、塩化アセチル（３ミリリットル）をゆっくり滴下した。そして、反応液を室温下で１５分間攪拌反応させた。実施例２９Ｃ（３５ミリグラム、５０マイクロモル）を攪拌中の反応液に添加した。反応液を４０℃に加熱してから、３時間攪拌しながら反応させた。ＬＣＭＳは、反応完了を示した。反応液をそのまま蒸発乾固することによって、更に精製される必要がなくそのまま次のステップに用いられる表題化合物（濃黄色油状物、３０ミリグラム、９７.５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１４.５[M+１]$^+$。

【０３７３】

実施例２９Ｅ

【０３７４】

【化１１７】




【０３７５】

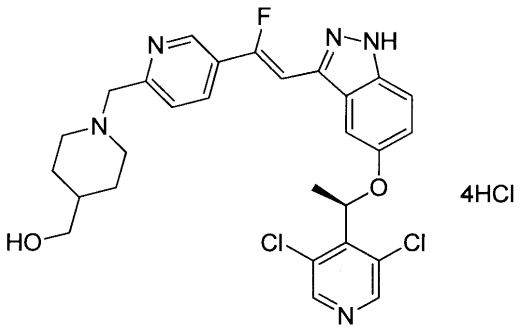
室温下で、実施例２９Ｄ（３０ミリグラム、４９マイクロモル）のテトラヒドロフラン（１ミリリットル）、メタノール（１ミリリットル）と水（１ミリリットル）の混合溶媒に、水酸化ナトリウム（１０ミリグラム、２４５マイクロモル）を一回に添加した。反応液を、２１℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳは、反応完了を示した。反応液を、そのまま蒸発乾固し、そして、メタノールで溶解し、ろ過することによって得られたろ液を蒸発した。残留物は、分取クロマトグラフィーにより分離して表題化合物（緑色油状物、５ミリグラム、１７.５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８５.２[M+１]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ９.１１（ｓ,１Ｈ）,８.８７（ｄ,Ｊ＝８Ｈｚ,１Ｈ）,８.５３（ｓ,２Ｈ）,８.００（ｄ,Ｊ＝８.４Ｈｚ,１Ｈ）,７.５０（ｄ,Ｊ＝９.２Ｈｚ,１Ｈ）,７.２４（ｍ,２Ｈ）,７.１８（ｄ,Ｊ＝３３.６Ｈｚ,１Ｈ）,６.１４（ｔ,Ｊ＝６.８Ｈｚ,１Ｈ）,４.４０（ｓ,２Ｈ）,４.２１（ｓ,２Ｈ）,３.６５（ｓ,４Ｈ）,３.３（ｍ,２Ｈ）,１.８４（ｄ,Ｊ＝６.８Ｈｚ,３Ｈ）。

【０３７６】

実施例３０

【０３７７】

【化１１８】




【０３７８】

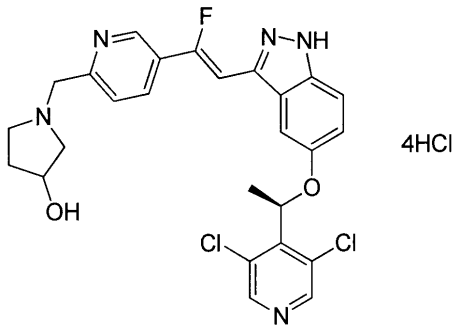
本実施例は、実施例２４に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５６.１[M+１]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ９.１０（ｂｒ.ｓ.,１Ｈ）,８.５８（ｂｒ.ｓ.,１Ｈ）,８.２９（ｂｒ.ｓ.,１Ｈ）,７.７２（ｂｒ.ｓ.,１Ｈ）,７.５３（ｄ,Ｊ＝８.５３Ｈｚ,１Ｈ）,７.２１－７.３３（ｍ,３Ｈ）,６.９７－７.１８（ｍ,１Ｈ）,６.１４（ｄ,Ｊ＝５.５２Ｈｚ,１Ｈ）,４.５９（ｂｒ.ｓ.,２Ｈ）,３.５７－３.７４（ｍ,６Ｈ）,３.５０（ｂｒ.ｓ.,３Ｈ）,３.１９（ｂｒ.ｓ.,１Ｈ）,２.０３（ｄ,Ｊ＝１２.５５Ｈｚ,３Ｈ）,１.８３（ｄ,Ｊ＝５.５２Ｈｚ,６Ｈ）,１.６６（ｂｒ.ｓ.,３Ｈ）。

【０３７９】

実施例３１

【０３８０】

【化１１９】




【０３８１】

本実施例は、実施例２４に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８．１[M+1]$^{+}$。

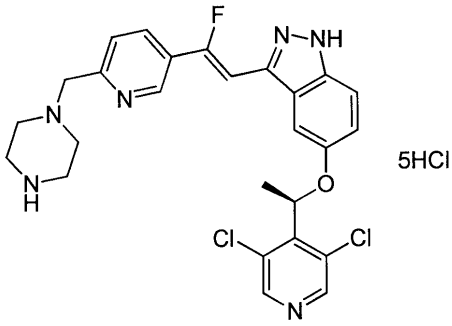
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｐｐｍ ９．０８（ｓ,１Ｈ）,８．６２（ｓ,２Ｈ）,８．２９（ｄ,Ｊ＝６．２７Ｈｚ,１Ｈ）,７．７３（ｄ,Ｊ＝７．７８Ｈｚ,１Ｈ）,７．５０（ｄ,Ｊ＝９．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．０９－７．３３（ｍ,３Ｈ）,６．０４（ｑ,Ｊ＝６．５３Ｈｚ,１Ｈ）,４．３８－４．６８（ｍ,１Ｈ）,２．６８（ｂｒ．ｓ．,１Ｈ）,２．３３（ｂｒ．ｓ．,１Ｈ）,１．６９－１．８２（ｍ,３Ｈ）。

【０３８２】

実施例３２

【０３８３】

【化１２０】




【０３８４】

本実施例は、実施例２４に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２７．１[M+1]$^{+}$。

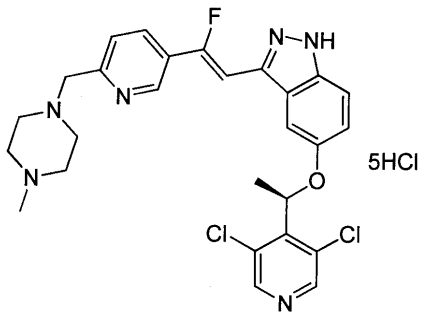
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ９．０７（ｓ,１Ｈ）,８．５１（ｓ,３Ｈ）,７．８９（ｄ,Ｊ＝８．４Ｈｚ,１Ｈ）,７．４９（ｄ,Ｊ＝８．８Ｈｚ,１Ｈ）,７．２３－７．２１（ｍ,２Ｈ）,７．１５（ｄ,Ｊ＝４３．２Ｈｚ,１Ｈ）,６．１３（ｑ,Ｊ＝６．４Ｈｚ,１Ｈ）,４．４４（ｓ,２Ｈ）,３．５６－３．５３（ｍ,４Ｈ）,３．３７（ｍ,４Ｈ）,１．８４（ｄ,Ｊ＝６．４Ｈｚ,３Ｈ）。

【０３８５】

実施例３３

【０３８６】

【化１２１】




【０３８７】

本実施例は、実施例２４に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４１.１[M+１]$^{+}$。

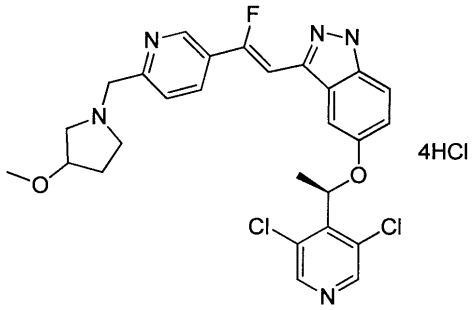
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ９.０６（ｓ,１Ｈ）,８.５９（ｄ,Ｊ＝８.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.９５（ｄ,Ｊ＝８.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.５０（ｄ,Ｊ＝８.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.２５－７.２１（ｍ,２Ｈ）,７.１４（ｄ,Ｊ＝４０Ｈｚ,１Ｈ）,６.１４（ｑ,Ｊ＝８.０Ｈｚ,１Ｈ）,４.２０（ｓ,２Ｈ）,３.００（ｓ,３Ｈ）,１.８５（ｄ,Ｊ＝８.０Ｈｚ,３Ｈ）。

【０３８８】

実施例３４

【０３８９】

【化１２２】




【０３９０】

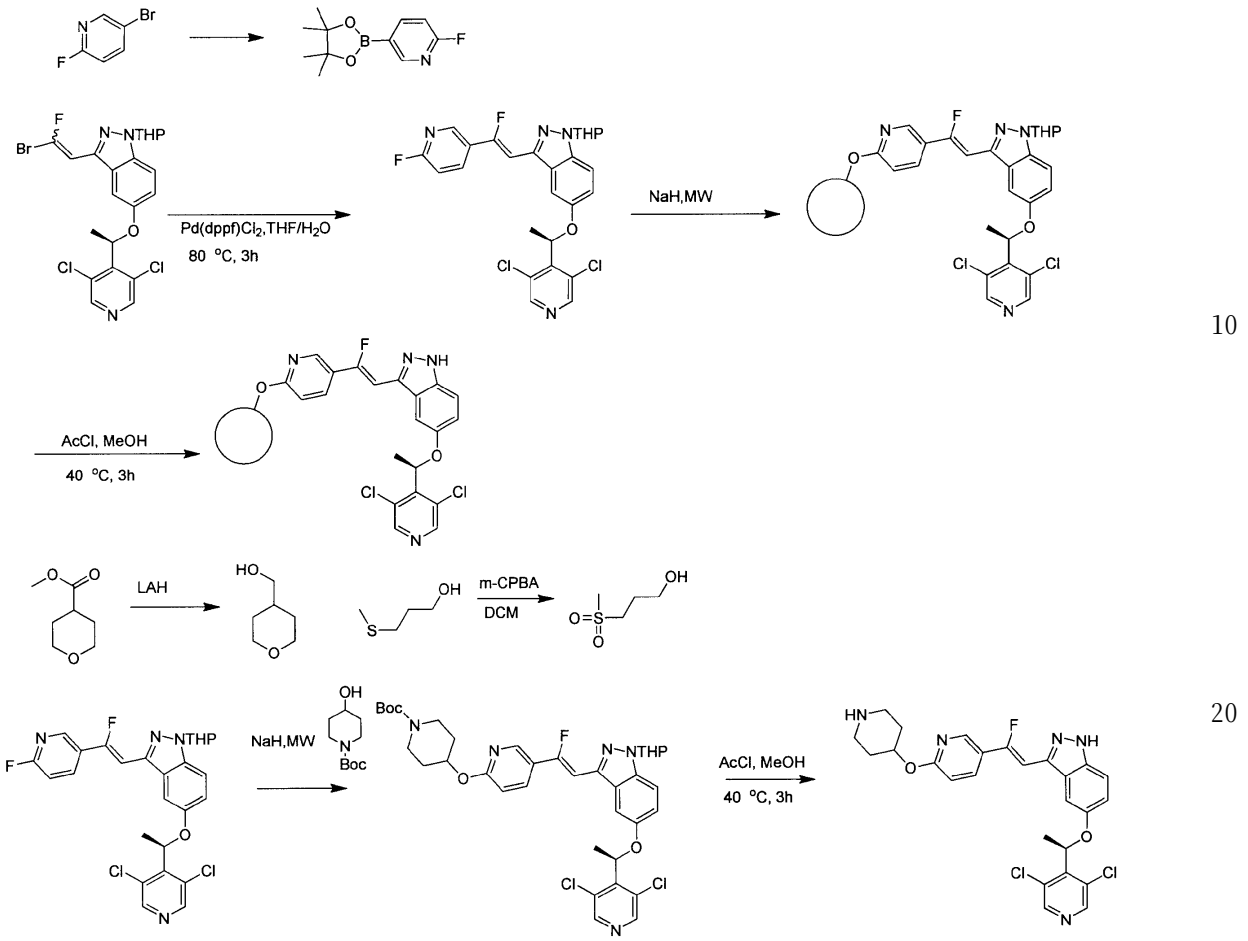
本実施例は、実施例２４に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４２.４[M+１]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ９.０４－９.１４（ｍ,１Ｈ）,８.５３（ｓ,２Ｈ）,８.２６（ｄｄ,Ｊ＝２.０１,８.２８Ｈｚ,１Ｈ）,７.６５（ｄ,Ｊ＝８.２８Ｈｚ,１Ｈ）,７.５２（ｄ,Ｊ＝９.０３Ｈｚ,１Ｈ）,７.２１－７.３２（ｍ,２Ｈ）,６.１５（ｑ,Ｊ＝６.５３Ｈｚ,１Ｈ）,４.７２（ｓ,２Ｈ）,４.３２－４.２４（ｍ.,１Ｈ）,３.４１（ｓ,３Ｈ）,１.８５（ｄ,Ｊ＝６.７８Ｈｚ,３Ｈ）。

【０３９１】

フローＧ

【０３９２】

【化１２３】

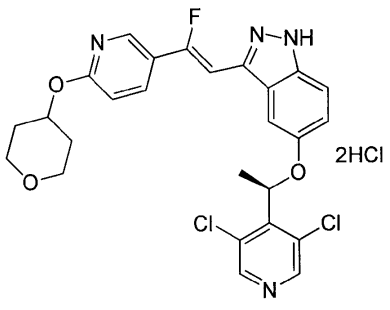



【０３９３】

実施例３６

【０３９４】

【化１２４】

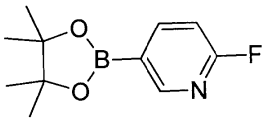



【０３９５】

実施例３６Ａ

【０３９６】

【化１２５】



【０３９７】

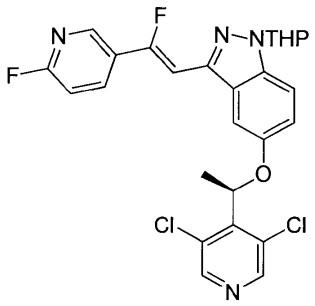
窒素ガスの保護下で、室温で５－ブロモ－２フッ素－ピリジン（１０グラム、５６.８２ミリモル）、ビス(ピナコラート)ジボロン（２１.６４グラム、８５.２３ミリモル）、酢酸カリウム（１６.７３グラム、１７０.４６ミリモル）のジオキサン（１００ミリリットル）溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（４.１６グラム、５.６８ミリモル）を一回に添加して、１０分間攪拌し、６時間加熱還流した。反応完了後、溶媒をそのまま蒸発乾固により除去し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（１０.５グラム、収率：８２.８５％）を得た。$^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ ８.５９（ｓ,１Ｈ）,８.１５（ｄｔ,Ｊ＝１.７６,８.４１Ｈｚ,１Ｈ）,６.９１（ｄｄ,Ｊ＝２.２６,８.２８Ｈｚ,１Ｈ）,１.３５（ｓ,１２Ｈ）。

【０３９８】

実施例３６Ｂ

【０３９９】

【化１２６】



【０４００】

窒素ガスの保護下で、室温で実施例２４Ｊ（７２０ミリグラム、１.４０ミリモル）、実施例３６Ａ（３１１.７２ミリグラム、１.４０ミリモル）のテトラヒドロフラン（９ミリリットル）に、リン酸カリウム（１モル／リットル,３.ミリリットル）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１０２ミリグラム、０.１４ミリモル）を加え１０分間攪拌し、そして、８０℃に加熱した後６時間攪拌した。室温に冷却し、酢酸エチル（４０ミリリットル×３）を入れ、抽出を行って、有機相を合わせて、飽和食塩水（２０ミリリットル）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィー法で精製することによって、無色油状物である表題化合物（４８０ミリグラム、収率：６４.５２％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３１.０[M+1]$^+$。$^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ ８.５６（ｓ,１Ｈ）,８.４１（ｓ,２Ｈ）,８.０４（ｔ,Ｊ＝６.７８Ｈｚ,１Ｈ）,７.４８（ｄｄ,Ｊ＝４.０２,９.０３Ｈｚ,１Ｈ）,７.１３－７.２３（ｍ,２Ｈ）,７.０４（ｄｄ,Ｊ＝２.７６,８.７８Ｈｚ,１Ｈ）,６.５９－６.７５（ｍ,１Ｈ）,６.０５（ｑ,Ｊ＝６.５３Ｈｚ,１Ｈ）,５.５９－５.６９（ｍ,１Ｈ）,４.０３（ｂｒ.ｓ.,１Ｈ）,３.６６－３.８０（ｍ,１Ｈ）,２.４３－２.５６（ｍ,１Ｈ）,２.１３（ｂｒ.ｓ.,１Ｈ）,２.０２（ｂｒ.ｓ.,１Ｈ）,１.８１（ｄ,Ｊ＝６.５３Ｈｚ,３Ｈ）,１.６２－１.７８（ｍ,３Ｈ）

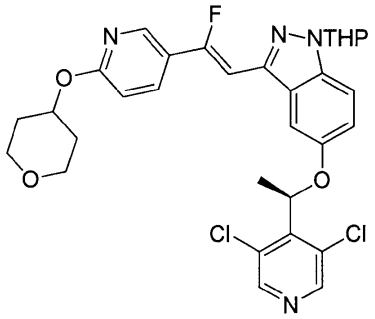
。

【０４０１】

実施例３６Ｃ

【０４０２】

【化１２７】



【０４０３】

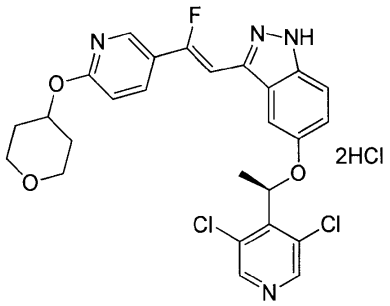
室温下で、マイクロ波管にテトラヒドロピラン－４－オール（３５ミリグラム、０．３４ミリモル）のテトラヒドロフラン（２ミリリットル）溶液を入れ、水素化ナトリウム（１０ミリグラム、０．２５ミリモル）をゆっくりバッチで添加して、１０分間攪拌した後、実施例３６Ｂ（４５ミリグラム、０．０８５ミリモル）を添加して１０分間攪拌した。マイクロ波機器では、７０℃で１０分間反応した後、原料がまだ残っていることが監視して、９０℃で３０分間反応を続けた。室温に冷却して、氷水（５ミリリットル）で注意深く急冷し、有機相を分離した後、食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィー法で精製することによって、無色油状物である表題化合物（３５ミリグラム、収率：６７％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１３．２[M+1]$^{+}$。

【０４０４】

実施例３６Ｄ

【０４０５】

【化１２８】



【０４０６】

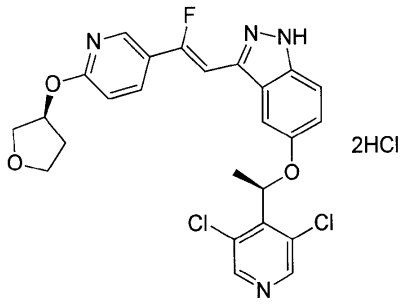
本実施例は、実施例２４に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９．４[M+1]$^{+}$ $^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ８．７０（ｓ,１Ｈ）,８．６０－８．５６（ｍ,３Ｈ）,７．６０（ｄ,Ｊ＝９．２９Ｈｚ,１Ｈ）,７．５４（ｄ,Ｊ＝６．７８Ｈｚ,１Ｈ）,７．３９（ｄ,Ｊ＝９．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．３３（ｂｒ．ｓ．,１Ｈ）,６．９８－７．１７（ｍ,１Ｈ）,６．２１（ｑ,Ｊ＝６．１９Ｈｚ,１Ｈ）,５．３４（ｂｒ．ｓ．,１Ｈ）,４．０２（ｄ,Ｊ＝１１．５４Ｈｚ,２Ｈ）,３．６４－３．７５（ｍ,２Ｈ）,２．２０（ｄ,Ｊ＝１１．５４Ｈｚ,２Ｈ）,１．８１－１．９６（ｍ,５Ｈ）。

【０４０７】

実施例３７

【０４０８】

【化１２９】



【０４０９】

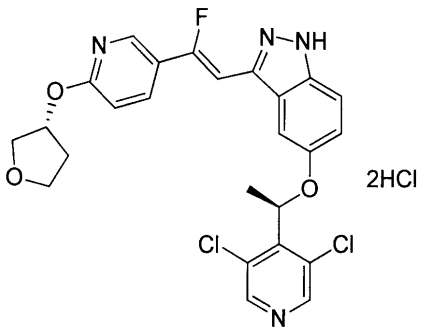
本実施例は、実施例３６に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１６.１[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｐｐｍ ８.８９（ｓ,１Ｈ）,８.５８（ｓ,２Ｈ）,８.１６（ｄ,Ｊ＝８.２８Ｈｚ,１Ｈ）,７.４９－７.６５（ｍ,３Ｈ）,７.３２（ｓ,３Ｈ）,７.１４（ｄ,Ｊ＝９.０３Ｈｚ,１Ｈ）,７.０６（ｓ,２Ｈ）,６.６２－６.７７（ｍ,２Ｈ）,６.１３（ｄ,Ｊ＝６.７８Ｈｚ,１Ｈ）,４.３８（ｂｒ.ｓ.,２Ｈ）,３.６１－３.７１（ｍ,２Ｈ）,２.６２－２.７０（ｍ,２Ｈ）,１.７５（ｄ,Ｊ＝６.５３Ｈｚ,３Ｈ）,１.２６（ｄ,Ｊ＝６.５３Ｈｚ,３Ｈ）。

【０４１０】

実施例３８

【０４１１】

【化１３０】



【０４１２】

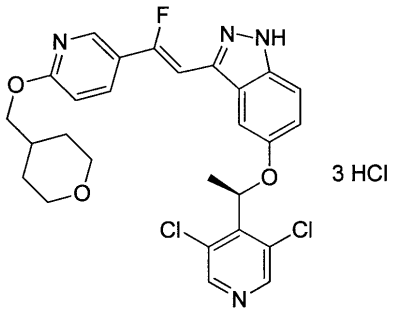
本実施例は、実施例３７に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１６.１[M+1]$^{+}$ $^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＤＭＳＯ－ｄ６）ｐｐｍ ８.８９（ｓ,１Ｈ）,８.５８（ｓ,２Ｈ）,８.１６（ｄ,Ｊ＝８.２８Ｈｚ,１Ｈ）,７.４９－７.６５（ｍ,３Ｈ）,７.３２（ｓ,３Ｈ）,７.１４（ｄ,Ｊ＝９.０３Ｈｚ,１Ｈ）,７.０６（ｓ,２Ｈ）,６.６２－６.７７（ｍ,２Ｈ）,６.１３（ｄ,Ｊ＝６.７８Ｈｚ,１Ｈ）,４.３８（ｂｒ.ｓ.,２Ｈ）,３.６１－３.７１（ｍ,２Ｈ）,２.６２－２.７０（ｍ,２Ｈ）,１.７５（ｄ,Ｊ＝６.５３Ｈｚ,３Ｈ）,１.２６（ｄ,Ｊ＝６.５３Ｈｚ,３Ｈ）。

【０４１３】

実施例４１

【０４１４】

【化１３１】

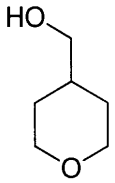



【０４１５】

実施例４１Ａ

【０４１６】

【化１３２】




【０４１７】

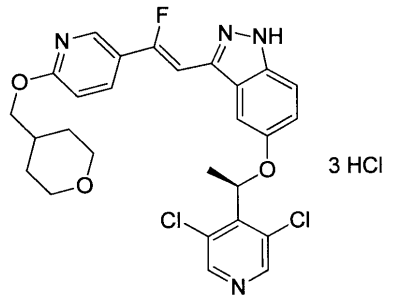
０℃の窒素ガスの保護下で、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸メチル（３グラム、２１ミリモル）のテトラヒドロフラン（３０ミリリットル）溶液に、テトラヒドロアルミニウムリチウム（１.１８グラム、３１ミリモル）をゆっくりバッチで添加した。反応液を０℃で１時間攪拌した。注意深く$H_2O$（１.２ミリリットル）,ＮａＯＨ（１.２ミリリットル,１５％）、$H_2O$（３.６ミリリットル）で逐次に急冷し、２０分間攪拌した。ろ過して、ろ液をそのまま濃縮することによって、無色液体である表題化合物（２.１グラム、８７％の収率）を得た。$^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ ４.００（ｄｄ,Ｊ＝４.０２,１１.０４Ｈｚ,１Ｈ）,３.５１（ｔ,Ｊ＝５.７７Ｈｚ,１Ｈ）,３.４１（ｄｔ,Ｊ＝１.７６,１１.６７Ｈｚ,１Ｈ）,１.７０－１.８１（ｍ,１Ｈ）,１.６６（ｄ,Ｊ＝１３.０５Ｈｚ,２Ｈ）,１.２７－１.４０（ｍ,３Ｈ）。

【０４１８】

実施例４１Ｂ

【０４１９】

【化１３３】




【０４２０】

本実施例は、実施例３６に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２

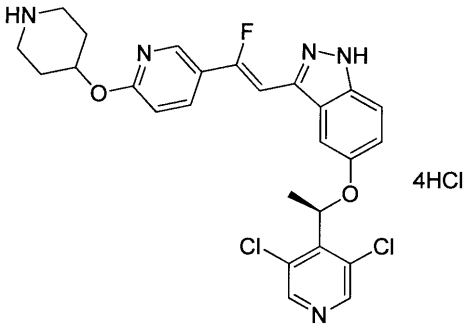
９．４[M+１]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ８．４３－８．６８（ｍ,１Ｈ）,７．５４（ｄ,Ｊ＝９．２９Ｈｚ,１Ｈ）,７．４０（ｄ,Ｊ＝９．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．３１（ｄｄ,Ｊ＝１．８８,９．１６Ｈｚ,１Ｈ）,７．２６（ｓ,１Ｈ）,６．９０－７．０６（ｍ,１Ｈ）,６．１６（ｑ,Ｊ＝６．５３Ｈｚ,１Ｈ）,４．３６（ｄ,Ｊ＝６．５３Ｈｚ,２Ｈ）,４．０１（ｄｄ,Ｊ＝３．５１,１１．２９Ｈｚ,２Ｈ）,３．５０（ｔ,Ｊ＝１０．９２Ｈｚ,２Ｈ）,２．２０（ｂｒ．ｓ．,１Ｈ）,１．７４－１．８７（ｍ,６Ｈ）,１．４８－１．５８（ｍ,２Ｈ）,０．９９（ｄ,Ｊ＝５．０２Ｈｚ,２Ｈ）。

【０４２１】

実施例４３

【０４２２】

【化１３４】

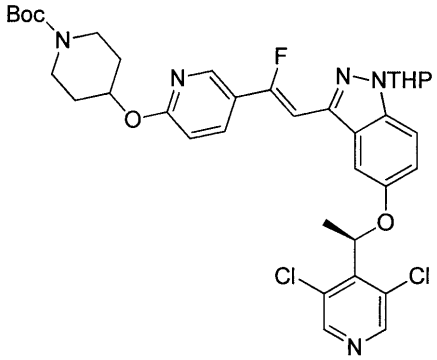



【０４２３】

実施例４３Ａ

【０４２４】

【化１３５】




【０４２５】

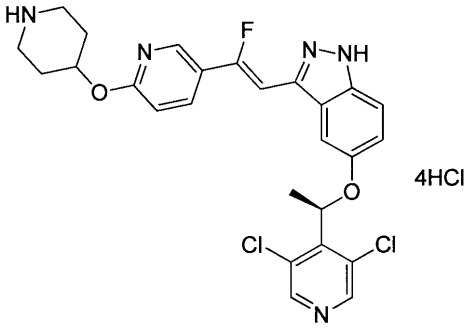
室温下で、マイクロ波管にtert-ブチルオキシカルボニル４－ヒドロキシピペリジン（１３．１２ミリグラム０．１１マイクロモル）のテトラヒドロフラン（３ミリリットル）溶液を入れ、水素化ナトリウム（１４ミリグラム、０．３４ミリモル）をゆっくりバッチで添加して、１０分間攪拌した後、実施例３６Ｂ（４０ミリグラム、０．０７５ミリモル）を添加して１０分間攪拌した。マイクロ波機器では、８０℃で１５分間反応した後、室温に冷却して氷水（５ミリリットル）で注意深く急冷し、酢酸エチル（４０ミリリットル×３）を入れ、抽出を行って、有機相を分離して合わせてから食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィー法で精製することによって、無色油状物である表題化合物（３１ミリグラム、収率：６６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１２．３[M+１]$^{+}$。

【０４２６】

実施例４３Ｂ

【０４２７】

【化１３６】




【０４２８】

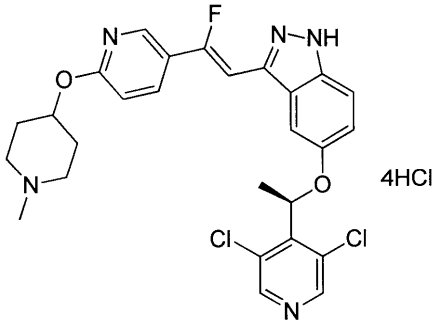
室温窒素ガスの保護下で、実施例４３Ａ（４０ミリグラム、５６マイクロモル）のメタノール（１ミリリットル）溶液に、新たに配置された塩化アセチル（１ミリリットル）、メタノール（３ミリリットル）溶液を添加した。反応液を４０℃で３時間攪拌した。真空で溶液を除去したものが表題化合物（、３５ミリグラム、収率：９８％）である。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８．２[M+１]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ８．４３－８．６８（ｍ,１Ｈ）,７．５４（ｄ,Ｊ＝９．２９Ｈｚ,１Ｈ）,７．４０（ｄ,Ｊ＝９．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．３１（ｄｄ,Ｊ＝１．８８,９．１６Ｈｚ,１Ｈ）,７．２６（ｓ,１Ｈ）,６．９０－７．０６（ｍ,１Ｈ）,６．１６（ｑ,Ｊ＝６．５３Ｈｚ,１Ｈ）,４．３６（ｄ,Ｊ＝６．５３Ｈｚ,２Ｈ）,４．０１（ｄｄ,Ｊ＝３．５１,１１．２９Ｈｚ,２Ｈ）,３．５０（ｔ,Ｊ＝１０．９２Ｈｚ,２Ｈ）,２．２０（ｂｒ．ｓ．,１Ｈ）,１．７４－１．８７（ｍ,６Ｈ）,１．４８－１．５８（ｍ,２Ｈ）,０．９９（ｄ,Ｊ＝５．０２Ｈｚ,２Ｈ）。

【０４２９】

実施例４４

【０４３０】

【化１３７】




【０４３１】

本実施例は、実施例３６に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９．４[M+１]$^{+}$ $^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ８．４６－８．５８（ｍ,３Ｈ）,８．０４－８．１３（ｍ,１Ｈ）,７．４６（ｄ,Ｊ＝９．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．１４－７．２４（ｍ,２Ｈ）,７．０３（ｄ,Ｊ＝８．７８Ｈｚ,１Ｈ）,６．６２－６．７８（ｍ,１Ｈ）,６．１１（ｑ,Ｊ＝６．５３Ｈｚ,１Ｈ）,５．５３（ｂｒ．ｓ．,１Ｈ）,３．６７（ｄ,Ｊ＝１２．８０Ｈｚ,１Ｈ）,３．３８（ｓ,３Ｈ）,３．２１－３．３０（ｍ,１Ｈ）,２．９５－３．００（ｍ,３Ｈ）,２．５０－２．６０（ｍ,１Ｈ）,２．４０（ｄ,Ｊ＝１５．５６Ｈｚ,

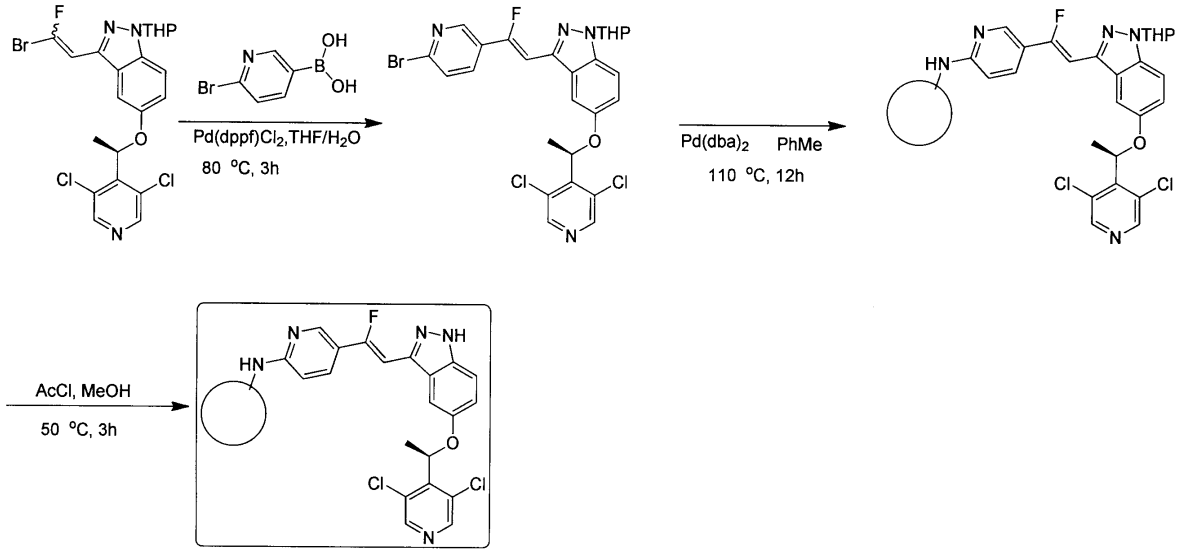
１Ｈ），２．１２－２．２４（ｍ，１Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝６．７８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４３２】

フローＨ

【０４３３】

【化１３８】

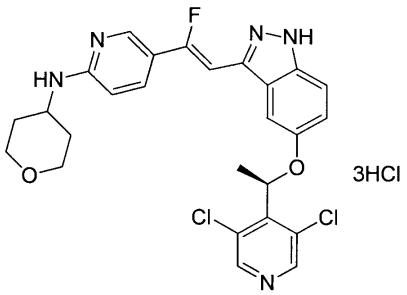



【０４３４】

実施例４５

【０４３５】

【化１３９】

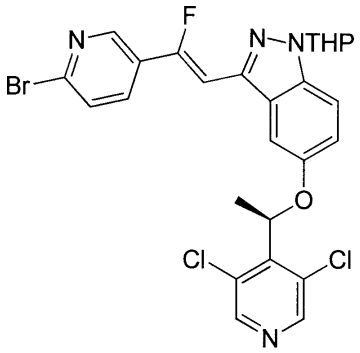



【０４３６】

実施例４５Ａ

【０４３７】

【化１４０】



【０４３８】

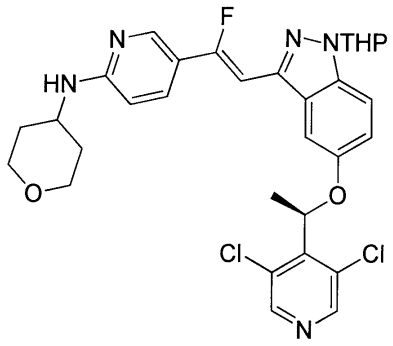
（５－ブロモ－２－ピリジン）ボロン酸エステル（７０ミリグラム、０.３５ミリモル）、２４Ｊ（１９８.５６ミリグラム、３８５.４０マイクロモル）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２８.２０ミリグラム、３８.５４マイクロモル）およびリン酸カリウム（２４５.４３ミリグラム、１.１６ミリモル）は、テトラヒドロフラン（４ミリリットル）、水（２ミリリットル）に溶解してから、混合物を窒素ガスの保護下で９０℃で１２時間反応させた。反応混合物を減圧濃縮して、薄層クロマトグラフィー法（石油エーテル：酢酸エチル＝２／１）により分離することによって表題化合物（７０.００ミリグラム、１１８.１９マイクロモル、３０.６７％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９３.１[M+1]$^+$。

【０４３９】

実施例４５Ｂ

【０４４０】

【化１４１】



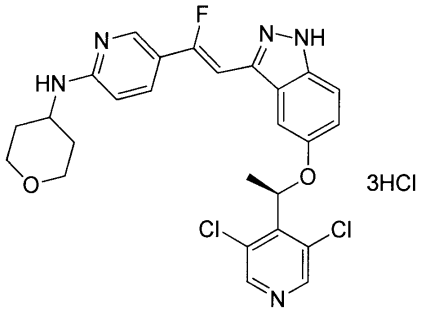
【０４４１】

実施例４５Ａ（３０.００ミリグラム、５０.６５マイクロモル）、４－アミノ－テトラヒドロピラン（６.１５ミリグラム、６０.７８マイクロモル）、ナトリウムtert-ブトキシド（１４.６０ミリグラム、１５１.９５マイクロモル）および（±）－２,２'－ビス－（ジフェニルホスフィノ）－１,１'－ジナフタレン（６.３１ミリグラム、１０.１３マイクロモル）を、トルエン（２ミリリットル）に添加して、混合物を窒素ガスの保護下で１１０℃で１２時間反応させ、反応混合物を減圧濃縮した後、そのままＨＰＬＣにより製造分離することによって、表題化合物（１１.００ミリグラム、３５.４６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１２.１[M+1]$^+$。

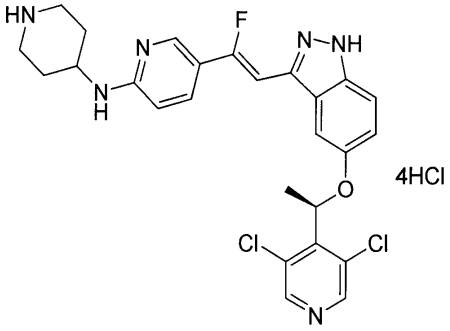
【０４４２】

実施例４５Ｃ

【０４４３】
【化１４２】




【０４４４】
塩化アセチル（０．５ミリリットル）およびメタノール（２ミリリットル）を、０℃下３０分間攪拌した後、実施例４４Ｂ（１１．００ミリグラム、１７．９６マイクロモル）のメタノール溶液に滴下し、反応混合物を４０℃で２時間攪拌した。反応混合物を、そのまま減圧濃縮することによって表題化合物（６．００ミリグラム、１１．３６マイクロモル、６３．２２％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８．０[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ８．５９（ｂｒ．ｓ．,２Ｈ）,８．３０（ｂｒ．ｓ．,１Ｈ）,８．１３（ｂｒ．ｓ．,１Ｈ）,７．５７（ｄ,Ｊ＝９．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．３４（ｄ,Ｊ＝９．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．１９－７．２８（ｍ,２Ｈ）,６．８６－７．０１（ｍ,１Ｈ）,６．１７（ｄ,Ｊ＝６．５３Ｈｚ,１Ｈ）,４．０７（ｂｒ．ｓ．,１Ｈ）,４．０５（ｂｒ．ｓ．,２Ｈ）,３．６４（ｔ,Ｊ＝１１．２９Ｈｚ,２Ｈ）,２．０９（ｄ,Ｊ＝１２．０５Ｈｚ,２Ｈ）,１．８２－１．８９（ｍ,３Ｈ）,１．７４（ｄ,Ｊ＝９．５４Ｈｚ,２Ｈ）。
【０４４５】
実施例４７
【０４４６】
【化１４３】

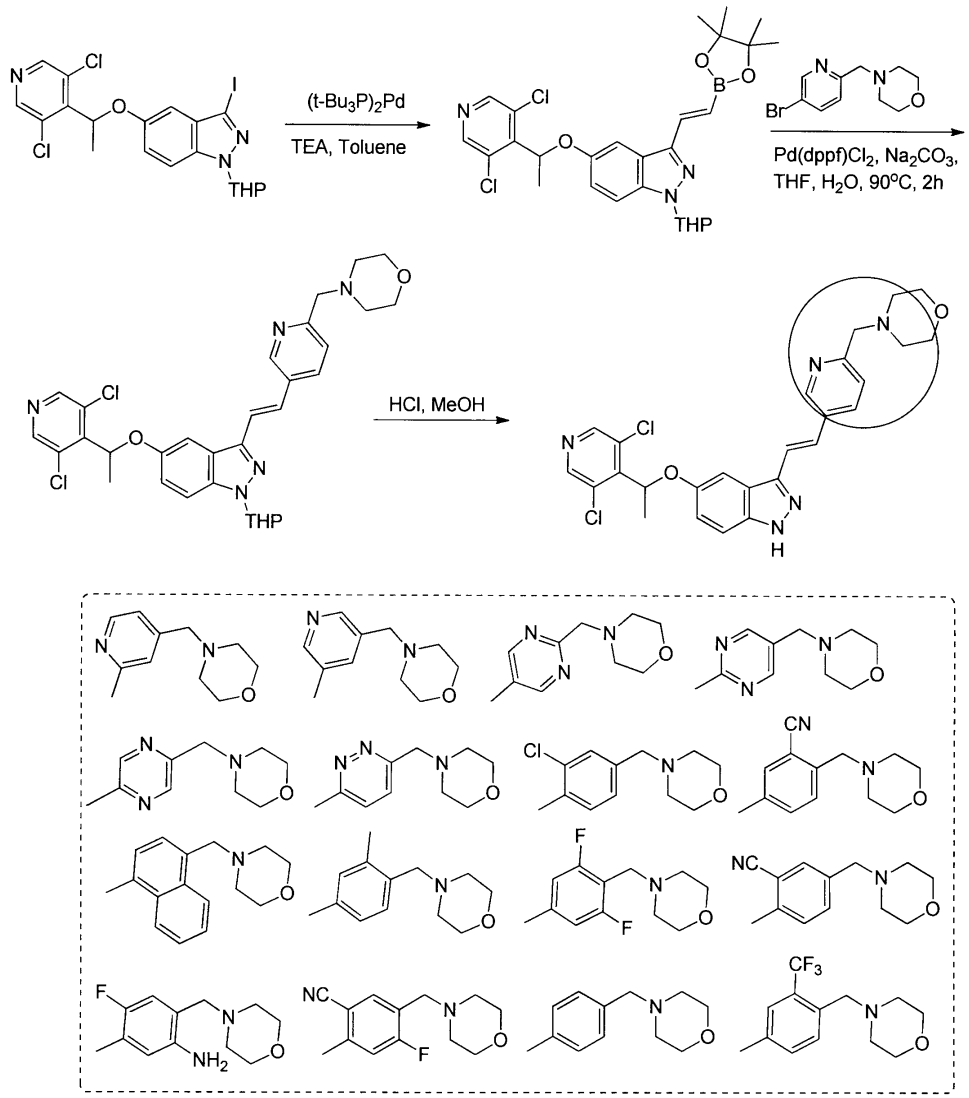



【０４４７】
本実施例は、実施例４５に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２７．１[M+1]$^{+}$ $^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ８．５１（ｓ,１Ｈ）,８．２８（ｄ,Ｊ＝９．２９Ｈｚ,１Ｈ）,８．１１（ｓ,１Ｈ）,７．５１（ｄ,Ｊ＝９．２９Ｈｚ,１Ｈ）,７．２７（ｄ,Ｊ＝９．５４Ｈｚ,１Ｈ）,７．２１（ｄｄ,Ｊ＝２．０１,９．２９Ｈｚ,１Ｈ）,７．１４（ｓ,１Ｈ）,６．７１－６．８７（ｍ,１Ｈ）,６．０４－６．１６（ｍ,１Ｈ）,４．０６－４．２０（ｍ,１Ｈ）,３．５９（ｄ,Ｊ＝１３．３０Ｈｚ,２Ｈ）,３．２１－３．２９（ｍ,２Ｈ）,２．３８（ｄ,Ｊ＝１２．３０Ｈｚ,２Ｈ）。
【０４４８】

フローＩ

【０４４９】

【化１４４】




【０４５０】

実施例４８

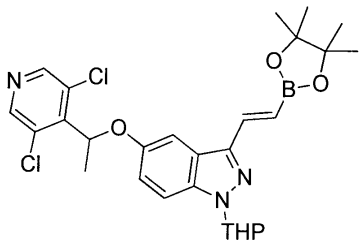
【０４５１】

【化１４５】

【０４５２】

実施例４８Ａ

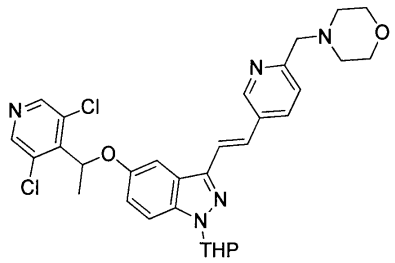
【０４５３】
【化１４６】



【０４５４】
窒素ガスの保護下で、１Ｇ（１.５グラム、２.８９ミリモル）のトルエン（１０ミリリットル）溶液に、ビニルピナコールボロン酸エステル（８９０ミリグラム、５.７９ミリモル）、Ｐｄ（ｔ－Ｂｕ$_3$Ｐ）$_2$（１３０ミリグラム、０.３ミリモル）およびトリエチルアミン（９００ミリグラム、８.９ミリモル）を添加して、該混合物を、マイクロ波の条件下９０℃で２時間攪拌した。反応液を、重炭酸ナトリウム溶液（５０ミリリットル）に入れ、水層を酢酸エチル（５０ミリリットル×３）で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（１.２グラム、７６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４４.１[M+１]$^+$。
【０４５５】

実施例４８Ｂ

【０４５６】
【化１４７】

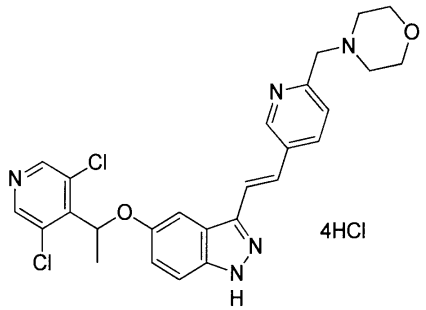


【０４５７】
窒素ガスの保護下で、実施例４８Ａ（８０ミリグラム、０.１５ミリモル）のテトラヒドロフラン（２.５ミリリットル）と水（０.５ミリリットル）に、４－（（５－ブロモピリジン－２－イル）メチル）モルホリン（６０ミリグラム、０.２３ミリモル）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２０ミリグラム、０.０２７ミリモル）および炭酸ナトリウム（８０ミリグラム、０.７５ミリモル）を添加して、該混合物をマイクロ波条件下の９０℃で１.５時間攪拌した。室温に冷却した後、氷水（５ミリリットル）に入れ、水層を酢酸エチル（１０ミリリットル×３）で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物を分取薄層クロマトグラフィープレートで精製することによって、表題化合物（５０ミリグラム、５７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９４.１[M+１]$^+$。
【０４５８】

実施例４８Ｃ

【０４５９】

【化１４８】




【０４６０】

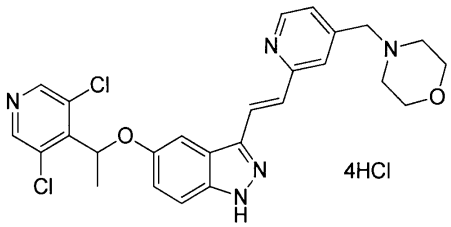
実施例４８Ｂ（５０ミリグラム、０.０８ミリモル）のメタノール（８ミリリットル）溶液に、塩酸水溶液（０.６ミリリットル）を滴下し、該混合物を２８℃の条件で１６時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液（１５ミリリットル）でアルカリ化し、水層を酢酸エチル（２０ミリリットル×３）で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物を分取薄層クロマトグラフィープレートで精製することによって（ジクロロメタン／メタノール＝３０：１）、表題化合物（２０ミリグラム、４０％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９４.１[M+１]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｐｐｍ８.９４（ｓ,１Ｈ）,８.６０（ｓ,２Ｈ）,８.２７（ｄｄ,Ｊ＝８.０ &２.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.６５－７.６９（ｍ,２Ｈ）,７.４９（ｄ,Ｊ＝８.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.４０（ｓ,１Ｈ）,７.２９（ｄ,Ｊ＝１７.２Ｈｚ,１Ｈ）,７.１１（ｄｄ,Ｊ＝９.２ &２.０Ｈｚ,１Ｈ）,６.１８（ｑ,Ｊ＝６.８Ｈｚ,１Ｈ）,４.５３（ｓ,２Ｈ）,３.８９（ｓ,４Ｈ）,３.３１（ｓ,４Ｈ）,１.７９（ｄ,Ｊ＝７.２Ｈｚ,３Ｈ）。

【０４６１】

実施例４９

【０４６２】

【化１４９】

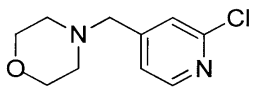



【０４６３】

実施例４９Ａ

【０４６４】

【化１５０】




【０４６５】

２－クロロニコチンアルデヒド（２グラム、０.０１４モル）のテトラヒドロフラン溶

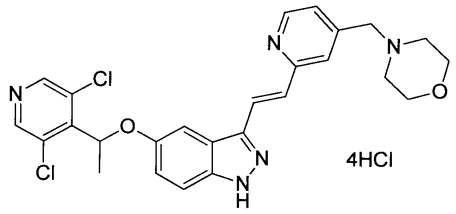
液（４０ミリリットル）に、モルホリン（１．４８グラム、０．０１７モル）および氷酢酸（０．２ｍＬ）を添加して、２０℃下２時間攪拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（６グラム、０．０２８モル）を入れ、１時間攪拌し、水（４０ミリリットル）を入れ、酢酸エチル（３０ミリリットル×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄してから、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、溶媒を減圧で蒸発乾固することによって、表題化合物（無色油状物、２グラム、６７％の収率）を得た。$^1$ＨＮＭＲ（ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ,Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）ｐｐｍ ８.３０（ｄ,Ｊ＝５.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.３４（ｓ,１Ｈ）,７.２１（ｄ,Ｊ＝４.３Ｈｚ,１Ｈ）,３.７９－３.６５（ｍ,４Ｈ）,３.４８（ｓ,２Ｈ）,２.５２－２.３６（ｍ,４Ｈ）。

【０４６６】

実施例４９Ｂ

【０４６７】

【化１５１】




【０４６８】

この実施例は、実施例４８に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１０.０[M+1]$^+$。

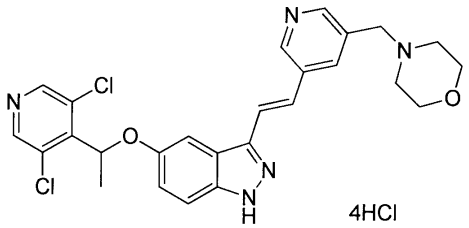
$^1$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$,Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ ８.７４（ｄ,Ｊ＝４.８Ｈｚ,１Ｈ）,８.６２（ｓ,２Ｈ）,７.９０（ｄ,Ｊ＝１６.６Ｈｚ,１Ｈ）,７.７３（ｓ,１Ｈ）,７.５１（ｄ,Ｊ＝９.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.４３（ｄ,Ｊ＝４.５Ｈｚ,１Ｈ）,７.３７－７.２７（ｍ,２Ｈ）,７.１２（ｄｄ,Ｊ＝２.１,８.９Ｈｚ,１Ｈ）,６.１７（ｑ,Ｊ＝６.４Ｈｚ,１Ｈ）,４.４０（ｂｒ.ｓ.,２Ｈ）,３.２２（ｂｒ.ｓ.,８Ｈ）,１.７９（ｄ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,３Ｈ）。

【０４６９】

実施例５０

【０４７０】

【化１５２】

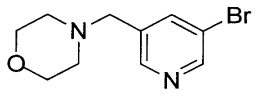



【０４７１】

実施例５０Ａ

【０４７２】

【化１５３】



【０４７３】

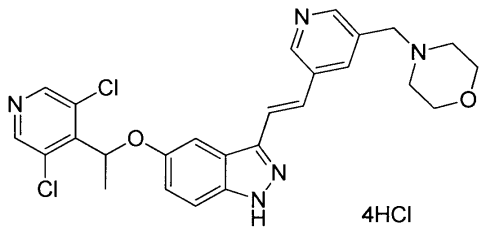
５－ブロモニコチンアルデヒド（２グラム、０.０１モル）のテトラヒドロフラン溶液（４０ミリリットル）に、モルホリン（１.１グラム、０.０１３モル）および氷酢酸（０.２ｍＬ）を添加して、２０℃で２時間攪拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（４.３グラム、０.０２モル）を入れ、１時間攪拌し、水（４０ミリリットル）を加え、酢酸エチル（３０ミリリットル×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄してから、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、溶媒を減圧で蒸発乾固することによって、表題化合物（無色油状物、２グラム、７１％の収率）を得た。

【０４７４】

実施例５０Ｂ

【０４７５】

【化１５４】



【０４７６】

この実施例は、実施例４８に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１０.０[M+1]$^+$。

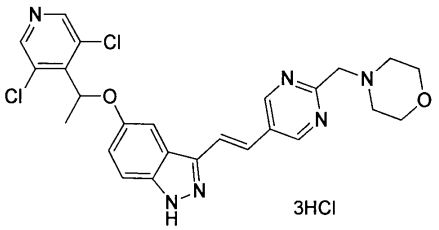
$^1$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ８.９１（ｓ,１Ｈ）,８.６０（ｓ,２Ｈ）,８.２８（ｓ,１Ｈ）,７.６２（ｄ,Ｊ＝１６.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.４９（ｄ,Ｊ＝９.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.４０（ｓ,１Ｈ）,７.３０（ｄ,Ｊ＝１６.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.１１（ｄｄ,Ｊ＝２.１,９.２Ｈｚ,１Ｈ）,６.２２－６.１３（ｍ,１Ｈ）,４.４４（ｂｒ.ｓ.,２Ｈ）,４.０２－３.６２（ｍ,４Ｈ）,３.２７－３.１３（ｍ,４Ｈ）,１.７９（ｄ,Ｊ＝６.８Ｈｚ,３Ｈ）。

【０４７７】

実施例５１

【０４７８】

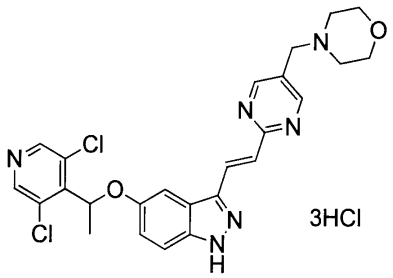
【化１５５】



【０４７９】
この実施例は、実施例４８に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１１.１[M+１]$^{+}$。
$^{1}$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）ｐｐｍ １３.３５（ｓ,１Ｈ）,９.２４（ｓ,２Ｈ）,８.６０（ｓ,２Ｈ）,７.８３（ｄ,Ｊ＝１６.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.５１－７.４６（ｍ,２Ｈ）,７.２９（ｄ,Ｊ＝１６.８,１Ｈ）,７.１１－７.０９（ｍ,１Ｈ）,６.２０－６.１６（ｍ,１Ｈ）,４.７２（ｓ,２Ｈ）,３.９３（ｄ,Ｊ＝１９.８,４Ｈ）,３.５２（ｓ,４Ｈ）,１.７９（ｓ,３Ｈ）。
【０４８０】

実施例５２

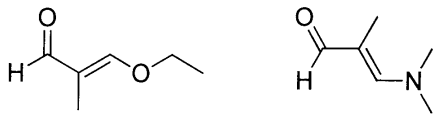
【０４８１】
【化１５６】




【０４８２】

実施例５２Ａ

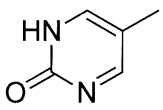
【０４８３】
【化１５７】




【０４８４】
０℃下で、ＤＭＦ（６２ミリリットル）を温度が３０℃に超えないように激しく撹拌されているオキシ塩化リン（６４ミリリットル）にゆっくり滴下した。４０℃に昇温し、１,１－ジエトキシプロパン（５３ミリリットル、３０７.９ミリモル）をゆっくり加え、反応液の温度を６０℃～７０℃に保持しそして、濃褐色の反応液を７０℃に昇温した後２時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を氷水に入れて一晩放置し、無水炭酸カリウムをｐＨが９になるように調節し、水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を乾燥して真空濃縮することによって液体の表題化合物（１５グラム、粗化合物混合物）を得た。
【０４８５】

実施例５２Ｂ

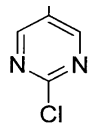
【０４８６】
【化１５８】



【０４８７】
室温下で、無水エタノール（２００ミリリットル）に、ナトリウム単純物質（１２．２グラム、５３０．３ミリモル）を添加して、そして、ナトリウム単純物質がなくなるまで撹拌した。そして、（Ｅ）－３－エトキシ－２－メチルアクリルアルデヒド、（Ｅ）－３－（ジメチルアミン）－２－メチルアクリルアルデヒド（１５グラム、１３４ミリモル）のエタノール溶液（１００ミリリットル）および尿素（９．６グラム、１５９ミリモル）を加え、混合物を二日間還流撹拌した。ｐＨを９になるように調節し、引き続き一晩還流した。真空濃縮して、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（９グラム）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｐｐｍ ７．９２－８．１４（ｍ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ）。

【０４８８】
実施例５２Ｃ

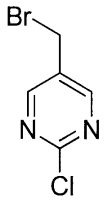
【０４８９】
【化１５９】



【０４９０】
実施例５２Ｂ（８．８グラム、７９．９ミリモル）のオキシ塩化リン（５０ミリリットル）溶液を、９０℃で一晩攪拌した。反応液を氷水に入れ、重炭酸ナトリウム溶液を添加して、水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を濃縮して表題化合物（２．８グラム）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｐｐｍ２．２７（ｓ，３Ｈ）８．６４（ｓ，２Ｈ）。

【０４９１】
実施例５２Ｄ

【０４９２】
【化１６０】

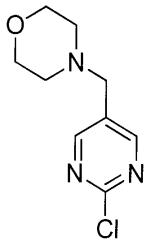


【０４９３】
実施例５２Ｃ（０．２グラム、１．５６ミリモル）の四塩化炭素（１０ミリリットル）溶液に、ＮＢＳ（０．２８グラム、１．５６ミリモル）およびＡＩＢＮ（０．０５グラム、０．３１ミリモル）を添加して、該混合物を８０℃で１２時間攪拌した。水を加え、水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を分取薄層クロマトグラフィープレート（酢酸エチル）で精製することによって表題化合物（４０ミリグラム）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０６[M+１]$^{+}$。

【０４９４】
実施例５２Ｅ

【０４９５】

【化１６１】



【０４９６】

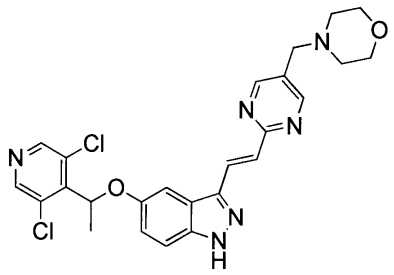
５－（ブロモメチル）－２－クロロピリミジン（０．５グラム、２．４ミリモル）のＤＭＦ（５ミリリットル）溶液に、モルホリン（０．２５グラム、２．９ミリモル）および炭酸カリウム（０．６５グラム、４．８ミリモル）を添加して、該混合物を室温下で１２時間攪拌した。水を加え、水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を分取薄層クロマトグラフィープレートで精製することによって表題化合物（３３０ミリグラム）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１４[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｐｐｍ ２．３４－２．４２（ｍ,４Ｈ）,３．５０－３．５４（ｍ,２Ｈ）,３．５６（ｄ,Ｊ＝４．５２Ｈｚ,４Ｈ）,８．７１（ｓ,２Ｈ）。

【０４９７】

実施例５２Ｆ

【０４９８】

【化１６２】



【０４９９】

この実施例は、実施例２４Ｋに示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１１．１[M+１]$^{+}$。

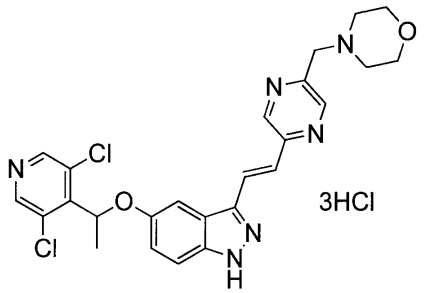
$^{1}$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$,Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）ｐｐｍ １．８５（ｄ,Ｊ＝６．６２Ｈｚ,３Ｈ）３．４６－３．５６（ｍ,１Ｈ）３．８１（ｔ,Ｊ＝１２．４６Ｈｚ,１Ｈ）４．１０（ｄ,Ｊ＝１２．１３Ｈｚ,２Ｈ）４．５０（ｓ,２Ｈ）６．２０（ｄ,Ｊ＝６．６２Ｈｚ,１Ｈ）７．２１（ｄｄ,Ｊ＝９．０４,１．９８Ｈｚ,１Ｈ）７．２７（ｓ,１Ｈ）７．３５（ｄ,Ｊ＝１６．３２Ｈｚ,１Ｈ）７．５０（ｄ,Ｊ＝９．０４Ｈｚ,１Ｈ）８．２８（ｄ,Ｊ＝１６．３２Ｈｚ,１Ｈ）８．５０（ｓ,２Ｈ）９．００（ｓ,２Ｈ）。

【０５００】

実施例５３

【０５０１】

【化１６３】




【０５０２】

この実施例は、実施例５２に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１１.２[M+１]$^{+}$。

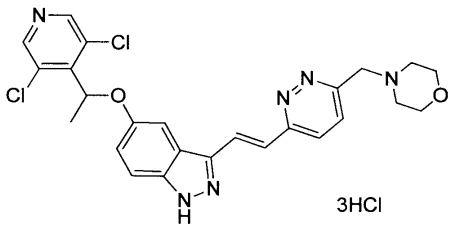
$^{1}$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$,Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）ｐｐｍ １.８３（ｄ,Ｊ＝６.３９Ｈｚ,３Ｈ）３.３３－３.４６（ｍ,２Ｈ）３.６０（ｄ,Ｊ＝９.２６Ｈｚ,２Ｈ）３.９０（ｂｒ.ｓ.,２Ｈ）４.０９（ｄ,Ｊ＝１１.９１Ｈｚ,２Ｈ）４.６５（ｂｒ.ｓ.,２Ｈ）６.１７（ｄ,Ｊ＝６.３９Ｈｚ,１Ｈ）７.１７－７.２６（ｍ,２Ｈ）７.３６（ｄ,Ｊ＝１６.１０Ｈｚ,１Ｈ）７.５０（ｄ,Ｊ＝９.０４Ｈｚ,１Ｈ）８.０３（ｄ,Ｊ＝１６.３２Ｈｚ,１Ｈ）８.５２（ｂｒ.ｓ.,２Ｈ）８.７５－８.８７（ｍ,２Ｈ）。

【０５０３】

実施例５４

【０５０４】

【化１６４】




【０５０５】

この実施例は、実施例５２に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１１.１[M+１]$^{+}$。

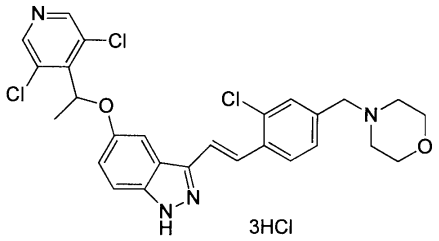
$^{1}$ＨＮＭＲ（ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$,Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）ｐｐｍ ８.４９（ｓ,２Ｈ）,８.２３（ｄ,Ｊ＝８.４Ｈｚ,１Ｈ）,８.０７（ｄ,Ｊ＝１６.４Ｈｚ,１Ｈ）,７.９２（ｄ,Ｊ＝８.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.５１－７.４９（ｍ,２Ｈ）,７.３６（ｓ,１Ｈ）,７.２２（ｄ,Ｊ＝２.０Ｈｚ,１Ｈ）,６.２５－６.２０（ｑ,１Ｈ）,４.７９（ｓ,２Ｈ）,４.０２（ｓ,４Ｈ）,３.５４（ｓ,４Ｈ）,１.８６（ｄ,Ｊ＝６.４Ｈｚ,３Ｈ）。

【０５０６】

実施例５５

【０５０７】

【化１６５】




【０５０８】

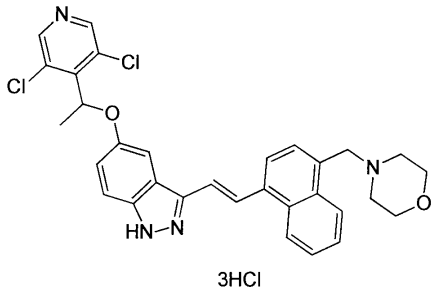
この実施例は、実施例５１に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４３.１[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$,Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）ｐｐｍ １.７７（ｄ,Ｊ＝６.６２Ｈｚ,３Ｈ）２.３３（ｄ,Ｊ＝１.７６Ｈｚ,４Ｈ）３.４９（ｓ,２Ｈ）３.６０（ｄ,Ｊ＝４.１９Ｈｚ,４Ｈ）５.９７－６.２６（ｍ,１Ｈ）６.９９－７.１９（ｍ,１Ｈ）７.２６－７.３８（ｍ,２Ｈ）７.３９－７.６０（ｍ,５Ｈ）７.８９（ｄ,Ｊ＝７.９４Ｈｚ,１Ｈ）８.５７（ｓ,２Ｈ）１３.２１（ｓ,１Ｈ）。

【０５０９】

実施例５６

【０５１０】

【化１６６】




【０５１１】

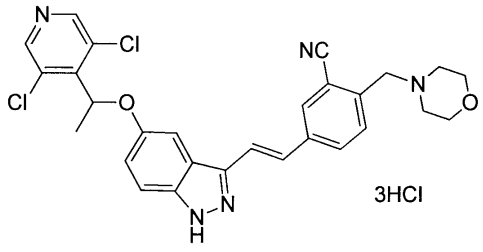
この実施例は、実施例５１に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５９.１[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ８.４５－８.３３（ｍ,４Ｈ）,７.９３（ｄ,Ｊ＝９.２Ｈｚ,１Ｈ）,７.８１（ｄ,Ｊ＝６.４Ｈｚ,４Ｈ）,７.５４（ｄ,Ｊ＝８.８Ｈｚ,２Ｈ）,７.３２－７.２８（ｍ,２Ｈ）,６.２０（ｄ,Ｊ＝６Ｈｚ,１Ｈ）,４.９６（ｓ,２Ｈ）４.０６（ｄ,Ｊ＝１２.４Ｈｚ ２Ｈ）３.８５－３.８０（ｍ,２Ｈ）３.４８（ｓ,４Ｈ）,１.８４（ｄ,Ｊ＝６.４Ｈｚ,３Ｈ）。

【０５１２】

実施例５７

【０５１３】

【化１６７】

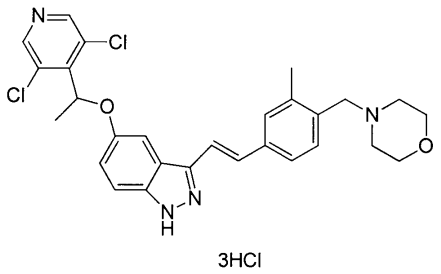


【０５１４】
この実施例は、実施例５１に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７７.１[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（$CD_3OD$,４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ８.４７（ｓ,２Ｈ）,８.１６（ｓ,１Ｈ）,８.０４（ｄ,Ｊ＝６.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.８６（ｄ,Ｊ＝８.４Ｈｚ,１Ｈ）,７.５８（ｄ,Ｊ＝１６.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.４６（ｄ,Ｊ＝９.２Ｈｚ,１Ｈ）,７.３０（ｄ,Ｊ＝１３.６Ｈｚ,２Ｈ）, ７.２３（ｄ,Ｊ＝３１.２Ｈｚ,１Ｈ）,６.２３－６.１８（ｍ,１Ｈ）,４.６２（ｓ,２Ｈ）,４.０８（ｂｒ.ｓ.,２Ｈ）,３.８０（ｂｒ.ｓ.,２Ｈ）,３.４６（ｄ,Ｊ＝４１.６Ｈｚ,４Ｈ）,１.８４（ｄ,Ｊ＝６.８Ｈｚ,３Ｈ）。

【０５１５】

実施例５８

【０５１６】
【化１６８】

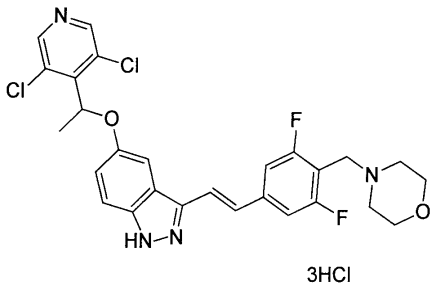



【０５１７】
この実施例は、実施例５１に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２３.２[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－$d_6$,Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）ｐｐｍ １.７８（ｄ,Ｊ＝６.６２Ｈｚ,３Ｈ）２.４３－２.４６（ｍ,３Ｈ）３.８４－３.９７（ｍ,４Ｈ）４.３５（ｂｒ.ｓ.,２Ｈ）６.１７（ｑ,Ｊ＝６.６２Ｈｚ,１Ｈ）７.０９（ｄｄ,Ｊ＝８.９３,１.８７Ｈｚ,１Ｈ）７.１８（ｄ,Ｊ＝１６.７６Ｈｚ,１Ｈ）７.３３（ｓ,１Ｈ）７.４４－７.５３（ｍ,２Ｈ）７.５７（ｓ,２Ｈ）７.６９（ｄ,Ｊ＝８.３８Ｈｚ,１Ｈ）８.６１（ｓ,２Ｈ）。

【０５１８】

実施例５９

【０５１９】
【化１６９】




【０５２０】
この実施例は、実施例５１に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７７.１[M+1]$^{+}$。
$^{1}$ＨＮＭＲ（ＭｅＯＤ－$d_4$,Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）ｐｐｍ ８.

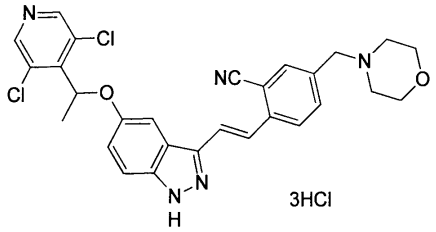
４９（ｓ，２Ｈ），７．４６－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．１９（ｍ，５Ｈ），６．２２－６．１９（ｍ，１Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，４Ｈ），２．５８（ｓ，４Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５２１】

実施例６０

【０５２２】

【化１７０】

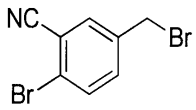



【０５２３】

実施例６０Ａ

【０５２４】

【化１７１】




【０５２５】

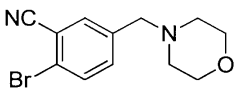
２－ブロモ－５－メチルベンゾニトリル（０．５グラム、２．５３ミリモル）およびＮＢＳ（４０４．５８ミリグラム、２．２７ミリモル）を、テトラクロロメタン（２０ミリリットル）に溶解してから、ＡＩＢＮ（触媒量）を上記の溶液に添加した。反応液を６０℃～８０℃の範囲に１２時間還流させてから、水（２０ミリリットル）に加え、有機層を分離し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、そして、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮することによって、表題化合物（無色液体、０．５ｇ、７２％の収率）を得た。

【０５２６】

実施例６０Ｂ

【０５２７】

【化１７２】




【０５２８】

２－ブロモ－５－（臭化ベンジル）ベンゾニトリルを、メタノール（２０ミリリットル）に溶解してから、上記の溶液にモルホリン（６６１．３ミリグラム、７．５８ミリモル）を１滴ずつ添加し、反応を室温下で１６時間攪拌した。反応液をｐＨが２．０になるように調節してから、水（１０ミリリットル×３）を加え有機相を洗浄し、そして、有機層をｐＨが１１になるように調節した。最後、有機相をジクロロメタン（２０ミリリットル）で三回抽出して、有機相を濃縮することによって表題化合物（淡黄色油状、３５０ミリグ

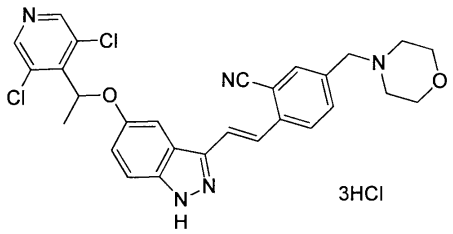
ラム、収率：４９．４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８１．６[M+１]$^{+}$。

【０５２９】

実施例６０Ｃ

【０５３０】

【化１７３】




【０５３１】

この実施例は、実施例５１に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３４．１[M+１]$^{+}$。

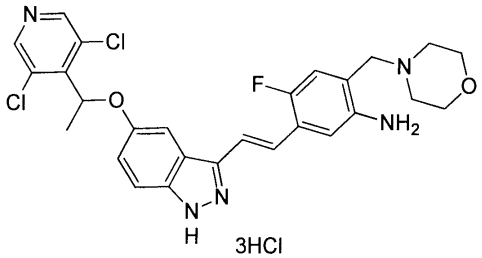
$^{1}$ＨＮＭＲ（ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$，Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ．７７（ｄ，Ｊ＝６．３９Ｈｚ，３Ｈ）２．３９（ｂｒ．ｓ．，４Ｈ）３．６０（ｂｒ．ｓ．，６Ｈ）６．１５（ｄ，Ｊ＝６．６２Ｈｚ，１Ｈ）７．１２（ｄ，Ｊ＝８．８２Ｈｚ，１Ｈ）７．３９－７．５９（ｍ，３Ｈ）７．６３－７．７３（ｍ，２Ｈ）７．７７（ｓ，１Ｈ）８．０６（ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，１Ｈ）８．５７（ｓ，２Ｈ）１３．３３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）。

【０５３２】

実施例６１

【０５３３】

【化１７４】

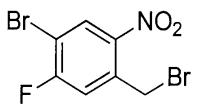



【０５３４】

実施例６１Ａ

【０５３５】

【化１７５】




【０５３６】

１－ブロモ－２－フッ素－４－メチル－５－ニトロベンゼン（２．０グラム、８．５ミリモル）およびＮＢＳ（１．５３グラム、８．６ミリモル）を、ＣＣｌ$_{4}$（１５ミリリットル）に溶解してから、ＡＩＢＮ（１００ミリグラム、０．６１ミリモル）を上記の溶液に添加した。反応液を１６時間還流した。溶液に水（２０ミリリットル）を加えて分離するこ

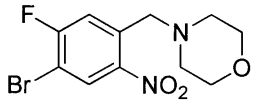
とによって得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮することにより表題化合物（褐色油状、２.７グラム、５０％の収率）を得た。

【０５３７】

実施例６１Ｂ

【０５３８】

【化１７６】



【０５３９】

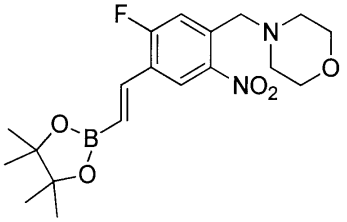
実施例６１Ａ（２.７グラム、４.３ミリモル）をメタノールに溶解させ、０℃下で、モルホリン（７５０ミリグラム、８.６ミリモル）をゆっくり滴下し、反応液を０℃で４時間攪拌した。反応液に水（５０ミリリットル）を入れて希釈し、ジクロロメタン（５０ミリリットル×２）で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して減圧濃縮して得た残留物を、カラムクロマトグラフィーで分離することによって（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１０～１／５）、表題化合物（７４０ミリグラム、５４％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１８.７[M+1]$^+$。

【０５４０】

実施例６１Ｃ

【０５４１】

【化１７７】



【０５４２】

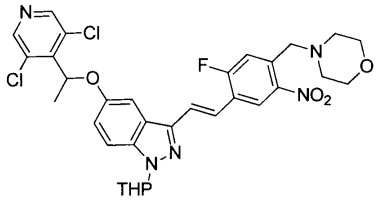
実施例６１Ｂ（２００ミリグラム、０.６３ミリモル）をトルエン（４ミリリットル）に溶解させ、窒素ガスの保護下で、その溶液に４,４,５,５－テトラメチル－２－ビニル－１,３,２－ボロン酸ピナコールエステル（２００ミリグラム、１.９８ミリモル）、Ｐｄ（ｔ－Ｂｕ$_3$Ｐ）$_2$（４８ミリグラム、０.０９ミリモル）、Ｅｔ$_3$Ｎ（２００ミリグラム、１.９８ミリモル）を添加して、反応液をマイクロ波の条件下で８０℃で１時間攪拌した。反応液を重炭酸ナトリウム溶液（１０ミリリットル）に入れ、酢酸エチル（１０ミリリットル×３）で抽出し、飽和食塩水で洗浄して、乾燥させ、減圧濃縮して得た残留物をカラムクロマトグラフィーで分離することによって、表題化合物（１９５ミリグラム、５６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９３[M+1]$^+$。

【０５４３】

実施例６１Ｄ

【０５４４】

【化１７８】



【０５４５】

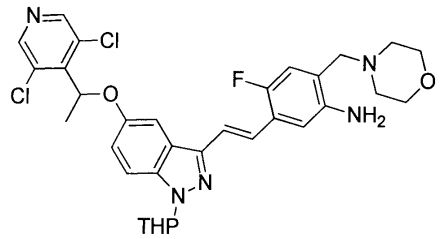
実施例６１Ｃ（１５０ミリグラム、０.２８ミリモル）をテトラヒドロフランと水の混合液（５／１、３ミリリットル）に溶解した。そして、１Ｇ（１７０ミリグラム、０.２８ミリモル）、$Na_2CO_3$（１００ミリグラム、０.８４ミリモル）および$Pd(dppf)Cl_2$（２０ミリグラム、０.０２７ミリモル）を、窒素ガスの保護下で上記の溶液に加えた。反応液を窒素ガス雰囲気のマイクロ波条件下８０℃で１時間反応させた。水（５ミリリットル）を入れ、酢酸エチル（１０ミリリットル×３）、飽和食塩水で洗浄して、乾燥させ、減圧濃縮して得た残留物を、薄層クロマトグラフィーで分離することにより（酢酸エチル／石油エーテル＝１／２）、表題化合物（２２０ミリグラム、９６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５６.０$[M+1]^+$。

【０５４６】

実施例６１Ｅ

【０５４７】

【化１７９】



【０５４８】

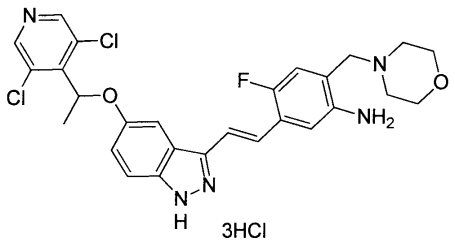
実施例６１Ｄ（８０ミリグラム、０.１２ミリモル）をエタノール（１０ミリリットル）および水（５ミリリットル）の混合液に溶解しており、反応液に還元鉄粉（５０ミリグラム、０.８９ミリモル）、塩化アンモニウム（５０ミリグラム、０.９４ミリモル）を加え、反応液を６時間還流した。飽和重炭酸ナトリウム溶液（１０ミリリットル）で急冷反応を起こさせ、ジクロロメタン（１０ミリリットル×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して得た残留物を、薄層クロマトグラフィーで分離することにより（ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）、表題化合物（淡黄色液体、８０ミリグラム、収率：７３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３８.９$[M+1]^+$。

【０５４９】

実施例６１Ｆ

【０５５０】

【化１８０】



【０５５１】

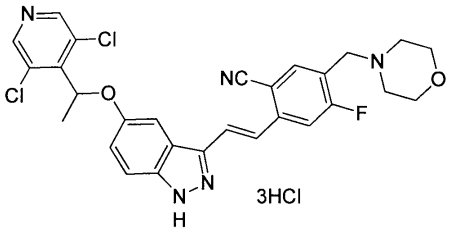
実施例６１Ｅ（８０ミリグラム、０.０９ミリモル）をメタノール（２ミリリットル）に溶解させ、そして、溶液に濃塩酸（０.１ミリリットル）を滴下した。反応液を３０℃で１６時間攪拌した後、反応液に飽和重炭酸ナトリウム（１５ミリリットル）を加え、酢酸エチル（２０ミリリットル×３）で抽出して、有機相を減圧濃縮して得た残留物を、薄層クロマトグラフィーで分離（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）することにより、表題化合物（淡黄色液体、４４ミリグラム、６３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４２.０[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$,Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ ８.４４（ｓ,２Ｈ）,７.３７（ｄ,Ｊ＝８.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.３４（ｓ,２Ｈ）,７.２５（ｄ,Ｊ＝２.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.１６（ｄｄ,Ｊ$_{1}$＝２.０Ｈｚ,Ｊ$_{2}$＝８.８,１Ｈ）,６.９１（ｄ,Ｊ＝６.４Ｈｚ,１Ｈ）,６.８３（ｄ,Ｊ＝１０.４Ｈｚ,１Ｈ）,６.１０（ｑ,Ｊ＝６.４Ｈｚ,１Ｈ）,４.３５（ｄ,Ｊ＝４.８Ｈｚ,２Ｈ）,３.７５（ｓ,３Ｈ）,３.５６（ｓ,１Ｈ）,３.４８（ｓ,６Ｈ）,１.８２（ｄ,Ｊ＝６.４Ｈｚ,３Ｈ）。

【０５５２】

実施例６２

【０５５３】

【化１８１】

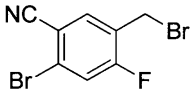


【０５５４】

実施例６２Ａ

【０５５５】

【化１８２】



【０５５６】

２－ブロモ－４－フッ素－５－メチルベンゾニトリル（１グラム、４.６７ミリモル）およびＮＢＳ（８３８ミリグラム、４.７ミリモル）を、四塩化炭素（１５ミリリットル）に溶解した。そして、ＡＩＢＮ（５０ミリグラム、０.３０ミリモル）を溶液に加えた

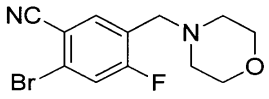
。最後、反応液を１６時間還流した。反応液を水（２０ミリリットル）に急冷させることにより分離された有機相を、飽和食塩水（４０ミリリットル）で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発することによって粗表題化合物（褐色油状物、１．２グラム（７０％の純度））を得た。

【０５５７】

実施例６２Ｂ

【０５５８】

【化１８３】




【０５５９】

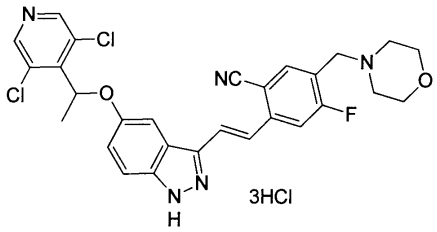
０℃の条件で、実施例６２Ａ（１．２グラム、２．９ミリモル）のメタノール（４０ミリリットル）溶液に、モルホリン（５００ミリグラム、５．８ミリモル）を滴下し、反応を４時間行った。反応液を水（５０ミリリットル）で希釈し、ジクロロメタン（５０ミリリットル×２）で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過してろ液を得、加圧で蒸発乾固を行って得た残留物をカラムクロマトグラフィーにより表題化合物（６００ミリグラム、６９％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３００．６[M+1]$^{+}$。

【０５６０】

実施例６２Ｃ

【０５６１】

【化１８４】




【０５６２】

この実施例は、実施例５１に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５１．９[M+1]$^{+}$。

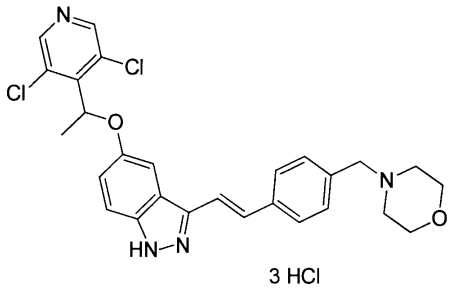
$^{1}$ＨＮＭＲ（ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$，Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ ８．４７（ｓ，２Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．８（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄｄ，$J_{1}$＝８．８Ｈｚ，$J_{2}$＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８３（ｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，２Ｈ），３．３５（ｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５６３】

実施例６３

【０５６４】

【化１８５】

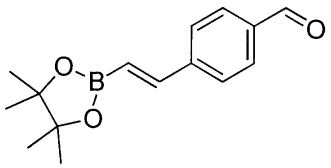



【０５６５】

実施例６３Ａ

【０５６６】

【化１８６】




【０５６７】

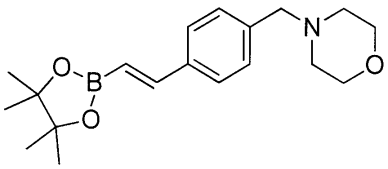
４－ブロモベンズアルデヒド（１グラム、５.４５ミリモル）のトルエン溶液（１０ミリリットル）に、ビニルピナコールボロン酸エステル（９２３ミリグラム、６ミリモル）、Ｐｄ（ｔ－Ｂｕ$_3$Ｐ）$_2$（５６ミリグラム、０.１１ミリモル）およびトリエチルアミン（１.１グラム、１０.９ミリモル）を添加して、窒素ガスの保護下で、８０℃の条件下で５時間攪拌した。重炭酸ナトリウム溶液（１０ミリリットル）に入れ、水層を酢酸エチル（１０ミリリットル×３）で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって、淡黄色の固形の表題化合物（１グラム、７１％の収率）を得た。$^1$ＨＮＭＲ（ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ,Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）ｐｐｍ １０.０１（ｓ,１Ｈ）,７.８６（ｄ,Ｊ＝８.３Ｈｚ,２Ｈ）,７.６３（ｄ,Ｊ＝８.３Ｈｚ,２Ｈ）,７.４３（ｄ,Ｊ＝１８.６Ｈｚ,１Ｈ）,６.３３（ｄ,Ｊ＝１８.３Ｈｚ,１Ｈ）,１.３３（ｓ,１２Ｈ）。

【０５６８】

実施例６３Ｂ

【０５６９】

【化１８７】




【０５７０】

実施例６３Ａ（３００ミリグラム、１.２ミリモル）のジクロロメタン溶液（５ミリリットル）に、モルホリン（２０２ミリグラム、２.４ミリモル）、シアノホウ水素化ナトリウム（９３ミリグラム、１.５ミリモル）および氷酢酸（０.１ミリリットル）を添加し

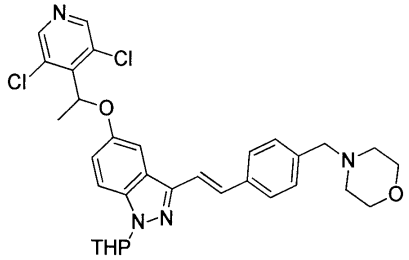
て、その混合物を３０℃の条件で２時間攪拌した。水（５ミリリットル）を入れ、水層をジクロロメタン（１０ミリリットル×３）で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物を分取薄層クロマトグラフィープレートで精製することによって（酢酸エチル／石油エーテル＝１：１０）、淡黄色油状の表題化合物（２４０ミリグラム、６３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３０.１[M+１]$^{+}$。

【０５７１】

実施例６３Ｃ

【０５７２】

【化１８８】



【０５７３】

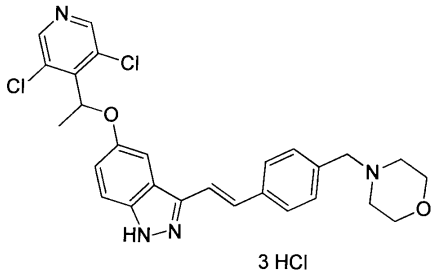
窒素ガスの保護下で、１Ｇ（１００ミリグラム、０.１９ミリモル）のテトラヒドロフラン（５ミリリットル）および水（１.０ミリリットル）に、６３Ｂ（９６ミリグラム、０.２９ミリモル）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（１５ミリグラム、０.０２ミリモル）および炭酸ナトリウム（４０ミリグラム、０.３８ミリモル）を添加して、その混合物を８０℃の条件で１８時間攪拌した。室温に冷却した後、氷水（５ミリリットル）に入れ、水層を酢酸エチル（１０ミリリットル×３）で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物を分取薄層クロマトグラフィープレートで精製することによって（酢酸エチル／石油エーテル＝１：２）、淡黄色油状の表題化合物（５０ミリグラム、４３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９３.５[M+１]$^{+}$。

【０５７４】

実施例６３Ｄ

【０５７５】

【化１８９】



【０５７６】

実施例６３Ｃ（５０ミリグラム、０.０８ミリモル）のメタノール（２ミリリットル）溶液に、塩酸水溶液（０.１ミリリットル）を滴下し、その混合物を３０℃の条件で４時間攪拌した。真空濃縮してから、残渣を分取液相クロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物（１５ミリグラム、３５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ

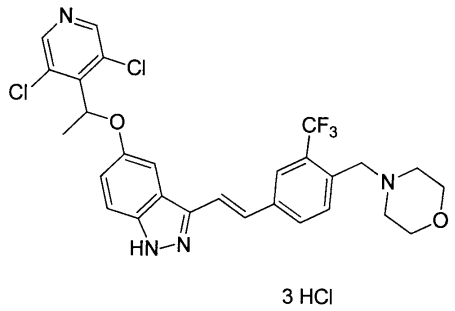
：５０１．０[M+１]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）ｐｐｍ１１．３５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），８．６２（ｓ，２Ｈ），７．７８－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．５５－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．１８（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），４．００－３．９２（ｍ，３Ｈ），３．２６（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，３Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５７７】

実施例６４

【０５７８】

【化１９０】




【０５７９】

この実施例は、実施例６３に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７７．１[M+１]$^{+}$。

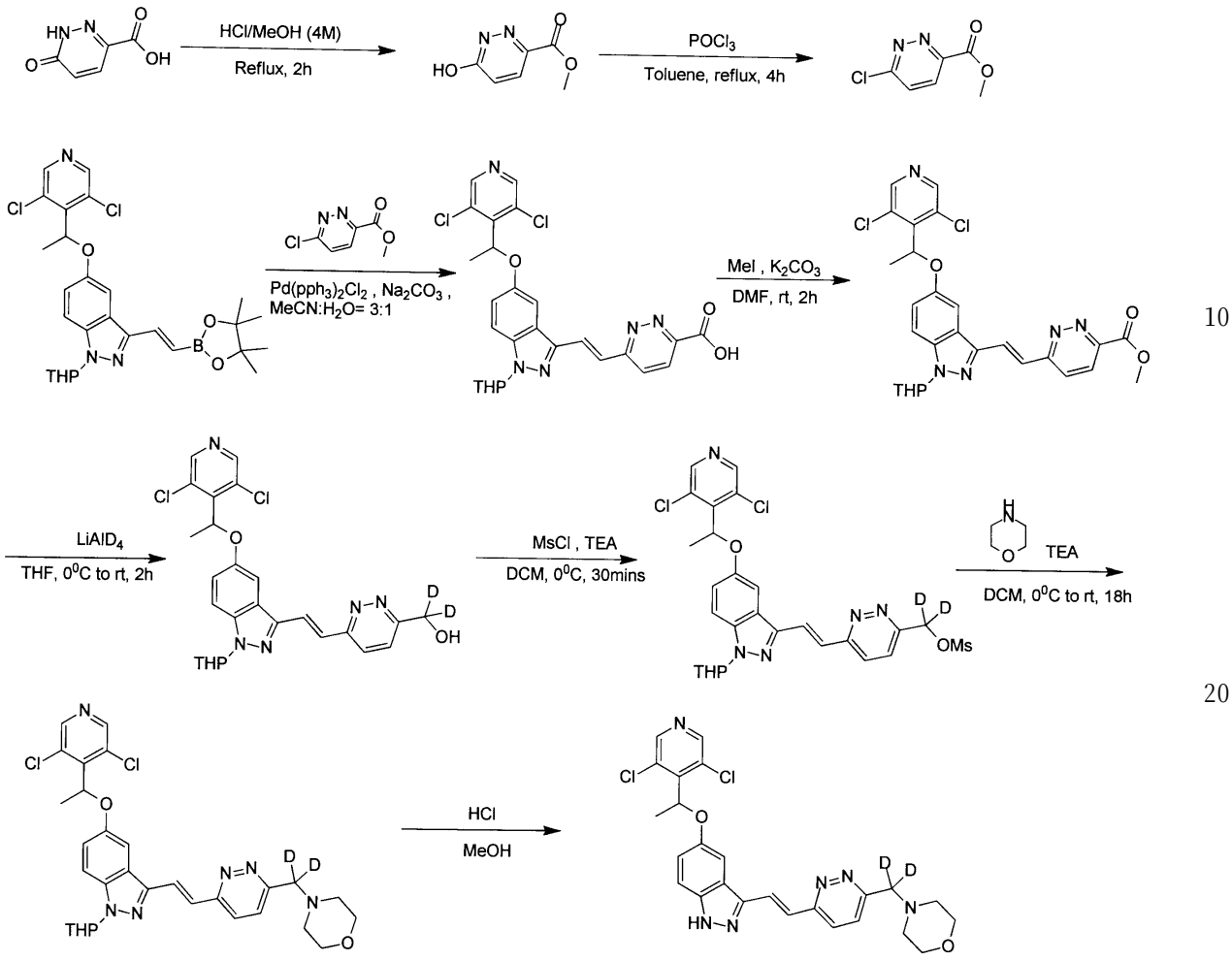
$^{1}$ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ８．４６（ｓ，２Ｈ），７．８４－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．１６（ｍ，３Ｈ），６．１２－６．０６（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝２８．０Ｈｚ，６Ｈ），２．５３（ｓ，４Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５８０】

フローＪ

【０５８１】

【化１９１】

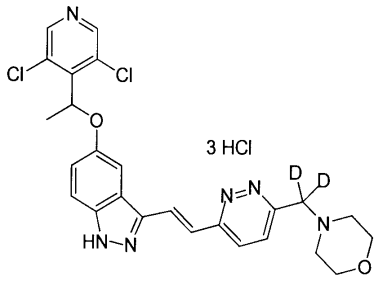



【０５８２】

実施例６５

【０５８３】

【化１９２】

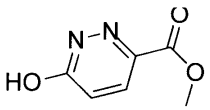



【０５８４】

実施例６５Ａ

【０５８５】

【化１９３】



【０５８６】

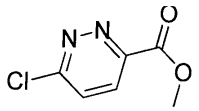
６－オキソ－１,６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸（３グラム、０.０２モル）に、ＨＣｌ／ＭｅＯＨ溶液（４Ｍ、３０ミリリットル）を添加して、混合物を８０℃に加熱して２時間攪拌した。溶媒を減圧で蒸発乾固することによって、表題化合物（２.８グラム、８５％の収率）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ,Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）ｐｐｍ１１.２６（ｂｒ.ｓ.,１Ｈ）,７.９１（ｄ,Ｊ＝１０.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.０２（ｄ,Ｊ＝１０.０Ｈｚ,１Ｈ）,３.９９（ｓ,３Ｈ）。

【０５８７】

実施例６５Ｂ

【０５８８】

【化１９４】



【０５８９】

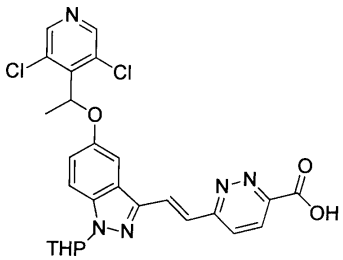
室温下で、実施例６５Ａ（２.８グラム、０.０１８モル）のトルエン溶液に、$POCl_3$（５.６０グラム、０.０３６モル）を添加して、混合物を１２０℃に加熱して２時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固して、水（２０ミリリットル）を入れ、酢酸エチル（１５ミリリットル×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物（１.５グラム、５０％の収率）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ,Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）ｐｐｍ８.１７（ｄ,Ｊ＝８.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.６８（ｄ,Ｊ＝８.８Ｈｚ,１Ｈ）,４.０９（ｓ,３Ｈ）。

【０５９０】

実施例６５Ｃ

【０５９１】

【化１９５】



【０５９２】

室温下で、マイクロ波反応管に４７Ａ（１グラム、１.９３ミリモル）、実施例６５Ｂ

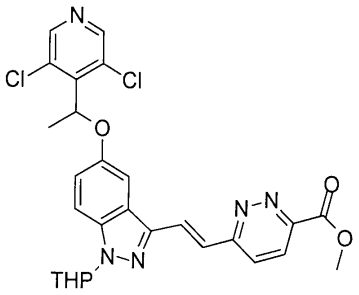
（４００ミリグラム、２.３２ミリモル）、$Na_2CO_3$（３０７ミリグラム、２.９ミリモル）、アセトニトリル／水（９ミリリットル／３ミリリットル）の混合溶媒および$Pd(PPh3)_2Cl_2$（１３５ミリグラム、０.１９ミリモル）を添加した。窒素ガスで置き換え、マイクロ波反応器中で１３０℃に加熱して反応を３０分間させた。水（１０ミリリットル）を入れて希釈し、酢酸エチル（１５ミリリットル×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物（５００ミリグラム、５０％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４０.０$[M+1]^+$。

【０５９３】

実施例６５Ｄ

【０５９４】

【化１９６】



【０５９５】

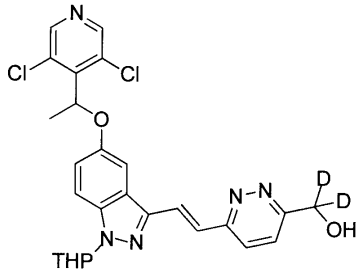
室温下で、実施例６５Ｃ（４５０ミリグラム、０.８３ミリモル）のＤＭＦ溶液に炭酸カリウム（２２９ミリグラム、１.６６ミリモル）を添加して、ヨードメタン（１１８ミリグラム、０.８３ミリモル）を滴下した。２０℃で２時間攪拌した。水（１０ミリリットル）を入れ、酢酸エチル（１５ミリリットル×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物（１６０ミリグラム、３５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５４.０$[M+1]^+$。

【０５９６】

実施例６５Ｅ

【０５９７】

【化１９７】



【０５９８】

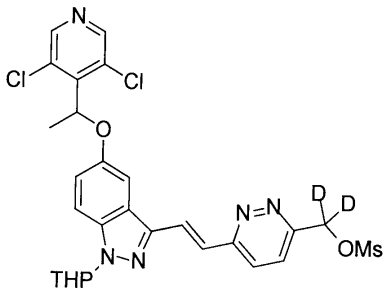
０℃で、実施例６５Ｄ（１６０ミリグラム、０.２９ミリモル）のテトラヒドロフラン（５ミリリットル）溶液に、$LiAlD_4$（２４ミリグラム、０.５８ミリモル）を添加した。０℃下で２時間攪拌した。水（０.１ミリリットル）を入れて、急冷反応を行い、ろ過して、ろ液を減圧して溶媒を蒸発乾固することによって、表題化合物（１５８ミリグラム、粗化合物）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８.１$[M+1]^+$。

【０５９９】

実施例６５Ｆ

【０６００】

【化１９８】



【０６０１】

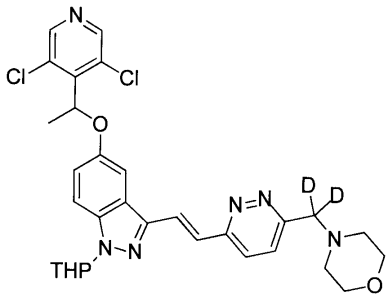
０℃で、実施例６５Ｅ（１５８ミリグラム、０．３０ミリモル）とトリエチルアミン（６１ミリグラム、０．６０ミリモル）のジクロロメタン（５ミリリットル）溶液に、メタンスルホニルクロリド（３８ミリグラム、０．３３ミリモル）をバッチで添加した。０℃下で１時間攪拌した。反応液を氷水（１０ミリリットル）に入れて、分液した後、有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液（１０ミリリットル）、飽和食塩水（２０ミリリットル）で逐次に洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物（８４ミリグラム、４６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０６．０[M+１]$^{+}$。

【０６０２】

実施例６５Ｇ

【０６０３】

【化１９９】



【０６０４】

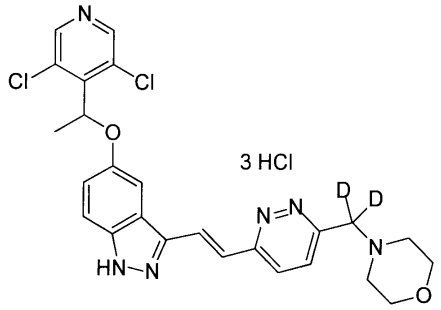
実施例６５Ｆ（８４ミリグラム、０．１４ミリモル）のジクロロメタン（５ミリリットル）溶液に、モルホリン（１４．５ミリグラム、０．１７ミリモル）およびトリエチルアミン（２１ミリグラム、０．０２９ミリモル）を添加した。１５℃下で１８時間攪拌した。水（１０ミリリットル）を入れて、ジクロロメタン（１５ミリリットル×３）で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物（４０ミリグラム、４９％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９７．１[M+１]$^{+}$。

【０６０５】

実施例６５Ｈ

【０６０６】

【化２００】




【０６０７】

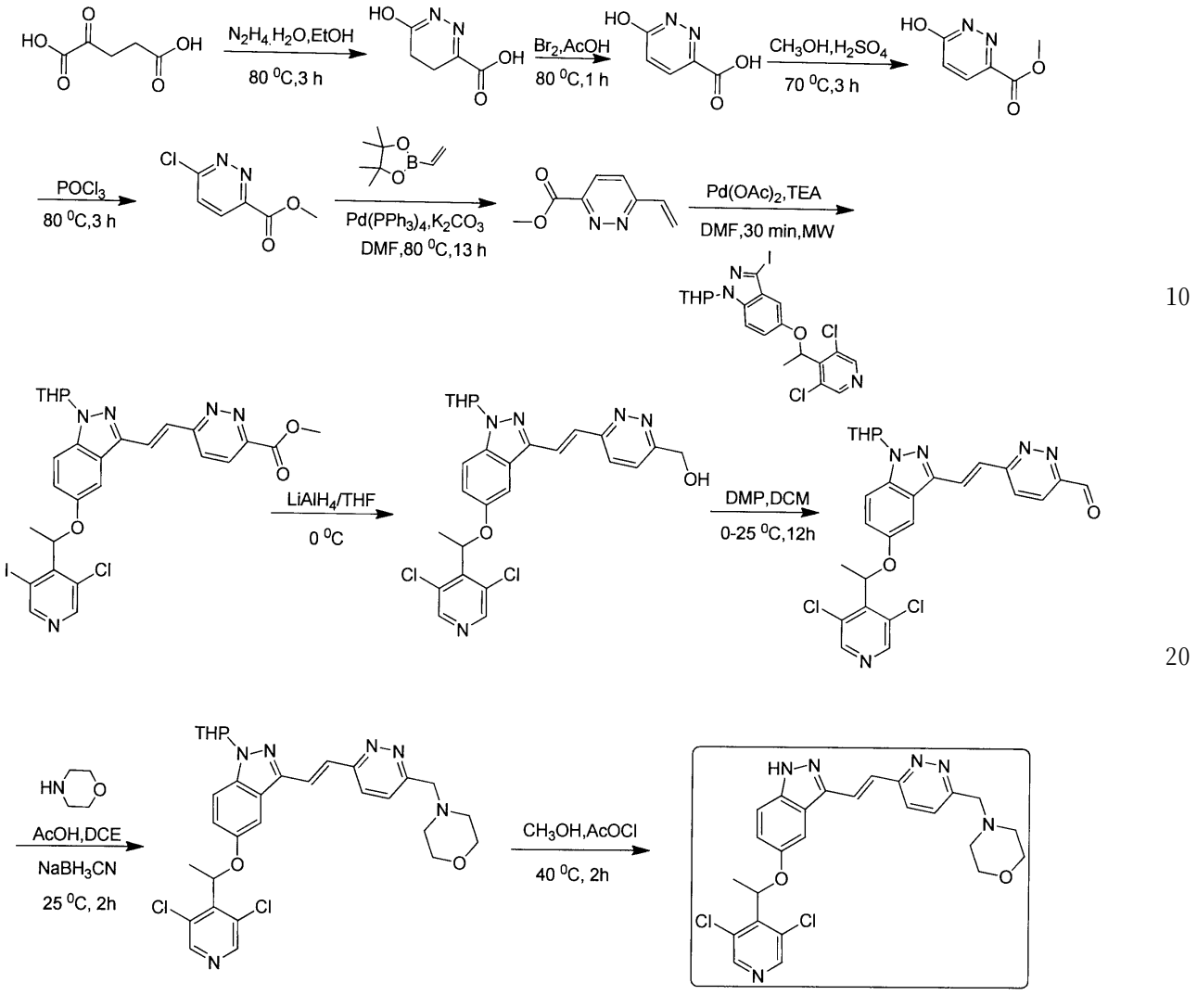
実施例６５Ｇ（４０ミリグラム、０．０７ミリモル）のメタノール（２ミリリットル）溶液に濃塩酸（０．１ミリリットル）を滴下した。混合物を５０℃に加熱して４時間攪拌した。ろ過して、ろ液を分取グレードの高速液相クロマトグラフィーで分離することによって、表題化合物（２６ミリグラム、７６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１３．１[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ８．６０（ｓ，２Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝２．３，９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２２－６．１５（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｂｒ．ｓ．，４Ｈ），３．３４（ｂｒ．ｓ．，４Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６０８】

フローＫ

【０６０９】

【化２０１】

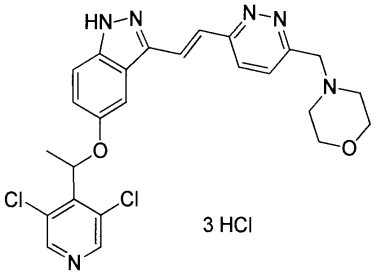



【０６１０】

実施例６６

【０６１１】

【化２０２】

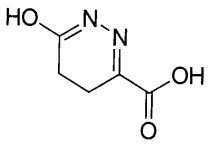



【０６１２】

実施例６６Ａ

【０６１３】

【化２０３】



【０６１４】

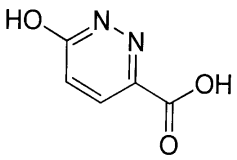
２－カルボニルグルタル酸（２０グラム、１３６.８９ミリモル）のエタノール溶液（２００ミリリットル）に、ヒドラジン水和物（６,８５グラム、１３６.８９ミリモル）を添加して、その混合物を６０℃で３時間攪拌した。冷却してろ過することによって一部の表題化合物（１２グラム、粗化合物）を得て、ろ液の濃縮して淡黄色の表題化合物（８グラム、粗化合物）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｐｐｍ １１.１７（ｓ,１Ｈ）,２.７８－２.６８（ｍ,２Ｈ）,２.４５－２.３６（ｍ,２Ｈ）。

【０６１５】

実施例６６Ｂ

【０６１６】

【化２０４】



【０６１７】

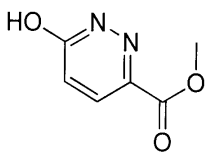
２５℃の条件で、実施例６６Ａ（２０グラム、１４０.７４ミリモル）の氷酢酸溶液（２００ミリリットル）に、液体臭素（３８.２３グラム、２３９.２５ミリモル）をゆっくり滴下した後、８０℃に昇温して３時間攪拌した。薄層クロマトグラフィープレートによる検出が原料を完全に使い切ったことを示し、冷却してろ過することによって表題化合物（２０グラム、粗化合物）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｐｐｍ １３.４９（ｓ,１Ｈ）,７.８０（ｄ,Ｊ＝９.８Ｈｚ,１Ｈ）,６.９２（ｄ,Ｊ＝９.８Ｈｚ,１Ｈ）。

【０６１８】

実施例６６Ｃ

【０６１９】

【化２０５】



【０６２０】

実施例６６Ｂ（２０グラム、１４２.７６ミリモル）のメタノール溶液（５００ミリリットル）に、濃硫酸（１９.９グラム、２０２.９ミリモル）をゆっくり滴下した後、７０℃に昇温して２時間攪拌した。冷却して真空濃縮を行い、氷水（３００ミリリットル）を入れて、ろ過して、フィルタケーキを水で洗浄することにより、表題化合物（１７グラム

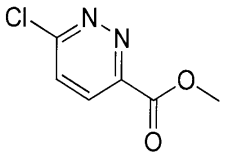
、７３．４％の収率）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｐｐｍ １３．６２（ｓ．，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ）。

【０６２１】

実施例６６Ｄ

【０６２２】

【化２０６】



【０６２３】

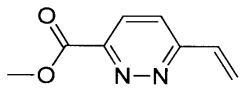
実施例６６Ｃ（５グラム、３２．４４ミリモル）のオキシ塩化リン溶液（６０ミリリットル）を１１０℃で３時間攪拌した。冷却して真空濃縮を行い、残留物を氷水（２０ミリリットル）にゆっくり加え、沈殿ろ過を行い、フィルタケーキを水で洗浄することによって、淡白色の表題化合物（１．８グラム、３２．１５％の収率）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｐｐｍ ８．２７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ）。

【０６２４】

実施例６６Ｅ

【０６２５】

【化２０７】



【０６２６】

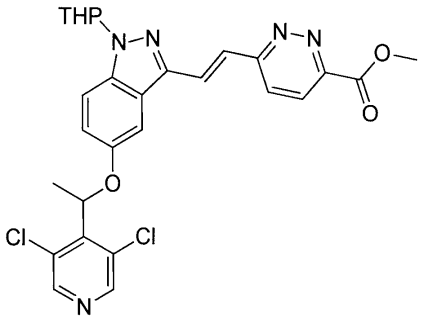
窒素ガスの保護下で、実施例６５Ｄ（６００ミリグラム、３．４８ミリモル）、ビニルピナコールボロン酸エステル（８０３．２ミリグラム、５．２２ミリモル）、炭酸カリウム（９６１．０７ミリグラム、６．９５ミリモル）およびＰｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（６０２．６６ミリグラム、５２１．５３ミリモル）のＤＭＦ（８ミリリットル）溶液を、１００℃下で５時間攪拌した。冷却してろ過し、真空濃縮を行い、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（５００ミリグラム、８４．０２％の収率）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ ８．１８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８５（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｓ，３Ｈ）。

【０６２７】

実施例６６Ｆ

【０６２８】

【化２０８】



【０６２９】

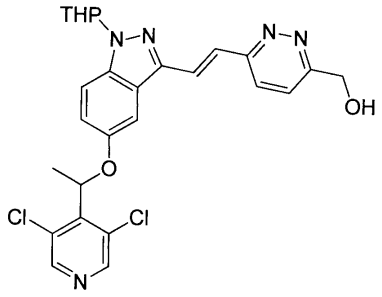
窒素ガスの保護下で、実施例６６Ｅ（２００ミリグラム、１.２２ミリモル）、１Ｇ（６９４.４３ミリグラム、１.３４ミリモル）、ＰＯＴ（３７.０８ミリグラム、１２１.８３マイクロモル）、酢酸パラジウム（２７.３５ミリグラム、１２１.８３ミリモル）およびトリエチルアミン（３６９.８５ミリモル、３.６５ミリモル）のＤＭＦ（４ミリリットル）懸濁液を、１１０℃のマイクロ波の条件下で３０分間攪拌した。冷却してろ過し、真空濃縮を行い、残留物を分取薄層クロマトグラフィープレートで精製することによって、黄色の表題化合物（３４５ミリグラム、５０％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５４.４[M+１]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｐｐｍ ８.６０（ｓ,２Ｈ）,８.２６（ｑ,Ｊ＝９.０Ｈｚ,１Ｈ）,８.１３（ｄ,Ｊ＝１６.６Ｈｚ,１Ｈ）,７.７４（ｄ,Ｊ＝９.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.５９（ｄ,Ｊ＝１７.１Ｈｚ,１Ｈ）,７.４７（ｓ,１Ｈ）,７.２０（ｄ,Ｊ＝９.０Ｈｚ,１Ｈ）,６.２３（ｄｄ,Ｊ＝３.０,６.５Ｈｚ,１Ｈ）,５.８６（ｄ,Ｊ＝９.５Ｈｚ,１Ｈ）,４.００（ｓ,３Ｈ）,３.８７（ｂｒ.ｓ.,１Ｈ）,３.７５（ｂｒ.ｓ.,１Ｈ）,２.６８（ｂｒ.ｓ.,１Ｈ）,２.４１－２.３１（ｍ,２Ｈ）,２.００（ｂｒ.ｓ.,３Ｈ）,１.８１（ｄ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,３Ｈ）。

【０６３０】

実施例６６Ｇ

【０６３１】

【化２０９】



【０６３２】

０℃の条件下、実施例６６Ｆ（１００ミリグラム、１８０.３７マイクロモル）のテトラヒドロフラン溶液（１ミリリットル）に、テトラヒドロアルミニウムリチウム（１０.２７ミリグラム、２７０.５５ミリモル）をゆっくり添加して、そして、この温度で３０分間攪拌した。水（０.１ミリリットル）と水酸化ナトリウムの水溶液（０.１ミリリットル、１５％）、水（０.３ミリリットル）で急冷し、ろ過して真空濃縮し、残留物を分取薄層クロマトグラフィープレートで精製することによって、黄色油状の表題化合物（３０ミリグラム、３０.３３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２６.４[M+１]$^{+}$。$^{1}$

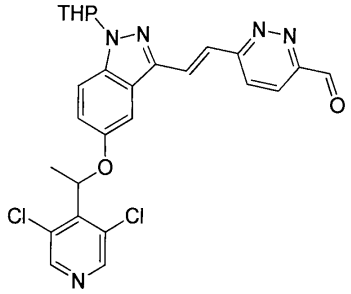
ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_4$）ｐｐｍ ８.５１（ｓ,２Ｈ）,８.０８（ｄ,Ｊ＝８.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.９３－７.８６（ｍ,２Ｈ）,７.６５（ｄ,Ｊ＝９.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.５４（ｄ,Ｊ＝１６.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.３６（ｓ,１Ｈ）,７.２２（ｄｄ,Ｊ＝２.１,９.２Ｈｚ,１Ｈ）,６.２４（ｑ,Ｊ＝６.７Ｈｚ,１Ｈ）,５.７９（ｄ,Ｊ＝９.３Ｈｚ,１Ｈ）,４.９４（ｓ,２Ｈ）,３.９９（ｂｒ.ｓ.,１Ｈ）,３.８１（ｔ,Ｊ＝１０.８Ｈｚ,１Ｈ）,３.６２－３.５６（ｍ,１Ｈ）,２.５８－２.４４（ｍ,１Ｈ）,２.１５（ｄ,Ｊ＝１３.３Ｈｚ,１Ｈ）,２.０５（ｂｒ.ｓ.,１Ｈ）,１.８７（ｄ,Ｊ＝６.８Ｈｚ,３Ｈ）,１.７６－１.６２（ｍ,３Ｈ）。

【０６３３】

実施例６６Ｈ

【０６３４】

【化２１０】




【０６３５】

０℃の条件下、実施例６６Ｇ（３０ミリグラム、５６.９９ミリモル）のジクロロメタン溶液（２ミリリットル）に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ酸化剤（３６.２６ミリグラム、８５.４８ミリモル）を添加して、その懸濁液を２５℃で１２時間攪拌した。ろ過して真空濃縮し、残留物を分取薄層クロマトグラフィー板で精製することによって、表題化合物（２５ミリグラム、８１.９８％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２４.４ $[M+1]^+$。

【０６３６】

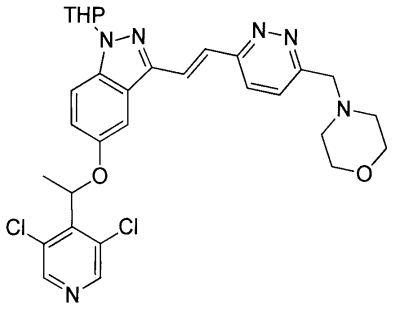
$^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ １０.４４（ｓ,１Ｈ）,８.４７（ｓ,２Ｈ）,８.１４－８.００（ｍ,２Ｈ）,７.８２（ｄ,Ｊ＝８.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.７０－７.５１（ｍ,２Ｈ）,７.３５（ｓ,１Ｈ）,７.１９（ｄｄ,Ｊ＝２.１,９.２Ｈｚ,１Ｈ）,６.１６（ｑ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,１Ｈ）,５.７０（ｄｄ,Ｊ＝２.９,８.９Ｈｚ,１Ｈ）,４.０４（ｂｒ.ｓ.,１Ｈ）,３.８１－３.７１（ｍ,１Ｈ）,２.５４（ｄ,Ｊ＝９.５Ｈｚ,１Ｈ）,２.２４－２.０２（ｍ,２Ｈ）,１.８７（ｄ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,３Ｈ）,１.８２－１.６７（ｍ,３Ｈ）。

【０６３７】

実施例６６Ｉ

【０６３８】

【化２１１】



【０６３９】

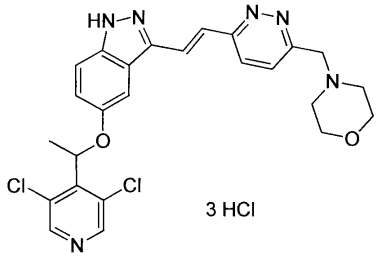
実施例６６Ｈ（３０ミリグラム、５７.２１マイクロモル）とモルホリン（１５ミリグラム、１７１.６３マイクロモル）の１,２－ジクロロエタン（２ミリリットル）混合液に、酢酸（３.４４ミリグラム、５７.２マイクロモル）を滴下した後、２８℃で２時間攪拌した。シアノホウ水素化ナトリウム（１１ミリグラム、１７１.６マイクロモル）をゆっくり添加して、引き続き２８℃で１時間攪拌した。水で急冷して、水層をジクロロメタン（３ミリリットル×３）で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物を分取薄層クロマトグラフィープレートで精製することによって、黄色油状の表題化合物（２５ミリグラム、粗化合物）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９４.２$[M+1]^+$。

【０６４０】

実施例６６Ｊ

【０６４１】

【化２１２】



【０６４２】

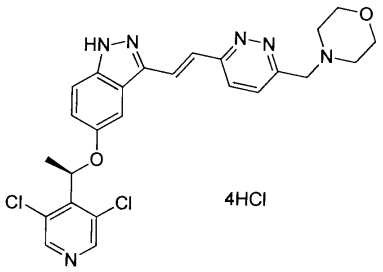
実施例６６Ｉ（２５ミリグラム、４２マイクロモル）を無水メタノール（１ミリリットル）に溶解させ、そして、この溶液を塩化アセチル（０.２ミリリットル）の無水メタノール（０.８ミリリットル）に滴下した。反応液を４０℃で１時間攪拌した。真空濃縮を行い、残留物を分取液相クロマトグラフィーで精製することによって、黄色油状の表題化合物（８ミリグラム、３７.２６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８.４$[M+1]^+$。$^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－$d_4$）ｐｐｍ ８.５９（ｍ,２Ｈ）,８.２０（ｄ,Ｊ＝８.８Ｈｚ,１Ｈ）,８.０６（ｄ,Ｊ＝１６.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.８８（ｄ,Ｊ＝８.５Ｈｚ,１Ｈ）,７.６０－７.４８（ｍ,２Ｈ）,７.３６（ｓ,１Ｈ）,７.２６－７.１９（ｍ,１Ｈ）,６.２８－６.２０（ｍ,１Ｈ）,４.８０（ｍ,２Ｈ）,４.０３（ｍ,４Ｈ）,３.６２－３.４８（ｍ,４Ｈ）,１.９１－１.８３（ｄ,３Ｈ）。

【０６４３】

実施例６７

【０６４４】

【化２１３】




【０６４５】

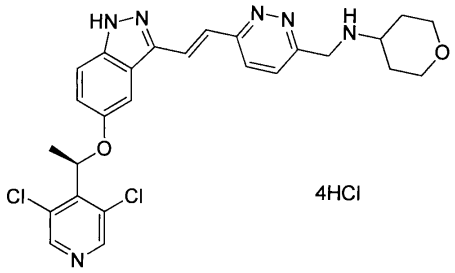
この実施例は、実施例６６に示したように製造された。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｐｐｍ ８.５９（ｓ，２Ｈ），８.２１（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ），８.０９－７.９７（ｍ，２Ｈ），７.５５－７.４３（ｍ，２Ｈ），７.３８（ｄ，Ｊ＝１.８Ｈｚ，１Ｈ），７.１２（ｄｄ，Ｊ＝２.３，９.０Ｈｚ，１Ｈ），６.１７（ｑ，Ｊ＝６.５Ｈｚ，１Ｈ），４.７２（ｓ，２Ｈ），３.９０（ｍ，４Ｈ），３.３５（ｍ，４Ｈ），１.７８（ｄ，Ｊ＝６.５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６４６】

実施例６８

【０６４７】

【化２１４】




【０６４８】

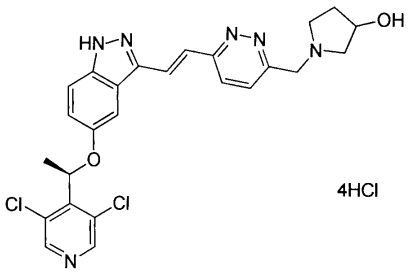
この実施例は、実施例６６に示したように製造された。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｐｐｍ ９.５０（ｍ，１Ｈ），８.５９（ｓ，２Ｈ），８.２０（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ），８.０１（ｄ，Ｊ＝１６.８Ｈｚ，１Ｈ），７.８４（ｄ，Ｊ＝８.８Ｈｚ，１Ｈ），７.５２（ｄ，Ｊ＝９.０Ｈｚ，１Ｈ），７.４６（ｄ，Ｊ＝１６.８Ｈｚ，１Ｈ），７.３６（ｓ，１Ｈ），７.１５－７.１０（ｍ，１Ｈ），６.１７（ｄ，Ｊ＝６.８Ｈｚ，１Ｈ），４.５８（ｍ，２Ｈ），３.９５（ｄ，Ｊ＝７.３Ｈｚ，１Ｈ），２.６６（ｍ，２Ｈ），２.３２（ｍ，２Ｈ），２.０６（ｄ，Ｊ＝１１.５Ｈｚ，２Ｈ），１.７８（ｄ，Ｊ＝６.５Ｈｚ，３Ｈ），１.７０（ｄ，Ｊ＝１１.８Ｈｚ，２Ｈ）。

【０６４９】

実施例６９

【０６５０】

【化２１５】




【０６５１】

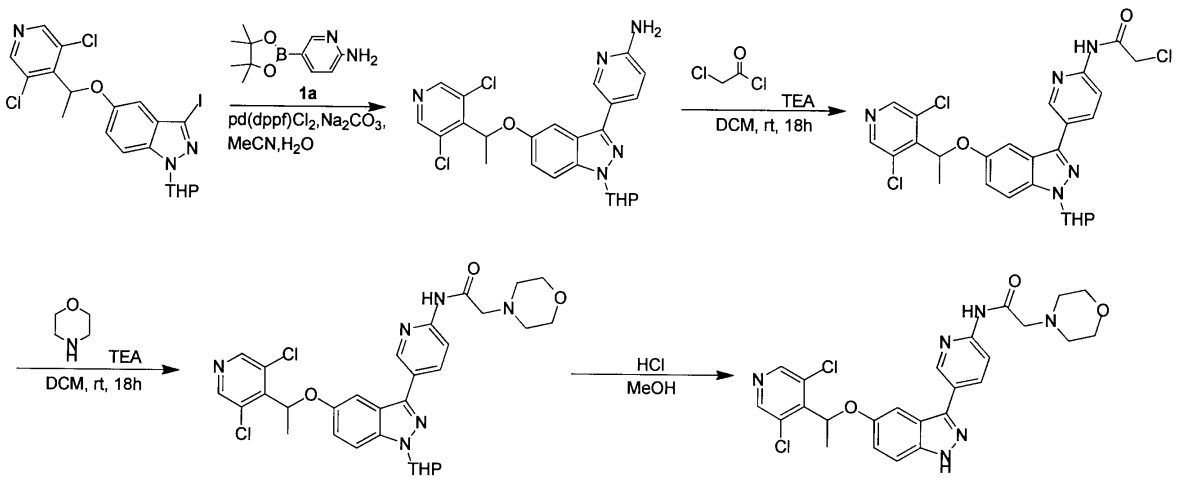
この実施例は、実施例６６に示したように製造された。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ ８．６３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｓ，２Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝２．０，９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２７（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０４－４．９４（ｍ，２Ｈ），４．６７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），４．０９－３．７２（ｍ，３Ｈ），２．３３－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６５２】

フローＬ

【０６５３】

【化２１６】

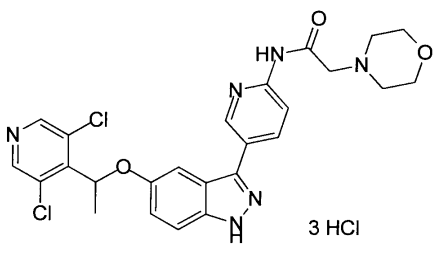



【０６５４】

実施例７０

【０６５５】

【化２１７】

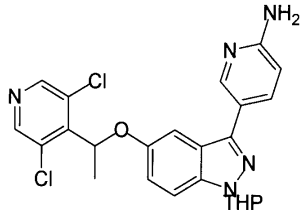


【０６５６】

実施例７０Ａ

【０６５７】

【化２１８】



【０６５８】

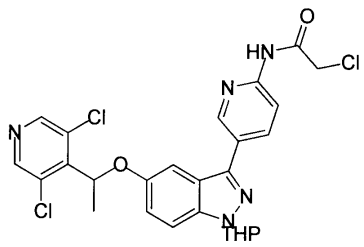
実施例１Ｇ（４００ミリグラム、０.７８ミリモル）のアセトニトリル（６ミリリットル）と水（２ミリリットル）の混合液に、５－（４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジボロン酸－２－サイト）ピリジン－２－アミノ（２０５ミリグラム、０.９３ミリモル）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（５７ミリグラム、０.０７８ミリモル）および炭酸ナトリウム（１６５ミリグラム、１.５６ミリモル）を添加した。反応は、窒素ガスの保護下で１００℃にマイクロ波加熱して、反応を１５分間攪拌した。水（１０ミリリットル）を反応液に添加して、酢酸エチル（１５ミリリットル×３）、飽和食塩水で洗浄し、乾燥濃縮することによって残留物を得、カラムクロマトグラフィーを行い、表題化合物（３４０ミリグラム、９１％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８３.９$[M+1]^+$。

【０６５９】

実施例７０Ｂ

【０６６０】

【化２１９】



【０６６１】

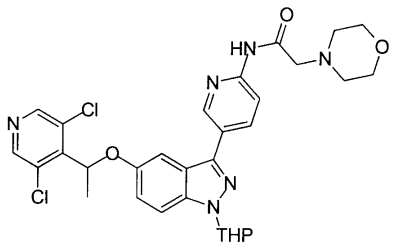
実施例７０Ａ（１００ミリグラム、０.２１ミリモル）のジクロロメタン（５ミリリットル）溶液に、ジクロロ塩化アセチル（３５ミリグラム、０.３１ミリモル）およびトリエチルアミン（３１ミリグラム、０.３１ミリモル）を添加した。反応液を１５℃で１８時間攪拌した。水（１０ミリリットル）を反応液に入れ、ジクロロメタン（１５ミリリットル×３）で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥蒸発し、残留物を得て、カラムクロマトグラフィーにより表題化合物（褐色油状物、７３ミリグラム、収率６３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５９.６$[M+1]^+$。

【０６６２】

実施例７０Ｃ

【０６６３】

【化２２０】



【０６６４】

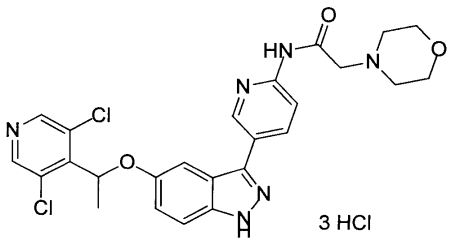
実施例７０Ｂ（７３ミリグラム、０．１３ミリモル）のジクロロメタン（５ミリリットル）溶液に、モルホリン（１４ミリグラム、０．１６ミリモル）およびトリエチルアミン（２０ミリグラム、０．２０ミリモル）を添加した。反応液を１５℃で１８時間攪拌した。水（１０ミリリットル）を反応液に入れ、ジクロロメタン（１５ミリリットル×３）で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥蒸発し、残留物を得、薄クロマトグラフィー製造で分離することによって表題化合物（褐色油状物、７５ミリグラム、７４％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１１．１[M+1]$^{+}$。

【０６６５】

実施例７０Ｄ

【０６６６】

【化２２１】




【０６６７】

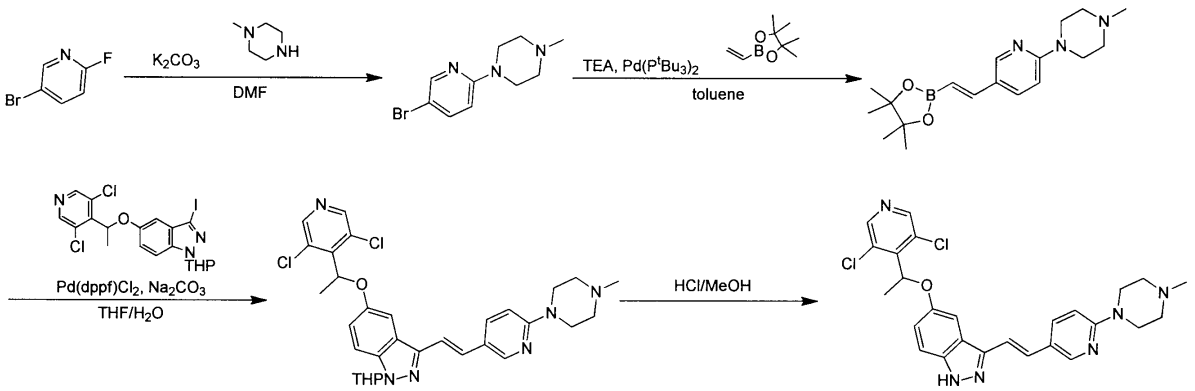
実施例７０Ｃ（７５ミリグラム、０．１２ミリモル）のメタノール（２ミリリットル）溶液に、濃塩酸（０．１ミリリットル）を滴下した。反応液を５０℃で４時間攪拌反応した。ろ過によりろ液を得、液相クロマトグラフィーカラムで分離することによって、表題化合物（２３ミリグラム、３４％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１０．０[M+1]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ１０．１８（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，２Ｈ），８．２７－８．１８（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝２．０，９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１６（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．６０（ｍ，４Ｈ），３．２５（ｓ，２Ｈ），２．５７（ｂｒ．ｓ．，４Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６６８】

フローＭ

【０６６９】

【化２２２】

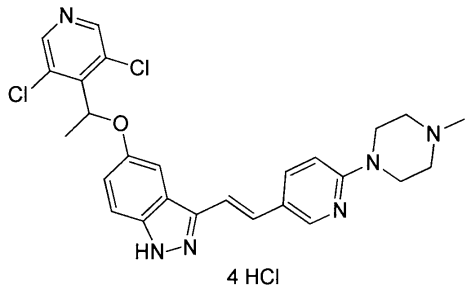



【０６７０】

実施例７１

【０６７１】

【化２２３】

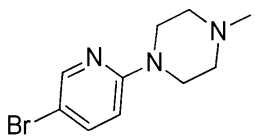



【０６７２】

実施例７１Ａ

【０６７３】

【化２２４】



【０６７４】

３０℃下で、５－ブロモ－２－フッ素ピリジン（５．０グラム、２８．４ミリモル）のＤＭＦ溶液（５０ミリリットル）に、Ｎ－メチルピペラジン（２．８グラム、２８．４ミリモル）および炭酸カリウム（７．８グラム、５６．８ミリモル）を添加した。混合物を８０～９０℃に加熱した後１６時間攪拌した。３３℃に冷却して、水（５０ミリリットル）を入れ、酢酸エチル（５０ミリリットル×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ミリリットル×３）で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物（５．３グラム、７３％の収率）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（$CDCl_3$，Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ ８．２１（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５７－３．５２（ｍ，４Ｈ），２．５５－２．５０

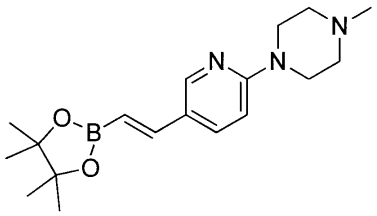
（ｍ，４Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ）。

【０６７５】

実施例７１Ｂ

【０６７６】

【化２２５】



【０６７７】

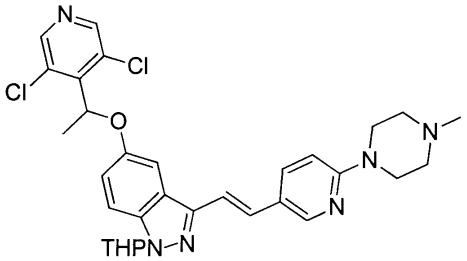
３０℃下で、実施例７１Ａ（１．０グラム、３．９０ミリモル）、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキシシクロペンタラン（０．６６グラム、４．３０ミリモル）およびトリエチルアミン（０．７９グラム、７．８０ミリモル）のトルエン溶液（１０ミリリットル）に、Ｐｄ（ｔＢｕ$_3$Ｐ）$_2$（２０ミリグラム、０．０４ミリモル）を添加して、混合物を１０分間脱気してから、窒素で保護した。８０℃に加熱して１６時間撹拌した。３５℃に冷却して、溶媒を減圧で蒸化し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物（黄色油状物、３７０ミリグラム、粗化合物）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３０．０[M+１]$^+$。

【０６７８】

実施例７１Ｃ

【０６７９】

【化２２６】



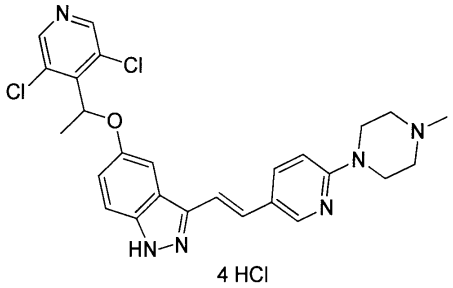
【０６８０】

３７℃下で、実施例７１Ｂ（５０ミリグラム、０．１５ミリモル）のテトラヒドロフラン／水（ｖ／ｖ＝５／１、５ミリリットル）混合液に、５－（１－（３，５－ジクロロピリジン－４－サイト）エトキシ）－３－ヨード－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－サイト）－１Ｈ－インダゾール（７９ミリグラム、０．１５ミリモル）、炭酸カリウム（３２ミリグラム、０．３０ミリモル）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１１ミリグラム、０．０１５ミリモル）を添加した。混合物を１０分間脱気してから、窒素で保護した。７５℃に加熱して１６時間撹拌した。３０℃に冷却して、水（１０ミリリットル）を入れ、酢酸エチル（２０ミリリットル）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して蒸発し、残留物を分取薄層クロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物（黄色油状物、５０ミリグラム、粗化合物）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０６．２[M+１]$^+$。

【０６８１】

実施例７１Ｄ

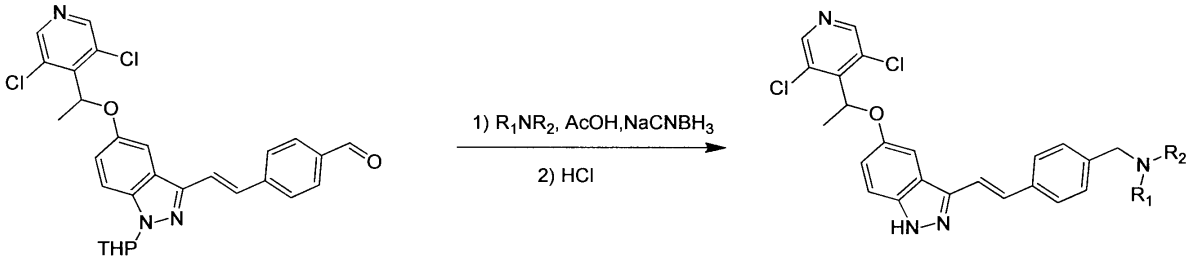
【０６８２】
【化２２７】




【０６８３】
０℃下で、実施例７０Ｃ（５０ミリグラム、０.０８ミリモル）のメタノール（４ミリリットル）溶液に、濃塩酸（０.２ミリリットル）を滴下した。混合物を３８℃に加熱して１６時間攪拌した。反応液を分取グレードの高速液相クロマトグラフィーで分離し、アセトニトリルで再結晶することによって表題化合物（５.０ミリグラム、１０％の収率）を得た。$^{1}$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$,Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ ８.６１（ｓ,２Ｈ）,８.３６（ｄ,Ｊ＝１.８Ｈｚ,１Ｈ）,８.２３（ｄ,Ｊ＝８.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.４７－７.３６（ｍ,３Ｈ）,７.２６－７.１６（ｍ,２Ｈ）,７.０８（ｄｄ,$J_{1}$＝９.０Ｈｚ,$J_{2}$＝２.０Ｈｚ,１Ｈ）,６.１７（ｑ,Ｊ＝６.６Ｈｚ,１Ｈ）,４.５２（ｄ,Ｊ＝１３.６Ｈｚ,２Ｈ）,３.４５－３.３６（ｍ,４Ｈ）,３.２４－２.９５（ｍ,４Ｈ）,２.８１（ｄ,Ｊ＝２.５Ｈｚ,３Ｈ）,１.７８（ｄ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,３Ｈ）。
【０６８４】

フローＮ

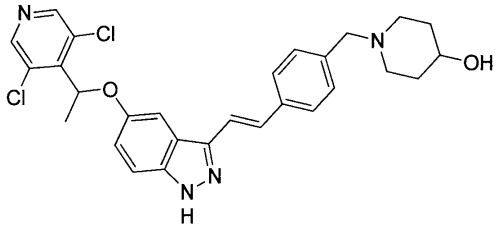
【０６８５】
【化２２８】



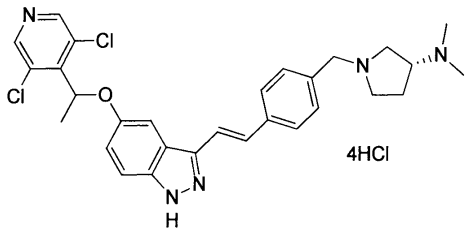

【０６８６】

実施例７２

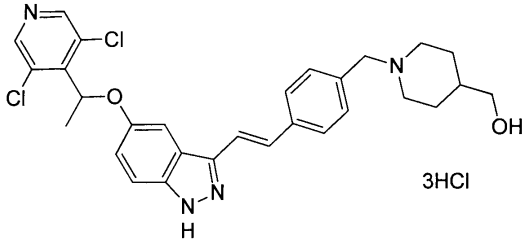
【０６８７】
【化２２９】



【０６８８】
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２３．２[M+1]$^{+}$。
$^{1}$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ１０．８３－１０．６５（ｍ，１Ｈ），８．６１（ｓ，２Ｈ），７．７７－７．６２（ｍ，４Ｈ），７．５６－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．２２－６．１１（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，４．５Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．１８－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．６９（ｍ，５Ｈ）。
【０６８９】
実施例７３
【０６９０】
【化２３０】




【０６９１】
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３６．３[M+1]$^{+}$。
$^{1}$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ１２．０９－１１．５２（ｍ，１Ｈ），８．６３－８．５７（ｍ，２Ｈ），７．７２（ｓ，４Ｈ），７．５４－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１６（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５８－４．４０（ｍ，３Ｈ），３．４６（ｂｒｓ，４Ｈ），２．８１（ｂｒｓ，６Ｈ），２．４２－２．２８（ｍ，１Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。
【０６９２】
実施例７４
【０６９３】
【化２３１】




【０６９４】
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３７．２[M+1]$^{+}$。

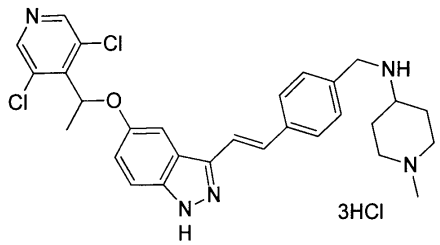
$^1$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ１０．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，２Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５４－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．１７（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３８－３．２６（ｍ，４Ｈ），２．９１（ｑ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，２Ｈ），１．８７－１．７７（ｍ，５Ｈ），１．６９－１．４４（ｍ，３Ｈ）。

【０６９５】

実施例７６

【０６９６】

【化２３２】




【０６９７】

この実施例は、実施例１７に示したように製造された。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３６．１[M+1]$^+$。

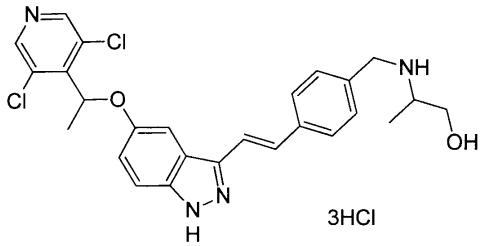
$^1$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ１０．８０（ｂｒｓ，１Ｈ），９．７４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，２Ｈ），７．７５－７．６４（ｍ，４Ｈ），７．５３－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．３１－３．２５（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，２Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，３Ｈ），２．４０～２．３３（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６９８】

実施例７７（参考例）

【０６９９】

【化２３３】




【０７００】

この実施例は、実施例１７に示したように製造された。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９７．１[M+1]$^+$。

$^1$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ９．２３（ｂｒｓ，１Ｈ），９．０２（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，２Ｈ），７．７４－７．６９（

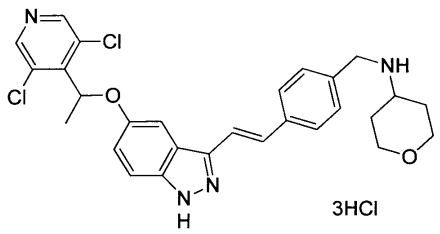
m,２Ｈ），７．６７－７．６１（ｍ,２Ｈ），７．５３－７．４６（ｍ,２Ｈ），７．３４（ｓ,１Ｈ），７．２３（ｄ,Ｊ＝１６．８Ｈｚ,１Ｈ），７．１０（ｄｄ,Ｊ＝８．９,１．９Ｈｚ,１Ｈ），６．１８（ｑ,Ｊ＝６．５Ｈｚ,１Ｈ），４．２１（ｔ,Ｊ＝５．３Ｈｚ,２Ｈ），３．６３－３．５７（ｍ,２Ｈ），３．２１－３．１５（ｍ,１Ｈ），１．７８（ｄ,Ｊ＝６．５Ｈｚ,３Ｈ），１．２８（ｄ,Ｊ＝６．５Ｈｚ,３Ｈ）。

【０７０１】

実施例７８

【０７０２】

【化２３４】




【０７０３】

この実施例は、実施例１７に示したように製造された。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２３．１[M+１]$^{+}$。

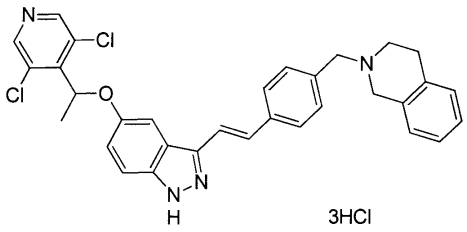
$^{1}$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$,Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ９．５３（ｂｒｓ,２Ｈ），８．６１（ｓ,２Ｈ），７．７５－７．７０（ｍ,２Ｈ），７．６８－７．６４（ｍ,２Ｈ），７．５３－７．４６（ｍ,２Ｈ），７．３４（ｄ,Ｊ＝１．５Ｈｚ,１Ｈ），７．２４（ｄ,Ｊ＝１６．８Ｈｚ,１Ｈ），７．１０（ｄｄ,Ｊ＝９．０,２．０Ｈｚ,１Ｈ），６．１８（ｑ,Ｊ＝６．５Ｈｚ,１Ｈ），４．１７（ｄ,Ｊ＝５．５Ｈｚ,４Ｈ），３．３５－３．２７（ｍ,３Ｈ），２．１１－２．０４（ｍ,２Ｈ），１．８０～１．７１（ｍ,５Ｈ）。

【０７０４】

実施例８０

【０７０５】

【化２３５】




【０７０６】

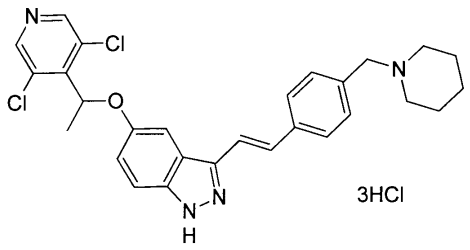
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５５．１[M+１]$^{+}$。

実施例８１

【０７０７】

【化２３６】




【０７０８】

この実施例は、実施例１７に示したように製造された。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０７．１[M+１]$^{+}$。

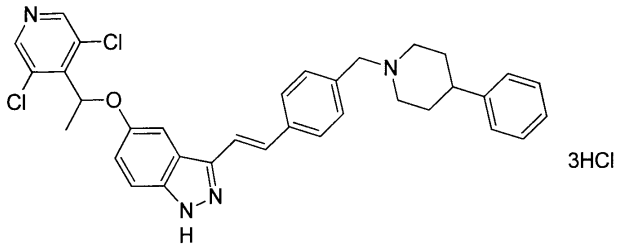
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）：ｐｐｍ８．６０～８．４７（ｍ,２Ｈ）,７．８３－７．７６（ｍ,２Ｈ）,７．６８－７．６３（ｍ,２Ｈ）,７．６１－７．５５（ｍ,１Ｈ）,７．５２－７．４３（ｍ,２Ｈ）,７．４１－７．３４（ｍ,１Ｈ）,７．３３－７．３０（ｍ,１Ｈ）,６．２９－６．２１（ｍ,１Ｈ）,４．３７（ｓ,２Ｈ）,３．５６－３．４７（ｍ,２Ｈ）,３．１０～２．９８（ｍ,２Ｈ）,２．０４－１．９３（ｍ,２Ｈ）,１．８８（ｄ,ｍ,６Ｈ）,１．６３－１．５１（ｍ,１Ｈ）。

【０７０９】

実施例８２

【０７１０】

【化２３７】




【０７１１】

この実施例は、実施例１７に示したように製造された。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８３．１[M+１]$^{+}$。

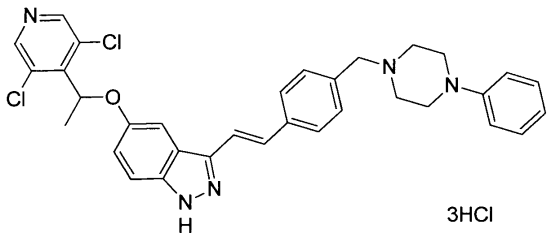
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）：ｐｐｍ８．５８－８．４４（ｍ,２Ｈ）,７．８７－７．７３（ｍ,２Ｈ）,７．６８－７．６０（ｍ,２Ｈ）,７．５４－７．４２（ｍ,２Ｈ）,７．３８－７．２１（ｍ,８Ｈ）,６．２７－６．１７（ｍ,１Ｈ）,４．４３（ｓ,２Ｈ）,３．７２－３．６２（ｍ,２Ｈ）,３．２８－３．１８（ｍ,２Ｈ）,３．００～２．８８（ｍ,１Ｈ）,２．２２－１．９６（ｍ,４Ｈ）,１．９０～１．８３（ｍ,３Ｈ）。

【０７１２】

実施例８３

【０７１３】

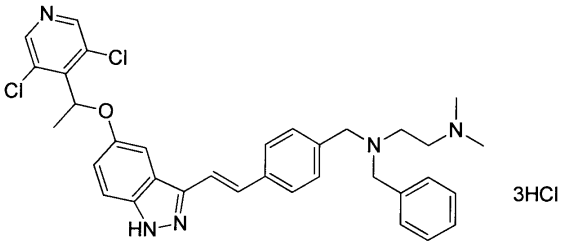
【化２３８】




【０７１４】
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８４．１[M+１]$^{+}$。

実施例８６

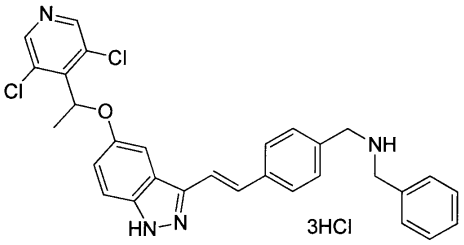
【０７１５】
【化２３９】




【０７１６】
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６００．２[M+１]$^{+}$。

実施例８７

【０７１７】
【化２４０】

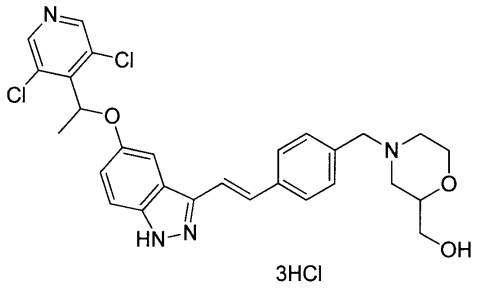



【０７１８】
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９．１[M+１]$^{+}$。

実施例８８

【０７１９】

【化２４１】




【０７２０】

この実施例は、実施例１７に示したように製造された。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３９.１[M+１]$^{+}$。

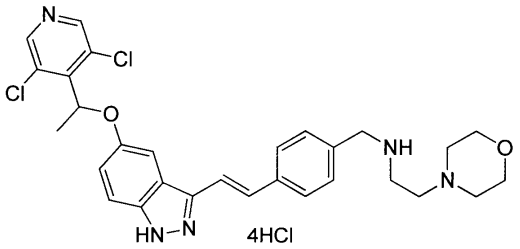
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：ｐｐｍ１１.５（ｂｒｓ,１Ｈ）,８.６０（ｓ,２Ｈ）,７.７５－７.６６（ｍ,４Ｈ）,７.５４－７.４７（ｍ,２Ｈ）,７.３４（ｓ,１Ｈ）,７.２６－７.２２（ｍ,１Ｈ）,７.１０（ｄｄ,Ｊ＝８.０,１.６Ｈｚ,１Ｈ）,６.２０～６.１５（ｍ,１Ｈ）,４.３７（ｂｒｓ,２Ｈ）,４.０１-３.９９（ｍ,２Ｈ）,３.４１-３.４８（ｍ,３Ｈ）,３.３８-３.２８（ｍ,２Ｈ）,３.０６-２.９１（ｍ,２Ｈ）,１.７８（ｄ,Ｊ＝６.４Ｈｚ,３Ｈ）。

【０７２１】

実施例８９

【０７２２】

【化２４２】




【０７２３】

この実施例は、実施例１７に示したように製造された。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５２.１[M+１]$^{+}$。

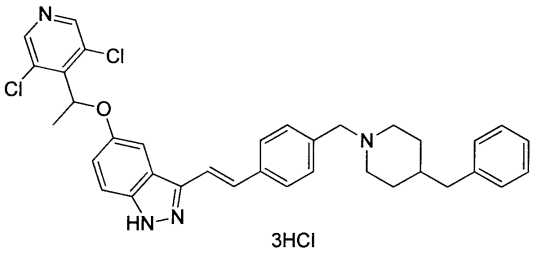
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：ｐｐｍ １１.４（ｂｒｓ,１Ｈ）,９.８５（ｂｒｓ,２Ｈ）,８.６１（ｓ,２Ｈ）,７.７３－７.６６（ｍ,４Ｈ）,７.５３－７.４７（ｍ,２Ｈ）,７.３５（ｓ,１Ｈ）,７.２６－７.２２（ｍ,１Ｈ）,７.１１（ｄｄ,Ｊ＝８.０,１.６Ｈｚ,１Ｈ）,６.２０～６.１５（ｍ,１Ｈ）,４.２３（ｂｒｓ,２Ｈ）,４.００（ｂｒｓ,２Ｈ）,３.５６（ｂｒｓ,３Ｈ）,３.１７（ｂｒｓ,２Ｈ）,１.７６（ｄ,Ｊ＝６.４Ｈｚ,３Ｈ）。

【０７２４】

実施例９０

【０７２５】

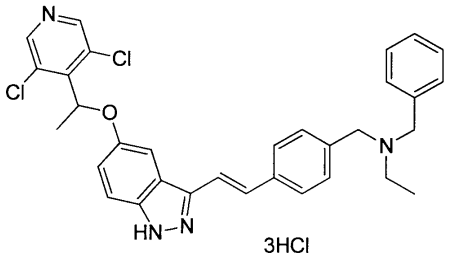
【化２４３】




【０７２６】
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９７．１[M+１]$^{+}$。

実施例９１

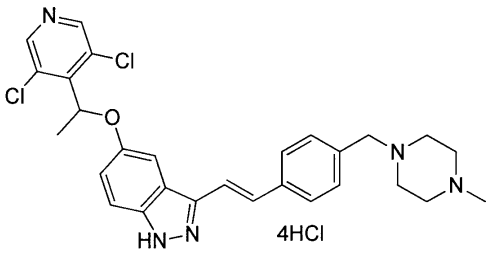
【０７２７】
【化２４４】




【０７２８】
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５７．１[M+１]$^{+}$。

実施例９３

【０７２９】
【化２４５】

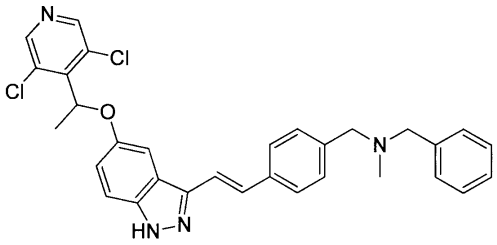



【０７３０】
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２２．１[M+１]$^{+}$。

実施例９４

【０７３１】

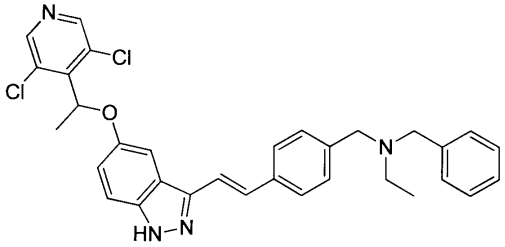
【化２４６】



【０７３２】
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４３．１[M+１]$^{+}$。

実施例９５

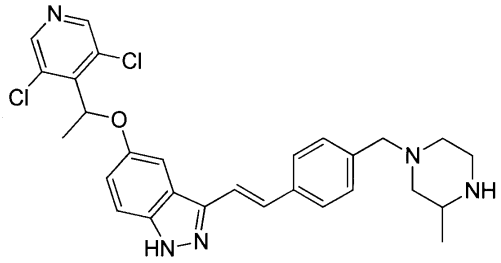
【０７３３】
【化２４７】



【０７３４】
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５８．１[M+１]$^{+}$。

実施例９７

【０７３５】
【化２４８】



【０７３６】
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２２．１[M+１]$^{+}$。
$^{1}$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ１０．３４-１０．２１（ｍ，１Ｈ），１０．１４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６５－８．５９（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．６９（ｍ，４Ｈ），７．５５－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．０Ｈｚ

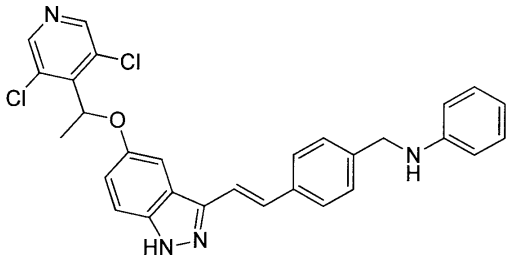
，１Ｈ），６．１８（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｂｒｓ，２Ｈ），３．８６－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．４６（ｍ，４Ｈ），３．３４－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．１５（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７３７】

実施例９９

【０７３８】

【化２４９】



【０７３９】

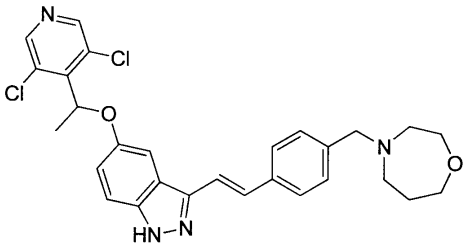
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１４．９[M+１]$^{+}$。

実施例１００

【０７４０】

【化２５０】



【０７４１】

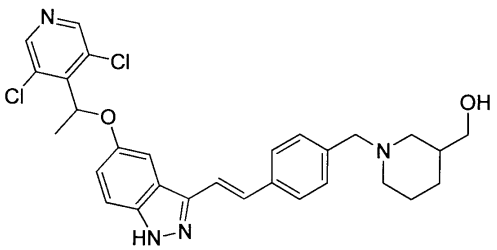
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２３．１[M+１]$^{+}$。

実施例１０１

【０７４２】

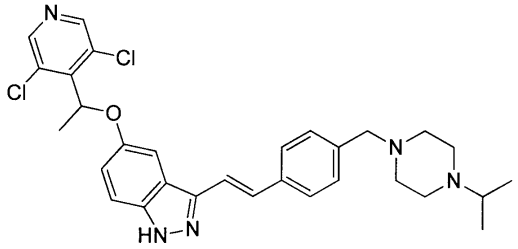
【化２５１】



【０７４３】
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３７．１[M+１]$^{+}$。

実施例１０２

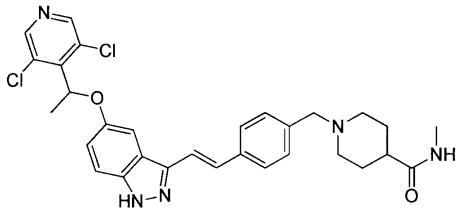
【０７４４】
【化２５２】



【０７４５】
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５０．１[M+１]$^{+}$。
$^{1}$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ１１．６４（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），８．６１（ｓ，２Ｈ），７．７９－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．７１－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝２．０，９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ），３．６９－３．４５（ｍ，９Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）。
【０７４６】

実施例１０３

【０７４７】
【化２５３】

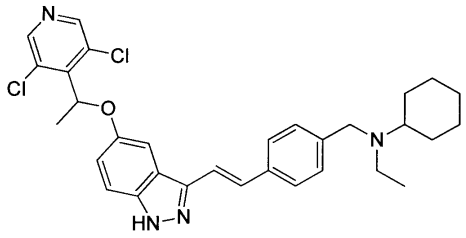


【０７４８】
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ５６４．１[M+１]$^{+}$。

実施例１０４

【０７４９】

【化２５４】



【０７５０】

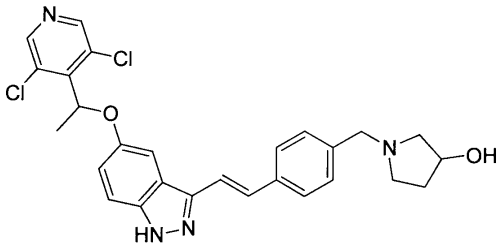
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４９．２[M+１]$^{+}$。

実施例１０６

【０７５１】

【化２５５】



【０７５２】

この実施例は、実施例１７に示したように製造された。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０９．０[M+１]$^{+}$。

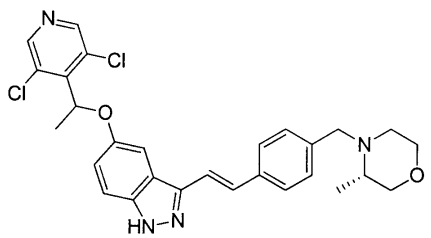
$^{1}$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ１１．５６-１１．４１（ｍ，０．５Ｈ），１１．０８-１０．９４（ｍ，０．５Ｈ），８．６１（ｓ，２Ｈ），７．７６-７．６４（ｍ，４Ｈ），７．５４-７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．０，１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４７-４．３２（ｍ，３Ｈ），３．５５-３．３９（ｍ，１．５Ｈ），３．３２-３．１２（ｍ，２Ｈ），３．０１-２．９６（ｍ，０．５Ｈ），２．３４-２．２６（ｍ，０．５Ｈ），２．０８-１．８６（ｍ，１．５Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７５３】

実施例１０７

【０７５４】

【化２５６】



【０７５５】

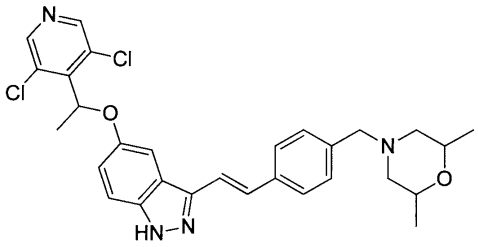
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２４．９[Ｍ+１]$^{+}$。

実施例１０８

【０７５６】

【化２５７】



【０７５７】

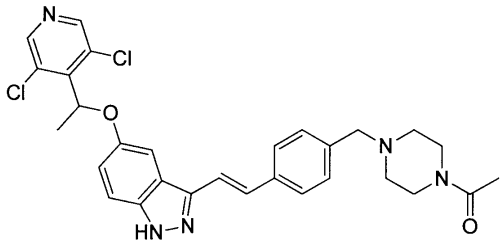
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３７．１[Ｍ+１]$^{+}$。

実施例１０９

【０７５８】

【化２５８】



【０７５９】

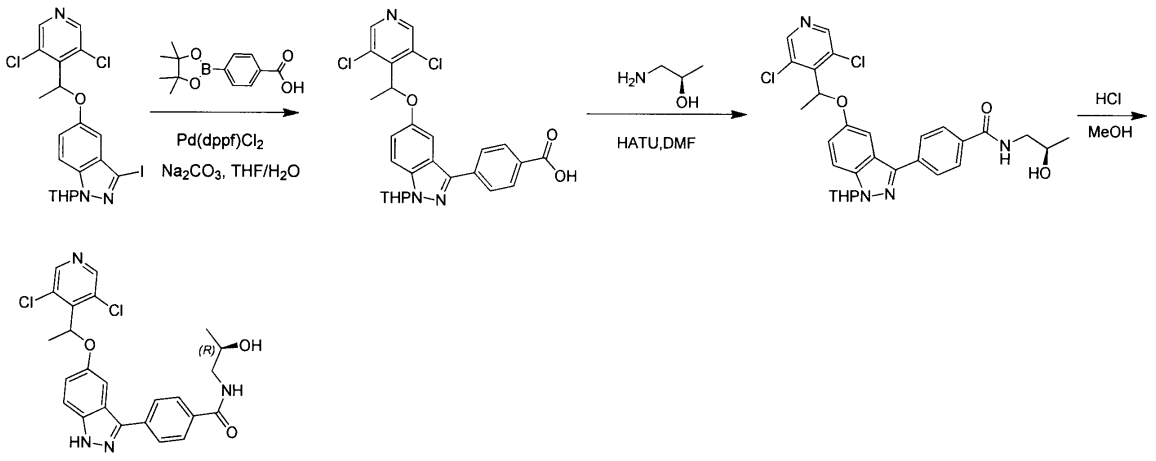
この実施例は、実施例１７に示したように製造された。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５０．１[Ｍ+１]$^{+}$。

フローＯ

【０７６０】

【化２５９】

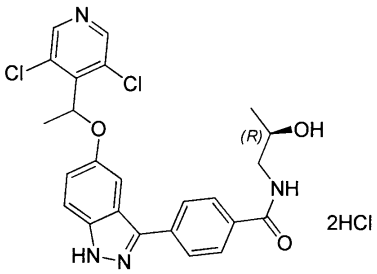



【０７６１】

実施例１１１（参考例）

【０７６２】

【化２６０】

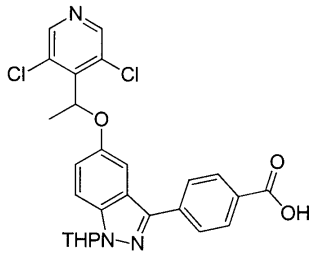


【０７６３】

実施例１１１Ａ

【０７６４】

【化２６１】



【０７６５】

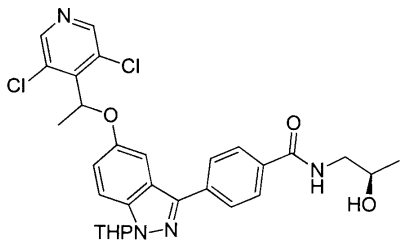
窒素ガスの保護下で、室温で化合物１Ｇ（２００ミリグラム、０．３９ミリモル）のテトラヒドロフラン（５ミリリットル）、水（１ミリリットル）混合液に、４－カルボキシルベンゼンボレート（８４ミリグラム、０．５０ミリモル）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（２９ミリグラム、０．０４ミリモル）、炭酸ナトリウム（８３ミリグラム、０．７８ミリモル）を添加して、反応液を８０℃に加熱した後１８時間攪拌した。反応液を室温に冷却して、水（５ミリリットル）を入れ、酢酸エチル（１０ミリリットル×３）で抽出し、有機相を合わせて、食塩水で洗浄し、乾燥して、ろ液を蒸発乾固し、残留物を高速クロマトグラフィー法によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（８５ミリグラム、収率：４３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１２．０[Ｍ＋１]$^{+1}$。

【０７６６】

実施例１１１Ｂ

【０７６７】

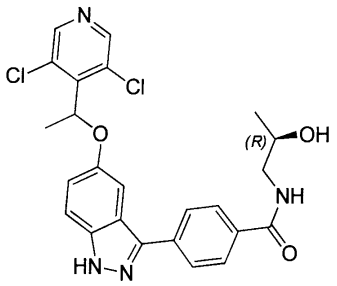
【化２６２】



【０７６８】
室温下で実施例１１１Ａ（４０ミリグラム、０.０８ミリモル）、ＨＡＴＵ（４６ミリグラム、０.１２ミリモル）トリエチルアミン（２４ミリグラム、０.２４ミリモル）のＤＭＦ（２ミリリットル）溶液に、（Ｒ）－１－アミノイソプロパノール（７ミリグラム、０.０９ミリモル）を添加した。反応液を３０℃で１時間攪拌した。反応液に水（５ミリリットル）を入れ、酢酸エチル（１０ミリリットル×３）で抽出し、有機相を合わせて、食塩水で洗浄し、乾燥して、ろ液を蒸発乾固することによって、表題化合物（５０ミリグラム、粗化合物）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６９.１[M+１]$^{+1}$。

【０７６９】
実施例１１１Ｃ

【０７７０】
【化２６３】



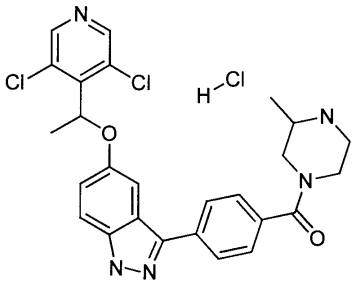

【０７７１】
実施例１１１Ｂ（５０ミリグラム、０.０８ミリモル）をメタノール（２ミリリットル）に溶解させ、濃ＨＣｌ（０.１ミリリットル）をゆっくり滴下した。反応液を室温下で４時間攪拌した。反応液を濃縮して、ＨＰＬＣを製造し、精製を行い、目的化合物（１８ミリグラム、収率：４２％）を得た。

【０７７２】
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８５[M+１]$^{+1}$ $^{1}$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$,Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ８.６３（ｓ,２Ｈ）,８.５３（ｔ,Ｊ＝５.３Ｈｚ,１Ｈ）,８.０１（ｄ,Ｊ＝８.３Ｈｚ,２Ｈ）,７.８４（ｄ,Ｊ＝８.３Ｈｚ,２Ｈ）,７.５２（ｄ,Ｊ＝９.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.２０（ｄ,Ｊ＝１.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.１３（ｄｄ,Ｊ＝２.１,８.９Ｈｚ,１Ｈ）,６.１３（ｑ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,１Ｈ）,３.８４（ｔｄ,Ｊ＝６.２,１２.４Ｈｚ,２Ｈ）,３.３２－３.１８（ｍ,２Ｈ）,１.７７（ｄ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,３Ｈ）,１.１０（ｄ,Ｊ＝６.３Ｈｚ,３Ｈ）。

【０７７３】
実施例１１２

【０７７４】

【化２６４】

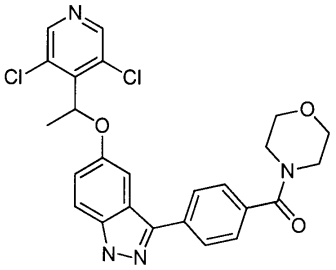


【０７７５】
この実施例は、実施例１１１に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１０.１[M+1]$^{+}$。
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：ｐｐｍ ９.６４（ｄ,Ｊ＝１０.４Ｈｚ,１Ｈ）,９.１６（ｓ,２Ｈ）,８.６３（ｄ,Ｊ＝４.４Ｈｚ,２Ｈ）,７.８２（ｔ,Ｊ＝３.６Ｈｚ,２Ｈ）,７.５９（ｄ,Ｊ＝７.６Ｈｚ,２Ｈ）,７.５２（ｄ,Ｊ＝４.４Ｈｚ,１Ｈ）,７.１６－７.１１（ｍ,２Ｈ）,６.１２－６.０７（ｍ,１Ｈ）,４.５１（ｍ,１Ｈ）,４.０６（ｍ,１Ｈ）,３.２１（ｍ,３Ｈ）,３.０５（ｍ,２Ｈ）,１.７６（ｄ,Ｊ＝６.８Ｈｚ,３Ｈ）,１.３９（ｄ,Ｊ＝５.６Ｈｚ,３Ｈ）。

【０７７６】

実施例１１３

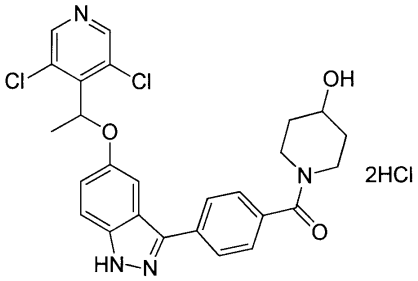
【０７７７】
【化２６５】



【０７７８】
この実施例は、実施例１１１に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９７.０[M+1]$^{+}$。

実施例１１４

【０７７９】
【化２６６】

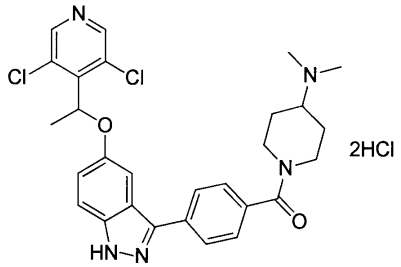


【０７８０】
この実施例は、実施例１１１に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１１.１[M+1]$^{+}$
$^{1}$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６,ｖａｒｉａｎ ４００ＭＨｚ）：ｐｐｍ８.６０（ｓ,２Ｈ）,７.７７（ｄ,Ｊ＝８.０Ｈｚ,３Ｈ）７.５０（ｓ,１Ｈ）７.４９（ｄ,Ｊ＝８.０Ｈｚ,２Ｈ）,７.１３（ｄ,Ｊ＝２Ｈｚ,２Ｈ）,７.１１－７.０８（ｍ,２Ｈ）,６.０７（ｄｄ,Ｊ＝６.８Ｈｚ,Ｊ＝１３.６Ｈｚ,１Ｈ）,４.０２（ｓ,１Ｈ）,３.７５（ｍ,１Ｈ）,３.２０（ｓ,２Ｈ）,１.７５－１.７３（ｍ,５Ｈ）,１.３９（ｓ,２Ｈ）。

【０７８１】

実施例１１５

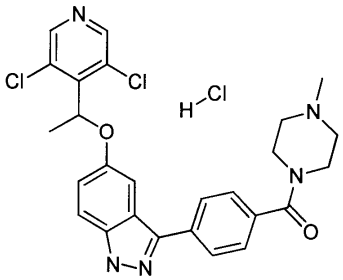
【０７８２】
【化２６７】




【０７８３】
この実施例は、実施例１１１に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４０.２[M+1]$^{+}$。

実施例１１６

【０７８４】
【化２６８】

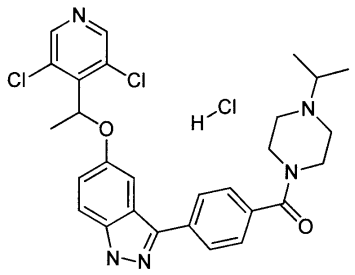



【０７８５】
この実施例は、実施例１１１に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０９.９[M+1]$^{+}$。

実施例１１７

【０７８６】

【化２６９】



【０７８７】

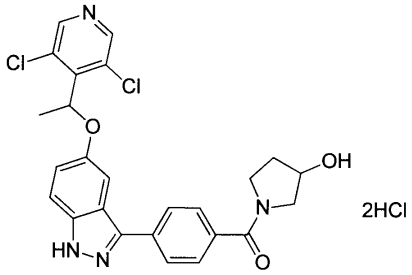
この実施例は、実施例１１１に示したように製造された。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３８.３[M+１]$^{+}$。

実施例１１９

【０７８８】

【化２７０】



【０７８９】

この実施例は、実施例１１１に示したように製造された。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９７.３[M+１]$^{+}$。

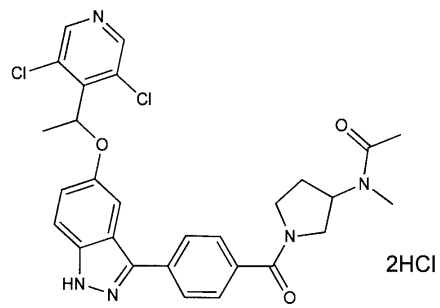
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：ｐｐｍ８.６３（ｄ,２Ｈ）,７.８０（ｄ,Ｊ＝８,２Ｈ）,７.６５（ｄｄ,Ｊ＝３.２,Ｊ＝７.６,２Ｈ）,７.５１（ｄ,Ｊ＝９.２,１Ｈ）,７.１６（ｓ,１Ｈ）,７.１３（ｄ,Ｊ＝８.８,１Ｈ）,６.１０（ｔ,Ｊ＝２.８,１Ｈ）,４.２８（ｓ,２Ｈ）,３.４５－３.６６（ｍ,３Ｈ）,１.９８－１.９２（ｍ,２Ｈ）,１.７６（ｄ,Ｊ＝６.４,３Ｈ）。

【０７９０】

実施例１２０

【０７９１】

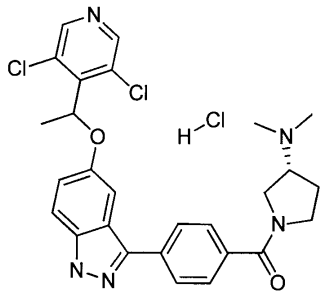
【化２７１】



【０７９２】
この実施例は、実施例１１１に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５２．３[M+１]$^{+}$。

実施例１２１

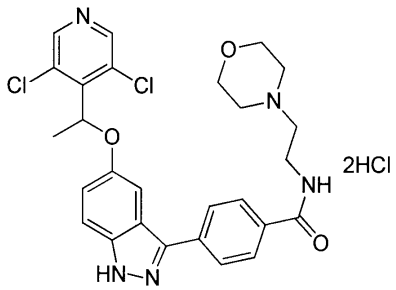
【０７９３】
【化２７２】



【０７９４】
この実施例は、実施例１１１に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２４．２[M+１]$^{+}$。
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：ｐｐｍ １１．４２（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，２Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝７．６０Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝６．８０Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝９．２０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，２Ｈ），６．０７（ｄ，Ｊ＝６．４０Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｍ，５Ｈ），２．８０（ｓ，６Ｈ），２．２９（ｍ，３Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝６．８０Ｈｚ，３Ｈ）。
【０７９５】

実施例１２５

【０７９６】
【化２７３】

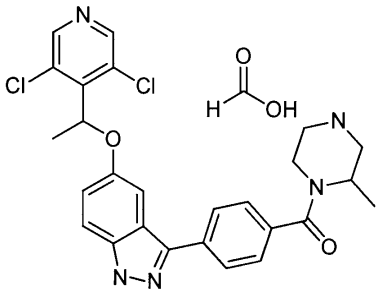


【０７９７】
この実施例は、実施例１１１に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４０．２[M+１]$^{+}$。

実施例１２６

【０７９８】

【化２７４】



【０７９９】

この実施例は、実施例１１１に示したように製造された。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３２．１[M+２３]$^{+}$。

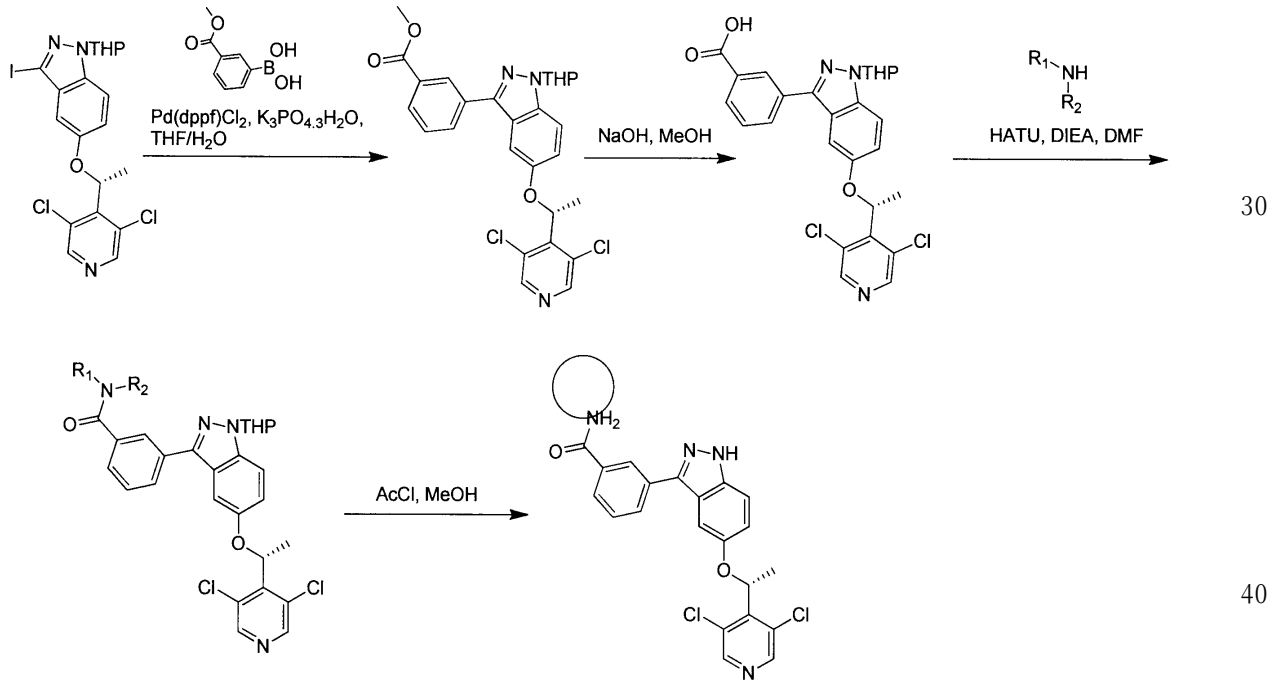
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：ｐｐｍ １３．２６（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，２Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝９．２Ｈｚ １Ｈ），６．１２－６．０６（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３９（ｍ，２Ｈ），３．１２－２．８５（ｍ，５Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．１２－１．１０（ｍ，３Ｈ）。

【０８００】

フローＰ

【０８０１】

【化２７５】

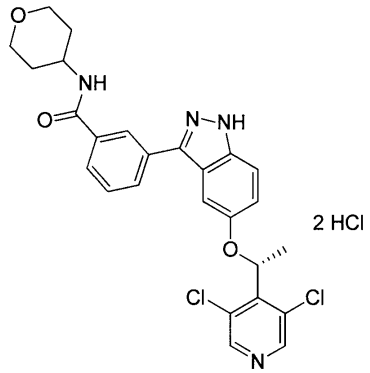



【０８０２】

実施例１２７

【０８０３】

【化２７６】

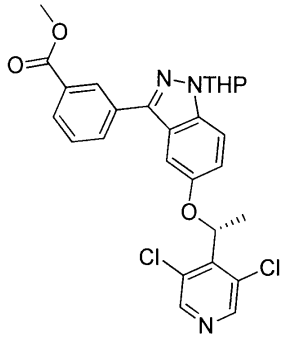



【０８０４】

実施例１２７Ａ

【０８０５】

【化２７７】




【０８０６】

窒素ガスの保護下で、実施例２４Ｈ（６００ミリグラム、１.１６ミリモル）、３－メトキシカルボニル－ベンゼンボロン酸（２２９.２３ミリグラム、１.２７ミリモル）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（８４.７３ミリグラム、１１５.７９マイクロモル）、リン酸カリウム三水和物（９２５.１０ミリグラム、３.４７ミリモル）およびトリエチルアミン（５５５.５３ミリモル、５.４９ミリモル）のＴＨＦ／Ｈ２Ｏ（４／２ミリリットル）懸濁液を、１００℃の条件で２時間攪拌した。水（５０ミリリットル）を入れ、酢酸エチル（５０ミリリットル*３）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって表題化合物（６００ミリグラム、９３.３５％の収率）を得た。

【０８０７】

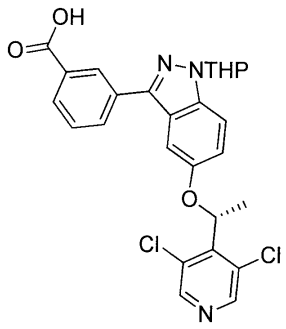
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２６.２[M+1]$^+$。$^1$ＨＮＭＲ（ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ,４００ＭＨｚ）ｐｐｍ８.５１（ｄ,Ｊ＝１.００Ｈｚ,１Ｈ）,８.４０（ｄ,Ｊ＝２.５１Ｈｚ,２Ｈ）,７.９５－８.０７（ｍ,２Ｈ）,７.４７－７.５８（ｍ,２Ｈ）,７.２４（ｄ,Ｊ＝１.５１Ｈｚ,１Ｈ）,７.１５（ｄｄ,Ｊ＝２.０１,９.０３Ｈｚ,１Ｈ）,６.０８（ｑ,Ｊ＝６.５３Ｈｚ,１Ｈ）,５.６９（ｄｄｄ,Ｊ＝３.０１,６.０２,９.０３Ｈｚ,１Ｈ）,４.００～４.０７（ｍ,１Ｈ）,３.９７（ｓ,３Ｈ）,３.７３（ｔ,Ｊ＝１０.２９Ｈｚ,１Ｈ）,２.５９（ｄｄ,Ｊ＝３.２６,７.７８Ｈｚ,１Ｈ）,２.０６－２.２３（ｍ,２Ｈ）,１.７１－１.８４（ｍ,５Ｈ）。

【０８０８】

実施例１２７Ｂ

【０８０９】

【化２７８】



【０８１０】

３０℃の条件で、実施例１Ａ（６００ミリグラム、１．１４ミリモル）のメタノール／テトラヒドロフラン／水溶液（６／６／４ミリリットル）に、水酸化リチウム一水和物（５１．３４ミリグラム、１．３５ミリモル）を一回添加して、そして、この温度で５時間攪拌した。真空濃縮を行い、水（５０ミリリットル）を入れ、２Ｍの稀塩酸でｐＨが６になるように調節して、酢酸エチル（５０ミリリットル*３）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、組み合わせを行い、真空濃縮することによって、表題化合物（５２０ミリグラム、８５．２６％の収率）を得た。

【０８１１】

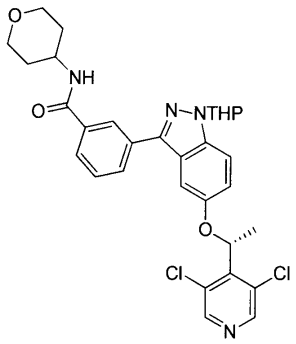
$^{1}$ＨＮＭＲ（ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ，４００ＭＨｚ）ｐｐｍ８．４４－８．５６（ｍ，１Ｈ），８．０３－８．１９（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．２３（ｍ，１Ｈ），６．０８（ｑ，Ｊ＝６．５３Ｈｚ，１Ｈ），５．６６－５．７５（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝６．５３Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），２．５３－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．０６－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．８６（ｍ，６Ｈ）。

【０８１２】

実施例１２７Ｃ

【０８１３】

【化２７９】



【０８１４】

３０℃の条件で、実施例１２７Ａ（８０ミリグラム、１５６．１３マイクロモル）、ＨＡＴＵ（８９．０５ミリグラム、２３４．２０マイクロモル）およびＤＩＰＥＡ（８０．７２ミリグラム、６２４．５４マイクロモル）のＤＭＦ溶液（５ミリリットル）に、４－アミノテトラヒドロピラン塩酸塩（２３．６３ミリグラム、１．４２ミリモル）を添加して、

その懸濁液を３０℃で２時間攪拌した。水（５０ミリリットル）を入れ、酢酸エチル（５０ミリリットル*３）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮を行い、残留物を分取薄層クロマトグラフィー板で精製することによって、黄色油状の表題化合物（９０ミリグラム、８９.０５％の収率）を得た。

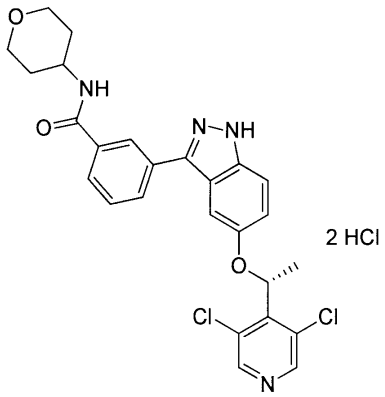
【０８１５】

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９５.１[M+１]$^{+}$。

実施例１２７Ｄ

【０８１６】

【化２８０】




【０８１７】

０℃の条件で、メタノール（４ミリリットル）に塩化アセチル（１ミリリットル）を滴下して１５分間攪拌した後、溶液に実施例１２７Ｃ（９０ミリグラム、１５１.１３マイクロモル）を加え、滴下した後、４０℃で２時間攪拌した。真空濃縮を行い、残留物へのＨＰＬＣ（塩酸系）製造によって表題化合物（２０ミリグラム、２４.１６％の収率）を得た。

【０８１８】

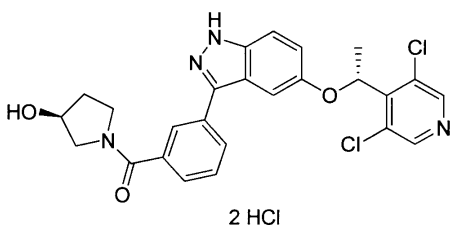
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１１.２[M+１]$^{+}$。$^{1}$ＨＮＭＲ（メタノール－ｄ４，４００ＭＨｚ）ｐｐｍ ８.４９（ｓ，２Ｈ），８.２２（ｓ，１Ｈ），７.８８（ｄ，Ｊ＝７.２８Ｈｚ，２Ｈ），７.５９－７.６７（ｍ，１Ｈ），７.５４（ｄ，Ｊ＝９.２９Ｈｚ，１Ｈ），７.２７（ｄｄ，Ｊ＝２.０１，９.０３Ｈｚ，１Ｈ），７.１６（ｄ，Ｊ＝１.７６Ｈｚ，１Ｈ），６.１５（ｑ，Ｊ＝６.７８Ｈｚ，１Ｈ），４.１１－４.２７（ｍ，１Ｈ），４.０２（ｄ，Ｊ＝９.２９Ｈｚ，２Ｈ），３.５６（ｔ，Ｊ＝１１.６７Ｈｚ，２Ｈ），１.９７（ｄ，Ｊ＝１１.２９Ｈｚ，２Ｈ），１.６６－１.８４（ｍ，５Ｈ）。

【０８１９】

実施例１２９

【０８２０】

【化２８１】

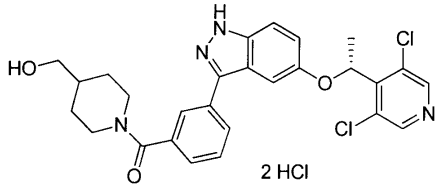



【０８２１】

この実施例は、実施例１２７に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ[M+H]$^+$：４９７．１[M+１]$^+$。

実施例１３０

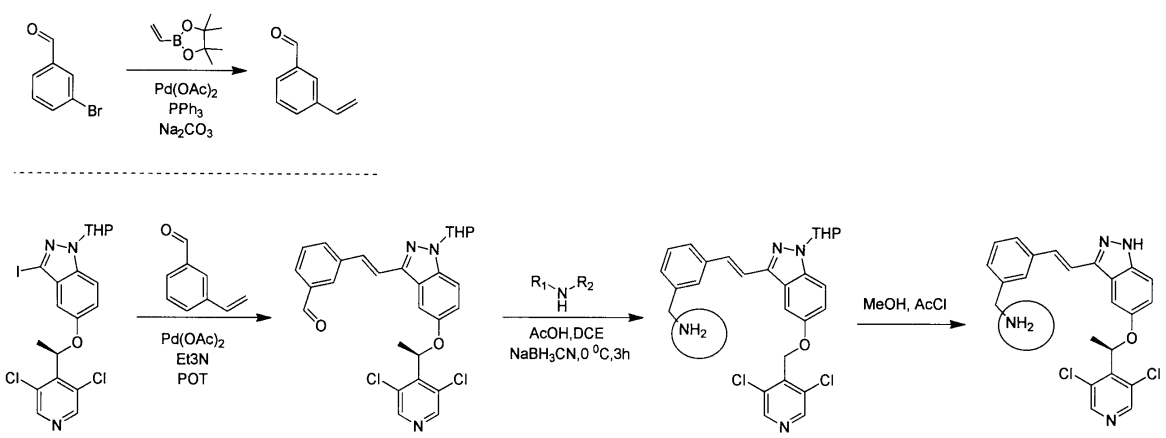
【０８２２】
【化２８２】




【０８２３】
この実施例は、実施例１２７に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ[M+H]$^+$：５２５．３[M+１]$^+$。

フローQ

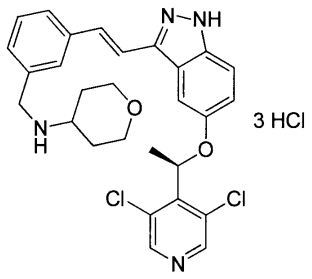
【０８２４】
【化２８３】




【０８２５】

実施例１３２

【０８２６】
【化２８４】

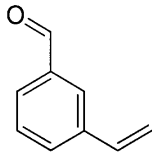



【０８２７】

実施例１３２Ａ

【０８２８】

【化２８５】



【０８２９】

３－ブロモベンズアルデヒド（１グラム、５.４０ミリモル）、４,４,５,５－テトラメチル－２－ビニル－１,３,２－ボロン酸ピナコールエステル（１.２グラム、８.１０マイクロモル）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１２１.２４ミリグラム、０.５４ミリモル）、ＰＰｈ$_3$（２８３.２７ミリグラム、１.０８ミリモル）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（１.１４ミリグラム、１０.８０ミリモル）を、水（３ミリリットル）とＤＭＦ（９ミリリットル）の混合液に溶解させ、混合物を窒素ガスの保護下８０℃で１２時間反応させた。薄層クロマトグラフィーは、（石油エーテル：酢酸エチル＝２／１）原料が完全的に反応したことを示した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離（石油エーテル／酢酸エチル＝４０／１－３０／１）を行い、表題化合物（黄色油状液体、５４０.００ミリグラム、３.４０マイクロモル、収率６３.０５％）を得た。

【０８３０】

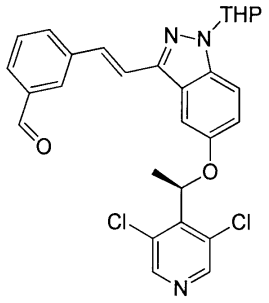
$^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_4$） ９.９９－１０.０５（ｍ,１Ｈ）,７.９８（ｓ,１Ｈ）,７.７１－７.８６（ｍ,２Ｈ）,７.４８－７.６０（ｍ,１Ｈ）,６.７８－６.９０（ｍ,１Ｈ）,５.９３（ｄ,Ｊ＝１７.５７Ｈｚ,１Ｈ）,５.３８（ｄ,Ｊ＝１１.０４Ｈｚ,１Ｈ）。

【０８３１】

実施例１３２Ｂ

【０８３２】

【化２８６】




4

【０８３３】

実施例２４Ｈ（３００.００ミリグラム、０.５８ミリモル）、１３２Ａ（７６.５２ミリグラム、５７８.９６マイクロモル）、Ｅｔ３Ｎ（１７５.７５ミリグラム、１.７４ミリモル）、ＰＰｈ$_3$（２８３.２７ミリグラム、１.０８ミリモル）、Ｐｄ（ＯＡｃ）２（１３.００ミリグラム、５７.９０ミリモル）、トリ-o-トリルホスフィン（１７.６２ミリグラム、５７.９０ミリモル）を、ＤＭＦ（４ミリリットル）に溶解させ、混合物を窒素ガスの保護下１００℃で１２時間反応させた。薄層クロマトグラフィーは、（石油エーテル：酢酸エチル＝２／１）原料が完全的に反応したことを示した。反応液に氷水を５ミリリットル加え、急冷して、５分間攪拌し、そして、酢酸エチルで１０ミリリットル×３回抽出してから分液した。有機相を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで脱水して

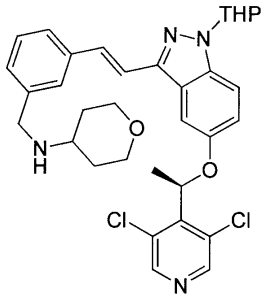
ろ過し、溶媒を蒸発乾固後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離することによって（石油エーテル／酢酸エチル＝１５／１）、表題化合物（２２０.００ミリグラム、４２１.１２マイクロモル、７２.７４％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ[M+H]$^+$：５５２.１。

【０８３４】

実施例１３２Ｃ

【０８３５】

【化２８７】




5

【０８３６】

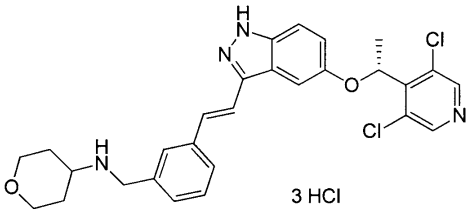
実施例１３２Ｂ（７０ミリグラム、１３３.９９マイクロモル）とテトラヒドロピラン－４－アミノ（４０.６６ミリグラム、４０１.９７マイクロモル）の１,２－ジクロロエタン（１ミリリットル）の混合液に、酢酸（０.８０ミリグラム、１３.４マイクロモル）を滴下した後、２０℃で３０分間撹拌した。シアノホウ水素化ナトリウム（２５.２６ミリグラム、４０１.９８マイクロモル）をゆっくり添加して、引き続き２０℃で２時間撹拌した。水で急冷し、水層をジクロロメタン（１０ミリリットル×３）で抽出し、有機層を飽和食塩水（１０ミリリットル×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物を薄層クロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）で精製することによって、表題化合物（黄色油状液体、３０ミリグラム、４９.３８マイクロモル、３６.８５％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ[M+H]$^+$：６０７.４。

【０８３７】

実施例１３２Ｄ

【０８３８】

【化２８８】




【０８３９】

実施例１３２Ｃ（３０.００ミリグラム、４９.３８マイクロモル）を無水メタノール（１ミリリットル）に溶解させ、そして、０℃下でこの溶液を塩化アセチル（１ミリリットル）の無水メタノール（４ミリリットル）に滴下した。反応液を４０℃に昇温後３０時間撹拌した。反応後、スピンにより溶媒を除去することによって表題化合物（２２ミリグラ

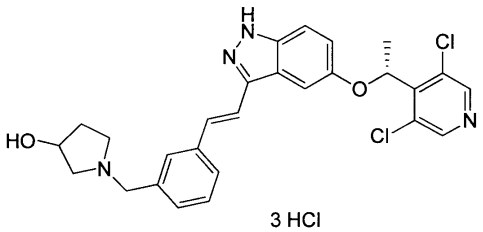
ム、４２．０３マイクロモル、収率８５．１１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ[M+H]$^+$：５２２．３。

【０８４０】

実施例１３４

【０８４１】

【化２８９】



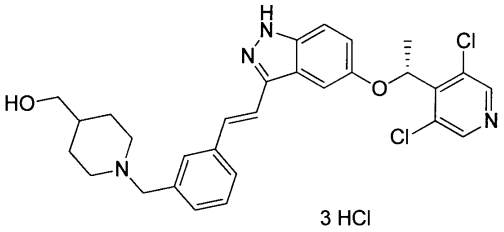

【０８４２】

この実施例は、実施例１３２に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ[M+H]$^+$：５０９．１。

実施例１３５

【０８４３】

【化２９０】



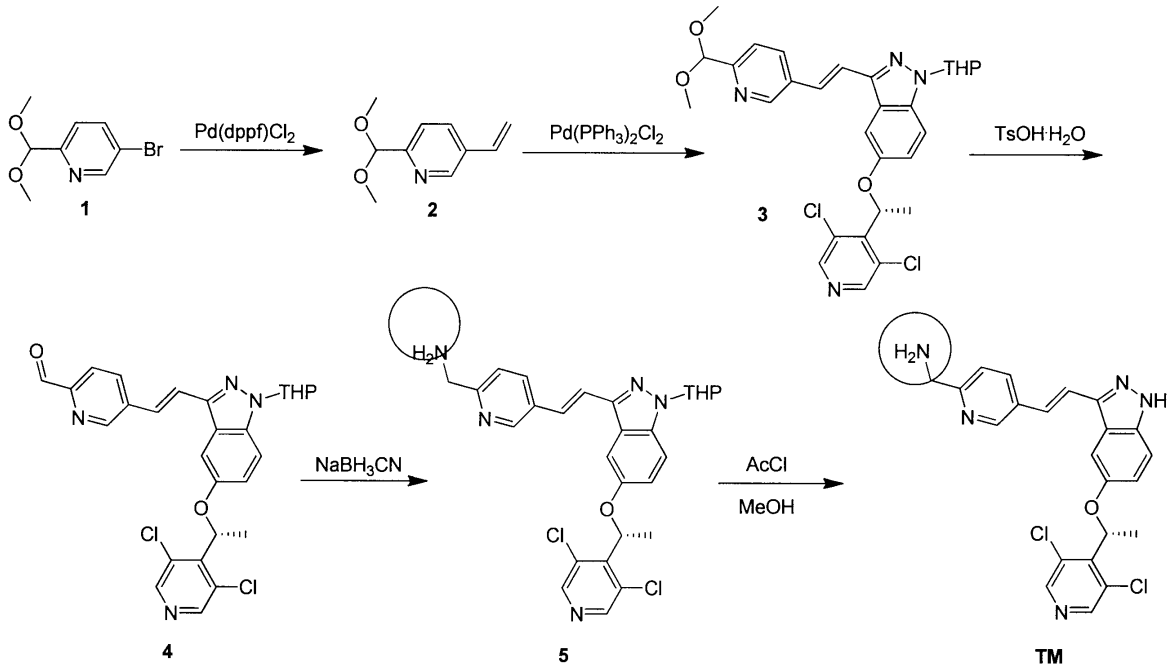

【０８４４】

この実施例は、実施例１３２に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ[M+H]$^+$：５３７．５。

フローＲ

【０８４５】

【化２９１】

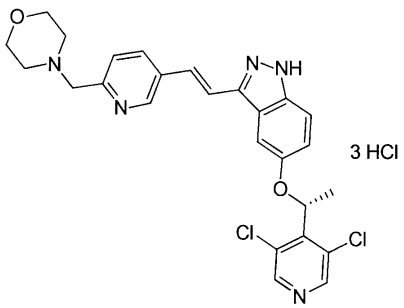



【０８４６】

実施例１３７

【０８４７】

【化２９２】

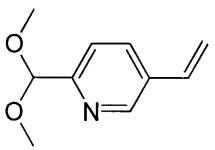



【０８４８】

実施例１３７Ａ

【０８４９】

【化２９３】



【０８５０】

窒素ガスの保護下で、ビスピナコールボロン酸エステル（９９５．４５ミリグラム、６．４６ミリモル）、５－ブロモ－２－（ジメトキシメチル）ピリジン（１グラム、４．３１

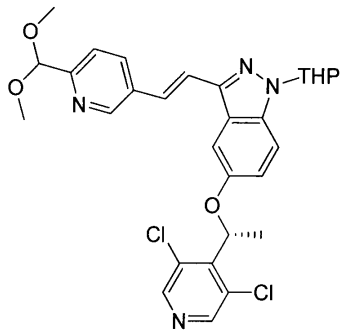
ミリモル）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（３１５.２９ミリグラム、０.４３ミリモル）および炭酸カリウム（１.７９グラム、１２.９３ミリモル）のジオキサン（１５ミリリットル）懸濁液を１００℃下１６時間加熱した。冷却して、水（１０ミリリットル）を入れ、酢酸エチル（３×１０ミリリットル）で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって、黄色油状の表題化合物（７００ミリグラム、８７％の収率）を得た。$^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）＝８.６３（ｄ,Ｊ＝１.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.８０（ｄｄ,Ｊ＝２.１,８.２Ｈｚ,１Ｈ）,７.５３（ｄ,Ｊ＝８.３Ｈｚ,１Ｈ）,６.７４（ｄｄ,Ｊ＝１１.０,１７.６Ｈｚ,１Ｈ）,５.８６（ｄ,Ｊ＝１７.８Ｈｚ,１Ｈ）,５.４５－５.３７（ｍ,２Ｈ）,３.４３（ｓ,６Ｈ）。

【０８５１】

実施例１３７Ｂ

【０８５２】

【化２９４】




【０８５３】

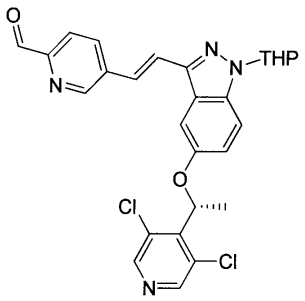
窒素ガスの保護下で、実施例１３７Ａ（８５０ミリグラム、４.７４ミリモル）、２４Ｈ（２.４６グラム、４.７４ミリモル）、ＰＯＴ（１４４.２７ミリグラム、４７４マイクロモル）、酢酸パラジウム（１０６.４２ミリグラム、４７４ミリモル）およびＤＩＥＡ（１.８４グラム、１４.２ミリモル）のＤＭＦ（３０ミリリットル）懸濁液を１００℃の条件で１６時間攪拌した。冷却ろ過して、真空濃縮を行い、残留物を分取カラムクロマトグラフィーで精製することによって、黄色油状の表題化合物（１.４グラム、５２％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ[M+H]$^+$：５６９.４. $^1$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）ｐｐｍ ８.８２－８.７７（ｍ,１Ｈ）,８.４６（ｓ,２Ｈ）,８.４０～８.３６（ｍ,１Ｈ）,７.９５（ｄｄ,Ｊ＝２.０,８.３Ｈｚ,１Ｈ）,７.６０（ｄ,Ｊ＝８.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.４５（ｄ,Ｊ＝１６.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.２８－７.２２（ｍ,１Ｈ）,７.２１－７.１５（ｍ,２Ｈ）,６.１８－６.０７（ｍ,１Ｈ）,５.６５（ｄｄ,Ｊ＝２.５,５.８,９.０Ｈｚ,１Ｈ）,５.４７－５.４３（ｍ,１Ｈ）,４.０５（ｔ,Ｊ＝８.９Ｈｚ,１Ｈ）,３.８６－３.６９（ｍ,２Ｈ）,３.５０～３.４２（ｍ,６Ｈ）,２.６１－２.４９（ｍ,１Ｈ）,２.２２－２.１１（ｍ,１Ｈ）,２.０９－１.９９（ｍ,３Ｈ）,１.８５（ｄ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,３Ｈ）,１.８０～１.７３（ｍ,２Ｈ）。

【０８５４】

実施例１３７Ｃ

【０８５５】

【化２９５】



【０８５６】

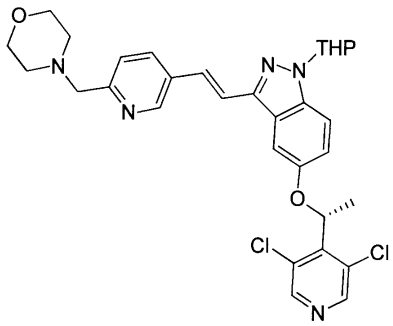
実施例１３７Ｂ（１.４グラム、２.４６ミリモル）、p-フェニルメタンスルホン酸一水和物（２３４ミリグラム、１.２３ミリモル）の水（５ミリリットル）およびアセトン（１５ミリリットル）の混合液を５０℃で３時間加熱撹拌した。冷却して、水層をジクロロメタン（１０ミリリットル×３）で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮することによって、そのまま次のステップに移行する表題化合物（１.２グラム、７６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４１.４（M+１）。

【０８５７】

実施例１３７Ｄ

【０８５８】

【化２９６】



【０８５９】

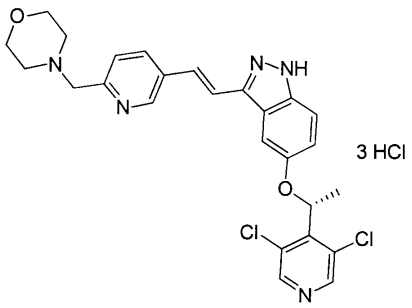
実施例１３７Ｃ（１００ミリグラム、１９１マイクロモル）とモルホリン（５０ミリグラム、５７３.１５マイクロモル）の１,２－ジクロロエタン（２ミリリットル）の混合液に、ｐＨが５になるまでに酢酸（１００マイクロリットル）を滴下した後、２９℃で２時間撹拌した。シアノホウ水素化ナトリウム（３６ミリグラム、５７３.１５マイクロモル）をゆっくり添加して、引き続き２９℃で３時間撹拌した。水で急冷し、水層をジクロロメタン（５ミリリットル×３）で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、黒色油状の表題化合物（１００ミリグラム、粗化合物）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９４.２$[M+1]^+$。

【０８６０】

実施例１３７Ｅ

【０８６１】

【化２９７】




【０８６２】

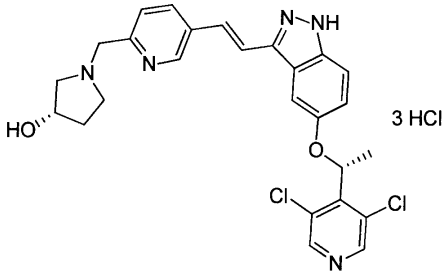
実施例１３７Ｄ（１００ミリグラム、１４８マイクロモル）のメタノール（１ミリリットル）溶液に、メタノール（１ミリリットル）／塩化アセチル（０．２５ミリリットル）混合液を添加して、４０℃に加熱した後３時間攪拌した。冷却して、真空濃縮することによって、表題化合物（２０．００ミリグラム、４６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１０．４（Ｍ+１）。$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ　８．９５（ｄ,Ｊ＝１．８Ｈｚ,１Ｈ）,８．５１（ｓ,２Ｈ）,８．２６（ｄｄ,Ｊ＝２．０,８．３Ｈｚ,１Ｈ）,７．６７（ｄ,Ｊ＝８．０Ｈｚ,１Ｈ）,７．６０（ｄ,Ｊ＝１６．８Ｈｚ,１Ｈ）,７．５１（ｄ,Ｊ＝９．３Ｈｚ,１Ｈ）,７．３７（ｓ,２Ｈ）,７．２５（ｄｄ,Ｊ＝２．１,９．２Ｈｚ,１Ｈ）,６．２４（ｑ,Ｊ＝６．７Ｈｚ,１Ｈ）,４．６１（ｓ,２Ｈ）,４．０４－３．９８（ｍ,４Ｈ）,３．４７（ｔ,Ｊ＝４．５Ｈｚ,４Ｈ）,１．８７（ｄ,Ｊ＝６．５Ｈｚ,３Ｈ）。

【０８６３】

実施例１３８

【０８６４】

【化２９８】




【０８６５】

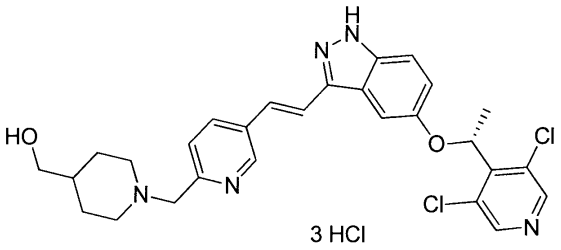
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）ｐｐｍ　９．０６（ｓ,１Ｈ）,８．６０～８．４９（ｍ,３Ｈ）,７．９８（ｄ,Ｊ＝８．０Ｈｚ,１Ｈ）,７．７１（ｄ,Ｊ＝１６．６Ｈｚ,１Ｈ）,７．５７（ｄ,Ｊ＝９．０Ｈｚ,１Ｈ）,７．４６（ｄ,Ｊ＝１６．８Ｈｚ,１Ｈ）,７．３９－７．２８（ｍ,２Ｈ）,６．２５（ｑ,Ｊ＝６．５Ｈｚ,１Ｈ）,４．８４（ｓ,２Ｈ）,４．６６（ｂｒ．ｓ．,１Ｈ）,３．７０（ｂｒ．ｓ．,４Ｈ）,２．３９（ｂｒ．ｓ．,１Ｈ）,２．１８（ｂｒ．ｓ．,１Ｈ）,１．８６（ｄ,Ｊ＝６．５Ｈｚ,３Ｈ）。

【０８６６】

実施例１４０

【０８６７】

【化２９９】



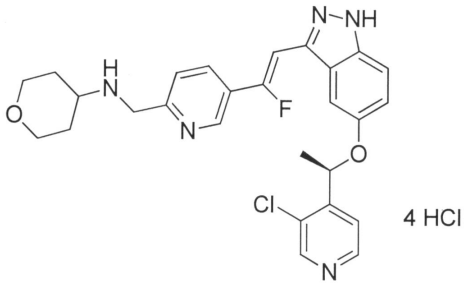

【０８６８】

この実施例は、実施例１３７に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３８．４（M+１）。

実施例１４２

【０８６９】

【化３００】



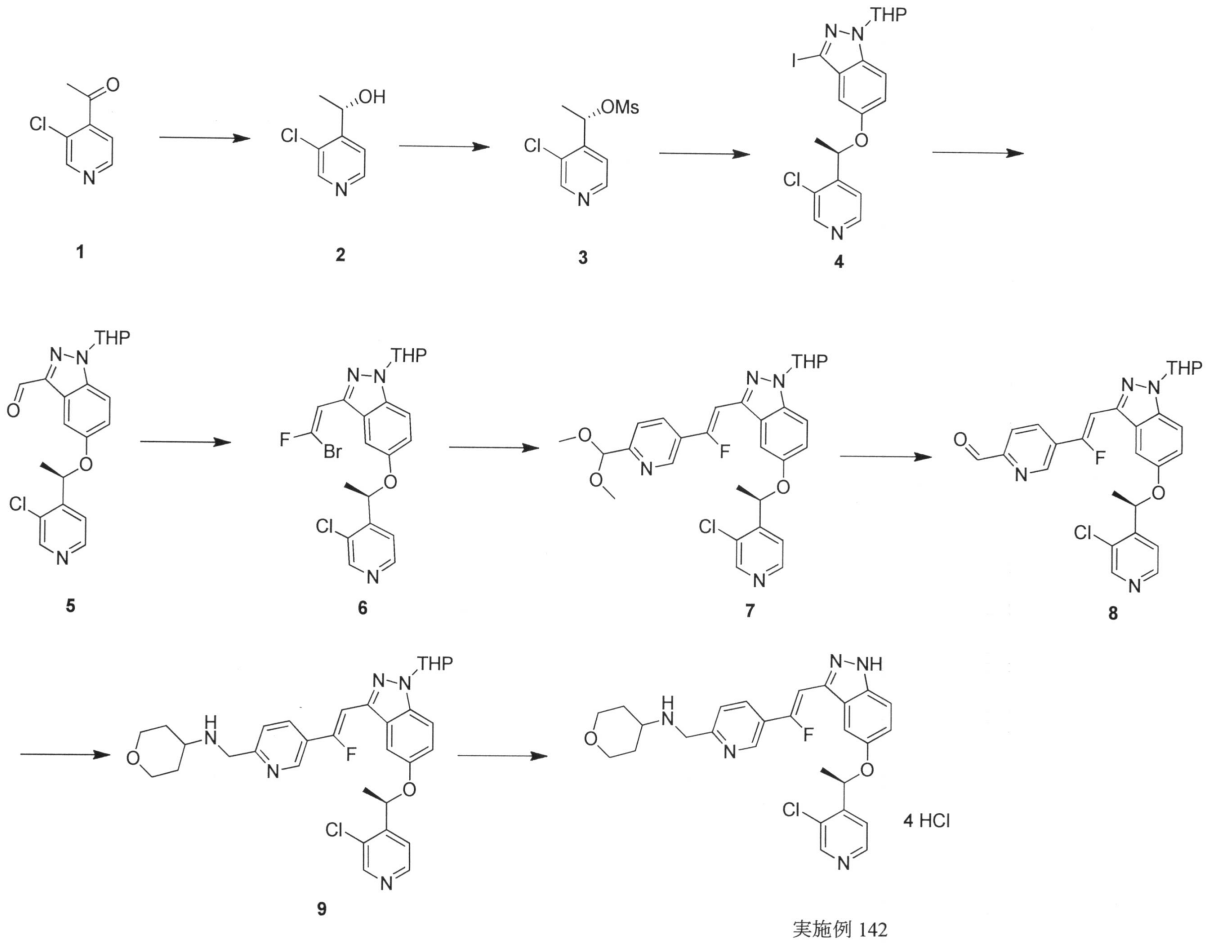

実施例 142

【０８７０】

フローＳ

【０８７１】

【化３０１】



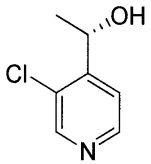

実施例 142

【０８７２】

実施例１４２Ａ

【０８７３】

【化３０２】



【０８７４】

－２０℃の条件で、ＤＩＰＣｌ（３．０９グラム、９．６５ミリモル）のテトラヒドロフラン（５ミリリットル）溶液に、１－（３－クロロ－４－ピリジン）エタノン（１グラム、６．４３ミリモル）テトラヒドロフラン（５ミリリットル）溶液を添加して、この温度で１．５時間攪拌し、０℃に昇温後３０分間攪拌した。メタノール（３ミリリットル）で急冷して、濃縮した。残留物を水（１５ミリリットル）に加え、酢酸エチル（３×１０ミリリットル）で抽出し、飽和食塩水（１０ミリリットル）で洗浄して乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって、黄色油状の表題化合物（６５０ミリグラム、６１％の収率）を得た。

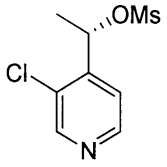
【０８７５】

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１５８．５[M+1]$^{+}$。

実施例１４２Ｂ

【０８７６】

【化３０３】




【０８７７】

０℃の条件で、実施例１４２Ａ（６５０ミリグラム、４．１２ミリモル）のジクロロメタン（６ミリリットル）溶液に、ＭｓＣｌ（１．４２グラム、１２．３７ミリモル）およびトリエチルアミン（１．２５グラム、１２．３７ミリモル）を添加して、この温度で１時間撹拌した。水（１ミリリットル）、重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ７～８になるように塩基化して、水（１０ミリリットル）を入れ、ジクロロメタン（２×８ミリリットル）で抽出し、飽和食塩水（５ミリリットル）で洗浄して乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって、黄色油状の表題化合物を得た。

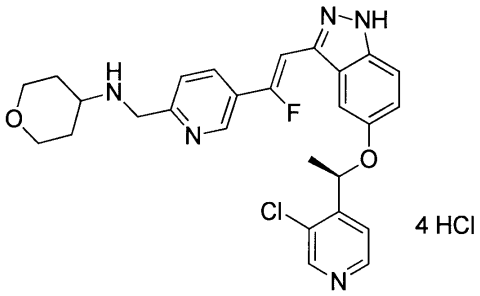
【０８７８】

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３６．７[M+１]$^{+}$。

実施例１４２

【０８７９】

【化３０４】




【０８８０】

化合物３から実施例１４２までは、実施例２４と同一の方法で合成され、実施例１４２（１１．００ミリグラム、２０％の収率）が得られた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０８．１[M+１]$^{+}$。

【０８８１】

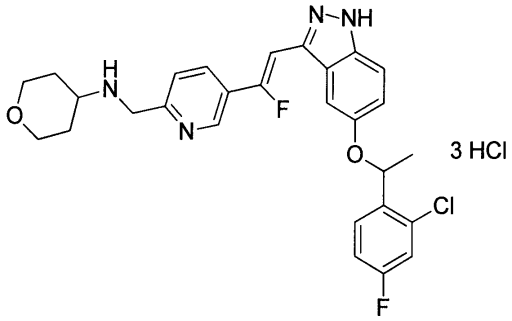
１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ４）Ｓｈｉｆｔ ９．０５－９．１８（ｍ,１Ｈ）,８．７８（ｄ,Ｊ＝５．５２Ｈｚ,１Ｈ）,８．２４－８．３２（ｍ,２Ｈ）,７．６６（ｄ,Ｊ＝８．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．５７（ｄ,Ｊ＝９．５４Ｈｚ,１Ｈ）,７．４１（ｓ,１Ｈ）,７．３２（ｄ,Ｊ＝９．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．０３－７．１８（ｍ,１Ｈ）,６．０５（ｑ,Ｊ＝６．０２Ｈｚ,１Ｈ）,４．５４（ｓ,２Ｈ）,４．０９（ｄｄ,Ｊ＝４．０２,１１．５４Ｈｚ,２Ｈ）,３．４５－３．６５（ｍ,３Ｈ）,２．１６（ｄ,Ｊ＝１０．５４Ｈｚ,２Ｈ）,１．７４－１．８９（ｍ,５Ｈ）。

【０８８２】

実施例１４３

【０８８３】

【化３０５】

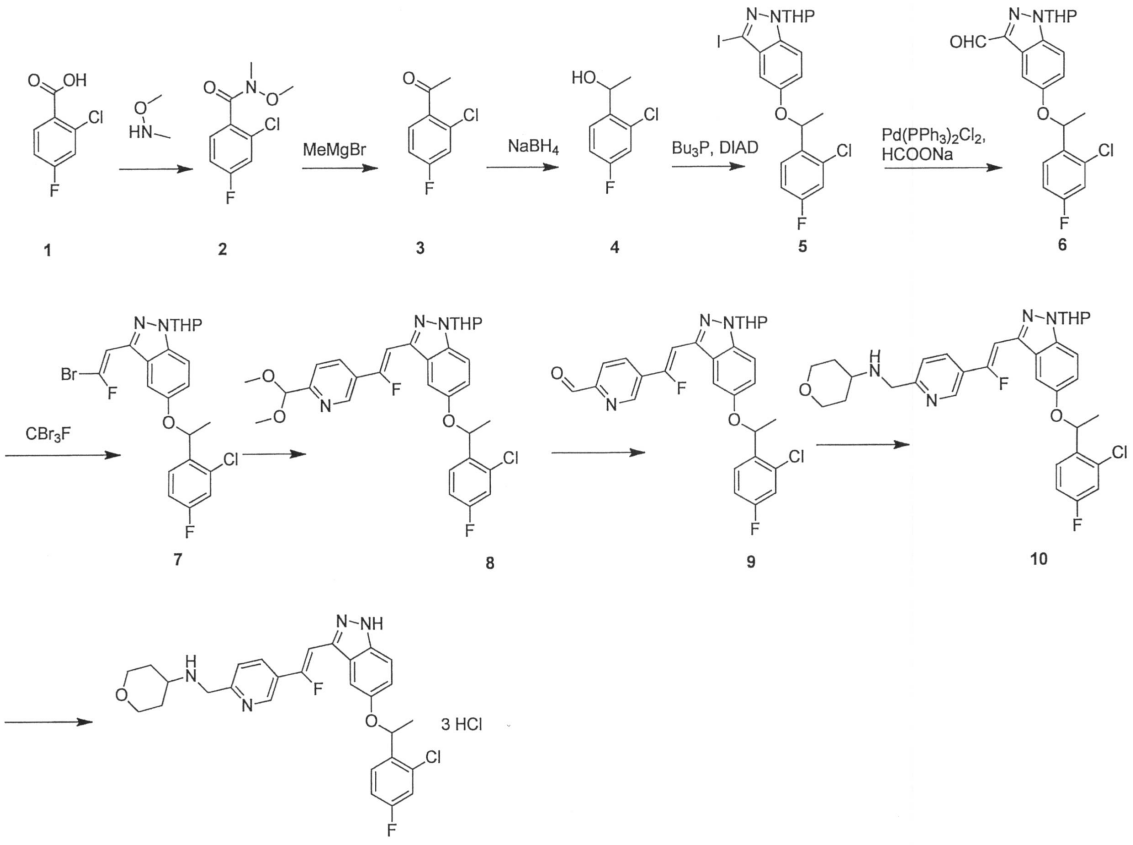



【０８８４】

フローＴ

【０８８５】

【化３０６】



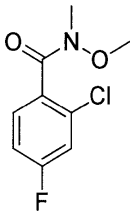

実施例 143

【０８８６】

実施例１４３Ａ

【０８８７】

【化３０７】



【０８８８】

２－クロロ－４－フッ素安息香酸（１０．００グラム、５７．２９ミリモル）、１－メトキシ－１－メチルアミン塩酸塩（１０．００グラム、５７．２９ミリモル）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（１１．６１グラム、８５．９４ミリモル）、１－エチル－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（１６．４７グラム、８５．９４ミリモル）、トリエチルアミン（１４．４９グラム、１４３．２３ミリモル）のＤＣＭ（２００．００ミリリットル）溶液は、１５℃の条件で３時間攪拌した。水（３００ミリリットル）を加え、ＤＣＭ（２００ミリリットル*３）で抽出し、塩水（５００ミリリットル*２）で洗浄して、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって、無色油状の実施例１４３Ａ（１２．３０グラム、９８．６６％の収率）を得た。

【０８８９】

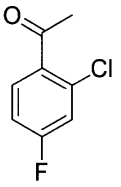
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）７．３５（ｄｄ,Ｊ＝６．０２,８．５３Ｈｚ,１Ｈ）,７．１７（ｄｄ,Ｊ＝２．５１,８．５３Ｈｚ,１Ｈ）,７．０４（ｄｔ,Ｊ＝２．２６,８．２８Ｈｚ,１Ｈ）,３．２７－３．５８（ｍ,６Ｈ）。

【０８９０】

実施例１４３Ｂ

【０８９１】

【化３０８】



【０８９２】

－７８℃の条件で、実施例１４４Ａ（１２．３０グラム、５６．５２ミリモル）のテトラヒドロフラン（１００．００ミリリットル）溶液にメチル臭化マグネシウム（１３．４８グラム、１１３．０４ミリモル）を３０分間内滴下してから、０℃の条件で５時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（１００ミリリットル）を加え、水（５０ミリリットル）を入れて希釈し、酢酸エチル（２００ミリリットル*３）で抽出し、塩水（４００ミリリットル*２）で洗浄して、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって、無色油状の実施例１４３Ｂ（９．６０グラム、９８．４２％の収率）を得た。

【０８９３】

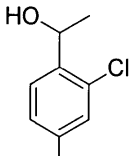
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）７．６４（ｄｄ,Ｊ＝６．０２,８．５３Ｈｚ,１Ｈ）,７．１７（ｄｄ,Ｊ＝２．３８,８．４１Ｈｚ,１Ｈ）,７．０１－７．０７（ｍ,１Ｈ）,２．６１－２．６７（ｍ,３Ｈ）。

【０８９４】

実施例１４３Ｃ

【０８９５】

【化３０９】




【０８９６】

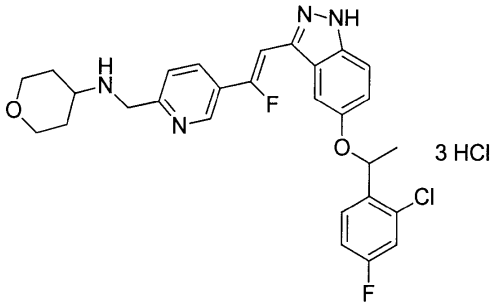
０℃の条件で、実施例１４４Ｂ（９．６０グラム、５５．６３ミリモル）のＭｅＯＨ（８０．００ミリリットル）溶液に、ホウ素水素化ナトリウム（５．２６グラム、１３９．０８ミリモル）を添加して、１５℃の条件で３時間攪拌した。０℃下で水（１００ミリリットル）を入れて、ＤＣＭ（１００ミリリットル*２）で抽出し、塩水（２００ミリリットル*３）で洗浄して、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって、無色油状の実施例１４３Ｃ（９．５０グラム、９７．８１％の収率）を得た。

【０８９７】

実施例１４３

【０８９８】

【化３１０】




【０８９９】

化合物４から実施例１４３までは、実施例２４と同一の方法で合成され、実施例１４３（３５０．００ミリグラム、３３．８４％の収率）が得られた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ[M+H]$^{+}$：５２５．１[M+１]$^{+}$。

【０９００】

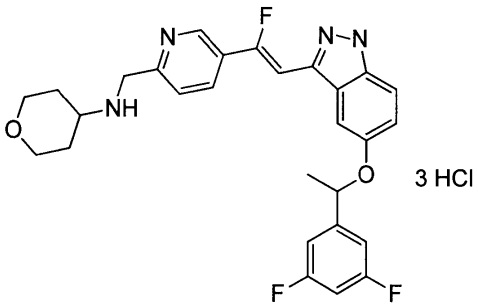
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ４）９．０４（ｄ,Ｊ＝１．７６Ｈｚ,１Ｈ），８．２３（ｄｄ,Ｊ＝２．２６,８．２８Ｈｚ,１Ｈ），７．５２－７．６５（ｍ,２Ｈ），７．４８（ｄ,Ｊ＝９．０３Ｈｚ,１Ｈ），７．１６－７．２８（ｍ,３Ｈ），６．９０～７．１０（ｍ,２Ｈ），５．７９（ｑ,Ｊ＝６．３６Ｈｚ,１Ｈ），４．５２（ｓ,２Ｈ），４．０８（ｄｄ,Ｊ＝４．５２,１１．８０Ｈｚ,２Ｈ），３．３９－３．５８（ｍ,３Ｈ），２．１４（ｄｄ,Ｊ＝２．３８,１２．４２Ｈｚ,２Ｈ），１．７９（ｄｑ,Ｊ＝４．６４,１２．２６Ｈｚ,２Ｈ），１．６０～１．６９（ｍ,３Ｈ）。

【０９０１】

実施例１４４

【０９０２】

【化３１１】



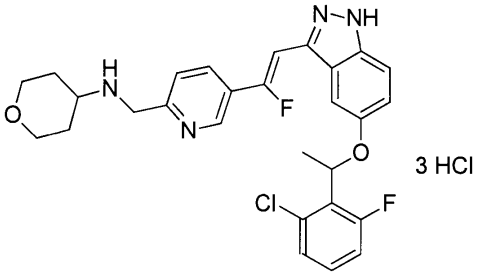

【０９０３】

この実施例は、実施例１４４に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０９．１[M+１]$^{+}$。

実施例１４５

【０９０４】

【化３１２】




【０９０５】

この実施例は、実施例１４４に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２５．１[M+１]$^{+}$。

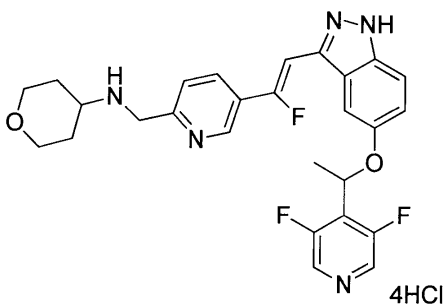
１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ４）９．０７（ｓ,１Ｈ）,８．２５（ｄ,Ｊ＝８．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．６３（ｄ,Ｊ＝８．２８Ｈｚ,１Ｈ）,７．４４（ｄ,Ｊ＝９．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．３７（ｂｒ．ｓ．,１Ｈ）,７．２２－７．３１（ｍ,２Ｈ）,７．１７（ｄ,Ｊ＝９．０３Ｈｚ,１Ｈ）,６．９０～７．０９（ｍ,２Ｈ）,６．０１（ｄ,Ｊ＝６．５３Ｈｚ,１Ｈ）,４．５３（ｓ,２Ｈ）,４．１０（ｄ,Ｊ＝８．２８Ｈｚ,２Ｈ）,３．４３－３．５８（ｍ,３Ｈ）,２．１６（ｄ,Ｊ＝１２．３０Ｈｚ,２Ｈ）,１．８１（ｄ,Ｊ＝６．５３Ｈｚ,５Ｈ）。

【０９０６】

実施例１４６

【０９０７】

【化３１３】

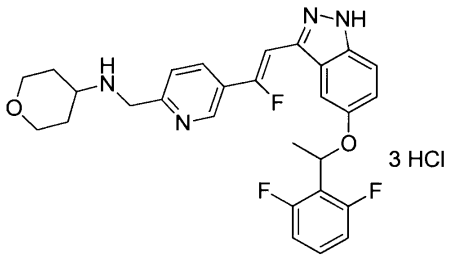


【０９０８】
この実施例は、実施例１４４に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１０．４[M+１]$^{+}$。
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ４）９．０９－９．３８（ｍ,１Ｈ）,８．４２－８．８２（ｍ,３Ｈ）,７．８５－８．０６（ｍ,１Ｈ）,７．５５－７．７６（ｍ,２Ｈ）,７．３１－７．５４（ｍ,２Ｈ）,５．９２－６．３０（ｍ,１Ｈ）,４．６５（ｂｒ．ｓ．,２Ｈ）,４．０７（ｄ,Ｊ＝７．７８Ｈｚ,２Ｈ）,３．４１－３．６７（ｍ,３Ｈ）,２．２０（ｄ,Ｊ＝９．７９Ｈｚ,２Ｈ）,１．８８（ｂｒ．ｓ．,５Ｈ）。

【０９０９】

実施例１４７

【０９１０】
【化３１４】

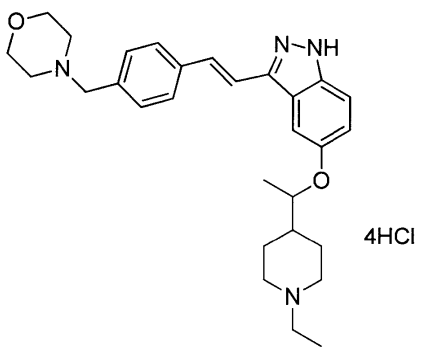



【０９１１】
この実施例は、実施例１４４に示したように製造された。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０９．５[M+１]+。
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ４）９．０９（ｄ,Ｊ＝１．２５Ｈｚ,１Ｈ）,８．２８（ｄ,Ｊ＝６．７８Ｈｚ,１Ｈ）,７．６６（ｄ,Ｊ＝８．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．４３－７．５５（ｍ,２Ｈ）,７．２６－７．３５（ｍ,１Ｈ）,７．２２（ｄｄ,Ｊ＝２．０１,９．０３Ｈｚ,１Ｈ）,７．００～７．１６（ｍ,１Ｈ）,６．９４（ｔ,Ｊ＝８．５３Ｈｚ,２Ｈ）,５．８９（ｑ,Ｊ＝６．５３Ｈｚ,１Ｈ）,４．５４（ｓ,２Ｈ）,４．０８（ｄｄ,Ｊ＝４．２７,１１．５４Ｈｚ,２Ｈ）,３．４２－３．５９（ｍ,３Ｈ）,２．１６（ｄ,Ｊ＝１１．０４Ｈｚ,２Ｈ）,１．６７－１．８９（ｍ,５Ｈ）。

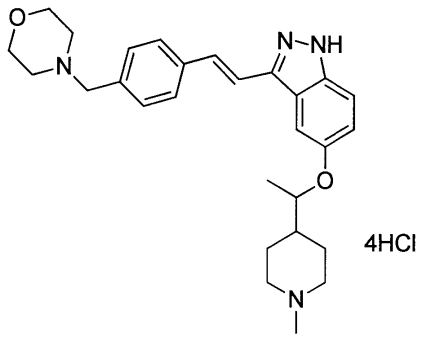
【０９１２】

実施例１４８

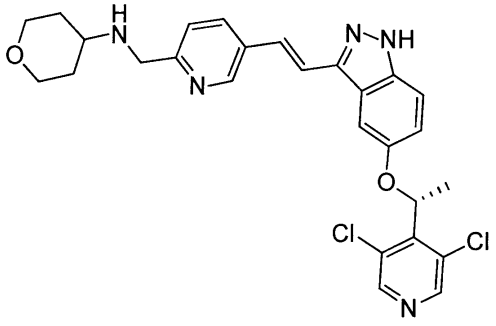
【０９１３】
【化３１５】



【０９１４】
この実施例は、実施例１３７に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７５.３[M+１]+。
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）７.７９－７.８４（ｍ,２Ｈ）,７.５４－７.６３（ｍ,４Ｈ）,７.５２（ｄ,Ｊ＝７.５３Ｈｚ,２Ｈ）,７.４０～７.４９（ｍ,１Ｈ）,７.１５（ｄ,Ｊ＝９.０３Ｈｚ,１Ｈ）,４.４９（ｔ,Ｊ＝５.７７Ｈｚ,１Ｈ）,４.４１（ｓ,２Ｈ）,４.０３－４.１５（ｍ,２Ｈ）,３.７３－３.８５（ｍ,２Ｈ）,３.６７（ｂｒ.ｓ.,２Ｈ）,３.３８－３.５０（ｍ,３Ｈ）,３.１７－３.２７（ｍ,５Ｈ）,２.９３－３.０６（ｍ,１Ｈ）,２.０５－２.３７（ｍ,１Ｈ）,１.４０（ｂｒ.ｓ.,３Ｈ）,１.３８（ｂｒ.ｓ.,３Ｈ）,１.３５－１.３７（ｍ,２Ｈ）。
【０９１５】
実施例１４９
【０９１６】
【化３１６】




【０９１７】
この実施例は、実施例１３７に示したように製造された。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６１.３[M+１]+。
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）７.７９－７.８４（ｍ,２Ｈ）,７.５６－７.６１（ｍ,３Ｈ）,７.５１－７.５６（ｍ,２Ｈ）,７.５０（ｄ,Ｊ＝９.２９Ｈｚ,１Ｈ）,７.１３－７.１９（ｍ,１Ｈ）,４.４５－４.５３（ｍ,２Ｈ）,４.４１（ｓ,２Ｈ）,４.０９（ｄ,Ｊ＝１３.３０Ｈｚ,２Ｈ）,３.７８（ｔ,Ｊ＝１２.８０Ｈｚ,２Ｈ）,３.３５－３.４８（ｍ,４Ｈ）,３.２０～３.３０（ｍ,４Ｈ）,３.０７（ｔ,Ｊ＝１３.０５Ｈｚ,１Ｈ）,２.９０（ｓ,３Ｈ）,１.９７（ｓ,３Ｈ）,１.３６－１.４０（ｍ,３Ｈ）,１.３１（ｂｒ.ｓ.,２Ｈ）。
【０９１８】
実施例１５０（参考例）
【０９１９】
【化３１７】




ＷＸ＿１５０

【０９２０】
この実施例は、実施例１３７に示したように製造された。
$^{1}$ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ,メタノール－ｄ$_{4}$）＝８.９５（ｄ,Ｊ＝１.５Ｈｚ,１Ｈ）,８.５２（ｓ,２Ｈ）,８.３３（ｄｄ,Ｊ＝２.０,８.３Ｈｚ,１Ｈ）,７.７２（ｄ,Ｊ＝８.３Ｈｚ,１Ｈ）,７.６２（ｄ,Ｊ＝１６.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.５３（ｄ,Ｊ＝９.０Ｈｚ,１Ｈ）,７.３８（ｄ,Ｊ＝１６.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.３３（ｄ,Ｊ＝１.８Ｈｚ,１Ｈ）,７.２７（ｄｄ,Ｊ＝２.０,９.０Ｈｚ,１Ｈ）,６.２５（ｑ,Ｊ＝６.５Ｈｚ,１Ｈ）,４.５５（ｓ,２Ｈ）,４.１０（ｄｄ,Ｊ＝４.３,１１.５Ｈｚ,２Ｈ）,３.６１－３.４２（ｍ,４Ｈ）,２.２２－２.１２（ｍ,２Ｈ）,１.９１－１.７６（ｍ,５Ｈ）。
【０９２１】
試験例１：本発明の化合物のインビトロ酵素活性のテスト
試験目的：
Ｚ’－ＬＹＴＥ（商標）Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ｋｉｎａｓｅ Ａｓｓａｙにより酵素活性をアッセイし、化合物のＩＣ$_{50}$値を指標として用い、化合物によるＦＧＦＲ１の阻害効果を評価した。
【０９２２】

試験材：
ＦＧＦＲ１（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ# ＰＶ４１０５）
Ｔｙｒ４（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ－ＰＲ５０５３Ｕ）
ＡＴＰ（Ｓｉｇｍａ－Ａ７６９９）
ＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａｃａｔ# ３４８６９－１００ＭＬ）
反応緩衝液：５０ｍＭのＨｅｐｅｓ（ｐＨ ７.５）,１０ｍＭのＭｇＣｌ$_{2}$、１ｍＭのＥＧＴＡ、０.０１％のＢｒｉｊ－３５、１ｍＭのＤＴＴ、２ｍＭのＭｎＣｌ$_{2}$
３８４反応プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ Ｃｏｓｔａｒ ３５７３）
３８４化合物プレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ # ７８１２８０）
ＤｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔｒｅａｇｅｎｔＢ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ# ＰＲ５１９３Ｄ）
ＤｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔＢｕｆｆｅｒ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ# ＰＲ４８７６Ｂ）
遠心機（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ#５８１０Ｒ）
電子フィンピペット（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ）
Ｍｕｌｔｉｄｒｏｐ 液体処理ワークステーション（ＴｈｅｒｍｏＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）
Ｂｒａｖｏ自動液体処理ワークステーション（Ａｇｉｌｅｎｔ）
Ｅｎｖｉｓｉｏｎ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）

試験のステップ及び方法：
A.　酵素・基質混合液の用意
０.６ｎＭのＦＧＦＲ１、２ｕＭのＴｙｒ４ペプチド及び１０ｕＭのＡＴＰと反応緩衝液（５０ｍＭのＨｅｐｅｓ、ｐＨ７.５、１０ｍＭのＭｇＣｌ$_{2}$、０.０１％のＢＲＩＪ－３５、１ｍＭのＥＧＴＡ、４ｍＭのＭｎＣｌ$_{2}$、２ｍＭのＤＴＴ）。
B.　化合物ローディング
a.　化合物が、ＤＭＳＯを用い、３倍、１１分の勾配、二重孔で、１０ｍＭに希釈され、
b.　Ｂｒａｖｏ自動液体処理ワークステーションで化合物を１：２５の希釈で中間プレートに移液し、そして、ＤＭＳＯが１％の最終濃度になるように、反応プレートに２.５ｕｌ移液し、
c.　酵素・基質緩衝液をそれぞれの孔に５ｕｌずつ移液し、
d.　Ｍｕｌｔｉｄｒｏｐ液体処理ワークステーションにて、ＡＴＰ溶液を各孔に移液し、
e.　１０００ｒｐｍで１分間遠心分離させ

f.　反応プレートを２３℃の恒温ボックスに置き６０分間反応させた。
C.　発色反応試験：
a.　１：１２８でＤｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｒｅｇｅｎｔ ＢとＤｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ Ｂｕｆｆｅｒの混合液を配合し、
b.　各孔に５ｕｌずつ入れ、１０００ｒｐｍで１分間遠心分離させ、
c.　遠心分離の後、反応プレートを恒温ボックス（２３℃）に９０分間放置し、取り出したらＥｎｖｉｓｉｏｎ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）マイクロプレートリーダーでのカウントを読み取った。
D.　データ解析：ＸＬＦＩＴ（ＩＤＢＳ）を利用してデータを解析し、化合物のＩＣ$_{50}$値を算出した。

【０９２３】
試験結果を表１に示す。
【０９２４】

【表１】

表１ Ｚ′－ＬＹＴＥ（商標）アッセイによる$ＩＣ_{50}$のテスト結果

| 試験試料<br>（表題化合物） | ＦＧＦＲ１ |
|---|---|
| 実施例１ | Ａ |
| 実施例２ | Ａ |
| 実施例３ | Ａ |
| 実施例４ | Ａ |
| 実施例５ | Ａ |
| 実施例６ | Ａ |
| 実施例９ | ＡＡ |
| 実施例１０ | ＡＡ |
| 実施例１１ | Ａ |
| 実施例１２ | ＡＡ |
| 実施例１３ | Ａ |
| 実施例１６ | ＡＡ |
| 実施例１７ | Ａ |
| 実施例１８ | ＡＡＡ |
| 実施例１８ｂ | ＡＡＡ |
| 実施例２１ | ＡＡＡ |
| 実施例２２ | ＡＡ |
| 実施例２３ | ＡＡＡ |
| 実施例２６ | ＡＡ |
| 実施例２７ | ＡＡＡ |
| 実施例２９ | ＡＡＡ |
| 実施例３０ | ＡＡＡ |
| 実施例３１ | ＡＡＡ |
| 実施例３２ | ＡＡＡ |
| 実施例３３ | ＡＡＡ |
| 実施例３４ | ＡＡＡ |
| 実施例３６ | Ａ |
| 実施例３７ | Ａ |
| 実施例３８ | Ａ |
| 実施例４１ | Ａ |
| 実施例４３ | ＡＡＡ |

【０９２５】

| | |
|---|---|
| 実施例４４ | ＡＡＡ |
| 実施例４５ | Ａ |
| 実施例４７ | ＡＡＡ |
| 実施例４８ | ＡＡＡ |
| 実施例４９ | Ｎ／Ａ |
| 実施例５０ | ＡＡＡ |
| 実施例５１ | ＡＡＡ |
| 実施例５２ | Ａ |
| 実施例５３ | ＡＡ |
| 実施例５４ | ＡＡＡ |
| 実施例５５ | Ａ |
| 実施例５６ | Ａ |
| 実施例５７ | Ａ |
| 実施例５８ | Ａ |
| 実施例５９ | Ａ |
| 実施例６０ | Ａ |
| 実施例６１ | Ａ |
| 実施例６２ | Ａ |
| 実施例６３ | ＡＡ |
| 実施例６４ | Ａ |
| 実施例６５ | ＡＡＡ |
| 実施例６６ | ＡＡＡ |
| 実施例６７ | ＡＡＡ |
| 実施例６８ | ＡＡＡ |
| 実施例６９ | ＡＡＡ |
| 実施例７０ | Ａ |
| 実施例７１ | ＡＡ |
| 実施例７２ | ＡＡＡ |
| 実施例７３ | ＡＡＡ |
| 実施例７４ | ＡＡＡ |
| 実施例７６ | ＡＡＡ |
| 実施例７８ | ＡＡＡ |
| 実施例８０ | Ａ |
| 実施例８１ | ＡＡＡ |
| 実施例８２ | Ａ |

【０９２６】

| | |
|---|---|
| 実施例８３ | Ａ |
| 実施例８６ | Ａ |
| 実施例８７ | Ａ |
| 実施例８８ | ＡＡ |
| 実施例８９ | ＡＡＡ |
| 実施例９０ | Ａ |
| 実施例９１ | Ａ |
| 実施例９３ | ＡＡ |
| 実施例９４ | Ａ |
| 実施例９５ | Ａ |
| 実施例９７ | ＡＡＡ |
| 実施例９９ | Ａ |
| 実施例１００ | ＡＡＡ |
| 実施例１０１ | ＡＡＡ |
| 実施例１０２ | ＡＡＡ |
| 実施例１０３ | ＡＡＡ |
| 実施例１０４ | Ａ |
| 実施例１０６ | ＡＡＡ |
| 実施例１０７ | Ａ |
| 実施例１０８ | Ａ |
| 実施例１０９ | ＡＡＡ |
| 実施例１１２ | Ａ |
| 実施例１１３ | Ａ |
| 実施例１１４ | Ａ |
| 実施例１１５ | ＡＡ |
| 実施例１１６ | Ａ |
| 実施例１１７ | Ａ |
| 実施例１１９ | Ａ |
| 実施例１２０ | Ａ |
| 実施例１２１ | Ａ |
| 実施例１２５ | Ａ |
| 実施例１２６ | Ａ |
| 実施例１２７ | Ａ |
| 実施例１２９ | Ａ |
| 実施例１３０ | Ａ |

【０９２７】

| | |
|---|---|
| 実施例１３２ | ＡＡＡ |
| 実施例１３４ | ＡＡＡ |
| 実施例１３５ | ＡＡＡ |
| 実施例１３７ | ＡＡＡ |
| 実施例１３８ | ＡＡＡ |
| 実施例１４０ | ＡＡ |
| 実施例１４２ | ＡＡ |
| 実施例１４３ | Ａ |
| 実施例１４４ | ＡＡＡ |
| 実施例１４５ | Ａ |
| 実施例１４６ | ＡＡＡ |
| 実施例１４７ | Ａ |
| 実施例１４８ | Ａ |
| 実施例１４９ | Ａ |

【０９２８】

注釈：５０ｎＭ＜Ａ≦１ｕＭ、１０ｎＭ＜ＡＡ≦５０ｎＭ、ＡＡＡ≦１０ｎＭ、Ｎ／Ａは、未測定を表す。

結論：本発明における化合物は、ＦＧＦＲ１への阻害効果が顕著である。

【０９２９】

試験例２：本発明の化合物のインビトロ細胞学の阻害活性

試験目的：

ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙにより細胞内のＡＴＰの変化をアッセイし、化合物の$IC_{50}$値を指標として用い、化合物によるインビトロ細胞ＳＮＵ－１６の阻害効果を評価した。

【０９３０】

試験材：

細胞系：ＳＮＵ－１６細胞株

ＳＮＵ－１細胞培地：ＲＰＭＩ １６４０（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ＃２２４００１０５）、１０％の血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ＃１００９９１４１）、ペニシリン－ストレプトマイシン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ Ｇｉｂｃｏ #１５１４０～１２２）

パンクレアチン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、#２５２００～０７２）

ＤＰＢＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ、#ＳＨ３００２８.０１Ｂ）

３８４細胞板（Ｇｒｅｉｎｅｒ #７８１０９０）

３８４化合物プレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ＃７８１２８０）

$CO_2$ インキュベーター（Ｔｈｅｒｍｏ#３７１）

遠心機（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ#５８１０Ｒ）

Ｖｉ－ｃｅｌｌ 生死細胞オートアナライザー（Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ）

Ｂｒａｖｏ自動液体処理ワークステーション（Ａｇｉｌｅｎｔ）

Ｅｎｖｉｓｉｏｎ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）

試験のステップ及び方法：

E.　細胞接種（ＳＮＵ－１６細胞）

a.　３７℃の湯浴で培地、パンクレアチン、ＤＰＢＳを予熱した。細胞の培養のための培地を吸い取り、１０ｍＬのＤＰＢＳで洗浄し、

b.　予熱されたパンクレアチンを培養ボトルに添加し、パンクレアチンにより均一に被覆されるように培養ボトルを回転させ、３７℃で５％の$CO_2$のインキュベーターに１～２分間放置して消化させ、
c.　Ｔ１５０ごとに１０～１５ｍＬの培地で細胞を懸濁させ、８００ｒｐｍで５分間遠心分離させ、１０ｍＬの培地で細胞を懸濁させ、細胞懸濁液を１ｍＬ吸い取り、Ｖｉ－ｃｅｌｌでカウントし、
d.　培地でＳＮＵ－１６を希釈し、マルチチャンネルピペットで希釈された細胞を３８４板（Ｇｒｅｉｎｅｒ．７８１０９０）（５０μＬ／孔、ＳＮＵ－１６細胞７５０個の細胞／孔）に加えた。細胞板を、３７℃、５％の$CO_2$のインキュベーターに一晩放置した。
F.　化合物ローディング：
g.　ＤＭＳＯで化合物を３倍、１１分の勾配、二重孔で１０ｍＭに希釈し、
h.　Ｂｒａｖｏ自動液体処理ワークステーションで化合物を、細胞培養液を４７．６ｕｌ添加した中間プレートに２．４ｕｌ移液し、そして、ＤＭＳＯが０．４％の最終濃度になるように、細胞培養プレートに５ｕｌから５５ｕｌまで移液し、
i.　細胞板を３７℃、５％の$CO_2$のインキュベーターに入れ、三日間インキュベートした。
G.　ＣＴＧ試験：
d.　Ｃｅｌｌ Ｔｉｔｅｒ Ｇｌｏ試薬を室温まで均衡させ、
e.　１：２の割合でＣｅｌｌ Ｔｉｔｅｒ Ｇｌｏ試薬を各試料孔に３０ｕｌずつ配置し、穏やかに２分間混合し、
f.　細胞培養プレートを恒温ボックス（２３℃）に１０分間放置し、取り出してから１０００ｒｐｍで１分間遠心分離させ、
g.　Ｅｎｖｉｓｉｏｎ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）マイクロプレートリーダーでカウントの読み取りをした。
H.　データ解析：ＸＬＦＩＴ（ＩＤＢＳ）を利用しデータを解析し、化合物のＩＣ５０値を算出した。

【０９３１】

試験結果を表２に示す。

表２ ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）アッセイによる$IC_{50}$のテスト結果

【０９３２】

【表２】

表２ ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）アッセイによるＩＣ$_{50}$のテスト結果

| 試験試料<br>（表題化合物） | ＳＮＵ－１６ |
|---|---|
| 実施例１ | + |
| 実施例１６ | ++ |
| 実施例１７ | ++ |
| 実施例１９ | + |
| 実施例２１ | ++ |
| 実施例２９ | + |
| 実施例３２ | ++ |
| 実施例３３ | ++ |
| 実施例３４ | ++ |
| 実施例３８ | ++ |
| 実施例３９ | ++ |
| 実施例４１ | ++ |
| 実施例４２ | ++ |
| 実施例４５ | ++ |
| 実施例４７ | ++ |
| 実施例５３ | ++ |
| 実施例６２ | ++ |
| 実施例７０ | ++ |
| 実施例７６ | ++ |

【０９３３】

注釈：１０ｎＭ＜+≦１ｕＭ、++≦１０ｎＭ。

結論：本発明における化合物は、ＳＮＵ－１６への阻害効果が顕著である。

試験例３：腫瘍増殖阻害（ＴＧＩ）解析

腫瘍は、腫瘍の体積と時間との関係によって進化や増殖を評価する。皮下腫瘍の長軸（Ｌ）及び短軸（Ｗ）がキャリパスにより週に二回測定し、式（（Ｌ×Ｗ$^2$）／２）で腫瘍の体積（ＴＶ）を算出する。ＴＧＩは、溶媒群のマウス腫瘍体積のメディアンと薬物群のマウス腫瘍体積のメディアンとの差により算出され、溶媒対照群の腫瘍体積のメディアンのパーセントで表し、

下式で算出する。

【０９３４】

％のＴＧＩ＝（（真ん中腫瘍体積（対照）－真ん中腫瘍体積（投与群））／真ん中腫瘍体積（対照群））×１００

オリジナル統計解析は、分散測定解析を繰り返すことによって行われる。引き続き、Ｓｃｈｅｆｆｅ ｐｓｏｔ ｈｏｃ試験方法にて多重比較を行う。単一の溶媒（０．５％のメチルセルロース+０．２％のツウィーン水溶液）が陰性対照になる。

【０９３５】

試験結果を表３に示す。

【０９３６】

【表３】

| | ＦＧＦＲ１／２高発現のヒト腫瘍肝臓癌移植モデル | ＴＧＩ％（前回投与） |
|---|---|---|
| 実施例１６ | １５ｍｇ／ｋｇ、ＢＩＤ | ８４．５ |
| 実施例１８ | ５ｍｇ／ｋｇ、ＢＩＤ | ８５ |
| 実施例５４ | １０ｍｇ／ｋｇ、ＢＩＤ | ８５．４ |
| 実施例６３ | １５ｍｇ／ｋｇ、ＢＩＤ | ８６ |

【０９３７】

本発明に係る化合物は、優れたインビトロＦＧＦＲ１キナーゼ阻害活性及びＳＮＵ－１６細胞阻害活性が小分子のチロシンキナーゼ阻害剤として、細胞増殖及血管形成への阻害、優れた抗腫瘍活性、各種の哺乳動物（ヒトを含む）を治療する等という優れた効果を有する。

【０９３８】

試験例４：分子にフルオロアルケンが導入されアルケンを置換することで、化合物内の代謝安定性を大きく向上させ、例えばＷＸ_０１８とＷＸ_１５０とを比較するような化合物のバイオアベイラビリティを増加することができる。

【０９３９】

試験過程：２０％のＤＭＳＯ／６０％のＰＥＧ４００／２０％の水の試験化合物の清澄液を、１ｍｇ／ｋｇの投与量でメスのＢａｌｂ／ｃ　ｎｕｄｅマウスの体内（夜間空腹、７～９週齢）に１ｍｇ／ｍｌ経尾静脈内投与した。０．５％のＭｅｔｈｏｃｅｌ／０．２％のＴｗｅｅｎ　８０に懸濁した試験化合物を、１０ｍｇ／ｋｇの投与量で、メスのＢａｌｂ／ｃ　ｎｕｄｅマウス（夜間空腹、７～９週齢）に１ｍｇ／ｍｌ経胃投与した。二つの動物群は、何れも投与されてから０．０８３３、０．２５、０．５、１．０、２．０、４．０、８．０ 及び２４時間後、頸静脈または尾静脈から採血され、この採血された血液をＥＤＴＡ－Ｋ２が付加された抗凝血管に約３０μＬ入れ、血漿を遠心分離させた。ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法で血中濃度を測定し、ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（商標）Ｖｅｒｓｉｏｎ ６．３（Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ,Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ,ＣＡ）薬物動態学的ソフトウェアを利用し、ナンコンパートメントモデル対数線形台形法により薬物動態学に関するパラメータを算出した。

【０９４０】

試験データ解析：メスのＢａｌｂ／ｃ　ｎｕｄｅマウスは、ＷＸ_０１８を１．０ｍｇ／ｋｇ単回静脈内注射投与されてから、その血漿クリアランス（ＣＬ）が５３．０±１．６９ｍＬ／分／ｋｇになり、定常状態の見かけの分布容積（Ｖｄｓｓ）が５．４５±０．４９１Ｌ／ｋｇになり、排出半減期（Ｔ１／２）、及び０点から最後の一つの定量的な時点までの血漿濃度曲線下面積（ＡＵＣ０－ｌａｓｔ）の値がそれぞれ１．５７±０．０２８６時間及び５６７±１９．４ｎＭ・ｈになる。

【０９４１】

メスのＢａｌｂ／ｃｎｕｄｅマウスは、ＷＸ_０１８を１０ｍｇ／ｋｇ単回経胃投与されてから、そのバイオアベイラビリティが３０．１％、$AUC_{0-last}$が１６４９±４０．１ｎＭ・ｈになり、最高血中濃度（$C_{max}$）が４７９±６２．９ｎＭになり、最高血中濃度到達時間が投与後２．００時間ほど現れる。メスのＢａｌｂ／ｃ　ｎｕｄｅマウスは、ＷＸ_１５０を１．０ｍｇ／ｋｇ単回静脈内注射投与されてから、その血漿クリアランス（ＣＬ）が８３．５±１８．５ｍＬ／分／ｋｇになり、定常状態の見かけの分布容積（Ｖｄｓｓ）が５．３１±０．２６８°Ｌ／ｋｇになり、排出半減期（Ｔ１／２）及び０点から最後の一つの定量的な時点までの血漿濃度曲線下面積（ＡＵＣ０－ｌａｓｔ）の値がそれ

ぞれ０．９７１±０．４６１ｈ及び３８６±８８．３ｎＭ・ｈになる。

【０９４２】

メスのＢａｌｂ／ｃ　ｎｕｄｅマウスは、ＷＸ_１５０を１０ｍｇ／ｋｇ単回経胃投与されてから、そのバイオアベイラビリティが１１．４％、$AUC_{0-last}$が４３９±２０２ｎＭ・ｈになり、最高血中濃度（$C_{max}$）が１３４±６８．３ｎＭになり、最高血中濃度到達時間が投与後１．５０±０．８６６時間ほど現れる。

【０９４３】

なお、アルケン結合における一つのフッ素の導入は、例えば１）フルオロアルケンの構造自身が新規なデザインであり、合成にはいろんな工夫が必要であり、２）化合物の物理化学的性質を大きく上げ、バイオフィルムに対しての溶解性を増加し、化合物の酸塩基性質を変え、化合物と有機組織との親和性相互作用を改善し、生物の体内吸収の伝達速度を促し、３）同時に化合物の安定性や体内の代謝安定性を高め、暴露量を増やし、それによって、体内の薬効を潜在的に向上することができ、同等の薬効の場合に、投与量を下げることができる。

【０９４４】

試験例５：式（Ｉ）の化合物Ｂ１は、チェーンエネルギーによって前月比で化合物体内の代謝安定性を大きく高めることができ、例えばＷＸ_０７７とＷＸ_０６３の比較の場合に、化合物のバイオアベイラビリティを増やすことができる。

【０９４５】

試験過程：２０％のＤＭＳＯ／６０％のＰＥＧ４００／２０％の水の試験化合物の清澄液を、２ｍｇ／ｋｇの投与量でメスのＢａｌｂ／ｃ　ｎｕｄｅマウス（夜間空腹、７～９週齢）に０．４ｍｇ／ｍｌ経胃投与した。二つの動物群は、何れも投与されてから０．２５、０．５、１．０、２．０、４．０、８．０及び２４時間後、頸静脈または尾静脈から採血され、この採血された血液をＥＤＴＡ－Ｋ２が付加された抗凝血管に約３０μＬ入れ、血漿を遠心分離させた。ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法で血中濃度を測定し、ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（商標）Ｖｅｒｓｉｏｎ　６．３（Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ,Ｍｏｕｎｔａｉｎ　Ｖｉｅｗ,ＣＡ）薬物動態学的ソフトウェアを利用し、ナンコンパートメントモデル対数線形台形法によって薬物動態学に関するパラメータを算出した。

【０９４６】

試験データ解析：メスのＢａｌｂ／ｃ　ｎｕｄｅマウスは、ＷＸ_０７７を２ｍｇ／ｋｇ単回経胃投与されてから、$AUC_{0-last}$が７２．１±１９．８ｎＭ・ｈになり、最高血中濃度（$C_{max}$）が４１．７±６．４５ｎＭになり、最高血中濃度到達時間が投与後０．２５時間ほど現れる。

【０９４７】

メスのＢａｌｂ／ｃ　ｎｕｄｅマウスは、ＷＸ_０６３を２ｍｇ／ｋｇ単回経胃投与されてから、$AUC_{0-last}$が２２１±７１．３ｎＭ・ｈになり、最高血中濃度（$C_{max}$）が２１４±３９．７ｎＭになり、最高血中濃度到達時間が投与後０．２５時間ほど現れる。

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | FI | |
|---|---|---|---|
| ***A61K 31/5377*** | ***(2006.01)*** | A61K | 31/5377 |
| ***A61K 31/4545*** | ***(2006.01)*** | A61K | 31/4545 |
| ***A61K 31/444*** | ***(2006.01)*** | A61K | 31/444 |
| ***A61K 31/497*** | ***(2006.01)*** | A61K | 31/497 |
| ***A61K 31/501*** | ***(2006.01)*** | A61K | 31/501 |
| ***A61K 31/4439*** | ***(2006.01)*** | A61K | 31/4439 |
| ***A61K 31/4725*** | ***(2006.01)*** | A61K | 31/4725 |
| ***A61K 31/553*** | ***(2006.01)*** | A61K | 31/553 |
| ***A61K 31/454*** | ***(2006.01)*** | A61K | 31/454 |

(72)発明者　チェン　チョンシア
中華人民共和国　２００１３１　シャンハイ　プードン　ニュー　エリア　フーテージョン　ロード　２８８
(72)発明者　ダイ　メイビ
中華人民共和国　２００１３１　シャンハイ　プードン　ニュー　エリア　フーテージョン　ロード　２８８
(72)発明者　シエ　チェン
中華人民共和国　２００１３１　シャンハイ　プードン　ニュー　エリア　フーテージョン　ロード　２８８
(72)発明者　リ　ペン
中華人民共和国　２００１３１　シャンハイ　プードン　ニュー　エリア　フーテージョン　ロード　２８８
(72)発明者　チャン　ヤン
中華人民共和国　２００１３１　シャンハイ　プードン　ニュー　エリア　フーテージョン　ロード　２８８
(72)発明者　リャン　グイバイ
中華人民共和国　２００１３１　シャンハイ　プードン　ニュー　エリア　フーテージョン　ロード　２８８
(72)発明者　ワン　チアン
中華人民共和国　２００１３１　シャンハイ　プードン　ニュー　エリア　フーテージョン　ロード　２８８
(72)発明者　リャオ　チアンペン
中華人民共和国　２００１３１　シャンハイ　プードン　ニュー　エリア　フーテージョン　ロード　２８８
(72)発明者　スン　フェイ
中華人民共和国　２００１３１　シャンハイ　プードン　ニュー　エリア　フーテージョン　ロード　２８８
(72)発明者　フ　クオピン
中華人民共和国　２００１３１　シャンハイ　プードン　ニュー　エリア　フーテージョン　ロード　２８８
(72)発明者　リ　チエン
中華人民共和国　２００１３１　シャンハイ　プードン　ニュー　エリア　フーテージョン　ロード　２８８

審査官　松澤　優子

(56)参考文献　特表２０１２－５２６１２６（ＪＰ，Ａ）

国際公開第２００７／０５８６２６（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）