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

特許第6266086号
(P6266086)

(45)発行日　平成30年1月24日(2018.1.24)　(24)登録日　平成30年1月5日(2018.1.5)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 213/64	(2006.01)	C07D	213/64	
C07D 401/12	(2006.01)	C07D	401/12	CSP
C07D 413/12	(2006.01)	C07D	413/12	
C07D 213/84	(2006.01)	C07D	213/84	
C07D 213/69	(2006.01)	C07D	213/69	

請求項の数 11　(全 452 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2016-504671 (P2016-504671)
(86)(22)出願日	平成26年3月27日 (2014.3.27)
(65)公表番号	特表2016-515562 (P2016-515562A)
(43)公表日	平成28年5月30日 (2016.5.30)
(86)国際出願番号	PCT/EP2014/056135
(87)国際公開番号	WO2014/154794
(87)国際公開日	平成26年10月2日 (2014.10.2)
審査請求日	平成29年2月23日 (2017.2.23)
(31)優先権主張番号	13161588.2
(32)優先日	平成25年3月28日 (2013.3.28)
(33)優先権主張国	欧州特許庁 (EP)
(31)優先権主張番号	13190944.2
(32)優先日	平成25年10月30日 (2013.10.30)
(33)優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73)特許権者　300049958
バイエル　ファーマ　アクチエンゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国　デー－１３３５３　ベルリン　ミューラーシュトラーセ　１７８
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠
(74)代理人　100119253
弁理士　金山　賢教
(74)代理人　100124855
弁理士　坪倉　道明
(74)代理人　100129713
弁理士　重森　一輝
(74)代理人　100137213
弁理士　安藤　健司

最終頁に続く

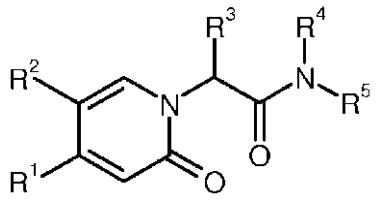
(54)【発明の名称】置換されたオキソピリジン誘導体およびそれの心血管障害の治療における使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

下記式の化合物または該化合物の塩、該化合物の溶媒和物もしくは該化合物の塩の溶媒和物のうちの一つ。

【化１】

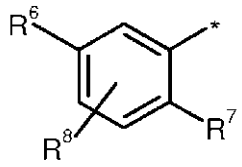


(I),

［式中、

R^1は、下記式の基：

【化２】



を表し、

＊は、オキソピリジン環への結合箇所であり、

R^6は、臭素、塩素、フッ素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシを表し、

R^7は、臭素、塩素、フッ素、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エチニル、３，３，３－トリフルオロプロパ－１－イン－１－イルまたはシクロプロピルを表し、

R^8は、水素、塩素またはフッ素を表し、

R^2は、水素、臭素、塩素、フッ素、シアノ、C_1－C_3－アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１，１－ジフルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、C_1－C_3－アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、１，１－ジフルオロエトキシ、２，２－ジフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシ、メチルカルボニルまたはシクロプロピルを表し、

R^3は、水素、C_1－C_5－アルキル、C_1－C_4－アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１，１－ジフルオロエチル、１，１，２，２，２－５重水素エチル、３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパ－１－イル、３，３，３－トリフルオロ－２－メトキシプロパ－１－イル、３，３，３－トリフルオロ－２－エトキシプロパ－１－イル、プロパ－２－イン－１－イル、シクロプロピルオキシまたはシクロブチルオキシを表し、

ここで、アルキルは、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、C_3－C_6－シクロアルキル、４から６員のオキソ複素環、４から６員のチオ複素環、１，４－ジオキサニル、フェニルおよびピリジルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、

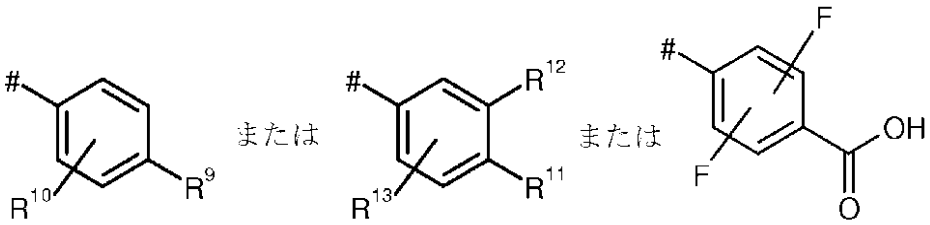
ここで、シクロアルキルは、互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

そしてここで、オキソ複素環およびチオ複素環は、互いに独立にオキソ、フルオロ、メチル、エチル、ジフルオロメチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

R^4は、水素を表し、

R^5は、下記式の基：

【化３】



を表し、

＃は、窒素原子への結合箇所であり、

R^9は、ヒドロキシカルボニルまたは５員複素環を表し、

ここで、複素環は、互いに独立にオキソ、ヒドロキシ、チオキソ、スルファニル、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－ヒドロキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルおよび２－メトキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

ここで、メチルは、メトキシ置換基によって置換されていても良く、

R^{10}は、水素、塩素、フッ素またはメチルを表し、

R^{11}およびR^{12}は、それらが結合している炭素原子とともに、５員複素環を形成しており、

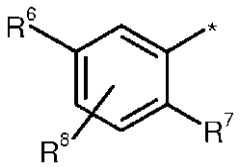
前記複素環は、互いに独立にオキソ、塩素、ヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル、２－ヒドロキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルおよび２－メトキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

R^{13}は、水素、塩素、フッ素、メチルまたはメトキシを表す。］

【請求項２】

R^1が、下記式の基：

【化４】



を表し

＊は、オキソピリジン環への結合箇所であり、

R^6が、塩素を表し、

R^7が、臭素、塩素、シアノ、ニトロ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エチニルまたはシクロプロピルを表し、

R^8が、水素を表し、

R^2が、水素、塩素、フッ素、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシまたは２，２，２－トリフルオロエトキシを表し、

R^3が、水素、C_1－C_5－アルキル、エトキシ、１，１，２，２，２－５重水素エチルまたはプロパ－２－イン－１－イルを表し、

ここで、C_1－アルキルが、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニル、１，４－ジオキサニル、フェニルおよびピリジルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、

ここで、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルおよびオキセタニルが、互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

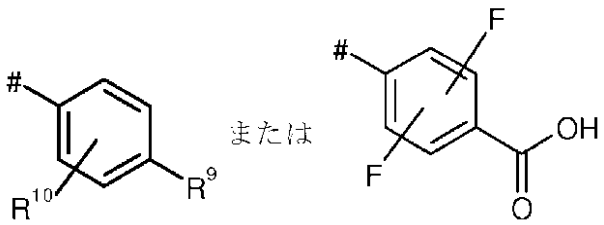
そしてここで、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニルおよびテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニルが、互いに独立にオキソ、メチルおよびエチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

ここで、C_2－C_4－アルキルが、フッ素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、メトキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、

R^4が、水素を表し、

R^5が、下記式の基：

【化５】



を表し、

＃が、窒素原子への結合箇所であり、

R^9が、ヒドロキシカルボニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルまたはジヒドロオキサゾリルを表し

ここで、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルおよびジヒドロオキサゾリルが、互いに独立にオキソ、ヒドロキシ、チオキソ、スルファニル、メチル、トリフルオロメチルおよび２－ヒドロキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

ここで、メチルが、メトキシ置換基によって置換されていても良く、

R^{10}が、水素、塩素、フッ素またはメチルを表し、

または

R^5が、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル、インドール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－５－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル、インドール－５－イル、１Ｈ－インダゾール－６－イルまたは１Ｈ－インダゾール－５－イルを表し、

ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル、インドール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－５－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル、インドール－５－イル、１Ｈ－インダゾール－６－イルおよび１Ｈ－インダゾール－５－イルにおける５員複素環が、互いに独立にオキソ、塩素、ヒドロキシカルボニル、メチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル、インドール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－５－

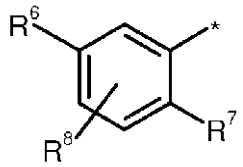
イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル、インドール－５－イル、１Ｈ－インダゾール－６－イルおよび１Ｈ－インダゾール－５－イルにおけるベンジル環が、フッ素およびメトキシからなる群から選択される置換基によって置換されていても良い請求項１に記載の化合物

または該化合物の塩、該化合物の溶媒和物もしくは該化合物の塩の溶媒和物のうちの一つ。

【請求項３】

R^1が、下記式の基：

【化６】



を表し、

＊が、オキソピリジン環への結合箇所であり、

R^6が、塩素を表し、

R^7が、シアノまたはジフルオロメトキシを表し、

R^8が、水素を表し、

R^2が、塩素、シアノ、メトキシ、エトキシまたはジフルオロメトキシを表し、

R^3が、メチル、エチル、ｎ－プロピル、２－メチルプロパ－１－イルまたはｎ－ブチルを表し、

ここで、メチルが、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、１，４－ジオキサニル、フェニルおよびピリジルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、

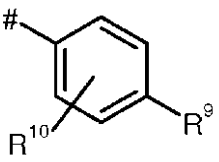
ここで、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロヘキシルが、互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

そしてここで、エチル、ｎ－プロピルおよびｎ－ブチルが、フッ素、メトキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、

R^4が、水素を表し、

R^5が、下記式の基：

【化７】



を表し、

＃が、窒素原子への結合箇所であり、

R^9が、ヒドロキシカルボニル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルを表し、

ここで、オキサジアゾリルおよびピラゾリルが、互いに独立にオキソ、ヒドロキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

そしてここで、トリアゾリルが、トリフルオロメチルおよび２－ヒドロキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、

R^{10}が、水素またはフッ素を表し、

または

R^{5}が、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イルまたは１Ｈ－インダゾール－５－イルを表し、

ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルにおける５員複素環が互いに独立にオキソおよびメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルにおけるベンジル環が、フッ素置換基によって置換されていても良く、

ここで、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルにおける５員複素環が、ヒドロキシカルボニル置換基によって置換されていても良く、

ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イルにおける５員複素環が、オキソ置換基によって置換されていても良く、

そしてここで、１Ｈ－インダゾール－５－イルにおける５員複素環が、塩素置換基によって置換されていても良い、請求項１および２のいずれか１項に記載の化合物

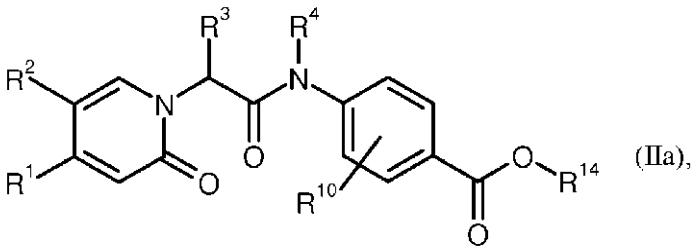
または該化合物の塩、該化合物の溶媒和物もしくは該化合物の塩の溶媒和物のうちの一つ。

【請求項４】

請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物、または該化合物の塩、該化合物の溶媒和物もしくは該化合物の塩の溶媒和物の製造方法であって、下記のいずれか：

［Ａ］下記式の化合物：

【化８】



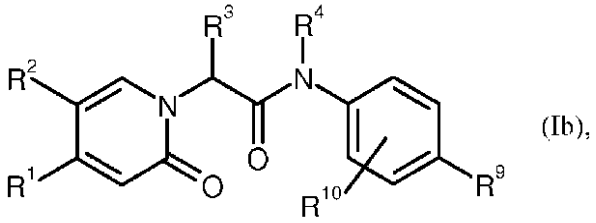
(IIa),

［式中、

R^{1}、R^{2}、R^{3}、R^{4}およびR^{10}は請求項１で与えられた意味を有し、

R^{14}は、ｔｅｒｔ－ブチルを表す。］を酸と反応させて、下記式の化合物：

【化９】

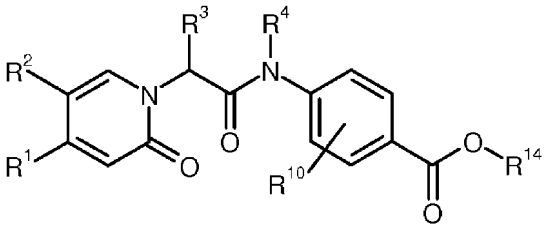


(Ib),

［式中、

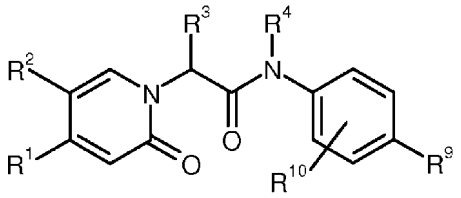
R^{1}、R^{2}、R^{3}、R^{4}およびR^{10}は請求項１で与えられた意味を有し、

Ｒ^{9}は、ヒドロキシカルボニルを表す。］を得ること、
または
［Ｂ］下記式の化合物：
【化１０】



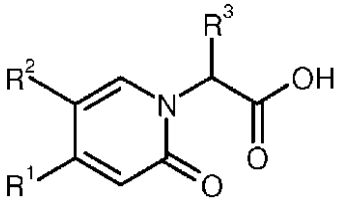
(IIb),

［式中、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}およびＲ^{10}は請求項１で与えられた意味を有し、
Ｒ^{14}は、メチルまたはエチルを表す。］を塩基と反応させて、下記式の化合物：
【化１１】



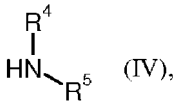
(Ib),

［式中、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}およびＲ^{10}は請求項１で与えられた意味を有し、
Ｒ^{9}は、ヒドロキシカルボニルを表す。］を得ること、
または
［Ｃ］下記式の化合物：
【化１２】



(III),

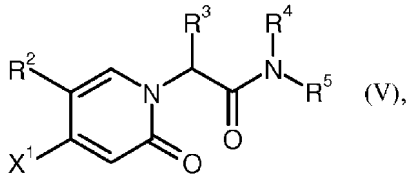
［式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}は請求項１で与えられた意味を有する。］を、脱水剤の存在下に下記式の化合物：
【化１３】



(IV),

［式中、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は請求項１で与えられた意味を有する。］と反応させて、式（Ｉ）の化合物を得ること、
または
［Ｄ］下記式の化合物：

【化１４】



(V),

［式中、
Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は請求項１で与えられた意味を有し、
Ｘ^{1}は、塩素、臭素またはヨウ素を表す。］を、スズキカップリング条件下に下記式の化合物：

【化１５】

$$R^{1}—Q \qquad (VI),$$

［式中、
Ｒ^{1}は請求項１で与えられた意味を有し、
Ｑは、－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$、ボロン酸エステル、好ましくはボロン酸ピナコールエステル、または－ＢＦ$_{3}^{-}$Ｋ$^{+}$を表す。］と反応させて、式（Ｉ）の化合物を得ること、
を特徴とする方法。

【請求項５】
疾患の治療および／または予防のための請求項１から３のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項６】
疾患の治療および／または予防のための医薬を製造するための、請求項１から３のいずれか１項に記載の化合物の使用。

【請求項７】
血栓または血栓塞栓障害の治療および／または予防のための医薬を製造するための、請求項１から３のいずれか１項に記載の化合物の使用。

【請求項８】
眼科障害の治療および／または予防のための医薬を製造するための、請求項１から３のいずれか１項に記載の化合物の使用。

【請求項９】
不活性で無毒性の医薬として好適な賦形剤と組み合わせて請求項１から３のいずれか１項に記載の化合物を含む医薬。

【請求項１０】
血栓または血栓塞栓障害の治療および／または予防のための請求項９に記載の医薬。

【請求項１１】
眼科障害の治療および／または予防のための請求項９に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】
本発明は、置換されたオキソピリジン誘導体およびそれの製造方法、さらには疾患、特には心血管障害、好ましくは血栓障害もしくは血栓塞栓障害、および浮腫、さらには眼科障害の治療および／または予防のための医薬の製造におけるそれらの使用に関するものである。

【背景技術】

【０００２】
血液凝固は、血管壁における欠陥を迅速かつ信頼性高く「塞ぐ」上で役立つ生物の保護機序である。そうして、血液の喪失を回避することができるか、最小限に維持することができる。血管損傷後の止血は、主として血漿タンパク質の複合反応の酵素的カスケードが誘発される凝固システムによって行われる。多くの血液凝固因子がこのプロセスには関与しており、そのそれぞれの因子が、活性化時に、個々の次の不活性前駆体をそれの活性化形に変換する。そのカスケードが終了すると、可溶性のフィブリノゲンが不溶性のフィブリンになり、その結果として血塊が形成される。血液凝固においては、従来から、最終的な結合反応経路に終わる内在系と外因系が良く知られている。ここで、Ｘａ因子およびＩＩａ因子（トロンビン）が重要な役割を果たす。Ｘａ因子は、ＶＩＩａ因子／組織因子（外因経路）およびＸ因子の変換によるテンナーゼ複合体（内因性経路）の両方を介して形成されることから、二つの凝固経路のシグナルをまとめるものである。活性化セリンプロテアーゼＸａは、プロトロンビンを開裂させてトロンビンとし、それは一連の反応を介して、カスケードからのインパルスを血液の凝固状態に変換する。
【０００３】
さらに最近では、凝血カスケードの二つの別個の領域（外因性経路および内因性経路）の従来の理論が、新たな知見により変わった。これらのモデルでは、活性化されたＶＩＩａ因子の組織因子（ＴＦ）への結合によって凝固が開始する。生じた複合体がＸ因子を活性化し、それによって次に、トロンビンが生成し、その後フィブリンの産生と止血の損傷封着最終産生物としての血小板活性化（ＰＡＲ－１を介して）に至る。その後の増幅／伝播期と比較して、トロンビン産生速度は低く、ＴＦ－ＦＶＩＩａ－ＦＸ複合体の阻害剤としてのＴＦＰＩの発生の結果として、時間が限られている。
【０００４】
凝固の開始から増幅および伝播への移行の中心成分はＸＩａ因子である。正のフィードバック・ループにおいて、トロンビンは、Ｖ因子およびＶＩＩＩ因子に加えて、ＸＩ因子も活性化してＸＩａ因子とし、それによってＩＸ因子はＩＸａ因子に変換され、そうしてこのようにして生じたＩＸａ因子／ＶＩＩＩａ因子複合体を介して、比較的多量のＸａ因子が急速に産生される。これによって、多量のトロンビン産生が誘発され、それによって強い血栓成長が生じ、血栓が安定する。
【０００５】
さらに、凝固系の活性化は、特に人工血管、ステントおよび体外循環などの人工的表面のような負に帯電した表面でも起こり得る。その表面では、最初に、ＸＩＩ因子が活性化されてＸＩＩａ因子となり、それが次に、キニノーゲンまたは糖タンパク質Ｉｂを介して、細胞表面に結合したＸＩ因子を活性化する。これによって、凝固カスケードがさらに活性化される。
【０００６】
さらに、ＸＩＩａ因子は、結合した血漿プレカリクレインも活性化して、血漿カリクレインとする。血漿カリクレインによって次に、増強ループで、さらなるＸＩＩ因子活性化を生じ、全体的に凝固カスケード開始の増幅が生じる。さらに、血漿カリクレインは、重要なブラジキニン放出プロテーアゼであり、それによって特に、内皮透過性が高くなる。報告されているさらなる基質は、プロレニンおよびプロウロキナーゼであり、それの活性化がレニン－アンギオテンシン系および線維素溶解の調節プロセスを誘発することができる。
【０００７】
凝固系の無制御の活性化または活性化プロセスの阻害における欠陥によって、血管（動脈、静脈、リンパ管）または心腔における局所的な血栓または塞栓の形成が生じ得る。これにより、重篤な血栓または血栓塞栓障害に至る可能性がある。さらに、全身凝固性亢進により、播種性血管内凝固の文脈での消費性凝固障害に至る可能性がある。
【０００８】
多くの心血管障害および代謝障害の過程で、高脂血症、糖尿病もしくは喫煙などの全身

性因子により、鬱血を伴う血流における変化、例えば心房細動における変化のため、または血管壁における病的変化、例えば内皮機能不全もしくはアテローム性動脈硬化のために、凝血および血小板活性化を起こす傾向が高まる。この望ましくない、そして過剰な止血によって、フィブリン豊富および血小板豊富の血栓の形成により、生命を脅かす状態を伴う血栓塞栓障害および血栓合併症が生じる可能性がある。その場合、炎症プロセスも関与している可能性がある。

【０００９】

血栓塞栓障害は、ほとんどの先進工業国における罹患率および死亡率の最も高頻度の原因である［Ｈｅａｒｔ Ｄｉｓｅａｓｅ：Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ, Ｅｕｇｅｎｅ Ｂｒａｕｎｗａｌｄ, ５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ, １９９７, Ｗ. Ｂ. Ｓａｕｎｄｅｒｓ Ｃｏｍｐａｎｙ, Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ］。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【００１０】

【非特許文献１】Ｈｅａｒｔ Ｄｉｓｅａｓｅ：Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ, Ｅｕｇｅｎｅ Ｂｒａｕｎｗａｌｄ, ５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ, １９９７, Ｗ. Ｂ. Ｓａｕｎｄｅｒｓ Ｃｏｍｐａｎｙ, Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１１】

先行技術から公知の抗凝血剤、例えば血液凝固を阻害もしくは予防する物質は、各種の非常に多くの場合で重大な欠点を有する。従って、実際には、血栓／血栓塞栓障害の有効な治療方法または予防は、非常に難しく、不満足であるとわかることが非常に多い。

【００１２】

血栓塞栓障害の治療法および予防において、最初にヘパリンを使用し、それは非経口投与または皮下投与される。より好ましい薬物動態特性が得られることから、今日では低分子量ヘパリンが好まれるケースが増えている。しかしながら、ヘパリン療法で遭遇する下記の公知の欠点は、このようにいずれにしても回避することができない。従って、ヘパリンは経口的には効果がなく、比較的短い半減期しかもたない。さらに、出血リスクが高く、特に脳出血および消化管での出血が起こり得るものであり、血小板減少症、薬物性脱毛症または骨粗鬆症が生じ得る［Ｐｓｃｈｙｒｅｍｂｅｌ, Ｋｌｉｎｉｓｃｈｅｓ Ｗｏｒｔｅｒｂｕｃｈ［ｃｌｉｎｉｃａｌ ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ］, ２５７ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ, １９９４, Ｗａｌｔｅｒ ｄｅ Ｇｒｕｙｔｅｒ Ｖｅｒｌａｇ、ｐａｇｅ ６１０、ｋｅｙｗｏｒｄ "Ｈｅｐａｒｉｎ"；Ｒｏｍｐｐ Ｌｅｘｉｋｏｎ Ｃｈｅｍｉｅ, ｖｅｒｓｉｏｎ １．５, １９９８, Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ, ｋｅｙｗｏｒｄ "Ｈｅｐａｒｉｎ"］。低分子量ヘパリンにより、ヘパリン誘発血小板減少症の発症に至る確率が低下する。しかしながら、それも同様に、皮下でしか投与できない。これは、長い半減期を有する合成の選択的Ｘａ因子阻害薬であるフォンダパリヌクスにも当てはまる。

【００１３】

第２の種類の抗凝血剤は、ビタミンＫ拮抗薬である。それには例えば、１，３－インダンジオン類、特には肝臓におけるある種のビタミンＫ依存性凝固因子の各種産生物の合成を非選択的に阻害するワーファリン、フェンプロクーモン、ジクマロールおよび他のクマリン誘導体などの化合物などがある。作用機序のため、作用開始は非常に遅い（作用開始までの待ち時間３６から４８時間）。その化合物は経口投与することができる。しかしながら、出血のリスクが高く、治療係数が狭いために、複雑な個々の調節および患者のモニタリングが必要である［Ｊ. Ｈｉｒｓｃｈ, Ｊ. Ｄａｌｅｎ, Ｄ. Ｒ. Ａｎｄｅｒｓｏｎ ｅｔ ａｌ., "Ｏｒａｌ ａｎｔｉｃｏａｇｕｌａｎｔｓ：Ｍｅｃｈ

anism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range" Chest 2001, 119, 8S－21S; J. Ansell, J. Hirsch, J. Dalen et al., "Managing oral anticoagulant therapy" Chest 2001, 119, 22S－38S; P. S. Wells, A. M. Holbrook, N. R. Crowther et al., "Interactions of warfarin with drugs and food" Ann. Intern. Med. 1994, 121, 676－683］。さらに、消化管の問題、脱毛および皮膚壊死などの他の副作用が報告されている。

【００１４】

経口抗凝血剤のより最近のアプローチは、臨床評価の各種相または臨床使用でのものである。しかしながら、それらは、例えば非常に変動性の高い生物学的利用能、肝臓損傷および出血合併症などの欠点も示している。

【００１５】

抗血栓薬の場合、治療の幅が非常に重要である。凝血阻害の治療活性用量と出血を起こし得る用量との間の距離は、できるだけ大きくして、最小のリスクプロファイルで最大の治療活性が達成されるようにすべきである。

【００１６】

例えばＸＩａ因子阻害薬などの抗体による各種イン・ビボモデルだけでなく、ＸＩａ因子ノックアウトモデルでも、出血時間の延長や出血量の拡大が小さいか全くなく抗血栓効果が確認された。臨床試験では、高いＸＩａ因子濃度は、事象の割合上昇に関連していた。しかしながら、ＶＩＩＩａ因子またはＩＸａ因子（それぞれＡ型およびＢ型血友病）とは対照的に、ＸＩ因子欠乏症（Ｃ型血友病）によって自然出血が生じず、外科的介入および外傷時にのみ認められた。代わりに、ある種の血栓塞栓事象に対する保護が認められた。

【００１７】

さらに、多くの障害において、抗血栓原理と抗炎症原理の組み合わせも、凝血および炎症の相互促進を防止する上で特に魅力的であり得る。

【００１８】

血漿カリクレインは、例えば糖尿病性網膜症および黄斑浮腫の場合と同様に、血管透過性上昇を伴う障害に関連している。

【００１９】

特性が良く知られた慢性の眼球障害である糖尿病性網膜症は、１型および２型糖尿病の最も高頻度の高い微小血管続発症である。それは、非増殖性網膜症および増殖性網膜症という二つの形態に分類され、それらはさらに、重度に応じて分類される。

【００２０】

糖尿病性網膜症は、主として、微小血管欠乏によって引き起こされる。血管の基底膜の初期肥厚および血管周皮細胞の喪失があり、それに続いて血管閉塞と網膜虚血がある。それから、生じた網膜低酸素症によってさらなる進行は抑制され、それによって前網膜の新血管形成および血管透過性上昇が生じ、その後に黄斑浮腫が形成される。最終的に、患者は失明するようになる。

【００２１】

動物モデルから、血漿カリクレインの阻害によって、血管透過性上昇が阻害され、従って、黄斑浮腫および／または糖尿病性網膜症の形成が防止され得ることが示されている。

【００２２】

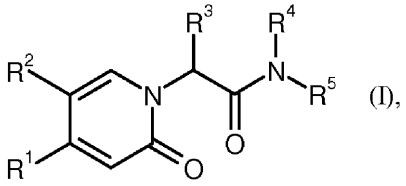
従って本発明の目的は、ヒトおよび動物での心血管障害、特に血栓もしくは血栓塞栓、さらには浮腫性障害、および／または眼科障害、特に糖尿病性網膜症および／または黄斑浮腫の治療のための新規な化合物であって、広い治療幅を有する化合物を提供することにある。

【００２３】
ＷＯ２００６／０３００３２には特に、ｍＧｌｕＲ２受容体のアロステリック調節因子としての置換されたピリジノンが記載されており、ＷＯ２００８／０７９７８７には、置換されたピリジン－２－オンおよびグルコキナーゼ活性化剤としてのそれの使用が記載されている。

【課題を解決するための手段】

【００２４】
本発明は、下記式の化合物ならびにそれの塩、それの溶媒和物およびそれの塩の溶媒和物を提供する。

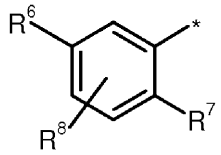
【化１】



(I),

【００２５】
式中、
Ｒ^{1}は、下記式の基：

【化２】



【００２６】
を表し、
＊は、オキソピリジン環への結合箇所であり、
Ｒ^{6}は、臭素、塩素、フッ素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシを表し、
Ｒ^{7}は、臭素、塩素、フッ素、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エチニル、３，３，３－トリフルオロプロパ－１－イン－１－イルまたはシクロプロピルを表し、
Ｒ^{8}は、水素、塩素またはフッ素を表し、
Ｒ^{2}は、水素、臭素、塩素、フッ素、シアノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$－アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１，１－ジフルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$－アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、１，１－ジフルオロエトキシ、２，２－ジフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシ、メチルカルボニルまたはシクロプロピルを表し、
Ｒ^{3}は、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１，１－ジフルオロエチル、１，１，２，２，２－５重水素エチル、３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパ－１－イル、３，３，３－トリフルオロ－２－メトキシプロパ－１－イル、３，３，３－トリフルオロ－２－エトキシプロパ－１－イル、プロパ－２－イン－１－イル、シクロプロピルオキシまたはシクロブチルオキシを表し、
ここで、アルキルは、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ

$_6$－シクロアルキル、４から６員のオキソ複素環、４から６員のチオ複素環、１，４－ジオキサニル、フェニルおよびピリジルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、

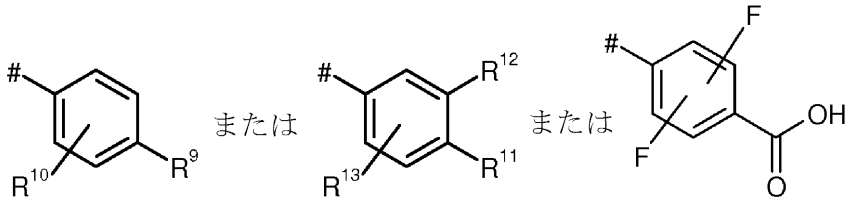
ここで、シクロアルキルは、互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

そしてここで、オキソ複素環およびチオ複素環は、互いに独立にオキソ、フルオロ、メチル、エチル、ジフルオロメチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

R^4は、水素を表し、

R^5は、下記式の基：

【化３】



【００２７】

を表し、

＃は、窒素原子への結合箇所であり、

R^9は、ヒドロキシカルボニルまたは５員複素環を表し、

ここで、複素環は、互いに独立にオキソ、ヒドロキシ、チオキソ、スルファニル、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－ヒドロキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルおよび２－メトキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

メチルは、メトキシ置換基によって置換されていても良く、

R^{10}は、水素、塩素、フッ素またはメチルを表し、

R^{11}およびR^{12}が、それらが結合している炭素原子とともに５員複素環を形成しており、

前記複素環は、互いに独立にオキソ、塩素、ヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル、２－ヒドロキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルおよび２－メトキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

R^{13}は、水素、塩素、フッ素、メチルまたはメトキシを表す。

【発明を実施するための形態】

【００２８】

本発明による化合物は、式（Ｉ）による化合物ならびにそれの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、さらには式（Ｉ）によって包含され、実施例として後述される化合物、ならびにそれの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物であるが、それは式（Ｉ）によって包含され、後述される化合物がまだ塩、溶媒和物および塩の溶媒和物ではない限りにおいてである。

【００２９】

構造に応じて、本発明による化合物は、異なる立体異性体型で存在することができ、すなわち立体配置異性体の形態で、または適宜にコンホメーション異性体として存在することができる（エナンチオマーおよび／またはジアステレオマー、アトロプ異性体の場合のものなど）。従って本発明は、エナンチオマーおよびジアステレオマーおよびそれらの個

々の混合物を包含する。立体異性体的に均一な構成成分は、公知の方法でエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーのそのような混合物から単離することができる。クロマトグラフィープロセスがこれには好ましく用いられ、特にはアキラルもしくはキラル相でのＨＰＬＣクロマトグラフィーである。

【００３０】

本発明による化合物が互変異型であることが可能な場合、本発明は全ての互変異型を包含する。

【００３１】

本発明の文脈において、「エナンチオマー的に純粋な」という用語は、キラル中心の絶対配置に関して対象化合物が９５％超、好ましくは９７％超のエナンチオマー過剰で存在することを意味するものと理解すべきである。エナンチオマー過剰ｅｅは、本明細書において、下記式を用いてキラル相での相当するＨＰＬＣクロマトグラムの評価によって計算される。

【００３２】

ｅｅ＝［E^A（面積％）－E^B（面積％）］×１００％／［E^A（面積％）＋E^B（面積％）］

（E^A：主要エナンチオマー、E^B：少量エナンチオマー）。

【００３３】

本発明はまた、本発明による化合物の全ての好適な同位体形態を包含する。本発明による化合物の同位体形態は本明細書において、本発明による化合物内の少なくとも一つの原子が同じ原子番号であるが、自然界において通常もしくは支配的にある原子質量とは異なる原子質量を有する別の原子に交換されている化合物を意味するものと理解される。本発明による化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の同位体があり、例えば^{2}Ｈ（重水素）、^{3}Ｈ（三重水素）、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{33}Ｓ、^{34}Ｓ、^{35}Ｓ、^{36}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{82}Ｂｒ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{129}Ｉおよび^{131}Ｉである。本発明による化合物の特定の同位体型、特別には１以上の放射性同位体が組み込まれているものは、例えば、作用機序または身体中での有効成分分布の試験に有用となり得る。製造および検出が比較的容易であることから、特には、^{3}Ｈまたは^{14}Ｃ同位体で標識された化合物がこの目的には好適である。さらに、同位体、例えば重水素を組み込むことにより、化合物の代謝安定性が高くなることで、例えば身体中での半減期が長くなり、必要な活性成分用量が減ることで、治療上特に有利となり得る。従って、本発明による化合物のそのような修飾も場合により、本発明の好ましい実施形態を構成することができる。本発明による化合物の同位体型は、当業者に公知の方法によって、例えば下記に記載の方法および実施例に記載の手順によって、個々の試薬および／または出発化合物の相当する同位体修飾を用いることで製造することができる。

【００３４】

本発明の文脈において、好ましい塩は、本発明による化合物の生理的に許容される塩である。しかしながら、それ自体は医薬用途には適さないが、例えば本発明による化合物の単離や精製には用いることができる塩も包含される。

【００３５】

本発明による化合物の生理的に許容される塩には、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩などがある。

【００３６】

本発明による化合物の生理的に許容される塩にはさらに、通常の塩基の塩、例えば好ましくは、アルカリ金属塩（例えばナトリウムおよびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウムおよびマグネシウム塩）およびアンモニアもしくは１から１６個の炭素

原子を有する有機アミンから誘導されるアンモニウム塩、例えば好ましくはエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、アルギニン、リジン、エチレンジアミン、Ｎ－メチルピペリジンおよびコリンの塩などがある。

【００３７】

本発明の文脈において、溶媒和物は、固体または液体で、溶媒分子による配位によって錯体を形成している本発明による化合物の形態を指す。水和物は、配位が水によるものである溶媒和物の特定の形態である。

【００３８】

さらに、本発明は、本発明による化合物のプロドラッグも包含する。「プロドラッグ」という用語は、自体が生理活性であるか生理的に不活性であり得るが、身体に滞留中に本発明による化合物に変換される（例えば、代謝的にまたは加水分解的に）化合物を含む。

【００３９】

本発明の文脈において、「治療」または「治療する」には、疾患、状態、障害、外傷もしくは健康問題、またはそのような状態および／またはそのような状態の症状の発達、経過もしくは進行の阻害、遅延、抑制、緩和、減弱、制限、低減、抑止、対抗または治癒などがある。「療法」という用語は本明細書において、「治療」という用語と同義であると理解される。

【００４０】

「防止」、「予防」または「阻止」という用語は、本発明の文脈において同義的に使用され、疾患、状態、障害、外傷もしくは健康問題を被る、経験する、患うまたは有するリスク、またはそのような状態および／またはそのような状態の症状の発達もしくは進行の回避もしくは軽減を指す。

【００４１】

疾患、状態、障害、外傷または健康問題の治療または予防は、部分的であっても完全であっても良い。

【００４２】

本発明の文脈において、別段の断りがない限り、置換基はそれぞれ下記のように定義される。

【００４３】

アルキルは、１から５個の炭素原子、好ましくは１から３個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、例えば好ましくはメチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、２－メチルプロパ－１－イル、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチルおよび２，２－ジメチルプロパ－１－イルである。

【００４４】

アルコキシは、１から４個の炭素原子、好ましくは１から３個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルコキシ基を表し、例えば好ましくはメトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、２－メチルプロパ－１－オキシ、ｎ－ブトキシおよびｔｅｒｔ－ブトキシである。

【００４５】

シクロアルキルは、３から６個の炭素原子を有する単環式シクロアルキル基を表し、例えば好ましくは、シクロアルキルについては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを挙げることができる。

【００４６】

基R^9の定義における５員複素環は、５個の環原子およびＳ、ＯおよびＮからなる群からの４個以下のヘテロ原子を有する飽和、部分不飽和もしくは芳香族単環式基を表し、窒素原子はＮ－オキサイドを形成していても良く、例えば好ましくは、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ジヒドロオキサゾリ

ルおよびジヒドロイミダゾリルである。

【００４７】

基R^{11}およびR^{12}の定義における５員複素環は、５個の環原子およびＳ、ＯおよびＮからなる群からの２個以下のヘテロ原子を有する飽和、部分不飽和もしくは芳香族単環式基を表し、窒素原子はＮ－オキサイドを形成していても良い。この５員複素環は、それが結合しているフェニル環とともに、例えば好ましくは、２，３－ジヒドロ－１－ベンゾチオフェン－５－イル、１，３－ジヒドロ－２－ベンゾチオフェン－５－イル、２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル、１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル、インドリン－５－イル、イソインドリン－５－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－５－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル、１，３－ジヒドロ－２，１－ベンゾオキサゾール－５－イル、２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサゾール－５－イル、１，３－ジヒドロ－２，１－ベンゾチアゾール－５－イル、２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル、１Ｈ－インダゾール－５－イル、１，２－ベンゾオキサゾール－５－イル、インドール－５－イル、イソインドール－５－イル、ベンゾフラン－５－イル、ベンゾチオフェン－５－イル、２，３－ジヒドロ－１－ベンゾチオフェン－６－イル、１，３－ジヒドロ－２－ベンゾチオフェン－６－イル、２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－６－イル、１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－６－イル、インドリン－６－イル、イソインドリン－６－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル、１，３－ジヒドロ－２，１－ベンゾオキサゾール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサゾール－６－イル、１，３－ジヒドロ－２，１－ベンゾチアゾール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル、１Ｈ－インダゾール－６－イル、１，２－ベンゾオキサゾール－６－イル、インドール－６－イル、イソインドール－６－イル、ベンゾフラン－６－イルおよびベンゾチオフェン－６－イルを表す。

【００４８】

基R^{3}の定義における４から６員のオキソ複素環は、１個の環原子が酸素原子である４から６個の環原子を有する飽和単環式基を表し、例えば好ましくは、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロ－２Ｈ－ピラニルである。

【００４９】

基R^{3}の定義における４から６員のチオ複素環は、１個の環原子が硫黄原子である４から６個の環原子を有する飽和単環式基を表し、例えば好ましくは、チエンタニル、テトラヒドロチエニルおよびテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニルである。

【００５０】

R^{1}を表すことができる基の式において、＊によって印を付けた線の終点は、炭素原子やCH_2基を表すのではなく、R^{1}が結合している原子への結合の一部である。

【００５１】

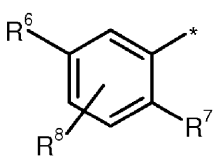
R^{5}を表すことができる基の式において、＃によって印を付けた線の終点は、炭素原子やCH_2基を表すのではなく、R^{5}が結合している原子への結合の一部である。

【００５２】

好ましいものは、

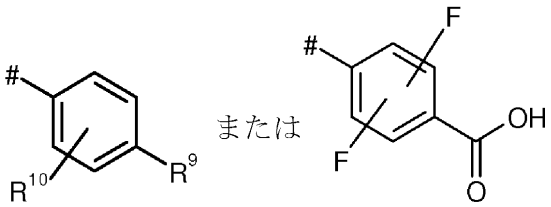
R^{1}が、下記式の基：

【化４】



【００５３】

を表し
＊は、オキソピリジン環への結合箇所であり、
R^6が、塩素を表し、
R^7が、臭素、塩素、シアノ、ニトロ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エチニルまたはシクロプロピルを表し、
R^8が、水素を表し、
R^2が、水素、塩素、フッ素、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシまたは２，２，２－トリフルオロエトキシを表し、
R^3が、水素、C_1－C_5－アルキル、エトキシ、１，１，２，２，２－５重水素エチルまたはプロパ－２－イン－１－イルを表し、
ここで、C_1－アルキルが、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニル、１，４－ジオキサニル、フェニルおよびピリジルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、
ここで、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルおよびオキセタニルが、互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、
ここで、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニルおよびテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニルが、互いに独立にオキソ、メチルおよびエチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、
C_2－C_4－アルキルが、フッ素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、メトキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、
R^4が、水素を表し、
R^5が、下記式の基：
【化５】



【００５４】
を表し、
＃が、窒素原子への結合箇所であり、
R^9が、ヒドロキシカルボニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルまたはジヒドロオキサゾリルを表し
ここで、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルおよびジヒドロオキサゾリルが、互いに独立にオキソ、ヒドロキシ、チオキソ、スルファニル、メチル、トリフルオロメチルおよび２－ヒドロキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、
ここで、メチルが、メトキシ置換基によって置換されていても良く、
R^{10}が、水素、塩素、フッ素またはメチルを表し、
または
R^5が、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾー

ル－６－イル、インドール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－５－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル、インドール－５－イル、１Ｈ－インダゾール－６－イルまたは１Ｈ－インダゾール－５－イルを表し、

ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル、インドール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－５－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル、インドール－５－イル、１Ｈ－インダゾール－６－イルおよび１Ｈ－インダゾール－５－イルにおける５員複素環が、互いに独立にオキソ、塩素、ヒドロキシカルボニル、メチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル、インドール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－５－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル、インドール－５－イル、１Ｈ－インダゾール－６－イルおよび１Ｈ－インダゾール－５－イルにおけるベンジル環が、フッ素およびメトキシからなる群から選択される置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物

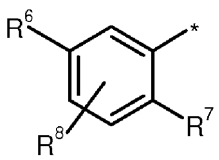
ならびにそれの塩、それの溶媒和物およびそれの塩の溶媒和物である。

【００５５】

やはり好ましいものは、

Ｒ^{1}が、下記式の基：

【化６】



【００５６】

を表し、

＊が、オキソピリジン環への結合箇所であり、

Ｒ^{6}が、塩素を表し、

Ｒ^{7}が、シアノまたはジフルオロメトキシを表し、

Ｒ^{8}が、水素を表し、

Ｒ^{2}が、塩素、シアノ、メトキシ、エトキシまたはジフルオロメトキシを表し、

Ｒ^{3}が、メチル、エチル、ｎ－プロピル、２－メチルプロパ－１－イルまたはｎ－ブチルを表し、

ここで、メチルが、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、１，４－ジオキサニル、フェニルおよびピリジルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、

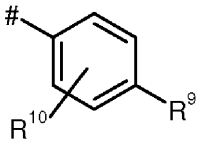
ここで、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロヘキシルが、互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

そしてここで、エチル、ｎ－プロピルおよびｎ－ブチルが、フッ素、メトキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、

Ｒ^{4}が、水素を表し、

Ｒ^{5}が、下記式の基：

【化７】



【００５７】
を表し、
＃が、窒素原子への結合箇所であり、
Ｒ^{9}が、ヒドロキシカルボニル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルを表し、
ここで、オキサジアゾリルおよびピラゾリルが、互いに独立にオキソ、ヒドロキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、
そしてここで、トリアゾリルが、トリフルオロメチルおよび２－ヒドロキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、
Ｒ^{10}が、水素またはフッ素を表し、
または
Ｒ^{5}が、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イルまたは１Ｈ－インダゾール－５－イルを表し、
ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルにおける５員複素環が互いに独立にオキソおよびメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、
ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルにおけるベンジル環が、フッ素置換基によって置換されていても良く、
ここで、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルにおける５員複素環が、ヒドロキシカルボニル置換基によって置換されていても良く、
ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イルにおける５員複素環が、オキソ置換基によって置換されていても良く、
そしてここで、１Ｈ－インダゾール－５－イルにおける５員複素環が、塩素置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物
ならびにそれの塩、それの溶媒和物およびそれの塩の溶媒和物である。
【００５８】
やはり好ましいものは、
Ｒ^{3}が、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$－アルキル、エトキシ、１，１，２，２，２－５重水素エチルまたはプロパ－２－イン－１－イルを表し、
ここで、Ｃ$_{1}$－アルキルが、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニル、１，４－ジオキサニル、フェニルおよびピリジルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、
ここで、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルおよびオキセタニルが、互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、
ここで、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニルおよびテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニルが、互いに独立にオキソ、メチルおよびエチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、
そしてここで、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{4}$－アルキルが、フッ素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、

メトキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から選択される置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物である。

【００５９】

やはり好ましいものは、

Ｒ^{3}が、メチル、エチル、ｎ－プロピル、２－メチルプロパ－１－イルまたはｎ－ブチルを表し、

ここで、メチルが、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、１，４－ジオキサニル、フェニルおよびピリジルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、

ここで、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロヘキシルが、互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

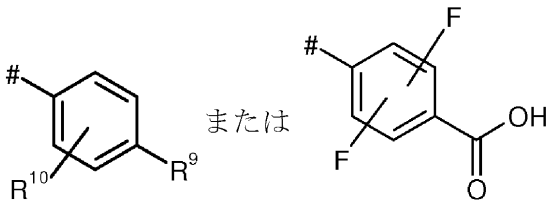
そしてここで、エチル、ｎ－プロピルおよびｎ－ブチルが、フッ素、メトキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から選択される置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物である。

【００６０】

やはり好ましいものは、

Ｒ^{5}が、下記式の基：

【化８】



【００６１】

を表し

＃が、窒素原子への結合箇所であり、

Ｒ^{9}が、ヒドロキシカルボニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルまたはジヒドロオキサゾリルを表し、

ここで、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルおよびジヒドロオキサゾリルが、互いに独立にオキソ、ヒドロキシ、チオキソ、スルファニル、メチル、トリフルオロメチルおよび２－ヒドロキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

ここで、メチルが、メトキシ置換基によって置換されていても良く、

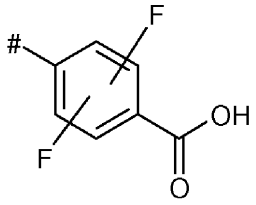
Ｒ^{10}が、水素、塩素、フッ素またはメチルを表す式（Ｉ）の化合物である。

【００６２】

やはり好ましいものは、

Ｒ^{5}が、下記式の基：

【化９】



【００６３】

を表し、

＃が、窒素原子への結合箇所である式（Ｉ）の化合物である。

【００６４】

やはり好ましいものは、

Ｒ^{5}が、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル、インドール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－５－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル、インドール－５－イル、１Ｈ－インダゾール－６－イルまたは１Ｈ－インダゾール－５－イルを表し、

ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル、インドール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－５－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル、インドール－５－イル、１Ｈ－インダゾール－６－イルおよび１Ｈ－インダゾール－５－イルにおける５員複素環が、互いに独立にオキソ、塩素、ヒドロキシカルボニル、メチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル、インドール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－５－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル、インドール－５－イル、１Ｈ－インダゾール－６－イルおよび１Ｈ－インダゾール－５－イルにおけるベンジル環が、フッ素およびメトキシからなる群から選択される置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物である。

【００６５】

やはり好ましいものは、

Ｒ^{5}が、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イルまたは１Ｈ－インダゾール－５－イルを表し、

ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルにおける５員複素環が、互いに独立にオキソおよびメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルにおけるベンジル環が、フッ素置換基によって置換されていても良く、

ここで、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルにおける５員複素環が、ヒドロキシカルボニル置換基によって置換されていても良く、

ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イルにおける５員複素環が、オキソ置換基によって置換されていても良く、

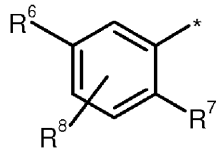
ここで、１Ｈ－インダゾール－５－イルにおける５員複素環が、塩素置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物である。

【００６６】

やはり好ましいものは、

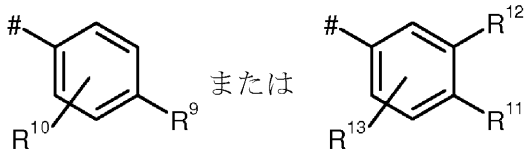
Ｒ^{5}が、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル、インドール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－５－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イルまたはインドール－５－イ

ルを表し、
ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル、インドール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－５－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イルおよびインドール－５－イルにおける５員複素環が、互いに独立にオキソ、ヒドロキシカルボニル、メチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物である。
【００６７】
やはり好ましいものは、
R^1が、下記式の基：
【化１０】

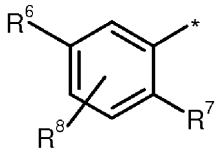


【００６８】
を表し、
＊が、オキソピリジン環への結合箇所であり、
R^6が、臭素、塩素、フッ素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシを表し、
R^7が、臭素、塩素、フッ素、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エチニル、３，３，３－トリフルオロプロパ－１－イン－１－イルまたはシクロプロピルを表し、
R^8が、水素、塩素またはフッ素を表し、
R^2が、水素、臭素、塩素、フッ素、シアノ、C_1－C_3－アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１，１－ジフルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、C_1－C_3－アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、１，１－ジフルオロエトキシ、２，２－ジフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシ、メチルカルボニルまたはシクロプロピルを表し、
R^3が、水素、C_1－C_5－アルキル、C_1－C_4－アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１，１－ジフルオロエチル、３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパ－１－イル、３，３，３－トリフルオロ－２－メトキシプロパ－１－イル、３，３，３－トリフルオロ－２－エトキシプロパ－１－イル、プロパ－２－イン－１－イル、シクロプロピルオキシまたはシクロブチルオキシを表し、
ここで、アルキルが、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、C_3－C_6－シクロアルキル、４から６員のオキソ複素環、１，４－ジオキサニル、フェニルおよびピリジルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、
ここで、シクロアルキルが、互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、
R^4が、水素を表し、
R^5が、下記式の基：

【化１１】



【００６９】
を表し、
＃が、窒素原子への結合箇所であり、
Ｒ^{9}が、ヒドロキシカルボニルまたは５員複素環を表し、
ここで、複素環が、互いに独立にオキソ、ヒドロキシ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－ヒドロキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルおよび２－メトキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、
ここで、メチルが、メトキシ置換基によって置換されていても良く、
Ｒ^{10}が、水素、塩素、フッ素またはメチルを表し、
Ｒ^{11}およびＲ^{12}が、それらが結合している炭素原子とともに、５員複素環を形成しており、
前記複素環が、互いに独立にオキソ、塩素、ヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル、２－ヒドロキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルおよび２－メトキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、
Ｒ^{13}が、水素、塩素、フッ素またはメチルを表す式（Ｉ）の化合物
ならびにそれの塩、それの溶媒和物およびそれの塩の溶媒和物である。
【００７０】
やはり好ましいものは、
Ｒ^{1}が、下記式の基：
【化１２】



【００７１】
を表し、
＊が、オキソピリジン環への結合箇所であり、
Ｒ^{6}が、塩素を表し、
Ｒ^{7}が、臭素、塩素、シアノ、ニトロ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エチニルまたはシクロプロピルを表し、
Ｒ^{8}が、水素を表し、
Ｒ^{2}が、水素、塩素、フッ素、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシまたは２，２，２－トリフルオロエトキシを表し、
Ｒ^{3}が、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$－アルキル、エトキシまたはプロパ－２－イン－１－イルを表し、
ここで、Ｃ$_{1}$－アルキルが、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピ

ル、シクロブチル、シクロヘキシル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、１，４－ジオキサニル、フェニルおよびピリジルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、

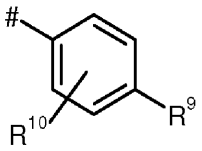
ここで、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルおよびオキセタニルが、互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、メチルおよびエチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

ここで、C_2－C_4－アルキルが、フッ素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、メトキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、

R^4が、水素を表し、

R^5が、下記式の基：

【化１３】



【００７２】

を表し、

#が、窒素原子への結合箇所であり、

R^9が、ヒドロキシカルボニル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルまたはジヒドロオキサゾリルを表し、

ここで、オキサジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルおよびジヒドロオキサゾリルが、互いに独立にオキソ、ヒドロキシ、メチル、トリフルオロメチルおよび２－ヒドロキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

ここで、メチルが、メトキシ置換基によって置換されていても良く、

R^{10}が、水素、塩素、フッ素またはメチルを表し、

または

R^5が、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル、インドール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－５－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イルまたはインドール－５－イルを表し、

ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル、インドール－６－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－５－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イルおよびインドール－５－イルが、互いに独立にオキソ、ヒドロキシカルボニル、メチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物

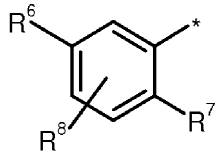
ならびにそれの塩、それの溶媒和物およびそれの塩の溶媒和物である。

【００７３】

やはり好ましいものは、

R^1が、下記式の基：

【化１４】



【００７４】

を表し、

＊が、オキソピリジン環への結合箇所であり、

Ｒ^{6}が、塩素を表し、

Ｒ^{7}が、シアノまたはジフルオロメトキシを表し、

Ｒ^{8}が、水素を表し、

Ｒ^{2}が、塩素、シアノ、メトキシ、エトキシまたはジフルオロメトキシを表し、

Ｒ^{3}が、メチル、エチル、ｎ－プロピル、２－メチルプロパ－１－イルまたはｎ－ブチルを表し、

ここで、メチルが、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、１，４－ジオキサニル、フェニルおよびピリジルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、

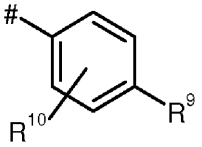
ここで、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロヘキシルが、互いに独立にフッ素、ヒドロキシおよびメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

ここで、エチル、ｎ－プロピルおよびｎ－ブチルがフッ素、メトキシおよびトリフルオロメトキシ、からなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、

Ｒ^{4}が、水素を表し、

Ｒ^{5}が、下記式の基：

【化１５】



【００７５】

を表し、

＃が、窒素原子への結合箇所であり、

Ｒ^{9}が、ヒドロキシカルボニル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルを表し、

ここで、オキサジアゾリルおよびピラゾリルが、互いに独立にオキソ、ヒドロキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

ここで、トリアゾリルが、トリフルオロメチルおよび２－ヒドロキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、

Ｒ^{10}が、水素またはフッ素を表し、

または

Ｒ^{5}が、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルまたは２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イルを表し、

ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルが、互いに独立にオキソ

およびメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

ここで、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルが、ヒドロキシカルボニル置換基によって置換されていても良く、

ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イルが、オキソ置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物

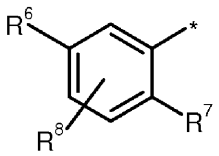
ならびにそれの塩、それの溶媒和物およびそれの塩の溶媒和物である。

【００７６】

やはり好ましいものは、

Ｒ^{1}が、下記式の基：

【化１６】



【００７７】

を表し、

＊が、オキソピリジン環への結合箇所であり、

Ｒ^{6}が、塩素を表し，

Ｒ^{7}が、シアノまたはジフルオロメトキシを表し、

Ｒ^{8}が、水素を表す式（Ｉ）の化合物である。

【００７８】

やはり好ましいものは、Ｒ^{2}が塩素、シアノ、メトキシ、エトキシまたはジフルオロメトキシを表す式（Ｉ）の化合物である。

【００７９】

やはり好ましいものは、

Ｒ^{3}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１，１－ジフルオロエチル、３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパ－１－イル、３，３，３－トリフルオロ－２－メトキシプロパ－１－イル、３，３，３－トリフルオロ－２－エトキシプロパ－１－イル、プロパ－２－イン－１－イル、シクロプロピルオキシまたはシクロブチルオキシを表し、

ここで、アルキルが、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$－シクロアルキル、４から６員のオキソ複素環、１，４－ジオキサニル、フェニルおよびピリジルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、

ここで、シクロアルキルが、互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物である。

【００８０】

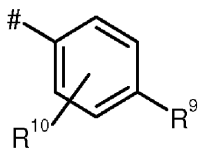
やはり好ましいものは、

Ｒ^{3}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$－アルキル、エトキシまたはプロパ－２－イン－１－イルを表し、

ここで、Ｃ$_{1}$－アルキルが、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、１，４－ジオキサニル、フェニルおよびピリジルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、

ここで、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルおよびオキセタニルが、互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、メチルおよびエチル，からなる群から選択される１か

ら２個の置換基によって置換されていても良く、
ここで、C_2－C_4－アルキルが、フッ素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、メトキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から選択される置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物である。
【００８１】
やはり好ましいものは、
R^3が、メチル、エチル、ｎ－プロピル、２－メチルプロパ－１－イルまたはｎ－ブチルを表し、
ここで、メチルが、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、１，４－ジオキサニル、フェニルおよびピリジルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、
ここで、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロヘキシルが、互いに独立にフッ素、ヒドロキシおよびメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、
ここで、エチル、ｎ－プロピルおよびｎ－ブチルが、フッ素、メトキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から選択される置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物である。
【００８２】
やはり好ましいものは、
R^5が、下記式の基：
【化１７】



【００８３】
を表し、
＃が、窒素原子への結合箇所であり、
R^9が、ヒドロキシカルボニル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルを表し、
ここで、オキサジアゾリルおよびピラゾリルが、互いに独立にオキソ、ヒドロキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、
ここで、トリアゾリルが、トリフルオロメチルおよび２－ヒドロキシカルボニル－１，１，２，２－テトラフルオロエチルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、
R^{10}が、水素またはフッ素を表す式（Ｉ）の化合物である。
【００８４】
やはり好ましいものは、
R^5が、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルまたは２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イルを表し、
ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルが、互いに独立にオキソおよびメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、
ここで、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルが、ヒドロキシカルボニル置換基によって置換されていても良く、
ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イルが、オキソ置換基

によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物である。

【００８５】

やはり好ましいものは、

Ｒ^{5}が、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルまたは２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イルを表し、

ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルにおける５員複素環が、互いに独立にオキソおよびメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、

ここで、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルにおける５員複素環が、ヒドロキシカルボニル置換基によって置換されていても良く、

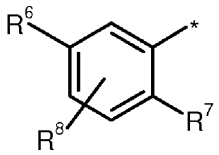
ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イルにおける５員複素環が、オキソ置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物である。

【００８６】

やはり好ましいものは、

Ｒ^{1}が、下記式の基：

【化１８】



【００８７】

を表し、

＊が、オキソピリジン環への結合箇所であり、

Ｒ^{6}が、臭素、塩素、フッ素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシを表し、

Ｒ^{7}が、臭素、塩素、フッ素、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エチニル、３，３，３－トリフルオロプロパ－１－イン－１－イルまたはシクロプロピルを表し、

Ｒ^{8}が、水素、塩素またはフッ素を表し，

Ｒ^{2}が、水素、臭素、塩素、フッ素、シアノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$－アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１，１－ジフルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$－アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、１，１－ジフルオロエトキシ、２，２－ジフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシ、メチルカルボニルまたはシクロプロピルを表し、

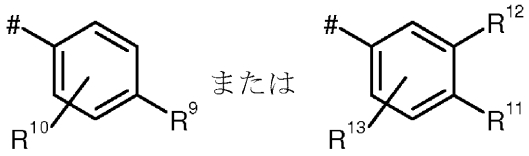
Ｒ^{3}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$－アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１，１－ジフルオロエチルまたはプロパ－２－イン－１－イルを表し、

ここで、アルキルが、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$－シクロアルキル、４から６員のオキソ複素環、フェニルおよびピリジルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、

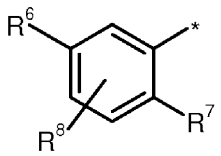
Ｒ^{4}が、水素を表し、

Ｒ^{5}が、下記式の基：

【化１９】

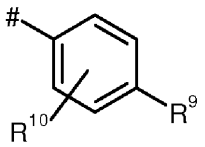


【００８８】
を表し、
＃が、窒素原子への結合箇所であり、
Ｒ^{9}が、ヒドロキシカルボニルまたは５員複素環を表し、
複素環が、オキソ、ヒドロキシ、メチル、ジフルオロメチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、
ここで、メチルが、メトキシ置換基によって置換されていても良く、
Ｒ^{10}が、水素、塩素、フッ素またはメチルを表し，
Ｒ^{11}およびＲ^{12}が、それらが結合している炭素原子とともに、５員複素環を形成しており、
前記複素環が、オキソ、ヒドロキシ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルおよび１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、
Ｒ^{13}が、水素、塩素、フッ素またはメチルを表す式（Ｉ）の化合物
ならびにそれの塩、それの溶媒和物およびそれの塩の溶媒和物である。
【００８９】
やはり好ましいものは、
Ｒ^{1}が、下記式の基：
【化２０】

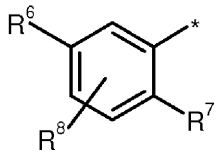


【００９０】
を表し、
＊が、オキソピリジン環への結合箇所であり、
Ｒ^{6}が、塩素を表し、
Ｒ^{7}が、臭素、塩素、シアノ、ニトロ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、エチニルまたはシクロプロピルを表し、
Ｒ^{8}が、水素を表し、
Ｒ^{2}が、水素、塩素、フッ素、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、メトキシまたはエトキシを表し、
Ｒ^{3}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$－アルキルまたはプロパ－２－イン－１－イルを表し、
ここで、Ｃ$_{1}$－アルキルが、シクロプロピル、フェニルおよびピリジルからなる群から選択される置換基によって置換されていても良く、
Ｒ^{4}が、水素を表し、
Ｒ^{5}が、下記式の基：

【化２１】

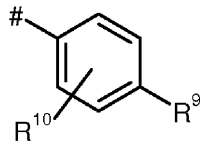


【００９１】
を表し、
＃が、窒素原子への結合箇所であり、
Ｒ^{9}が、ヒドロキシカルボニル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルを表し、
ここで、オキサジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルおよびトリアゾリルが、オキソ、ヒドロキシ、メチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、
ここで、メチルが、メトキシ置換基によって置換されていても良く、
Ｒ^{10}が、水素、塩素、フッ素またはメチルを表し、
または
Ｒ^{5}が、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルまたは２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－５－イルを表し、
ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルおよび２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－５－イルが、オキソ、メチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物
ならびにそれの塩、それの溶媒和物およびそれの塩の溶媒和物である。
【００９２】
やはり好ましいものは、式（Ｉ）の化合物である。
【００９３】
Ｒ^{1}が、下記式の基：
【化２２】

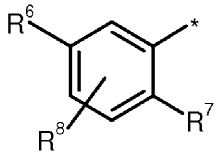


【００９４】
を表し、
＊が、オキソピリジン環への結合箇所であり、
Ｒ^{6}が、塩素を表し、
Ｒ^{7}が、シアノまたはトリフルオロメチルを表し、
Ｒ^{8}が、水素を表し、
Ｒ^{2}が、水素、塩素、フッ素、シアノ、２，２，２－トリフルオロエチル、メトキシまたはエトキシを表し、
Ｒ^{3}が、メチル、エチルまたは２－メチルプロパ－１－イルを表し、
メチルが、シクロプロピル置換基によって置換されていても良く、
Ｒ^{4}が、水素を表し、
Ｒ^{5}が、下記式の基：

【化２３】

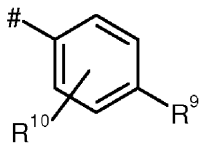


【００９５】
を表し、
＃が、窒素原子への結合箇所であり、
Ｒ[9]が、ヒドロキシカルボニル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルを表し、
ここで、オキサジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルおよびトリアゾリルが、オキソ、ヒドロキシ、メチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、
ここで、メチルが、メトキシ置換基によって置換されていても良く、
Ｒ[10]が、水素、塩素、フッ素またはメチルを表し、
または
Ｒ[5]が、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルおよび１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルを表し、
ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルおよび１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルが、オキソ、メチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物
ならびにそれの塩、それの溶媒和物およびそれの塩の溶媒和物である。
【００９６】
やはり好ましいものは、
Ｒ[1]が、下記式の基：
【化２４】

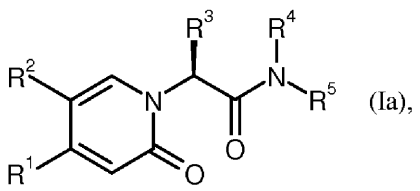


【００９７】
を表し、
＊が、オキソピリジン環への結合箇所であり、
Ｒ[6]が、塩素を表し、
Ｒ[7]が、シアノまたはトリフルオロメトキシを表し、
Ｒ[8]が、水素を表す式（Ｉ）の化合物である。
【００９８】
やはり好ましいものは、Ｒ[2]が、水素、塩素、シアノ、２，２，２－トリフルオロエチル、メトキシまたはエトキシを表す式（Ｉ）の化合物である。
【００９９】
やはり好ましいものは、Ｒ[3]が、メチル、エチルまたは２－メチルプロパ－１－イルを表し、メチルがシクロプロピル置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物である。
【０１００】
やはり好ましいものは、
Ｒ[5]が、下記式の基：

【化２５】



【０１０１】
を表し、
＃が、窒素原子への結合箇所であり、
R^9が、ヒドロキシカルボニル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルを表し、
ここで、オキサジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルおよびトリアゾリルが、オキソ、ヒドロキシ、メチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良く、
ここで、メチルが、メトキシ置換基によって置換されていても良く、
R^{10}が、水素、塩素、フッ素またはメチルを表す式（Ｉ）の化合物である。
【０１０２】
やはり好ましいものは、
R^5が、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルまたは２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－５－イルを表し、
ここで、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル、１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルおよび２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－５－イルにおける５員複素環が、オキソ、メチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物である。
【０１０３】
やはり好ましいものは、R^5が、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルまたは１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルを表し、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルおよび１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルが、オキソ、メチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物である。
【０１０４】
やはり好ましいものは、R^5が、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルまたは１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルを表し、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イルおよび１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イルにおける５員複素環が、オキソ、メチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される１から２個の置換基によって置換されていても良い式（Ｉ）の化合物である。
【０１０５】
やはり好ましいものは、下記式（Ｉａ）の化合物である。
【化２６】



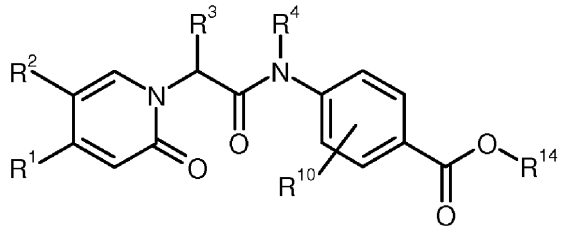
(Ia),

【０１０６】
式中、R^1、R^2、R^3、R^4およびR^5は上記で定義の通りである。
【０１０７】

本発明はさらに、式（Ｉ）の化合物、またはそれの塩、それの溶媒和物およびそれの塩の溶媒和物の製造方法であって、

［Ａ］下記式の化合物：

【化２７】


(IIa),

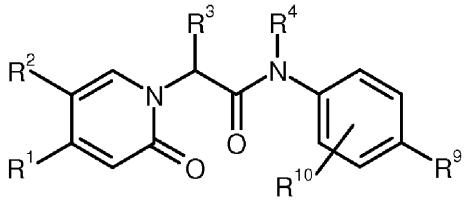
【０１０８】

［式中、

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}およびＲ^{10}は上記の意味を有し、

Ｒ^{14}は、ｔｅｒｔ－ブチルを表す。］を酸と反応させて、下記式の化合物：

【化２８】


(Ib),

【０１０９】

［式中、

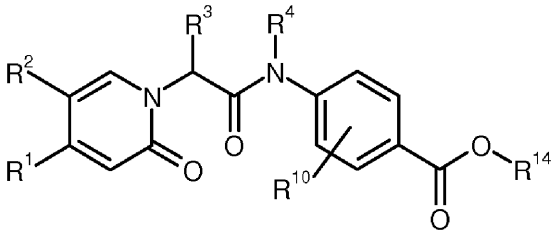
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}およびＲ^{10}は上記の意味を有し、

Ｒ^{9}は、ヒドロキシカルボニルを表す。］を得る方法、

または

［Ｂ］下記式の化合物：

【化２９】


(IIb),

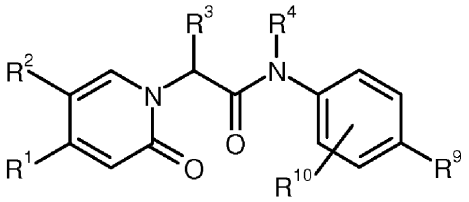
【０１１０】

［式中、

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}およびＲ^{10}は上記の意味を有し、

Ｒ^{14}は、メチルまたはエチルを表す。］を塩基と反応させて、下記式の化合物：

【化３０】



(Ib),

【０１１１】

［式中、

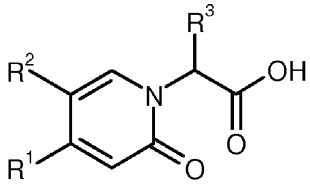
Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]およびＲ[10]は上記の意味を有し、

Ｒ[9]は、ヒドロキシカルボニルを表す。］を得る方法、

または

［Ｃ］下記式の化合物：

【化３１】

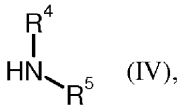


(III),

【０１１２】

［式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]およびＲ[3]は上記の意味を有する。］を、脱水剤の存在下に下記式の化合物：

【化３２】



(IV),

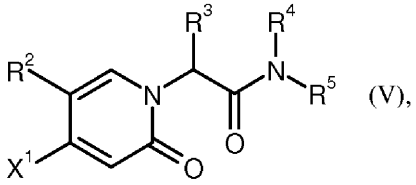
【０１１３】

［式中、Ｒ[4]およびＲ[5]は上記の意味を有する。］と反応させて、式（Ｉ）の化合物を得る方法、

または

［Ｄ］下記式の化合物：

【化３３】



(V),

【０１１４】

［式中、

Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]およびＲ[5]は上記の意味を有し、

Ｘ[1]は、塩素、臭素またはヨウ素を表す。］を、スズキカップリング条件下に下記式の化合物：

【化３４】

$$R^1—Q \qquad (VI),$$

【０１１５】
［式中、
Ｒ^{1}は上記の意味を有し、
Ｑは、－Ｂ（ＯＨ）$_2$、ボロン酸エステル、好ましくはボロン酸ピナコールエステル、または－ＢＦ$_3^-$Ｋ$^+$を表す。］と反応させて、式（Ｉ）の化合物を得る方法を提供する。
【０１１６】
式（Ｉｂ）の化合物は、式（Ｉ）の化合物の下位集合である。
【０１１７】
式（ＩＩａ）および（ＩＩｂ）の化合物がともに、式（ＩＩ）の化合物の群を形成している。
【０１１８】
方法［Ａ］による反応は、通常、不活性溶媒中、好ましくは室温から６０℃の温度範囲において大気圧で行う。
【０１１９】
不活性溶媒は、例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素もしくは１，２－ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素、またはテトラヒドロフランもしくはジオキサンなどのエーテル類であり、好ましいものはジクロロメタンである。
【０１２０】
酸は、例えばトリフルオロ酢酸または塩化水素／ジオキサンであり、好ましいものはトリフルオロ酢酸である。
【０１２１】
方法［Ｂ］による反応は、通常、不活性溶媒中、好ましくは室温から溶媒還流までの温度範囲において大気圧で行う。
【０１２２】
不活性溶媒は、例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素もしくは１，２－ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素、メタノールもしくはエタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、ジオキサンもしくはテトラヒドロフランなどのエーテル類、またはジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリルもしくはピリジンなどの他の溶媒、または溶媒の混合物、または溶媒と水との混合物であり、好ましいものは、テトラヒドロフランおよび水の混合物またはメタノールおよび水の混合物である。
【０１２３】
塩基は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムもしくは水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、または炭酸セシウム、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、またはカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドもしくはナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシドなどのアルコキシド類であり、好ましいものは水酸化リチウムまたは炭酸セシウムである。
【０１２４】
方法［Ｃ］による反応は、通常、不活性溶媒中、適切であれば塩基存在下に、好ましくは０℃から室温の温度範囲において大気圧で行う。
【０１２５】
この場合、好適な脱水剤は、例えば、Ｎ，Ｎ′－ジエチル－、Ｎ，Ｎ′－ジプロピル－、Ｎ，Ｎ′－ジイソプロピル－、Ｎ，Ｎ′－ジシクロヘキシルカルボジイミド、Ｎ－（３－ジメチルアミノイソプロピル）－Ｎ′－エチルカルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）（適宜にペンタフルオロフェノール（ＰＦＰ）の存在下に）、Ｎ－シクロヘキシルカルボジイミ

ド－Ｎ′－プロピルオキシメチル－ポリスチレン（ＰＳ－カルボジイミド）などのカルボジイミド類、またはカルボニルジイミダゾールなどのカルボニル化合物、または３－硫酸２－エチル－５－フェニル－１，２－オキサゾリウムもしくは過塩素酸２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－イソオキサゾリウムなどの１，２－オキサゾリウム化合物、または２－エトキシ－１－エトキシカルボニル－１，２－ジヒドロキノリンなどのアシルアミノ化合物、またはプロパンホスホン酸無水物、またはクロルギ酸イソブチル、またはビス－（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスホリルクロライドまたはヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾリルオキシトリ（ジメチルアミノ）ホスホニウム、またはヘキサフルオロリン酸Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ′，Ｎ′－テトラメチルウロニウム（ＨＢＴＵ）、テトラフルオロホウ酸２－（２－オキソ－１－（２Ｈ）－ピリジル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウム（ＴＰＴＵ）、フルオロホウ酸（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）ビスジメチルアミノメチリウム（ＴＢＴＵ）またはヘキサフルオロリン酸Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ′，Ｎ′－テトラメチルウロニウム（ＨＡＴＵ）、または１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）、またはヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム（ＢＯＰ）、または塩基とのこれらの混合物である。その縮合は、好ましくはＨＡＴＵを用いて行う。

【０１２６】

塩基は、例えば、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、または重炭酸ナトリウムもしくは重炭酸カリウム、またはトリアルキルアミン類などの有機塩基、例えばトリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ－メチルピペリジン、４－ジメチルアミノピリジンもしくはジイソプロピルエチルアミンである。その縮合は好ましくは、ジイソプロピルエチルアミンを用いて行う。

【０１２７】

不活性溶媒は、例えば、ジクロロメタンもしくはトリクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素、ベンゼンなどの炭化水素、またはニトロメタン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリルなどの他の溶媒である。溶媒の混合物を使用することも可能である。特に好ましいものは、ジメチルホルムアミドである。

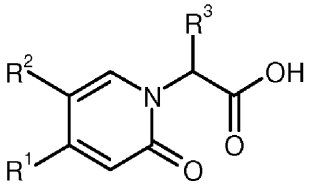
【０１２８】

方法［Ｄ］による反応は、通常、不活性溶媒中、触媒の存在下に、適宜に追加の試薬の存在下に、適宜にマイクロ波装置において、好ましくは室温から１５０℃の温度範囲において、大気圧から３バールで行う。

【０１２９】

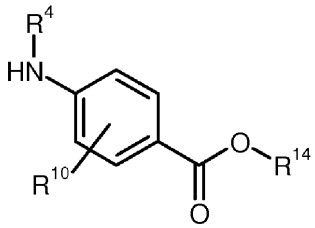
触媒は、例えば、スズキ反応条件に一般的なパラジウム触媒であり、好ましいものは、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）、酢酸パラジウム（ＩＩ）／トリスシクロヘキシルホスフィン、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス（ジフェニルホスファンフェロセニル）パラジウム（ＩＩ）クロライド、１，３－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾール－２－イリデン（１，４－ナフトキノン）パラジウム二量体、アリル（クロロ）（１，３－ジメシチル－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－イリデン）パラジウム、酢酸パラジウム（ＩＩ）／ジシクロヘキシル－（２′，４′，６′－トリイソプロピル－ビフェニル－２－イル）ホスフィン、［１，１－ビス－（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド・モノジクロロメタン付加物またはＸＰｈｏｓプレ触媒［（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウムジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスファン（１：１）］などの触媒であり、好ましいものはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）、［１，１－ビス－（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド・モノジクロロメタン付加物またはＸＰｈｏｓプレ触媒［（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウムジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスファン（１：１）］である。

【０１３０】
追加の試薬は、例えば、酢酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウム、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、フッ化セシウムまたはリン酸カリウムであり、それは水溶液で存在していても良い。炭酸カリウムまたはリン酸カリウム水溶液などの追加試薬が好ましい。
【０１３１】
不活性溶媒は、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフランもしくは１，２－ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、キシレンもしくはトルエンなどの炭化水素、またはジメチルホルムアミドもしくはジメチルアセトアミドなどのカルボキシアミド類、ジメチルスルホキシドなどのアルキルスルホキシド類、またはＮ－メチルピロリドンもしくはアセトニトリル、またはその溶媒とメタノールもしくはエタノールなどのアルコール類および／または水との混合物であり、好ましいものはテトラヒドロフラン、ジオキサンまたはアセトニトリルである。
【０１３２】
式（ＩＶ）の化合物は、公知であるか、公知の方法によって相当する出発化合物から合成することができるか、実施例セクションに記載の方法と同様にして製造することができる。
【０１３３】
式（ＶＩ）の化合物は、公知であるか、適切な出発材料から公知の方法によって合成することができる。
【０１３４】
式（ＩＩ）の化合物は、公知であるか、下記式の化合物：
【化３５】



(III),

【０１３５】
［式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}は上記の意味を有する。］を、脱水剤の存在下に、下記式の化合物：
【化３６】



(VII),

【０１３６】
［式中、
Ｒ^{4}およびＲ^{10}は上記の意味を有し、
Ｒ^{14}は、メチル、エチルまたはｔｅｒｔ－ブチルを表す。］と反応させることで製造することができる。
【０１３７】
その反応は、方法［Ｃ］について記載の方法に従って行う。
【０１３８】

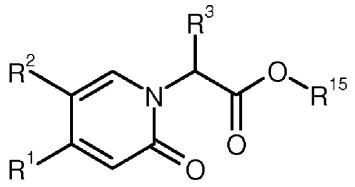
式（ＶＩＩ）の化合物は、公知であるか、公知の方法によって相当する出発化合物から合成することができるか、実施例セクションに記載の方法と同様にして製造することができる。

【０１３９】

式（ＩＩＩ）の化合物は、公知であるか、

［Ｅ］下記式の化合物：

【化３７】



(VIIIa),

【０１４０】

［式中、

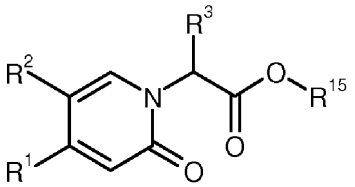
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}は上記の意味を有し、

Ｒ^{15}は、ｔｅｒｔ－ブチルを表す。］を酸と反応させることで、

または

［Ｆ］下記式の化合物：

【化３８】



(VIIIb),

【０１４１】

［式中、

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}は上記の意味を有し、

Ｒ^{15}は、メチル、エチルまたはベンジルを表す。］を塩基と反応させることで製造することができる。

【０１４２】

式（ＶＩＩＩａ）および（ＶＩＩＩｂ）の化合物が、一緒に式（ＶＩＩＩ）の化合物の群を形成している。

【０１４３】

方法［Ｅ］による反応は、方法［Ａ］について記載の方法に従って行う。

【０１４４】

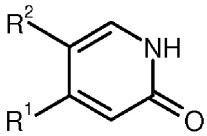
方法［Ｆ］による反応は、方法［Ｂ］について記載の方法に従って行う。

【０１４５】

式（ＶＩＩＩ）の化合物は、公知であるか、

［Ｇ］下記式の化合物：

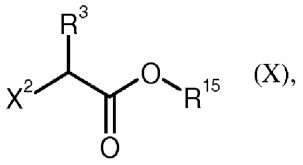
【化３９】



(IX),

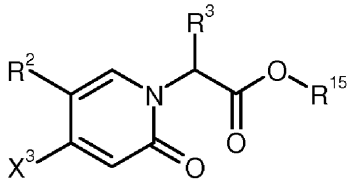
【０１４６】

［式中、Ｒ[1]およびＲ[2]は上記の意味を有する。］を、下記式の化合物：
【化４０】



(X),

【０１４７】
［式中、
Ｒ[3]は上記の意味を有し、
Ｒ[15]は、メチル、エチル、ベンジルまたはｔｅｒｔ－ブチルを表し、
Ｘ[2]は、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシを表す。］と反応させることで、
または
［Ｈ］下記式の化合物：
【化４１】



(XI),

【０１４８】
［式中、
Ｒ[2]およびＲ[3]は上記の意味を有し、
Ｒ[15]は、メチル、エチル、ベンジルまたはｔｅｒｔ－ブチルを表し、
Ｘ[3]は、塩素、臭素またはヨウ素を表す。］を、スズキカップリング条件下に、式（ＶＩ）の化合物と反応させることで製造することができる。
【０１４９】
方法［Ｇ］による反応は、通常、不活性溶媒中、適宜に塩基存在下に、好ましくは室温から溶媒還流の温度範囲において、大気圧で行う。
【０１５０】
不活性溶媒は、例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素もしくは１，２－ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素、メタノールもしくはエタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、ジオキサンもしくはテトラヒドロフランなどのエーテル類、またはジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリルもしくはピリジンなどの他の溶媒、または溶媒の混合物、または溶媒と水の混合物であり、好ましいものはジメチルホルムアミドである。
【０１５１】
塩基は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムもしくは水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、または炭酸セシウム、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、またはカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドもしくはナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、水素化ナトリウムまたはこれら塩基の混合物または水素化ナトリウムおよび臭化リチウムの混合物であり、好ましいものは炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムである。
【０１５２】
式（Ｘ）の化合物は、公知であるか、適切な出発材料から公知の方法によって合成する

ことができる。

【０１５３】

方法［Ｈ］による反応は、方法［Ｄ］について記載の方法に従って行う。

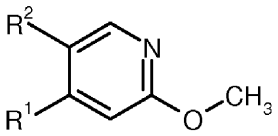
【０１５４】

式（ＶＩＩＩ）の化合物を製造するのに用いることができるさらに別の方法は、実施例３２．１Ａ－Ｃ、４１．１Ａ－Ｃ、４３．１Ｂ、４３．１Ｃ、４４．１Ｂおよび４４．１Ｃにおける原料下にある。

【０１５５】

式（ＩＸ）の化合物は、公知であるか、下記式の化合物：

【化４２】



(XII),

【０１５６】

［式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は上記の意味を有する。］をピリジニウム塩酸塩もしくはピリジニウム臭化水素酸塩と反応させることで製造することができる。

【０１５７】

その反応は、通常、不活性溶媒中、好ましくは８０℃から１２０℃の温度範囲において、大気圧で行う。

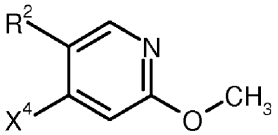
【０１５８】

不活性溶媒は、例えば、ベンゼンなどの炭化水素、またはニトロメタン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリルなどの他の溶媒である。溶媒の混合物を用いることも可能である。特に好ましいものは、ジメチルホルムアミドである。

【０１５９】

式（ＸＩＩ）の化合物は、公知であるか、下記式の化合物：

【化４３】



(XIII),

【０１６０】

［式中、

Ｒ^{2}は上記の意味を有し、

Ｘ^{4}は、塩素、臭素またはヨウ素を表す。］

を、スズキカップリング条件下に式（ＶＩ）の化合物と反応させることで製造することができる。

【０１６１】

その反応は、方法［Ｄ］について記載の方法に従って行う。

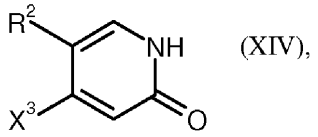
【０１６２】

式（ＸＩＩＩ）の化合物は、公知であるか、適切な出発材料から公知の方法によって合成することができる。

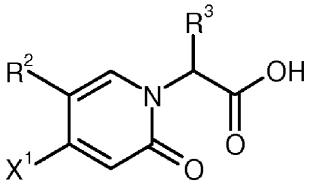
【０１６３】

式（ＸＩ）の化合物は、公知であるか、下記式の化合物：

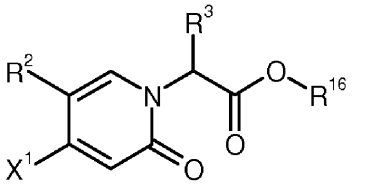
【化４４】


(XIV),

【０１６４】
［式中、
Ｒ^{2}は上記の意味を有し、
Ｘ^{3}は、塩素、臭素またはヨウ素を表す。］を式（Ｘ）の化合物と反応させることで製造することができる。
【０１６５】
その反応は、方法［Ｇ］について記載の方法に従って行う。
【０１６６】
式（ＸＩＶ）の化合物は、公知であるか、適切な出発材料から公知の方法によって合成することができる。
【０１６７】
式（Ｖ）の化合物は、公知であるか、下記式の化合物：
【化４５】

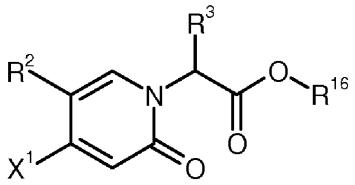

(XV),

【０１６８】
［式中、
Ｒ^{2}およびＲ^{3}は上記の意味を有し、
Ｘ^{1}は、塩素、臭素またはヨウ素を表す。］を、脱水剤の存在下に式（ＩＶ）の化合物と反応させることで製造することができる。
【０１６９】
その反応は、方法［Ｃ］について記載の方法に従って行う。
【０１７０】
式（ＸＶ）の化合物は、公知であるか、
［Ｉ］下記式の化合物：
【化４６】

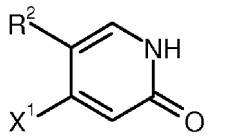

(XVIa),

【０１７１】
［式中、
Ｒ^{2}およびＲ^{3}は上記の意味を有し、
Ｒ^{16}は、ｔｅｒｔ－ブチルを表し、
Ｘ^{1}は、塩素、臭素またはヨウ素を表す。］を酸と反応させることで、
または

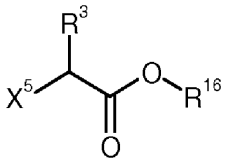
［Ｊ］下記式の化合物：
【化４７】


(XVIb),

【０１７２】
［式中、
Ｒ^{2}およびＲ^{3}は上記の意味を有し、
Ｒ^{16}は、メチル、エチルまたはベンジルを表し、
Ｘ^{1}は、塩素、臭素またはヨウ素を表す。］を塩基と反応させることで製造することができる。
【０１７３】
式（ＸＶＩａ）および（ＸＶＩｂ）の化合物が、一緒に、式（ＸＶＩ）の化合物の群を形成している。
【０１７４】
方法［Ｉ］による反応は、方法［Ａ］について記載の方法に従って行う。
【０１７５】
方法［Ｊ］による反応は、方法［Ｂ］について記載の方法に従って行う。
【０１７６】
式（ＸＶＩ）の化合物は、公知であるか、下記式の化合物：
【化４８】

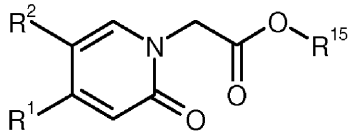

(XVII),

【０１７７】
［式中、
Ｒ^{2}は上記の意味を有し、
Ｘ^{1}は、塩素、臭素またはヨウ素を表す。］を
下記式の化合物：
【化４９】


(XVIII),

【０１７８】
［式中、
Ｒ^{3}は上記の意味を有し、
Ｒ^{16}は、メチル、エチル、ベンジルまたはｔｅｒｔ－ブチルを表し、
Ｘ^{5}は、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシを表す。］と反応させることで製造することができる。
【０１７９】
その反応は、方法［Ｇ］について記載の方法に従って行う。

【０１８０】
式（ＸＶＩＩ）および（ＸＶＩＩＩ）の化合物は、公知であるか、適切な出発材料から公知の方法によって合成することができる。
【０１８１】
別の方法において、式（ＶＩＩＩ）の化合物は、下記式の化合物：
【化５０】

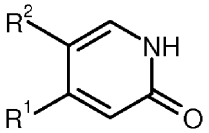

(XIX),

【０１８２】
［式中、
R^1およびR^2は上記の意味を有し、
R^{15}は、メチル、エチル、ベンジルまたはｔｅｒｔ－ブチルを表す。］を、下記式の化合物：
【化５１】

$$R^3—X^6 \qquad (XX),$$

【０１８３】
［式中、
R^3は上記の意味を有し、
X^6は、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシまたはパラ－トルエンスルホニルオキシを表す。］と反応させることで製造することができる。
【０１８４】
その反応は、通常、不活性溶媒中、適切であれば塩基存在下に、好ましくは－７８℃から室温の温度範囲において、大気圧で行う。
【０１８５】
不活性溶媒は、例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素もしくは１，２－ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素、メタノールもしくはエタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、ジオキサンもしくはテトラヒドロフランなどのエーテル類、またはジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリルもしくはピリジンなどの他の溶媒、または溶媒の混合物、または溶媒と水との混合物であり、好ましいものはテトラヒドロフランである。
【０１８６】
塩基は、例えば、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドまたはナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、水素化ナトリウム、Ｎ－ブチルリチウムまたはビス（トリメチルシリル）リチウムアミドであり、好ましいものはビス（トリメチルシリル）リチウムアミドである。
【０１８７】
式（ＸＩＸ）の化合物は、公知であるか、適切な出発材料から、上記の方法、例えば方法［Ｇ］によって合成することができる。
【０１８８】
式（ＸＸ）の化合物は、公知であるか、適切な出発材料から公知の方法によって合成することができる。
【０１８９】
別の方法では、式（ＩＩＩ）の化合物は、下記式の化合物：

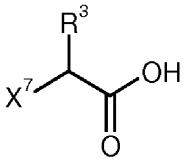
【化５２】


(IX),

【０１９０】

［式中、Ｒ[1]およびＲ[2]は上記の意味を有する。］を下記式の化合物：

【化５３】


(XXI),

【０１９１】

［式中、

Ｒ[3]は上記の意味を有し、

Ｘ[7]は、塩素、臭素またはヨウ素を表す。］と反応させることで製造することができる。

【０１９２】

その反応は、通常、不活性溶媒中、適切であれば塩基存在下に、好ましくは－１０℃から９０℃の温度範囲において、大気圧で行う。

【０１９３】

不活性溶媒は、例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素もしくは１，２－ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、メタノールもしくはエタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、ジオキサンもしくはテトラヒドロフランなどのエーテル類、またはジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリルもしくはピリジンなどの他の溶媒、または溶媒の混合物、または溶媒と水の混合物であり、好ましいものはテトラヒドロフランである。

【０１９４】

塩基は、例えば、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドまたはナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、水素化ナトリウムまたはビス（トリメチルシリル）リチウムアミドまたはマグネシウムジ－ｔｅｒｔ－ブトキシドとカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド混合物であり、好ましいものはマグネシウムジ－ｔｅｒｔ－ブトキシドとカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドの混合物である。

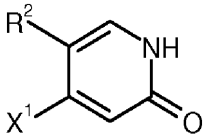
【０１９５】

式（ＸＸＩ）の化合物は、公知であるか、適切な出発材料から公知の方法によって合成することができる。

【０１９６】

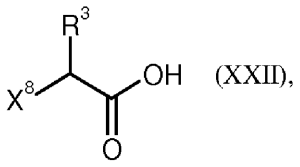
別の方法において、式（ＸＶ）の化合物は、下記式の化合物：

【化５４】


(XVII),

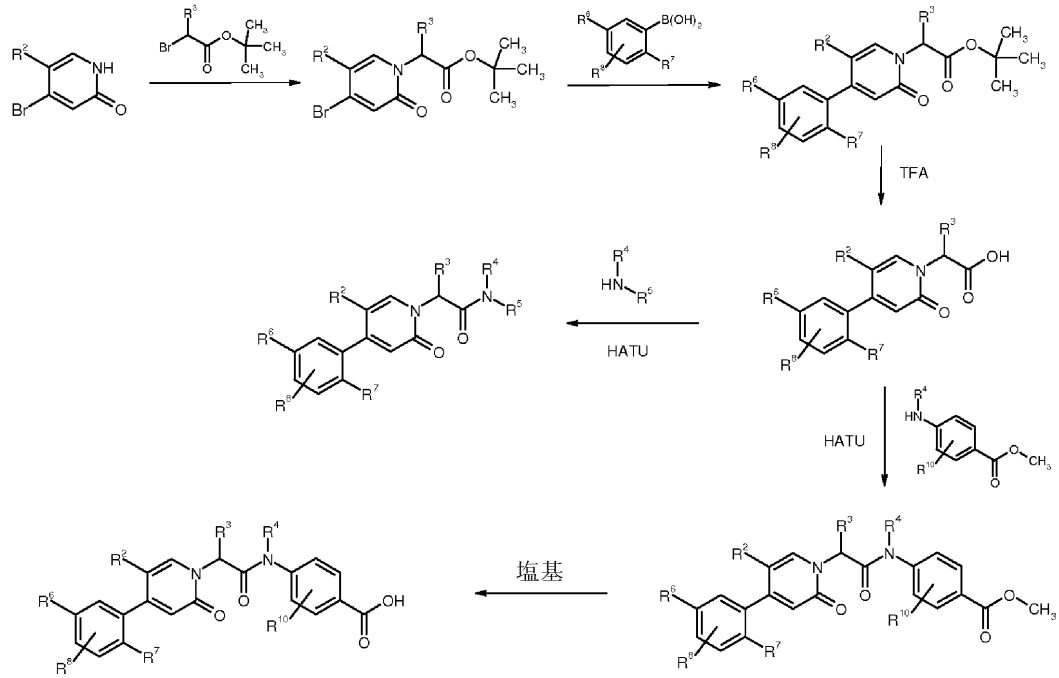
【０１９７】

［式中、
R^2は上記の意味を有し、
X^1は、塩素、臭素またはヨウ素を表す。］を、下記式の化合物：
【化５５】



(XXII),

【０１９８】
［式中、
R^3は上記の意味を有し、
X^8は、塩素、臭素またはヨウ素を表す。］と反応させることで製造することができる。
【０１９９】
その反応は、式（ＩＸ）の化合物の式（ＸＸＩ）の化合物との反応について記載の方法に従って行う。
【０２００】
式（ＸＸＩＩ）の化合物は、公知であるか、適切な出発材料から公知の方法によって合成することができる。
【０２０１】
出発化合物および式（Ｉ）の化合物の製造については、下記の合成図式によって説明することができる。
【０２０２】
図式１：
【化５６】



【０２０３】
本発明による化合物は、予想外の有用な薬理活性および薬物動態活性スペクトルを示す。それは、セリンプロテアーゼＦＸＩａのタンパク質分解活性を調節する化合物である。本発明による化合物は、血液凝固カスケードおよび血小板凝集の活性化において非常に重

要な役割を果たす基質の酵素的開裂を阻害する。さらに、当該化合物の一部のものは、血漿カリクレインも阻害する。

【０２０４】

従ってそれらは、ヒトおよび動物における疾患の治療および／または予防のための医薬としての使用に好適である。

【０２０５】

本発明はさらに、障害、特には心血管障害、好ましくは血栓または血栓塞栓障害および／または血栓もしくは血栓塞栓合併症、および／または眼科障害、特には糖尿病性網膜症または黄斑浮腫、および／または炎症障害、特には過剰な血漿カリクレイン活性関連のものの治療および／または予防のための本発明による化合物の使用を提供する。

【０２０６】

本発明の意味における「血栓塞栓障害」には、特には急性冠症候群（ＡＣＳ）、ＳＴ部分上昇型心筋梗塞（ＳＴＥＭＩ）および非ＳＴ部分上昇型心筋梗塞（非ＳＴＥＭＩ）、安定狭心症、不安定狭心症、冠状動脈インターベンション、例えば、血管形成、ステント移植または大動脈冠動脈バイパス後の再閉塞および再狭窄、末梢動脈閉塞疾患、肺塞栓症、特に深部下肢静脈および腎静脈における静脈血栓症、一過性脳虚血発作、さらに血栓性および血栓塞栓性脳卒中などの障害などがある。

【０２０７】

従って、本発明による化合物はまた、急性、間欠性または持続性心不整脈、例えば、心房細動患者、および電気的除細動を受ける患者にて、さらには心臓弁障害患者または人工心臓弁を有する患者における、心原性血栓塞栓症、例えば、脳虚血、脳卒中ならびに全身性血栓塞栓症および虚血の予防および処置にも好適である。

【０２０８】

さらに、本発明による化合物は、特に敗血症に関連して、さらには外科的介入、腫瘍障害、火傷その他の外傷によって起こり得て、微小血栓症による重度の臓器損傷に至り得る播種性血管内血液凝固（ＤＩＣ）の治療および予防に好適である。

【０２０９】

血栓塞栓合併症はまた、微小血管性溶血性貧血で起こり、体外循環、例えば血液透析、ＥＣＭＯ（「体外膜酸素化」）、ＬＶＡＤ（「左心室補助装置」）および類似の方法、ＡＶ瘻孔、血管および心臓弁補綴などの体外循環の文脈で異物表面と接触する血液によって起こる。

【０２１０】

さらに、本発明による化合物はまた、創傷治癒に影響を及ぼすのに、アテローム性血管障害および炎症障害、例えば、運動系のリウマチ障害、冠動脈性心疾患、心不全、高血圧、炎症障害、例えば、喘息、炎症性肺障害、糸球体腎炎および炎症性腸障害、例えばクローン病もしくは潰瘍性大腸炎の予防および／または治療に、さらには例えばアルツハイマー病などの認知障害の予防および／または治療にも用いられる。さらに、本発明による化合物は、腫瘍患者、特に大手術介入または化学療法もしくは放射線療法を受けている患者のために、腫瘍増殖および転移癌の形成を阻害するのに、微小血管疾患、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症および他の微小血管障害に、そして、血栓塞栓性合併症、例えば、静脈血栓塞栓症に用いることができる。

【０２１１】

本発明による化合物は、高血管浸透性および炎症、例えば過剰の血漿カリクレイン活性化によって誘発される血管浸透性の調節不全による遺伝性血管浮腫（ＨＡＥ）を引き起こす障害を調節する上でも好適である。

【０２１２】

さらに、本発明による化合物、特に血漿カリクレインに対して作用する化合物は、肺移植、同所性肝移植、ＣＡＢＧ（冠動脈バイパス移植）手術関連の合併症での使用に好適である。本発明による化合物はさらに、移植時の臓器を保護するのに好適である。

【０２１３】

さらに、本発明による化合物は、肺高血圧の予防および／または治療にも好適である。

【０２１４】

「肺高血圧」という用語は、例えば世界保健機構（ＷＨＯ）によって決定されたある種の形態の肺高血圧を含む。挙げることができる例には、肺動脈高血圧、左心の障害に関連する肺高血圧、肺障害および／または低酸素症に関連する肺高血圧、および慢性血栓塞栓症（ＣＴＥＰＨ）による肺高血圧がある。

【０２１５】

「肺動脈高血圧」には、特発性肺動脈高血圧（ＩＰＡＨ、以前は原発性肺高血圧とも称されていた）、家族性肺動脈高血圧（ＦＰＡＨ）および膠原病、先天性全身－肺シャント（ｃｏｎｇｅｎｉｔａｌ ｓｙｓｔｅｍｉｃ－ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｓｈｕｎｔ ｖｉｔｉａ）、門脈圧高血圧、ＨＩＶ感染、ある種の薬物および医薬の摂取に、他の障害（甲状腺障害、糖原病、ゴーシェ病、遺伝性末梢血管拡張症、異常ヘモグロビン症、骨髄増殖性障害、脾摘出）に、肺静脈閉塞症および肺毛細血管腫症などの重大な静脈／毛細血管の寄与のある障害に関連する、随伴性肺動脈高血圧（ＡＰＡＨ）、ならびに、新生児の持続性肺高血圧が含まれる。

【０２１６】

左心障害に関連する肺高血圧には、疾患のある左心房または左心室、および、僧帽弁または大動脈弁の欠陥が含まれる。

【０２１７】

肺障害および／または低酸素症に関連する肺高血圧には、慢性閉塞性肺障害、間質性肺障害、睡眠時無呼吸症候群、肺胞低換気、慢性高山病および遺伝的欠陥が含まれる。

【０２１８】

慢性血栓塞栓症に起因する肺高血圧（ＣＴＥＰＨ）には、近位肺動脈の血栓塞栓性閉塞、遠位肺動脈の血栓塞栓性閉塞および非血栓性肺塞栓症（腫瘍、寄生生物、異物）が含まれる。

【０２１９】

本発明は、さらに、サルコイドーシス、組織球症Ｘおよびリンパ管腫に関連する肺高血圧の治療および／または予防のための医薬を製造するための、本発明による化合物の使用を提供する。

【０２２０】

さらに、本発明による物質は、肺および肝臓の線維症の治療にも好適であり得る。

【０２２１】

さらに、本発明による化合物は、敗血症（または敗血症）、全身性炎症症候群（ＳＩＲＳ）、敗血性臓器機能不全、敗血性臓器不全および多臓器不全、急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）、急性肺損傷（ＡＬＩ）、敗血性ショック、ＤＩＣ（播種性血管内凝固または消費性凝固障害）および／または敗血性臓器不全の治療および／または予防にも好適であり得る。

【０２２２】

「敗血症」は、感染および全身性炎症反応症候群（以後、「ＳＩＲＳ」と称する）の存在と定義される。ＳＩＲＳは感染時に起こるが、外傷、火傷、ショック、外科的介入、虚血、膵炎、蘇生または腫瘍などの他の状態時にも起こる。１９９２年からのＡＣＣＰ／ＳＣＣＭ Ｃｏｎｓｅｎｓｕｓ Ｃｏｎｆｅｒｅｎｃｅ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅの定義(Ｃｒｉｔ Ｃａｒｅ Ｍｅｄ １９９２； ２０：８６４－８７４)には、「ＳＩＲＳ」の診断に必要とされる診断症状および測定パラメータが記載されている（とりわけ、体温変化、脈拍の増加、呼吸困難および血液像の変化）。後（２００１年）のＳＣＣＭ／ＥＳＩＣＭ／ＡＣＣＰ／ＡＴＳ／ＳＩＳ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｓｅｐｓｉｓ Ｄｅｆｉｎｉｔｉｏｎｓ Ｃｏｎｆｅｒｅｎｃｅは、実質的にはこの基準を維持したが、詳細を微調整した(Ｌｅｖｙ ｅｔ ａｌ., Ｃｒｉｔ Ｃａｒｅ Ｍｅｄ ２００３； ３１：１２５０－１２５６)。

【０２２３】

敗血症の過程では、多様な器官の微小血栓および続発性出血性合併症を伴う全身的な凝血系の活性化があり得る（播種性血管内凝固または消費性凝固障害、以後「ＤＩＣ」と称する）。さらに、血管の透過性の増大ならびに流体およびタンパク質の血管外腔へのしみ出しを伴う内皮損傷があり得る。敗血症が進行するにつれて、臓器不全（例えば、腎不全、肝不全、呼吸不全、中枢神経の欠陥および／または心血管系の不全）または多臓器不全があり得る。「敗血性ショック」は、処置を必要とする低血圧の発症であり、その低血圧は、さらなる臓器の損傷を促進し、予後の悪化と関連する。

【０２２４】

病原体は、細菌（グラム陰性およびグラム陽性）、真菌、ウイルスおよび／または真核生物であり得る。侵入点または一次感染は、例えば、肺炎、尿路感染または腹膜炎であり得る。感染は、必ずではないが、菌血症と関連し得る。

【０２２５】

ＤＩＣおよび／またはＳＩＲＳは敗血症時に起こり得るが、外科的介入、腫瘍障害、火傷その他の外傷の結果としても起こり得る。ＤＩＣでは、損傷を受けた内皮細胞の表面、異物の表面または外傷を受けた血管外の組織で、凝血系の大きい活性化がある。結果として、様々な臓器の小血管での凝血があり、低酸素およびそれに続く臓器の機能不全を伴う。二次的に、凝固因子（例えば、Ｘ因子、プロトロンビンおよびフィブリノゲン）および血小板の消費があり、それは、血液が凝固する能力を低下させ、深刻な出血をもたらし得る。

【０２２６】

敗血症の治療は、第１に、例えば、手術による限局的再建および抗生作用による、感染原因の徹底的な排除にある。第２に、それは、冒された臓器系の一時的な集中的医療支援にある。この疾患の各種段階の治療は、例えば、以下の刊行物（Ｄｅｌｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｒｉｔ Ｃａｒｅ Ｍｅｄ ２００４；３２：８５８－８７３）に記載されている。ＤＩＣには、証明された有効な治療はない。

【０２２７】

本発明の文脈での「眼科障害」には特には、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）、黄斑浮腫、網膜静脈閉塞に関連する黄斑浮腫、加齢性黄斑変性（ＡＭＤ）、脈絡膜新血管形成（ＣＮＶ）、脈絡膜新生血管膜（ＣＮＶＭ）、類嚢胞黄斑浮腫（ＣＭＥ）、網膜上膜（ＥＲＭ）および黄斑穿孔、近視関連脈絡膜新血管形成、網膜色素線条症、血管性線条症、網膜剥離、網膜色素上皮の萎縮変化、網膜色素上皮の肥厚性変化、網膜静脈閉塞、脈絡膜網膜静脈閉塞、網膜色素変性症、スタルガルト病、未熟児網膜症、緑内障、ブドウ膜炎、強膜炎もしくは眼内炎などの炎症性眼球障害、白内障、近視、遠視もしくは乱視などの屈折異常および円錐角膜、例えば角膜炎、角膜移植もしくは角膜形成の後遺症としての角膜血管新生などの前眼部の障害、低酸素症の後遺症としての角膜血管新生（例えば、コンタクトレンズの過剰使用）、翼状片結膜（ｐｔｅｒｙｇｉｕｍ ｃｏｎｊｕｎｃｔｉｖａｅ）、角層下浮腫および角膜内浮腫等の障害などがある。

【０２２８】

本発明は、さらに、特に、上述の障害の治療および／または予防用の、本発明による化合物および１以上の別の活性化合物を含む医薬を提供する。好適な活性化合物の組み合わせの好ましい例には下記のものなどがある。

【０２２９】

・抗生物質療法

各種抗生物質または抗真菌薬の組み合わせが、計画的療法（微生物診断を行う前）または特異的療法として適している。

【０２３０】

・流体療法

例えば、晶質またはコロイド状流体。

【０２３１】

・昇圧剤

例えば、ノルエピネフリン類、ドーパミン類またはバソプレシン
・変力療法
例えばドブタミン。
【０２３２】
・コルチコステロイド
例えば、ヒドロコルチゾンまたはフルドロコルチゾン。
【０２３３】
・組換えヒト活性化タンパク質Ｃ
ザイグリス。
【０２３４】
・血液製剤
例えば、赤血球濃縮物、血小板濃縮物、エリスロポエチンまたは新鮮な凍結血漿。
【０２３５】
・敗血症誘発性の急性肺傷害（ＡＬＩ）または急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）の場合の人工呼吸
例えば、容認される高二酸化炭素血症、一回換気量の減少。
【０２３６】
・鎮静、鎮痛および神経筋遮断
鎮静：例えば、ジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラムまたはプロポフォール。オピオイド：例えば、フェンタニル、ヒドロモルホン、モルヒネ、メペリジンまたはレミフェンタニル。ＮＳＡＩＤ：例えば、ケトロラク、イブプロフェンまたはアセトアミノフェン。神経筋遮断：例えば、パンクロニウム。
【０２３７】
・グルコース制御
例えば、インシュリン、グルコース。
【０２３８】
・腎代償法
例えば、連続的静静脈血液濾過、または、間欠的血液透析。腎臓保護のための低用量ドーパミン。
【０２３９】
・抗凝血剤
例えば、血栓症予防または腎代償法のためのもの、例えば、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヘパリン類似物質、ヒルジン、ビバリルジンまたはアルガトロバン。
【０２４０】
・重炭酸塩療法
・ストレス潰瘍予防
例えばＨ２－受容体阻害剤、制酸剤。
【０２４１】
加えて、本発明による化合物は、また、エクス・ビボでの凝血を防止するために、例えば、血液および血漿製品の保存のために、カテーテルおよび他の医療補助具および機器の洗浄／前処理のために、イン・ビボまたはエクス・ビボで使用する医療補助具および機器の合成表面の被覆のために、または、ＸＩａ因子および／または血漿カリクレインを含む生体サンプルのために使用することもできる。
【０２４２】
本発明は、さらに、障害、特に上述の障害の治療および／または予防のための、本発明による化合物の使用を提供する。
【０２４３】
本発明は、さらに、障害、特に上述の障害の治療および／または予防用の医薬を製造するための、本発明による化合物の使用を提供する。
【０２４４】

本発明は、さらに、治療上有効量の本発明による化合物を使用する、障害、特に上述の障害の治療および／または予防方法を提供する。

【０２４５】

本発明は、さらに、本発明による化合物および１以上の別の活性化合物を含む医薬を提供する。

【０２４６】

本発明は、さらに、特に、保存血液またはＸＩａ因子および／または血漿カリクレインを含有し得る生体サンプルにおける、イン・ビトロでの血液凝固の防止方法であって、抗凝血的に有効量の本発明による化合物を添加することを特徴とする方法を提供する。

【０２４７】

本発明は、さらに、特に、上述の障害の治療および／または予防のための、本発明による化合物および１以上の別の活性化合物を含む医薬を提供する。好適な活性化合物組み合わせの好ましい例には、下記のものなどがある。

【０２４８】

・脂質低下物質、特に、ＨＭＧ－ＣｏＡ－（３－ヒドロキシ－３－メチルグルタリル－コエンザイムＡ）レダクターゼ阻害剤、例えば、ロバスタチン（メバコル（Ｍｅｖａｃｏｒ））、シンバスタチン（ゾコル（Ｚｏｃｏｒ））、プラバスタチン（プラバコール（Ｐｒａｖａｃｈｏｌ））、フルバスタチン（レスコール（Ｌｅｓｃｏｌ））およびアトルバスタチン（リピトール）；

・冠血管治療剤／血管拡張剤、特に、ＡＣＥ（アンジオテンシン変換酵素）阻害剤、例えば、カプトプリル、リシノプリル、エナラプリル、ラミプリル、シラザプリル、ベナゼプリル、ホシノプリル、キナプリルおよびペリンドプリル、または、ＡＩＩ（アンジオテンシンＩＩ）受容体拮抗薬、例えば、エンブサルタン（ｅｍｂｕｓａｒｔａｎ）、ロサルタン、バルサルタン、イルベサルタン、カンデサルタン、エプロサルタンおよびテミサルタン（ｔｅｍｉｓａｒｔａｎ）、または、β－アドレナリン受容体拮抗薬、例えば、カルベジロール、アルプレノロール、ビソプロロール、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、カルテオロール、メトプロロール、ナドロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロパノロール（ｐｒｏｐａｎｏｌｏｌ）およびチモロール、または、α－１－アドレナリン受容体拮抗薬、例えば、プラゾシン、ブナゾシン、ドキサゾシンおよびテラゾシン、または、利尿剤、例えば、ヒドロクロロチアジド、フロセミド、ブメタニド、ピレタニド、トラセミド、アミロライドおよびジヒドララジン、または、カルシウムチャンネル遮断薬、例えば、ベラパミルおよびジルチアゼム、または、ジヒドロピリジン誘導体、例えば、ニフェジピン（アダラート）およびニトレンジピン（バイオテンシン（Ｂａｙｏｔｅｎｓｉｎ））、または、ニトロ製剤、例えば、５－一硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビドおよび三硝酸グリセリン、または、環状グアノシン一リン酸（ｃＧＭＰ）の増加を引き起こす物質、例えば、可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激剤、例えばリオシグアト；

・プラスミノーゲン活性化剤（血栓溶解剤／線維素溶解剤）および血栓溶解／線維素溶解を促進する化合物、例えば、プラスミノーゲン活性化因子阻害因子の阻害剤（ＰＡＩ阻害剤）またはトロンビン活性化線維素溶解阻害因子の阻害剤（ＴＡＦＩ阻害剤）、例えば組織プラスミノーゲン活性化剤（ｔ－ＰＡ）、ストレプトキナーゼ、レテプラーゼおよびウロキナーゼまたはプラスミノーゲン形成増加を引き起こすプラスミノーゲン調節物質；

・抗凝血物質（抗凝血剤）、例えば、ヘパリン（ＵＦＨ）、低分子量ヘパリン（ＮＭＨ）、例えば、チンザパリン、セルトパリン（ｃｅｒｔｏｐａｒｉｎ）、パルナパリン、ナドロパリン、アルデパリン、エノキサパリン、レビパリン、ダルテパリン、ダナパロイド、セムロパリン（ＡＶＥ５０２６）、アドミパリン（Ｍ１１８）およびＥＰ－４２６７５／ＯＲＧ４２６７５、

・直接トロンビン阻害剤（ＤＴＩ）、例えば、プラダキサ（ダビガトラン）、アテセガトラン（ａｔｅｃｅｇａｔｒａｎ）（ＡＺＤ－０８３７）、ＤＰ－４０８８およびＳＳＲ－１８２２８９Ａ、

・直接Ｘａ因子阻害剤、例えば、リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバン（ＤＵ－１７６ｂ）、ベトリキサバン（ＰＲＴ－５４０２１）、Ｒ－１６６３、ダレキサバン（ＹＭ－１５０）、オタミキサバン（ｏｔａｍｉｘａｂａｎ）（ＦＸＶ－６７３／ＲＰＲ－１３０６７３）、レタキサバン（ｌｅｔａｘａｂａｎ）（ＴＡＫ－４４２）、ラザキサバン（ｒａｚａｘａｂａｎ）（ＤＰＣ－９０６）、ＤＸ－９０６５ａ、ＬＹ－５１７７１７、タノギトラン（ｔａｎｏｇｉｔｒａｎ）（ＢＩＢＴ－９８６、プロドラッグ：ＢＩＢＴ－１０１１）、イドラパリナックスおよびフォンダパリナックス、

・血小板凝集を阻害する物質（血小板凝集阻害剤、栓球凝集阻害剤）、例えば、Ｐ２Ｙ１２拮抗薬、例えばアセチルサリチル酸（例えばアスピリンなど）、Ｐ２Ｙ１２拮抗薬、例えばチクロピジン（チクリド（Ｔｉｃｌｉｄ））、クロピドグレル（プラビックス）、プラスグレル、チカグレロル、カングレロル、エリノグレル、ＰＡＲ－１拮抗薬、例えば、ボラパクサール、ＰＡＲ－４拮抗薬、ＥＰ３拮抗薬、例えば、ＤＧ０４１；

・血小板付着阻害薬、例えばＧＰＶＩおよび／またはＧＰＩｂ拮抗薬、例えばレバセプトまたはカプラシズマブ（ｃａｐｌａｃｉｚｕｍａｂ）；

・フィブリノゲン受容体拮抗薬（糖タンパク質－ＩＩｂ／ＩＩＩａ拮抗薬）、例えば、アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバン、ラミフィバン（ｌａｍｉｆｉｂａｎ）、レフラダフィバン（ｌｅｆｒａｄａｆｉｂａｎ）およびフラダフィバン（ｆｒａｄａｆｉｂａｎ）；

・ならびに、抗不整脈薬；

・ＶＥＧＦおよび／またはＰＤＧＦシグナル経路の阻害薬、例えばアフリベルセプト、ラニビズマブ、ベバシズマブ、ＫＨ－９０２、ペガプタニブ、ラムシルマブ、スクアラミンもしくはベバシラニブ、アパチニブ、アキシチニブ、ブリバニブ、セディラニブ、ドビチニブ、レンバチニブ、リニファニブ、モテサニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、チボザニブ、バンデタニブ、バタラニブ、バルガテフおよびＥ－１００３０；

・アンギオポイエチン－Ｔｉｅシグナル経路の阻害薬、例えば、ＡＭＧ３８６；

・Ｔｉｅ２受容体チロシンキナーゼの阻害薬；

・インテグリンシグナル経路の阻害薬、例えば、ボロシキシマブ、シレンジタイドおよびＡＬＧ１００１；

・ＰＩ３Ｋ－Ａｋｔ－ｍＴｏｒシグナル経路の阻害薬、例えば、ＸＬ－１４７、ペリホシン、ＭＫ２２０６、シロリムス、テムシロリムスおよびエベロリムス；

・コルチコステロイド類、例えばアネコルタブ、ベタメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、フルオシノロンおよびフルオシノロンアセトニド；

・ＡＬＫ１－Ｓｍａｄ１／５シグナル経路の阻害薬、例えば、ＡＣＥ０４１；

・シクロオキシゲナーゼ阻害薬、例えば、ブロムフェナクおよびネパフェナク；

・カリクレイン－キニン系の阻害薬、例えば、サフォチバント（ｓａｆｏｔｉｂａｎｔ）およびエカランチド；

・スフィンゴシン１－ホスフェートシグナル経路の阻害薬、例えば、ソネプシズマブ；

・補体－Ｃ５ａ受容体の阻害薬、例えば、エクリズマブ；

・５ＨＴ１ａ受容体の阻害薬、例えば、タンドスピロン；

・Ｒａｓ－Ｒａｆ－Ｍｅｋ－Ｅｒｋシグナル経路の阻害薬；ＭＡＰＫシグナル経路の阻害薬；ＦＧＦシグナル経路の阻害薬；内皮細胞増殖の阻害薬；アポトーシス誘発性活性化合物；

・活性化合物および光の作用からなる光線力学的療法（活性化合物は、例えばベルテポルフィンである。）。

【０２４９】

本発明による化合物は、全身的および／または局所的に作用し得る。これに関しては、それら化合物は、好適な方法で、例えば、経口、非経口、肺、経鼻、舌下、舌、口腔、直腸、皮膚、経皮、結膜、眼外、眼内もしくは耳経路で、または、インプラントもしくはステントとして投与することができる。

【０２５０】
本発明による化合物は、これらの投与経路に好適な投与形態で投与することができる。
【０２５１】
経口投与に好適な投与形態は、先行技術に従って機能し、本発明による化合物を迅速および／または改変された様式で送達し、本発明による化合物を結晶形および／または非晶質および／または溶解形で含有する投与形態、例えば、錠剤（非コートまたはコート錠、例えば、腸溶性コーティング、または不溶であるか、遅れて溶解し、本発明による化合物の放出を制御するコーティングを有するもの）、口中で迅速に崩壊する錠剤、または、フィルム／ウェハ、フィルム／凍結乾燥物、カプセル（例えば、硬または軟ゼラチンカプセル）、糖衣錠、粒剤、ペレット、粉剤、乳濁液、懸濁液、エアロゾルまたは液剤である。
【０２５２】
非経口投与は、吸収段階を回避することができるか（例えば、静脈、動脈、心臓内、脊髄内または腰椎内）、吸収を含めることができる（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内）。非経口投与に適した投与形態には、液剤、懸濁液、乳濁液、凍結乾燥物または無菌粉剤の形態での注射製剤および注入製剤などがある。
【０２５３】
眼外（局所）投与に好適なものは、急速におよび／または改変もしくは制御された形で活性化合物を放出する先行技術によって機能し、結晶形および／または非晶質形および／または溶解形での活性化合物を含む投与形態であり、例えば、点眼剤、噴霧剤およびローション（例えば液剤、懸濁液、小胞／コロイド系、乳濁液、エアロゾル）、点眼用粉剤、噴霧剤およびローション（例えば粉砕活性化合物、混合物、凍結乾燥物、沈澱活性化合物）、半固体眼球製剤（例えばヒドロゲル、イン・サイツヒドロゲル、クリームおよび軟膏）、眼球挿入物（固体および半固体製剤、例えば生体接着剤、フィルム／ウェハ、錠剤、コンタクトレンズ）である。
【０２５４】
眼内投与には、例えば、硝子体内、網膜下、強膜下、脈絡膜内、結膜下、球後および眼球鞘下投与などがある。眼内投与に好適なものは、急速におよび／または改変もしくは制御された形で活性化合物を放出する先行技術によって機能し、結晶形および／または非晶質形および／または溶解形での活性化合物を含む投与形態であり、例えば、注射用製剤および注射用製剤用の濃厚物（例えば液剤、懸濁液、小胞／コロイド系、乳濁液）、注射用製剤用粉剤（例えば粉砕活性化合物、混合物、凍結乾燥物、沈澱活性化合物）、注射用ゲル（半固体製剤、例えばヒドロゲル、イン・サイツヒドロゲル）およびインプラント（固体製剤、例えば生体分解性および非生体分解性インプラント、埋込ポンプ）である。
【０２５５】
好ましいのは、経口投与であるか、眼科障害の場合には、眼外および眼内投与である。
【０２５６】
他の投与経路に好適な投与形態は、例えば、吸入用医薬形態（粉末吸入器、噴霧器など）、点鼻薬、液剤または噴霧剤；舌投与、舌下投与または口腔投与用錠剤、フィルム／ウェハまたはカプセル、坐剤、耳もしくは眼球用製剤、膣カプセル、水系懸濁液（ローション、振盪混合物）、親油性懸濁液、軟膏、クリーム、経皮療法システム（例えば貼付剤）、乳液、ペースト、泡剤、粉剤、インプラントまたはステントである。
【０２５７】
本発明による化合物は、言及した投与形態に変換することができる。これは、自体公知の方法で、不活性な無毒性の医薬として好適な賦形剤と混合することで行うことができる。これらの補助剤には、担体（例えば微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例えば液体ポリエチレングリコール類）、乳化剤および分散剤または湿展剤（例えばドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート）、結合剤（例えばポリビニルピロリドン）、合成および天然ポリマー（例えばアルブミン）、安定化剤（例えば抗酸化剤、例えばアスコルビン酸など）、色素（例えば無機顔料、例えば酸化鉄など）および香味剤および／または臭気矯正剤などがある。

【０２５８】
本発明はさらに、好ましくは１以上の不活性な無毒性の医薬として好適な賦形剤とともに少なくとも一つの本発明による化合物を含む医薬、および上記目的のためのそれらの使用を提供する。
【０２５９】
非経口投与の場合、２４時間ごとに約５から２５０ｍｇの量を投与して効果的な結果を達成することが有利であることが認められている。経口投与の場合、その量は、２４時間ごとに約５から５００ｍｇである。
【０２６０】
それにも拘わらず、特に、体重、投与経路、活性化合物に対する個体の挙動、製剤の性質および投与の時点もしくは間隔に応じて、指定量から逸脱することが必要な場合がある。
【０２６１】
下記の試験および実施例におけるパーセントは、別段の断りがない限り、重量基準パーセントであり、部は重量部である。液体／液体溶液についての溶媒比、希釈比および濃度値は、それぞれ体積基準である。「ｗ／ｖ」は「重量／体積」を意味する。例えば、「１０％ｗ／ｖ」は、溶液または懸濁液１００ｍＬが物質１０ｇを含むことを意味する。
【０２６２】
Ａ）実施例
略称：
ｃａ．：ほぼ
ＣＤＩ：カルボニルジイミダゾール
ｄ：日、ダブレット（ＮＭＲ）
ＤＡＤ：ダイオードアレイ検出器
ＴＬＣ：薄層クロマトグラフィー
ＤＣＭ：ジクロロメタン
ＤＣＩ：直接化学的イオン化（ＭＳ）
ｄｄ：ダブルダブレット（ＮＭＲ）
ＤＩＣ：Ｎ，Ｎ′－ジイソプロピルカルボジイミド
ＤＩＥＡ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡＰ：４－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド
ｄ．Ｔｈ．：理論値（収量）
ｅｑ．：当量
ＥＳＩ：エレクトロスプレイイオン化（ＭＳ）
ｈ：時間
ＨＡＴＵ：Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ′，Ｎ′－テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート
ＨＰＬＣ：高圧、高速液体クロマトグラフィー
ＨＶ：高真空
ＬＣ－ＭＳ：液体クロマトグラフィー結合質量分析
ＬＤＡ：リチウムジイソプロピルアミド
ｍ：多重線（ＮＭＲ）
ｍｉｎ：分
ＭＳ：質量分析
ＮＭＲ：核磁気共鳴スペクトル測定
ｏｘｉｍａ：ヒドロキシイミノシアノ酢酸エチル
ｑｕａｎｔ．：定量的
ＲＰ：逆相（ＨＰＬＣ）

ＲＴ：室温
Ｒｔ：保持時間（ＨＰＬＣ）
ｓ：シングレット（ＮＭＲ）
ＳＦＣ：超臨界液体クロマトグラフィー（超臨界二酸化炭素を移動相として使用）
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン
ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸
Ｔ３Ｐ：２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリホスフィナン２，４，６－トリオキシド
Ｘａｎｔｐｈｏｓ：４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン
ＸＰｈｏｓプレ触媒：［（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウムジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスファン（１：１）］、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２０１０，１３２，１４０７３－１４０７５。

【０２６３】
ＨＰＬＣ、ＬＣ／ＭＳおよびＧＣ方法：
方法１：装置：Ｗａｔｅｒｓ ＡＣＱＵＩＴＹ ＳＱＤ ＵＰＬＣシステム；カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＨＳＳ Ｔ３ １．８μ ５０×１ｍｍ；移動相Ａ：水１リットル＋９９％強度ギ酸０．２５ｍＬ、移動相Ｂ：アセトニトリル１リットル＋９９％強度ギ酸０．２５ｍＬ；勾配：０．０分間９０％Ａ→１．２分５％Ａ→２．０分間５％Ａ；オーブン：５０℃；流量：０．４０ｍＬ／分；ＵＶ検出：２０８－４００ｎｍ。

【０２６４】
方法２：装置：Ｗａｔｅｒｓ ＡＣＱＵＩＴＹ ＳＱＤ ＵＰＬＣシステム；カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＨＳＳ Ｔ３ １．８μ ５０×１ｍｍ；移動相Ａ：水１リットル＋９９％強度ギ酸０．２５ｍＬ、移動相Ｂ：１リットルアセトニトリル＋９９％強度ギ酸０．２５ｍＬ；勾配：０．０分間９５％Ａ→６．０分間５％Ａ→７．５分間５％Ａ；オーブン：５０℃；流量：０．３５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０－４００ｎｍ。

【０２６５】
方法３：装置：Ｗａｔｅｒｓ ＵＰＬＣ Ａｃｑｕｉｔｙ搭載Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｑｕａｔｔｒｏ Ｐｒｅｍｉｅｒ；カラム：Ｔｈｅｒｍｏ Ｈｙｐｅｒｓｉｌ ＧＯＬＤ １．９μ ５０×１ｍｍ；移動相Ａ：水１リットル＋５０％強度ギ酸０．５ｍＬ、移動相Ｂ：アセトニトリル１リットル＋５０％強度ギ酸０．５ｍＬ；勾配：０．０分間９７％Ａ→０．５分間９７％Ａ→３．２分５％Ａ→４．０分間５％Ａ；オーブン：５０℃；流量：０．３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【０２６６】
方法４：ＭＳ装置：Ｗａｔｅｒｓ（Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ）Ｑｕａｔｔｒｏ Ｍｉｃｒｏ；ＨＰＬＣ装置：Ａｇｉｌｅｎｔ １１００シリーズ；カラム：ＹＭＣ－Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ ３μ ５０×３ｍｍ；移動相Ａ：水１リットル＋炭酸アンモニウム０．０１ｍｏｌ、移動相Ｂ：アセトニトリル１リットル；勾配：０．０分間１００％Ａ→２．７５分間５％Ａ→４．５分間５％Ａ；オーブン：４０℃；流量：１．２５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【０２６７】
方法５：ＭＳ装置：Ｗａｔｅｒｓ （Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ）ＱＭ；ＨＰＬＣ装置：Ａｇｉｌｅｎｔ １１００シリーズ；カラム：Ａｇｉｅｎｔ ＺＯＲＢＡＸ Ｅｘｔｅｎｄ－Ｃ１８ ３．０×５０ｍｍ ３．５ミクロン；移動相Ａ：水１リットル＋炭酸アンモニウム０．０１ｍｏｌ、移動相Ｂ：１リットルアセトニトリル；勾配：０．０分間９８％Ａ→０．２分９８％Ａ→３．０分間５％Ａ→４．５分間５％Ａ；オーブン：４０℃；流量：１．７５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【０２６８】
方法６：ＭＳ装置：Ｗａｔｅｒｓ （Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ）ＺＱ；ＨＰＬＣ装置：Ａｇｉｌｅｎｔ １１００シリーズ；カラム：Ａｇｉｅｎｔ ＺＯＲＢＡＸ Ｅｘｔｅｎｄ－Ｃ１８ ３．０×５０ｍｍ ３．５ミクロン；移動相Ａ：水１リットル＋炭酸アンモニウム０．０１ｍｏｌ、移動相Ｂ：アセトニトリル１リットル；勾配：０．０分間９８％Ａ→０．２分９８％Ａ→３．０分間５％Ａ→４．５分間５％Ａ；オーブン：４０℃；流量：１．７５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【０２６９】
方法７：装置：Ｔｈｅｒｍｏ ＤＦＳ、Ｔｒａｃｅ ＧＣ Ｕｌｔｒａ；カラム：Ｒｅｓｔｅｋ ＲＴＸ－３５、１５ｍ×２００μｍ×０．３３μｍ；ヘリウムで一定流量：１．２０ｍＬ／分；オーブン：６０℃；注入口：２２０℃；勾配：６０℃、３０℃／分→３００℃（３．３３分間保持）。
【０２７０】
方法８：装置：Ａｇｉｌｅｎｔ ＭＳ Ｑｕａｄ ６１５０；ＨＰＬＣ：Ａｇｉｌｅｎｔ １２９０；カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣＨＳＳ Ｔ３ １．８μ ５０ｍｍ×２．１ｍｍ；移動相Ａ：水１リットル＋９９％強度ギ酸０．２５ｍＬ、移動相Ｂ：アセトニトリル１リットル＋９９％強度ギ酸０．２５ｍＬ；勾配：０．０分間９０％Ａ→０．３分９０％Ａ→１．７分５％Ａ→３．０分間５％Ａ；オーブン：５０℃；流量：１．２０ｍＬ／分；ＵＶ検出：２０５－３０５ｎｍ。
【０２７１】
方法９：装置：Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ＤＳＱＩＩ、Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｔｒａｃｅ ＧＣ Ｕｌｔｒａ；カラム：Ｒｅｓｔｅｋ ＲＴＸ－３５ＭＳ、１５ｍ×２００μｍ×０．３３μｍ；ヘリウムで一定流量：１．２０ｍＬ／分；オーブン：６０℃；注入口：２２０℃；勾配：６０℃、３０℃／分→３００℃（３．３３分間保持）。
【０２７２】
方法１０：ＭＳ装置：Ｗａｔｅｒｓ ＳＱＤ；ＨＰＬＣ装置：Ｗａｔｅｒｓ ＵＰＬＣ；カラム：Ｚｏｒｂａｘ ＳＢ－Ａｑ（Ａｇｉｌｅｎｔ）、５０ｍｍ×２．１ｍｍ、１．８μｍ；移動相Ａ：水＋０．０２５％ギ酸、移動相Ｂ：アセトニトリル（ＵＬＣ）＋０．０２５％ギ酸；勾配：０．０分間９８％Ａ－０．９分２５％Ａ－１．０分間５％Ａ－１．４分５％Ａ－１．４１分９８％Ａ－１．５分間９８％Ａ；オーブン：４０℃；流量：０．６００ｍＬ／分；ＵＶ検出：ＤＡＤ；２１０ｎｍ。
【０２７３】
方法１１：ＭＳ装置型：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｎａｐｔ Ｇ２Ｓ；ＵＰＬＣ装置型：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ Ｉ－ＣＬＡＳＳ；カラム：Ｗａｔｅｒｓ、ＨＳＳＴ３、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、Ｃ１８ １．８μｍ；移動相Ａ：水１リットル＋０．０１％ギ酸；移動相Ｂ：アセトニトリル１リットル＋０．０１％ギ酸；勾配：０．０分間１０％Ｂ→０．３分１０％Ｂ→１．７分９５％Ｂ→２．５分間９５％Ｂ；オーブン：５０℃；流量：１．２０ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【０２７４】
マイクロ波：使用したマイクロ波リアクターは、Ｅｍｒｙｓ（商標名）Ｏｐｔｉｍｉｚｅｒ型の単一モード装置であった。
【０２７５】
出発材料
一般法１Ａ：ボロン酸の製造
適切なピリジン誘導体のＴＨＦ中溶液（３ｍＬ／ｍｍｏｌ）に－７８℃で、ＬＤＡ（２ＭのＴＨＦ／ヘプタン／エチルベンゼン中溶液）を加え、混合物を２から４時間撹拌し、ホウ酸トリイソプロピルを迅速に加えた。反応混合物をさらに２から時間－７８℃に維持し、終夜でゆっくり低温解除して室温とした。水を加えた後、ＴＨＦを減圧下に除去し、水相を酢酸エチルで２回抽出した。水相を２Ｍ塩酸で酸性としたが、通常は沈澱が生成し

、それを濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。水相を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し減圧下に濃縮した。

【０２７６】

一般法２Ａ：スズキカップリング

加熱によって乾燥させ、アルゴンを流しておいたフラスコに、１．０当量の適切なボロン酸、１．０当量のアリールブロマイドもしくはアリールヨージド、３．０当量の炭酸カリウムおよび０．１当量の［１，１－ビス－（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／モノジクロロメタン付加物もしくはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）を最初に入れた。そのフラスコを３回排気し、その都度アルゴンで換気した。ジオキサン（６ｍＬ／ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を、実質的に変換が完了するまで長時間にわたり１１０℃で撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。水を残留物に加えた。酢酸エチルを加え、相分離を行った後、有機相を水で１回および飽和塩化ナトリウム水溶液で１回洗浄し、脱水し（硫酸マグネシウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物またはジクロロメタン／メタノール混合物）または分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）のいずれかによって精製した。

【０２７７】

一般法２Ｂ：スズキカップリング

加熱によって乾燥させ、アルゴンを流しておいたフラスコ中、１．０当量の適切なボロン酸、１．０当量のアリールブロマイドまたはアリールヨージドおよび０．０５当量のＸＰｈｏｓプレ触媒［（２′－アミノビフェニル－２－イル）（クロロ）パラジウム／ジシクロヘキシル（２′，４′，６′－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスファン（１：１）］、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２０１０，１３２，１４０７３－１４０７５］を最初に入れた。フラスコを３回排気し、その都度アルゴンで換気した。超音波浴で脱気しておいたＴＨＦ（約１２ｍＬ／ｍｍｏｌ）および３．０当量のリン酸カリウム水溶液（０．５モル濃度）を加え、反応混合物を６０℃で撹拌した。水および酢酸エチルを反応混合物に加えた。相分離後、水相を酢酸エチルで１回抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物またはジクロロメタン／メタノール混合物）または分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）のいずれかによって精製した。

【０２７８】

一般法３Ａ：メトキシピリジン開裂

適切なメトキシピリジンのＤＭＦ中溶液に（１２．５ｍＬ／ｍｍｏｌ）に２０当量のピリジニウム塩酸塩またはピリジニウム臭化水素酸塩を加え、混合物を数時間から数日にわたり１００℃で撹拌し、変換が実質的に完了するまで追加のピリジニウム塩酸塩またはピリジニウム臭化水素酸塩を加えた。次に、反応溶液を減圧下に濃縮し、残留物を水で磨砕した。生成した沈澱を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥した。

【０２７９】

一般法４Ａ：２－ピリジノン誘導体の適切な２－ブロモ－または２－クロロプロパン酸誘導体によるＮ－アルキル化

アルゴン下、１．０当量の適切な２－ピリジノン誘導体、２．０当量のマグネシウムジ－ｔｅｒｔ－ブトキシドおよび１．０５当量のカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのＴＨＦ（５－１０ｍＬ／ｍｍｏｌ）中懸濁液を室温で１０から２０分間撹拌した。反応混合物を氷浴で冷却し、１．５当量の適切な２－ブロモ－または２－クロロプロパン酸誘導体を加えた。反応混合物を最初に室温で２．５時間撹拌し、次にさらに３５から９０℃で終夜撹拌し、６Ｎ塩酸で反応停止した。酢酸エチルを加え、相分離した後、有機相を水で１回および飽和塩化ナトリウム水溶液で１回洗浄し、脱水し（硫酸マグネシウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：

シクロヘキサン／酢酸エチル混合物またはジクロロメタン／メタノール混合物）または分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）のいずれかによって精製した。

【０２８０】

一般法４Ｂ：炭酸カリウムの存在下での２－ピリジノン誘導体の適切な２－ブロモ－または２－クロロプロパン酸エステル誘導体によるＮ－アルキル化

アルゴン下および室温で、１．０当量の適切な２－ピリジノン誘導体のジメチルホルムアミド（５－１０ｍＬ／ｍｍｏｌ）中溶液に、１．２当量の適切な２－ブロモ－または２－クロロプロパン酸エステル誘導体および１．５当量の炭酸カリウムを加え、混合物を１００℃で撹拌した。ＤＭＦ除去および水／酢酸エチルの添加および相分離後に、有機相を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物またはジクロロメタン／メタノール混合物）または分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）のいずれかによって精製した。

【０２８１】

一般法４Ｃ：水素化ナトリウム／臭化リチウムの存在下での２－ピリジノン誘導体の適切な２－ブロモ－または２－クロロプロパン酸エステル誘導体によるＮ－アルキル化

アルゴン下および０℃で、１．０当量の適切な２－ピリジノン誘導体のジメチルホルムアミド（５から１０ｍＬ／ｍｍｏｌ）中溶液に、１．２５当量の水素化ナトリウム（鉱油中６０％）を加え、混合物を０℃で１０から２０分間撹拌した。２．０当量の臭化リチウムを加え、反応混合物を室温で１５分間撹拌し、１．２５当量の適切な２－ブロモ－または２－クロロプロパン酸エステル誘導体を加え、混合物を６５℃で撹拌した。ＤＭＦの除去および水／酢酸エチルの添加および相分離後に、有機相を水で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物またはジクロロメタン／メタノール混合物）または分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）のいずれかによって精製した。

【０２８２】

一般法４Ｄ：水素化ナトリウムの存在下での２－ピリジノン誘導体の適切な２－ブロモ－または２－クロロプロパン酸エステル誘導体によるＮ－アルキル化

アルゴン下および室温で、水素化ナトリウム（１．２当量）のジメチルホルムアミド（５から１０ｍＬ／ｍｍｏｌ）中懸濁液に、適切な２－ピリジノン誘導体を加えた。反応混合物を室温で３０から９０分間撹拌し、冷却して０℃とし、適切な２－ブロモ－または２－クロロプロパン酸エステル誘導体（１．２当量）を加え、混合物を室温で２から５時間撹拌した。水を加え、相分離した後、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、順相クロマトグラフィー（移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物またはジクロロメタン／メタノール混合物）または分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）のいずれかによって精製した。

【０２８３】

一般法４Ｅ：水素化ナトリウムの存在下での２－ピリジノン誘導体の適切なトリフレートによるＮ－アルキル

アルゴン下および室温で、適切な２－ピリジノン誘導体（１当量）のテトラヒドロフラン（０．０５から０．２Ｍ）中溶液に、水素化ナトリウム（１．１から１．５当量）を加え、混合物を３０から９０分間撹拌した。適切なトリフレート（１．０から２．０当量）を、無希釈でまたはＴＨＦ中溶液として加えた。得られた反応混合物を室温でさらに１から５時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を反応混合物に加えた。相分離後、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウム）、濾過し減圧下に濃縮した。粗生成物を、順相クロマトグラフィー（移動相：シク

ロヘキサン／酢酸エチル混合物またはジクロロメタン／メタノール混合物）または分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）のいずれかによって精製した。

【０２８４】

一般法５Ａ：ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡを用いるアミドカップリング

アルゴン下および室温で、適切なカルボン酸（１．０当量）のジメチルホルムアミド（７から１５ｍＬ／ｍｍｏｌ）中溶液に、アミン（１．１当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．２当量）およびＨＡＴＵ（１．２当量）の少量ＤＭＦ中溶液を加えた。反応混合物を室温で撹拌した。水／酢酸エチルを加え、相分離した後、有機相を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物またはジクロロメタン／メタノール混合物）または分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）のいずれかによって精製した。

【０２８５】

一般法５Ｂ：ＯＸＩＭＡ／ＤＩＣを用いるアミドカップリング

適切なカルボン酸（１当量）、アニリン（１当量）およびヒドロキシイミノシアノ酢酸エチル（Ｏｘｉｍａ）（１当量）のジメチルホルムアミド（０．１Ｍ）中溶液を脱気したものに、Ｎ，Ｎ′－ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ）（１当量）を滴下し、得られた反応溶液を室温から－４０℃で８から２４時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を、水と混合し、所望の生成物を濾過するか、順相クロマトグラフィー（シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）または分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）によって精製した。

【０２８６】

一般法５Ｃ：Ｔ３Ｐ／ピリジンを用いるアミドカップリング

アルゴン下および０℃で、カルボン酸（１当量）および適切なアミン（１．５当量）のピリジン（０．１５から０．０５Ｍ）中溶液に、プロピルホスホン酸無水物（Ｔ３Ｐ、５０％酢酸エチル中溶液、４当量）を滴下した。この混合物を加熱して９０℃とし、９０℃で１から２０時間撹拌した。反応混合物を冷却してＲＴとし、水および酢酸エチルを加えた。相分離後、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を水系緩衝液（ｐＨ５）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、そして飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、適宜に、順相クロマトグラフィー（移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物またはジクロロメタン／メタノール混合物）または分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）のいずれかによって精製した。

【０２８７】

一般法６Ａ：ＴＦＡを用いるｔｅｒｔ－ブチルエステルの加水分解

室温で、１．０当量の適切なｔｅｒｔ－ブチルエステル誘導体のジクロロメタン（約７ｍＬ／ｍｍｏｌ）中溶液に、２０当量のＴＦＡを加え、混合物を室温で１から８時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をジクロロメタンおよび／またはトルエンと繰り返し共留去し、真空乾燥した。粗生成物を適宜に、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物またはジクロロメタン／メタノール混合物）または分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）のいずれかによって精製した。

【０２８８】

一般法６Ｂ：水酸化リチウムによるメチル／エチルまたはｔｅｒｔ－ブチルエステルの加水分解

室温で、１．０当量の適切なメチルまたはエチルエステルのテトラヒドロフラン／水（３：１、約１０ｍＬ／ｍｍｏｌ）中溶液に、３．０当量の水酸化リチウムを加えた。反応混合物を室温から６０℃で撹拌し、次に１Ｎ塩酸水溶液を用いてｐＨに調節した。水／酢

酸エチルを加え、相分離した後、水相を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物またはジクロロメタン／メタノール混合物）または分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）のいずれかによって精製した。

【０２８９】

一般法６Ｃ：炭酸セシウムによるメチルまたはエチルエステルの加水分解

適切なメチルまたはエチルエステル（１当量）のメタノール／水混合物（４／１、０．０５から０．２Ｍ）中溶液に、炭酸セシウム（２当量）を加え、得られた懸濁液を室温から６０℃で３から８時間撹拌した。反応混合物を適宜に冷却して室温とし、塩酸水溶液（１Ｎ）を用いてｐＨ３に調節した。メタノールを３０℃で減圧下に除去した。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、順相クロマトグラフィー（移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物またはジクロロメタン／メタノール混合物）または分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）のいずれかによって精製した。

【０２９０】

一般法７Ａ：ハライドによる酢酸エステルのアルキル化

アルゴン下および－７８℃で、適切な酢酸エステルのＴＨＦ（約１０ｍＬ／ｍｍｏｌ）中溶液に、１．１当量のビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１．０Ｍ　ＴＨＦ中溶液）を加え、混合物を－７８℃で１０分間撹拌した。適切なヨージド／ブロマイド／クロライドのＴＨＦ中溶液を加え、反応混合物を－７８℃で１０分間、そしてさらに氷浴で撹拌し、次に水で反応停止した。酢酸エチルを加え、相分離の後に、水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物またはジクロロメタン／メタノール混合物）または分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）のいずれかによって精製した。

【０２９１】

一般法７Ｂ：トリフレートによる酢酸エステルのアルキル化

アルゴン下および－７８℃で、適切な酢酸エステル（１当量）のテトラヒドロフラン中溶液（０．１から０．２Ｍ）に、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１．０ＭのＴＨＦ中溶液、１．１から１．３当量）を滴下し、混合物を１５分間撹拌した。適切なアルキルトリフレート（１．５から２．０当量）を無希釈で、またはＴＨＦ中溶液として加えた。得られた反応混合物を－７８℃でさらに１５分間、室温でさらに１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を反応混合物に加えた。相分離後、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、順相クロマトグラフィー（移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物またはジクロロメタン／メタノール混合物）または分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）のいずれかによって精製した。

【０２９２】

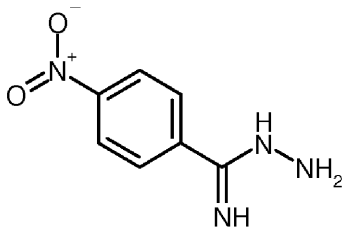
一般法８Ａ：トリフレートの製造

適切なアルコールの溶液（１当量）を最初にジクロロメタンに入れ（０．１Ｍ）、－２０℃でルチジン（１．１から１．５当量）またはトリエチルアミン（１．１から１．５当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物（１．０５から１．５当量）をその順で加えた。反応混合物を－２０℃でさらに１時間撹拌し、次に３倍量（反応体積基準）のメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで希釈した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液／１Ｎ塩酸の３：１混合物で３回洗浄し、最後に飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウム）、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。

【０２９３】
一般法９Ａ：鉄／塩化アンモニウムによるニトロ還元
１０当量の塩化アンモニウムをエタノール／水混合物（２：１）（約２Ｍ）に溶かし、混合物を加熱して９５℃とし、ニトロアリール化合物（１当量）を加えた。３当量の鉄粉を１時間かけて少量ずつ加えた。反応混合物を９５℃で３０分間撹拌し、高温混合物を珪藻土で濾過した。フィルターケーキをエタノールで洗浄し、減圧下に濾液からエタノールを除去した。残った水相をジエチルエーテルで３回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、順相クロマトグラフィー（移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物またはジクロロメタン／メタノール混合物）または分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）のいずれかによって精製した。

【０２９４】
一般法１０Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルエステルの製造
相当するカルボン酸（１当量）のトルエン（０．１５から０．０５Ｍ）中溶液を加熱して６０から１００℃とし、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジ－ｔｅｒｔ－ブチルアセタール（４当量）を滴下した。反応混合物を６０から１００℃で１から５時間撹拌し、冷却して室温とし、酢酸エチルを加えた。有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、精製せずに次の段階に用いた。

【０２９５】
実施例１．１Ａ
４－ニトロベンゼンカルボキシイミドヒドラジド
【化５７】

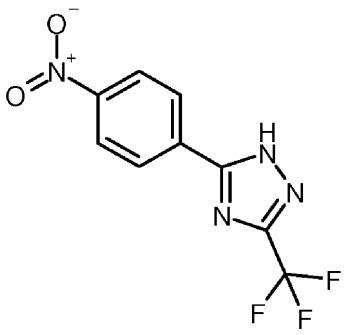


【０２９６】
０℃で、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン５．２ｍＬ（２９．８ｍｍｏｌ、３当量）およびヒドラジン・１水和物０．６２ｇ（純度８０％、９．９２ｍｍｏｌ、１．０当量）を、４－ニトロベンゼンカルボキシイミドアミド・１塩酸塩２．０ｇ（９．９２ｍｍｏｌ）のメタノール（２０ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で６４時間撹拌した。反応混合物を１０％強度塩化ナトリウム溶液に加え、酢酸エチルの添加および相分離後に、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。収量：１．７ｇ（理論値の９３％）。

【０２９７】
ＬＣ／ＭＳ［方法４］：R_t＝１．７７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１８１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２９８】
実施例１．１Ｂ
５－（４－ニトロフェニル）－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール

【化５８】



【０２９９】

０℃で、無水トリフルオロ酢酸１．９５ｇ（９．３ｍｍｏｌ、１当量）を４－ニトロベンゼンカルボキシイミドヒドラジド１．７ｇ（９．３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５０ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で撹拌しながら、２０分後にアセトニトリル５０ｍＬを加えて、反応混合物の溶解性を向上させた。反応混合物を５０℃で３時間撹拌し、次に減圧下に濃縮した。残留物を、ジクロロメタンと３回共留去し、真空乾燥した。収量：２．７ｇ（定量的）。

【０３００】

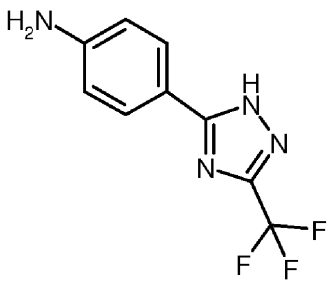
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２５９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３０１】

実施例１．１Ｃ

４－［３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル］アニリン

【化５９】



【０３０２】

５－（４－ニトロフェニル）－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール２．７ｇ（９．９ｍｍｏｌ）のエタノール（１１０ｍＬ）中溶液に塩化スズ（ＩＩ）］・２水和物８．９ｇ（３９．７ｍｍｏｌ、４当量）を加え、混合物を７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を氷水に投入し、重炭酸ナトリウムを、ｐＨが８に達するまで注意深く加えた。混合物をフィルター層で濾過し、残留物を酢酸エチルで洗浄した。相分離後、水相を酢酸エチルで２回洗浄した。合わせた有機相を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸マグネシウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。収量：１．９ｇ（理論値の７９％）。

【０３０３】

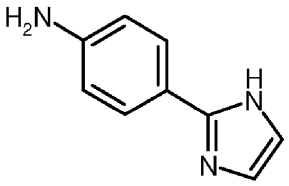
ＬＣ／ＭＳ［方法４］：R_t＝１．６６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２２９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３０４】

実施例１．２Ａ

４－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）アニリン

【化６０】



【０３０５】

２－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール９５ｍｇ（０．５ｍｍｏｌ）のエタノール（３ｍＬ）中溶液を、パラジウム（活性炭担持１０％品）２０ｍｇの存在下に室温および標準圧で水素化した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下に濃縮し、乾燥させた。収量：９１ｍｇ（定量的）。

【０３０６】

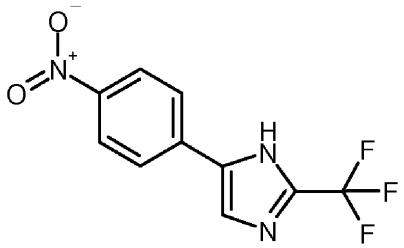
ＬＣ／ＭＳ［方法５］：R_t＝１．０６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１６０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３０７】

実施例１．３Ａ

５－（４－ニトロフェニル）－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール

【化６１】



【０３０８】

２－ブロモ－１－（４－ニトロフェニル）エタノン２００ｍｇ（０．８２ｍｍｏｌ）および硫酸ナトリウム５００ｍｇのアセトニトリル（１０ｍＬ）中懸濁液に、２，２，２－トリフルオロエタンイミドアミド３２４ｍｇ（純度８５％、２．５ｍｍｏｌ、３当量）を加え、混合物を超音波浴で１時間処理し、室温で撹拌した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／メタノール勾配）によって精製した。収量：１０４ｍｇ（理論値の４９％）。

【０３０９】

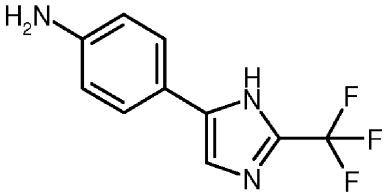
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２５８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３１０】

実施例１．３Ｂ

４－［２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル］アニリン

【化６２】



【０３１１】

５－（４－ニトロフェニル）－２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール１０

４ｍｇ（０．４ｍｍｏｌ）のエタノール（１０ｍＬ）中溶液を、パラジウム（活性炭担持１０％品）１５ｍｇの存在下に室温および標準圧で水素化した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下に濃縮し、乾燥させた。収量：９８ｍｇ（定量的）。

【０３１２】

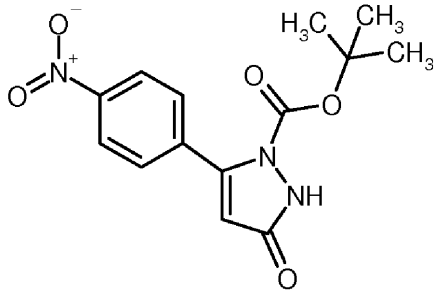
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．４７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２２８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３１３】

実施例１．４Ａ

５－（４－ニトロフェニル）－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化６３】



【０３１４】

室温で、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート２．７ｇ（１２．２ｍｍｏｌ、１．０当量）およびトリエチルアミン１．７ｍＬ（１２．２ｍｍｏｌ、１．０当量）を、５－（４－ニトロフェニル）－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－ピラゾール－３－オン２．５ｇ（１２．２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５０ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンおよび水で希釈した。相分離後、有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：ジクロロメタン／メタノール混合物）によって精製した。収量：２．２３ｇ（理論値の５８％）。

【０３１５】

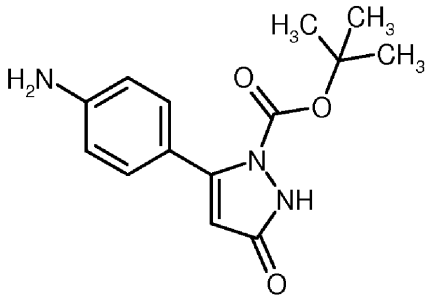
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３０６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３１６】

実施例１．４Ｂ

５－（４－アミノフェニル）－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化６４】



【０３１７】

５－（４－ニトロフェニル）－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル２．２ｇ（７．１ｍｍｏｌ）のエタノール（１００ｍＬ）中溶液を、パラジウム（活性炭担持１０％品）２５３ｍｇの存在下に室温および標準圧で

水素化した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下に濃縮し、乾燥させた。収量：１．９９ｇ（純度９０％、理論値の９２％）。

【０３１８】

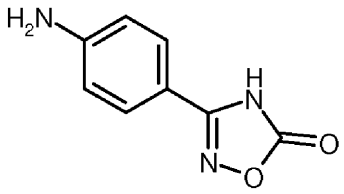
ＬＣ／ＭＳ［方法６］：R_t＝２．０６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２７６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３１９】

実施例１．５Ａ

３－（４－アミノフェニル）－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン

【化６５】



【０３２０】

３－（４－ニトロフェニル）－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン１．５ｇ（７．２ｍｍｏｌ）の（７５ｍＬ）エタノール中溶液に塩化スズ（ＩＩ）］・２水和物６．５ｇ（２９ｍｍｏｌ、４当量）を加え、混合物を７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を氷水に投入し、重炭酸ナトリウムをｐＨが８に達するまで注意深く加えた。混合物をフィルター層で濾過し、残留物を酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタンおよびメタノールとともに撹拌し、超音波浴で１０分間処理し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、乾燥させた。収量：１．４ｇ（定量的）。

【０３２１】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．４４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１７８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３２２】

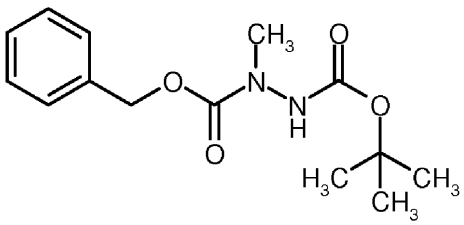
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．４２（ｄ、２Ｈ）、６．５１（ｄ、２Ｈ）、５．２３（ｓ、２Ｈ）、４．１３（ｂｒｓ、１Ｈ）。

【０３２３】

実施例１．６Ａ

１－メチルヒドラジン－１，２－ジカルボン酸１－ベンジル２－ｔｅｒｔ－ブチル

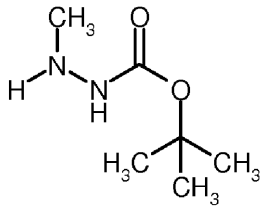
【化６６】



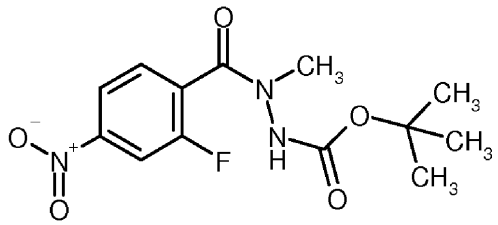
【０３２４】

室温で、ジクロロメタン（４２ｍＬ）中のジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート２０．６ｇ（９４．６ｍｍｏｌ、１．２当量）を１－メチルヒドラジンカルボン酸ベンジル１４．２ｇ（７８．８ｍｍｏｌ）のプロパン－２－オール（１００ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で２４時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンおよび水で希釈した。相分離後、有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物）によって精製した。収量：２４．８ｇ（純度８０％、理論値の９０％）。

【０３２５】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．００分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝２７９（Ｍ－Ｈ）$^-$。
【０３２６】
実施例１．６Ｂ
２－メチルヒドラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化６７】



【０３２７】
１－メチルヒドラジン－１，２－ジカルボン酸１－ベンジル２－ｔｅｒｔ－ブチル２４．８ｇ（７０．８ｍｍｏｌ）のエタノール（５００ｍＬ）中溶液を、パラジウム（活性炭担持１０％品）１．２４ｇの存在下に室温および標準圧で水素化した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下に濃縮し、乾燥させた。収量：１２．３ｇ（純度４８％、理論値の５７％）。
【０３２８】
実施例１．６Ｃ
２－（２－フルオロ－４－ニトロベンゾイル）－２－メチルヒドラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化６８】



【０３２９】
アルゴン下および室温で、フルオロホウ酸（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）ビスジメチルアミノメチリウム１７．１ｇ（５３．４ｍｍｏｌ、１．３当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン２１．４ｍＬ（１２３．１ｍｏｌ、３．０当量）を２－フルオロ－４－ニトロ安息香酸９．１ｇ（４９．３ｍｍｏｌ、１．２当量）のＤＭＦ（２００ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で２０分間撹拌した。２－メチルヒドラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル１２．５ｇ（純度４８％、４１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）中溶液を加え、反応混合物を室温で６時間撹拌した。ＤＭＦの減圧下での除去および水／酢酸エチルの添加および相分離後に、有機相を１０％クエン酸水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物）によって精製した。収量：８．３５ｇ（理論値の６５％）。
【０３３０】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９１分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝３１２（Ｍ－Ｈ）$^-$。
【０３３１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝９．７８（ｓ、１Ｈ）、８．２０（ｄ、１Ｈ）、８．１１（ｄ、１Ｈ）、７．５９（ｔ、１Ｈ）、３．１３（

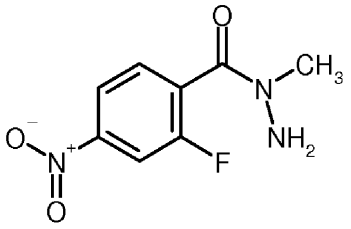
ｓ、３Ｈ）、１．２４（ｓ、９Ｈ）。

【０３３２】

実施例１．６Ｄ

２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－ニトロベンゾヒドラジド

【化６９】



【０３３３】

２－（２－フルオロ－４－ニトロベンゾイル）－２－メチルヒドラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル３．６ｇ（１１．５ｍｍｏｌ）の４Ｍの塩酸／ジオキサン溶液（５７ｍＬ）中溶液を室温で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルに取り、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。収量：２．０ｇ（理論値の８１％）。

【０３３４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．５０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２１４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３３５】

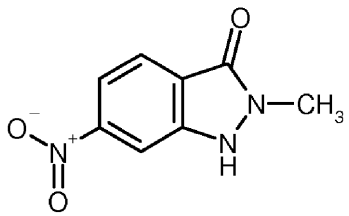
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝８．０９（ｍ、２Ｈ）、７．６１（ｄｄ、１Ｈ）、３．２（ｓ、３Ｈ）。

【０３３６】

実施例１．６Ｅ

２－メチル－６－ニトロ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インダゾール－３－オン

【化７０】



【０３３７】

室温で、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン６．６ｍＬ（３７．９ｍｍｏｌ、３．５当量）を、２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－ニトロベンゾヒドラジド２．４ｇ（１０．９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）中溶液に加え、混合物を８０℃で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルに取った。沈澱固体を濾過し、真空乾燥した。収量：５９５ｍｇ（理論値の２８％）。

【０３３８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．４９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１９４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３３９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝８．１４（ｓ、１Ｈ）、７．８５（ｄ、１Ｈ）、７．７８（ｄｄ、１Ｈ）、３．４８（ｓ、３Ｈ）。

【０３４０】

別途合成：

最初に、６－ニトロ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インダゾール－３－オン１．６６ｇ（９．２７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ２０ｍＬに入れ、硫酸ジメチル１．７５ｍＬ（１８．５ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。反応混合物を６０℃で８時間加熱し、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液とともに振盪した。水相をジクロロメタンおよび酢酸エチルで各３回洗浄し、有機分画を廃棄した。４Ｎ塩酸水溶液を用いて、水相を注意深くｐＨ４．５に調節し、酢酸エチルで３回抽出した。これらの合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル５０、移動相：勾配シクロヘキサン／酢酸エチル１：１から酢酸エチル／メタノール１５：１）によって精製して、標題化合物を得た。収量：７７０ｍｇ（理論値の４３％）。

【０３４１】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．５０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１９４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３４２】

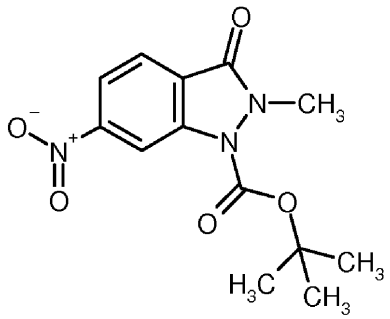
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１１．２（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、１Ｈ）、７．８２（ｄｄ、１Ｈ）、３．４８（ｓ、３Ｈ）。

【０３４３】

実施例１．６Ｆ

２－メチル－６－ニトロ－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化７１】



【０３４４】

室温で、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート０．８ｇ（３．７ｍｍｏｌ、１．２当量）のジクロロメタン（６ｍＬ）中溶液を、２－メチル－６－ニトロ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インダゾール－３－オン５９５ｍｇ（３．０ｍｍｏｌ）のプロパン－２－オール（２５ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で１２時間撹拌した。反応混合物の溶解性を高めるため、ＤＭＦ　６ｍＬを加えた。追加の４当量のジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネートを加え、反応混合物を室温で２４時間撹拌し、ジクロロメタンおよび水で希釈した。相分離後、有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物）によって精製した。収量：７２０ｍｇ（理論値の８０％）。

【０３４５】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１９４（Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ）$^+$。

【０３４６】

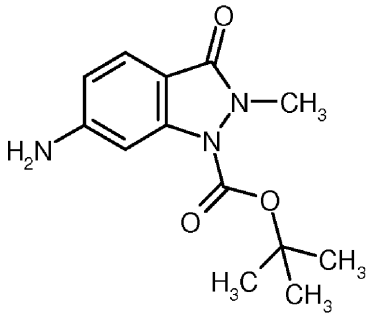
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝８．６２（ｄ、１Ｈ）、８．１７（ｄｄ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、１Ｈ）、３．５８（ｓ、３Ｈ）、１．６３（ｓ、９Ｈ）。

【０３４７】

実施例１．６Ｇ

６－アミノ－２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化７２】



【０３４８】

２－メチル－６－ニトロ－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７１５ｍｇ（２．４ｍｍｏｌ）のエタノール（３０ｍＬ）中溶液をパラジウム（活性炭担持１０％品）５２ｍｇの存在下に室温および標準圧で水素化した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下に濃縮し、乾燥させた。収量：６６８ｍｇ（理論値の１００％）。

【０３４９】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２６４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３５０】

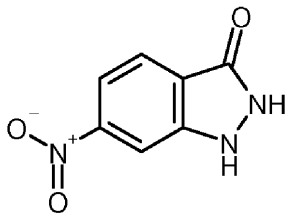
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．３６（ｄ、１Ｈ）、６．９４（ｄ、１Ｈ）、６．５３（ｄｄ、１Ｈ）、６．２１（ｓ、２Ｈ）、１．５８（ｓ、９Ｈ）。

【０３５１】

実施例１．６Ｈ

６－ニトロ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インダゾール－３－オン

【化７３】



【０３５２】

同じ大きさの二つの部分で、エタノール３６ｍＬ中の２－フルオロ－４－ニトロ安息香酸メチル合計２．００ｇ（１０．０ｍｍｏｌ）およびヒドラジン・１水和物２．５１ｇ（５０．２ｍｍｏｌ）を、マイクロ波リアクター中にて１２０℃で２時間加熱した。合わせた反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。水相を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。収量：１．６６ｇ（純度９５％、理論値の８８％）。

【０３５３】

ＬＣ／ＭＳ［方法１１］：R_t＝０．７３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１８０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３５４】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．４（ｓ、１Ｈ）、１１．０（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．２１（ｄ、１Ｈ）、７．８６（ｄ、１Ｈ）、７．７

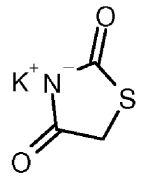
８（ｄｄ、１Ｈ）。

【０３５５】

実施例１．７Ａ

１，３－チアゾリジン－２，４－ジオンカリウム塩

【化７４】



【０３５６】

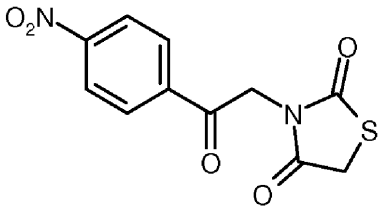
５０℃で、水酸化カリウム１．０５ｇ（１８．８ｍｍｏｌ、１．１当量）のエタノール（３ｍＬ）中溶液を、１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン２．０ｇ（１７．１ｍｍｏｌ）のエタノール（７ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で２時間撹拌した。生成した沈澱を濾過し、エタノールで洗浄し、真空乾燥した。収量：２．３ｇ（理論値の８７％）。

【０３５７】

実施例１．７Ｂ

３－［２－（４－ニトロフェニル）－２－オキソエチル］－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン

【化７５】



【０３５８】

１回に少量ずつ、１，３－チアゾリジン－２，４－ジオンカリウム塩１．３ｇ（８．４ｍｍｏｌ）を、２－ブロモ－１－（４－ニトロフェニル）エタノン２．０ｇ（８．２ｍｍｏｌ）のアセトン（８０ｍＬ）中溶液に加え、混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を水／ジクロロメタンに溶かした。相分離後、有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮し、乾燥させた。収量：２．３ｇ（理論値の９８％）。

【０３５９】

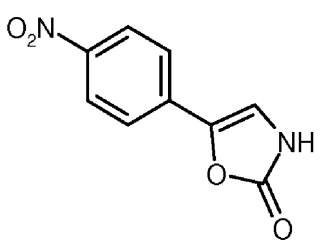
ＬＣ／ＭＳ［方法３］：R_t＝１．８１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３６０】

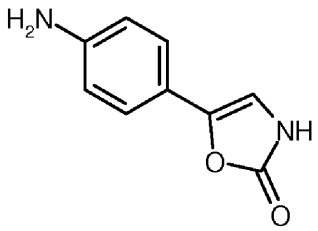
実施例１．７Ｃ

５－（４－ニトロフェニル）－１，３－オキサゾール－２（３Ｈ）－オン

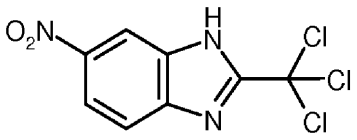
【化７６】



【０３６１】
トリエチルアミン２．８ｍＬ（２０．１ｍｍｏｌ、２．５当量）を、３－［２－（４－ニトロフェニル）－２－オキソエチル］－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン２．３ｇ（８．０ｍｍｏｌ）のエタノール（８０ｍＬ）中溶液に加え、混合物を還流下に１４時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を水／酢酸エチルに溶かした。相分離後、有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮し、乾燥させた。残留物をジクロロメタン中で撹拌し、沈澱を濾過し、真空乾燥した。収量：１．１ｇ（理論値の６７％）。
【０３６２】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７１分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝２０５（Ｍ－Ｈ）$^-$。
【０３６３】
実施例１．７Ｄ
５－（４－アミノフェニル）－１，３－オキサゾール－２（３Ｈ）－オン
【化７７】



【０３６４】
５－（４－ニトロフェニル）－１，３－オキサゾール－２（３Ｈ）－オン１．１ｇ（５．４ｍｍｏｌ）のエタノール（４０ｍＬ）中溶液を、パラジウム（活性炭担持１０％品）１１１ｍｇの存在下に室温および標準圧で５日間水素化した。反応混合物をセライトで濾過し、残留物をエタノールで洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。収量：６２６ｍｇ（純度８８％、理論値の５８％）。
【０３６５】
ＬＣ／ＭＳ［方法５］：R_t＝１．２３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１７７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０３６６】
実施例１．８Ａ
６－ニトロ－２－（トリクロロメチル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール
【化７８】



【０３６７】
０℃で、メチル２，２，２－トリクロロエタンイミドエート６．３ｇ（３５．９ｍｍｏｌ、１．１当量）を、４－ニトロベンゼン－１，２－ジアミン５．０ｇ（３２．７ｍｍｏｌ）の氷酢酸（１５０ｍＬ）中溶液に滴下した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、水４００ｍＬに加え、酢酸エチル３００ｍＬを加えた。相分離後、水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を、各場合で、飽和重炭酸ナトリウム水溶液１３０ｍＬで２回および飽和塩化ナトリウム水溶液で１回洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧

下に濃縮し、乾燥させた。粗生成物をペンタンで磨砕し、終夜静置した。固体を濾過し、ペンタンで洗浄し、真空乾燥した。収量：１０．１ｇ（純度７７％、理論値の８５％）。

【０３６８】

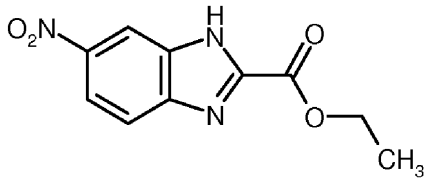
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３６９】

実施例１．８Ｂ

６－ニトロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボン酸エチル

【化７９】



【０３７０】

硝酸銀（Ｉ）１５．４ｇ（９０．７ｍｍｏｌ、３．３当量）を、６－ニトロ－２－（トリクロロメチル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール１０．０ｇ（純度７７％、２７．５ｍｍｏｌ）のエタノール（１００ｍＬ）中溶液に加え、混合物を還流下に１５時間撹拌し、冷却して室温とし、減圧下に濃縮した。残留物を塩酸（１Ｎ）２５０ｍＬおよび酢酸エチル２２０ｍＬの混合物に取り、１時間撹拌し、シリカゲルで濾過した。相分離後、有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮し、乾燥させた。残留物をジイソプロピルエーテル３０ｍＬで磨砕し、濾過し、ジイソプロピルエーテルおよび石油エーテルで洗浄し、真空乾燥した。収量：１．９ｇ（理論値の２９％）。

【０３７１】

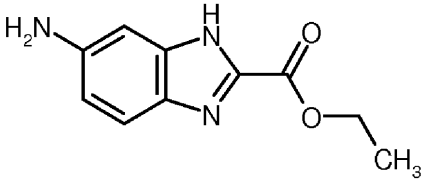
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３７２】

実施例１．８Ｃ

６－アミノ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボン酸エチル

【化８０】



【０３７３】

６－ニトロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボン酸エチル１．９ｇ（８．１ｍｍｏｌ）のエタノール（３０ｍＬ）中溶液をパラジウム（活性炭担持１０％品）１９０ｍｇの存在下に室温および標準圧で３時間水素化した。反応混合物を珪藻土で濾過し、残留物をエタノールで洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物を真空乾燥し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル５０、移動相：ジクロロメタン／メタノール３％から５％）によって精製した。収量：６４０ｍｇ（理論値の３９％）。

【０３７４】

ＬＣ／ＭＳ［方法５］：R_t＝１．３４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２０６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３７５】

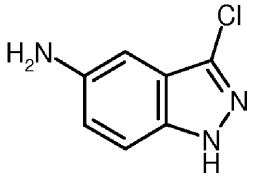
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７１（ｓ、１Ｈ）、７．３８（ｄ、１Ｈ）、６．６３（ｄｄ、１Ｈ）、６．５８（ｓ、１Ｈ）、５．２９（ｓ、２Ｈ）、４．３４（ｑ、２Ｈ）、１．３４（ｔ、３Ｈ）。

【０３７６】

実施例１．９Ａ

５－アミノ－３－クロロ－１Ｈ－インダゾール

【化８１】



【０３７７】

３－クロロ－５－ニトロ－１Ｈ－インダゾール１．００ｇ（５．０６ｍｍｏｌ）をエタノール５０ｍＬに懸濁させ、塩化スズ（ＩＩ）］・２水和物５．７１ｇ（２５．３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を還流で終夜撹拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を減圧下に除去した。混合物をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで磨砕し、固体を吸引濾過した。収量：５４４ｍｇ（純度９０％、理論値の５８％）。

【０３７８】

ＬＣ／ＭＳ［方法５］：Ｒ$_t$＝１．５０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１６８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３７９】

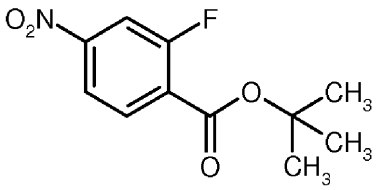
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ）、７．２８（ｄ、１Ｈ）、６．８９（ｄｄ、１Ｈ）、６．６６（ｍ、１Ｈ）、５．４６（ｂｒｓ、２Ｈ）。

【０３８０】

実施例１．１０Ａ

２－フルオロ－４－ニトロ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化８２】



【０３８１】

０℃で、ｔｅｒｔ－ブタノール０．２５８ｍＬ（２．７ｍｍｏｌ、１．０当量）を２－フルオロ－４－ニトロ安息香酸５００ｍｇ（２．７ｍｍｏｌ）およびパラ－トルエンスルホニルクロライド１．０３ｇ（５．４ｍｍｏｌ、２．０当量）のピリジン（５．４ｍＬ）中溶液に加え、混合物を６０分間撹拌し、追加のｔｅｒｔ－ブタノール０．２５８ｍＬ（２．７ｍｍｏｌ、１．０当量）を加えた。反応混合物をさらに１８時間撹拌し、減圧下に濃縮した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液および酢酸エチルを残留物に加えた。相分離後、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィー（移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル１４％から２０％混合物）によって精製した。収量：５２４ｍｇ（理論値の７５％）。

【０３８２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_t$＝１．１６分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝２２６（Ｍ－ＣＨ$_3$）$^-$。

【０３８３】

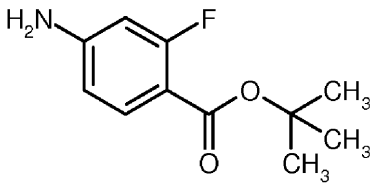
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝８．２１（ｄｄ、１Ｈ）、８．１６－８．１２（ｍ、１Ｈ）、８．０６（ｄｄ、１Ｈ）、１．５６（ｓ、９Ｈ）。

【０３８４】

実施例１．１０Ｂ

４－アミノ－２－フルオロ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化８３】



【０３８５】

塩化アンモニウム１．１０９ｇ（２０．７３ｍｍｏｌ、１０当量）のエタノール（６．２５ｍＬ）および水（３．１２５ｍＬ）中溶液を加熱して９５℃とし、２－フルオロ－４－ニトロ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル５００ｍｇ（２．０７ｍｍｏｌ）を加えた。鉄粉３４７ｍｇ（６．２２ｍｍｏｌ、３当量）を少量ずつ１時間かけて加えた。反応混合物を９５℃で３０分間撹拌し、熱混合物を珪藻土で濾過した。フィルターケーキをエタノールで洗浄し、減圧下に濾液からエタノールを除去した。水相を、各場合で、ジエチルエーテル２０ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、順相クロマトグラフィー（移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル３０％から５０％混合物）によって精製した。収量：２８０ｍｇ（理論値の５１％）。

【０３８６】

ＬＣ／ＭＳ［方法８］：Ｒ$_t$＝１．１８分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝２１０（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【０３８７】

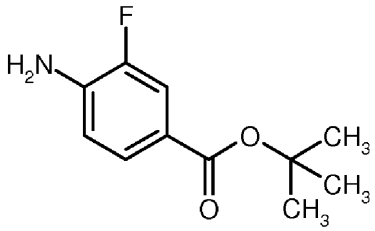
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝７．４９（ｔ、１Ｈ）、６．３６（ｄｄ、１Ｈ）、６．２５（ｄｄ、１Ｈ）、６．１５（ｓ、２Ｈ）、１．４８（ｓ、９Ｈ）。

【０３８８】

実施例１．１１Ａ

４－アミノ－３－フルオロ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル

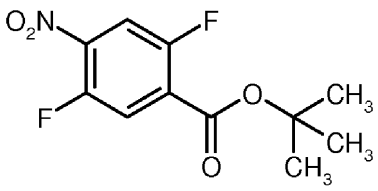
【化８４】



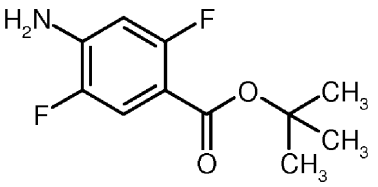
【０３８９】

３－フルオロ－４－ニトロ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル４００ｍｇ（１．６６ｍｍｏｌ）を、一般法９Ａに従って反応させた。粗生成物を順相クロマトグラフィー（移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル１５％から２０％混合物）によって精製した。収量：２９５ｍｇ（理論値の８２％）。

【０３９０】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．００分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２１２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０３９１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．４８－７．３８（ｍ、２Ｈ）、６．７５（ｔ、１Ｈ）、５．９５（ｂｒｓ、２Ｈ）、１．５０（ｓ、９Ｈ）。
【０３９２】
実施例１．１２Ａ
２，５－ジフルオロ－４－ニトロ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化８５】

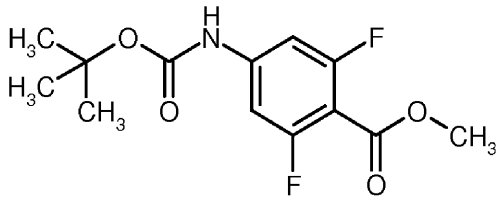


【０３９３】
２，５－ジフルオロ－４－ニトロベンゾエート７００ｍｇ（３．４５ｍｍｏｌ）を、一般法１０Ａに従って反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。収量：１０００ｍｇ（純度７３％、理論値の８２％）。
【０３９４】
ＨＰＬＣ［方法３］：R_t＝２．４５分。
【０３９５】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝８．２４（ｄｄ、１Ｈ）、７．９９（ｄｄ、１Ｈ）、１．５６（ｓ、９Ｈ）。
【０３９６】
実施例１．１２Ｂ
４－アミノ－２，５－ジフルオロ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化８６】

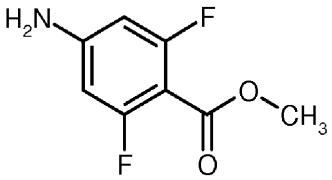


【０３９７】
２，５－ジフルオロ－４－ニトロ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル１０００ｍｇ（２．８２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（８ｍＬ）および酢酸エチル（８ｍＬ）中溶液を、パラジウム（活性炭担持１０％品）６５．６ｍｇの存在下に室温および標準圧で水素化した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下に濃縮し、乾燥させた。粗生成物を、順相クロマトグラフィー（移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル１５％から２０％混合物）によって精製した。収量：１５５ｍｇ（純度８５％、理論値の２０％）。
【０３９８】
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝１．２７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２３０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０３９９】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．３５（ｄｄ、１Ｈ）、６．４７（ｄｄ、１Ｈ）、６．２７（ｓ、２Ｈ）、１．４９（ｓ、９Ｈ）。

【０４００】
実施例１．１３Ａ
４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２，６－ジフルオロ安息香酸メチル
【化８７】



【０４０１】
アルゴン下、マイクロ波容器に、４－ブロモ－２，６－ジフルオロ安息香酸メチル５４ｍｇ（０．２２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルカーバメート１１８ｍｇ（１．０１ｍｍｏｌ、４．７当量）、酢酸パラジウム（ＩＩ）４．６ｍｇ（０．０２ｍｍｏｌ、０．１当量）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ１５ｍｇ（０．０２６ｍｍｏｌ、０．１３当量）、炭酸セシウム１３７ｍｇ（０．４２ｍｍｏｌ、２当量）および１，４－ジオキサン２ｍＬを入れた。アルゴン気流を、懸濁液に２分間流した。反応混合物を１４０℃のマイクロ波装置で２０分間加熱した。珪藻土で濾過後、濾液を減圧下に濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィー（移動相：ジクロロメタン／メタノール１０％から５０％混合物）によって精製した。収量：３７ｍｇ（理論値の６０％）。
【０４０２】
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝１．３５分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝２８６（Ｍ－Ｈ）$^-$。
【０４０３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．１０（ｓ、１Ｈ）、７．２８－７．２２（ｍ、２Ｈ）、３．８３（ｓ、３Ｈ）、１．４９（ｓ、９Ｈ）。
【０４０４】
実施例１．１３Ｂ
４－アミノ－２，６－ジフルオロ安息香酸メチル
【化８８】



【０４０５】
室温で、ＴＦＡ　０．５ｍＬを４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２，６－ジフルオロ安息香酸メチル３６ｍｇ（０．１２５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を、ジクロロメタンおよびトルエンと繰り返し共留去し、真空乾燥した。粗生成物を、精製せずに次の段階に用いた。収量：２４ｍｇ（定量的）。
【０４０６】
ＬＣ／ＭＳ［方法３］：R_t＝１．５６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１８８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０４０７】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝６．４４（ｓ、２Ｈ

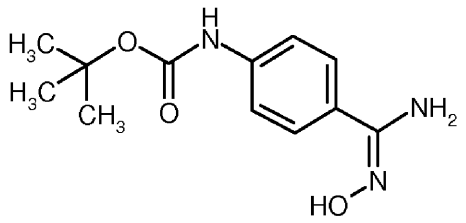
）、６．２４－６．１５（ｍ、２Ｈ）、３．７３（ｓ、３Ｈ）。

【０４０８】

実施例１．１４Ａ

ｔｅｒｔ－ブチル［４－（Ｎ′－ヒドロキシカルバミミドイル）フェニル］カーバメート

【化８９】



【０４０９】

室温で、塩化ヒドロキシルアンモニウム１．４０ｇ（２０．１６ｍｍｏｌ、２．２当量）およびトリエチルアミン２．８１ｍＬ（２０．１６ｍｍｏｌ、２．２当量）をｔｅｒｔ－ブチル－（４－シアノフェニル）カーバメート２．０ｇ（９．１６ｍｍｏｌ）のエタノール（４５ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を還流下に４時間加熱し、減圧下に濃縮した。残留物を水１００ｍＬとともに室温で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキを水で洗浄した。残留物を酢酸エチルに溶かした。残った水相を分離し、有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、精製せずに次の段階に用いた。収量：２．１０ｇ（純度９５％、理論値の８７％）。

【０４１０】

ＬＣ／ＭＳ［方法８］：Ｒｔ＝０．６８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４１１】

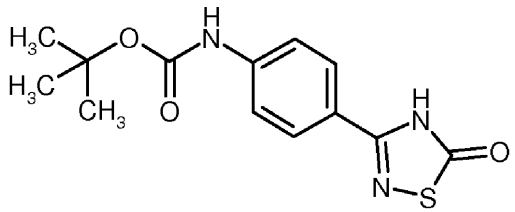
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝９．４５（ｓ、１Ｈ）、９．４２（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．５７－７．５２（ｍ、２Ｈ）、７．４６－７．４０（ｍ、２Ｈ）、５．６９（ｓ、２Ｈ）、１．４８（ｓ、９Ｈ）。

【０４１２】

実施例１．１４Ｂ

ｔｅｒｔ－ブチル［４－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）フェニル］カーバメート

【化９０】



【０４１３】

室温で、１，１′－チオカルボニルイミダゾール５６０ｍｇ（２．９８ｍｍｏｌ、１．５当量）を、ｔｅｒｔ－ブチル［４－（Ｎ′－ヒドロキシカルバミミドイル）フェニル］カーバメート５００ｍｇ（１．９９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１６ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で３０分間撹拌した。水を反応混合物に加えた。相分離後、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン８ｍＬに溶かし、三フッ化ホウ素／ジエチルエーテル錯体０．７６ｍＬ（５．９７ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。水／酢酸エチルの添加および相分

離後、水相を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、精製せずに次の段階に用いた。収量：１３０ｍｇ（純度７０％、理論値の１５％）。

【０４１４】

ＬＣ／ＭＳ［方法８］：Ｒｔ＝１．１８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２９４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４１５】

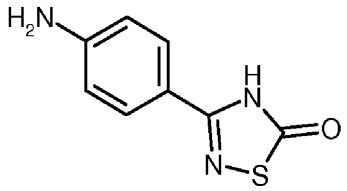
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１３．２４（ｂｒｓ、１Ｈ）、９．７０（ｓ、１Ｈ）、７．８７－７．８０（ｍ、２Ｈ）、７．６１－７．５４（ｍ、２Ｈ）、１．４９（ｓ、９Ｈ）。

【０４１６】

実施例１．１４Ｃ

３－（４－アミノフェニル）－１，２，４－チアジアゾール－５（４Ｈ）－オン

【化９１】



【０４１７】

０℃で、ＴＦＡ　０．８ｍＬを、ｔｅｒｔ－ブチル［４－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）フェニル］カーバメート１２９ｍｇ（純度７０％、０．４４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で４０分間撹拌した。次に、反応混合物を減圧下に濃縮し、粗生成物を分取ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル／０．１％ギ酸勾配）によって精製した。収量：５４ｍｇ（純度９０％、理論値の５７％）。

【０４１８】

ＬＣ／ＭＳ［方法８］：Ｒｔ＝０．６８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１９４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４１９】

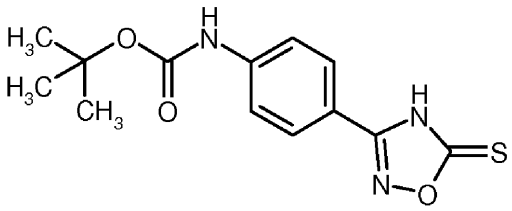
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．９３（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．６５－７．６０（ｍ、２Ｈ）、６．６４－６．５８（ｍ、２Ｈ）、５．５８（ｂｒｓ、２Ｈ）。

【０４２０】

実施例１．１５Ａ

ｔｅｒｔ－ブチル［４－（５－チオキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）フェニル］カーバメート

【化９２】



【０４２１】

室温で、１，１′－チオカルボニルイミダゾール８２１ｍｇ（４．３７ｍｍｏｌ、２．２当量）および１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン１．１９ｍＬ（７．９６ｍｍｏｌ、４．０当量）を、ｔｅｒｔ－ブチル［４－（Ｎ′－ヒドロキシカル

バミミドイル）フェニル］カーバメート５００ｍｇ（１．９９ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２０ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で２４時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶かし．た。有機相を水およびクエン酸カリウム／クエン酸溶液（ｐＨ５）で洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィー（移動相：ジクロロメタン／メタノール０％から１０％混合物）によって精製した。収量：１２０ｍｇ（理論値の２０％）。

【０４２２】

ＬＣ／ＭＳ［方法８］：Ｒｔ＝１．１７分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝２９２（Ｍ－Ｈ）$^{-}$。

【０４２３】

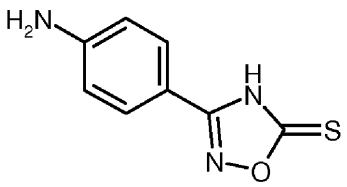
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝９．８０（ｓ、１Ｈ）、７．８１－７．７６（ｍ、２Ｈ）、７．６７－７．６２（ｍ、２Ｈ）、１．４９（ｓ、９Ｈ）。

【０４２４】

実施例１．１５Ｂ

３－（４－アミノフェニル）－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－チオン

【化９３】



【０４２５】

０℃で、ＴＦＡ　０．８ｍＬをｔｅｒｔ－ブチル［４－（５－チオキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）フェニル］カーバメート１１９ｍｇ（０．４０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で４０分間撹拌した。次に、反応混合物を減圧下に濃縮した。酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム水溶液を残留物に加えた。相分離後、水相を酢酸エチルで抽出した。水相を濃縮し、粗生成物を分取ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル／０．１％ギ酸勾配）によって精製した。収量：３０ｍｇ（理論値の３８％）。

【０４２６】

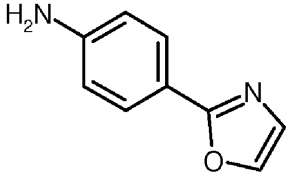
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：Ｒｔ＝０．７１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１９４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４２７】

実施例１．１６Ａ

４－（１，３－オキサゾール－２－イル）アニリン

【化９４】



【０４２８】

２－（４－ニトロフェニル）－１，３－オキサゾール２５０ｍｇ（１．３１ｍｍｏｌ）を、一般法９Ａに従って反応させた。粗生成物を、精製せずに次の段階に用いた。収量：２２０ｍｇ（理論値の９９％）。

【０４２９】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒｔ＝０．５５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１６１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４３０】

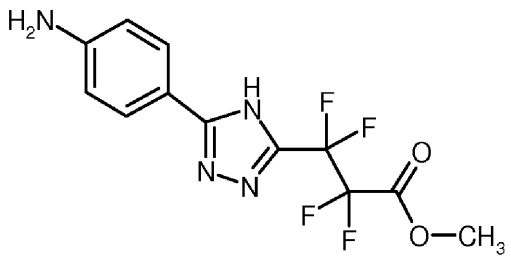
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝８．００（ｄ、１Ｈ）、７．６６－７．６０（ｍ、２Ｈ）、７．２０（ｄ、１Ｈ）、６．６６－６．５９（ｍ、２Ｈ）、５．６７（ｂｒｓ、２Ｈ）。

【０４３１】

実施例１．１７Ａ

３－［５－（４－アミノフェニル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］－２，２，３，３－テトラフルオロプロパン酸メチル

【化９５】



【０４３２】

４－ニトロベンゼンカルボキシイミドヒドラジド９．７ｇ（４８．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１５０ｍＬ）中混合物を、３，３，４，４－テトラフルオロジヒドロフラン－２，５－ジオン１５．０ｇ（８７．２ｍｍｏｌ）とともに室温で２分間撹拌し、アセトニトリル１５０ｍＬを前記懸濁液に加え、得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール混合物）によって分離した。生成物含有分画を合わせ、減圧下に濃縮した。残留物を少量のメタノールとともに撹拌し、濾過し、真空乾燥した。

【０４３３】

残留物をメタノールに溶かし、硫酸１ｍＬを加え、混合物を７０℃で４時間撹拌した。メタノールを反応混合物から減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルに取り、飽和重炭酸ナトリウム溶液で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。

【０４３４】

残留物をエタノール１５０ｍＬに溶かし、塩化スズ（ＩＩ）・２水和物４３．２ｇ（１９１．８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を氷水に投入し、固体重炭酸ナトリウムでｐＨ８に調節し、珪藻土で濾過して沈澱した塩を除去した。濾液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をメタノール６００ｍＬに取り、ナトリウムメトキシド２００ｍｇを加え、混合物を室温で２日間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、乾燥させた。収量：９．２ｇ（純度９１％、理論値の９９％）。

【０４３５】

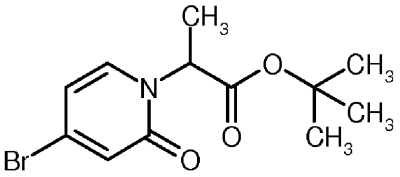
ＬＣ－ＭＳ（方法１）：Ｒ$_{t}$＝０．７７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３６】

実施例２．１Ａ

２－（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化９６】



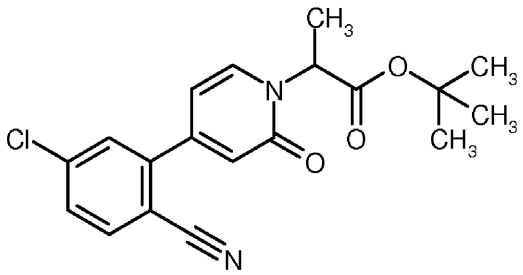
【０４３７】
４－ブロモピリジン－２（１Ｈ）－オン６．０ｇ（３４．５ｍｍｏｌ）および２－ブロモプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）７．９ｇ（３７．９ｍｍｏｌ）を、一般法４Ｂに従って反応させた。ＤＭＦの除去後、所望の生成物を水で沈澱させ、次にフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物）によってさらに精製した。収量：７．４ｇ（理論値の６９％）。

【０４３８】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３０２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４３９】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．６６（ｄ、１Ｈ）、６．７５（ｄ、１Ｈ）、６．５１（ｄｄ、１Ｈ）、５．０４（ｑ、１Ｈ）、１．５１（ｄ、３Ｈ）、１．３７（ｓ、９Ｈ）。

【０４４０】
実施例２．２Ａ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化９７】



【０４４１】
テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）の存在下に、２－（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２．４ｇ（純度７４％、５．９ｍｍｏｌ）および５－クロロ－２－シアノフェニルボロン酸１．２ｇ（６．８ｍｍｏｌ）を、一般法２Ａに従って反応させた。収量：１．８６ｇ（純度８７％、理論値の７７％）。

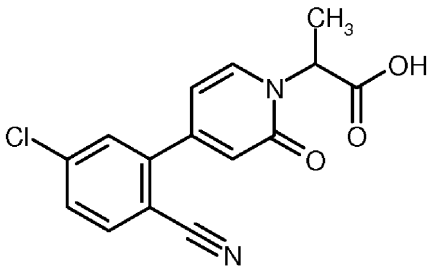
【０４４２】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３５９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４４３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝８．０３（ｄ、１Ｈ）、７．８４（ｄ、１Ｈ）、７．８１（ｄ、１Ｈ）、７．７５（ｄｄ、１Ｈ）、６．６４（ｄ、１Ｈ）、６．５０（ｄｄ、１Ｈ）、５．１４（ｑ、１Ｈ）、１．５８（ｄ、３Ｈ）、１．４０（ｓ、９Ｈ）。

【０４４４】
実施例２．２Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）

【化９８】



【０４４５】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２．２ｇ（純度８２％、５．０ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：１．５ｇ（理論値の９４％）。

【０４４６】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３０３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４４７】

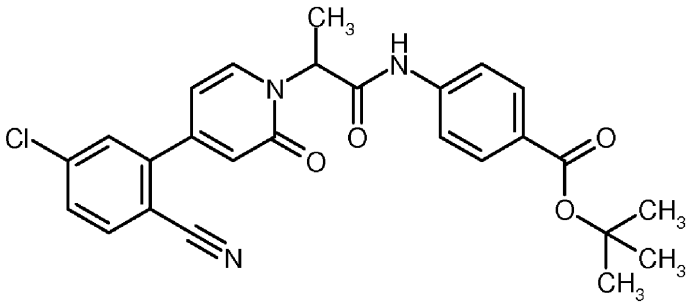
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．０４（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、１Ｈ）、７．８２（ｄ、１Ｈ）、７．７６（ｄｄ、１Ｈ）、６．６５（ｄ、１Ｈ）、６．５１（ｄｄ、１Ｈ）、５．２３（ｑ、１Ｈ）、１．６０（ｄ、３Ｈ）。

【０４４８】

実施例２．２Ｃ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化９９】



【０４４９】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）７６ｍｇ（純度８３％、０．２１ｍｍｏｌ）および１．１当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：４３ｍｇ（理論値の４３％）。

【０４５０】

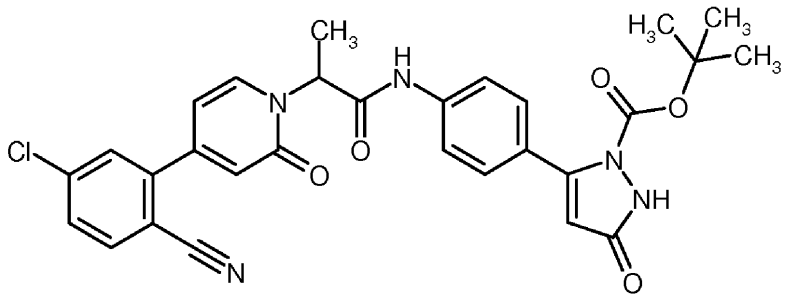
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４５１】

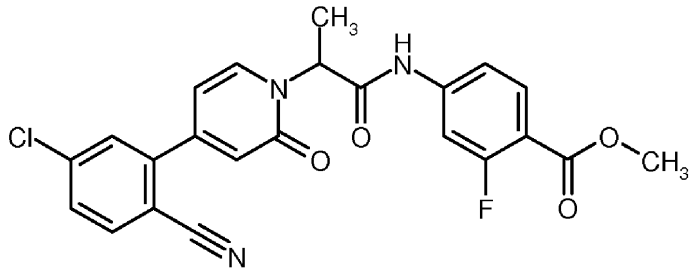
実施例２．３Ａ

５－［４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）フェニル］－３－オキソ－２，３－ジヒド

ロ－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化１００】

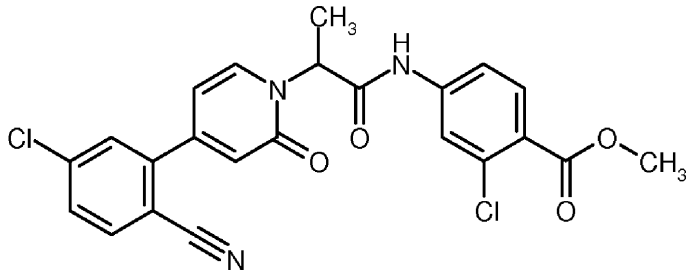


【０４５２】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）１２０ｍｇ（純度９３％、０．３７ｍｍｏｌ）および１．１当量の５－（４－アミノフェニル）－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：１１０ｍｇ（理論値の５３％）。
【０４５３】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５６０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０４５４】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．９５（ｓ、１Ｈ）、１０．６１（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、１Ｈ）、７．９６（ｄ、１Ｈ）、７．８３（ｄ、１Ｈ）、７．７７（ｄｄ、１Ｈ）、７．７０（ｍ、４Ｈ）、６．６７（ｄ、１Ｈ）、６．５６（ｄｄ、１Ｈ）、６．４９（ｄ、１Ｈ）、５．５９（ｑ、１Ｈ）、１．７０（ｄ、３Ｈ）、１．５０（ｓ、９Ｈ）。
【０４５５】
実施例２．４Ａ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）－２－フルオロ安息香酸メチル（ラセミ体）
【化１０１】

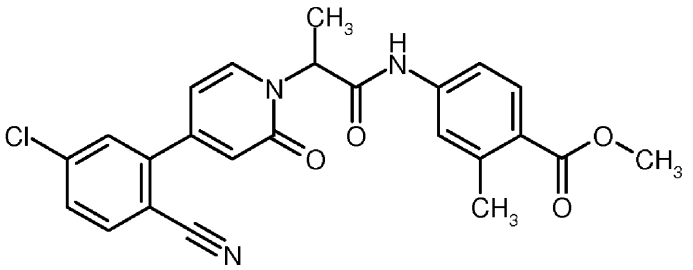


【０４５６】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）１２０ｍｇ（０．３９ｍｍｏｌ）および１．１当量の４－アミノ－２－フルオロ安息香酸メチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：６４ｍｇ（理論値の３６％）。
【０４５７】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０４５８】
実施例２．５Ａ
２－クロロ－４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピ

リジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸メチル（ラセミ体）
【化１０２】



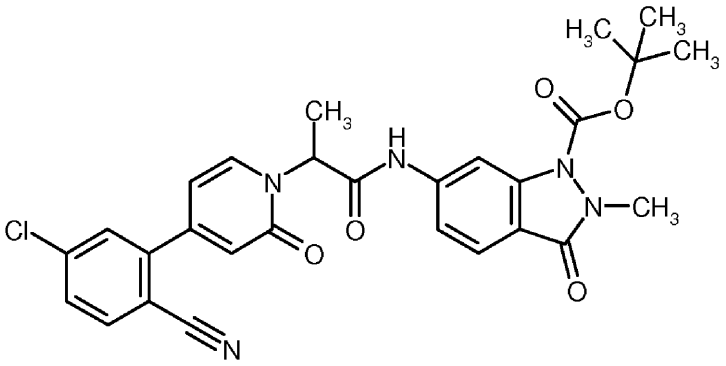
【０４５９】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）１２０ｍｇ（０．３９ｍｍｏｌ）および１．１当量の４－アミノ－２－クロロ安息香酸メチルを、一般法５Ａに従って反応させた。水系後処理後、所望の生成物を、少量の水、アセトニトリルおよびＤＭＦの混合物を用いて沈澱させた。収量：６９ｍｇ（理論値の３８％）。
【０４６０】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０４６１】
実施例２．６Ａ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）－２－メチル安息香酸メチル（ラセミ体）
【化１０３】



【０４６２】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）１２０ｍｇ（０．３９ｍｍｏｌ）および１．１当量の４－アミノ－２－メチル安息香酸メチルを、一般法５Ａに従って反応させた。水系後処理後、所望の生成物を、少量の水、アセトニトリルおよびＤＭＦの混合物を用いて沈澱させた。収量：１２０ｍｇ（理論値の６９％）。
【０４６３】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０４６４】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．６９（ｓ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、１Ｈ）、７．９４（ｄ、１Ｈ）、７．８５（ｄ、１Ｈ）、７．８２（ｄ、１Ｈ）、７．７７（ｄｄ、１Ｈ）、７．５７（ｍ、２Ｈ）、６．６６（ｄ、１Ｈ）、６．５６（ｄｄ、１Ｈ）、５．５６（ｑ、１Ｈ）、３．８（ｓ、３Ｈ）、１．６９（ｄ、３Ｈ）。
【０４６５】
実施例２．７Ａ

６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）－２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化１０４】



【０４６６】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）８９ｍｇ（純度８３％、０．２４ｍｍｏｌ）および１．１当量の６－アミノ－２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／メタノール勾配）によって精製した。収量：７５ｍｇ（理論値の５６％）。

【０４６７】

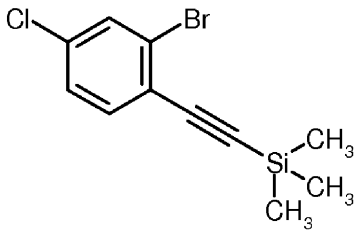
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４６８】

実施例２．８Ａ

［（２－ブロモ－４－クロロフェニル）エチニル］（トリメチル）シラン

【化１０５】



【０４６９】

アルゴン下、トリエチルアミン２．８９ｍＬ（２０．７ｍｍｏｌ、５．０当量）、２－ブロモ－４－クロロ－１－ヨードベンゼン２．９９ｇ（４．１ｍｍｏｌ）およびエチニル（トリメチル）シラン４８９ｍｇ（４．９７ｍｍｏｌ、１．２当量）をその順で、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロライド７３ｍｇ（０．１０ｍｍｏｌ、０．０２５当量）およびヨウ化銅（Ｉ）２０ｍｇ（０．１０ｍｍｏｌ、０．０２５当量）のＴＨＦ（２７ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。酢酸エチル／水の添加および相分離後、有機相を減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物）によって精製した。収量：３．２１ｇ（定量的）。

【０４７０】

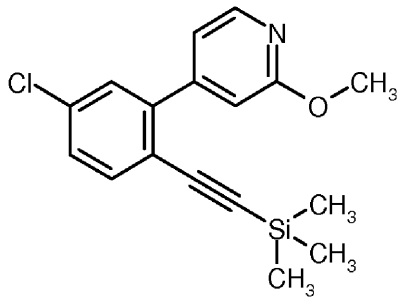
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．７０（ｄ、１Ｈ）、７．４０（ｄ、１Ｈ）、７．２９（ｄｄ、１Ｈ）、０．０７（ｓ、９Ｈ）。

【０４７１】

実施例２．８Ｂ

４－｛５－クロロ－２－［（トリメチルシリル）エチニル］フェニル｝－２－メトキシピリジン

【化１０６】



【０４７２】

［（２－ブロモ－４－クロロフェニル）エチニル］（トリメチル）シラン３３３ｍｇ（１．１６ｍｍｏｌ）、（２－メトキシピリジン－４－イル）ボロン酸１９５ｍｇ（１．２８ｍｍｏｌ、１．１当量）、炭酸カリウム４０１ｍｇ（２．９ｍｍｏｌ、２．５当量）および［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／モノジクロロメタン付加物１４ｍｇ（０．０２ｍｍｏｌ、０．０１５当量）のジオキサン（１８ｍＬ）中溶液に、マイクロ波装置にて１３０℃で１５分間照射を行った。反応混合物をセライトで濾過し、残留物をジオキサンで洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。水／酢酸エチルの添加および相分離後、有機相を減圧下に濃縮した。収量：５５０ｍｇ（純度４１％、理論値の６２％）。

【０４７３】

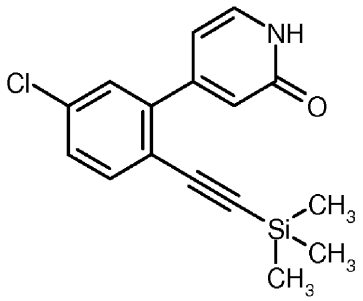
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．５０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３１６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４７４】

実施例２．８Ｃ

４－｛５－クロロ－２－［（トリメチルシリル）エチニル］フェニル｝ピリジン－２（１Ｈ）－オン

【化１０７】



【０４７５】

４－｛５－クロロ－２－［（トリメチルシリル）エチニル］フェニル｝－２－メトキシピリジン５５０ｍｇ（純度４１％、０．７１ｍｍｏｌ）および２０当量の塩酸ピリジニウムを、一般法３Ａに従って反応させた。反応混合物を減圧下に濃縮し、水を残留物に加えた。酢酸エチルの添加および相分離後、有機相を水で１回洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、シクロヘキサン／酢酸エチルおよびジクロロメタン／メタノール混合物）によって精製した。収量：１４１ｍｇ（純度９１％、理論値の５９％）。

【０４７６】

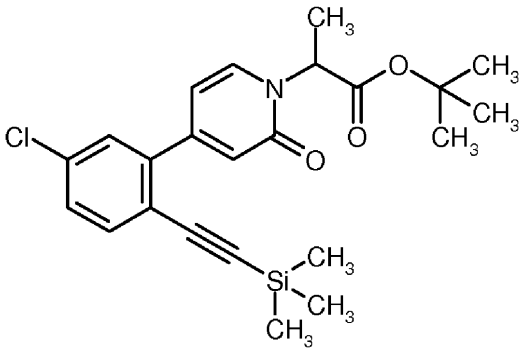
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_t$＝１．１１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３０２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４７７】

実施例２．８Ｄ

２－［４－｛５－クロロ－２－［（トリメチルシリル）エチニル］フェニル｝－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化１０８】



【０４７８】

４－｛５－クロロ－２－［（トリメチルシリル）エチニル］フェニル｝ピリジン－２（１Ｈ）－オン１２５ｍｇ（純度９１％、０．３８ｍｍｏｌ）および１．２当量の２－ブロモプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）を８０℃で一般法４Ｂに従って反応させた。収量：５６ｍｇ（純度８９％、理論値の３１％）。

【０４７９】

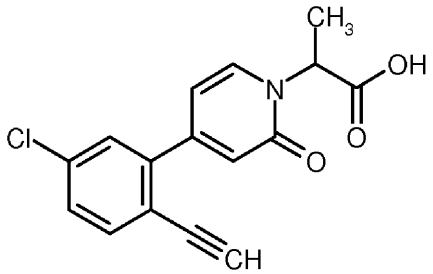
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_t$＝１．４２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４８０】

実施例２．８Ｅ

２－［４－（５－クロロ－２－エチニルフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）

【化１０９】



【０４８１】

２－［４－｛５－クロロ－２－［（トリメチルシリル）エチニル］フェニル｝－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）５５ｍｇ（純度８９％、０．１１ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：５０ｍｇ（純度８２％、定量的）。

【０４８２】

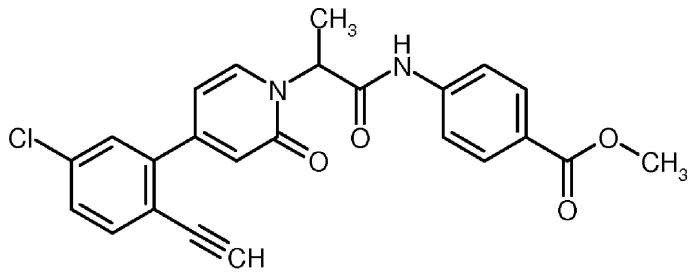
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_t$＝０．９０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４８３】

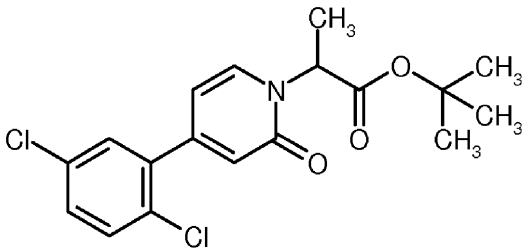
実施例２．８Ｆ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－エチニルフェニル）－２－オキソピリジン－１

（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸メチル（ラセミ体）
【化１１０】

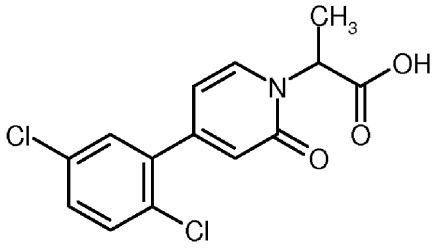


【０４８４】
２－［４－（５－クロロ－２－エチニルフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）５０ｍｇ（純度８２％、０．３２ｍｍｏｌ）および１．２当量の４－アミノ安息香酸メチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：１５ｍｇ（理論値の２５％）。
【０４８５】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０４８６】
実施例２．９Ａ
２－［４－（２，５－ジクロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化１１１】



【０４８７】
２－（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２．５ｇ（８．０ｍｍｏｌ）および２，５－ジクロロフェニルボロン酸１．７６ｇ（９．２ｍｍｏｌ）をテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）の存在下に、一般法２Ａに従って反応させた。収量：２．３ｇ（理論値の７７％）。
【０４８８】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３６８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０４８９】
実施例２．９Ｂ
２－［４－（２，５－ジクロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）

【化１１２】



【０４９０】

２－［４－（２，５－ジクロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２．３ｇ（６．２ｍｍｏｌ）の４Ｍ塩酸／ジオキサン溶液中溶液を室温で７時間撹拌し、減圧下に濃縮した。残留物を、ジクロロメタンと３回共留去し、真空乾燥した。収量：２．０ｇ（理論値の９９％）。

【０４９１】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３１２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４９２】

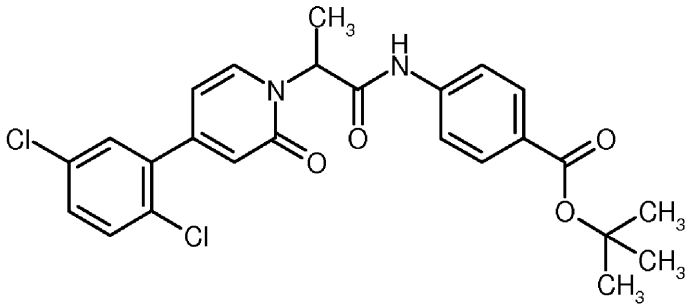
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．０３（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．７８（ｄ、１Ｈ）、７．６３（ｄ、１Ｈ）、７．５７（ｄ、１Ｈ）、７．５４（ｄｄ、１Ｈ）、６．４６（ｄ、１Ｈ）、６．３６（ｄｄ、１Ｈ）、５．２１（ｑ、１Ｈ）、１．５８（ｄ、３Ｈ）。

【０４９３】

実施例２．９Ｃ

４－（｛２－［４－（２，５－ジクロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化１１３】



【０４９４】

２－［４－（２，５－ジクロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）１１７ｍｇ（０．３６ｍｍｏｌ）および１．２当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：８３ｍｇ（理論値の４７％）。

【０４９５】

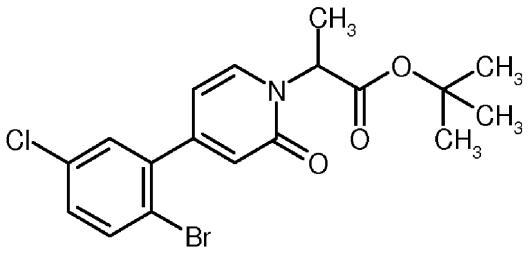
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４９６】

実施例２．１０Ａ

２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化１１４】



【０４９７】

２－（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）８５６ｍｇ（２．７５ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－５－クロロフェニルボロン酸７７６ｍｇ（３．３ｍｍｏｌ）を、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）の存在下に、一般法２Ａに従って反応させた。収量：９２１ｍｇ（理論値の８０％）。

【０４９８】

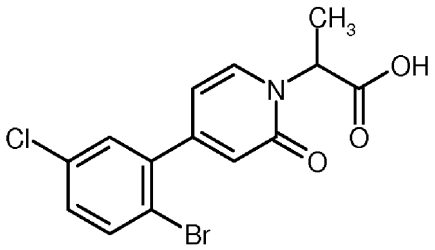
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４９９】

実施例２．１０Ｂ

２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）

【化１１５】



【０５００】

２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）９２０ｍｇ（２．２ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：１１１０ｍｇ（純度９３％、定量的）。

【０５０１】

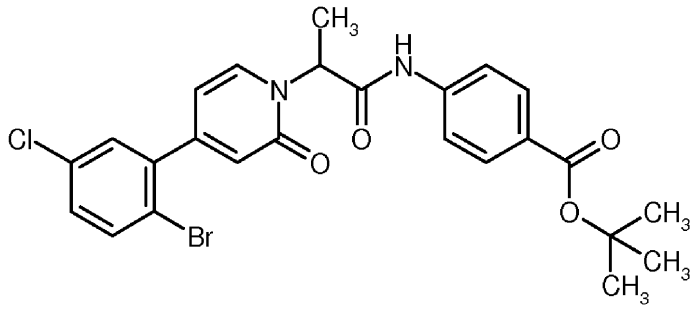
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５０２】

実施例２．１０Ｃ

４－（｛２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化１１６】



【０５０３】

２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）１５３ｍｇ（純度９３％、０．４ｍｍｏｌ）および１．２当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：９６ｍｇ（理論値の４４％）。

【０５０４】

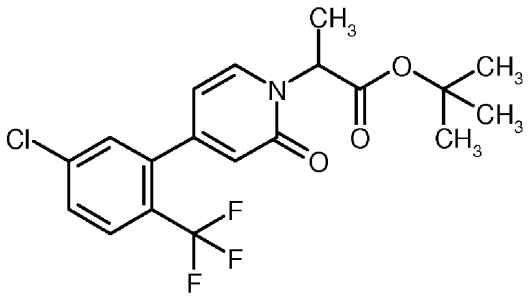
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５０５】

実施例２．１１Ａ

２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化１１７】



【０５０６】

２－（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２．０ｇ（６．４ｍｍｏｌ）および５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸１．７ｇ（７．７ｍｍｏｌ）を、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）の存在下に、一般法２Ａに従って反応させた。収量：２．３ｇ（純度９１％、理論値の８２％）。

【０５０７】

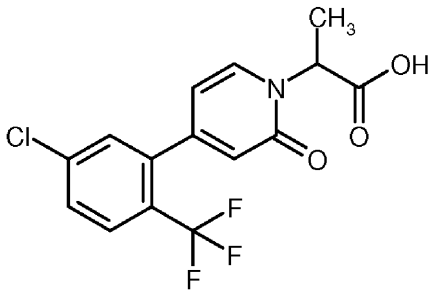
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４０２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５０８】

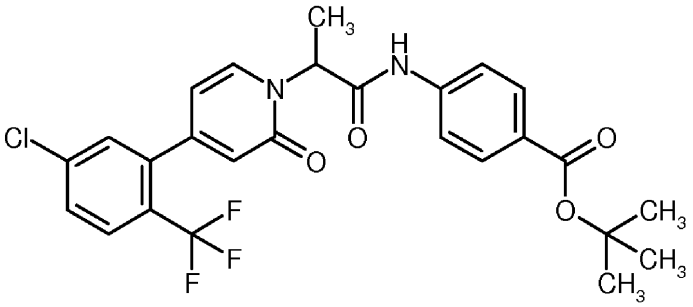
実施例２．１１Ｂ

２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパン酸（ラセミ体）

【化１１８】

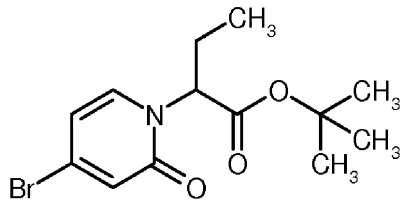


【０５０９】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２．３ｇ（純度９１％、５．２ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２．６ｇ（純度９３％、定量的）。
【０５１０】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３４６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０５１１】
実施例２．１１Ｃ
４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化１１９】



【０５１２】
２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパン酸（ラセミ体）１３０ｍｇ（純度９３％、０．３５ｍｍｏｌ）および１．２当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／メタノール勾配）によって精製した。収量：１０４ｍｇ（理論値の５６％）。
【０５１３】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０５１４】
実施例３．１Ａ
２－（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化１２０】



【０５１５】

４－ブロモピリジン－２（１Ｈ）－オン３４８ｍｇ（２．０ｍｍｏｌ）および１．２当量の２－ブロモブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）を、１２０℃で一般法４Ｂに従って反応させた。水系後処理後、所望の生成物を、粗生成物としてさらに反応させた。収量：６０８ｍｇ（純度８２％、理論値の７９％）。

【０５１６】

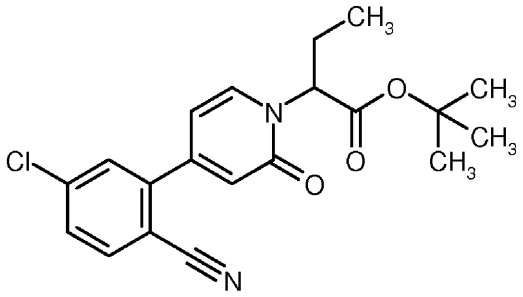
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３１６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５１７】

実施例３．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化１２１】



【０５１８】

２－（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）６００ｍｇ（純度８２％、１．５６ｍｍｏｌ）および５－クロロ－２－シアノフェニルボロン酸３２５ｍｇ（１．８ｍｍｏｌ）を、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。収量：５４３ｍｇ（純度５９％、理論値の５５％）。

【０５１９】

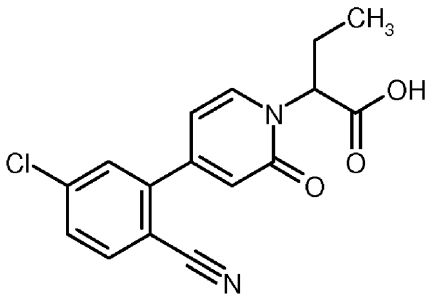
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３７３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５２０】

実施例３．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）

【化１２２】



【０５２１】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）５４３ｍｇ（純度５９％、０．８６ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って２０当量のＴＦＡで加水分解した。収量：４２５ｍｇ（純度６０％、理論値の９４％）。

【０５２２】

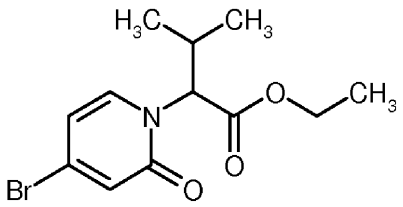
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３１７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５２３】

実施例４．１Ａ

２－（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－３－メチルブタン酸エチル（ラセミ体）

【化１２３】



【０５２４】

４－ブロモピリジン－２（１Ｈ）－オン５００ｍｇ（２．９ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－３－メチルブタン酸エチル（ラセミ体）８４１ｍｇ（４．０２ｍｍｏｌ）を、１．１５当量の水素化ナトリウムおよび２．３当量の臭化リチウムの存在下に一般法４Ｃに従って反応させた。収量：２６０ｍｇ（純度９２％、理論値の２８％）。

【０５２５】

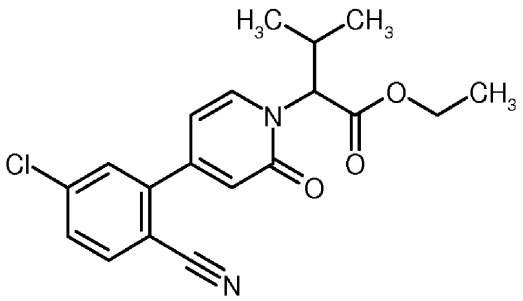
ＬＣ／ＭＳ［方法３］：R_t＝２．０５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３０２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５２６】

実施例４．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタン酸エチル（ラセミ体）

【化１２４】

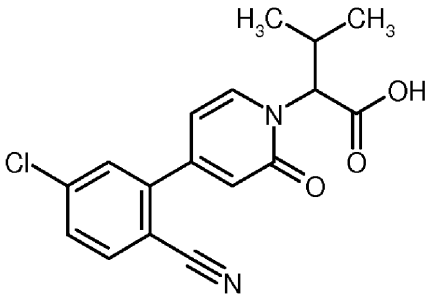


【０５２７】
２－（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－３－メチルブタン酸エチル（ラセミ体）２４０ｍｇ（純度９２％、０．７３ｍｍｏｌ）および５－クロロ－２－シアノフェニルボロン酸１７２ｍｇ（０．９５ｍｍｏｌ）を、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／モノジクロロメタン付加物の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。収量：１１７ｍｇ（純度８１％、理論値の３６％）。

【０５２８】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３５９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５２９】
実施例４．１Ｃ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタン酸（ラセミ体）

【化１２５】

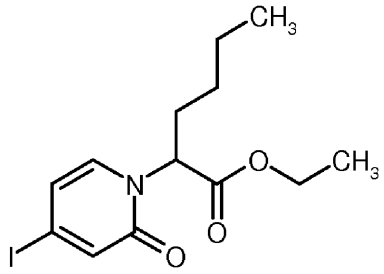


【０５３０】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタン酸エチル（ラセミ体）１１７ｍｇ（純度８１％、０．２６ｍｍｏｌ）を、一般法６Ｂに従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：７９ｍｇ（純度８６％、理論値の７８％）。

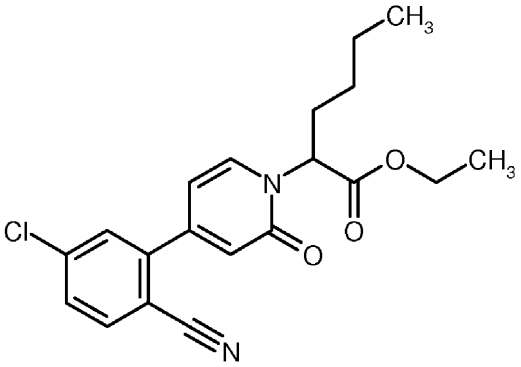
【０５３１】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒｔ＝０．８９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３３１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５３２】
実施例５．１Ａ
２－（４－ヨード－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）ヘキサン酸エチル（ラセミ体）

【化１２６】



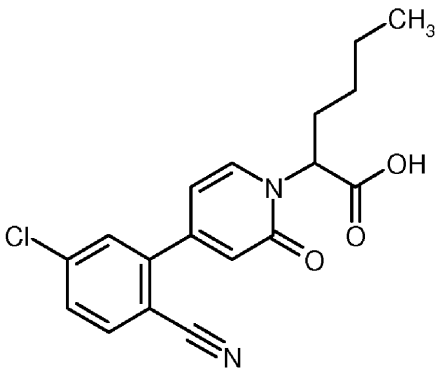
【０５３３】
４－ヨードピリジン－２（１Ｈ）－オン５００ｍｇ（２．３ｍｍｏｌ）および２－ブロモヘキサン酸エチル（ラセミ体）７０６ｍｇ（３．２ｍｍｏｌ）を、１．１５当量の水素化ナトリウムおよび２．３当量の臭化リチウムの存在下に一般法４Ｃに従って反応させた。収量：３５２ｍｇ（理論値の４３％）。
【０５３４】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３６４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０５３５】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．４５（ｄ、１Ｈ）、６．９６（ｄ、１Ｈ）、６．６３（ｄｄ、１Ｈ）、５．１０（ｄｄ、１Ｈ）、４．１０（ｑ、１Ｈ）、２．０３（ｍ、２Ｈ）、１．２４（ｍ、３Ｈ）、１．１５（ｔ、３Ｈ）、１．０２（ｍ、１Ｈ）、０．８４（ｔ、３Ｈ）。
【０５３６】
実施例５．１Ｂ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ヘキサン酸エチル（ラセミ体）
【化１２７】



【０５３７】
２－（４－ヨード－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）ヘキサン酸エチル（ラセミ体）１５０ｍｇ（０．４１ｍｍｏｌ）および５－クロロ－２－シアノフェニルボロン酸９７ｍｇ（０．５３ｍｍｏｌ）を、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。収量：１１４ｍｇ（純度９５％、理論値の７０％）。
【０５３８】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３７３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０５３９】
実施例５．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ヘキサン酸（ラセミ体）

【化１２８】



【０５４０】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ヘキサン酸エチル（ラセミ体）１１３ｍｇ（純度９５％、０．２９ｍｍｏｌ）を、一般法６Ｂに従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：６４ｍｇ（純度７８％、理論値の５０％）。

【０５４１】

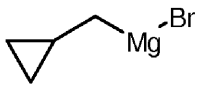
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３４５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５４２】

実施例６．１Ａ

ブロモ（シクロプロピルメチル）マグネシウム

【化１２９】



【０５４３】

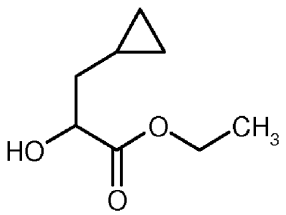
最初に、マグネシウム削片１．２ｇ（４８．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ　３０ｍＬに入れ、スパーテル先端量のヨウ素を加え、ブロモメチルシクロプロパン６．５ｇ（４８．１ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中溶液をゆっくり滴下した。反応混合物を還流下に２時間撹拌した。冷却して室温とした後、反応溶液を残ったマグネシウム削片から傾斜法で分離し、粗溶液をさらに反応させた。

【０５４４】

実施例６．１Ｂ

３－シクロプロピル－２－ヒドロキシプロパン酸エチル（ラセミ体）

【化１３０】



【０５４５】

アルゴン下および氷冷しながら、オキソ酢酸エチル５．４ｇ（純度５０％、２６．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中溶液を、ブロモ（シクロプロピルメチル）マグネシウム

７．６ｇ（４８ｍｍｏｌ、１．８当量）に急速に滴下した。反応混合物をさらに４８時間撹拌し、酢酸エチルで希釈し、水で反応停止した。セライトを加え、反応混合物を５分間撹拌し、濾過した。相分離後、有機相を水で１回洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。収量：２．６ｇ（理論値の６０％）。

【０５４６】

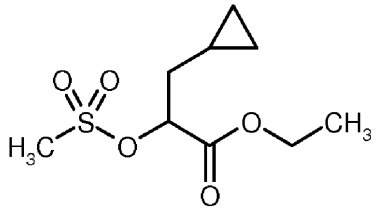
ＧＣ［方法７］：R_t＝２．４９分；ＭＳ（ＥＩ）：ｍ／ｚ＝１５８（Ｍ）$^+$。

【０５４７】

実施例６．１Ｃ

３－シクロプロピル－２－［（メチルスルホニル）オキシ］プロパン酸エチル（ラセミ体）

【化１３１】



【０５４８】

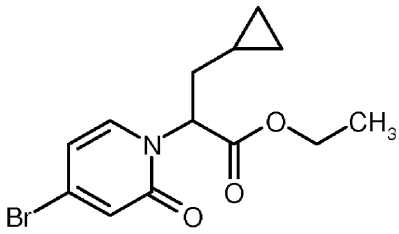
室温で、Ｎ－エチル－Ｎ－（プロパン－２－イル）プロパン－２－アミン２ｍＬ（１１．５ｍｍｏｌ、２．４当量）を３－シクロプロピル－２－ヒドロキシプロパン酸エチル（ラセミ体）１．９ｇ（純度４０％、４．８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１００ｍＬ）中溶液に加え、次に０℃で、メタンスルホニルクロライド０．４５ｍＬ（５．８ｍｍｏｌ、１．２当量）を急速に加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、氷で反応停止した。相分離後、有機相を水で３回および飽和塩化ナトリウム溶液で１回洗浄した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。

【０５４９】

実施例６．１Ｄ

２－（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－３－シクロプロピルプロパン酸エチル（ラセミ体）

【化１３２】



【０５５０】

４－ブロモピリジン－２（１Ｈ）－オン１．０２ｇ（５．８７ｍｍｏｌ）および３－シクロプロピル－２－［（メチルスルホニル）オキシ］プロパン酸エチル（ラセミ体）２．２３ｇ（純度５６％、５．２８ｍｍｏｌ）を、１．１５当量の水素化ナトリウムおよび２．３当量の臭化リチウムの存在下に、一般法４Ｃに従って反応させた（６５℃で終夜撹拌）。収量：２４６ｍｇ（理論値の１３％）。

【０５５１】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．６７（ｄ、１Ｈ）、６．７６（ｄ、１Ｈ）、６．５４（ｄｄ、１Ｈ）、５．７６（ｍ、１Ｈ）、５．１２

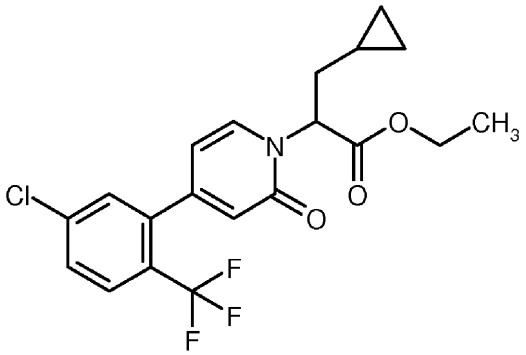
（ｄｄ、１Ｈ）、４．９７（ｍ、２Ｈ）、４．１１（ｑ、２Ｈ）、２，１５（ｑ、２Ｈ）、１．９２（ｍ、２Ｈ）、１．１５（ｔ、３Ｈ）。

【０５５２】

実施例６．１Ｅ

２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－シクロプロピルプロパン酸エチル（ラセミ体）

【化１３３】



【０５５３】

２－（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－３－シクロプロピルプロパン酸エチル（ラセミ体）２５０ｍｇ（０．８ｍｍｏｌ）および５－クロロ－２－トリフルオロメチルフェニルボロン酸２１４ｍｇ（０．９６ｍｍｏｌ）を、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。収量：標題化合物３５ｍｇ（純度８７％、理論値の９％）およびすでに加水分解されている生成物７０ｍｇ（理論値の２２％）（実施例６．１Ｆ）。

【０５５４】

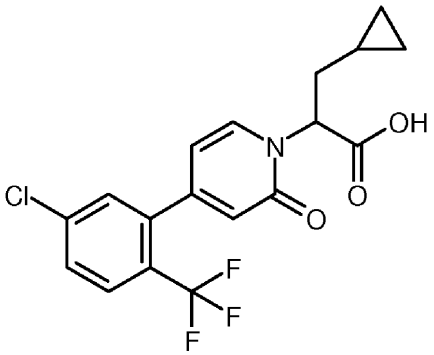
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５５５】

実施例６．１Ｆ

２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－シクロプロピルプロパン酸（ラセミ体）

【化１３４】



【０５５６】

２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－シクロプロピルプロパン酸エチル（ラセミ体）３５ｍｇ（純度８７％、０．０７ｍｍｏｌ）を、一般法６Ｂに従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：６０ｍｇ（純度８８％、定量的）。

【０５５７】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３８６（

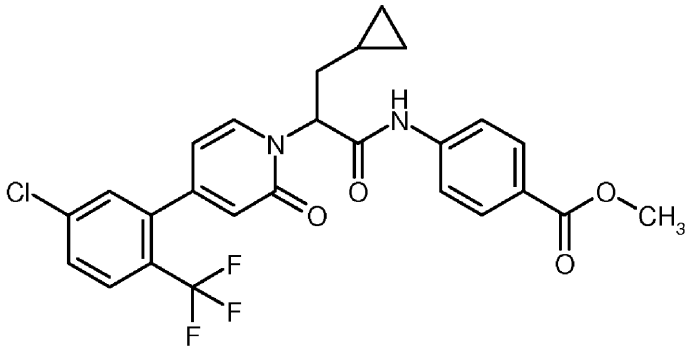
Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５５８】

実施例６．１Ｇ

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－シクロプロピルプロパノイル）アミノ］安息香酸メチル（ラセミ体）

【化１３５】



【０５５９】

２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－シクロプロピルプロパン酸（ラセミ体）１０５ｍｇ（純度９４％、０．２６ｍｍｏｌ）および１．１当量の４－アミノ安息香酸メチルを、一般法５Ａに従って反応させた。水系後処理後、粗生成物をそれ以上精製せずにさらに反応させた。収量：２００ｍｇ（純度４８％、理論値の７２％）。

【０５６０】

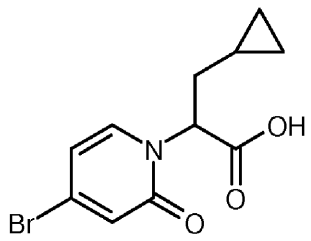
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５６１】

実施例６．２Ａ

２－（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－３－シクロプロピルプロパン酸（ラセミ体）

【化１３６】



【０５６２】

２－（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－３－シクロプロピルプロパン酸エチル（ラセミ体）３５０ｍｇ（１．１ｍｍｏｌ）を、一般法６Ｂに従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：２９０ｍｇ（純度９４％、理論値の８６％）。

【０５６３】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５６４】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．１４（ｓ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、１Ｈ）、６．７４（ｄ、１Ｈ）、６．５１（ｄｄ、１Ｈ）、５．７５（ｍ、１Ｈ）、５．１１（ｔ、１Ｈ）、４．９８（ｍ、２Ｈ）、２．１５（ｑ、２Ｈ）

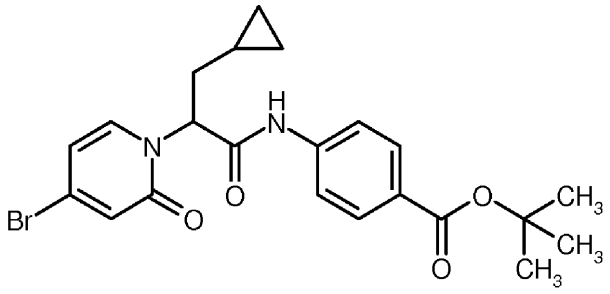
、１．９１（ｍ、２Ｈ）。

【０５６５】

実施例６．２Ｂ

４－｛［２－（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－３－シクロプロピルプロパノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化１３７】



【０５６６】

２－（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－３－シクロプロピルプロパン酸（ラセミ体）２９０ｍｇ（純度９４％、０．９５ｍｍｏｌ）および１．１当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：１１４ｍｇ（純度８０％、理論値の２１％）。

【０５６７】

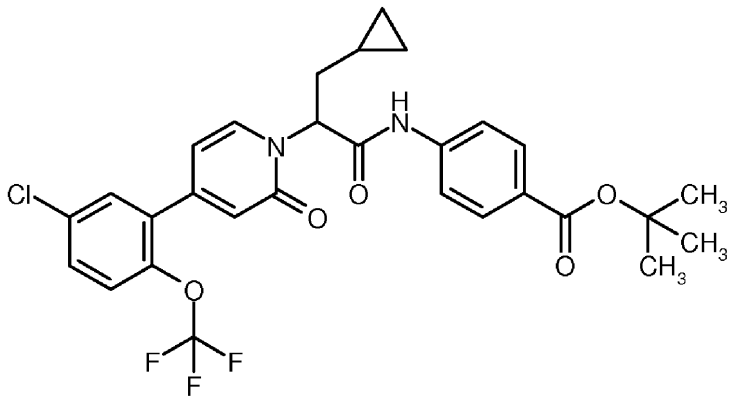
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５６８】

実施例６．２Ｃ

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－シクロプロピルプロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

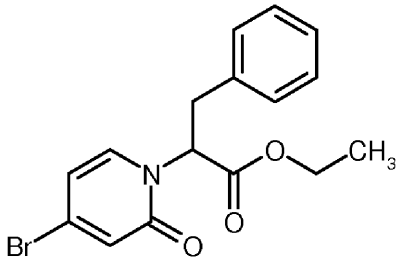
【化１３８】



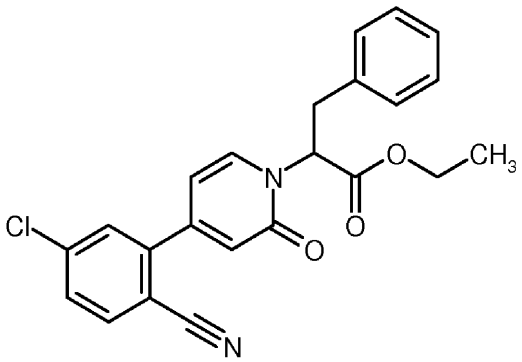
【０５６９】

４－｛［２－（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－３－シクロプロピルプロパノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１１０ｍｇ（純度８０％、０．１９ｍｍｏｌ）、５－クロロ－２－トリフルオロメトキシフェニルボロン酸４６ｍｇ（０．１９ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）２２ｍｇ（０．０２ｍｍｏｌ）をジオキサン２．５ｍＬおよび飽和炭酸ナトリウム水溶液２．５ｍＬに取り、マイクロ波装置にて１３０℃で１２分間照射した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物）によって精製した。収量：７７ｍｇ（純度９２％、理論値の６４％）。

【０５７０】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．４６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５７７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０５７１】
実施例７．１Ａ
２－（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－３－フェニルプロパン酸エチル（ラセミ体）
【化１３９】

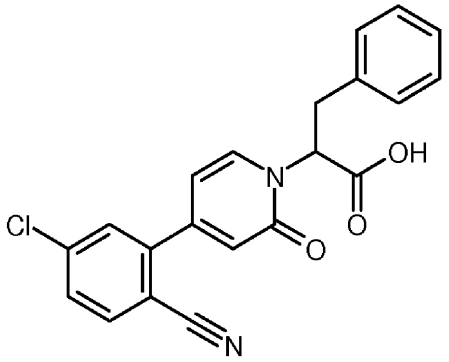


【０５７２】
４－ブロモピリジン－２（１Ｈ）－オン５４４ｍｇ（３．１３ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－３－フェニルプロパン酸エチル（ラセミ体）８４５ｍｇ（３．３ｍｍｏｌ）を、１．１５当量の水素化ナトリウムおよび２．３当量の臭化リチウムの存在下に一般法４Ｃに従って反応させた（６５℃で１．５時間撹拌）。収量：５７２ｍｇ（理論値の５１％）。
【０５７３】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３５０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０５７４】
実施例７．１Ｂ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－フェニルプロパン酸エチル（ラセミ体）
【化１４０】

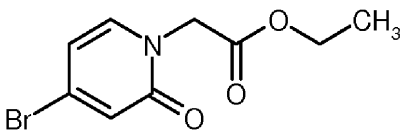


【０５７５】
２－（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－３－フェニルプロパン酸エチル（ラセミ体）５７２ｍｇ（１．６ｍｍｏｌ）および５－クロロ－２－シアノフェニルボロン酸３３０ｍｇ（１．８ｍｍｏｌ）を、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。収量：３００ｍｇ（純度９４％、理論値の４３％）。
【０５７６】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４０７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５７７】
実施例７．１Ｃ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－フェニルプロパン酸（ラセミ体）
【化１４１】

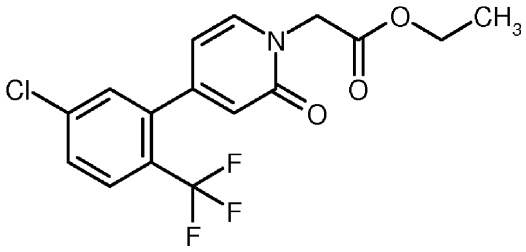


【０５７８】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－フェニルプロパン酸エチル（ラセミ体）３００ｍｇ（純度９４％、０．６９ｍｍｏｌ）を、一般法６Ｂに従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：１２９ｍｇ（純度８９％、理論値の４３％）。
【０５７９】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３７９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０５８０】
実施例８．１Ａ
（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）酢酸エチル
【化１４２】



【０５８１】
４－ブロモピリジン－２（１Ｈ）－オン５．０ｇ（２８．７ｍｍｏｌ）およびブロモ酢酸エチル５．３ｇ（３１．６ｍｍｏｌ）を、一般法４Ｂに従って反応させた。収量：６．２ｇ（理論値の８３％）。
【０５８２】
ＬＣ／ＭＳ［方法３］：R_t＝１．５７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２６０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０５８３】
実施例８．１Ｂ
｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝酢酸エチル

【化１４３】



【０５８４】

（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）酢酸エチル２．０４ｇ（７．８ｍｍｏｌ）および５－クロロ－２－トリフルオロメチルフェニルボロン酸１．９８ｇ（８．６ｍｍｏｌ）を、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。収量：２．８９ｇ（定量的）。

【０５８５】

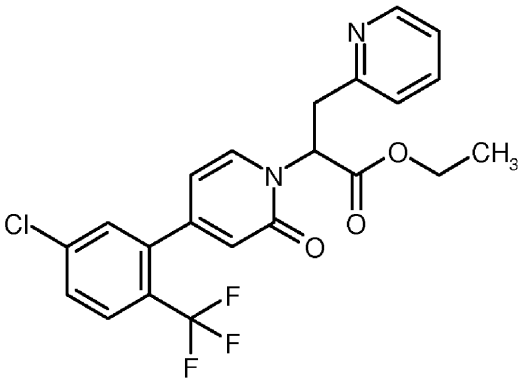
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３６０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５８６】

実施例８．１Ｃ

２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－２－イル）プロパン酸エチル（ラセミ体）

【化１４４】



【０５８７】

｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝酢酸エチル４４０ｍｇ（１．２２ｍｍｏｌ）および２－（ブロモメチル）ピリジン・１臭化水素酸塩４６４ｍｇ（１．８４ｍｍｏｌ）を、一般法７Ａに従って反応させた。収量：標題化合物３７１ｍｇ（純度６５％、理論値の４４％）およびすでに加水分解されている生成物２７０ｍｇ（理論値の５０％）（実施例８．１Ｄ）。

【０５８８】

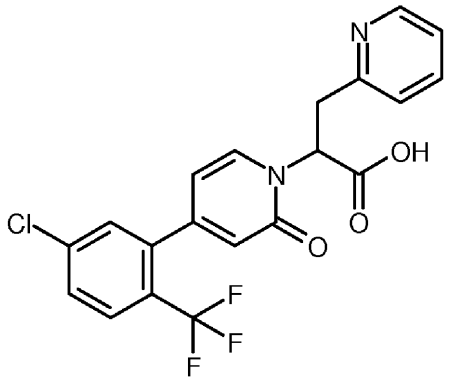
ＬＣ／ＭＳ［方法２］：R_t＝３．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５８９】

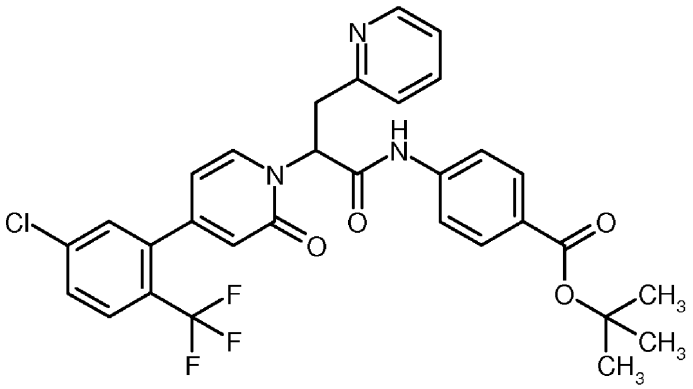
実施例８．１Ｄ

２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－２－イル）プロパン酸（ラセミ体）

【化１４５】



【０５９０】
２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－２－イル）プロパン酸エチル（ラセミ体）３５０ｍｇ（純度６５％、０．５１ｍｍｏｌ）を、一般法６Ｂに従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：２４０ｍｇ（純度８０％、理論値の９０％）。
【０５９１】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４２３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０５９２】
実施例８．１Ｅ
４－｛［２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－２－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化１４６】



【０５９３】
アルゴン下および０℃で、Ｔ３Ｐ　７０７ｍｇ（５０％強度の酢酸エチル中溶液、１．１１ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン０．２９ｍＬ（１．６７ｍｍｏｌ）を、２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－２－イル）プロパン酸（ラセミ体）４７０ｍｇ（純度５０％、０．５６ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル１２９ｍｇ（０．６７ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（４５ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を６０℃で１時間撹拌し、追加のＴ３Ｐ　３５３ｍｇ（５０％強度の酢酸エチル中溶液、０．５６ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン０．１ｍＬ（０．５６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で１時間撹拌した。水／酢酸エチルの添加および相分離後、水相を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６

０、ジクロロメタン／メタノール混合物）によって精製した。収量：１６３ｍｇ（純度９３％、理論値の４６％）。

【０５９４】

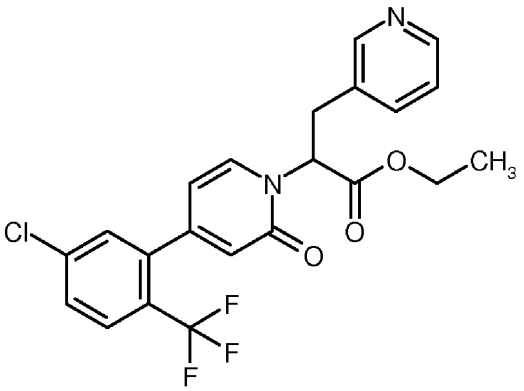
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５９８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５９５】

実施例９．１Ａ

２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－３－イル）プロパン酸エチル（ラセミ体）

【化１４７】



【０５９６】

｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝酢酸エチル２１６ｍｇ（０．６ｍｍｏｌ）および３－（ブロモメチル）ピリジン・１臭化水素酸塩２２８ｍｇ（０．９ｍｍｏｌ）を、一般法７Ａに従って反応させた。収量：３９ｍｇ（理論値の１４％）。

【０５９７】

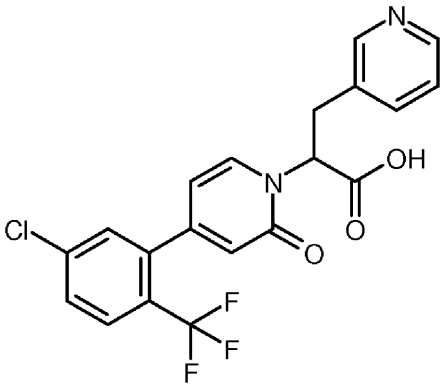
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５９８】

実施例９．１Ｂ

２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－３－イル）プロパン酸（ラセミ体）

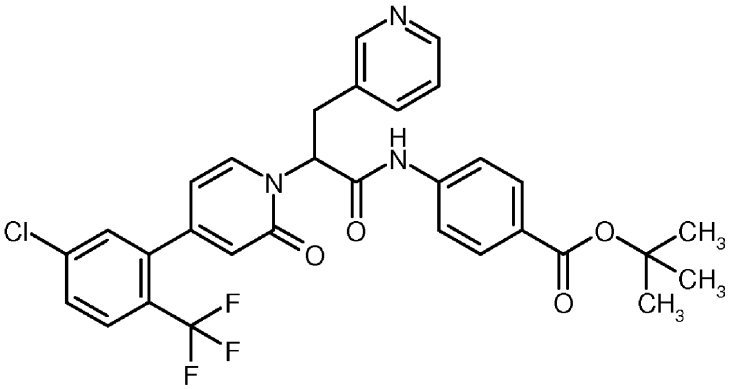
【化１４８】



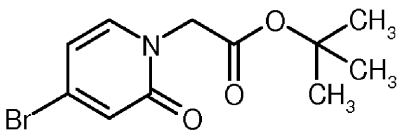
【０５９９】

２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－３－イル）プロパン酸エチル（ラセミ体）３９ｍｇ（０．０９ｍｍｏｌ）を、一般法６Ｂに従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：２８ｍｇ（純度９２％、理論値の７０％）。

【０６００】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４２３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６０１】
実施例９．１Ｃ
４－｛［２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－３－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化１４９】

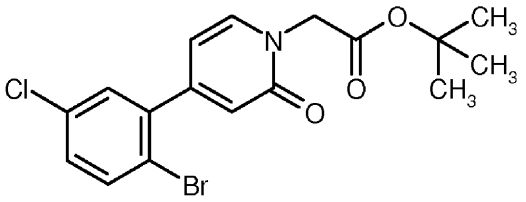


【０６０２】
２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－３－イル）プロパン酸（ラセミ体）２６ｍｇ（純度９２％、０．０６ｍｍｏｌ）および１．１当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。反応混合物から、ＤＭＦを除去し、残留物を氷水とともに撹拌した。得られた結晶を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量：３３ｍｇ（純度９４％、理論値の９２％）
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５９８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６０３】
実施例９．２Ａ
（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化１５０】

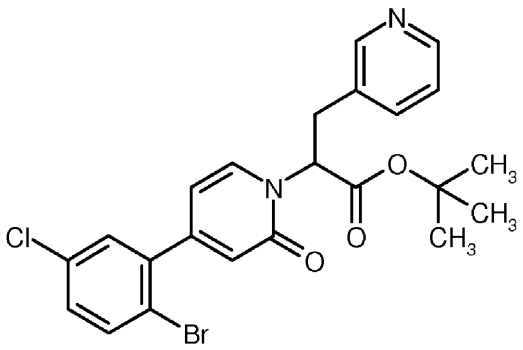


【０６０４】
４－ブロモピリジン－２（１Ｈ）－オン４．９ｇ（２８．４ｍｍｏｌ）および１．２当量の２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチルを、１２０℃で一般法４Ｂに従って反応させた。水系後処理後、粗生成物をそれ以上精製せずにさらに反応させた。収量：８．６ｇ（純度９１％、理論値の９５％）。
【０６０５】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６０６】
実施例９．２Ｂ
［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル

］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化１５１】

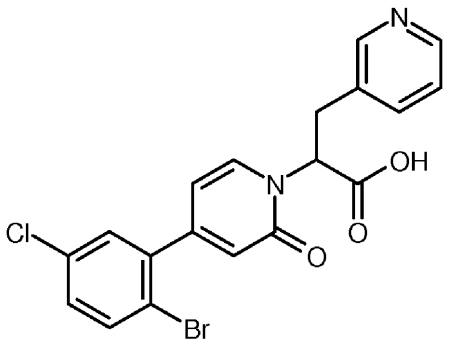


【０６０７】
（４－ブロモ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル３．８ｇ（１２ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－５－クロロフェニルボロン酸３．４ｇ（１４．４ｍｍｏｌ）を、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。収量：３．９ｇ（純度９４％、理論値の７６％）。
【０６０８】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３９８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６０９】
実施例９．２Ｃ
２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（ピリジン－３－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化１５２】

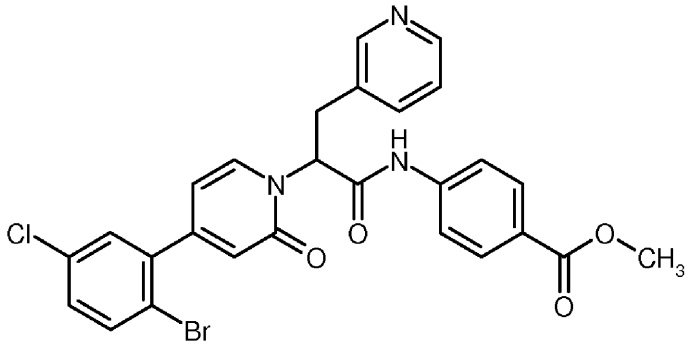


【０６１０】
［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル２０６ｍｇ（純度９４％、０．４９ｍｍｏｌ）および３－（ブロモメチル）ピリジン・１臭化水素酸塩１８４ｍｇ（０．７３ｍｍｏｌ）を、一般法７Ａに従って反応させた。収量：２７４ｍｇ（純度８８％、定量的）。
【０６１１】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６１２】
実施例９．２Ｄ
２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（ピリジン－３－イル）プロパン酸（ラセミ体）

【化１５３】

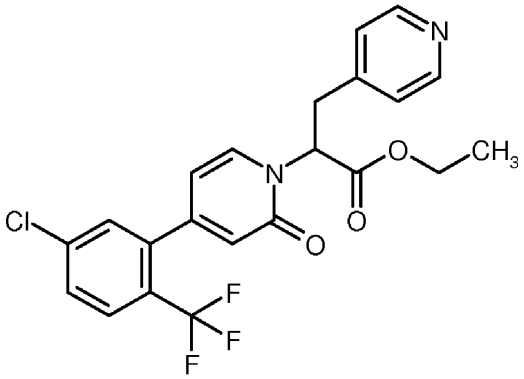


【０６１３】
２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（ピリジン－３－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２７４ｍｇ（純度８８％、０．４９ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２４４ｍｇ（純度５７％、理論値の６５％）。
【０６１４】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６１５】
実施例９．２Ｅ
４－（｛２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（ピリジン－３－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸メチル（ラセミ体）
【化１５４】

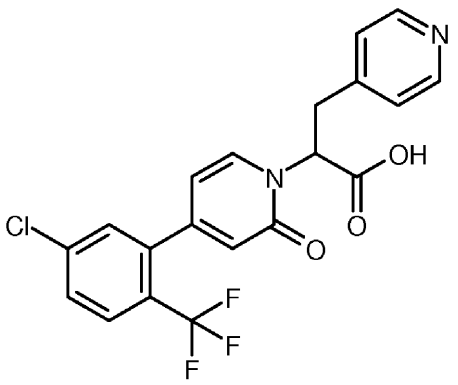


【０６１６】
２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（ピリジン－３－イル）プロパン酸（ラセミ体）２４４ｍｇ（純度５７％、０．３２ｍｍｏｌ）および１．２当量の４－アミノ安息香酸メチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：６５ｍｇ（純度８５％、理論値の３０％）。
【０６１７】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５６６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６１８】
実施例１０．１Ａ
２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－４－イル）プロパン酸エチル（ラセミ体）

【化１５５】

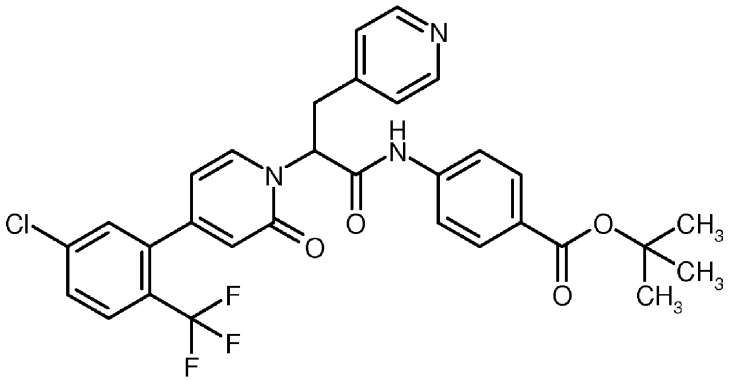


【０６１９】
｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝酢酸エチル１．８ｇ（５．０５ｍｍｏｌ）および４－（ブロモメチル）ピリジン・１臭化水素酸塩１．９ｇ（７．６ｍｍｏｌ）を、一般法７Ａに従って反応させた。収量：０．４５ｇ（理論値の２０％）。
【０６２０】
ＬＣ／ＭＳ［方法２］：R_t＝２．４２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６２１】
実施例１０．１Ｂ
２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－４－イル）プロパン酸（ラセミ体）
【化１５６】

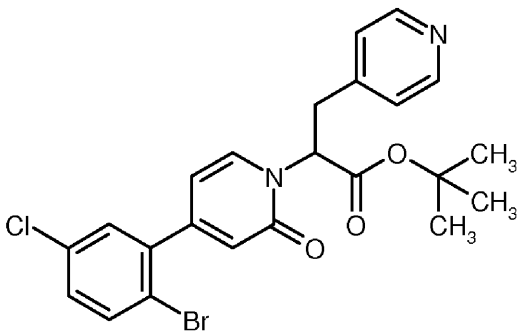


【０６２２】
２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－４－イル）プロパン酸エチル（ラセミ体）４５２ｍｇ（１．０ｍｍｏｌ）を、一般法６Ｂに従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：２８９ｍｇ（理論値の６８％）。
【０６２３】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４２３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６２４】
実施例１０．１Ｃ
４－｛［２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－４－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化１５７】

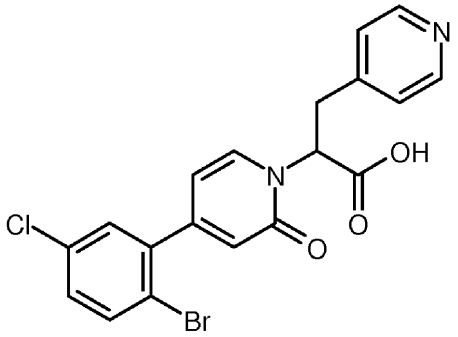


【０６２５】
２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－４－イル）プロパン酸（ラセミ体）６２６ｍｇ（純度５０％、０．７４ｍｍｏｌ）および１．２当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：１５５ｍｇ（純度９４％、理論値の３３％）。
【０６２６】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５９８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６２７】
実施例１０．２Ａ
２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（ピリジン－４－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化１５８】

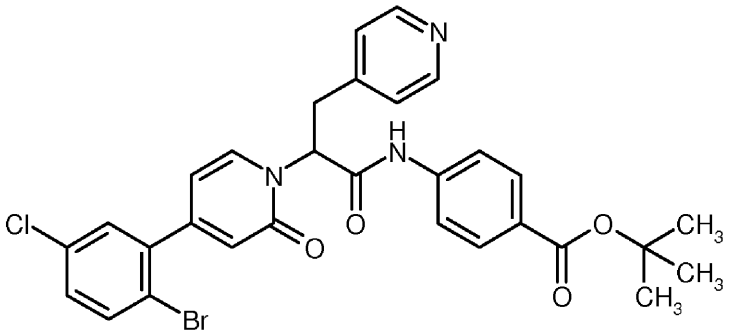


【０６２８】
［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル１．３ｇ（純度９４％、３．０ｍｍｏｌ）および４－（ブロモメチル）ピリジン・１臭化水素酸塩１．２ｇ（４．５ｍｍｏｌ）を、一般法７Ａに従って反応させた。収量：１．７ｇ（純度８９％、定量的）。
【０６２９】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６３０】
実施例１０．２Ｂ
２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（ピリジン－４－イル）プロパン酸（ラセミ体）

【化１５９】

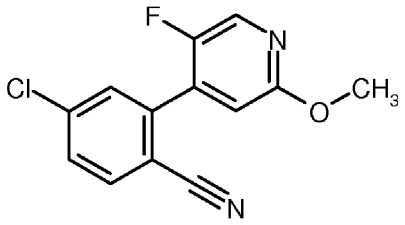


【０６３１】
２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（ピリジン－４－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１．７ｇ（純度８９％、３．２ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。後処理後、残留物をジエチルエーテルで磨砕し、固体を濾過し、真空乾燥した。収量：１．８ｇ（純度７６％、理論値の９９％）。
【０６３２】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．６４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６３３】
実施例１０．２Ｃ
４－（｛２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（ピリジン－４－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化１６０】



【０６３４】
２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（ピリジン－４－イル）プロパン酸（ラセミ体）１．８ｇ（純度７６％、３．２ｍｍｏｌ）および１．１当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：７３４ｍｇ（純度９２％、理論値の３５％）。
【０６３５】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒｔ＝１．１６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６３６】
実施例１１．１Ａ
４－クロロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）ベンゾニトリル

【化１６１】



【０６３７】

５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イルボロン酸２５６ｍｇ（１．５ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－４－クロロベンゾニトリル２９５ｍｇ（１．３４ｍｍｏｌ）を、一般法２Ａに従って反応させた。生成物を水で沈澱させた。収量：１４６ｍｇ（理論値の３７％）。

【０６３８】

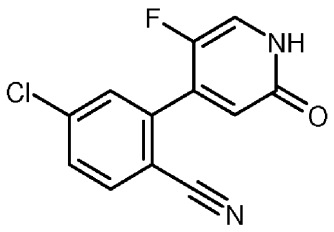
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２６３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６３９】

実施例１１．１Ｂ

４－クロロ－２－（５－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル

【化１６２】



【０６４０】

４－クロロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）ベンゾニトリル２１０ｍｇ（０．７７ｍｍｏｌ）および塩酸ピリジニウムを、一般法３Ａに従って反応させた。収量：１２６ｍｇ（理論値の６６％）。

【０６４１】

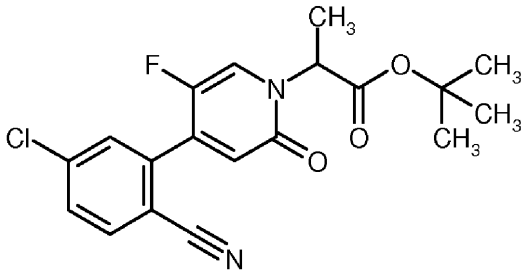
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２４９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６４２】

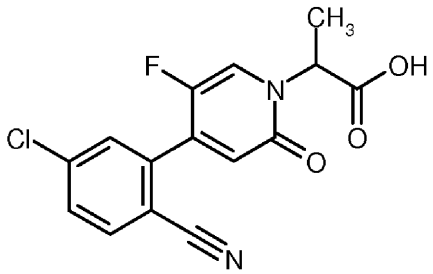
実施例１１．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－フルオロ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

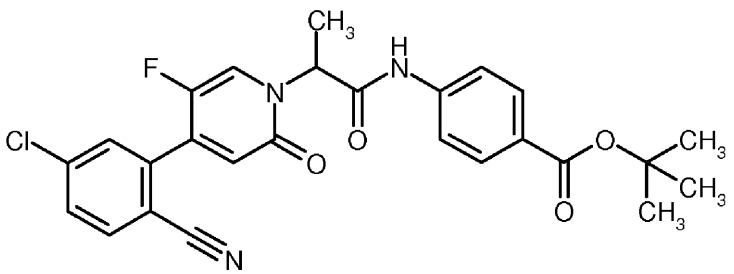
【化１６３】



【０６４３】
４－クロロ－２－（５－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル１２６ｍｇ（０．５１ｍｍｏｌ）および１．０５当量の２－ブロモプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）を、１００℃で一般法４Ｂに従って反応させた。収量：４８ｍｇ（理論値の２５％）。
【０６４４】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３７７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６４５】
実施例１１．１Ｄ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－フルオロ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）
【化１６４】

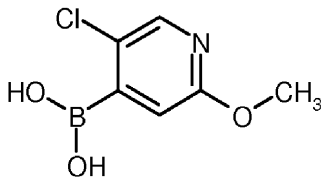


【０６４６】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－フルオロ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）４６ｍｇ（０．１２ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：５４ｍｇ（純度９０％、定量的）。
【０６４７】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３２１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６４８】
実施例１１．１Ｅ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－フルオロ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化１６５】

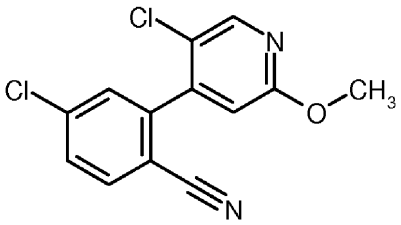


【０６４９】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－フルオロ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）５４ｍｇ（純度９０％、０．１５ｍｍｏｌ）および１．１当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：５１ｍｇ（理論値の６７％）。

【０６５０】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒｔ＝１．２３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０６５１】
実施例１２．１Ａ
（５－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イル）ボロン酸
【化１６６】

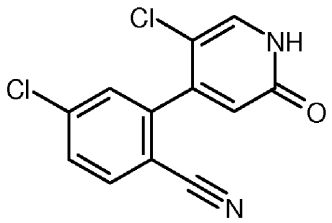


【０６５２】
５－クロロ－２－メトキシピリジン１０．０ｇ（６９．６５ｍｍｏｌ）を、一般法１Ａに従って反応させた。所望の生成物を、塩酸（２Ｎ）によって酸性とすることで沈澱させた。収量：１０．４４ｇ（純度９１％、理論値の７３％）。
【０６５３】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．５０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０６５４】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝８．６４（ｂｒｓ、２Ｈ）、８．１２（ｓ、１Ｈ）、６．８１（ｓ、１Ｈ）、３．８２（ｓ、３Ｈ）。
【０６５５】
実施例１２．１Ｂ
４－クロロ－２－（５－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イル）ベンゾニトリル
【化１６７】



【０６５６】
５－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イルボロン酸５．３６ｇ（純度９１％、２６．０３ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－４－クロロベンゾニトリル５．１２ｇ（２３．６６ｍｍｏｌ）を、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。後処理後、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、シクロヘキサン／ジクロロメタン混合物）によって精製した。収量：４．１１ｇ（純度９１％、理論値の５２％）。
【０６５７】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０６５８】
実施例１２．１Ｃ
４－クロロ－２－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル

【化１６８】



【０６５９】

４－クロロ－２－（２，５－ジメトキシピリジン－４－イル）ベンゾニトリル６．３４ｇ（純度９３％、２１．１２ｍｍｏｌ）および塩酸ピリジニウムを、一般法３Ａに従って反応させた。収量：４．２３ｇ（理論値の７６％）。

【０６６０】

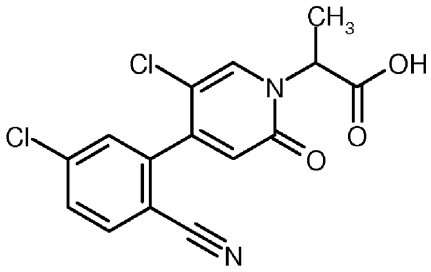
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２６５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６６１】

実施例１２．１Ｄ

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）

【化１６９】



【０６６２】

４－クロロ－２－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル９１０ｍｇ（純度５７％、１．９６ｍｍｏｌ）および１．５当量の２－ブロモプロパン酸（ラセミ体）を、一般法４Ａに従って、最初に室温で２．５時間、次に４５℃で終夜にわたり反応させた。所望の生成物を塩酸による沈澱によって得た。収量：１．０６ｇ（純度７８％、定量的）。

【０６６３】

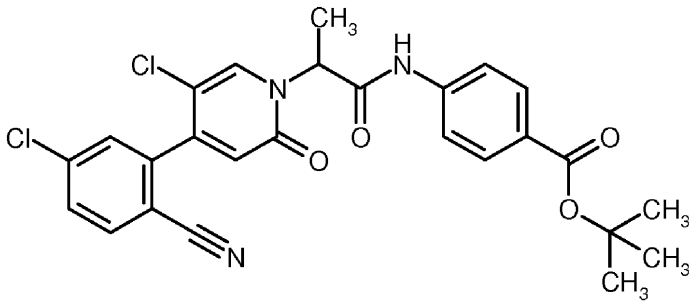
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３３７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６６４】

実施例１２．１Ｅ

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化１７０】



【０６６５】

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）１３５ｍｇ（純度９３％、０．３７ｍｍｏｌ）および１．２当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：２８１ｍｇ（純度５８％、理論値の８５％）。

【０６６６】

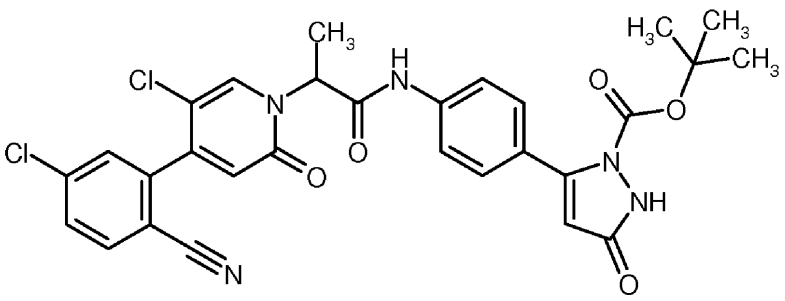
ＬＣ／ＭＳ［方法３］：R_t＝２．６９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６６７】

実施例１２．２Ａ

５－［４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）フェニル］－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化１７１】



【０６６８】

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）１５０ｍｇ（純度８２％、０．３７ｍｍｏｌ）および１．２当量の５－（４－アミノフェニル）－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：１７．８ｍｇ（純度７８％、理論値の６％）。

【０６６９】

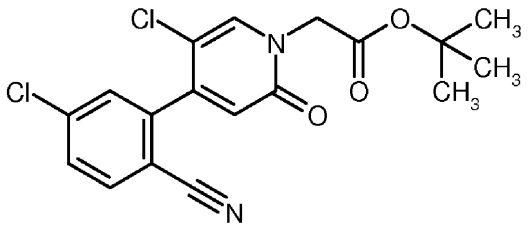
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５９４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６７０】

実施例１３．１Ａ

［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１７２】



【０６７１】

４－クロロ－２－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル４００ｍｇ（純度９１％、１．３７ｍｍｏｌ）および１．２当量のブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチルを、１００℃で一般法４Ｂに従って反応させた。収量：４２１ｍｇ（理論値の８０％）。

【０６７２】

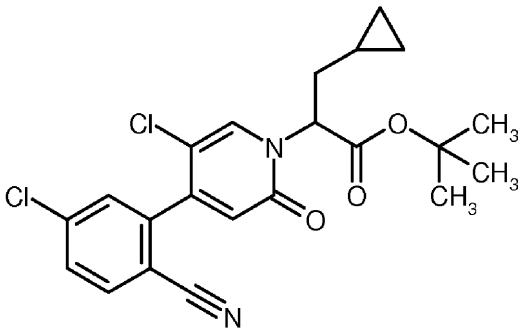
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１１分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝３７７（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【０６７３】

実施例１３．１Ｂ

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロプロピルプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化１７３】



【０６７４】

［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル３４９ｍｇ（０．９１ｍｍｏｌ）および（ヨードメチル）シクロプロパン２１６ｍｇ（１．１８ｍｍｏｌ）を、一般法７Ａに従って反応させた。収量：２４５ｍｇ（理論値の６２％）。

【０６７５】

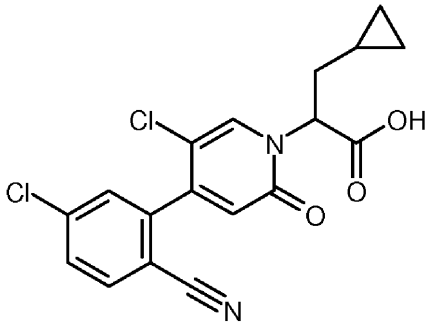
ＬＣ／ＭＳ［方法３］：R_t＝２．７５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６７６】

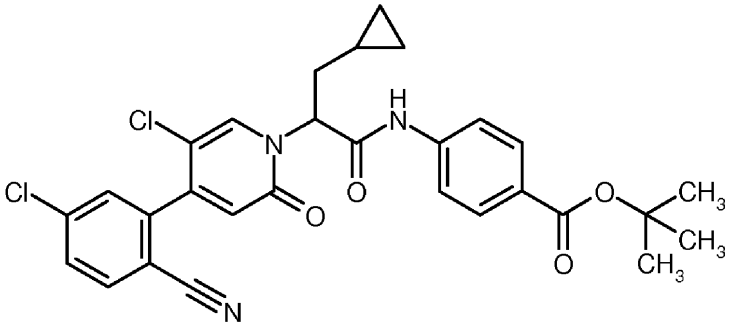
実施例１３．１Ｃ

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロプロピルプロパン酸（ラセミ体）

【化１７４】

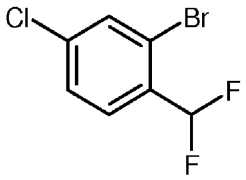


【０６７７】
２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロプロピルプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２４５ｍｇ（０．５７ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って２０当量のＴＦＡで加水分解した。収量：２６８ｍｇ（定量的）。
【０６７８】
ＬＣ／ＭＳ［方法３］：R_t＝２．２１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３７７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６７９】
実施例１３．１Ｄ
４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロプロピルプロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化１７５】



【０６８０】
２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロプロピルプロパン酸（ラセミ体）２６８ｍｇ（０．６８ｍｍｏｌ）および１．２当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：１９２ｍｇ（理論値の５１％）。
【０６８１】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．４０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５５２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６８２】
実施例１４．１Ａ
２－ブロモ－４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）ベンゼン

【化１７６】



【０６８３】

０℃で、２－ブロモ－４－クロロベンズアルデヒド１．０ｇ（４．５６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１２ｍＬ）中溶液に三フッ化ジエチルアミノ硫黄０．９ｍＬ（６．８３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌し、次に二酸化炭素の発生が認められなくなるまで飽和重炭酸ナトリウム溶液に滴下した。酢酸エチルの添加および相分離後、水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、短時間で（！）減圧下に濃縮し、乾燥させた。収量：８７２ｍｇ（理論値の７９％）。

【０６８４】

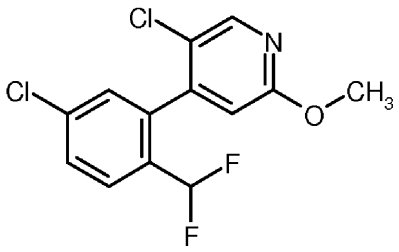
ＧＣ／ＭＳ［方法７］：R_t＝２．９８分；ＭＳ（ＥＩ）：ｍ／ｚ＝２４０（Ｍ）$^+$。

【０６８５】

実施例１４．１Ｂ

５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）フェニル］－２－メトキシピリジン

【化１７７】



【０６８６】

（５－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イル）ボロン酸４６３ｍｇ（純度９３％、２．３ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）ベンゼン５１５ｍｇ（２．１ｍｍｏｌ）を、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。収量：３０５ｍｇ（純度７７％、理論値の３４％）。

【０６８７】

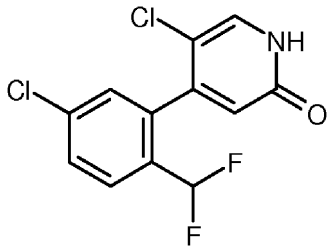
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６８８】

実施例１４．１Ｃ

５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）フェニル］ピリジン－２（１Ｈ）－オン

【化１７８】



【０６８９】

５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）フェニル］－２－メトキシピリジン３０５ｍｇ（純度７７％、０．７７ｍｍｏｌ）および２０当量のピリジニウムクロライドを、一般法３Ａに従って反応させた。後処理後、粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：１７９ｍｇ（理論値の８０％）。

【０６９０】

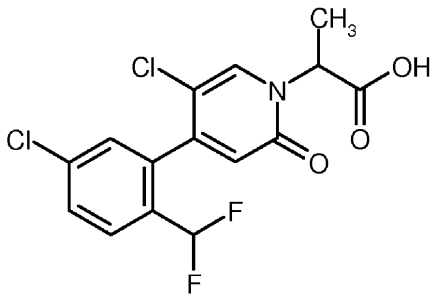
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２９０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６９１】

実施例１４．１Ｄ

２－｛５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパン酸（ラセミ体）

【化１７９】



【０６９２】

５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）フェニル］ピリジン－２（１Ｈ）－オン１１８ｍｇ（０．４１ｍｍｏｌ）および１．５当量の２－ブロモプロパン酸（ラセミ体）を、３５℃で一般法４Ａに従って反応させた。収量：１１２ｍｇ（理論値の７６％）。

【０６９３】

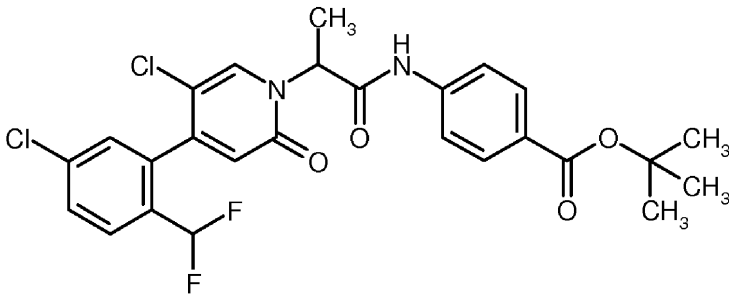
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３６２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６９４】

実施例１４．１Ｅ

４－［（２－｛５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化１８０】



【０６９５】

２－｛５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパン酸（ラセミ体）１１５ｍｇ（０．３２ｍｍｏｌ）および１．２当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。後処理後、粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：７９ｍｇ（理論値の４６％）。

【０６９６】

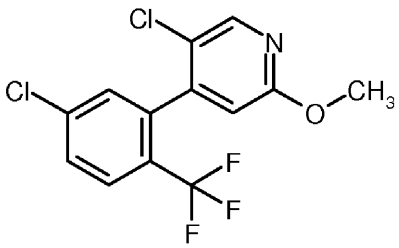
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６９７】

実施例１５．１Ａ

５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－メトキシピリジン

【化１８１】



【０６９８】

５－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イルボロン酸４４３ｍｇ（２．２０ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－４－クロロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼン５７１ｍｇ（２．２０ｍｍｏｌ）を、ＸＰｈｏｓプレ触媒の存在下に一般法２Ｂに従って反応させた。収量：１９３ｍｇ（純度９３％、理論値の２５％）。

【０６９９】

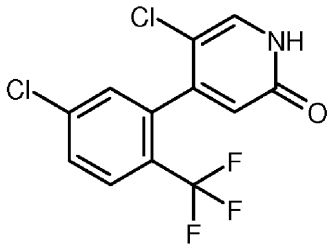
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３２２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７００】

実施例１５．１Ｂ

５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－２（１Ｈ）－オン

【化１８２】



【０７０１】

５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－メトキシピリジン１９３ｍｇ（純度９３％、０．５６ｍｍｏｌ）および塩酸ピリジニウムを、一般法３Ａに従って反応させた。収量：１２３ｍｇ（理論値の７２％）。

【０７０２】

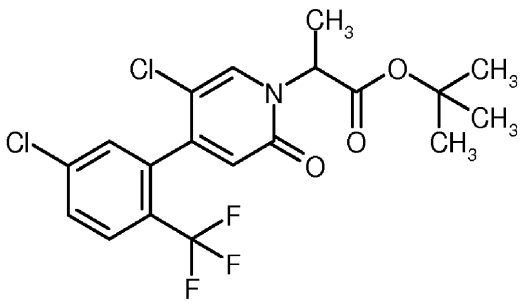
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７０３】

実施例１５．１Ｃ

２－｛５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化１８３】



【０７０４】

５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－２（１Ｈ）－オン１２３ｍｇ（０．４ｍｍｏｌ）および１．０５当量の２－ブロモプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）を、１００℃で一般法４Ｂに従って反応させた。収量：８１ｍｇ（理論値の４７％）。

【０７０５】

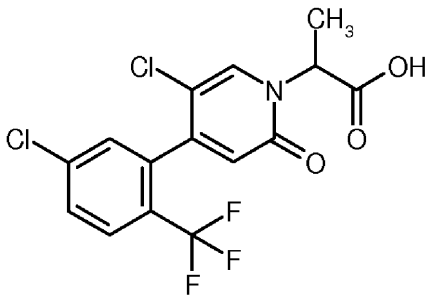
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７０６】

実施例１５．１Ｄ

２－｛５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパン酸（ラセミ体）

【化１８４】



【０７０７】

２－｛５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパン酸（ラセミ体）８１ｍｇ（０．１９ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：７８ｍｇ（純度９４％、定量的）。

【０７０８】

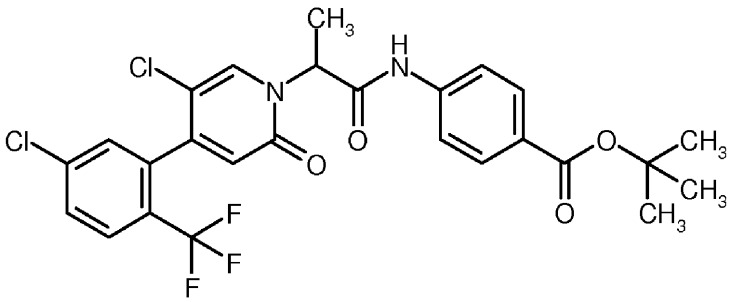
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３８０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７０９】

実施例１５．１Ｅ

２－｛５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパン酸（ラセミ体）

【化１８５】



【０７１０】

２－｛５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパン酸（ラセミ体）７８ｍｇ（純度９４％、０．１９ｍｍｏｌ）および１．２当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：７５ｍｇ（理論値の７０％）。

【０７１１】

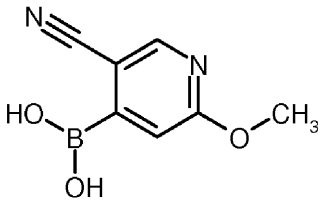
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５５５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７１２】

実施例１６．１Ａ

（５－シアノ－２－メトキシピリジン－４－イル）ボロン酸

【化１８６】



【０７１３】

６－メトキシピリジン－３－カルボニトリル１０．０ｇ（７４．６ｍｍｏｌ）を、一般法１Ａに従って反応させた。収量：１０．５ｇ（純度８９％、理論値の７０％）。

【０７１４】

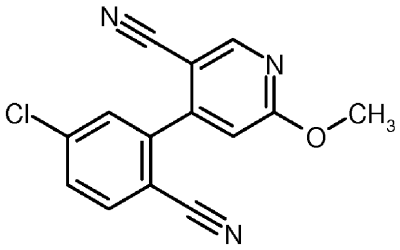
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．５１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１７９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７１５】

実施例１６．１Ｂ

４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－６－メトキシピリジン－３－カルボニトリル

【化１８７】



【０７１６】

５－シアノ－２－メトキシピリジン－４－イルボロン酸６００ｍｇ（純度８９％、３．０ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－４－クロロベンゾニトリル６４９ｍｇ（３．０ｍｍｏｌ）を、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。水系後処理後、粗生成物を水で、次にシクロヘキサン／酢酸エチル（７：３）で磨砕し、固体を濾過し、真空乾燥した。収量：３９９ｍｇ（純度９４％、理論値の４６％）。

【０７１７】

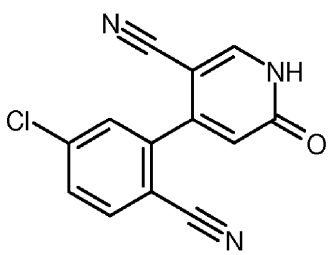
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２７０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７１８】

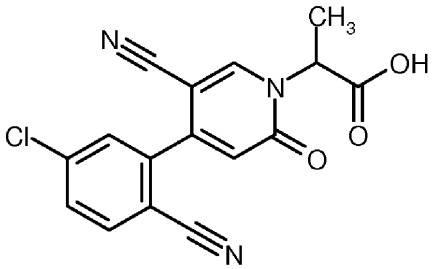
実施例１６．１Ｃ

４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリル

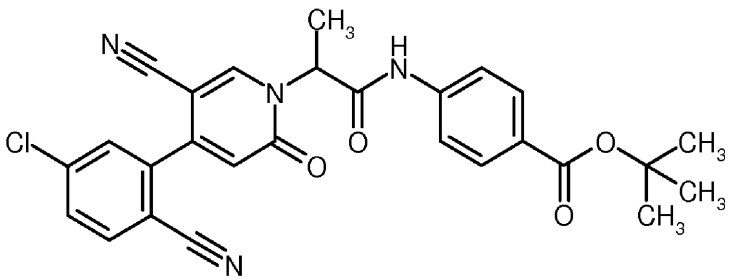
【化１８８】



【０７１９】
４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－６－メトキシピリジン－３－カルボニトリル４１４ｍｇ（純度９４％、１．１４ｍｍｏｌ）および塩酸ピリジニウムを、一般法３Ａに従って反応させた。収量：３１２ｍｇ（純度９１％、理論値の７７％）。
【０７２０】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０７２１】
実施例１６．１Ｄ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）
【化１８９】



【０７２２】
４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリル３１２ｍｇ（純度９１％、１．１１ｍｍｏｌ）および１．５当量の２－ブロモプロパン酸（ラセミ体）を、４５℃で一般法４Ａに従って反応させた。収量：２４０ｍｇ（純度８５％、理論値の５６％）。
【０７２３】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３２８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０７２４】
実施例１６．１Ｅ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化１９０】



【０７２５】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）２４０ｍｇ（純度８５％、０．６２ｍｍｏｌ）および１．１当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：９３ｍｇ（理論値の３０％）。
【０７２６】

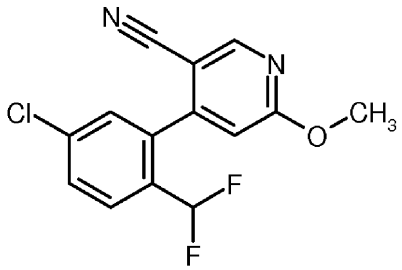
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_t$＝１．１７分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５０１（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【０７２７】

実施例１７．１Ａ

４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）フェニル］－６－メトキシピリジン－３－カルボニトリル

【化１９１】



【０７２８】

５－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イルボロン酸７２４ｍｇ（３．０ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）ベンゼン６００ｍｇ（３．０ｍｍｏｌ）を、ＸＰｈｏｓプレ触媒の存在下に一般法２Ｂに従って反応させた。収量：１４３ｍｇ（純度６５％、理論値の１１％）。

【０７２９】

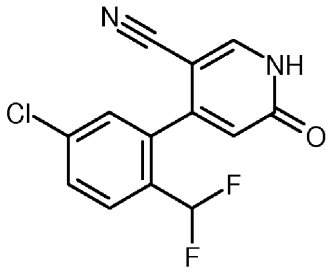
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_t$＝１．１５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２９５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７３０】

実施例１７．１Ｂ

４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）フェニル］－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリル

【化１９２】



【０７３１】

４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）フェニル］－６－メトキシピリジン－３－カルボニトリル１４３ｍｇ（純度６５％、０．３２ｍｍｏｌ）および塩酸ピリジニウムを、一般法３Ａに従って反応させた。収量：８８ｍｇ（理論値の９９％）。

【０７３２】

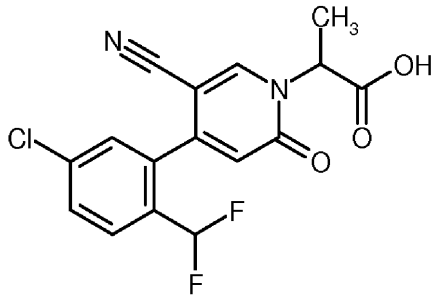
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_t$＝０．８２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７３３】

実施例１７．１Ｃ

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）フェニル］－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパン酸（ラセミ体）

【化１９３】



【０７３４】

４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）フェニル］－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリル８８ｍｇ（０．３１ｍｍｏｌ）および１．５当量の２－ブロモプロパン酸（ラセミ体）を、４５℃で一般法４Ａに従って反応させた。収量：８８ｍｇ（純度９２％、理論値の７３％）。

【０７３５】

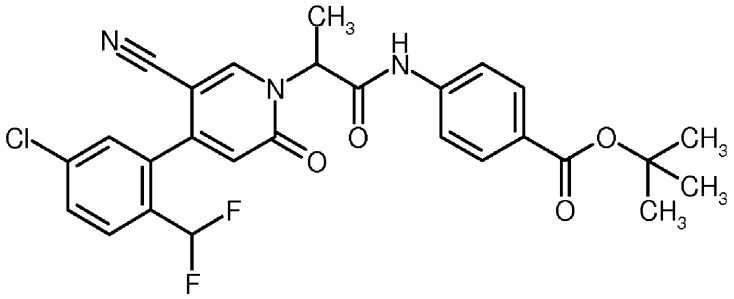
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３５３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７３６】

実施例１７．１Ｄ

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）フェニル］－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化１９４】



【０７３７】

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）フェニル］－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパン酸（ラセミ体）８８ｍｇ（純度９２％、０．２３ｍｍｏｌ）および１．１当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：４８ｍｇ（理論値の３６％）。

【０７３８】

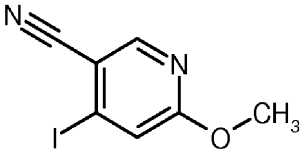
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７３９】

実施例１８．１Ａ

４－ヨード－６－メトキシピリジン－３－カルボニトリル

【化１９５】



【０７４０】

－７８℃で、リチウムジイソプロピルアミド１９．４ｍＬ（２ＭのＴＨＦ／ヘプタン／エチルベンゼン中溶液、１．３当量）を６－メトキシピリジン－３－カルボニトリル４．０ｇ（２９．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２０ｍＬ）中溶液に加え、混合物を－７８℃で１時間撹拌した。－７８℃で、ヨウ素９．１ｇ（３５．８ｍｍｏｌ）の（２０ｍＬ）ＴＨＦ中溶液を加え、反応混合物を－７８℃で１時間撹拌し、注意深く飽和塩化アンモニウム水溶液に加えた。酢酸エチルを加えた後、反応混合物を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸マグネシウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物）によって精製した。収量：４．０ｇ（純度９２％、理論値の４８％）。

【０７４１】

ＧＣ［方法7］：R_t＝５．０８分；ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ＝２６０（Ｍ）$^+$。

【０７４２】

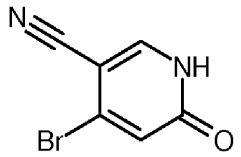
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝８．６３（ｓ、１Ｈ）、７．６１（ｓ、１Ｈ）、３．９２（ｓ、１Ｈ）。

【０７４３】

実施例１８．１Ｂ

４－ブロモ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリル

【化１９６】



【０７４４】

４－ヨード－６－メトキシピリジン－３－カルボニトリル４．５ｇ（純度９０％、１５．６ｍｍｏｌ）および２０当量の臭化水素酸ピリジニウムを、一般法３Ａに従って反応させた。水系後処理後、粗生成物をそれ以上精製せずにさらに反応させた。収量：類縁のヨウ素化合物１１％との混合物としての標題化合物１．９９ｇ（純度７７％、理論値の４９％）。

【０７４５】

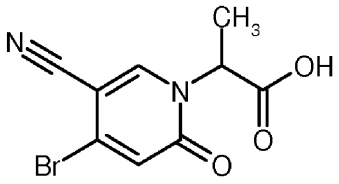
ＬＣ／ＭＳ［方法1］：R_t＝０．４８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１９９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７４６】

実施例１８．１Ｃ

２－（４－ブロモ－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパン酸（ラセミ体）

【化１９７】



【０７４７】

４－ブロモ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリル１．０ｇ（純度７７％、３．８７ｍｍｏｌ）および１．５当量の２－ブロモプロパン酸（ラセミ体）を、３５から４５℃で一般法４Ａに従って反応させた。水系後処理後、粗生成物をシクロヘキサン／ジクロロメタンで磨砕し、固体を濾過し、真空乾燥した。収量：６４８ｍｇ（純度６６％、理論値の４１％）。

【０７４８】

濾液を減圧下に濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：１１０ｍｇ（純度９１％、理論値の１０％）。

【０７４９】

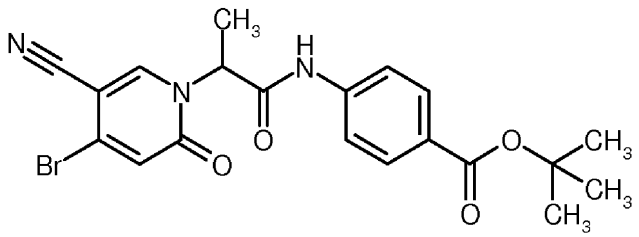
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．５８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２７１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７５０】

実施例１８．１Ｄ

４－｛［２－（４－ブロモ－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化１９８】



【０７５１】

２－（４－ブロモ－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパン酸（ラセミ体）７５０ｍｇ（純度７０％、１．９４ｍｍｏｌ）および１．２当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：７０４ｍｇ（純度７０％、理論値の５７％）。

【０７５２】

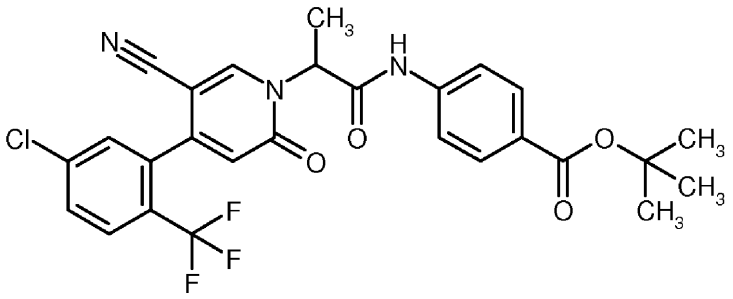
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１２分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝４４４（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【０７５３】

実施例１８．１Ｅ

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化１９９】



【０７５４】

４－｛［２－（４－ブロモ－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１２７ｍｇ（純度７０％、０．２ｍｍｏｌ）および５－クロロ－２－トリフルオロメチルフェニルボロン酸５４ｍｇ（０．２４ｍｍｏｌ）を、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。水系後処理後、粗生成物を水で磨砕し、固体を濾過し、乾燥し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物）によってさらに精製した。収量：１２４ｍｇ（定量的）。

【０７５５】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７５６】

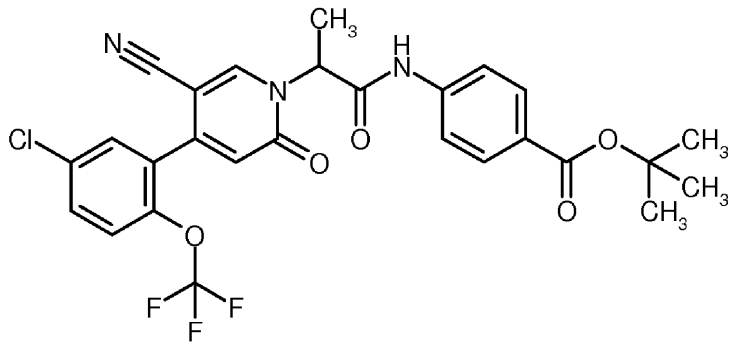
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８４（ｄ、１Ｈ）、８．７９（ｓ、１Ｈ）、７．９６（ｄｄ、１Ｈ）、７．８９（ｄ、２Ｈ）、７．８４（ｍ、２Ｈ）、７．７１（ｄ、２Ｈ）、６．５８（ｓ、１Ｈ）、５．５７（ｍ、１Ｈ）、１．７６（ｄ、３Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）。

【０７５７】

実施例１８．２Ａ

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

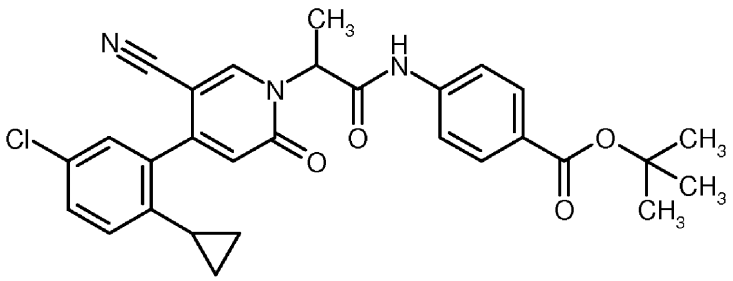
【化２００】



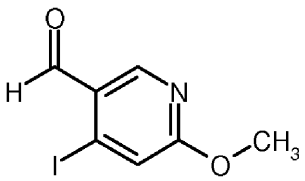
【０７５８】

４－｛［２－（４－ブロモ－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１２７ｍｇ（純度７０％、０．２ｍｍｏｌ）および５－クロロ－２－トリフルオロメトキシフェニルボロン酸５８ｍｇ（０．２４ｍｍｏｌ）を、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。収量：１０７ｍｇ（純度９４％、理論値の８９％）。

【０７５９】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５６２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０７６０】
実施例１８．３Ａ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シクロプロピルフェニル）－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化２０１】



【０７６１】
４－｛［２－（４－ブロモ－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１２７ｍｇ（純度７０％、０．２ｍｍｏｌ）および２－（５－クロロ－２－シクロプロピルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン６７ｍｇ（０．２４ｍｍｏｌ）を、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。収量：６６ｍｇ（理論値の６２％）。
【０７６２】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０７６３】
実施例１９．１Ａ
４－ヨード－６－メトキシピリジン－３－カルボアルデヒド
【化２０２】



【０７６４】
－７８℃で、ｎ－ブチルリチウム２５．１ｍＬ（４０．１ｍｍｏｌ、１．１当量）を、Ｎ，Ｎ，Ｎ′－トリメチルエチレンジアミン５．７ｍＬ（４３．８ｍｍｏｌ、１．２当量）のＴＨＦ（１３５ｍＬ）中溶液に加え、混合物を４５分間撹拌し、６－メトキシピリジン－３－カルボアルデヒド５．０ｇ（３６．５ｍｍｏｌ）を加えた。－７８℃で４５分後、追加のｎ－ブチルリチウム４５．６ｍＬ（７２．９ｍｍｏｌ、２．０当量）を加え、反応混合物を１時間撹拌し、昇温させて－４０℃とし、混合物を－４０℃でさらに１時間撹拌し、冷却し戻して－７８℃とし、ヨウ素１８．５ｇ（７２．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（９０ｍＬ）中溶液を５０分間の期間をかけて加えた。温度をさらに４時間にわたり－７８℃に維持し、次に終夜でゆっくり昇温させて室温とした。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液３００ｍＬに投入し、相分離後、水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機

相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をアセトニトリルとともに撹拌し、濾過し、沈澱をＨＶ下に乾燥した。収量：６４７ｍｇ（純度９１％、理論値の６％）。

【０７６５】

母液からのさらなる沈澱を濾過し、真空乾燥した。収量：１０５０ｍｇ（純度７０％、理論値の８％）。

【０７６６】

合わせた母液を減圧下に濃縮し、残留物をさらにフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物）によって精製した。収量：１１８８ｍｇ（純度７５％、理論値の９％）。

【０７６７】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２６４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７６８】

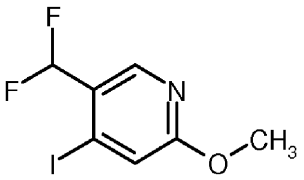
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝９．８９（ｓ、１Ｈ）、８．５２（ｓ、１Ｈ）、７．５６（ｓ、１Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）。

【０７６９】

実施例１９．１Ｂ

５－（ジフルオロメチル）－４－ヨード－２－メトキシピリジン

【化２０３】



【０７７０】

０℃で、三フッ化ジエチルアミノ硫黄０．７ｍＬ（５．１ｍｍｏｌ、１．５当量）を、４－ヨード－６－メトキシピリジン－３－カルボアルデヒド１．０ｇ（純度９１％、３．４６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３０ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で終夜撹拌した。二酸化炭素の発生が認められなくなるまで、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液に滴下した。酢酸エチルの添加および相分離後、水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、短時間で（！）減圧下に濃縮し、乾燥させた。収量：６１６ｍｇ（純度８３％、理論値の５２％）。

【０７７１】

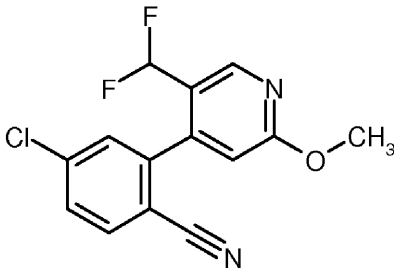
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７７２】

実施例１９．１Ｃ

４－クロロ－２－［５－（ジフルオロメチル）－２－メトキシピリジン－４－イル］ベンゾニトリル

【化２０４】



【０７７３】

５－（ジフルオロメチル）－４－ヨード－２－メトキシピリジン６１６ｍｇ（純度８３％、１．７９ｍｍｏｌ）および５－クロロ－２－シアノフェニルボロン酸３２５ｍｇ（１．７９ｍｍｏｌ）を、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。収量：２２３ｍｇ（理論値の４２％）。

【０７７４】

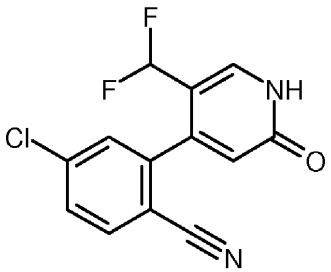
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２９５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７７５】

実施例１９．１Ｄ

４－クロロ－２－［５－（ジフルオロメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル］ベンゾニトリル

【化２０５】



【０７７６】

４－クロロ－２－［５－（ジフルオロメチル）－２－メトキシピリジン－４－イル］ベンゾニトリル２１６ｍｇ（０．７３ｍｍｏｌ）および臭化水素酸ピリジニウムを、一般法３Ａに従って反応させた。収量：２１５ｍｇ（純度６４％、理論値の６７％）。

【０７７７】

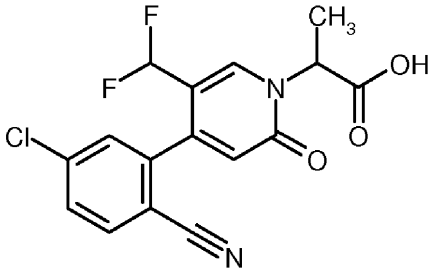
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７７８】

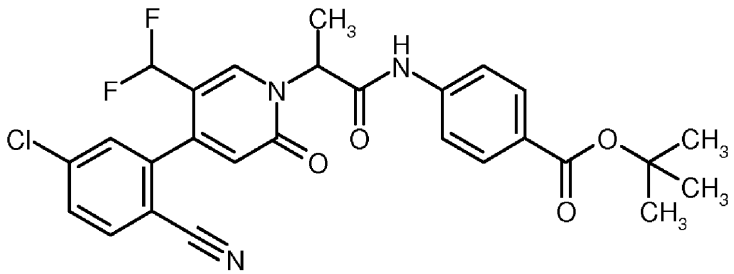
実施例１９．１Ｅ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－（ジフルオロメチル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）

【化２０６】

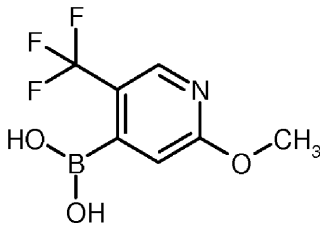


【０７７９】
４－クロロ－２－［５－（ジフルオロメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル］ベンゾニトリル２１５ｍｇ（純度６４％、０．５ｍｍｏｌ）および１．５当量の２－ブロモプロパン酸（ラセミ体）を、５０℃で一般法４Ａに従って反応させた。収量：粗生成物２５６ｍｇ（純度６４％、理論値の９５％）。
【０７８０】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３５３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０７８１】
実施例１９．１Ｆ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－（ジフルオロメチル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化２０７】



【０７８２】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－（ジフルオロメチル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）６５ｍｇ（純度８８％、０．１６ｍｍｏｌ）および１．２当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：６５ｍｇ（理論値の７６％）。
【０７８３】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０７８４】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８５（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、８．０２（ｄ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、２Ｈ）、７．７４（ｍ、４Ｈ）、６．８５（ｂｒｔ、１Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、５．５８（ｑ、１Ｈ）、１．７４（ｄ、３Ｈ）、１．５５（ｓ、９Ｈ）。
【０７８５】
実施例２０．１Ａ
２－メトキシ－５－トリフルオロメチルピリジン－４－イルボロン酸

【化２０８】



【０７８６】

２－メトキシ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン１０ｇ（５６．５ｍｍｏｌ）を、一般法１Ａに従って反応させた。収量：４．４ｇ（理論値の３４％）。

【０７８７】

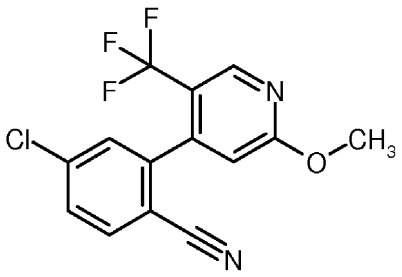
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝８．６３（ｂｒｓ、２Ｈ）、８．５０（ｓ、１Ｈ）、６．９１（ｓ、１Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）。

【０７８８】

実施例２０．１Ｂ

４－クロロ－２－［２－メトキシ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル］ベンゾニトリル

【化２０９】



【０７８９】

２－メトキシ－５－トリフルオロメチルピリジン－４－イルボロン酸１．０ｇ（４．４ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－４－クロロベンゾニトリル０．９５ｇ（４．４ｍｍｏｌ）を、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。収量：３５１ｍｇ（純度７１％、理論値の１８％）。

【０７９０】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_{t}$＝１．１９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３１３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７９１】

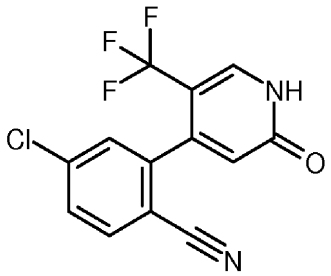
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝８．７６（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、１Ｈ）、７．８１（ｄｄ、１Ｈ）、７．７７（ｓ、１Ｈ）、７．１６（ｓ、１Ｈ）、４．０１（ｓ、３Ｈ）。

【０７９２】

実施例２０．１Ｃ

４－クロロ－２－［２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル］ベンゾニトリル

【化２１０】



【０７９３】

４－クロロ－２－［２－メトキシ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル］ベンゾニトリル４５０ｍｇ（純度７１％、１．０２ｍｍｏｌ）および２０当量の塩酸ピリジニウムを、一般法３Ａに従って反応させた。水系後処理後、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、ジクロロメタン／メタノール混合物）によって精製した。収量：４５６ｍｇ（純度８６％、定量的）。

【０７９４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２９９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７９５】

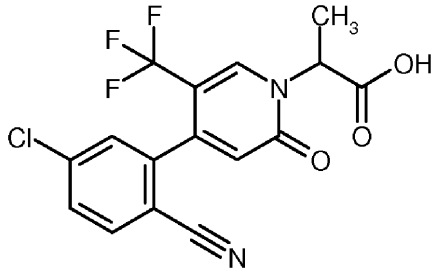
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．５８（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．０９（ｓ、１Ｈ）、８．０３（ｄ、１Ｈ）、７．７７（ｄｄ、１Ｈ）、７．７４（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）。

【０７９６】

実施例２０．１Ｄ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）

【化２１１】



【０７９７】

４－クロロ－２－［２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル］ベンゾニトリル４５６ｍｇ（純度８６％、１．３１ｍｍｏｌ）および１．５当量の２－ブロモプロパン酸（ラセミ体）を、５０℃で一般法４Ａに従って反応させた。収量：５１５ｍｇ（純度５１％、理論値の５４％）。

【０７９８】

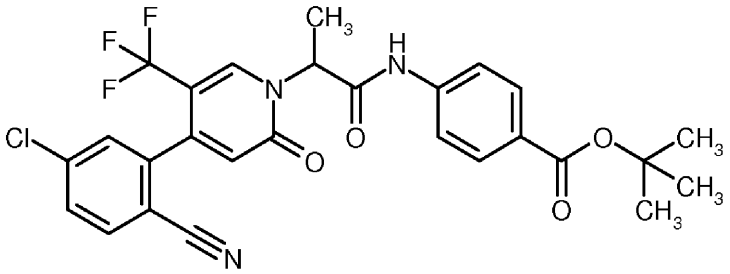
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３７１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７９９】

実施例２０．１Ｅ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化２１２】



【０８００】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）５１５ｍｇ（純度５１％、０．７１ｍｍｏｌ）および１．２当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：２５１ｍｇ（純度７９％、理論値の５１％）。

【０８０１】

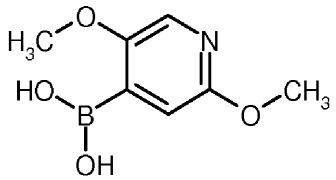
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８０２】

実施例２１．１Ａ

２，５－ジメトキシピリジン－４－イルボロン酸

【化２１３】



【０８０３】

２，５－ジメトキシピリジン１１．５３ｇ（８２．９ｍｍｏｌ）を、一般法１Ａに従って反応させた。水相の酸性化後に、所望の生成物が沈澱した。収量：９．５３ｇ（理論値の６１％）。

【０８０４】

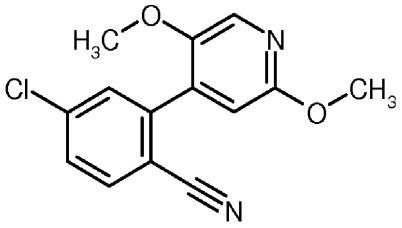
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．４７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１８４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８０５】

実施例２１．１Ｂ

４－クロロ－２－（２，５－ジメトキシピリジン－４－イル）ベンゾニトリル

【化２１４】



【０８０６】

２，５－ジメトキシピリジン－４－イルボロン酸７．８７ｇ（純度９５％、４０．８６ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－４－クロロベンゾニトリル８．８５ｇ（４０．８６ｍｍｏ

ｌ）を、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。収量：６．２３ｇ（純度９２％、理論値の５１％）。

【０８０７】

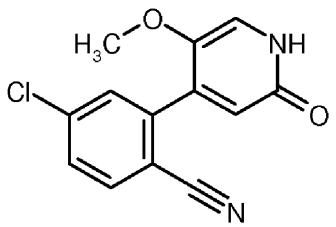
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２７５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８０８】

実施例２１．１Ｃ

４－クロロ－２－（５－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル

【化２１５】



【０８０９】

４－クロロ－２－（２，５－ジメトキシピリジン－４－イル）ベンゾニトリル７．２３ｇ（純度９２％、２４．２１ｍｍｏｌ）および塩酸ピリジニウムを、一般法３Ａに従って反応させた。収量：６．６６ｇ（純度９１％、理論値の９６％）。

【０８１０】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２６１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８１１】

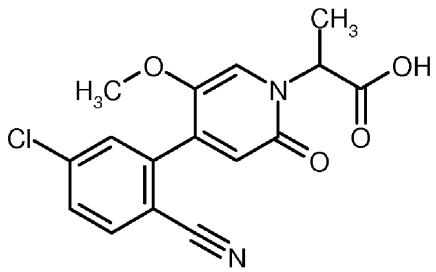
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１１．４５（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．９８（ｄ、１Ｈ）、７．７５－７．６７（ｍ、２Ｈ）、７．２９（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．４３（ｓ、１Ｈ）、３．６４（ｓ、３Ｈ）。

【０８１２】

実施例２１．１Ｄ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）

【化２１６】



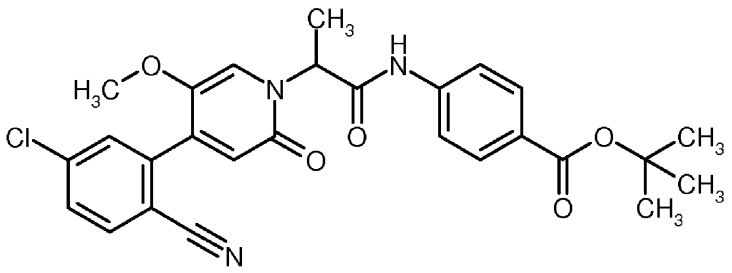
【０８１３】

４－クロロ－２－（５－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル５９９ｍｇ（純度８７％、２．００ｍｍｏｌ）および１．５当量の２－ブロモプロパン酸（ラセミ体）を、９０℃で一般法４Ａに従って反応させた。収量：７１６ｍｇ（純度６８％、理論値の７３％）。

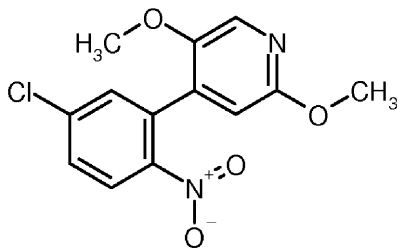
【０８１４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３３３（

Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０８１５】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７３（ｍ、２Ｈ）、７．４８（ｓ、１Ｈ）、６．５０（ｓ、１Ｈ）、５．１７（ｑ、１Ｈ）、３．６５（ｓ、３Ｈ）、１．６１（ｄ、３Ｈ）。
【０８１６】
実施例２１．１Ｅ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化２１７】

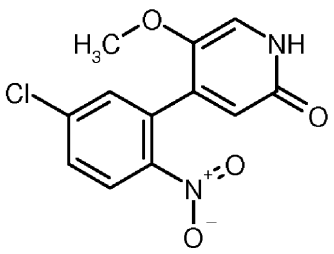


【０８１７】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）１．５３ｇ（純度７３％、３．３５ｍｍｏｌ）および１．１当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：１．５２ｇ（純度９３％、理論値の８３％）。
【０８１８】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_{t}$＝１．１９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０８１９】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１０．７２（ｓ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、１Ｈ）、７．８７（ｄ、２Ｈ）、７．７４（ｍ、４Ｈ）、７．４６（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．５９（ｑ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、１．７４（ｄ、３Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）。
【０８２０】
実施例２１．２Ａ
４－（５－クロロ－２－ニトロフェニル）－２，５－ジメトキシピリジン
【化２１８】

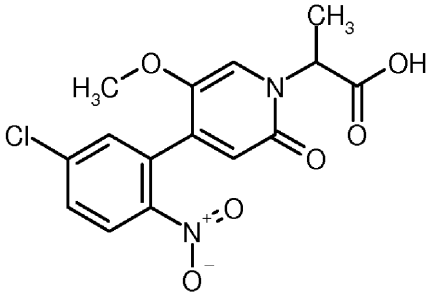


【０８２１】
２，５－ジメトキシピリジン－４－イルボロン酸２１５ｍｇ（純度８５％、１．０ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－４－クロロ－１－ニトロベンゼン２３６ｍｇ（１．０ｍｍｏｌ）を、ＸＰｈｏｓプレ触媒の存在下に一般法２Ｂに従って反応させた。収量：１２４ｍｇ（純度９３％、理論値の３９％）。

【０８２２】
ＬＣ／ＭＳ［方法２］：R_t＝３．２２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２９５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０８２３】
実施例２１．２Ｂ
４－（５－クロロ－２－ニトロフェニル）－５－メトキシピリジン－２（１Ｈ）－オン
【化２１９】

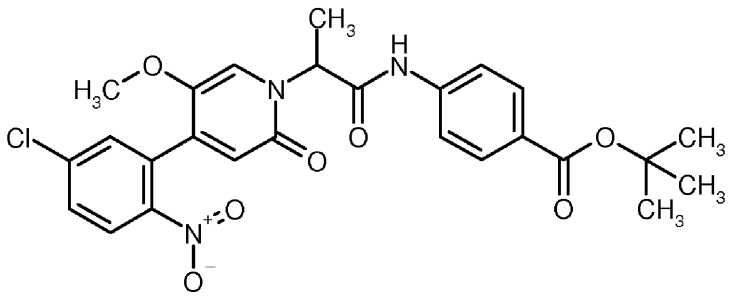


【０８２４】
４－（５－クロロ－２－ニトロフェニル）－２，５－ジメトキシピリジン１２４ｍｇ（純度９３％、０．３９ｍｍｏｌ）および塩酸ピリジニウムを、一般法３Ａに従って反応させた。収量：１１５ｍｇ（純度８５％、理論値の８９％）。
【０８２５】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０８２６】
実施例２１．２Ｃ
２－［４－（５－クロロ－２－ニトロフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）
【化２２０】



【０８２７】
４－（５－クロロ－２－ニトロフェニル）－５－メトキシピリジン－２（１Ｈ）－オン１１５ｍｇ（純度８５％、０．３５ｍｍｏｌ）および１．５当量の２－ブロモプロパン酸（ラセミ体）を、５０℃で一般法４Ａに従って反応させた。収量：４３ｍｇ（理論値の３５％）。
【０８２８】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３５３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０８２９】
実施例２１．２Ｄ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－ニトロフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化２２１】



【０８３０】

アルゴン下および室温で、４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル２５ｍｇ（０．１３ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン４４μＬ（０．２６ｍｍｏｌ）およびＴ３Ｐ　７４μＬ（５０％強度のＤＭＦ中溶液、０．１３ｍｍｏｌ）を、２－［４－（５－クロロ－２－ニトロフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）３０ｍｇ（０．０９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：３２ｍｇ（理論値の７１％）。

【０８３１】

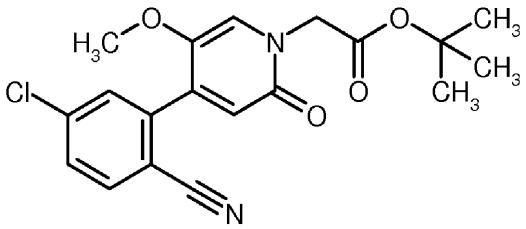
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８３２】

実施例２２．１Ａ

［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２２２】



【０８３３】

４－クロロ－２－（５－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル５１６ｍｇ（純度９１％、１．８ｍｍｏｌ）および１．２当量のブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチルを、１００℃で一般法４Ｂに従って反応させた。収量：４６４ｍｇ（理論値の６８％）。

【０８３４】

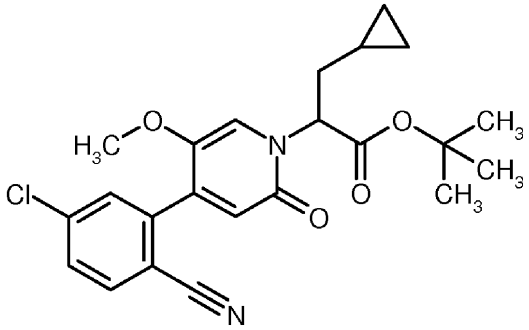
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．００分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３７５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８３５】

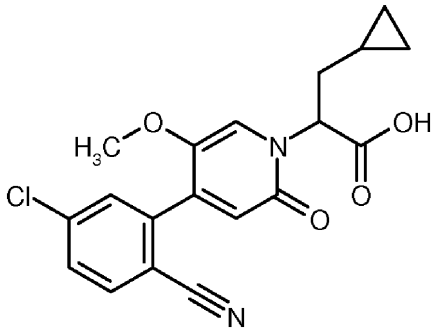
実施例２２．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロプロピルプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化２２３】

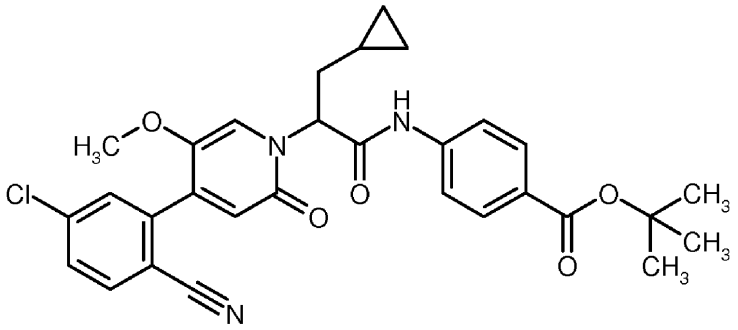


【０８３６】
［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル４６４ｍｇ（１．２４ｍｍｏｌ）および（ヨードメチル）シクロプロパン２９３ｍｇ（１．６１ｍｍｏｌ）を、一般法７Ａに従って反応させた。収量：３７９ｍｇ（理論値の７１％）。
【０８３７】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_t$＝１．１８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４２９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０８３８】
実施例２２．１Ｃ
プロパン酸２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロプロピル（ラセミ体）
【化２２４】

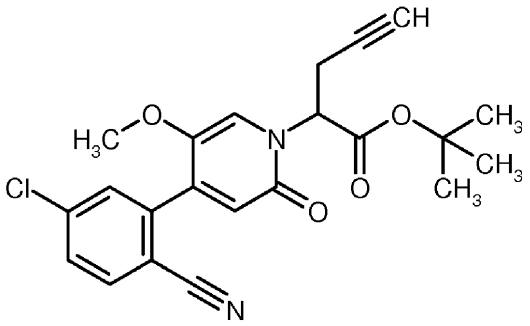


【０８３９】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロプロピルプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）３７８ｍｇ（０．８８ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って２０当量のＴＦＡで加水分解した。収量：４２０ｍｇ（純度９２％、定量的）。
【０８４０】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_t$＝０．９０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３７３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０８４１】
実施例２２．１Ｄ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロプロピルプロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化２２５】

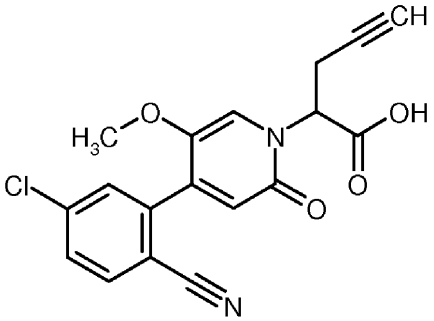


【０８４２】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロプロピルプロパン酸（ラセミ体）４２０ｍｇ（純度９２％、１．０４ｍｍｏｌ）および１．２当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：３４８ｍｇ（理論値の６１％）。
【０８４３】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０８４４】
実施例２３．１Ａ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ペンター４－イン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化２２６】

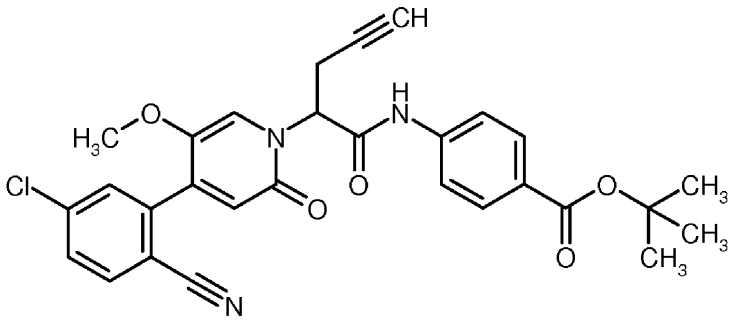


【０８４５】
［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル３０９ｍｇ（０．８ｍｍｏｌ）および３－ブロモプロパ－１－イン１５５ｍｇ（１．０４ｍｍｏｌ）を、一般法７Ａに従って反応させた。収量：２８８ｍｇ（理論値の８７％）。
【０８４６】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０８４７】
実施例２３．１Ｂ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ペンター４－イン酸（ラセミ体）

【化２２７】

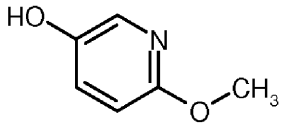


【０８４８】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ペンター４－イン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２８８ｍｇ（０．７ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２９５ｍｇ（純度８５％、定量的）。
【０８４９】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３５７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０８５０】
実施例２３．１Ｃ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ペンター４－インオイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化２２８】



【０８５１】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ペンター４－イン酸（ラセミ体）２９５ｍｇ（純度８５％、０．７０ｍｍｏｌ）および１．１当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：９１ｍｇ（理論値の２４％）。
【０８５２】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０８５３】
実施例２４．１Ａ
６－メトキシピリジン－３－オール

【化２２９】



【０８５４】

室温で、６－メトキシピリジン－３－イルボロン酸５０ｇ（３２７ｍｍｏｌ）を、Ｎ－メチルモルホリンＮ－オキサイド４６．０ｇ（３９２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５００ｍＬ）中溶液に加え、混合物を５０℃で１４時間撹拌した。追加のＮ－メチルモルホリンＮ－オキサイドを、反応が完了するまで加えた。反応混合物を減圧下に濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物）によって精製した。収量：３２．９ｇ（理論値の８０％）。

【０８５５】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．３７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１２６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８５６】

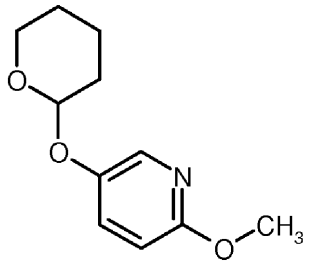
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝９．２７（ｓ、１Ｈ）、７．６７（ｄ、１Ｈ）、７．１６（ｄｄ、１Ｈ）、６．６６（ｄ、１Ｈ）、３．７４（ｓ、３Ｈ）。

【０８５７】

実施例２４．１Ｂ

２－メトキシ－５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）ピリジン

【化２３０】



【０８５８】

３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン１０．１ｇ（１１９．９ｍｍｏｌ、１．５当量）および４－トルエンスルホン酸１．４ｇ（８．０ｍｍｏｌ、０．１当量）を、６－メトキシピリジン－３－オール１０．０ｇ（７９．９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１５０ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で５日間撹拌した。水／ジクロロメタンの添加および相分離後、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。収量：１７．３ｇ（理論値の１００％）。

【０８５９】

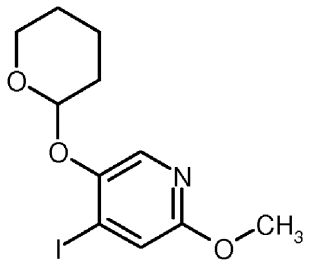
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２１０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８６０】

実施例２４．１Ｃ

４－ヨード－２－メトキシ－５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）ピリジン

【化２３１】



【０８６１】

－７８℃で、１，２－ビス（ジメチルアミノ）エタン１３．６ｍＬ（９０．１ｍｍｏｌ、１．２当量）およびｎ－ブチルリチウム５４．０ｍＬ（８６．４ｍｍｏｌ、１．１５当量）を、２－メトキシ－５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）ピリジン１６．２ｇ（７５．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５０ｍＬ）中溶液に加え、混合物を－７８℃で１時間撹拌した。ヨウ素２４．８ｇ（９７．６ｍｍｏｌ、１．３当量）を加え、反応混合物を－７８℃で１時間撹拌し、終夜で昇温させて室温とした。反応混合物を水で反応停止し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。収量：２５．１ｇ（純度８２％、理論値の８２％）。

【０８６２】

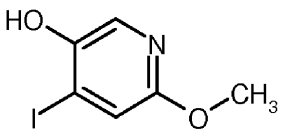
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８６３】

実施例２４．１Ｄ

４－ヨード－６－メトキシピリジン－３－オール

【化２３２】



【０８６４】

塩酸５０ｍＬ（３Ｍ、１５０ｍｍｏｌ）を、４－ヨード－２－メトキシ－５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）ピリジン２５．１ｇ（純度８２％、６１．３ｍｍｏｌ）のジオキサン（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、沈澱を水で洗い、真空乾燥した。収量：１３．５ｇ（純度９３％、理論値の８１％）。

【０８６５】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２５２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８６６】

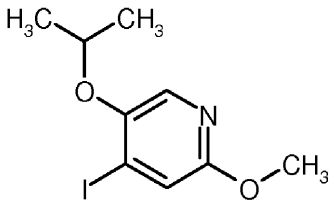
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．７０（ｓ、１Ｈ）、７．２２（ｓ、１Ｈ）、３．７４（ｓ、３Ｈ）。

【０８６７】

実施例２４．１Ｅ

４－ヨード－５－イソプロポキシ－２－メトキシピリジン

【化２３３】



【０８６８】

０℃で、２－ヨードプロパン７５８ｍｇ（４．５ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム９４８ｍｇ（６．９ｍｍｏｌ、２当量）を、４－ヨード－６－メトキシピリジン－３－オール８６１ｍｇ（３．４ｍｍｏｌ）のアセトン（１５ｍＬ）中溶液に加え、混合物を８０℃で終夜撹拌し、減圧下に濃縮した。水／酢酸エチルの添加および相分離後、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。収量：７４１ｍｇ（理論値の７３％）。

【０８６９】

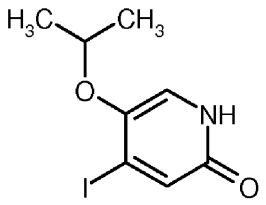
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２９４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８７０】

実施例２４．１Ｆ

４－ヨード－５－イソプロポキシピリジン－２（１Ｈ）－オン

【化２３４】



【０８７１】

４－ヨード－２－メトキシ－５－（プロパン－２－イルオキシ）ピリジン７４１ｍｇ（２．５３ｍｍｏｌ）および２０当量の臭化水素酸ピリジニウムを、一般法３Ａに従って反応させた。収量：ヨウ素化合物２４．１Ｆおよび類縁の臭素化合物の混合物（１．４：１）４１３ｍｇ（純度９２％）。

【０８７２】

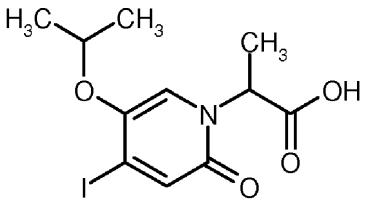
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：臭素化合物：R_t＝０．７１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２３２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。；ヨウ素化合物：R_t＝０．７４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８７３】

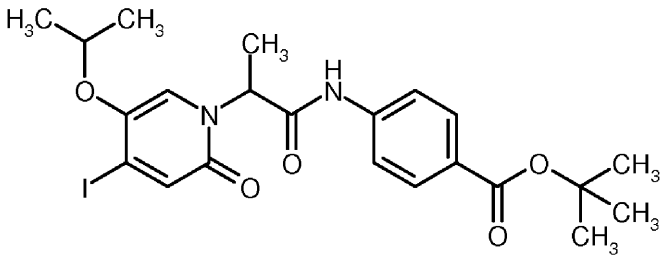
実施例２４．１Ｇ

２－（４－ヨード－５－イソプロポキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパン酸（ラセミ体）

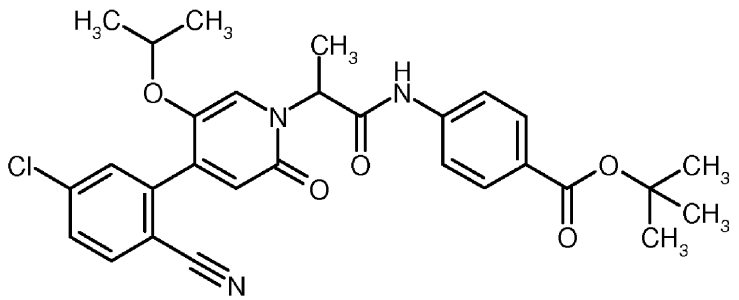
【化２３５】



【０８７４】
４－ヨード－５－（プロパン－２－イルオキシ）ピリジン－２（１Ｈ）－オンおよび類縁の臭素化合物の混合物（１．４：１）４１４ｍｇ（純度９２％）を、５０℃で一般法４Ａに従って１．５当量の２－ブロモプロパン酸（ラセミ体）と反応させた。収量：ヨウ素化合物２４．１Ｇおよび類縁の臭素化合物の混合物（１．６：１）７７１ｍｇ（純度９０％）。
【０８７５】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：臭素化合物：R_t＝０．７８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。；ヨウ素化合物：R_t＝０．８０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３５２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０８７６】
実施例２４．１Ｈ
４－｛［２－（４－ヨード－５－イソプロポキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化２３６】



【０８７７】
２－［４－ヨード－２－オキソ－５－（プロパン－２－イルオキシ）ピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）および類縁の臭素化合物の混合物（１．６：１）７７１ｍｇ（純度９０％）を、一般法５Ａに従って１．２当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルと反応させた。収量：ヨウ素化合物２４．１Ｈおよび類縁の臭素化合物の混合物（３：１）１００ｍｇ。
【０８７８】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：臭素化合物：R_t＝１．２２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。；ヨウ素化合物：R_t＝１．２４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０８７９】
実施例２４．１Ｉ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－イソプロポキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化２３７】



【０８８０】
４－（｛２－［４－ヨード－２－オキソ－５－（プロパン－２－イルオキシ）ピリジン

－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）および類縁の臭素化合物の混合物（３：１）１００ｍｇおよび５－クロロ－２－シアノフェニルボロン酸４１ｍｇ（０．２３ｍｍｏｌ）を、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。収量：３１ｍｇ（理論値の２９％）。

【０８８１】

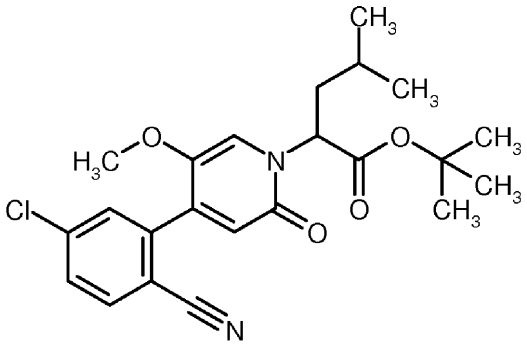
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８８２】

実施例２５．１Ａ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化２３８】



【０８８３】

［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル３０９ｍｇ（０．８０ｍｍｏｌ）およびイソブチルヨージド１９１ｍｇ（１．０４ｍｍｏｌ）を、一般法７Ａに従って反応させた。収量：生成物１７８ｍｇ（純度９２％、理論値の４８％）。

【０８８４】

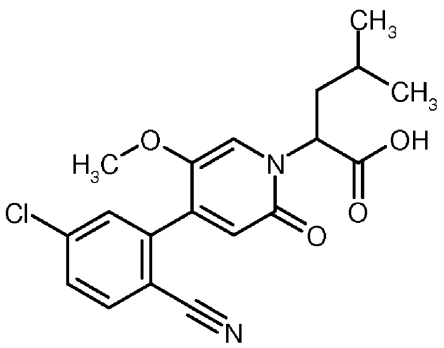
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８８５】

実施例２５．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メチルペンタン酸（ラセミ体）

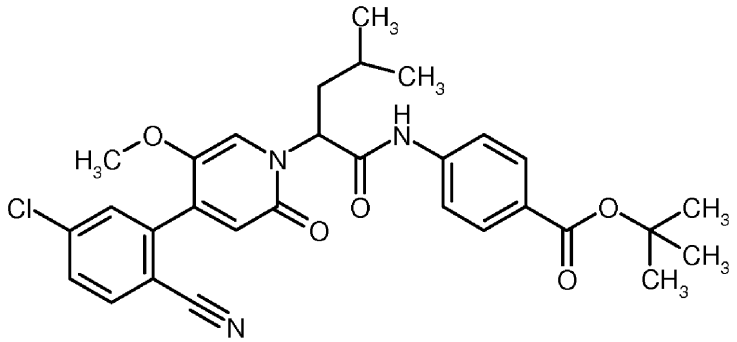
【化２３９】



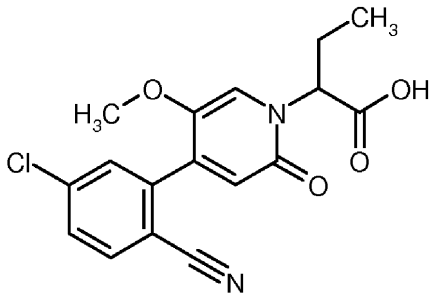
【０８８６】

ｔｅｒｔ－ブチル２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メチルペンタン酸（ラセミ体）１７８ｍｇ（純度９２％、０．３８ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した

。収量：１６５ｍｇ（純度８５％、理論値の９８％）。
【０８８７】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３７５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０８８８】
実施例２５．１Ｃ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メチルペンタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化２４０】



【０８８９】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メチルペンタン酸（ラセミ体）１６６ｍｇ（純度８５％、０．３８ｍｍｏｌ）および１．１当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：１２７ｍｇ（理論値の６０％）。
【０８９０】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５５０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０８９１】
実施例２６．１Ａ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）
【化２４１】



【０８９２】
４－クロロ－２－（５－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル１５９ｍｇ（純度８２％、０．５ｍｍｏｌ）および１．５当量の２－ブロモブタン酸（ラセミ体）を、５０℃で一般法４Ａに従って反応させた。収量：５５ｍｇ（理論値の３２％）。
【０８９３】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３４７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

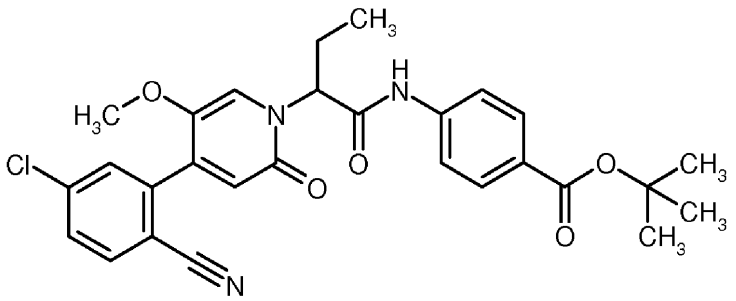
【０８９４】
別途合成：
アルゴン下および室温で、トリフルオロ酢酸７．８ｍＬ（１０１．８ｍｍｏｌ、１０当量）を、２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）４．１ｇ（１０．２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４０ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で１時間撹拌し、追加のトリフルオロ酢酸７．８ｍＬ（１０１．８ｍｍｏｌ、１０当量）を加え、混合物を室温で１時間撹拌し、追加のトリフルオロ酢酸７．８ｍＬ（１０１．８ｍｍｏｌ、１０当量）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。反応が完了したら、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を各場合でジクロロメタンと３回およびトルエンと１回共留去し、真空乾燥した。残留物を酢酸エチル１００ｍＬに取り、かなり希釈した重炭酸ナトリウム水溶液（洗浄水のｐＨがｐＨ３から４を超えてはならない。そうでなければ生成物が水に非常に可溶となる。）で繰り返し洗浄した。次に、有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで磨砕し、濾過し、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで２回洗浄し、真空乾燥した。収量：２．９ｇ（理論値の８３％）。

【０８９５】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３４７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８９６】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．９７（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７７－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．４１（ｓ、１Ｈ）、６．４９（ｓ、１Ｈ）、５．０９（ｄｄ、１Ｈ）、３．６４（ｓ、３Ｈ）、２．２１－２．０９（ｍ、２Ｈ）、０．８４（ｔ、３Ｈ）。

【０８９７】
実施例２６．１Ｂ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化２４２】



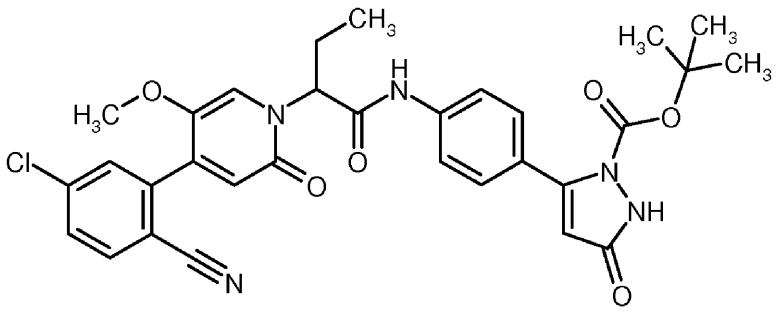
【０８９８】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）５５ｍｇ（０．１６ｍｍｏｌ）および１．１当量の４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルを、一般法５Ａに従って反応させた。収量：６８ｍｇ（理論値の８２％）。

【０８９９】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９００】
実施例２６．２Ａ
５－［４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－

オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）フェニル］－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化２４３】



【０９０１】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）８７ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）および５－（４－アミノフェニル）－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル８４ｍｇ（純度９０％、０．２８ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：１７ｍｇ（純度７０％、理論値の８％）。

【０９０２】

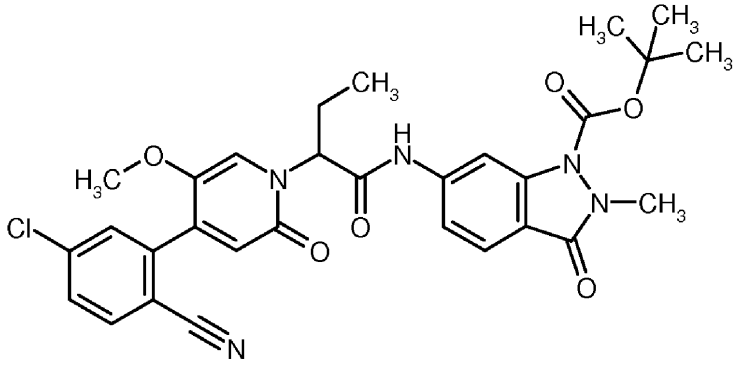
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９０３】

実施例２６．３Ａ

６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化２４４】



【０９０４】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）８７ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）および６－アミノ－２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７４ｍｇ（０．２７ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：１１２ｍｇ（理論値の７７％）。

【０９０５】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５９２（

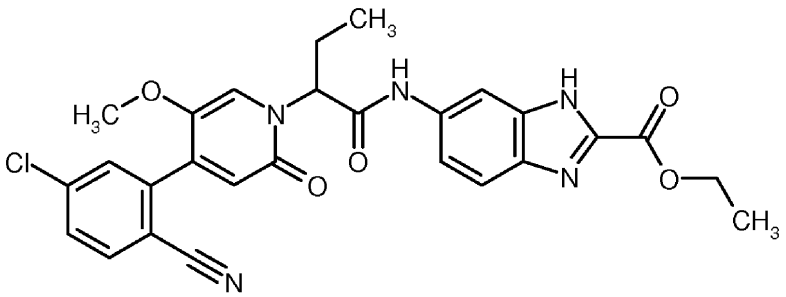
Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９０６】

実施例２６．４Ａ

６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボン酸エチル（ラセミ体）

【化２４５】



【０９０７】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）８７ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）および６－アミノ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボン酸エチル５６ｍｇ（０．２８ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、アセトニトリル／水＋０．１％ギ酸勾配）によって精製した。収量：８６ｍｇ（理論値の６４％）。

【０９０８】

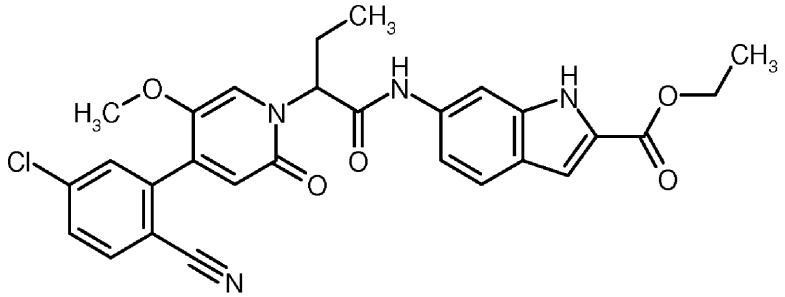
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９０９】

実施例２６．５Ａ

６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸エチル（ラセミ体）

【化２４６】



【０９１０】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）８７ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）および６－アミノ－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸エチル５６ｍｇ（０．２８ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：７５ｍｇ（理論値の５５％）。

【０９１１】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３３（

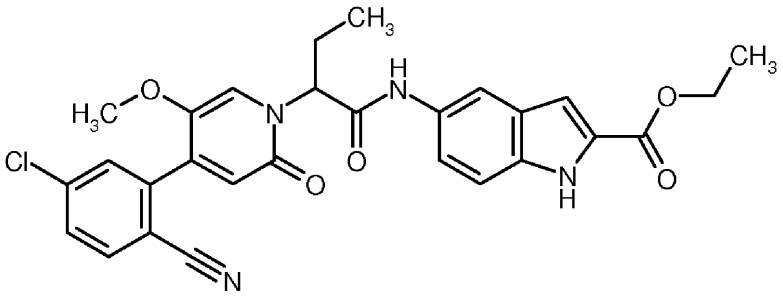
Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９１２】

実施例２６．６Ａ

５－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸エチル（ラセミ体）

【化２４７】



【０９１３】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）８７ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）および５－アミノ－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸エチル５６ｍｇ（０．２８ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：９４ｍｇ（理論値の７０％）。

【０９１４】

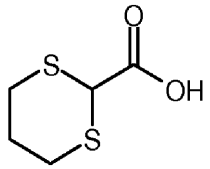
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９１５】

実施例２７．１Ａ

１，３－ジチアン－２－カルボン酸

【化２４８】



【０９１６】

グリオキサル酸・１水和物９．２０ｇ（１００ｍｍｏｌ）、１，３－プロパンジチオール１１．１ｍＬ（１１０ｍｍｏｌ）およびパラ－トルエンスルホン酸１．７２ｇ（１０．０ｍｍｏｌ）を、トルエン２００ｍＬ中で還流下に３時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液１００ｍＬで３回抽出した。合わせた水相をジエチルエーテル２００ｍＬで洗浄し、塩酸水溶液（６Ｎ）で酸性とし、酢酸エチル２００ｍＬで４回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。収量：８．０ｇ（理論値の４７％）。

【０９１７】

ＬＣ／ＭＳ［方法４］：R_t＝０．７８分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝１６３（Ｍ－Ｈ）$^{-}$。

【０９１８】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．０（ｂｒｓ、

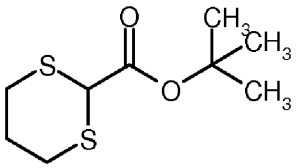
１Ｈ）、４．５９（ｓ、１Ｈ）、３．１７－３．０８（ｍ、２Ｈ）、２．７６－２．６８（ｍ、２Ｈ）、１．９８－１．７９（ｍ、２Ｈ）。

【０９１９】

実施例２７．１Ｂ

１，３－ジチアン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２４９】



【０９２０】

１回に少量ずつ、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート１０．５ｇ（４８．２ｍｍｏｌ）およびジメチルアミノピリジン１．６８ｇ（１３．８ｍｍｏｌ）を、１，３－ジチアン－２－カルボン酸７．５４ｍｍｏｌ（４５．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／ｔｅｒｔ－ブタノール（１：１）（２８ｍＬ）中溶液に加えた。得られた反応混合物を室温で終夜撹拌し、酢酸エチル１５０ｍＬで希釈した。有機相を飽和塩化アンモニウム水溶液１００ｍＬ、水１００ｍＬおよび飽和塩化ナトリウム水溶液１００ｍＬでその順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物を結晶固体として得た。収量：６．７９ｇ（理論値の６６％）。

【０９２１】

ＬＣ／ＭＳ［方法４］：R_t＝２．２８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２２１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９２２】

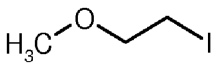
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝４．５０（ｓ、１Ｈ）、３．２０－３．１２（ｍ、２Ｈ）、２．７３－２．６５（ｍ、２Ｈ）、１．９２－１．８０（ｍ、２Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）。

【０９２３】

実施例２７．１Ｃ

１－ヨード－２－メトキシエタン

【化２５０】



【０９２４】

１－ブロモ－２－メトキシエタン１０．４ｇ（７５．０ｍｍｏｌ）およびヨウ化ナトリウム１３．５ｇ（９０．０ｍｍｏｌ）をアセトン７５ｍＬ中にて室温で１４時間撹拌した。溶媒を２５℃および２２０ｍｂａｒで除去し、残留物を酢酸エチル１００ｍＬに取った。有機相を水５０ｍＬで２回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。収量：１２．５ｇ（理論値の９０％）。

【０９２５】

ＧＣ／ＭＳ［方法９］：R_t＝１．５６分；ＭＳ：ｍ／ｚ＝１８６（Ｍ）$^+$。

【０９２６】

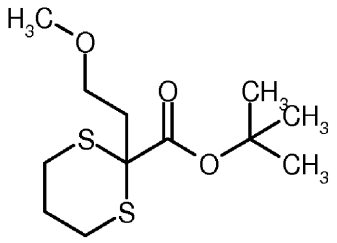
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ［ｐｐｍ］＝３．６６（ｔ、２Ｈ）、３．４１（ｓ、３Ｈ）、３．２６（ｔ、２Ｈ）。

【０９２７】

実施例２７．１Ｄ

２－（２－メトキシエチル）－１，３－ジチアン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２５１】



【０９２８】

１，３－ジチアン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル１０．２ｇ（４６．１ｍｍｏｌ）および１－ヨード－２－メトキシエタン１２．０ｇ（６４．５ｍｍｏｌ）を最初に、ジメチルホルムアミド１２７ｍＬに入れ、混合物を冷却して０℃とし、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド６．２１ｇ（５５．３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を０℃で１時間および室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷および飽和塩化アンモニウム水溶液の１：２混合物１．５リットルに加え、ジエチルエーテル３００ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。収量：１１．１ｇ（理論値の８７％）。

【０９２９】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１７７（Ｍ－ＣＯＯ－ｔｅｒｔ－ブチル）$^+$。

【０９３０】

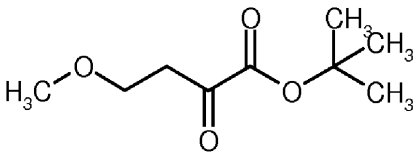
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝３．４６（ｔ、２Ｈ）、３．１９（ｓ、３Ｈ）、３．１３－３．０６（ｍ、２Ｈ）、２．７８－２．７２（ｍ、２Ｈ）、２．１５（ｔ、２Ｈ）、２．０８－１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．７５－１．６４（ｍ、１Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）。

【０９３１】

実施例２７．１Ｅ

４－メトキシ－２－オキソブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２５２】



【０９３２】

２－（２－メトキシエチル）－１，３－ジチアン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル１０．６ｇ（３８．１ｍｍｏｌ）のアセトン（３６５ｍＬ）中溶液および水１８ｍＬを、冷却して－１８℃としたＮ－ブロモコハク酸イミド５４．２ｇ（３０５ｍｍｏｌ）のアセトン（３６５ｍＬ）および水（１８ｍＬ）中溶液に、内部温度が－５℃を超えないように滴下した。添加が終了した後、混合物をさらに１０分間撹拌し、亜硫酸ナトリウム溶液（１Ｎ）６３０ｍＬを用いて反応停止した。ｎ－ヘプタン４２０ｍＬを反応混合物に加え、相分離後、水相を酢酸エチル３１５ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を２５℃および７５ｍｂａｒで除去した。得られた懸濁液をｎ－ヘキサン１００ｍＬとともに撹拌し、沈澱を濾過した。溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を得た。収量：５．２８ｇ（理論値の５９％）。

【０９３３】

ＧＣ／ＭＳ［方法９］：R_t＝３．２０分；ＭＳ：ｍ／ｚ＝１８８（Ｍ）$^+$。

【０９３４】

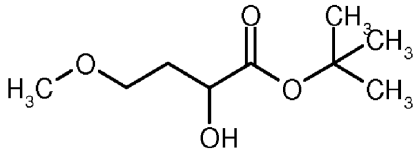
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ［ｐｐｍ］＝３．７０（ｔ、２Ｈ）、３．３４（ｓ、３Ｈ）、３．０４（ｔ、２Ｈ）、１．５５（ｓ、９Ｈ）。

【０９３５】

実施例２７．１Ｆ

２－ヒドロキシ－４－メトキシブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化２５３】



【０９３６】

０℃で、水素化ホウ素ナトリウム１．０５ｇ（２７．６ｍｍｏｌ）を１回に少量ずつ、４－メトキシ－２－オキソブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル５．２０ｇ（２７．６ｍｍｏｌ）のメタノール（６８．５ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物をさらに５分間撹拌し、水５ｍＬを加え、塩酸水溶液（１Ｎ）を用いてｐＨを調節して６とした。メタノールを減圧下に３０℃で除去し、残った水相をジエチルエーテル５０ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した（２５℃、７０ｍｂａｒ）。収量：４．４８ｇ（理論値の７７％）。

【０９３７】

ＧＣ／ＭＳ［方法９］：R_t＝３．０７分；ＭＳ：ｍ／ｚ＝１９０（Ｍ）$^+$。

【０９３８】

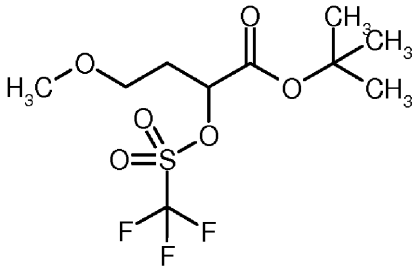
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ［ｐｐｍ］＝４．１９－４．１５（ｍ、１Ｈ）、３．５５（ｔ、２Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．０８（ｄ、１Ｈ）、２．１０－２．０２（ｍ、１Ｈ）、１．９１－１．８３（ｍ、１Ｈ）、１．４９（ｓ、９Ｈ）。

【０９３９】

実施例２７．１Ｇ

４－メトキシ－２－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化２５４】



【０９４０】

ジクロロメタン１５８ｍＬおよびルチジン２．８９ｍＬ（２４．８ｍｍｏｌ）および無水トリフルオロメタンスルホン酸４．２０ｍＬ（２４．８ｍｍｏｌ）中の２－ヒドロキシ－４－メトキシブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）３．１５ｇ（１６．６ｍｍｏｌ）を、一般法８Ａに従って反応させた。収量：４．４４ｇ（理論値の８３％）。

【０９４１】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ［ｐｐｍ］＝５．１８（ｄｄ、１Ｈ）、３．５６－３．４４（ｍ、２Ｈ）、３．３４（ｓ、３Ｈ）、２．３１－２．２３（ｍ、

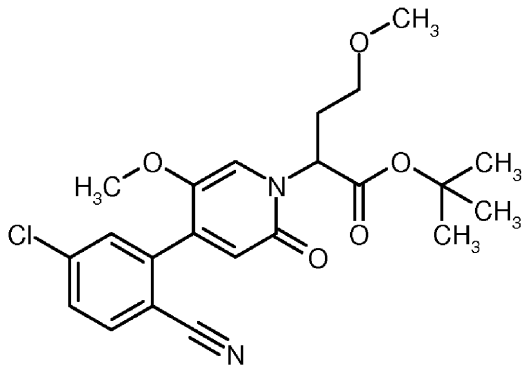
１Ｈ）、２．２１－２．１２（ｍ、１Ｈ）、１．５１（ｓ、９Ｈ）。

【０９４２】

実施例２７．１Ｈ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化２５５】



【０９４３】

１回に少量ずつ、水素化ナトリウム（鉱油中６０％）４０５ｍｇ（１０．１ｍｍｏｌ）を、４－クロロ－２－（５－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル２．４ｇ（９．２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（７０ｍＬ）中懸濁液に加え、混合物を室温でさらに１時間撹拌した。ＴＨＦ２０ｍＬ中溶液としての４－メトキシ－２－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）４．４５ｇ（１３．８ｍｍｏｌ）を、得られた反応溶液に急速に滴下し、添加終了後、混合物を室温でさらに１．５時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液１５０ｍＬおよびメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル１５０ｍＬを加えることで反応を停止した。相を分離し、水相をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル１３０ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇシリカカートリッジ、８５ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製して、標題化合物を得た。収量：１．７３ｇ（理論値の４３％）。

【０９４４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９４５】

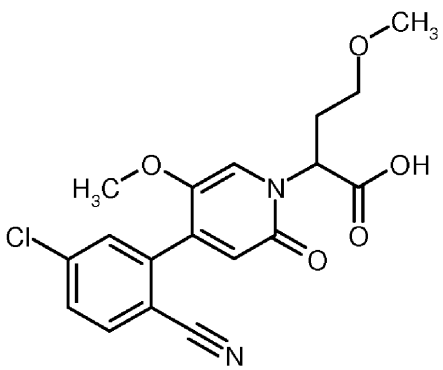
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７４（ｓ、１Ｈ）、７．７３（ｄｄ、１Ｈ）、７．３８（ｓ、１Ｈ）、６．４９（ｓ、１Ｈ）、５．１１（ｔ、１Ｈ）、３．６４（ｓ、３Ｈ）、３．４１－３．３５（ｍ、１Ｈ）、３．２３－３．１３（ｍ、１Ｈ）、３．２０（ｓ、３Ｈ）、２．３６－２．３１（ｍ、２Ｈ）、１．４０（ｓ、９Ｈ）。

【０９４６】

実施例２７．１Ｉ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタン酸（ラセミ体）

【化２５６】



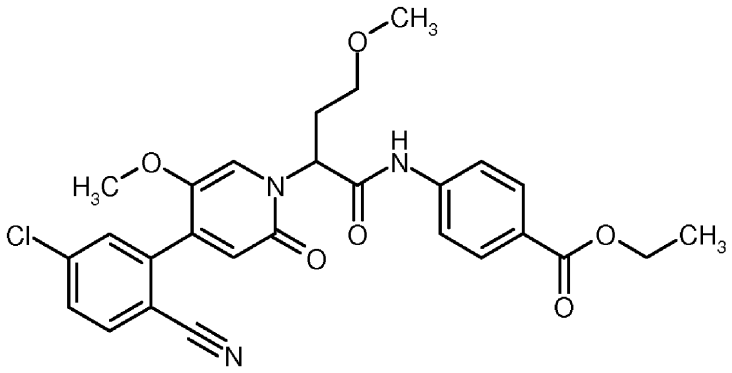
【０９４７】
ジクロロメタン４６ｍＬおよびＴＦＡ　１３．３ｍＬ（１７２ｍｍｏｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタン酸（ラセミ体）１．９９ｇ（４．６０ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って反応させた。収量：１．５８ｇ（理論値の９１％）。

【０９４８】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８２分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝３７４（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【０９４９】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．０（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７５－７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．４２（ｓ、１Ｈ）、６．４８（ｓ、１Ｈ）、５．１３（ｔ、１Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、３．４１－３．３１（ｍ、１Ｈ）、３．１９（ｓ、３Ｈ）、３．１５－３．１０（ｍ、１Ｈ）、２．３８－２．３３（ｍ、２Ｈ）。

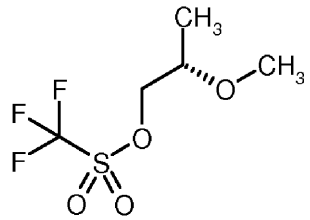
【０９５０】
実施例２７．１Ｊ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体）

【化２５７】

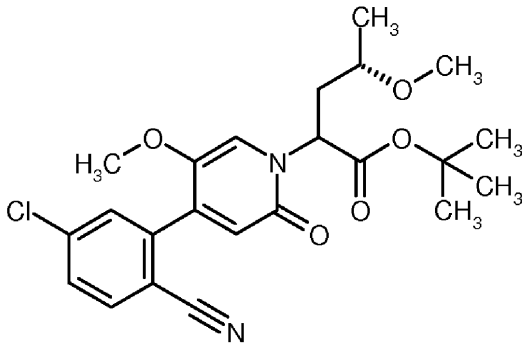


【０９５１】
ジメチルホルムアミド３９ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタン酸（ラセミ体）１．５０ｇ（３．９８ｍｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸エチル６５８ｍｇ（３．９８ｍｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　５６６ｍｇ（３．９８ｍｍｏｌ）およびＤＩＣ　６２０μＬ（３．９８ｍｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。濾過によって標題化合物を得た。収量：１．８７ｇ（理論値の８５％）。

【０９５２】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０９５３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９４（ｄ、２Ｈ）、７．７９（ｄ、２Ｈ）、７．６５（ｓ、１Ｈ）、７．７４（ｄｄ、１Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．７６（ｔ、１Ｈ）、４．２９（ｑ、２Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．４３－３．２５（ｍ、２Ｈ）、３．２１（ｓ、３Ｈ）、２．４５－２．４０（ｍ、２Ｈ）、１．３１（ｔ、３Ｈ）。
【０９５４】
実施例２８．１Ａ
（２Ｓ）－２－メトキシプロピルトリフルオロメタンスルホネート
【化２５８】



【０９５５】
（Ｓ）－（＋）－２－メトキシプロパノール６４５ｍｇ（７．１６ｍｍｏｌ）および無水トリフルオロメタンスルホン酸１．２７ｍＬ（７．５２ｍｍｏｌ、１．０５当量）を、２，６－ジメチルピリジン９１７μＬ（７．８７ｍｍｏｌ、１．１当量）の存在下に一般法８Ａに従って反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階で反応させた。
【０９５６】
実施例２８．１Ｂ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－２，３，５－トリデオキシ－４－Ｏ－メチル－Ｌ－グリセロ－ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）
【化２５９】



【０９５７】
［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル４５０ｍｇ（１．１５ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．２７ｍＬ（１．２７ｍｍｏｌ、１．１当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸（２Ｓ）－２－メトキシプロピル３８４ｍｇ（１．７３ｍｍｏｌ、１．５当量）の存在下に一般法７Ｂに従って反応させた。

収量：３７５ｍｇ（理論値の７３％）。

【０９５８】

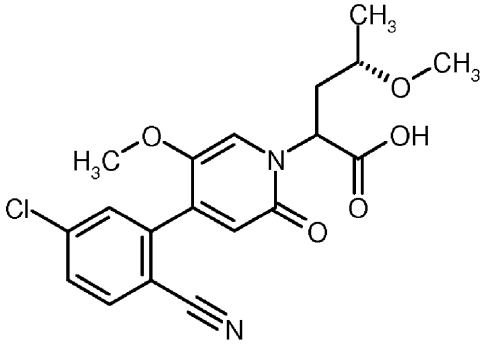
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４４７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９５９】

実施例２８．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－２，３，５－トリデオキシ－４－Ｏ－メチル－Ｌ－グリセロ－ペンタン酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化２６０】



【０９６０】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－２，３，５－トリデオキシ－４－Ｏ－メチル－Ｌ－グリセロ－ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）３７５ｍｇ（０．８４ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：３９１ｍｇ（純度９２％、定量的）。

【０９６１】

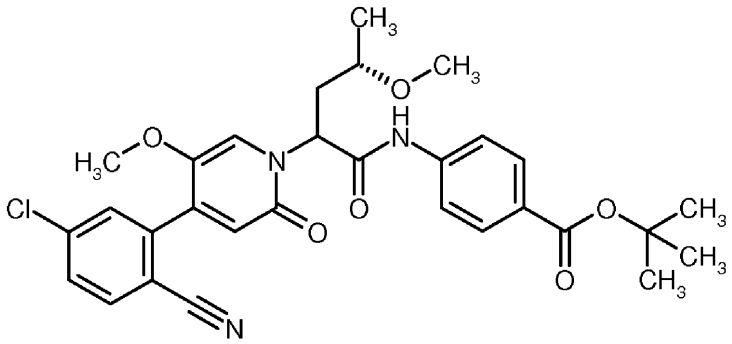
ＬＣ／ＭＳ［方法２］：ジアステレオマー１：R_t＝２．２８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。；ジアステレオマー２：R_t＝２．３６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９６２】

実施例２８．１Ｄ

４－（｛（４Ｓ）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシペンタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化２６１】



【０９６３】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－２，３，５－トリデオキシ－４－Ｏ－メチル－Ｌ－グリセロ－ペンタン酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）３９１ｍｇ

（純度９２％、０．９２ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル１９６ｍｇ（１．０１ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：３８７ｍｇ（理論値の７１％）。

【０９６４】

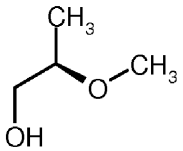
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：ジアステレオマー１：R_t＝１．２３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５６６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。；ジアステレオマー２：R_t＝１．２４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５６６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９６５】

実施例２９．１Ａ

（２Ｒ）－２－メトキシプロパン－１－オール

【化２６２】



【０９６６】

アルゴン下および０℃で、ボラン／硫化ジメチル錯体８５８μＬ（８．３９ｍｍｏｌ、１．８当量）を、（Ｒ）－（＋）－２－メトキシプロピオン酸５００ｍｇ（４．６６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）中溶液に滴下し、反応混合物を室温で終夜撹拌し、水酸化ナトリウム水溶液（２Ｍ）を滴下した。相分離後、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮し（水浴＜２０℃、圧力＞３００ｍｂａｒ）、乾燥させた。収量：４９０ｍｇ（定量的）。

【０９６７】

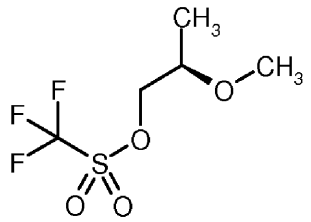
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝４．５５（ｔ、１Ｈ）、３．４０－３．３１（ｍ、１Ｈ）、３．３０－３．２０（ｍ、２Ｈ）、３．２４（ｓ、３Ｈ）、１．０２（ｄ、３Ｈ）。

【０９６８】

実施例２９．１Ｂ

トリフルオロメタンスルホン酸（２Ｒ）－２－メトキシプロピル

【化２６３】



【０９６９】

（２Ｒ）－２－メトキシプロパン－１－オール４９０ｍｇおよび無水トリフルオロメタンスルホン酸１．０１ｍＬ（５．９８ｍｍｏｌ、１．１当量）を、トリエチルアミン８３４μＬ（５．９８ｍｍｏｌ、１．１当量）の存在下に一般法８Ａに従って反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階で反応させた。

【０９７０】

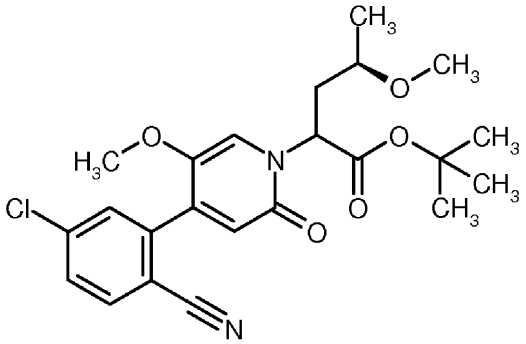
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝４．３９（ｄｄ、１Ｈ）、４．１７（ｄｄ、１Ｈ）、３．６６－３．５８（ｍ、１Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、１．０９（ｄ、３Ｈ）。

【０９７１】

実施例２９．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－２，３，５－トリデオキシ－４－Ｏ－メチル－Ｄ－グリセロ－ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化２６４】



【０９７２】

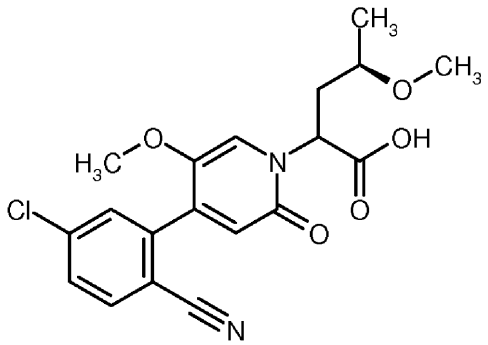
［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル５００ｍｇ（１．２４ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．３６ｍＬ（１．３６ｍｍｏｌ、１．１当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸（２Ｒ）－２－メトキシプロピル８６１ｍｇ（純度８０％、３．１ｍｍｏｌ、２．５当量）の存在下に一般法７Ｂに従って反応させた。収量：９９ｍｇ（理論値の１９％）。

【０９７３】

実施例２９．１Ｄ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－２，３，５－トリデオキシ－４－Ｏ－メチル－Ｄ－グリセロ－ペンタン酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化２６５】



【０９７４】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－２，３，５－トリデオキシ－４－Ｏ－メチル－Ｄ－グリセロ－ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）９９ｍｇ（０．２２ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：８８ｍｇ（純度８８％、理論値の９１％）。

【０９７５】

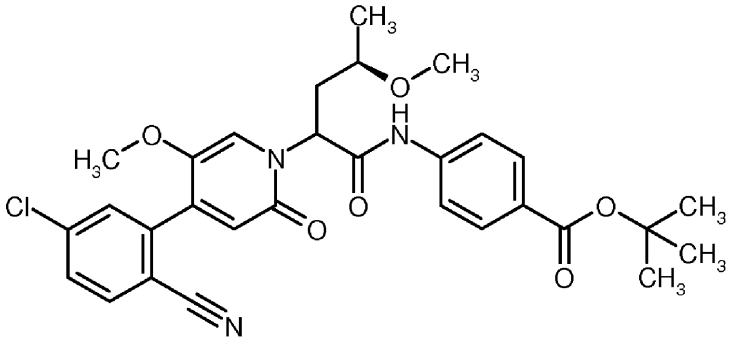
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：ジアステレオマー１：R_t＝１．０５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。；ジアステレオマー２：R_t＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９７６】

実施例２９．１Ｅ

４－（｛（４Ｒ）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシペンタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化２６６】



【０９７７】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－２，３，５－トリデオキシ－４－Ｏ－メチル－Ｄ－グリセロ－ペンタン酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）８８ｍｇ（純度８８％、０．２０ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル４２ｍｇ（０．２２ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物５１ｍｇ（理論値の４６％）およびジアステレオマー１　２６ｍｇ（理論値の２３％）。

【０９７８】

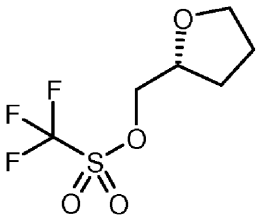
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：ジアステレオマー１：R_t＝１．５１分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５６４（Ｍ－Ｈ）$^-$；ジアステレオマー２：R_t＝１．５２分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５６４（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【０９７９】

実施例３０．１Ａ

トリフルオロメタンスルホン酸（２Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－イルメチル

【化２６７】



【０９８０】

（２Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－イルメタノール３００ｍｇ（２．９ｍｍｏｌ）および無水トリフルオロメタンスルホン酸５１２μＬ（３．０ｍｍｏｌ、１．０５当量）を、２，６－ジメチルピリジン３６９μＬ（３．２ｍｍｏｌ、１．１当量）の存在下に一般法８Ａに従って反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階で反応させた。

【０９８１】

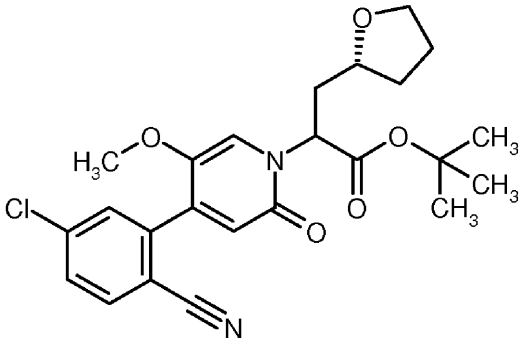
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝４．３５（ｄｄ、１Ｈ）、４．１７（ｄｄ、１Ｈ）、４．０９（ｄｑ、１Ｈ）、３．８６－３．７０（ｍ、２Ｈ）、２．００－１．７９（ｍ、３Ｈ）、１．６１－１．４７（ｍ、１Ｈ）。

【０９８２】

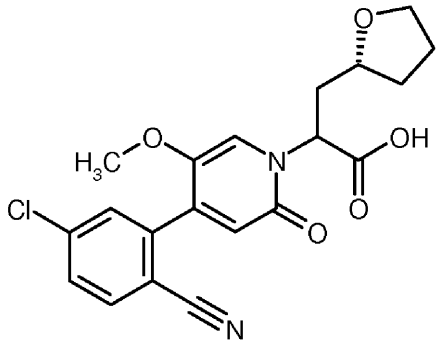
実施例３０．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－イル］プロパン酸ｔ

ｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）
【化２６８】



【０９８３】
［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル４５０ｍｇ（純度９４％、１．１ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．３５ｍＬ（１．３５ｍｍｏｌ、１．２当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸（２Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－イルメチル３９６ｍｇ（１．７ｍｍｏｌ、１．５当量）の存在下に一般法７Ｂに従って反応させた。収量：６２５ｍｇ（純度７６％、理論値の９２％）。
【０９８４】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０９８５】
実施例３０．１Ｃ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－イル］プロパン酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）
【化２６９】



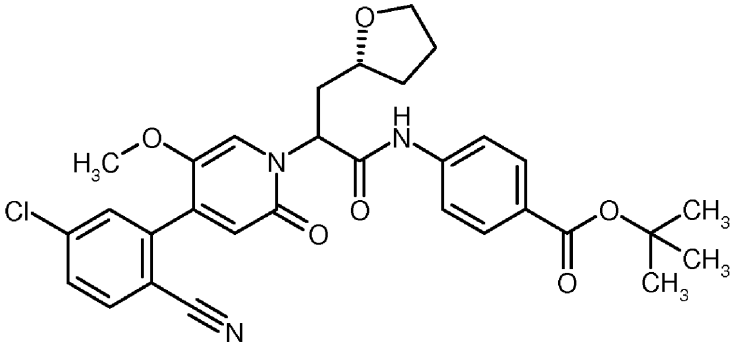
【０９８６】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）６２５ｍｇ（純度７６％、１．０ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：５８５ｍｇ（純度７３％、定量的）。
【０９８７】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：ジアステレオマー１：R_t＝２．３３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４０３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。；ジアステレオマー２：R_t＝２．３８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４０３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９８８】

実施例３０．１Ｄ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化２７０】



【０９８９】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－イル］プロパン酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）５８５ｍｇ（純度７３％、１．１ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル２２５ｍｇ（１．２ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：３２７ｍｇ（理論値の５３％）。

【０９９０】

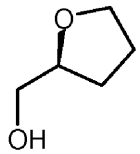
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５７８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９９１】

実施例３１．１Ａ

（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イルメタノール

【化２７１】



【０９９２】

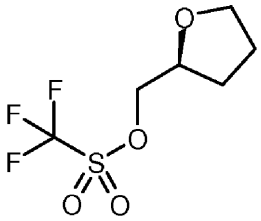
アルゴン下および０℃で、ボラン／硫化ジメチル錯体３．３ｍＬ（３２．４ｍｍｏｌ、１．８当量）を、（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸２．１３ｇ（１８．０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３５ｍＬ）中溶液に滴下し、反応混合物を室温で終夜撹拌し、水酸化ナトリウム水溶液（２Ｍ）を滴下した。相分離後、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮し、乾燥させた。収量：２．１９ｇ（純度８０％と仮定、定量的）。

【０９９３】

実施例３１．１Ｂ

トリフルオロメタンスルホン酸（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イルメチル

【化２７２】



【０９９４】

（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イルメタノール２．１９ｇ（純度８０％と仮定、１７．２ｍｍｏｌ）および無水トリフルオロメタンスルホン酸３．１ｍＬ（１８．０ｍｍｏｌ、１．０５当量）を、２，６－ジメチルピリジン２．２ｍＬ（１８．９ｍｍｏｌ、１．１当量）の存在下に一般法８Ａに従って反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階で反応させた。

【０９９５】

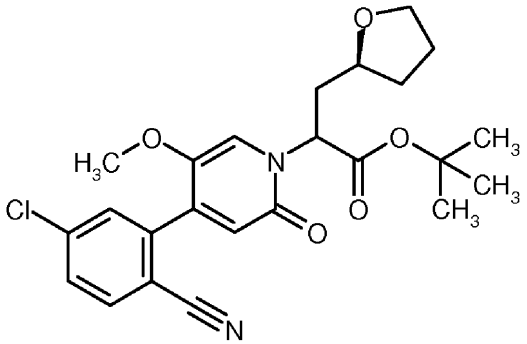
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝４．３５（ｄｄ、１Ｈ）、４．１７（ｄｄ、１Ｈ）、４．０９（ｄｑ、１Ｈ）、３．８６－３．７０（ｍ、２Ｈ）、２．００－１．７９（ｍ、３Ｈ）、１．６０－１．４７（ｍ、１Ｈ）。

【０９９６】

実施例３１．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化２７３】



【０９９７】

［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル３．０ｇ（純度９３％、７．４ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）８．９ｍＬ（８．９ｍｍｏｌ、１．２当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イルメチル３．５ｇ（純度８０％と仮定、１１．９ｍｍｏｌ、１．６当量）の存在下に一般法７Ｂに従って反応させた。収量：１．７ｇ（理論値の４９％）。

【０９９８】

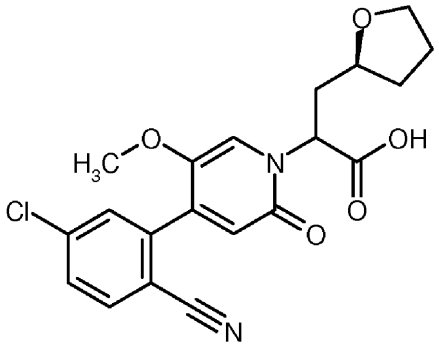
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：Ｒ$_{ｔ}$＝１．０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４０３（Ｍ－ｔｅｒｔ－ブチル＋Ｈ）$^{+}$。

【０９９９】

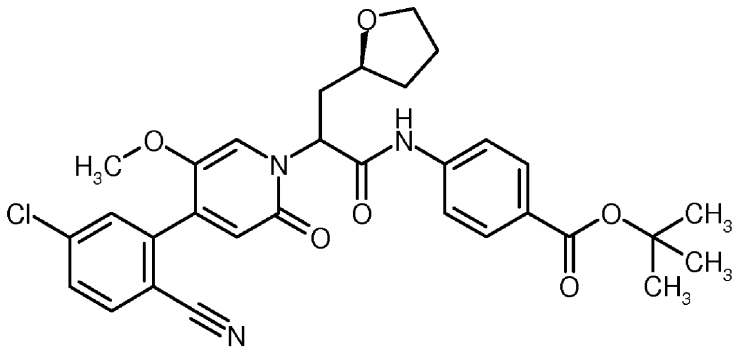
実施例３１．１Ｄ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イル］プロパン酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化２７４】



【１０００】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）１．５７ｇ（３．３６ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：１．４１ｇ（純度９２％、理論値の９６％）。
【１００１】
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：ジアステレオマー１：R_t＝１．０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４０３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。；ジアステレオマー２：R_t＝１．１１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４０３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１００２】
実施例３１．１Ｅ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）
【化２７５】

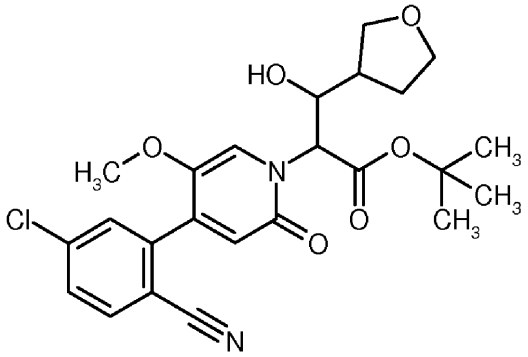


【１００３】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イル］プロパン酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）１．５４ｇ（純度９２％、３．５２ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル７４７ｍｇ（３．８７ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：１．６１ｇ（理論値の７９％）。
【１００４】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５７８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１００５】

実施例３２．１Ａ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－ヒドロキシ－３－（テトラヒドロフラン－３－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ジアステレオマー混合物）

【化２７６】



【１００６】

－７０℃で、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）６．９４ｍＬ（６．９４ｍｍｏｌ、１．３当量）を、［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル２．００ｇ（５．３４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中溶液に滴下し、混合物を－７０℃で１０分間撹拌し、テトラヒドロフラン－３－カルボアルデヒド８０１ｍｇ（８．００ｍｍｏｌ、１．５当量）のテトラヒドロフラン（４ｍＬ）中溶液を加え、混合物を－７０℃で９０分間撹拌した。反応混合物を昇温させて－２０℃とし、半飽和塩化アンモニウム水溶液２５ｍＬを加えた。相分離後、水相をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮し、乾燥させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＫＰ－ＳＩＬ、石油エーテル／酢酸エチル３３％から７５％）によって精製した。収量：１．４９ｇ（理論値の５６％）。

【１００７】

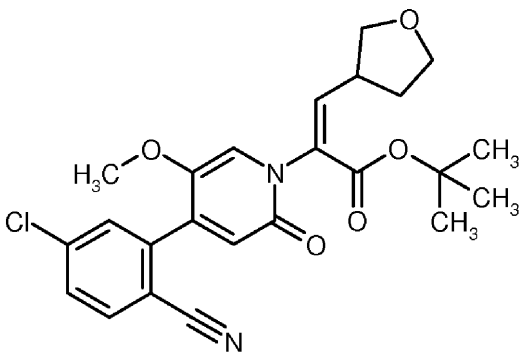
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１００８】

実施例３２．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロフラン－３－イル）アクリル酸ｔｅｒｔ－ブチル（ジアステレオマー混合物）

【化２７７】



【１００９】

室温で、三フッ化ジエチルアミノ硫黄０．５ｍＬ（３．８ｍｍｏｌ、１．２当量）を、２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－

１（２Ｈ）－イル］－３－ヒドロキシ－３－（テトラヒドロフラン－３－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ジアステレオマー混合物）１．５５ｍｇ（３．１３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４８ｍＬ）中溶液に滴下し、混合物を室温で９０分間撹拌し、ジクロロメタン５０ｍＬおよび飽和重炭酸ナトリウム水溶液５０ｍＬを加えた。相分離後、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮し、乾燥させた。収量：１．３８ｇ（理論値の９３％）。

【１０１０】

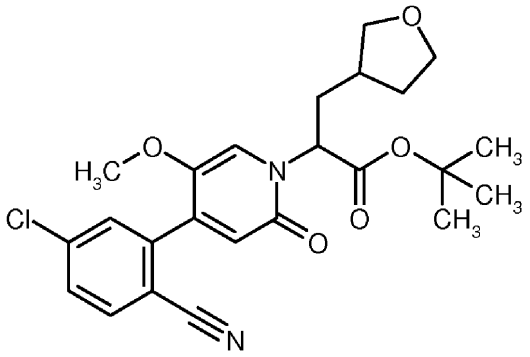
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０３分／１．０５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。／４５７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０１１】

実施例３２．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロフラン－３－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体のジアステレオマーの混合物）

【化２７８】



【１０１２】

室温で、２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロフラン－３－イル）アクリル酸ｔｅｒｔ－ブチル（ジアステレオマー混合物）１．３８ｇ（２．９０ｍｍｏｌ）を、「熱ストライカー」試薬溶液［Ｂ．Ａ．Ｂａｋｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．２００８，１０，２８９－２９２］１００ｍＬと混合した。反応混合物を室温で６時間撹拌し、減圧下に濃縮した。４回、粗生成物を各場合でアセトニトリル５０ｍＬとともに撹拌し、傾斜法で分離した。合わせた有機相を減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＦ－５０ＳＩＨＣ、石油エーテル／酢酸エチル４０％から６６％）によって精製した。収量：９３０ｍｇ（理論値の７０％）。

【１０１３】

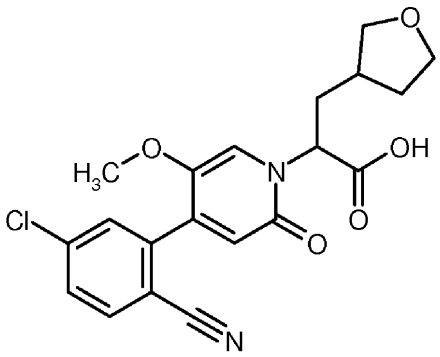
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０１４】

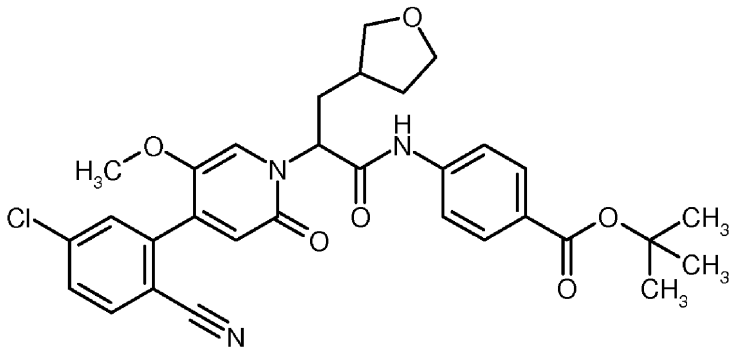
実施例３２．１Ｄ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロフラン－３－イル）プロパン酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化２７９】

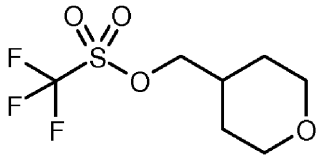


【１０１５】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロフラン－３－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）９３０ｍｇ（２．０ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：９７４ｍｇ（純度９４％、定量的）。
【１０１６】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４０３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１０１７】
実施例３２．１Ｅ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロフラン－３－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）
【化２８０】



【１０１８】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロフラン－３－イル）プロパン酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）９００ｍｇ（純度９４％、２．１ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル４４６ｍｇ（２．３ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：６８２ｍｇ（純度９７％、理論値の５４％）および１１３ｍｇ（純度９２％、理論値の９％）。
【１０１９】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５７８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１０２０】
実施例３３．１Ａ
トリフルオロメタンスルホン酸テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメチル

【化２８１】



【１０２１】

ジクロロメタン７５ｍＬおよびルチジン５．５２ｍＬ（４７．３ｍｍｏｌ）および無水トリフルオロメタンスルホン酸７．６５ｍＬ（４５．２ｍｍｏｌ）中のテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメタノール５．００ｇ（４３．０ｍｍｏｌ）を、一般法８Ａに従って反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。収量：１２．４ｇ（定量的）。

【１０２２】

ＧＣ／ＭＳ［方法９］：R_t＝３．１５分；ＭＳ：ｍ／ｚ＝２４８（Ｍ）$^+$。

【１０２３】

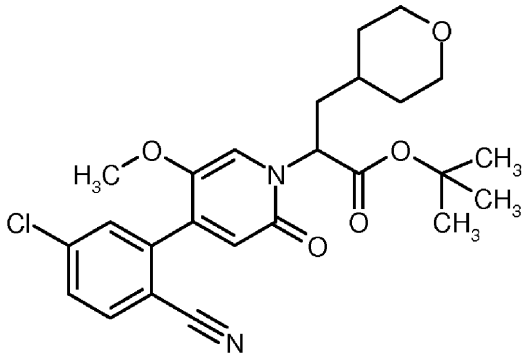
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ［ｐｐｍ］＝４．３７（ｄ、２Ｈ）、４．０３（ｄｄ、２Ｈ）、３．４１（ｄｔ、２Ｈ）、２．１６－２．０２（ｍ、１Ｈ）、１．７２－１．６５（ｍ、２Ｈ）、１．４８－１．３７（ｍ、２Ｈ）。

【１０２４】

実施例３３．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化２８２】



【１０２５】

ＴＨＦ３７ｍＬ中の［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル１．６５ｇ（４．４１ｍｍｏｌ）、トリフルオロメタンスルホン酸テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメチル１．６４ｇ（６．６１ｍｍｏｌ）およびビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）５．７３ｍＬ（５．７３ｍｍｏｌ）を、一般法７Ｂに従って反応させた。カラムクロマトグラフィー（８０ｇシリカカートリッジ、流量：６０ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）による精製によって標題化合物を得た。収量：１．５７ｇ（理論値の７３％）。

【１０２６】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０２７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７７－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．４０（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、

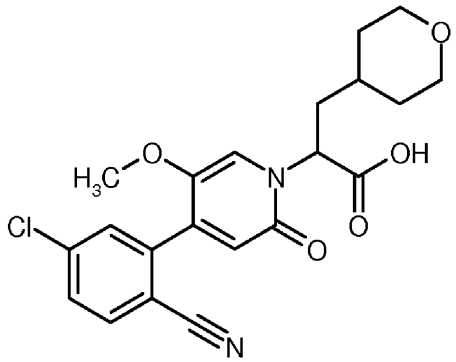
５．３２－５．２６（ｍ、１Ｈ）、３．８５－３．７６（ｍ、２Ｈ）、３．６４（ｓ、３Ｈ）、３．２３－３．１３（ｍ、２Ｈ）、２．２２－２．１２（ｍ、１Ｈ）、２．０２－１．９３（ｍ、１Ｈ）、１．７３－１．６６（ｍ、１Ｈ）、１．５１－１．４５（ｍ、１Ｈ）、１．４０（ｓ、９Ｈ）、１．３６－１．１３（ｍ、３Ｈ）。

【１０２８】

実施例３３．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロパン酸（ラセミ体）

【化２８３】



【１０２９】

ジクロロメタン２５ｍＬおよびＴＦＡ５．１２ｍＬ（６６．４ｍｍｏｌ）中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１．５７ｇ（３．３２ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って反応させた。収量：１．６０ｇ（定量的）。

【１０３０】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０３１】

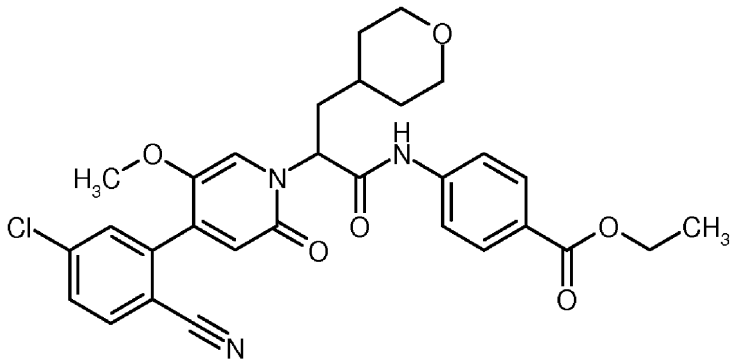
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．１（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７７－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．４５（ｓ、１Ｈ）、６．５０（ｓ、１Ｈ）、５．３８－５．３０（ｍ、１Ｈ）、３．８５－３．７４（ｍ、２Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、３．２２－３．１２（ｍ、２Ｈ）、２．２６－２．１６（ｍ、１Ｈ）、２．０５－１．９６（ｍ、１Ｈ）、１．７３－１．６５（ｍ、１Ｈ）、１．４８－１．４０（ｍ、１Ｈ）、１．３６－１．１１（３Ｈ）。

【１０３２】

実施例３３．１Ｄ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化２８４】



【１０３３】

ジメチルホルムアミド３３ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロパン酸（ラセミ体）１．３８ｇ（３．３１ｍｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸エチル５４７ｍｇ（３．３１ｍｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　４７１ｍｇ（３．３１ｍｍｏｌ）およびＤＩＣ　５１６μＬ（３．３１ｍｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇカートリッジ、８５ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：１．１０ｇ（理論値の５８％）。

【１０３４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５６４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０３５】

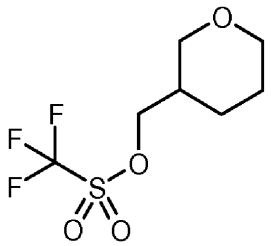
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．９（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９４（ｄ、２Ｈ）、７．８１－７．７２（ｍ、４Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．９２－５．８５（ｍ、１Ｈ）、４．３３－４．２５（ｑ、２Ｈ）、３．８７－３．７７（ｍ、２Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．２５－３．１１（ｍ、２Ｈ）、２．３１－２．２１（ｍ、１Ｈ）、２．０３－１．９４（ｍ、１Ｈ）、１．６５－１．５７（ｍ、２Ｈ）、１．３９－１．１９（ｍ、３Ｈ）、１．３２（ｔ、３Ｈ）。

【１０３６】

実施例３４．１Ａ

トリフルオロメタンスルホン酸テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルメチル（ラセミ体）

【化２８５】



【１０３７】

テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルメタノール２３２ｍｇ（２．００ｍｍｏｌ）および無水トリフルオロメタンスルホン酸３５５μＬ（２．１０ｍｍｏｌ、１．０５当量）を、２，６－ジメチルピリジン２５６μＬ（２．２０ｍｍｏｌ、１．１当量）の存在下に一般法８Ａに従って反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階で反応させた

。

【１０３８】

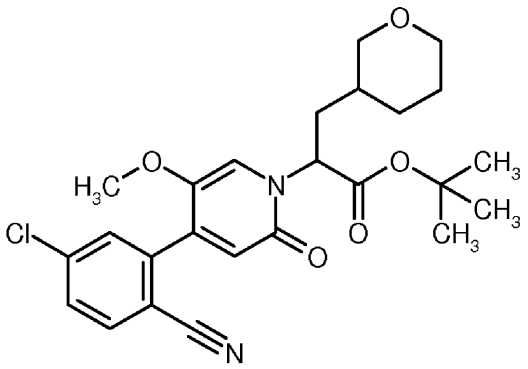
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝４．２１－４．１２（ｍ、２Ｈ）、３．７７（ｄｄ、１Ｈ）、３．７４－３．６６（ｍ、１Ｈ）、３．４０－３．３０（ｍ、１Ｈ）、３．２０（ｄｄ、１Ｈ）、２．００－１．８７（ｍ、１Ｈ）、１．７９－１．６９（ｍ、１Ｈ）、１．６４－１．５３（ｍ、１Ｈ）、１．５３－１．４１（ｍ、１Ｈ）、１．３６－１．２４（ｍ、１Ｈ）。

【１０３９】

実施例３４．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化２８６】



【１０４０】

［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル４５０ｍｇ（純度９４％、１．１３ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．２４ｍＬ（１．２４ｍｍｏｌ、１．１当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルメチル（ラセミ体）４６７ｍｇ（１．６９ｍｍｏｌ、１．５当量）の存在下に一般法７Ｂに従って反応させた。収量：４５１ｍｇ（純度８２％、理論値の６９％）。

【１０４１】

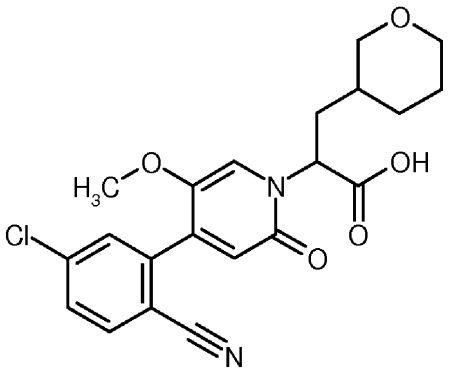
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_{t}$＝１．１３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１０４２】

実施例３４．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）プロパン酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化２８７】



【１０４３】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）４５１ｍｇ（純度８２％、０．７８ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：４４０ｍｇ（純度８２％、定量的）。

【１０４４】

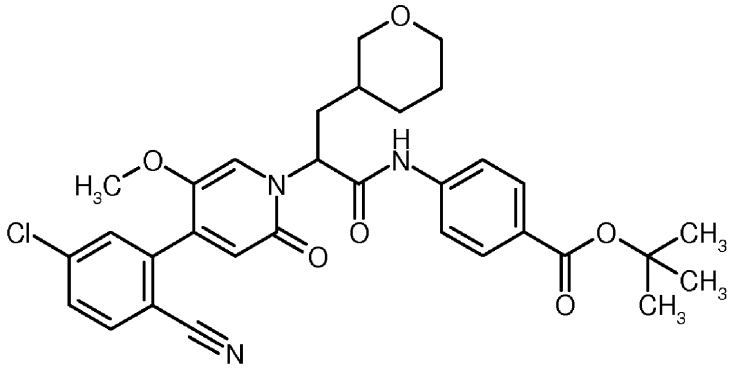
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：ラセミ体ジアステレオマー１：R_t＝０．８４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１７（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ラセミ体ジアステレオマー２：R_t＝０．８６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０４５】

実施例３４．１Ｄ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化２８８】



【１０４６】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）プロパン酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）４４０ｍｇ（純度８２％、０．８７ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル１８４ｍｇ（０．９５ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：７４２ｍｇ（純度８５％、定量的）。

【１０４７】

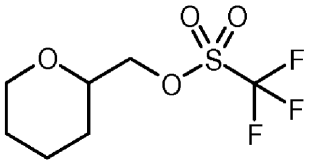
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：ジアステレオマー１：R_t＝１．２８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５９２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。；ジアステレオマー２：R_t＝１．２９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５９２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０４８】

実施例３５．１Ａ

トリフルオロメタンスルホン酸テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルメチル（ラセミ体）

【化２８９】



【１０４９】

ジクロロメタン８８ｍＬおよびルチジン６．４５ｍＬ（５５．４ｍｍｏｌ）および無水トリフルオロメタンスルホン酸８．９５ｍＬ（５２．９ｍｍｏｌ）中のテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルメタノール５．８５ｇ（５０．４ｍｍｏｌ）を、一般法８Ａに従って反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。収量：１４．８ｇ（定量的）。

【１０５０】

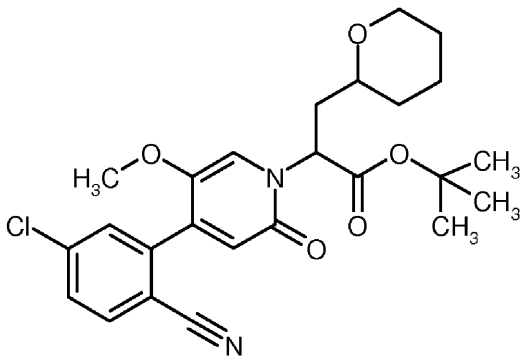
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝４．３２（ｄｄ、１Ｈ）、４．１８（ｄｄ、１Ｈ）、３．９６－３．９３（ｍ、１Ｈ）、３．５９－３．５２（ｍ、１Ｈ）、３．４７－３．４０（ｍ、１Ｈ）、１．８４－１．７４（ｍ、１Ｈ）、１．５５－１．３９（ｍ、４Ｈ）、１．２７－１．１５（ｍ、１Ｈ）。

【１０５１】

実施例３５．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化２９０】



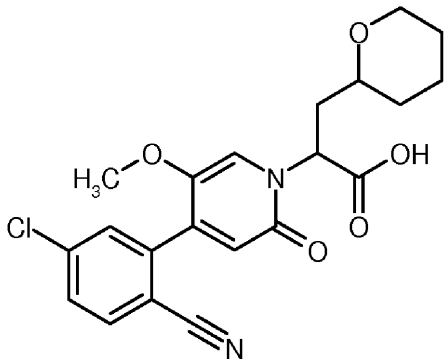
【１０５２】

ＴＨＦ　１２５ｍＬ中の［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル４．２０ｇ（１１．２ｍｍｏｌ）、トリフルオロメタンスルホン酸テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルメチル（ラセミ体）４．１７ｇ（１６．８ｍｍｏｌ）およびビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１１．８ｍＬ（１１．８ｍｍｏｌ）を、一般法７Ｂに従って反応させた。カラムクロマトグラフィー（１００ｇシリカカートリッジ、流量：５０ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）による精製によって、標題化合物を得た。収量：２．６ｇ（理論値の４９％）。

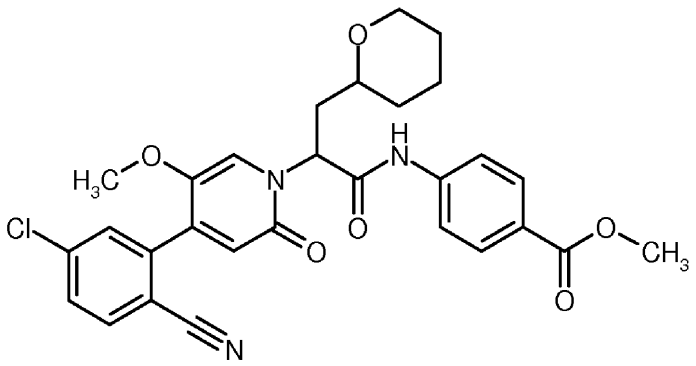
【１０５３】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_{t}$＝１．２１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１０５４】
実施例３５．１Ｃ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパン酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）
【化２９１】



【１０５５】
ジクロロメタン６０ｍＬおよびＴＦＡ１５．３ｍＬ（１９８ｍｍｏｌ）中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）２．５０ｇ（５．２９ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って反応させた。収量：２．２０ｇ（理論値の７１％）。
【１０５６】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９３－０．９４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１０５７】
実施例３５．１Ｄ
（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸メチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）
【化２９２】



【１０５８】
ジメチルホルムアミド１１０ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパン酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）２．２０ｇ（５．２８ｍｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸メチル７９８ｍｇ（５．２８ｍｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　７５０ｍｇ（５．２８ｍｍｏｌ）およびＤＩＣ　８２２μＬ（５．２８ｍｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー（８０

ｇカートリッジ、６０ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：９０５ｍｇ（理論値の３１％）。

【１０５９】

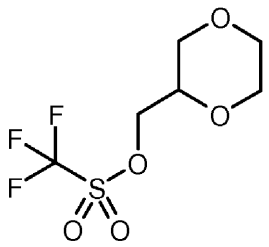
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１４－１．１６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５５０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０６０】

実施例３６．１Ａ

トリフルオロメタンスルホン酸１，４－ジオキサン－２－イルメチル（ラセミ体）

【化２９３】



【１０６１】

１，４－ジオキサン－２－イルメタノール（ラセミ体）２４９ｍｇ（２．００ｍｍｏｌ）および無水トリフルオロメタンスルホン酸３５５μＬ（２．１０ｍｍｏｌ、１．０５当量）を、２，６－ジメチルピリジン２５６μＬ（２．２０ｍｍｏｌ、１．１当量）の存在下に一般法８Ａに従って反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階で反応させた。

【１０６２】

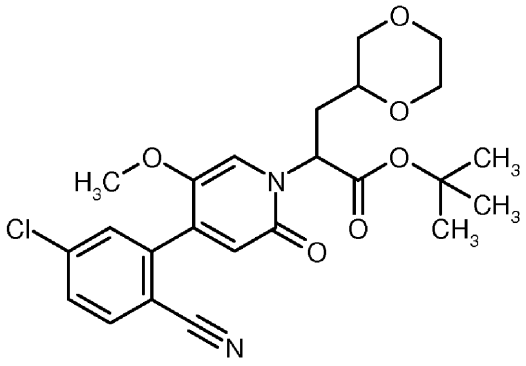
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝４．３５（ｄｄ、１Ｈ）、４．２７（ｄｄ、１Ｈ）、３．８８－３．７６（ｍ、２Ｈ）、３．７５－３．６１（ｍ、３Ｈ）、３．５５－３．４５（ｍ、１Ｈ）、３．３０（ｔ、１Ｈ）。

【１０６３】

実施例３６．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１，４－ジオキサン－２－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化２９４】



【１０６４】

［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル３４６ｍｇ（純度９３％、０．８６ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）０．９５ｍＬ（０．９５ｍｍｏｌ、１．１当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸１，４－ジオキサン－２－イルメチル（ラセミ体）４３０ｍｇ（純度９０％、１．５５ｍｍｏｌ、１．８当量）

の存在下に一般法７Ｂに従って反応させた。収量：１３３ｍｇ（理論値の３３％）。

【１０６５】

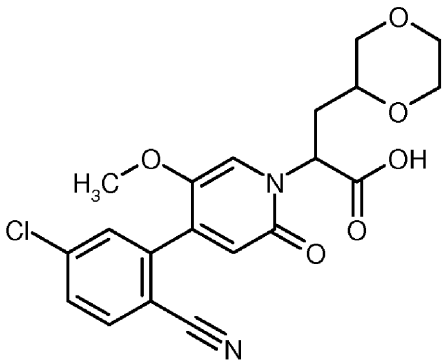
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０６６】

実施例３６．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１，４－ジオキサン－２－イル）プロパン酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化２９５】



【１０６７】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１，４－ジオキサン－２－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）１３３ｍｇ（０．２８ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：１３２ｍｇ（純度６０％、理論値の６８％）。

【１０６８】

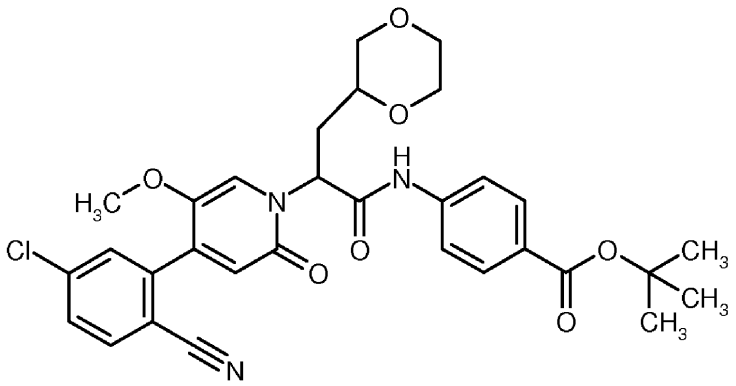
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝０．９９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０６９】

実施例３６．１Ｄ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１，４－ジオキサン－２－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化２９６】



【１０７０】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１，４－ジオキサン－２－イル）プロパン酸（ラセミ体ジ

アステレオマーの混合物）１３２ｍｇ（純度６０％、０．１９ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル４０ｍｇ（０．２１ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：１０６ｍｇ（理論値の９４％）。

【１０７１】

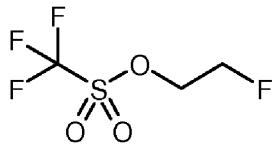
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：ラセミ体ジアステレオマー１：R_t＝１．４４分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５９２（Ｍ－Ｈ）$^-$；ラセミ体ジアステレオマー２：R_t＝１．４６分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５９２（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１０７２】

実施例３７．１Ａ

トリフルオロメタンスルホン酸２－フルオロエチル

【化２９７】



【１０７３】

－７８℃で、２－フルオロエタノール１．００ｇ（１５．６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン２．３９ｍＬ（１７．２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）中溶液を、ジクロロメタン５ｍＬ中の無水トリフルオロメタンスルホン酸２．８９ｍＬ（１７．２ｍｍｏｌ）に、内部温度が－５０℃を超えないように滴下した。混合物を－７８℃でさらに１５分間撹拌し、自然昇温させて室温とした。反応混合物をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル５０ｍＬで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液／１Ｎ塩酸の混合物（３：１）２５ｍＬで３回洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、２５℃および圧力≧１００ｍｂａｒで濃縮した。収量：２．３ｇ（理論値の７５％）。

【１０７４】

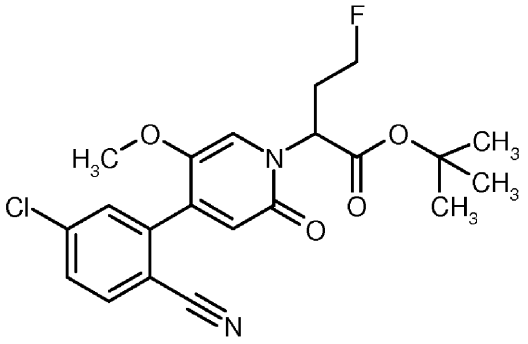
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝４．７８－４．７４（ｍ、１Ｈ）、４．６６－４．６２（ｍ、１Ｈ）、４．６１－４．５８（ｍ、１Ｈ）、４．５４－４．５０（ｍ、１Ｈ）。

【１０７５】

実施例３７．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－フルオロブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化２９８】



【１０７６】

ＴＨＦ　１０ｍＬ中の［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル５００ｍｇ（１．２６ｍｍｏｌ）、トリフルオロメタンスルホン酸２－フルオロエチル４４５ｍｇ（２．２７ｍｍｏｌ）およびビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．３９ｍＬ（１．３９ｍｍｏｌ）を、一般法７Ｂに従って反応させた。カラムクロマトグラフィー

（１２０ｇシリカカートリッジ、流量：８０ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）による精製によって、標題化合物を得た。収量：３６０ｍｇ（理論値の６７％）。

【１０７７】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４２１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０７８】

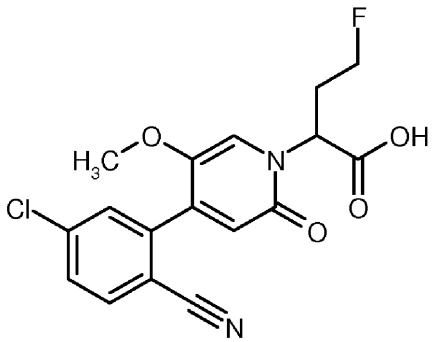
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７５－７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．４４（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、５．１７（ｄｄ、１Ｈ）、４．６６－４．４９（ｍ、１Ｈ）、４．４４－４．２７（ｍ、１Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、２．６２－２．４０（ｍ、２Ｈ）、１．４０（ｓ、９Ｈ）。

【１０７９】

実施例３７．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－フルオロブタン酸（ラセミ体）

【化２９９】



【１０８０】

ジクロロメタン８．５ｍＬおよびＴＦＡ　２．５ｍＬ（３２ｍｍｏｌ）中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－フルオロブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）３５９ｍｇ（８５３μｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って反応させた。収量：３０６ｍｇ（理論値の９６％）。

【１０８１】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８０分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝３６３（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１０８２】

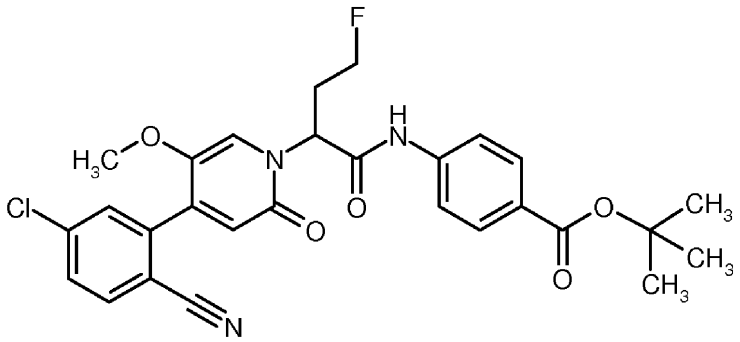
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．１（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７４（ｓ、１Ｈ）、７．７３（ｄｄ、１Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、６．５０（ｓ、１Ｈ）、５．２２（ｄｄ、１Ｈ）、４．６６－４．４８（ｍ、１Ｈ）、４．４２－４．２４（ｍ、１Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、２．６５－２．４２（ｍ、２Ｈ）。

【１０８３】

実施例３７．１Ｄ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－フルオロブタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化３００】



【１０８４】

ジメチルホルムアミド５ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－フルオロブタン酸（ラセミ体）１００ｍｇ（２７４μｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル５３．０ｍｇ（２７４μｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　３９．０ｍｇ（２７４μｍｏｌ）およびＤＩＣ　４３．０μＬ（２７４μｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。濾過によって標題化合物を得た。収量：１１７ｍｇ（理論値の７８％）。

【１０８５】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０８６】

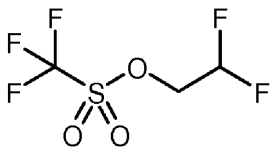
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．８７（ｄ、２Ｈ）、７．７７－７．７３（ｍ、４Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．８５（ｔ、１Ｈ）、４．６７－４．４９（ｍ、１Ｈ）、４．４７－４．２８（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．６９－２．５５（ｍ、２Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）。

【１０８７】

実施例３８．１Ａ

トリフルオロメタンスルホン酸２，２－ジフルオロエチル

【化３０１】



【１０８８】

－７８℃で、２，２－ジフルオロエタノール１．００ｇ（１２．２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン１．８７ｍＬ（１３．４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）中溶液を、ジクロロメタン５ｍＬ中の無水トリフルオロメタンスルホン酸２．２６ｍＬ（１３．４ｍｍｏｌ）に、内部温度が－５０℃を超えないように滴下した。混合物を－７８℃でさらに１５分間撹拌し、自然に昇温させて室温とした。反応混合物をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル５０ｍＬで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液／１Ｎ塩酸の混合物（３：１）２５ｍＬで３回洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、２５℃および圧力≧１００ｍｂａｒで濃縮した。収量：１．４８ｇ（理論値の５１％）。

【１０８９】

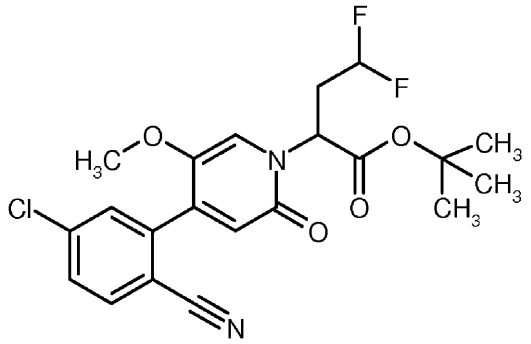
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ［ｐｐｍ］＝６．０５（ｔｔ、１Ｈ）、４．５９（ｄｔ、２Ｈ）。

【１０９０】

実施例３８．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４－ジフルオロブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化３０２】



【１０９１】

ＴＨＦ　３ｍＬ中の［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル１５０ｍｇ（３８８μｍｏｌ）、トリフルオロメタンスルホン酸２，２－ジフルオロエチル１２５ｍｇ（５８２μｍｏｌ）およびビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）４２７μＬ（４２７μｍｏｌ）を、一般法７Ｂに従って反応させた。カラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカカートリッジ、流量：３５ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）による精製によって、標題化合物を得た。収量：１２２ｍｇ（理論値の７１％）。

【１０９２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０９３】

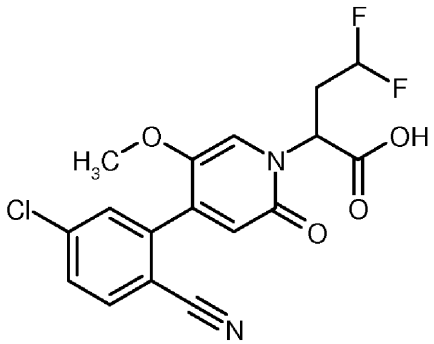
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７４－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、６．１９（ｔｔ、１Ｈ）、５．２９－５．２０（ｍ、１Ｈ）、３．６４（ｓ、３Ｈ）、２．８３－２．６５（ｍ、２Ｈ）、１．３９（ｓ、９Ｈ）。

【１０９４】

実施例３８．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４－ジフルオロブタン酸（ラセミ体）

【化３０３】



【１０９５】

ジクロロメタン８ｍＬおよびＴＦＡ　４００μＬ（５．２０ｍｍｏｌ）中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４－ジフルオロブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１１４ｍｇ（２６０μｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って反応させた。収量：９９ｍｇ（理論値の９１％）。

【１０９６】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８５分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝３８１（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１０９７】

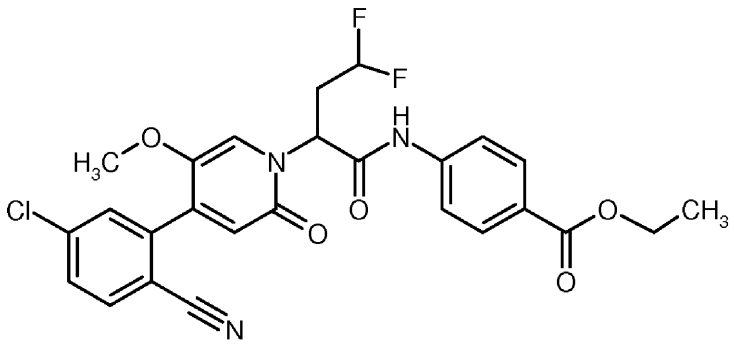
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．４（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７３（ｄｄ、１Ｈ）、７．７２（ｓ、１Ｈ）、７．５５（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、６．１８（ｔｔ、１Ｈ）、５．３１－５．２５（ｍ、１Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、２．８３－２．６５（ｍ、２Ｈ）。

【１０９８】

実施例３８．１Ｄ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４－ジフルオロブタノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体）

【化３０４】



【１０９９】

ジメチルホルムアミド２．５ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４－ジフルオロブタン酸（ラセミ体）９７．０ｍｇ（２５３μｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸エチル４２．０ｍｇ（２５３μｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　３６．０ｍｇ（２５３μｍｏｌ）およびＤＩＣ　３９．０μＬ（２５３μｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８、１０μｍ、１２５×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／０．０５％ギ酸勾配（０から３分１０％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリルおよびさらに３分９０％アセトニトリル）］によって精製した。収量：８１．７ｍｇ（理論値の６０％）。

【１１００】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１０１】

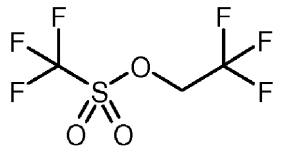
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９４（ｄ、２Ｈ）、７．７６（ｄ、２Ｈ）、７．７５－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５６（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、６．１５（ｔｔ、１Ｈ）、５．９０（ｄｄ、１Ｈ）、４．２９（ｑ、２Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．９７－２．７８（ｍ、２Ｈ）、１．３１（ｔ、３Ｈ）。

【１１０２】

実施例３９．１Ａ

トリフルオロメタンスルホン酸２，２，２－トリフルオロエチル

【化３０５】



【１１０３】

－７８℃で、２，２，２－トリフルオロエタノール１．００ｇ（１０．０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン１．５３ｍＬ（１１．０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）中溶液を、ジクロロメタン５ｍＬ中の無水トリフルオロメタンスルホン酸１．８５ｍＬ（１１．０ｍｍｏｌ）に、内部温度が－５０℃を超えないように滴下した。混合物を－７８℃でさらに１５分間撹拌し、自然に昇温させて室温とした。反応混合物をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル５０ｍＬで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液／１Ｎ塩酸の混合物（３：１）２５ｍＬで３回洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、２５℃および圧力≧１００ｍｂａｒで濃縮した。収量：１．０ｇ（理論値の４３％）。

【１１０４】

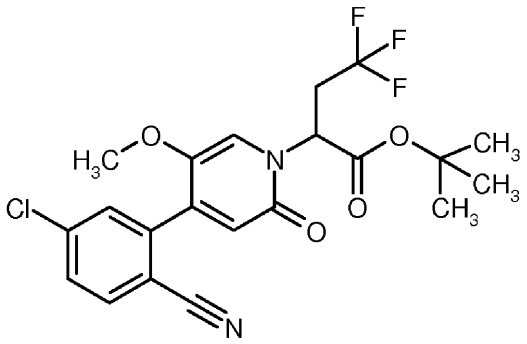
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ［ｐｐｍ］＝４．７１（ｑ、２Ｈ）。

【１１０５】

実施例３９．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４，４－トリフルオロブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化３０６】



【１１０６】

ＴＨＦ　１０ｍＬ中の［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル５００ｍｇ（１．２９ｍｍｏｌ）、トリフルオロメタンスルホン酸２，２，２－トリフルオロメチル３６０ｍｇ（１．５５ｍｍｏｌ）およびビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．４２ｍＬ（１．４２ｍｍｏｌ）を、一般法７Ｂに従って反応させた。カラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカカートリッジ、流量：３５ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）による精製によって、標題化合物を得た。収量：６６ｍｇ（理論値の１１％）。

【１１０７】

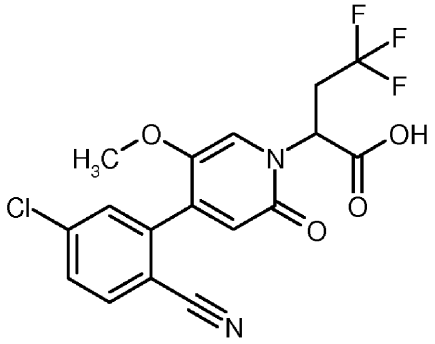
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_{t}$＝１．１２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１１０８】

実施例３９．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４，４－トリフルオロブタン酸（ラセミ体）

【化３０７】



【１１０９】

ジクロロメタン１．６ｍＬおよびＴＦＡ　４１１μＬ（５．３４ｍｍｏｌ）中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４，４－トリフルオロブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）６５．０ｍｇ（１４２μｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って反応させた。収量：５３ｍｇ（理論値の８１％）。

【１１１０】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１１１】

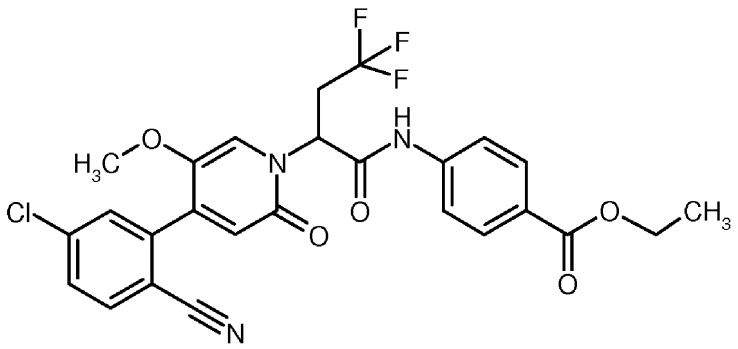
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．５（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７４－７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．５９（ｓ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、５．４３－５．３８（ｍ、１Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、３．３３－３．１４（ｍ、２Ｈ）。

【１１１２】

実施例３９．１Ｄ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４，４－トリフルオロブタノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体）

【化３０８】



【１１１３】

ジメチルホルムアミド１．６ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４，４－トリフルオロブタン酸（ラセミ体）６３．０ｍｇ（１５７μｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸エチル２６．０ｍｇ（１５７μｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　２２．３ｍｇ（１５７μｍｏｌ）およびＤＩＣ　２４．０μＬ（１５７μｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。反応生成物を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８、１０μｍ、１２５×３０ｍｍ

、移動相：アセトニトリル／０．０５％ギ酸勾配（０から３分１０％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］によって精製した。収量：２５．１ｍｇ（理論値の２８％）。

【１１１４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１１５】

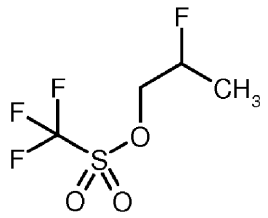
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．９（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９５（ｄ、２Ｈ）、７．７８（ｄ、２Ｈ）、７．７４（ｄｄ、１Ｈ）、７．７２（ｓ、１Ｈ）、７．６２（ｓ、１Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、６．１１－６．０３（ｍ、１Ｈ）、４．２９（ｑ、２Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．５７－３．４４（ｍ、１Ｈ）、３．３８－３．２６（ｍ、１Ｈ）、１．３１（ｔ、３Ｈ）。

【１１１６】

実施例４０．１Ａ

トリフルオロメタンスルホン酸２－フルオロプロピル（ラセミ体）

【化３０９】



【１１１７】

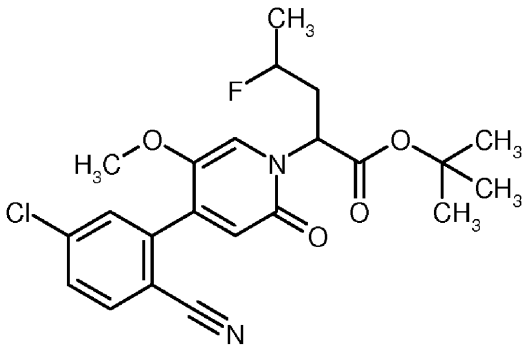
２－フルオロプロパン－１－オール１５６ｍｇ（１．９４ｍｍｏｌ）および無水トリフルオロメタンスルホン酸３６１μＬ（２．１３ｍｍｏｌ、１．１当量）を、トリエチルアミン２９７μＬ（２．１３ｍｍｏｌ、１．１当量）の存在下に一般法８Ａに従って反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階で反応させた。

【１１１８】

実施例４０．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－フルオロペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化３１０】



【１１１９】

［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル４５０ｍｇ（純度９４％、１．１３ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．２４ｍＬ（１．２４ｍｍｏｌ、１．１当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸２－フルオロプロピル

（ラセミ体）３５６ｍｇ（１．６９ｍｍｏｌ、１．５当量）の存在下に一般法７Ｂに従って反応させた。収量：２７０ｍｇ（理論値の５２％）。

【１１２０】

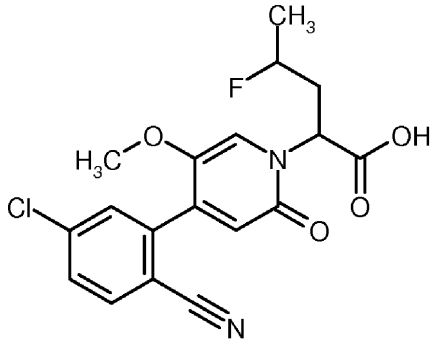
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１２１】

実施例４０．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－フルオロペンタン酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化３１１】



【１１２２】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－フルオロペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）２７０ｍｇ（０．５９ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２２２ｍｇ（純度８５％、理論値の８４％）。

【１１２３】

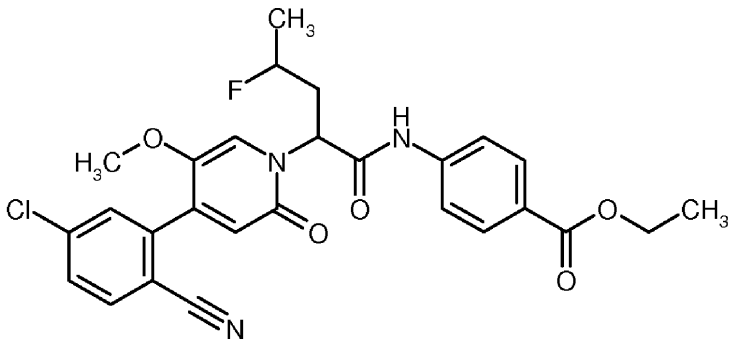
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３７９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１２４】

実施例４０．１Ｄ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－フルオロペンタノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

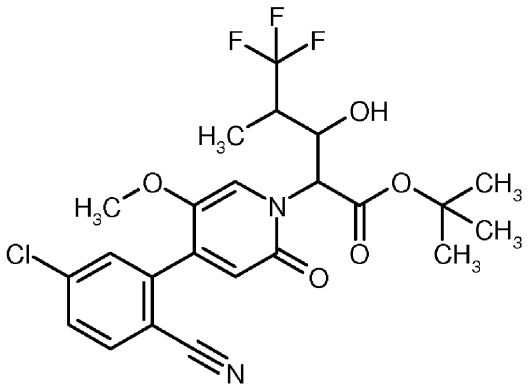
【化３１２】



【１１２５】

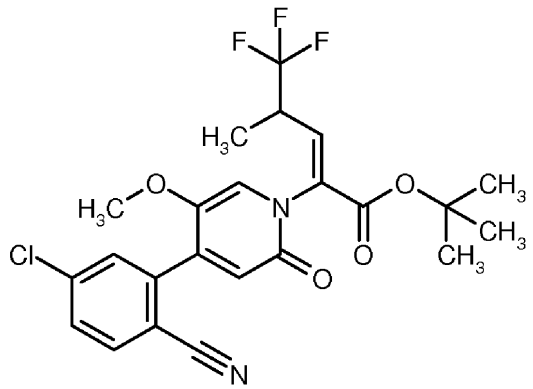
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－フルオロペンタン酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）２２２ｍｇ（純度８５％、０．５０ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸エチル９１ｍｇ（０．５５ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：１８０ｍｇ（純度９１％、理論値の６３％）。

【１１２６】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_t$＝１．１２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１１２７】
実施例４１．１Ａ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－２，４，５－トリデオキシ－５，５，５－トリフルオロ－４－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ジアステレオマー混合物）
【化３１３】



【１１２８】
－７０℃で、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．１７ｍＬ（１．１７ｍｍｏｌ、１．１当量）を、［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル４００ｍｇ（１．０７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０．８ｍＬ）中溶液に滴下し、混合物を－７０℃で１０分間撹拌し、２－（トリフルオロメチル）プロピオンアルデヒド１７５ｍｇ（１．３９ｍｍｏｌ、１．３当量）のテトラヒドロフラン（０．８ｍＬ）中溶液を加え、混合物を－７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を昇温させて室温とし、室温でさらに３０分間撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液５ｍＬを加えた。相分離後、水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮し、乾燥させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＫＰ－ＳＩＬ、酢酸エチル／シクロヘキサン２０％から５０％）によって精製した。収量：２７４ｍｇ（純度７５％、理論値の３８％）。
【１１２９】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_t$＝１．１５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１１３０】
実施例４１．１Ｂ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－５，５，５－トリフルオロ－４－メチルペンタ－２－エン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ジアステレオマー混合物）

【化３１４】



【１１３１】

室温で、三フッ化ジエチルアミノ硫黄６４μＬ（０．４８ｍｍｏｌ、１．２当量）を、２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－２，４，５－トリデオキシ－５，５，５－トリフルオロ－４－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ジアステレオマー混合物）２７０ｍｇ（０．４０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６ｍＬ）中溶液に滴下し、混合物を室温で９０分間撹拌し、ジクロロメタン３ｍＬおよび飽和重炭酸ナトリウム水溶液６ｍＬを加えた。相分離後、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮し、乾燥させた。収量：２２４ｍｇ（純度７２％、理論値の８３％）。

【１１３２】

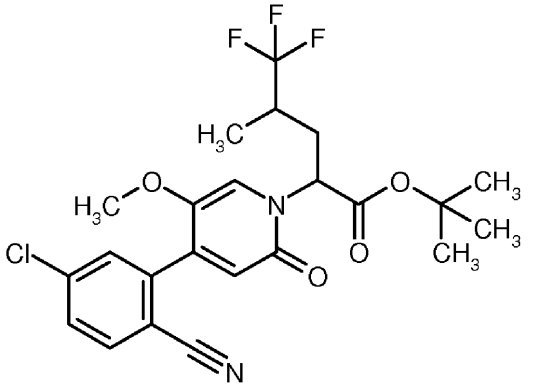
ＬＣ／ＭＳ［方法２］：R_t＝３．７８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１３３】

実施例４１．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－５，５，５－トリフルオロ－４－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化３１５】



【１１３４】

室温で、２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－５，５，５－トリフルオロ－４－メチルペンタ－２－エン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ジアステレオマー混合物）１９３ｍｇ（純度７２％、０．２９ｍｍｏｌ）を「熱ストライカー」試薬溶液［Ｂ．Ａ．Ｂａｋｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．２００８，１０，２８９－２９２］１０ｍＬと混合し、反応混合物を室温で６時間撹拌した。追加の「熱ストライカー」試薬溶液８ｍＬを加えた後、反応混合物を室温で終夜撹拌し、減圧下に濃縮した。３回、粗生成物を各場合でアセトニトリ

ル１５ｍＬとともに撹拌し、傾斜法で分離した。合わせた有機相を減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ＫＰ－ＳＩＬ、酢酸エチル／シクロヘキサン２０％から３３％）によって精製した。収量：１６９ｍｇ（純度９２％、定量的）。

【１１３５】

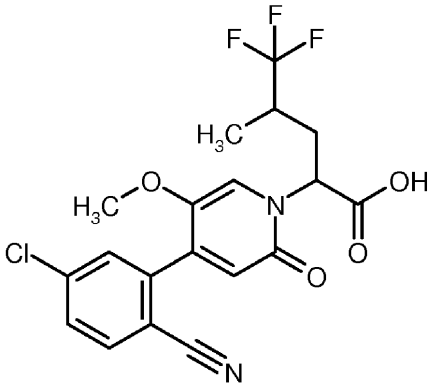
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１３６】

実施例４１．１Ｄ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－５，５，５－トリフルオロ－４－メチルペンタン酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化３１６】



【１１３７】

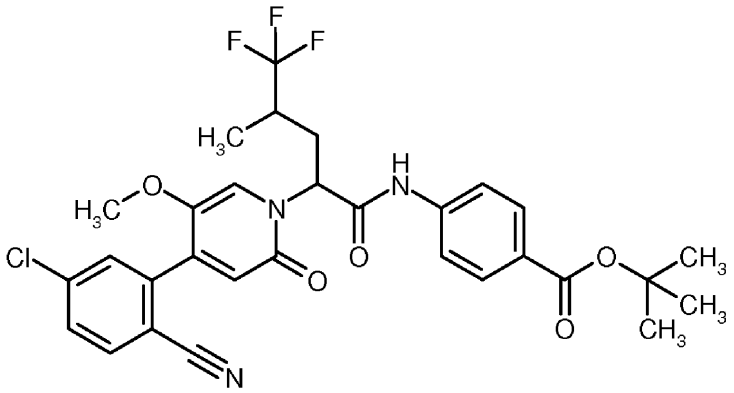
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－５，５，５－トリフルオロ－４－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）１９０ｍｇ（純度９２％、０．３６ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階で反応させた。収量：１２９ｍｇ。

【１１３８】

実施例４１．１Ｅ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－５，５，５－トリフルオロ－４－メチルペンタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化３１７】



【１１３９】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－５，５，５－トリフルオロ－４－メチルペンタン酸（ラセミ体ジ

アステレオマーの混合物）１２９ｍｇおよび４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル５９ｍｇ（０．３１ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：５１ｍｇ（理論値の３０％）。

【１１４０】

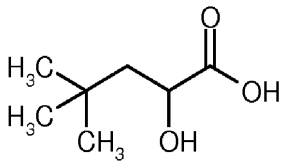
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１４１】

実施例４２．１Ａ

２－ヒドロキシ－４，４－ジメチルペンタン酸（ラセミ体）

【化３１８】



【１１４２】

最初に、４－メチルロイシン（ラセミ体）８０５ｍｇ（５．５４ｍｍｏｌ）を硫酸（１Ｍ）１１ｍＬに入れ、冷却して０℃とした。水６．５ｍＬ中溶液としての亜硝酸ナトリウム２．３０ｇ（３３．３ｍｍｏｌ）を、９０分間の期間をかけてゆっくり滴下した。溶液を室温でさらに２４時間撹拌した。混合物を注意深く水１０ｍＬで希釈し、水相をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル１０ｍＬで５回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液２５ｍＬで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。収量：６６７ｍｇ（理論値の８２％）。

【１１４３】

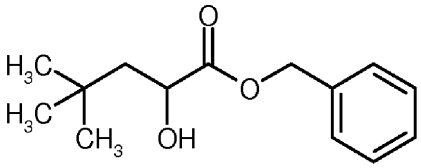
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝３．９９（ｄｄ、１Ｈ）、１．５６（ｄｄ、１Ｈ）、１．４０（ｄｄ、１Ｈ）、０．９３（ｓ、９Ｈ）。

【１１４４】

実施例４２．１Ｂ

２－ヒドロキシ－４，４－ジメチルペンタン酸ベンジル（ラセミ体）

【化３１９】



【１１４５】

炭酸セシウム７４３ｍｇ（２．２８ｍｍｏｌ）を、２－ヒドロキシ－４，４－ジメチルペンタン酸（ラセミ体）６６７ｍｇ（４．５６ｍｍｏｌ）のメタノール（８．７ｍＬ）および水（１．７ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を室温で６０分間撹拌し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を真空乾燥し（４時間）、ジメチルホルムアミド１０ｍＬに取った。０℃で、ベンジルブロマイド５１６μＬ（４．３３ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下した。反応混合物を室温で１２時間撹拌し、水２５ｍＬを加えることで反応停止し、反応混合物を酢酸エチル２０ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（４０ｇシリカカートリッジ、３５ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：５８４ｍｇ（理論値の５４％）。

【１１４６】

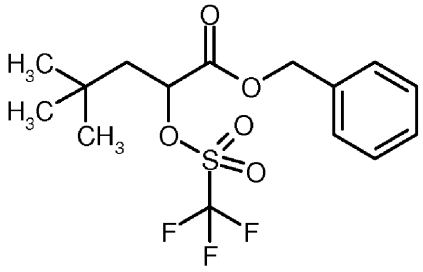
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ［ｐｐｍ］＝７．３９－７．３３（ｍ、５Ｈ）、５．２３（ｄ、１Ｈ）、５．１８（ｄ、１Ｈ）、４．２９（ｄｄｄ、１Ｈ）、２．６２（ｄ、１Ｈ）、１．７３（ｄｄ、１Ｈ）、１．４９（ｄｄ、１Ｈ）、０．９９（ｓ、９Ｈ）。

【１１４７】

実施例４２．１Ｃ

４，４－ジメチル－２－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝ペンタン酸ベンジル（ラセミ体）

【化３２０】



【１１４８】

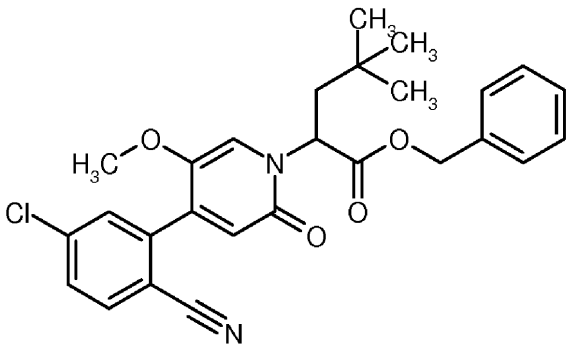
ジクロロメタン１０ｍＬおよびルチジン１７５μＬ（１．５０ｍｍｏｌ）および無水トリフルオロメタンスルホン酸２５４μＬ（１．５０ｍｍｏｌ）中の２－ヒドロキシ－４，４－ジメチルペンタン酸ベンジル（ラセミ体）２３６ｍｇ（１．００ｍｍｏｌ）を、一般法８Ａに従って反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。収量：３６５ｍｇ（理論値の９９％）。

【１１４９】

実施例４２．１Ｄ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４－ジメチルペンタン酸ベンジル（ラセミ体）

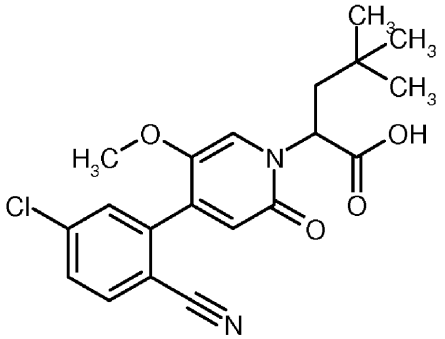
【化３２１】



【１１５０】

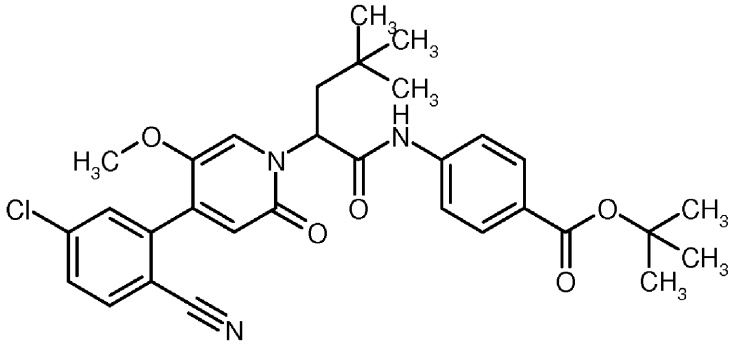
１回に少量ずつ、水素化ナトリウム（鉱油中６０％）４１．８ｍｇ（１．０４ｍｍｏｌ）を、４－クロロ－２－（５－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル２６１ｍｇ（純度８７％、８７０μｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中懸濁液に加え、混合物を室温でさらに１時間撹拌した。得られた反応溶液に、ＴＨＦ３ｍＬ中溶液としての４，４－ジメチル－２－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝ペンタン酸ベンジル（ラセミ体４８１ｍｇ（１．３１ｍｍｏｌ）を迅速に滴下し、添加終了後、混合物を室温でさらに１．５時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液１０ｍＬおよびメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル１５ｍＬを加えることで反応停止した。相を分離し、水相をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル１０ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（８０ｇシリカカートリッジ、６０ｍＬ／分、シクロヘキサン

／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：２９４ｍｇ（理論値の７１％）。
【１１５１】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１１５２】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７４－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．５５（ｓ、１Ｈ）、７．３９－７．３０（ｍ、５Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．５６－５．５０（ｍ、１Ｈ）、５．１８（ｓ、２Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、２．１９－２．１０（ｍ、２Ｈ）、０．８７（ｓ、９Ｈ）。
【１１５３】
実施例４２．１Ｅ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４－ジメチルペンタン酸（ラセミ体）
【化３２２】



【１１５４】
水素化ナトリウム１７．５ｍｇ（４３８μｍｏｌ、鉱油中６０％）を、２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４－ジメチルペンタン酸ベンジル（ラセミ体）１４０ｍｇ（２９２μｍｏｌ）のＴＨＦ（脱水品ではない）（５ｍＬ）中溶液に加え、混合物をさらに１５分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液５ｍＬ、ジクロロメタン１０ｍＬおよび塩酸（１Ｎ）０．５ｍＬを加えることで反応停止した。相を分離し、水相をジクロロメタン５ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物標題化合物に相当するものであり、それ以上精製せずに次の段階に用いた。収量：１１０ｍｇ（８３％理論値の、純度８６％）。
【１１５５】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９９分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝３８７（Ｍ－Ｈ）$^-$。
【１１５６】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．１（ｓ、１Ｈ）、７．９７（ｄ、１Ｈ）、７．７３（ｓ、１Ｈ）、７．７２（ｄｄ、１Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、６．４８（ｓ、１Ｈ）、５．５０－５．３８（ｂｒｓ、１Ｈ）、３．６５（ｓ、３Ｈ）、２．１６－２．１０（ｍ、２Ｈ）、０．８６（ｓ、９Ｈ）。
【１１５７】
実施例４２．１Ｆ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４－ジメチルペンタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化３２３】



【１１５８】

ジメチルホルムアミド９ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４－ジメチルペンタン酸（ラセミ体）１１０ｍｇ（２８３μｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル６５．６ｍｇ（３３９μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ　１２９ｍｇ（３３９μｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン１４８μＬ（８４９μｍｏｌ）を、一般法５Ａに従って反応させた。溶媒を除去し、残留物を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８、１０μｍ、１２５×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／０．０５％ギ酸勾配（０から３分１０％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］によって精製した。収量：１００ｍｇ（理論値の６２％）。

【１１５９】

ＬＣ／ＭＳ［方法４］：R_t＝２．９０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５６４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１６０】

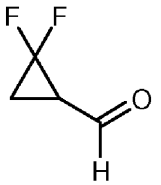
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．９（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、２Ｈ）、７．７７（ｄ、２Ｈ）、７．７４－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．６０（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．９８（ｄｄ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、２．１４（ｄｄ、１Ｈ）、２．０２（ｄｄ、１Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）、０．９２（ｓ、９Ｈ）。

【１１６１】

実施例４３．１Ａ

２，２－ジフルオロシクロプロパンカルボアルデヒド

【化３２４】



【１１６２】

最初に、４Åモレキュラーシーブスを入れたオキサリルクロライド４８４μＬ（５．５５ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン５ｍＬに入れ、混合物を冷却して－７８℃とした。－７８℃で、ＤＭＳＯ　４１０μＬ（５．７８ｍｍｏｌ）を滴下し、混合物をさらに５分間撹拌した。２，２－ジフルオロシクロプロパンメタノール５００ｍｇ（４．６３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）中溶液を加え、混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。トリエチルアミン１．９３ｍＬ（１３．９ｍＬ）を加えた後、反応溶液を室温でさらに１０分間撹拌し、水３０ｍＬおよびジクロロメタン３０ｍＬで希釈した。相を分離し、水相をジクロロメタン５０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗

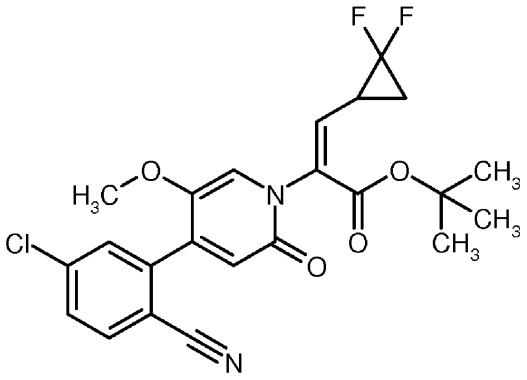
浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。

【１１６３】

実施例４３．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）プロパ－２－エン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ジアステレオマー混合物）

【化３２５】



【１１６４】

－７８℃で、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．８７ｍＬ（１．８７ｍｍｏｌ）を、［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル５００ｍｇ（１．３３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に滴下し、混合物をさらに１０分間撹拌した。２，２－ジフルオロシクロプロパンカルボアルデヒド４８８ｍｇ（４．６０ｍｍｏｌ）を加え、さらに１０分後、混合物を昇温させて－２０℃とした。－２０℃で３時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液３０ｍＬを加えることで反応停止し、反応混合物を酢酸エチル２０ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を少量のジクロロメタンに取り、フラッシュクロマトグラフィー（２４ｇシリカカートリッジ、３５ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：２４０ｍｇ（純度７８％、理論値の３０％）。

【１１６５】

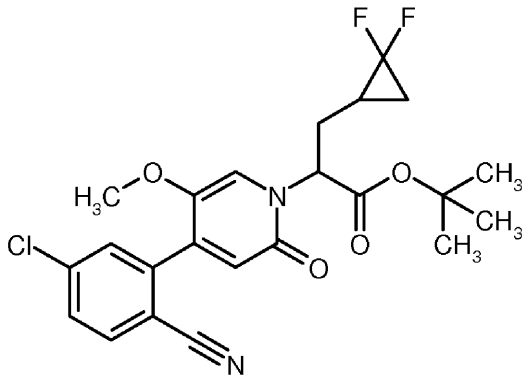
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１６６】

実施例４３．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［２，２－ジフルオロシクロプロピル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２種類のラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化３２６】



【１１６７】

室温で、２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）プロパ－２－エン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ジアステレオマー混合物）２４０ｍｇ（純度７８％、４０４μｍｏｌ）を、「熱ストライカー」試薬溶液［Ｂ．　Ａ．　Ｂａｋｅｒ　ｅｔ　ａｌ．　Ｏｒｇ．　Ｌｅｔｔ．　２００８，　１０，　２８９－２９２］３０ｍＬと混合した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液２０ｍＬを加えた。相を分離し、水相を酢酸エチル２５ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（４０ｇシリカカートリッジ、４０ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：２１６ｍｇ（定量的）。

【１１６８】

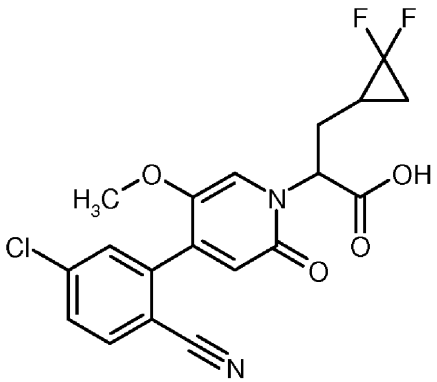
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１６９】

実施例４３．１Ｄ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［２，２－ジフルオロシクロプロピル］プロパン酸（２種類のラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化３２７】



【１１７０】

ジクロロメタン１ｍＬおよびＴＦＡ　５３７μＬ（６．９７ｍｍｏｌ）中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［２，２－ジフルオロシクロプロピル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２種類のラセミ体ジアステレオマーの混合物）２１６ｍｇ（４６５μｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８、１０μｍ、１２５×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／０．１％ギ酸勾配（０か

ら３分１０％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］によって精製した。収量：８８ｍｇ（理論値の４４％）。

【１１７１】

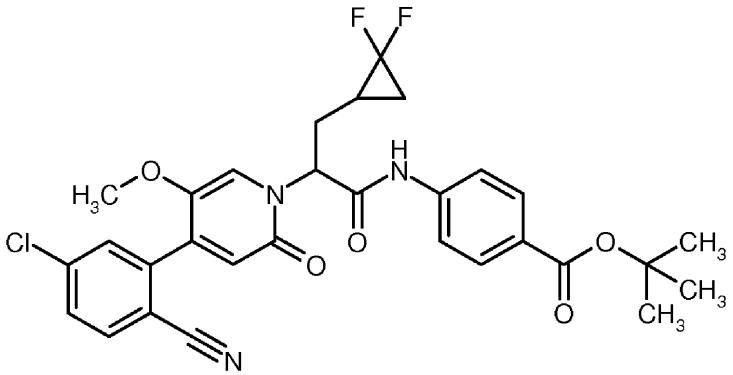
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８６／０．８８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４０９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１７２】

実施例４３．１Ｅ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［２，２－ジフルオロシクロプロピル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（２種類のラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化３２８】



【１１７３】

ジメチルホルムアミド２．１ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［２，２－ジフルオロシクロプロピル］プロパン酸（２種類のラセミ体ジアステレオマーの混合物）８８．０ｍｇ（２１５μｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル４１．６ｍｇ（２１５μｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　３０．６ｍｇ（２１５μｍｏｌ）およびＤＩＣ　３４．０μＬ（２１５μｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。収量：１０１ｍｇ（理論値の６６％）。

【１１７４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５８４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１７５】

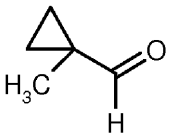
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８／１０．７（２×ｓ１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９０－７．８５（ｍ、２Ｈ）、７．７７－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．８０－５．６９（ｍ、１Ｈ）、３．７０／３．６９（２×ｓ３Ｈ）、２．６３－２．３８（ｍ、１Ｈ）、２．３４－２．０７（２×ｍ、１Ｈ）、１．７１－１．４６（ｍ、２Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）、１．３５－１．０４（２×ｍ、１Ｈ）。

【１１７６】

実施例４４．１Ａ

１－メチルシクロプロパンカルボアルデヒド

【化３２９】



【１１７７】

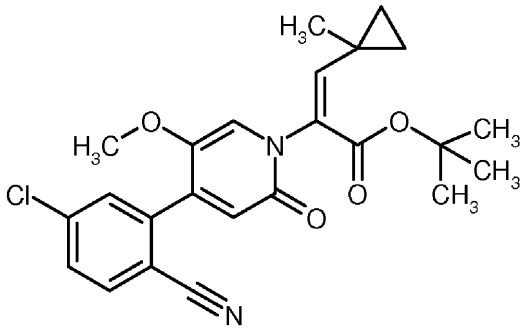
最初に、４Åモレキュラーシーブスを入れたオキサリルクロライド６０８μＬ（６．９７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン５ｍＬに入れ、混合物を冷却して－７８℃とした。－７８℃で、ＤＭＳＯ５１５μＬ（７．２６ｍｍｏｌ）を滴下し、混合物をさらに５分間撹拌した。（１－メチルシクロプロピル）メタノール５００ｍｇ（５．８１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）中溶液を加え、混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。トリエチルアミン２．４３ｍＬ（１７．４ｍＬ）を加えた後、反応溶液を室温でさらに１０分間撹拌し、水３０ｍＬおよびジクロロメタン３０ｍＬで希釈した。相を分離し、水相をジクロロメタン５０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。

【１１７８】

実施例４４．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパ－２－エン酸ｔｅｒｔ－ブチル（異性体混合物）

【化３３０】



【１１７９】

－７８℃で、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．８７ｍＬ（１．８７ｍｍｏｌ）を、［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル５００ｍｇ（１．３３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に滴下し、混合物をさらに１０分間撹拌した。１－メチルシクロプロパンカルボアルデヒド４８８ｍｇ（５．８０ｍｍｏｌ）を加え、さらに１０分後、混合物を昇温させて－２０℃とした。－２０℃で３時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液３０ｍＬを加えることで反応停止し、反応混合物を酢酸エチル２０ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を少量のジクロロメタンに取り、フラッシュクロマトグラフィー（２４ｇシリカカートリッジ、３５ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：２５７ｍｇ（理論値の４４％）。

【１１８０】

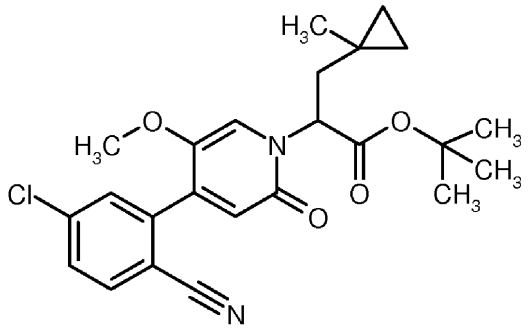
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４４１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１８１】

実施例４４．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化３３１】



【１１８２】

室温で、２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパ－２－エン酸ｔｅｒｔ－ブチル（異性体混合物）２５７ｍｇ（５８３μｍｏｌ）を、「熱ストライカー」試薬溶液［Ｂ．Ａ．Ｂａｋｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．２００８，１０，２８９－２９２］３０ｍＬと混合した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液２０ｍＬを加えた。相を分離し、水相を酢酸エチル２５ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（４０ｇシリカカートリッジ、３５ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：２４７ｍｇ（理論値の９６％）。

【１１８３】

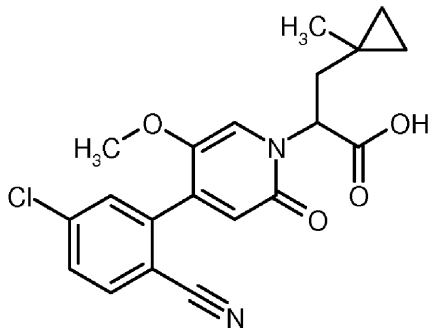
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４４３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１８４】

実施例４４．１Ｄ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパン酸（ラセミ体）

【化３３２】



【１１８５】

ジクロロメタン１ｍＬおよびＴＦＡ ８５９μＬ（１１．２ｍｍｏｌ）中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２４７ｍｇ（５５８μｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ Ｃ１８、１０μｍ、１２５×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／０．１％ギ酸勾配（０から３分１０％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］によって精製した。収量：９５ｍｇ（理論値の４３％）。

【１１８６】

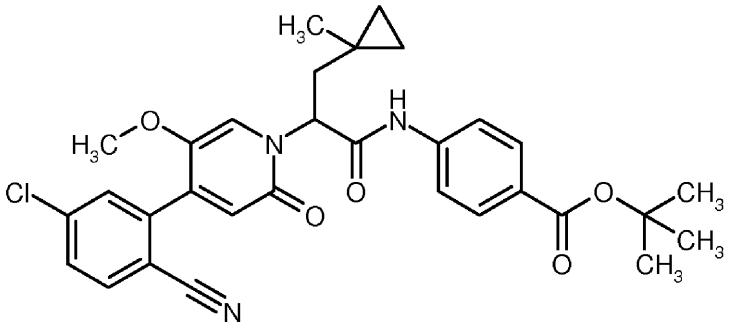
ＬＣ／ＭＳ［方法２］：Ｒ$_t$＝２．７０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３８７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１８７】

実施例４４．１Ｅ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化３３３】



【１１８８】

ジメチルホルムアミド２．５ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパン酸（ラセミ体）９５．０ｍｇ（２４６μｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル４７．５ｍｇ（２４６μｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　３４．９ｍｇ（２４６μｍｏｌ）およびＤＩＣ　３８．３μＬ（２４６μｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。収量：１０１ｍｇ（理論値の６６％）。

【１１８９】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_t$＝１．３２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５６２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１９０】

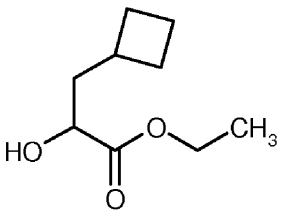
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、２Ｈ）、７．７７（ｄ、２Ｈ）、７．７５－７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．５４（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．９７（ｄｄ、１Ｈ）、３．６８（ｓ、３Ｈ）、２．２０（ｄｄ、１Ｈ）、２．０５（ｄｄ、１Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）、１．０７（ｓ、３Ｈ）、０．３５－０．２５（ｍ、２Ｈ）、０．２１－０．１２（ｍ、２Ｈ）。

【１１９１】

実施例４５．１Ａ

３－シクロブチル－２－ヒドロキシプロパン酸エチル（ラセミ体）

【化３３４】



【１１９２】

マグネシウム削片３５９ｍｇ（１４．８ｍｍｏｌ、１．１当量）をジエチルエーテルで覆い、ヨウ素小片を加えることで３から４分間エッチングした。アルゴン下および室温で、（ブロモメチル）シクロブタン２．０ｇ（１３．４ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル（３

０ｍＬ）中溶液５ｍＬを、この混合物に撹拌しながら加え、反応液を５分間（反応開始するまで）撹拌し、残りの（ブロモメチル）シクロブタン／ジエチルエーテル溶液をさらに１０分間かけて滴下した。反応混合物を還流下に１時間撹拌し、アルゴン気流下に冷却し、氷水冷しながら、グリオキシ酸エチル（５０％トルエン中溶液）溶液２．４ｍＬ（１２．１ｍｍｏｌ、０．９当量）に滴下した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、クエン酸カリウム／クエン酸溶液（ｐＨ５）２０ｍＬで注意深く反応停止してｐＨ７とし、塩酸水溶液（１Ｎ）でｐＨ４から５に調節した。相分離後、水相をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル５０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル２０％から３３％）によって精製した。収量：１１０ｍｇ（純度９４％、理論値の５％）。

【１１９３】

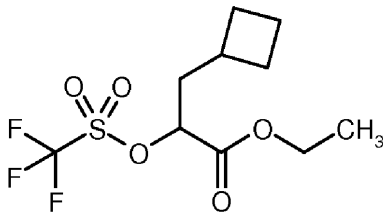
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝３．３７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１７２（Ｍ）$^+$。

【１１９４】

実施例４５．１Ｂ

３－シクロブチル－２－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝プロパン酸エチル（ラセミ体）

【化３３５】



【１１９５】

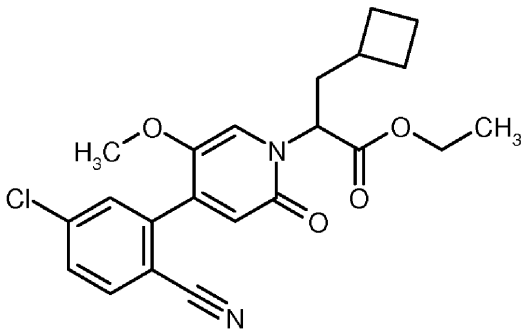
３－シクロブチル－２－ヒドロキシプロパン酸エチル（ラセミ体）１１０ｍｇ（純度９４％、０．６０ｍｍｏｌ）および無水トリフルオロメタンスルホン酸１４２μＬ（０．８４ｍｍｏｌ、１．４当量）を、２，６－ジメチルピリジン１０５μＬ（０．９０ｍｍｏｌ、１．５当量）の存在下に一般法８Ａに従って反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階で反応させた。

【１１９６】

実施例４５．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロブチルプロパン酸エチル（ラセミ体）

【化３３６】



【１１９７】

４－クロロ－２－（５－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル１２２ｍｇ（純度８７％、０．４１ｍｍｏｌ）を１．３当量の水素化ナトリウムおよび３－シクロブチル－２－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ

}プロパン酸エチル（ラセミ体）１６１ｍｇ（０．５３ｍｍｏｌ、１．３当量）の存在下に、室温で一般法４Ｅに従って反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＫＰ－ＳＩＬ、シクロヘキサン／酢酸エチル１５％から３３％）によって精製した。収量：１４０ｍｇ（理論値の８２％）。

【１１９８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１９９】

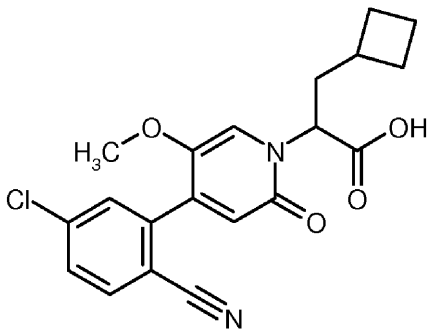
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７８－７．６９（ｍ、２Ｈ）、７．４２（ｓ、１Ｈ）、６．４８（ｓ、１Ｈ）、５．１２（ｄｄ、１Ｈ）、４．２１－４．０７（ｍ、２Ｈ）、３．６４（ｓ、３Ｈ）、２．３８－２．２４（ｍ、１Ｈ）、２．２３－２．１１（ｍ、２Ｈ）、２．０５－１．９３（ｍ、１Ｈ）、１．８９－１．６１（ｍ、４Ｈ）、１．６０－１．４７（ｍ、１Ｈ）、１．１８（ｔ、３Ｈ）。

【１２００】

実施例４５．１Ｄ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロブチルプロパン酸（ラセミ体）

【化３３７】



【１２０１】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロブチルプロパン酸エチル（ラセミ体）１３８ｍｇ（０．３３ｍｍｏｌ）を、一般法６Ｂに従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：１０４ｍｇ（理論値の８２％）。

【１２０２】

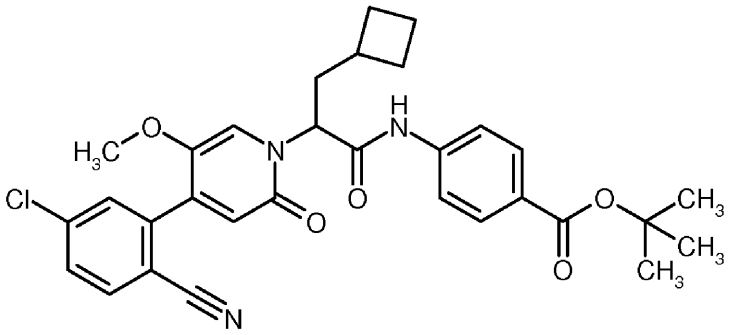
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３８７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２０３】

実施例４５．１Ｅ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロブチルプロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化３３８】



【１２０４】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロブチルプロパン酸（ラセミ体）１０４ｍｇ（０．２７ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル５７ｍｇ（０．３０ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：６６ｍｇ（純度８６％、理論値の３８％）。

【１２０５】

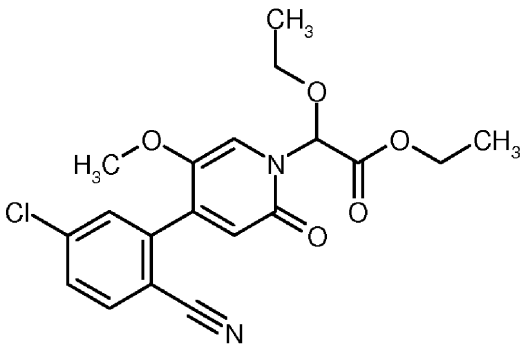
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５６２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２０６】

実施例４６．１Ａ

［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］（エトキシ）酢酸エチル（ラセミ体）

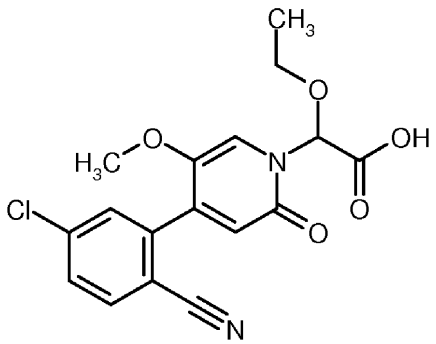
【化３３９】



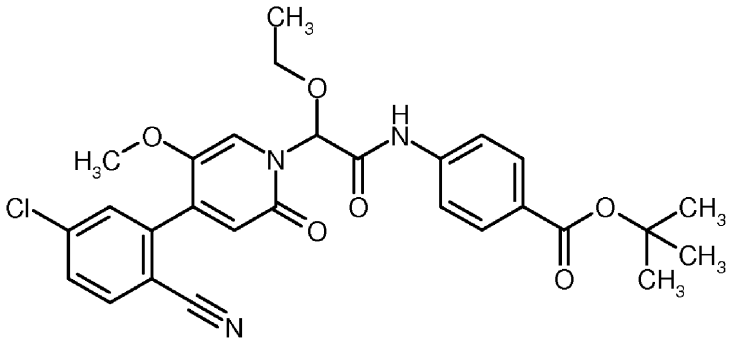
【１２０７】

アルゴン下および０℃で、１０分間隔で２回に分けて４－クロロ－２－（５－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル合計３５０ｍｇ（純度８２％、１．１０ｍｍｏｌ）を、水素化ナトリウム（鉱油中６０％）５３ｍｇ（１．３２ｍｍｏｌ、１．２当量）のジメチルホルムアミド（２．１ｍＬ）中懸濁液に加えた。反応混合物を室温で６０分間撹拌し、冷却し戻して０℃とし、２－クロロ－２－エトキシ酢酸エチル２４５ｍｇ（純度９０％、１．３２ｍｍｏｌ、１．２当量）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。類似の試験バッチとともにこのバッチを、４－クロロ－２－（５－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル５０ｍｇ（純度８２％、０．１６ｍｍｏｌ）と合わせた。水２０ｍＬの添加および相分離後、水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＲ－５０Ｓｉ、石油エーテル／酢酸エチル１５％から５０％）によって精製した。収量：２７７ｍｇ（使用した４－クロロ－２－（５－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）

ベンゾニトリル合計１．２６ｍｍｏｌに基づいた理論値の５５％）。
【１２０８】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１２０９】
実施例４６．１Ｂ
［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］（エトキシ）酢酸（ラセミ体）
【化３４０】



【１２１０】
［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］（エトキシ）酢酸エチル（ラセミ体）２７７ｍｇ（０．６９ｍｍｏｌ）を、一般法６Ｂに従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：１８０ｍｇ（理論値の７１％）。
【１２１１】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３６３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１２１２】
実施例４６．１Ｃ
４－（｛［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］（エトキシ）アセチル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化３４１】



【１２１３】
［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］（エトキシ）酢酸（ラセミ体）１８０ｍｇ（０．５０ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル１０５ｍｇ（０．５５ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：２６５ｍｇ（定量的）。
【１２１４】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３８（

M＋H）$^{+}$。

【１２１５】

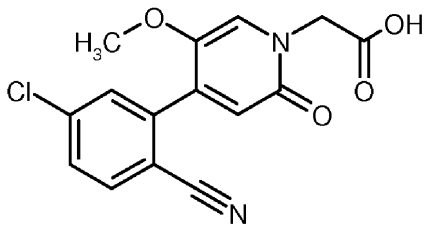
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１０．７４（ｓ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、２Ｈ）、７．８０（ｄ、２Ｈ）、７．７９－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．３５（ｓ、１Ｈ）、６．５７（ｓ、１Ｈ）、６．４０（ｓ、１Ｈ）、３．８２－３．７２（ｍ、１Ｈ）、３．７２－３．６０（ｍ、１Ｈ）、３．６７（ｓ、３Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）、１．２７（ｔ、３Ｈ）。

【１２１６】

実施例４７．１Ａ

［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸

【化３４２】



【１２１７】

［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル１８７ｍｇ（５００μｍｏｌ）およびＴＦＡ　７７０μＬ（１０．０ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って反応させた。収量：１５９ｍｇ（理論値の９３％）。

【１２１８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_{t}$＝０．７２分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝３１７（Ｍ－Ｈ）$^{-}$。

【１２１９】

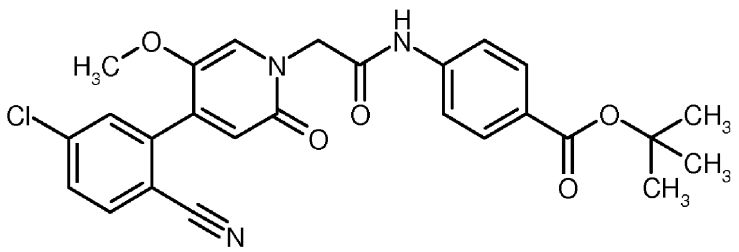
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１３．１（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．７４（ｄｄ、１Ｈ）、７．７２（ｓ、１Ｈ）、７．５８（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、４．６４（ｓ、２Ｈ）、３．６２（ｓ、３Ｈ）。

【１２２０】

実施例４７．１Ｂ

４－（｛［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］アセチル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３４３】



【１２２１】

ジメチルホルムアミド８ｍＬ中の［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸１５９ｍｇ（４９９μｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル１１６ｍｇ（５９９μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ　２２８ｍｇ（５９９μｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン２６１μＬ（１．５

０ｍｍｏｌ）を、一般法５Ａに従って反応させた。溶媒を除去し、残留物を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８、１０μｍ、１２５ｍｍ×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／０．１％ギ酸勾配（０から３分１０％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］によって精製した。収量：５４．５ｍｇ（理論値の２２％）。

【１２２２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２２３】

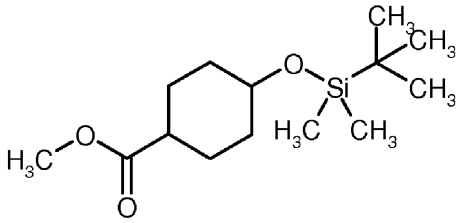
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．７（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、２Ｈ）、７．７５－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．６０（ｓ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、４．８１（ｓ、２Ｈ）、３．６４（ｓ、３Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）。

【１２２４】

実施例４８．１Ａ

４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝シクロヘキサンカルボン酸メチル（トランス／シス混合物）

【化３４４】



【１２２５】

最初に、４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸メチル５．０ｇ（３２ｍｍｏｌ）を、ジメチルホルムアミド１００ｍＬに入れた。ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロライド６．７ｇ（４４ｍｍｏｌ）およびイミダゾール４．１ｇ（６０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温でさらに１４時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル１００ｍＬおよび飽和重炭酸ナトリウム水溶液１００ｍＬに取った。相を分離し、有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。収量：８．１ｇ（理論値の９３％）。

【１２２６】

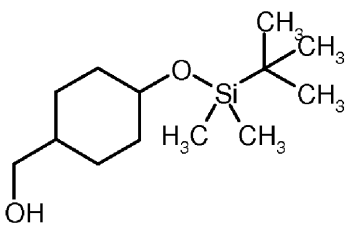
ＧＣ／ＭＳ［方法９］：R_t＝４．７９分；ＭＳ：ｍ／ｚ＝２７２（Ｍ）$^+$。

【１２２７】

実施例４８．１Ｂ

（４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝シクロヘキシル）メタノール（トランス／シス混合物）

【化３４５】



【１２２８】

０℃で、ＴＨＦ　５０ｍＬ中溶液としての４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝シクロヘキサンカルボン酸メチル（トランス／シス混合物）８．１ｇ（２９

．７ｍｍｏｌ）を、水素化リチウムアルミニウム溶液（２Ｍ　ＴＨＦ中溶液）５０ｍＬ（１００ｍｍｏｌ）に滴下した。混合物を０℃でさらに１時間および室温でさらに２時間撹拌した。水３．８ｍＬ、水酸化ナトリウム水溶液（１５％）３．８ｍＬおよび水１１．４ｍＬを反応液にその順で加え、沈澱を濾過した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液５０ｍＬで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。収量：７．００ｇ（理論値の９２％）。

【１２２９】

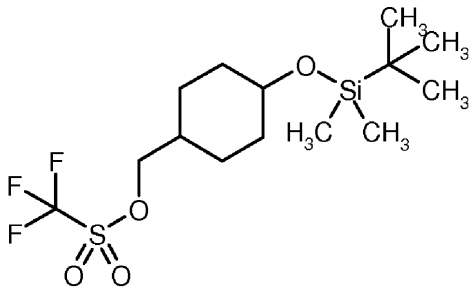
ＧＣ／ＭＳ［方法９］：R_t＝４．７４分；ＭＳ：ｍ／ｚ＝２４４（Ｍ）$^+$。

【１２３０】

実施例４８．１Ｃ

トリフルオロメタンスルホン酸（４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝シクロヘキシル）メチル（トランス／シス混合物）

【化３４６】



【１２３１】

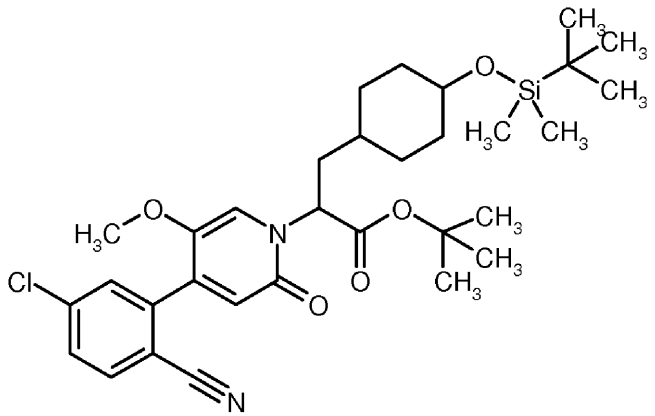
ジクロロメタン２５ｍＬ中の（４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝シクロヘキシル）メタノール（トランス／シス混合物）１．００ｇ（４．０９ｍｍｏｌ）を、一般法８Ａに従ってルチジン７１５μＬ（６．１４ｍｍｏｌ）および無水トリフルオロメタンスルホン酸１．０４ｍＬ（６．１４ｍｍｏｌ）と反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。収量：１．４７ｇ（理論値の９１％）。

【１２３２】

実施例４８．１Ｄ

３－（４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝シクロヘキシル）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２種類のラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化３４７】



【１２３３】

ＴＨＦ１０ｍＬ中の［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル５００ｍｇ（１．２６ｍｍｏ

ｌ）、トリフルオロメタンスルホン酸（４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝シクロヘキシル）メチル７１２ｍｇ（１．８９ｍｍｏｌ）（トランス／シス混合物）およびビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．３９ｍＬ（１．３９ｍｍｏｌ）を、一般法７Ｂに従って反応させた。カラムクロマトグラフィー（１２０ｇシリカカートリッジ、流量：８５ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）による精製によって、標題化合物を得た。収量：４７９ｍｇ（理論値の６３％）。

【１２３４】

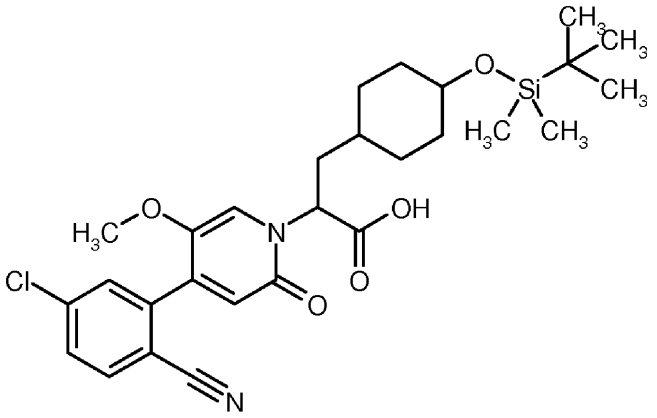
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．５６／１．５９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２３５】

実施例４８．１Ｅ

３－（４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝シクロヘキシル）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（２種類のラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化３４８】



【１２３６】

３－（４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝シクロヘキシル）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２種類のラセミ体ジアステレオマーの混合物）４７９ｍｇ（７９７μｍｏｌ）を、一般法６Ｂに従って水酸化リチウム水溶液（１Ｎ）４ｍＬと反応させて、標題化合物を得た。収量：４００ｍｇ（理論値の８０％）。

【１２３７】

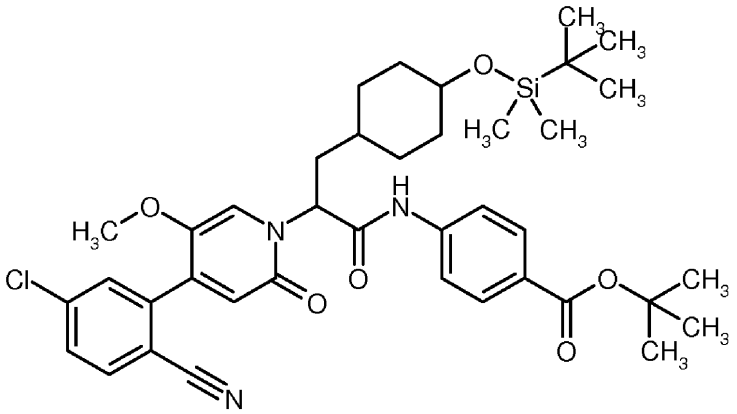
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３６／１．３９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２３８】

実施例４８．１Ｆ

４－（｛３－（４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝シクロヘキシル）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（２種類のラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化３４９】



【１２３９】

ジメチルホルムアミド７．３ｍＬ中の３－（４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝シクロヘキシル）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（２種類のラセミ体ジアステレオマーの混合物）４００ｍｇ（７３４μｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル１４２ｍｇ（７３４μｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　１０４ｍｇ（７３４μｍｏｌ）およびＤＩＣ　１１４μＬ（７３４μｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（４０ｇカートリッジ、４０ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：３４１ｍｇ（理論値の６４％）。

【１２４０】

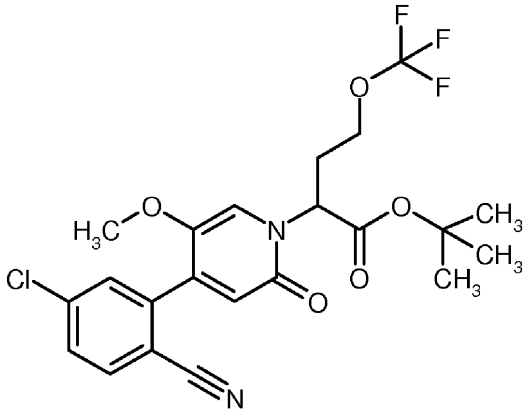
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．６１／１．６４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝７２０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２４１】

実施例４９．１Ａ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－（トリフルオロメトキシ）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化３５０】



【１２４２】

ＴＨＦ　１０ｍＬ中の［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル５００ｍｇ（１．２９ｍｍｏｌ）、トリフルオロメタンスルホン酸２－（トリフルオロメトキシ）エチル４９５ｍｇ（１．８９ｍｍｏｌ）およびビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．３９ｍＬ（１．３９ｍｍｏｌ）を、一般法７Ｂに従って反応させた。カラムクロマトグラフィー（２４ｇシリカカートリッジ、流量：３５ｍＬ／分、シクロヘキサン／

酢酸エチル勾配）による精製によって、標題化合物を得た。収量：３８６ｍｇ（理論値の６２％）。

【１２４３】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２４４】

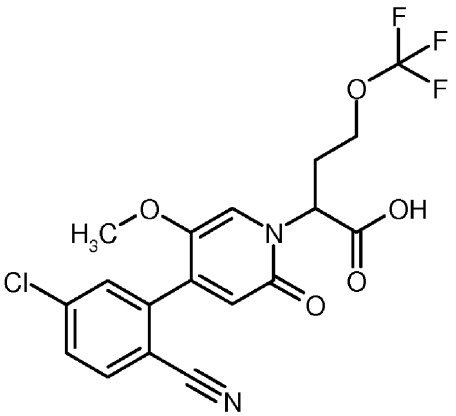
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７５－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．４５（ｓ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、５．１４（ｄｄ、１Ｈ）、４．２２－４．１６（ｍ、１Ｈ）、４．０４－３．９８（ｍ、１Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、２．５９－２．５１（ｍ、２Ｈ）、１．４０（ｓ、９Ｈ）。

【１２４５】

実施例４９．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－（トリフルオロメトキシ）ブタン酸（ラセミ体）

【化３５１】



【１２４６】

ジクロロメタン７．９ｍＬおよびＴＦＡ　２．２８ｍＬ（２９．６ｍｍｏｌ）中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－（トリフルオロメトキシ）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）３８４ｍｇ（７８９μｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って反応させた。収量：３３０ｍｇ（理論値の９６％）。

【１２４７】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２４８】

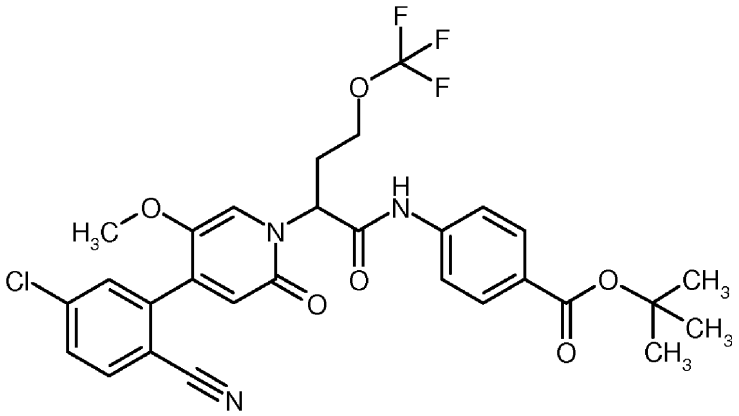
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．２（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７４－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、５．１８（ｄｄ、１Ｈ）、４．２２－４．１５（ｍ、１Ｈ）、４．０２－３．９５（ｍ、１Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、２．６２－２．５１（ｍ、２Ｈ）。

【１２４９】

実施例４９．１Ｃ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－（トリフルオロメトキシ）ブタノ－イル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化３５２】



【１２５０】

ジメチルホルムアミド７．７ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－（トリフルオロメトキシ）ブタン酸（ラセミ体）３３０ｍｇ（７６６μｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル１４８ｍｇ（７６６μｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　１０９ｍｇ（７６６μｍｏｌ）およびＤＩＣ　１２０μＬ（７６６μｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（４０ｇカートリッジ、４０ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：３２９ｍｇ（理論値の６４％）。

【１２５１】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６０６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２５２】

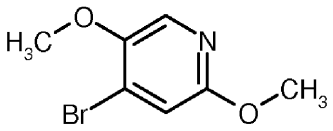
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、２Ｈ）、７．７７－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、５．８１（ｄｄ、１Ｈ）、４．２０－４．１４（ｍ、１Ｈ）、４．０３－３．９５（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．６８－２．６０（ｍ、２Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）。

【１２５３】

実施例５０．１Ａ

４－ブロモ－２，５－ジメトキシピリジン

【化３５３】



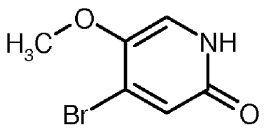
【１２５４】

２，５－ジメトキシピリジン－４－イルボロン酸２．２５ｇ（１２．０５ｍｍｏｌ）および臭化銅（ＩＩ）４．０４ｇ（１８．０８ｍｍｏｌ、１．５当量）のメタノール／水（１：１）（４８ｍＬ）中混合物に、マイクロ波装置にて１００℃で６０分間照射を行った。冷却後、沈澱を濾過し、水で洗浄し、メタノール６００ｍＬ中にて６５℃で１時間撹拌し、濾過した。残留物をジクロロメタンに溶かし、この溶液を希アンモニア溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮し、乾燥させた。収量：１．７１ｇ（理論値の６５％）。

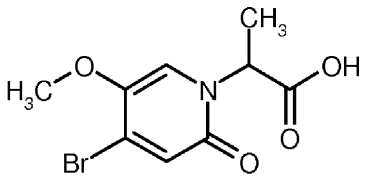
【１２５５】

ＬＣ／ＭＳ［方法３］：R_t＝２．１２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２１８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２５６】
実施例５０．１Ｂ
４－ブロモ－５－メトキシピリジン－２（１Ｈ）－オン
【化３５４】

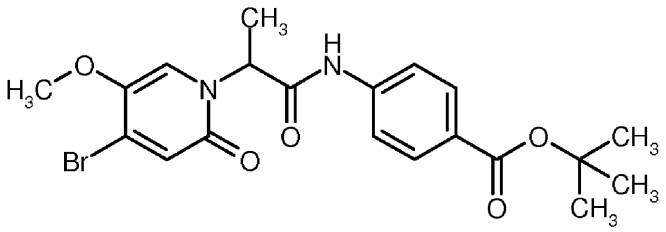


【１２５７】
臭化水素酸ピリジニウム２．８２ｇ（１７６ｍｍｏｌ、２０当量）を、４－ブロモ－２，５－ジメトキシピリジン１．９４ｇ（８．８１ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（８０ｍＬ）中溶液に加え、混合物を１００℃で３時間撹拌し、減圧下に濃縮した。残留物を水５０ｍＬで磨砕し、濾過し、水で洗浄し、真空乾燥した。濾液をジクロロメタン／メタノール（１０：１）で２回抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮し、乾燥させた。収量：７７１ｍｇ（理論値の４３％）および４６５ｍｇ（純度８８％、理論値の２３％）。
【１２５８】
ＬＣ／ＭＳ［方法３］：R_t＝１．３８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１２５９】
実施例５０．１Ｃ
２－（４－ブロモ－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパン酸（ラセミ体）
【化３５５】

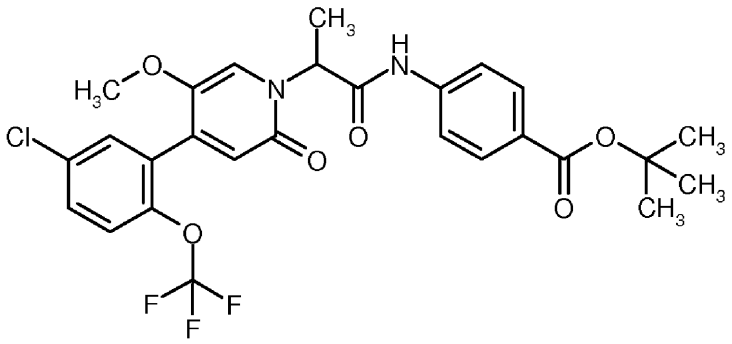


【１２６０】
アルゴン下、マグネシウムジ－ｔｅｒｔ－ブトキシド１．７６ｇ（１０．３ｍｍｏｌ、２．０当量）、４－ブロモ－５－メトキシピリジン－２（１Ｈ）－オン１．２４ｇ（５．１５ｍｍｏｌ）およびカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド６０７ｍｇ（５．４１ｍｍｏｌ、１．０５当量）のテトラヒドロフラン３０ｍＬ中懸濁液を室温で１０分間撹拌した。反応混合物を氷浴で冷却し、２－ブロモプロピオン酸（ラセミ体）６９５μＬ（７．７２ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。反応混合物を最初に室温でさらに２．５時間、次にさらに５０℃で終夜撹拌し、塩酸水溶液（６Ｎ）で酸性とし、酢酸エチル／水を加えることで希釈した。生成した沈澱を濾過し、真空乾燥した。収量：２０５ｍｇ（理論値の１４％）。
【１２６１】
濾液の相分離後、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、テトラヒドロフラン３０ｍＬ中のマグネシウムジ－ｔｅｒｔ－ブチレート１．０５ｇ（６．１８ｍｍｏｌ）、カリウムｔｅｒｔ－ブチレート３７６ｍｇ（３．３５ｍｍｏｌ）および２－ブロモプロピオン酸（ラセミ体）３７１μＬ（４．１２ｍｍｏｌ）と上記の方法に従って再度反応させ、同様に後処理して、さらなる沈澱を単離することができた。収量：５７１ｍｇ（理論値の３９％）。
【１２６２】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．５７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２７６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２６３】
実施例５０．１Ｄ
４－｛［２－（４－ブロモ－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化３５６】



【１２６４】
２－（４－ブロモ－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパン酸（ラセミ体）５７１ｍｇ（２．０１ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル４２６ｍｇ（２．２１ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：５６２ｍｇ（理論値の６１％）。
【１２６５】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１２６６】
実施例５０．１Ｅ
４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化３５７】



【１２６７】
アルゴン下（加熱乾燥したフラスコ中）、４－｛［２－（４－ブロモ－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１２５ｍｇ（０．２８ｍｍｏｌ）、５－クロロ－２－トリフルオロメトキシフェニルボロン酸８０ｍｇ（０．３３ｍｍｏｌ、１．２当量）、炭酸カリウム１１５ｍｇ（０．８３ｍｍｏｌ、３．０当量）および［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物２３ｍｇ（０．０３ｍｍｏｌ、０．１当量）をジオキサン５．０ｍＬに懸濁させ、１１０℃まで予熱しておいた油浴で終夜撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、残留物をジオキサンで洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物を水で磨砕し、濾過し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量：１５５ｍｇ（純度８３％、理論値の８２％）。
【１２６８】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５６７（

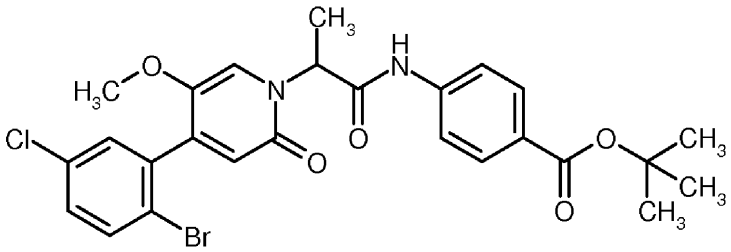
Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１２６９】

実施例５０．２Ａ

４－（｛２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化３５８】



【１２７０】

アルゴン下（加熱乾燥したフラスコ中）、４－｛［２－（４－ブロモ－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１１３ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）、２－ブロモ－５－クロロフェニルボロン酸７０ｍｇ（０．３０ｍｍｏｌ、１．２当量）、炭酸カリウム１０３ｍｇ（０．７４ｍｍｏｌ、３．０当量）および［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物２０ｍｇ（０．０３ｍｍｏｌ、０．１当量）をジオキサン５．０ｍＬに懸濁させ、予熱して１１０℃としておいた油浴で終夜撹拌した。追加の［１，１－ビス－（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物１０ｍｇ（０．０１ｍｍｏｌ、０．０５当量）および２－ブロモ－５－クロロフェニルボロン酸２９ｍｇ（０．１２ｍｍｏｌ、０．５当量）を加え、反応混合物を１１０℃でさらに１晩撹拌し、セライトで濾過した。残留物をジオキサンで洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物を水で磨砕し、濾過し、真空乾燥し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル５０、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：７２ｍｇ（純度７３％、理論値の３８％）。

【１２７１】

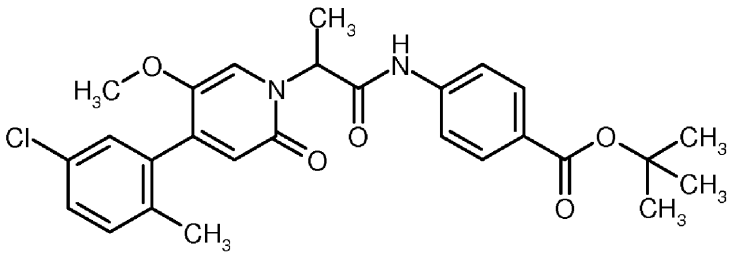
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５６１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１２７２】

実施例５０．３Ａ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化３５９】



【１２７３】

アルゴン下（加熱乾燥したフラスコ中）、４－｛［２－（４－ブロモ－５－メトキシ－

２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）９２ｍｇ（０．２０ｍｍｏｌ）、５－クロロ－２－メチルフェニルボロン酸４１ｍｇ（０．２４ｍｍｏｌ、１．２当量）、炭酸カリウム８４ｍｇ（０．６１ｍｍｏｌ、３．０当量）および［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物１６ｍｇ（０．０２ｍｍｏｌ、０．１当量）をジオキサン５．０ｍＬに懸濁させ、予熱して１１０℃としておいた油浴で終夜撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、残留物をジオキサンで洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物を水で磨砕し、濾過し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量：１０５ｍｇ（純度９１％、理論値の９５％）。

【１２７４】

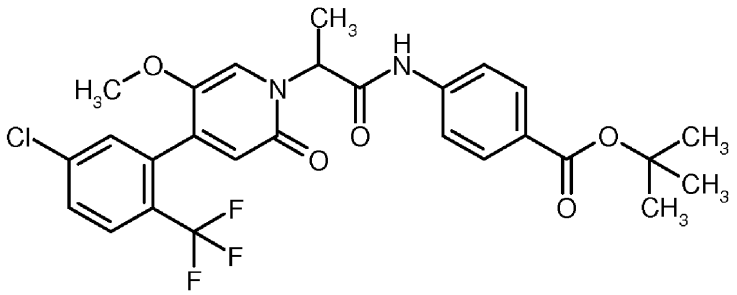
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２７５】

実施例５０．４Ａ

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化３６０】



【１２７６】

アルゴン下（加熱乾燥したフラスコ中）、４－｛［２－（４－ブロモ－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１１３ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）、５－クロロ－２－トリフルオロメチルフェニルボロン酸６７ｍｇ（０．３０ｍｍｏｌ、１．２当量）、炭酸カリウム１０３ｍｇ（０．７４ｍｍｏｌ、３．０当量）および［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物２０ｍｇ（０．０３ｍｍｏｌ、０．１当量）をジオキサン５．０ｍＬに懸濁させ、予熱して１１０℃としておいた油浴で終夜撹拌した。追加の［１，１－ビス－（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物１０ｍｇ（０．０１ｍｍｏｌ、０．０５当量）および５－クロロ－２－トリフルオロメチルフェニルボロン酸２２ｍｇ（０．１０ｍｍｏｌ、０．４当量）を加え、反応混合物を１１０℃でさらに２０時間撹拌し、セライトで濾過した。残留物をジオキサンで洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物を水で磨砕し、濾過し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量：１４５ｍｇ（純度８４％、理論値の８９％）

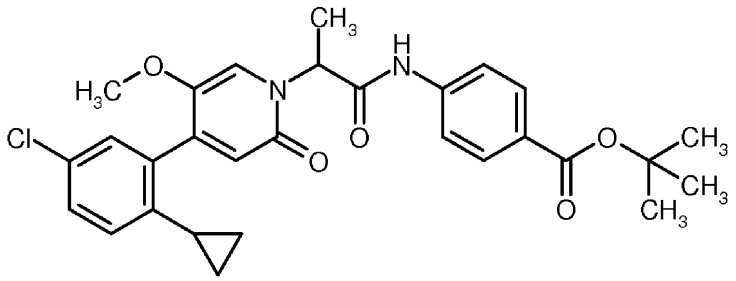
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５５１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２７７】

実施例５０．５Ａ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シクロプロピルフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化３６１】



【１２７８】

アルゴン下（加熱乾燥したフラスコ中）、４－｛［２－（４－ブロモ－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１２５ｍｇ（０．２７ｍｍｏｌ）、２－（５－クロロ－２－シクロプロピルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン９２ｍｇ（０．３３ｍｍｏｌ、１．２当量）、炭酸カリウム１１４ｍｇ（０．８２ｍｍｏｌ、３．０当量）および［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物２２ｍｇ（０．０３ｍｍｏｌ、０．１当量）をジオキサン５．０ｍＬに懸濁させ、予熱して１１０℃としておいた油浴で終夜撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、残留物をジオキサンで洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物を水で磨砕し、濾過し、水で洗浄し、真空乾燥し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル－５０、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：１１４ｍｇ（理論値の７９％）。

【１２７９】

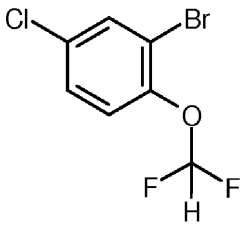
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２８０】

実施例５１．１Ａ

２－ブロモ－４－クロロフェニルジフルオロメチルエーテル

【化３６２】



【１２８１】

水酸化カリウム水溶液（６Ｍ）３６ｍＬを、２－ブロモ－４－クロロフェノール３．５ｇ（１６．９ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３６ｍＬ）中溶液に加え、混合物を氷浴で冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸ジフルオロメチル［Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２０１３，５２，１－５；Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｆｌｕｏｒｉｎｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２００９，１３０，６６７－６７０］６．５ｍＬ（２６．９ｍｍｏｌ、１．６当量）を高撹拌下に滴下した。反応混合物を５分間撹拌し、水２００ｍＬで希釈した。水相を、各場合で、ジエチルエーテル１５０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮し、乾燥させた。水相をジエチルエーテルで再度抽出した。有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮し、乾燥させた。二つの合わせた残留物の収量：３．４ｇ（理論値の８０％）。

【１２８２】

ＬＣ／ＭＳ［方法９］：R_t＝３．５１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２５６（

Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１２８３】

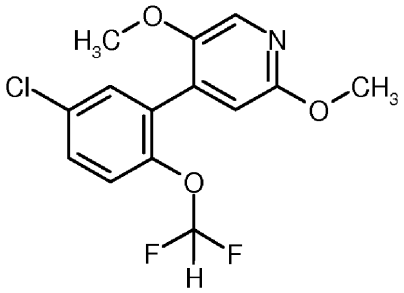
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝７．９１（ｄ、１Ｈ）、７．５５（ｄｄ、１Ｈ）、７．３７（ｄ、１Ｈ）、７．３０（ｔ、１Ｈ）。

【１２８４】

実施例５１．１Ｂ

４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－２，５－ジメトキシピリジン

【化３６３】



【１２８５】

２，５－ジメトキシピリジン－４－イルボロン酸４１７ｍｇ（２．１９ｍｍｏｌ、１．２当量）および２－ブロモ－４－クロロフェニルジフルオロメチルエーテル４９４ｍｇ（１．８２ｍｍｏｌ）を、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＫＰ－ＳＩＬ、石油エーテル／酢酸エチル１５％から２０％）によって精製した。収量：１７０ｍｇ（純度９０％、理論値の２７％）。

【１２８６】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_{t}$＝１．１６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１２８７】

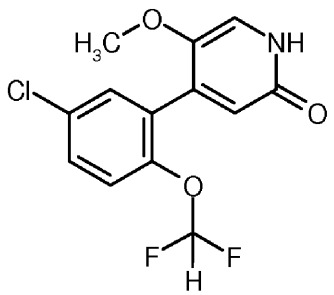
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．５７（ｄｄ、１Ｈ）、７．４５（ｄ、１Ｈ）、７．３０（ｄ、１Ｈ）、７．１１（ｔ、１Ｈ）、６．７４（ｓ、１Ｈ）、３．８３（ｓ、３Ｈ）、３．７５（ｓ、３Ｈ）。

【１２８８】

実施例５１．１Ｃ

４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシピリジン－２（１Ｈ）－オン

【化３６４】



【１２８９】

４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－２，５－ジメトキシピリジン１７０ｍｇ（純度９０％、０．４９ｍｍｏｌ）および臭化水素酸ピリジニウムを、一

般法３Ａに従って反応させた。収量：１２７ｍｇ（理論値の８７％）。

【１２９０】

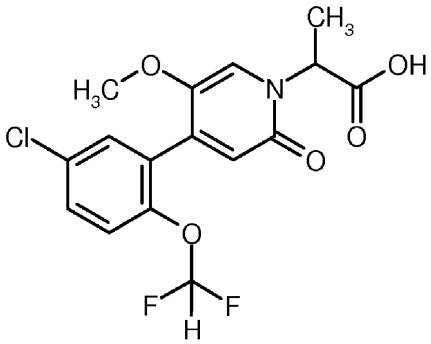
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３０２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２９１】

実施例５１．１Ｄ

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパン酸（ラセミ体）

【化３６５】



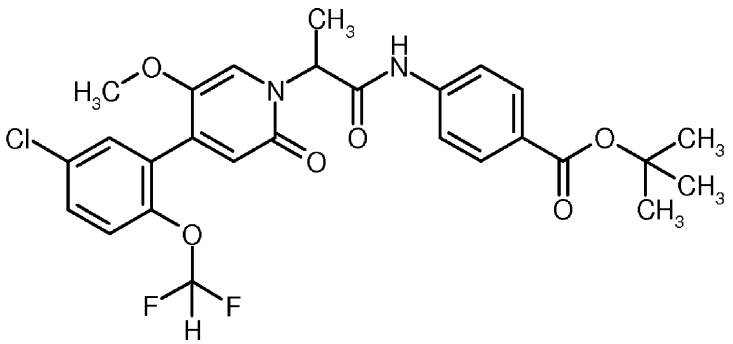
【１２９２】

４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシピリジン－２（１Ｈ）－オン１２７ｍｇ（０．４２ｍｍｏｌ）および１．５当量の２－ブロモプロパン酸（ラセミ体）を、９０℃で一般法４Ａに従って反応させた。収量：粗生成物２２０ｍｇ（これはそれ以上精製せずに次の段階で反応させた。）

実施例５１．１Ｅ

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化３６６】



【１２９３】

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパン酸（ラセミ体）の粗生成物２２０ｍｇおよび４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル８９ｍｇ（０．４６ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：４８ｍｇ（理論値の２１％）。

【１２９４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２９５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．７０（ｓ、１Ｈ）、７．８７（ｄ、２Ｈ）、７．７３（ｄ、２Ｈ）、７．５８（ｄｄ、１Ｈ）、７．４

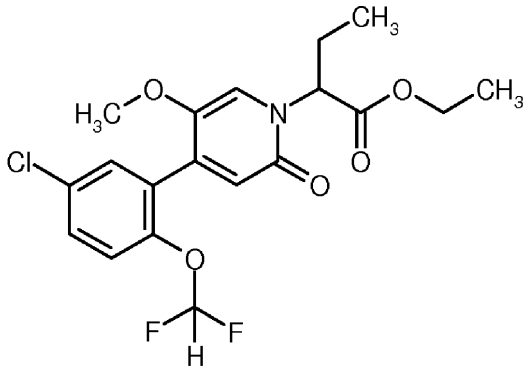
８（ｄ、１Ｈ）、７．３５（ｓ、１Ｈ）、７．３０（ｄ、１Ｈ）、７．１６（ｔ、１Ｈ）、６．３８（ｓ、１Ｈ）、５．５８（ｑ、１Ｈ）、３．６５（ｓ、３Ｈ）、１．７１（ｄ、３Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）。

【１２９６】

実施例５１．２Ａ

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝ブタン酸エチル（ラセミ体）

【化３６７】



【１２９７】

アルゴン下および室温で、水素化ナトリウム（鉱油中６０％）１０５ｍｇ（２．６４ｍｍｏｌ、１．３当量）を、４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシピリジン－２（１Ｈ）－オン６１８ｍｇ（２．０３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２５ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温で６０分間撹拌した。２－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝ブタン酸エチル（ラセミ体）［Ｊ．　Ｃａｓｔｅｌｌｓ　ｅｔ　ａｌ．　Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，　１９９４，　５０，　１３７６５－１３７７４］８７１ｍｇ（２．６４ｍｍｏｌ、１．３当量）を滴下し、混合物を室温で１時間撹拌した。追加の水素化ナトリウム（鉱油中６０％）３８ｍｇ（０．９６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で５分間撹拌し、追加の２－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝ブタン酸エチル（ラセミ体）８７１ｍｇ（２．６４ｍｍｏｌ、１．３当量）を滴下し、反応混合物を室温で１５分間撹拌し、水で反応停止した。相分離後、水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル５０、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：４１５ｍｇ（理論値の４８％）。

【１２９８】

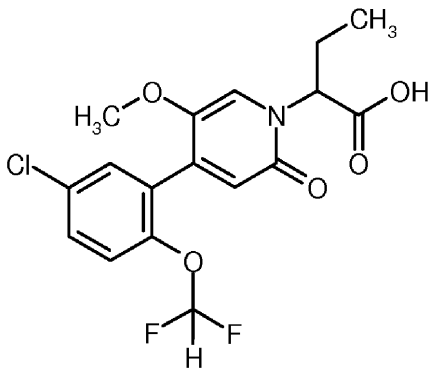
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２９９】

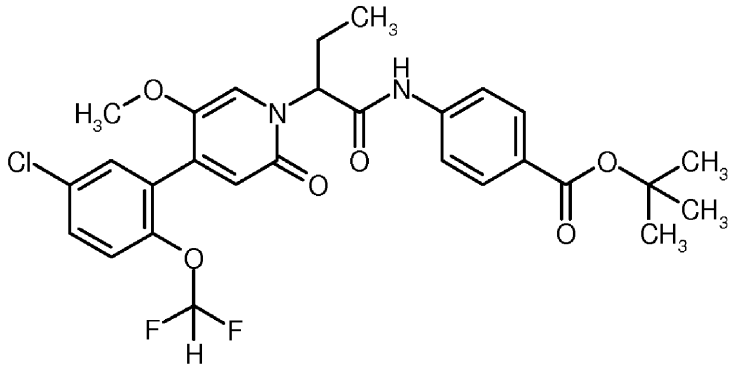
実施例５１．２Ｂ

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝ブタン酸（ラセミ体）

【化３６８】

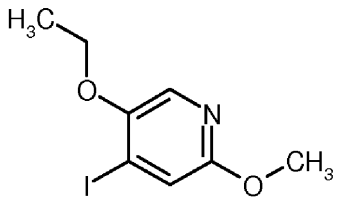


【１３００】
２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝ブタン酸エチル（ラセミ体）４１５ｍｇ（０．９７ｍｍｏｌ）を、一般法６Ｂに従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：３４８ｍｇ（理論値の９３％）。
【１３０１】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３８８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１３０２】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．９６（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．５７（ｄｄ、１Ｈ）、７．５０（ｄ、１Ｈ）、７．３４－７．２５（ｍ、２Ｈ）、７．１２（ｔ、１Ｈ）、６．３５（ｓ、１Ｈ）、５．０６（ｄｄ、１Ｈ）、３．５８（ｓ、３Ｈ）、２．２０－２．０６（ｍ、２Ｈ）、０．８２（ｔ、３Ｈ）。
【１３０３】
実施例５１．２Ｃ
４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝ブタノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化３６９】

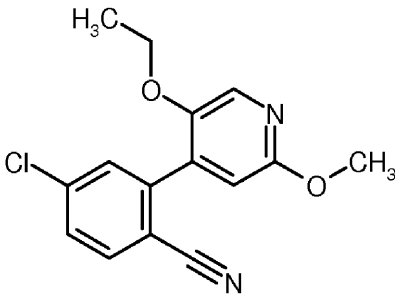


【１３０４】
２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝ブタン酸（ラセミ体）１１６ｍｇ（０．３０ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル６４ｍｇ（０．３３ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：１２７ｍｇ（理論値の７５％）。
【１３０５】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５６３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３０６】
実施例５２．１Ａ
５－エトキシ－４－ヨード－２－メトキシピリジン
【化３７０】

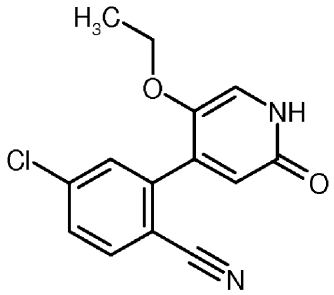


【１３０７】
０℃で、ヨードエタン３０４ｍｇ（１．９５ｍｍｏｌ、１．３当量）および炭酸カリウム４１５ｍｇ（３．０ｍｍｏｌ、２．０当量）を、４－ヨード－６－メトキシピリジン－３－オール４０５ｍｇ（１．５ｍｍｏｌ）のアセトン（１０ｍＬ）中溶液に加え、混合物を８０℃で終夜撹拌し、減圧下に濃縮した。残留物を水で磨砕し、濾過し、真空乾燥した。収量：３２２ｍｇ（純度９３％、理論値の７２％）。
【１３０８】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１３０９】
実施例５２．１Ｂ
４－クロロ－２－（５－エトキシ－２－メトキシピリジン－４－イル）ベンゾニトリル
【化３７１】

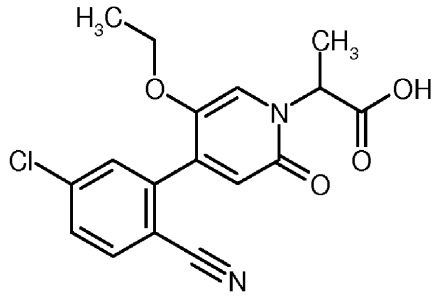


【１３１０】
５－エトキシ－４－ヨード－２－メトキシピリジン３２２ｍｇ（純度９３％、１．０７ｍｍｏｌ）および５－クロロ－２－シアノフェニルボロン酸２３４ｍｇ（１．２９ｍｍｏｌ、１．２当量）を、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル５０、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：１３５ｍｇ（理論値の４１％）。
【１３１１】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１３１２】
実施例５２．１Ｃ
４－クロロ－２－（５－エトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル

【化３７２】

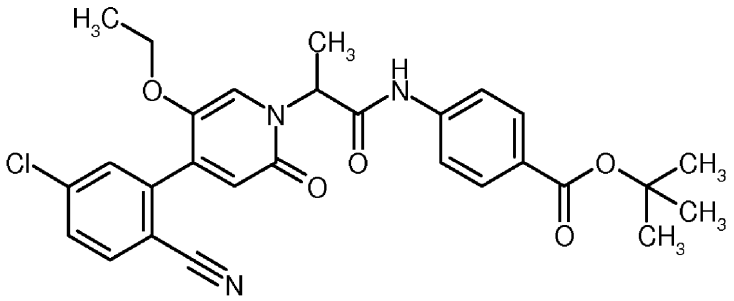


【１３１３】
４－クロロ－２－（５－エトキシ－２－メトキシピリジン－４－イル）ベンゾニトリル１３５ｍｇ（０．４４ｍｍｏｌ）および臭化水素酸ピリジニウムを、一般法３Ａに従って反応させた。収量：１３４ｍｇ（純度７６％、理論値の８３％）。
【１３１４】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２７５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１３１５】
実施例５２．１Ｄ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－エトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）
【化３７３】



【１３１６】
４－クロロ－２－（５－エトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル１３４ｍｇ（０．３７ｍｍｏｌ）および１．５当量の２－ブロモプロパン酸（ラセミ体）を、５０℃で一般法４Ａに従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：８９ｍｇ（純度８６％、理論値の６０％）。
【１３１７】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３４７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１３１８】
実施例５２．１Ｅ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－エトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化３７４】



【１３１９】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－エトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）８９ｍｇ（純度８６％、０．２２ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル４７ｍｇ（０．２４ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：３２ｍｇ（純度８９％、理論値の２５％）。

【１３２０】

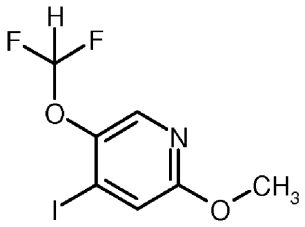
ＬＣ／ＭＳ［方法３］：R_t＝２．７７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３２１】

実施例５３．１Ａ

５－（ジフルオロメトキシ）－４－ヨード－２－メトキシピリジン

【化３７５】



【１３２２】

水酸化カリウム水溶液（６Ｍ）４．８ｍＬを、４－ヨード－６－メトキシピリジン－３－オール６００ｍｇ（純度９３％、２．２２ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（４．８ｍＬ）中溶液に加え、混合物を氷浴で冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸ジフルオロメチル［Ａｇｎｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２０１３，５２，１－５；Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｆｌｕｏｒｉｎｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２００９，１３０，６６７－６７０］８６３μＬ（純度７５％、３．５６ｍｍｏｌ、１．６当量）を高撹拌しながら加えた。反応混合物を２分間撹拌し、水３３ｍＬで希釈した。水相を、各場合で、ジエチルエーテル４０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮し、乾燥させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＲ－５０ＳＩ、石油エーテル／酢酸エチル１２％から２０％）によって精製した。収量：４０７ｍｇ（純度９０％、理論値の５５％）。

【１３２３】

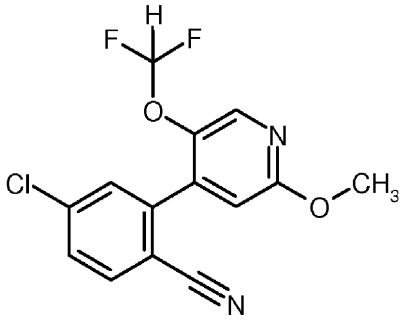
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝８．１（ｓ、１Ｈ）、７．４５（ｓ、１Ｈ）、７．１６（ｔ、１Ｈ）、３．８４（ｓ、３Ｈ）。

【１３２４】

実施例５３．１Ｂ

４－クロロ－２－［５－（ジフルオロメトキシ）－２－メトキシピリジン－４－イル］ベンゾニトリル

【化３７６】



【１３２５】

５－（ジフルオロメトキシ）－４－ヨード－２－メトキシピリジン４６０ｍｇ（純度９０％、１．３８ｍｍｏｌ）および５－クロロ－２－シアノフェニルボロン酸２９９ｍｇ（１．６５ｍｍｏｌ、１．２当量）を、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＲ－５０ＳＩ、石油エーテル／酢酸エチル１０％から１５％）によって精製した。収量：２３０ｍｇ（純度８０％、理論値の４３％）。

【１３２６】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３１１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３２７】

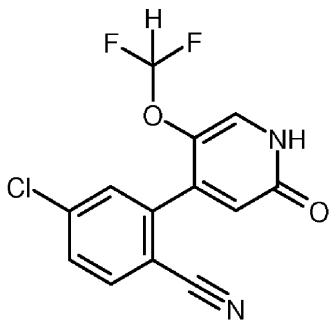
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝８．２６（ｓ、１Ｈ）、８．０６（ｄ、１Ｈ）、７．８２－７．７４（ｍ、２Ｈ）、７．０９（ｓ、１Ｈ）、７．０６（ｔ、１Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）。

【１３２８】

実施例５３．１Ｃ

４－クロロ－２－［５－（ジフルオロメトキシ）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル］ベンゾニトリル

【化３７７】



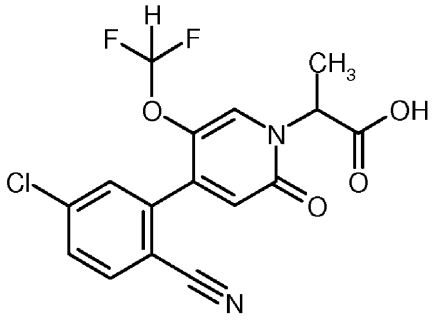
【１３２９】

４－クロロ－２－［５－（ジフルオロメトキシ）－２－メトキシピリジン－４－イル］ベンゾニトリル２３０ｍｇ（純度８０％、０．５９ｍｍｏｌ）および臭化水素酸ピリジニウムを、一般法３Ａに従って反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＲ－５０ＳＩ、ジクロロメタン／メタノール３％から２５％）によって精製した。収量：１６７ｍｇ（理論値の９５％）。

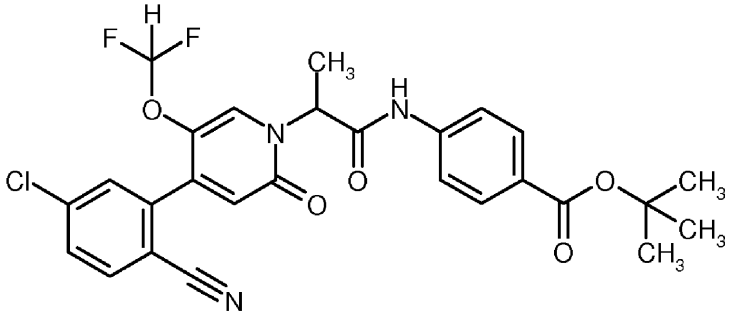
【１３３０】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２９７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３３１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１１．８８（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．０３（ｄ、１Ｈ）、７．８０－７．６５（ｍ、３Ｈ）、６．８７（ｔ、１Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）。
【１３３２】
実施例５３．１Ｄ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－（ジフルオロメトキシ）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）
【化３７８】



【１３３３】
４－クロロ－２－［５－（ジフルオロメトキシ）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル］ベンゾニトリル１６３ｍｇ（０．５５ｍｍｏｌ）、２．０当量のマグネシウムジ－ｔｅｒｔ－ブトキシド、１．０５当量のカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドおよび１．５当量の２－ブロモプロパン酸（ラセミ体）を４５℃で反応させ、一般法４Ａに従って後処理した。変換が不完全であったため、粗生成物を、テトラヒドロフラン３．５ｍＬ中１．２当量のマグネシウムジ－ｔｅｒｔ－ブトキシド、０．６５当量のカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドおよび０．８当量の２－ブロモプロピオン酸（ラセミ体）と上記の方法に従って再度反応させ、同様に後処理した。収量：２７０ｍｇ（純度６３％、理論値の８４％）。
【１３３４】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_{t}$＝０．８６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３６９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【１３３５】
実施例５３．１Ｅ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－（ジフルオロメトキシ）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化３７９】



【１３３６】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－（ジフルオロメトキシ）－２－

オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）２７０ｍｇ（純度６３％、０．４６ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル９８ｍｇ（０．５１ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：１００ｍｇ（理論値の４０％）。

【１３３７】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３３８】

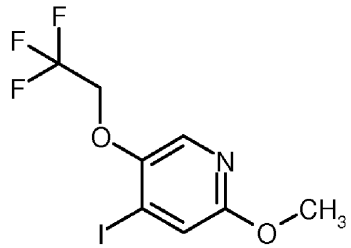
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．７８（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、２Ｈ）、７．８２－７．６９（ｍ、４Ｈ）、６．８９（ｔ、１Ｈ）、６．６５（ｓ、１Ｈ）、５．５６（ｑ、１Ｈ）、１．７２（ｄ、３Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）。

【１３３９】

実施例５４．１Ａ

４－ヨード－２－メトキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン

【化３８０】



【１３４０】

炭酸カリウム４６６ｍｇ（３．４ｍｍｏｌ、２．０当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸２，２，２－トリフルオロエチル５６７ｍｇ（２．５ｍｍｏｌ、１．５当量）を、４－ヨード－６－メトキシピリジン－３－オール４５５ｍｇ（純度９３％、１．７ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）およびアセトニトリル（０．４ｍＬ）中溶液に加え、混合物に、マイクロ波装置にて照射を１５０℃で３０分間行った。追加のトリフルオロメタンスルホン酸２，２，２－トリフルオロエチル３９３ｍｇ（１．７ｍｍｏｌ、１．０当量）を加え、反応混合物について、マイクロ波装置で、１５０℃で３０分間再度照射した。水／酢酸エチルの添加および相分離後、水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮し、乾燥させた。収量：５００ｍｇ（純度９４％、理論値の９４％）。

【１３４１】

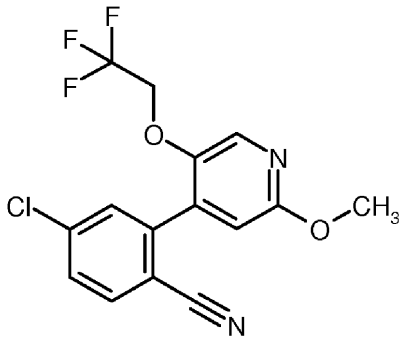
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３３４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３４２】

実施例５４．１Ｂ

４－クロロ－２－［２－メトキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－４－イル］ベンゾニトリル

【化３８１】



【１３４３】

４－ヨード－２－メトキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン５００ｍｇ（純度９４％、１．４１ｍｍｏｌ）および５－クロロ－２－シアノフェニルボロン酸２８２ｍｇ（１．５５ｍｍｏｌ、１．１当量）を、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロライド／ジクロロメタンモノ付加物の存在下に一般法２Ａに従って反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル５０、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：１６８ｍｇ（理論値の３３％）。

【１３４４】

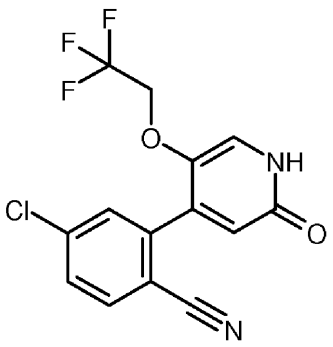
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３４３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３４５】

実施例５４．１Ｃ

４－クロロ－２－［２－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル］ベンゾニトリル

【化３８２】



【１３４６】

４－クロロ－２－［２－メトキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－４－イル］ベンゾニトリル１６８ｍｇ（０．４７ｍｍｏｌ）および臭化水素酸ピリジニウムを、一般法３Ａに従って反応させた。収量：１１２ｍｇ（純度９２％、理論値の６７％）。

【１３４７】

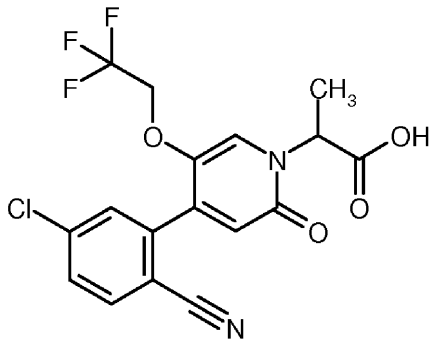
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３２９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３４８】

実施例５４．１Ｄ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）

【化３８３】



【１３４９】

４－クロロ－２－［２－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル］ベンゾニトリル１４０ｍｇ（純度８７％、０．３７ｍｍｏｌ）、２．０当量のマグネシウムジ－ｔｅｒｔ－ブトキシド、１．０５当量のカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドおよび１．５当量の２－ブロモプロパン酸（ラセミ体）を、５０℃で一般法４Ａに従って反応させ、水系後処理後、精製せずに次の段階に用いた。収量：２１４ｍｇ（純度７３％、定量的）。

【１３５０】

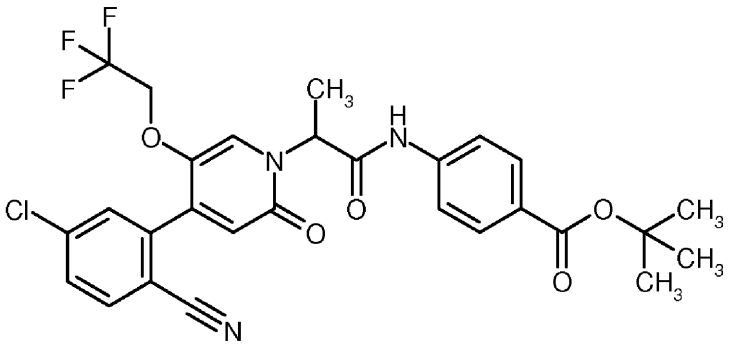
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３５１】

実施例５４．１Ｅ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化３８４】



【１３５２】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）２１４ｍｇ（純度７３％、０．３９ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル８３ｍｇ（０．４３ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：１１３ｍｇ（純度７０％、理論値の３５％）。

【１３５３】

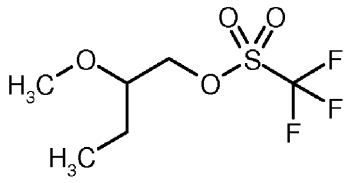
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５７６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３５４】

実施例５５．１Ａ

トリフルオロメタンスルホン酸２－メトキシブチル（ラセミ体）

【化３８５】



【１３５５】

２－メトキシブタノール１．０ｇ（９．６ｍｍｏｌ）および無水トリフルオロメタンスルホン酸１．７８ｍＬ（１０．６ｍｍｏｌ、１．１当量）を、トリエチルアミン１．４７ｍＬ（１０．６ｍｍｏｌ、１．１当量）の存在下に、一般法８Ａに従って反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階で反応させた。

【１３５６】

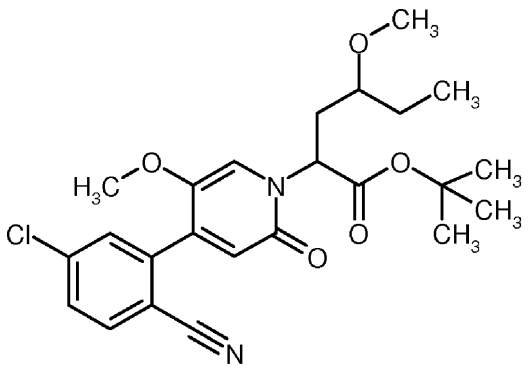
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ［ｐｐｍ］＝４．５１（ｄｄ、１Ｈ）、４．４３（ｄｄ、１Ｈ）、３．４４（ｓ、３Ｈ）、３．４４－３．３９（ｍ、１Ｈ）、１．６５－１．５４（ｍ、２Ｈ）、０．９８（ｔ、３Ｈ）。

【１３５７】

実施例５５．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化３８６】



【１３５８】

［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル１．００ｇ（２．６７ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍテトラヒドロフラン中溶液）２．９４ｍＬ（２．９４ｍｍｏｌ、１．１当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸２－メトキシブチル（ラセミ体）９４５ｍｇ（４．００ｍｍｏｌ、１．５当量）の存在下に一般法７Ｂに従って反応させた。収量：６６９ｍｇ（理論値の５４％）。

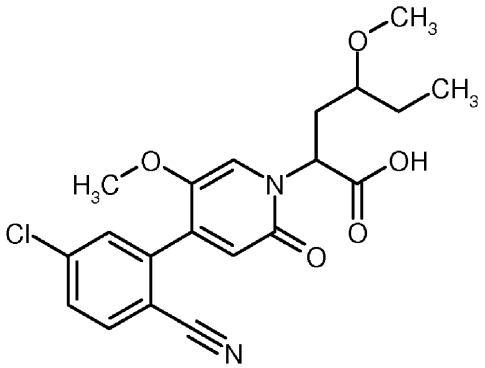
【１３５９】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_{t}$＝１．１５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

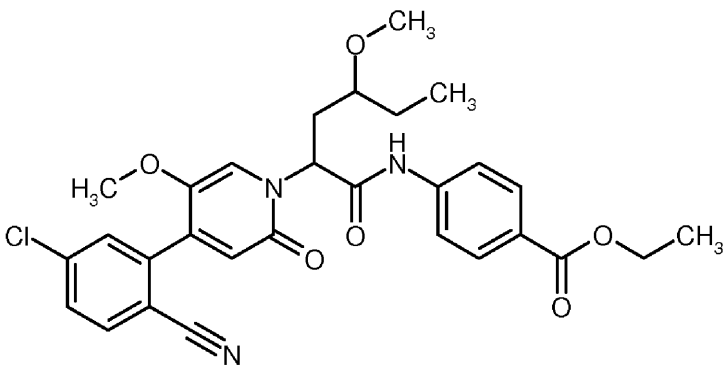
【１３６０】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝７．９８（ｄ、１Ｈ）、７．７５－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．４４／７．４０（２×ｓ、１Ｈ）、６．４９／６．４８（２×ｓ、１Ｈ）、５．２４－５．１７（ｍ、１Ｈ）、３．６４（２×ｓ、３Ｈ）、３．１９／３．１６（２×ｓ、３Ｈ）、２．８１－２．７４（ｍ、１Ｈ）、２．４５－２．２８（ｍ、１Ｈ）、２．１６－２．０３（ｍ、１Ｈ）、１．５７－１．３８（ｍ、２Ｈ）、１．４１（２×ｓ、９Ｈ）、０．８４／０．８０（２×ｔ、３Ｈ）。

【１３６１】
実施例５５．１Ｃ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシヘキサン酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）
【化３８７】



【１３６２】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシヘキサン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）６６８ｍｇ（１．４５ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってトリフルオロ酢酸で加水分解した。収量：６２３ｍｇ（純度９４％、定量的）。
【１３６３】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４０５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１３６４】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．０（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．９８（ｄ、１Ｈ）、７．７７－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．５０／７．４４（２×ｓ、１Ｈ）、６．４８／６．４７（２×ｓ、１Ｈ）、５．２８－５．２０（ｍ、１Ｈ）、３．６４（２×ｓ、３Ｈ）、３．１６／３．１５（２×ｓ、３Ｈ）、２．７８－２．７１（ｍ、１Ｈ）、２．４８－２．２８（ｍ、１Ｈ）、２．２４－２．０６（ｍ、１Ｈ）、１．５５－１．４１（ｍ、２Ｈ）、０．８３／０．７９（２×ｔ、３Ｈ）。
【１３６５】
実施例５５．１Ｄ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシヘキサノイル｝アミノ）－安息香酸エチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）
【化３８８】



【１３６６】
ジメチルホルムアミド１５．３ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル

）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシヘキサン酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）６２０ｍｇ（１．５３ｍｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸エチル２５３ｍｇ（１．５３ｍｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　２１８ｍｇ（１．５３ｍｍｏｌ）およびＤＩＣ　２３９μＬ（１．５３ｍｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇカートリッジ、８５ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：６３４ｍｇ（理論値の７０％）。

【１３６７】

ＬＣ／ＭＳ［方法２］：ジアステレオマー１：R_t＝３．７５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５５２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。；ジアステレオマー２：R_t＝３．８１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５５２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３６８】

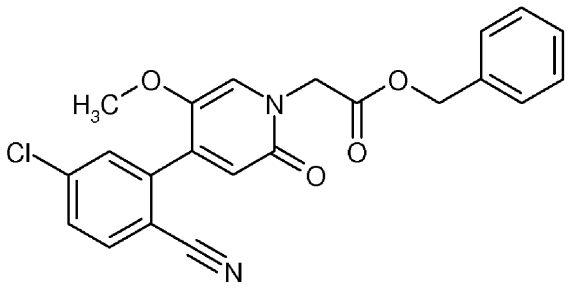
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８（２×ｓ、１Ｈ）、８．０１－７．９８（ｍ、１Ｈ）、７．９５－７．９１（ｍ、２Ｈ）、７．８３－７．７９（ｍ、２Ｈ）、７．７６－７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．５９／７．５１（２×ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．８７－５．８０（ｍ、１Ｈ）、４．３１／４．２９（２×ｑ、２Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．１９／３．１３（２×ｓ、３Ｈ）、３．０８－２．８８（２×ｍ、１Ｈ）、２．４４－２．１７（ｍ、２Ｈ）、１．６２－１．４４（ｍ、２Ｈ）、１．３１／１．２８（２×ｔ、３Ｈ）、０．８６／０．８５（２×ｔ、３Ｈ）。

【１３６９】

実施例５６．１Ａ

［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ベンジル

【化３８９】



【１３７０】

炭酸カリウム３．１８ｇ（２３．０ｍｍｏｌ）を、４－クロロ－２－（５－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル４．００ｇ（１５．３ｍｍｏｌ）およびブロモ酢酸ベンジル２．９２ｍＬ（１８．４ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（５３．３ｍＬ）中溶液に加え、混合物を１００℃で４５分間撹拌した。反応混合物を冷却して室温とし、水５３０ｍＬおよび塩化リチウム１０．０ｇ（２３６ｍｍｏｌ）を加えることで反応を終了した。混合物を酢酸エチル２００ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をジクロロメタン５０ｍＬに溶かし、珪藻土に乗せ、フラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇカートリッジ、８０ｍＬ／分、酢酸エチル／シクロヘキサン勾配）によって精製した。収量：３．９０ｇ（理論値の６１％）。

【１３７１】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４０９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３７２】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝８．００（ｄ、１Ｈ

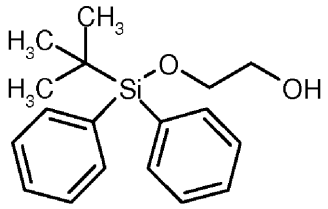
）、７．７５－７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．６１（ｓ、１Ｈ）、７．４２－７．３３（ｍ、５Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．２２（ｓ、２Ｈ）、４．８１（ｓ、２Ｈ）、３．６２（ｓ、３Ｈ）。

【１３７３】

実施例５７．１Ａ

２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ｝エタノール

【化３９０】



【１３７４】

テトラヒドロフラン８８ｍＬに溶かしたクロロ－ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シラン１０．０ｇ（３６．４ｍｍｏｌ）を、６時間かけて１，２－エタンジオール１０．１ｍＬ（１８２ｍｍｏｌ）およびイミダゾール２．９７ｇ（４３．７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１２ｍＬ）中溶液に滴下し、混合物をさらに室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（３４０ｇシリカカートリッジ、１００ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：８．３４ｇ（理論値の７６％）。

【１３７５】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．５７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３２３（Ｍ＋Ｎａ）$^+$。

【１３７６】

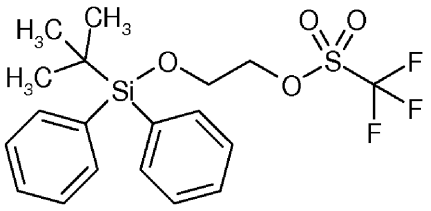
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．６６－７．６２（ｍ、４Ｈ）、７．４９－７．４０（ｍ、６Ｈ）、４．６４（ｔ、１Ｈ）、３．６７－３．６１（ｍ、２Ｈ）、３．５４－３．４９（ｍ、２Ｈ）、０．９９（ｓ、９Ｈ）。

【１３７７】

実施例５７．１Ｂ

トリフルオロメタンスルホン酸２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ｝エチル

【化３９１】



【１３７８】

－７８℃で、２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ｝エタノール１．５０ｇ（４．９９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン７６５μＬ（５．４９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）中溶液をジクロロメタン５ｍＬ中の無水トリフルオロメタンスルホン酸９２４μＬ（５．４９ｍｍｏｌ）に、内部温度が－５０℃を超えないように滴下した。混合物を－７８℃でさらに１５分間撹拌し、自然に昇温させて室温とした。反応混合物をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル５０ｍＬで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液および飽和塩化アンモニウム水溶液の混合物（３：１）２５ｍＬで３回洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、２５℃および圧力≧１００ｍｂａｒで濃縮した。収量：２．

０８ｇ（理論値の７１％）。

【１３７９】

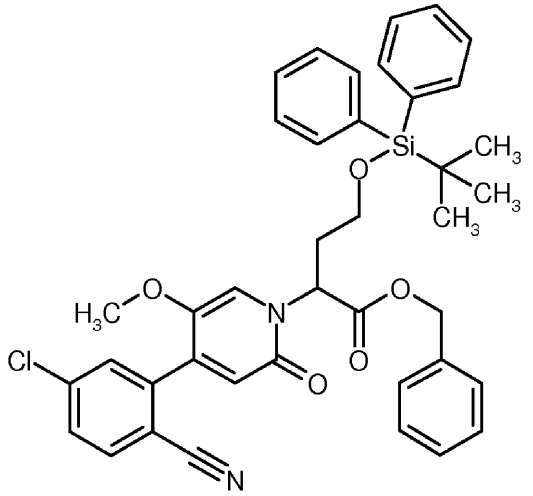
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝７．６６－７．６２（ｍ、４Ｈ）、７．５２－７．４４（ｍ、６Ｈ）、４．４５－４．４１（ｍ、２Ｈ）、３．８９－３．８５（ｍ、２Ｈ）、１．０３（ｓ、９Ｈ）。

【１３８０】

実施例５７．１Ｃ

４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ｝－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸ベンジル（ラセミ体）

【化３９２】



【１３８１】

［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ベンジル１．００ｇ（２．４５ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍテトラヒドロフラン中溶液）２．６９ｍＬ（２．６９ｍｍｏｌ、１．１当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ｝エチル１．５９ｇ（３．６７ｍｍｏｌ、１．５当量）の存在下に一般法７Ｂに従って反応させた。収量：７０８ｍｇ（理論値の４０％）。

【１３８２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_{t}$＝１．５５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１３８３】

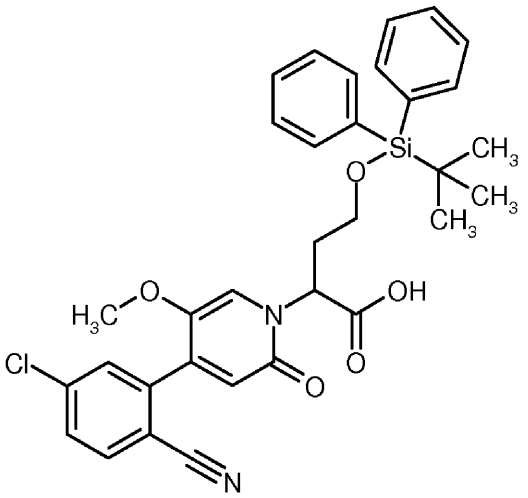
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝８．００（ｄ、１Ｈ）、７．７４（ｄｄ、１Ｈ）、７．６２－７．５６（ｍ、５Ｈ）、７．４７－７．２９（ｍ、１２Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、５．５１（ｄｄ、１Ｈ）、５．１９（ｓ、２Ｈ）、３．７５－３．６９（ｍ、１Ｈ）、３．６３－３．５７（ｍ、１Ｈ）、３．５６（ｓ、３Ｈ）、２．５２－２．４０（ｍ、２Ｈ）、０．９７（ｓ、９Ｈ）。

【１３８４】

実施例５７．１Ｄ

４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ｝－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）

【化３９３】



【１３８５】

４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ｝－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸ベンジル（ラセミ体）６０５ｍｇ（８７５μｍｏｌ）をテトラヒドロフラン６ｍＬに溶かし、水酸化ナトリウム水溶液（１．０Ｍ）２．２ｍＬ（２．２ｍｍｏｌ、２．５当量）を加えた。混合物を室温でさらに１時間撹拌し、塩酸水溶液（１Ｎ）で中和した。相を分離し、水相を酢酸エチル２５ｍＬで２回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。収量：５６８ｍｇ（理論値の９３％）。

【１３８６】

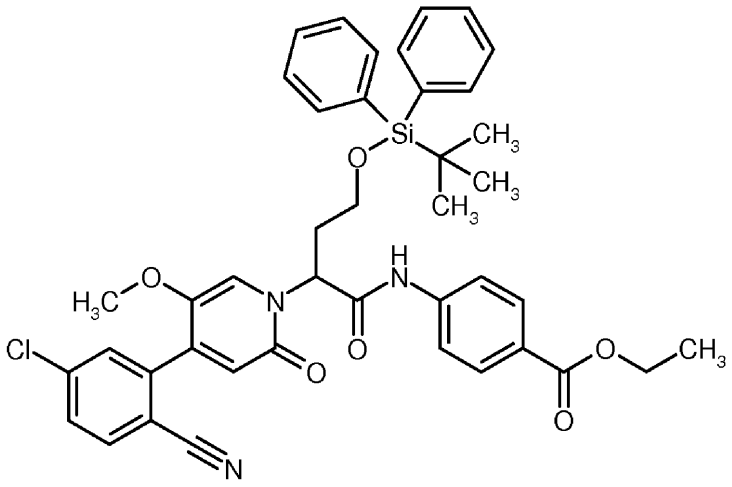
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３８７】

実施例５７．１Ｅ

４－［（４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ｝－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル）アミノ］安息香酸エチル（ラセミ体）

【化３９４】



【１３８８】

ジメチルホルムアミド１９ｍＬ中の４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ｝－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソ

ピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）５６５ｍｇ（９４０μｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸エチル１５５ｍｇ（９４０μｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　１３４ｍｇ（９４０μｍｏｌ）およびＤＩＣ　１４６μＬ（９４０μｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇカートリッジ、８５ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：２６８ｍｇ（理論値の３８％）。

【１３８９】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．５４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝７４８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３９０】

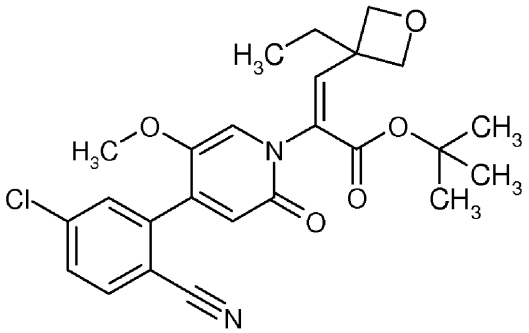
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９４（ｄ、２Ｈ）、７．７９（ｄ、２Ｈ）、７．７４（ｄｄ、１Ｈ）、７．６３－７．５７（ｍ、５Ｈ）、７．４８（ｓ、１Ｈ）、７．４６－７．３６（ｍ、６Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．８７（ｄｄ、１Ｈ）、４．２９（ｑ、２Ｈ）、３．７２－３．６７（ｍ、２Ｈ）、３．６４（ｓ、３Ｈ）、２．５２－２．４８（ｍ、２Ｈ、溶媒共鳴下）、１．３２（ｔ、３Ｈ）、０．９４（ｓ、９Ｈ）。

【１３９１】

実施例５８．１Ａ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３－エチルオキセタン－３－イル）プロパ－２－エン酸ｔｅｒｔ－ブチル（異性体混合物）

【化３９５】



【１３９２】

ジメチルホルムアミド１ｍＬ中の水素化ナトリウム３８．４ｍｇ（１．６０ｍｍｏｌ、２当量、鉱油中６０％）および３－エチルオキセタン－３－カルボアルデヒド４５７ｍｇ（４．００ｍｍｏｌ）を、［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル３００ｍｇ（８００μｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中溶液にその順で加えた。室温で１５分後、飽和塩化アンモニウム水溶液１０ｍＬを加えることで反応停止し、反応混合物を酢酸エチル２０ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（２４ｇカートリッジ、３５ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：３２０ｍｇ（理論値の８２％）。

【１３９３】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３９４】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝８．００（ｄ、１Ｈ）、７．７９－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．２７（ｓ、１Ｈ）、７．０４（ｓ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、４．６３（ｄ、１Ｈ）、４．４８（ｄ、１Ｈ）、４．２２（ｄ、

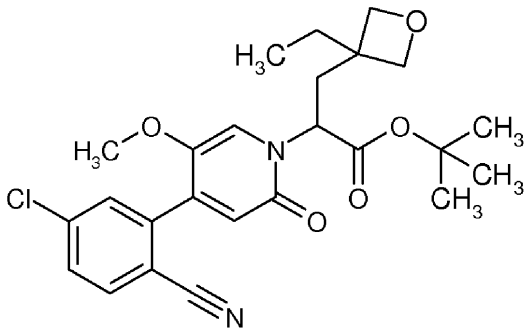
１Ｈ）、４．１３（ｄ、１Ｈ）、３．６９／３．６０（２×ｓ、３Ｈ）、２．１０－２．０４／１．９４－１．８６（２×ｑ、２Ｈ）、１．４４－１．４０（２×ｓ、９Ｈ）、０．９９／０．９５（２×ｔ、３Ｈ）。

【１３９５】

実施例５８．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３－エチルオキセタン－３－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化３９６】



【１３９６】

室温で、２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３－エチルオキセタン－３－イル）プロパ－２－エン酸ｔｅｒｔ－ブチル（異性体混合物）３０２ｍｇ（６４１μｍｏｌ）を、「熱ストライカー」試薬溶液［Ｂ．Ａ．Ｂａｋｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．２００８，１０，２８９－２９２］２０ｍＬと混合した。反応混合物を室温で１．５時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液２０ｍＬを加えた。相分離後、水相を酢酸エチル２５ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇシリカカートリッジ、８５ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：２７５ｍｇ（理論値の９１％）。

【１３９７】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３９８】

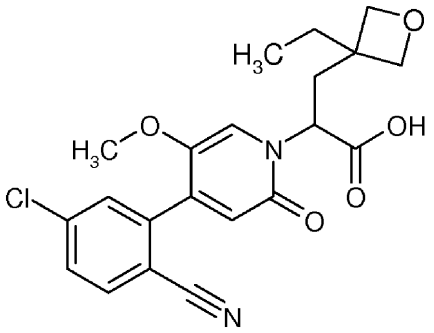
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．９８（ｄ、１Ｈ）、７．７５－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、６．４９（ｓ、１Ｈ）、５．２２－５．１３（ｍ、１Ｈ）、４．３１（ｄ、１Ｈ）、４．２３（ｄ、１Ｈ）、４．０４（ｄ、１Ｈ）、３．９３（ｄ、１Ｈ）、３．６５（ｓ、３Ｈ）、２．６５（ｄｄ、１Ｈ）、２．３９（ｄｄ、１Ｈ）、１．８３－１．７２（ｍ、２Ｈ）、１．４１（ｓ、９Ｈ）、０．８３（ｔ、３Ｈ）。

【１３９９】

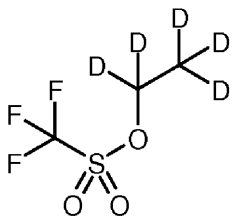
実施例５８．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３－エチルオキセタン－３－イル）プロパン酸（ラセミ体）

【化３９７】

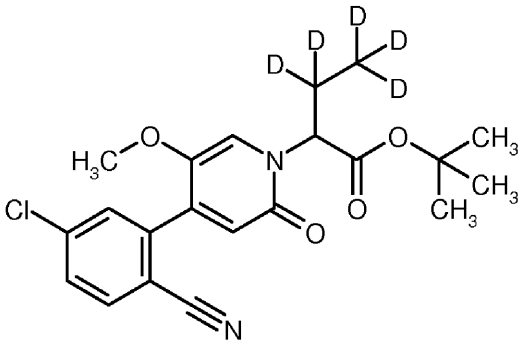


【１４００】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３－エチルオキセタン－３－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２７５ｍｇ（５９９μｍｏｌ）および水酸化リチウム水溶液（１Ｎ）３ｍＬを、一般法６Ｂに従って反応させて、標題化合物を得た。収量：１９３ｍｇ（理論値の７６％）。
【１４０１】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１４０２】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．１（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７７－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５６（ｓ、１Ｈ）、６．４９（ｓ、１Ｈ）、５．２５－５．１３（ｍ、１Ｈ）、４．３０（ｄ、１Ｈ）、４．２２（ｄ、１Ｈ）、４．０２（ｄ、１Ｈ）、３．９２（ｄ、１Ｈ）、３．６５（ｓ、３Ｈ）、２．６９（ｄｄ、１Ｈ）、２．４２（ｄｄ、１Ｈ）、１．８４－１．７３（ｍ、２Ｈ）、０．８２（ｔ、３Ｈ）。
【１４０３】
実施例５９．１Ａ
トリフルオロメタンスルホン酸１，１，２，２，２－５重水素エチル
【化３９８】



【１４０４】
１，１，２，２，２－５重水素エタノール１．０ｇ（１９．５７ｍｍｏｌ）および無水トリフルオロメタンスルホン酸３．４８ｍＬ（２０．５５ｍｍｏｌ、１．０５当量）を、２，６－ジメチルピリジン２．５１ｍＬ（２１．５３ｍｍｏｌ、１．１当量）の存在下に、一般法８Ａに従って反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階で反応させた。
【１４０５】
実施例５９．１Ｂ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］（３，３，４，４，４－５重水素）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化３９９】



【１４０６】

［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル２５０ｍｇ（０．６７ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）０．８０ｍＬ（０．８０ｍｍｏｌ、１．２当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸１，１，２，２，２－５重水素エチル１８３ｍｇ（１．００ｍｍｏｌ、１．５当量）の存在下に一般法７Ｂに従って反応させた。収量：２０６ｍｇ（純度９４％、理論値の７１％）。

【１４０７】

ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝１．３７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３５２（Ｍ＋Ｈ－ＣＯＯ－ｔｅｒｔ－ブチル）$^+$。

【１４０８】

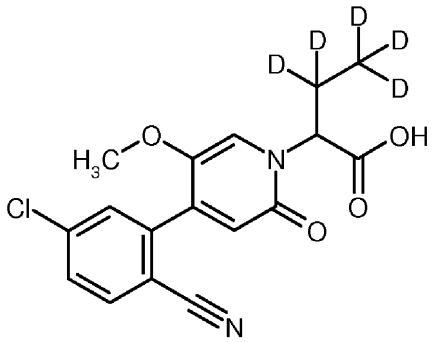
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７６－７．６９（ｍ、２Ｈ）、７．３６（ｓ、１Ｈ）、６．５０（ｓ、１Ｈ）、５．０１（ｓ、１Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、１．４０（ｓ、９Ｈ）。

【１４０９】

実施例５９．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］（３，３，４，４，４－５重水素）ブタン酸（ラセミ体）

【化４００】



【１４１０】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］（３，３，４，４，４－５重水素）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２０６ｍｇ（純度９４％、０．４８ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２０８ｍｇ（純度７１％、理論値の８８％）。

【１４１１】

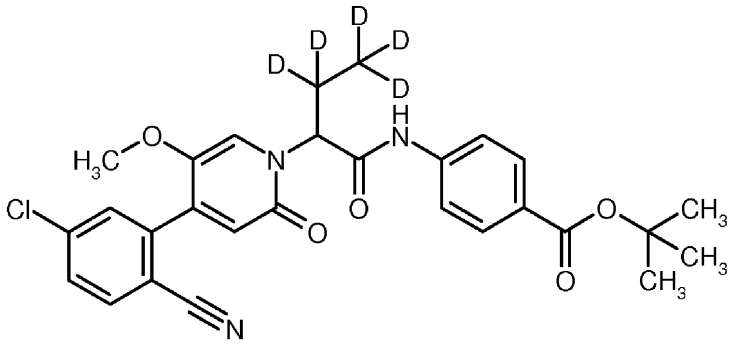
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３５２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４１２】

実施例５９．１Ｄ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］（３，３，４，４，４－５重水素）ブタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４０１】



【１４１３】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］（３，３，４，４，４－５重水素）ブタン酸（ラセミ体）２０８ｍｇ（純度７１％、０．４２ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル８９ｍｇ（０．４６ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：７９ｍｇ（純度９１％、理論値の３３％）。

【１４１４】

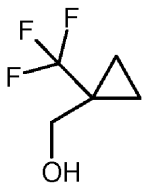
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４１５】

実施例６０．１Ａ

［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］メタノール

【化４０２】



【１４１６】

０℃で、水素化ジイソブチルアルミニウム（１Ｍジクロロメタン中溶液）２６．７ｍＬ（２６．７ｍｍｏｌ）を１－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボン酸メチル１．８９ｇ（１０．７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）中溶液にゆっくり滴下した。混合物を０℃でさらに２時間撹拌し、メタノール１０ｍＬを加えることで反応停止した。反応混合物を２０％強度酒石酸ナトリウムカリウム水溶液３０ｍＬおよび緩衝水溶液（ｐＨ７）３０ｍＬで希釈し、室温で終夜高撹拌した。相を分離し、水相をジクロロメタンで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物は標題化合物に相当した。収量：０．９６ｇ（理論値の６４％）。

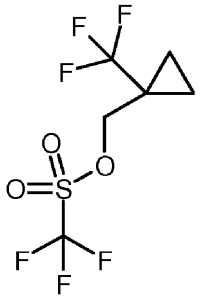
【１４１７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ［ｐｐｍ］＝３．７４（ｄ、２Ｈ）、１．６５（ｔ、１Ｈ）、１．０６－１．０２（ｍ、２Ｈ）、０．８１－０．７６（ｍ、２Ｈ）。

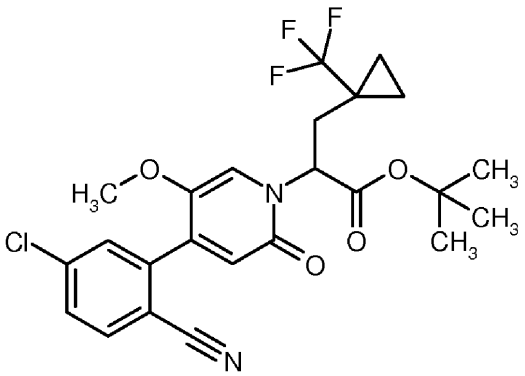
【１４１８】

実施例６０．１Ｂ

トリフルオロメタンスルホン酸［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］メチル
【化４０３】

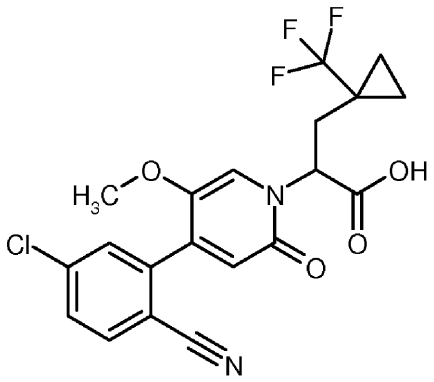


【１４１９】
－７８℃で、［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］メタノール４２８ｍｇ（３．０６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン４６８μＬ（３．３６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．５ｍＬ）中溶液を、ジクロロメタン１．５ｍＬ中の無水トリフルオロメタンスルホン酸５６９μＬ（３．３６ｍｍｏｌ）に内部温度が－５０℃を超えないように滴下した。混合物を－７８℃でさらに３０分間撹拌し、自然に昇温させて室温とした。反応混合物をで希釈しメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル２５ｍＬ、飽和塩化ナトリウム水溶液／１Ｎ塩酸の混合物（３：１）２０ｍＬで３回洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、２５℃および圧力≧１００ｍｂａｒで濃縮した。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。収量：７０１ｍｇ（理論値の８４％）。
【１４２０】
実施例６０．１Ｃ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化４０４】



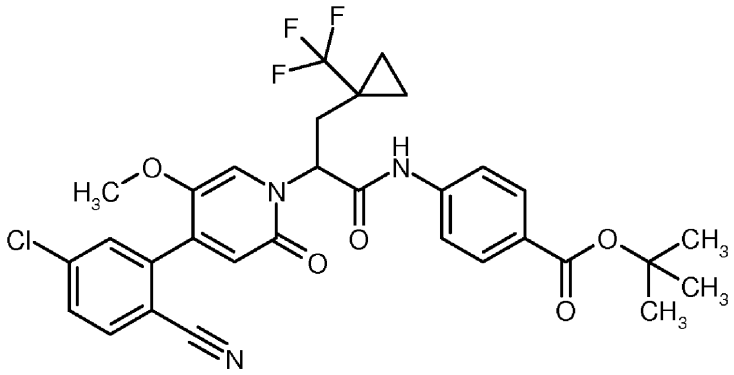
【１４２１】
ＴＨＦ　１３ｍＬ中の［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル５００ｍｇ（１．３３ｍｍｏｌ）、トリフルオロメタンスルホン酸［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］メチル７０１ｍｇ（２．５８ｍｍｏｌ）およびビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．７３ｍＬ（１．７３ｍｍｏｌ）を、一般法７Ｂに従って反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／シクロヘキサン勾配、４０ｇシリカカートリッジ、流量４０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物を得た。収量：２９５ｍｇ（理論値の４５％）。
【１４２２】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４２３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７５－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．４２（ｓ、１Ｈ）、６．５０（ｓ、１Ｈ）、５．１９－５．１１（ｍ、１Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、２．６８（ｄｄ、１Ｈ）、２．３３（ｄｄ、１Ｈ）、１．４０（ｓ、９Ｈ）、０．９５－０．７４（ｍ、３Ｈ）、０．５６－０．４９（ｍ、１Ｈ）。
【１４２４】
実施例６０．１Ｄ
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパン酸（ラセミ体）
【化４０５】



【１４２５】
ジクロロメタン６ｍＬおよびＴＦＡ　９１５μＬ（１１．９ｍｍｏｌ）中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２９５ｍｇ（５９４μｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って反応させた。収量：２５８ｍｇ（純度９２％、理論値の９１％）。
【１４２６】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_{t}$＝０．９６分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝４３９（Ｍ－Ｈ）$^{-}$，
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１３．２（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７６－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．４６（ｓ、１Ｈ）、６．４９（ｓ、１Ｈ）、５．２３－５．１４（ｍ、１Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、２．７１（ｄｄ、１Ｈ）、２．３７（ｄｄ、１Ｈ）、０．９２－０．８１（ｍ、２Ｈ）、０．７８－０．７１（ｍ、１Ｈ）、０．５４－０．４６（ｍ、１Ｈ）。
【１４２７】
実施例６０．１Ｅ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４０６】



【１４２８】

ジメチルホルムアミド４ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパン酸（ラセミ体）１８８ｍｇ（４２６μｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル８２．４ｍｇ（４２６μｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　６．１ｍｇ（４３μｍｏｌ）およびＤＩＣ　６６μＬ（０．４３ｍｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８、１０μｍ、１２５ｍｍ×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／０．１％ギ酸勾配（０から３分１０％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］後に、標題化合物を得た。収量：１５７ｍｇ（理論値の５９％）。

【１４２９】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６１６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４３０】

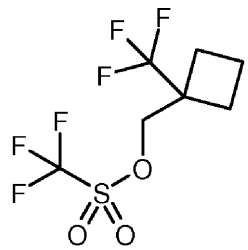
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、２Ｈ）、７．７８－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．８６－５．８０（ｍ、１Ｈ）、３．６７（ｓ、３Ｈ）、２．６０－２．４７（ｍ、２Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）、０．９７－０．８０（ｍ、４Ｈ）。

【１４３１】

実施例６１．１Ａ

トリフルオロメタンスルホン酸［１－（トリフルオロメチル）シクロブチル］メチル

【化４０７】



【１４３２】

［１－（トリフルオロメチル）シクロブチル］メタノール３３０ｍｇ（２．０３ｍｍｏｌ）および無水トリフルオロメタンスルホン酸０．３８ｍＬ（２．２４ｍｍｏｌ、１．１当量）を、トリエチルアミン３１２μＬ（２．２４ｍｍｏｌ、１．１当量）の存在下に、一般法８Ａに従って反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階で反応させた。

【１４３３】

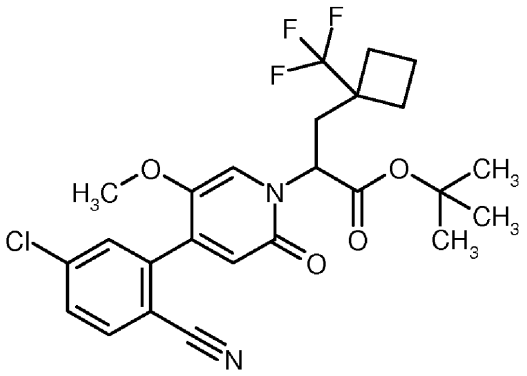
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝４．５６（ｓ、２Ｈ）、２．２８－２．１９（ｍ、２Ｈ）、２．１１－１．８９（ｍ、４Ｈ）。

【１４３４】

実施例６１．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロブチル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４０８】



【１４３５】

［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル３８３ｍｇ（１．０２ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．２３ｍＬ（１．２３ｍｍｏｌ、１．２当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸［１－（トリフルオロメチル）シクロブチル］メチル７８０ｍｇ（純度６０％、１．６４ｍｍｏｌ、１．６当量）の存在下に、一般法７Ｂに従って反応させた。収量：１１９ｍｇ（純度９１％、理論値の２１％）。

【１４３６】

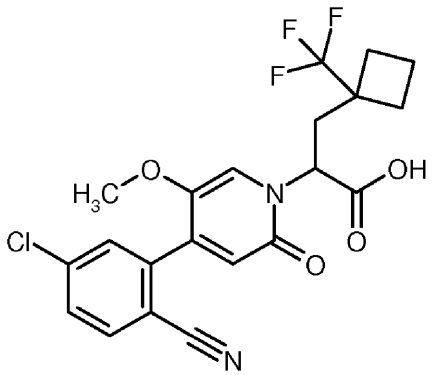
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：Ｒ$_t$＝１．５４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５５（Ｍ＋Ｈ－ＣＯＯ－ｔｅｒｔ－ブチル）$^+$。

【１４３７】

実施例６１．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロブチル］プロパン酸（ラセミ体）

【化４０９】



【１４３８】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロブチル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１１９ｍｇ（純度９１％、０．２１ｍｍｏｌ）を、一般法６

Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：９１ｍｇ（純度６９％、理論値の６５％）。

【１４３９】

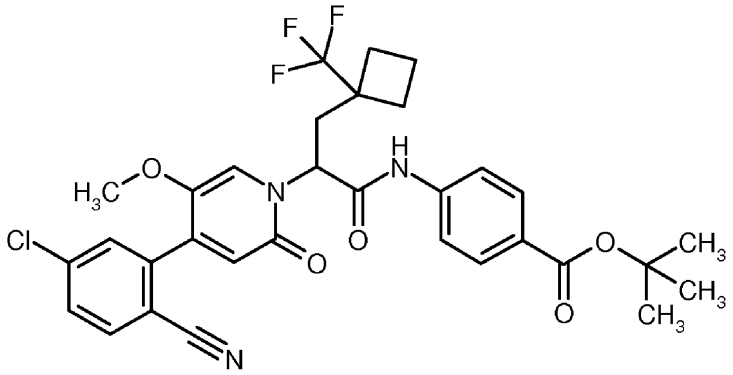
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４４０】

実施例６１．１Ｄ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［１－（トリフルオロメチル）－シクロブチル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４１０】



【１４４１】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロブチル］プロパン酸（ラセミ体）９０ｍｇ（純度６９％、０．１４ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル２９ｍｇ（０．１５ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：５８ｍｇ（理論値の６７％）。

【１４４２】

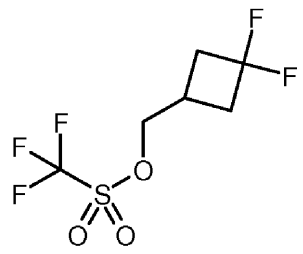
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝１．６５分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝６２８（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１４４３】

実施例６２．１Ａ

トリフルオロメタンスルホン酸（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル

【化４１１】



【１４４４】

（３，３－ジフルオロシクロブチル）メタノール５００ｍｇ（４．０９ｍｍｏｌ）および無水トリフルオロメタンスルホン酸０．７６ｍＬ（４．５０ｍｍｏｌ、１．１当量）を、トリエチルアミン６２８μＬ（４．５０ｍｍｏｌ、１．１当量）の存在下に一般法８Ａに従って反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階で反応させた。

【１４４５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝４．３３（ｄ、２Ｈ

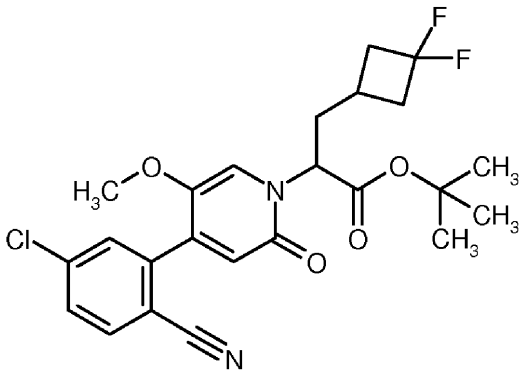
）、２．７６－２．６１（ｍ、２Ｈ）、２．６０－２．５０（ｍ、１Ｈ）、２．５０－２．３７（ｍ、２Ｈ）。

【１４４６】

実施例６２．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４１２】



【１４４７】

［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル６００ｍｇ（１．６０ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．９２ｍＬ（１．９２ｍｍｏｌ、１．２当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸（３，３－ジフルオロシクロブチル）メチル１１６２ｍｇ（純度７０％、３．２０ｍｍｏｌ、２．０当量）の存在下に、一般法７Ｂに従って反応させた。収量：４１７ｍｇ（理論値の５２％）。

【１４４８】

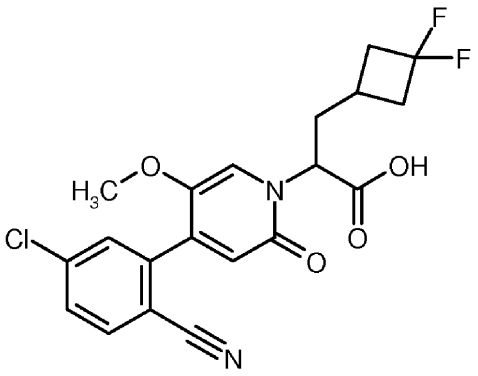
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝１．４４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４２３（Ｍ＋Ｈ－ＣＯＯ－ｔｅｒｔ－ブチル）$^+$。

【１４４９】

実施例６２．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）プロパン酸（ラセミ体）

【化４１３】



【１４５０】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１８４ｍｇ（０．３７ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによ

って加水分解した。収量：２００ｍｇ（純度８８％、定量的）。

【１４５１】

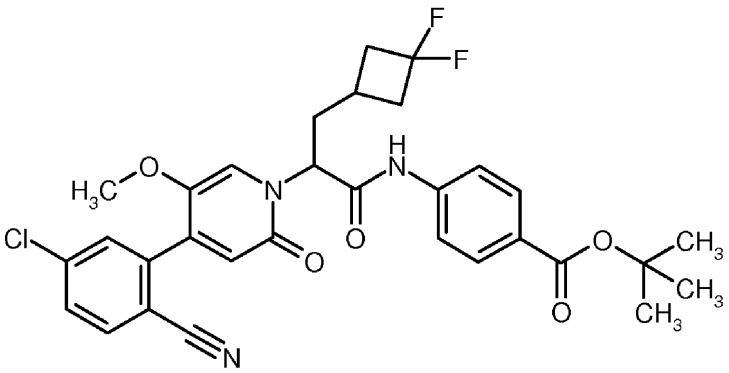
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４２３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４５２】

実施例６２．１Ｄ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４１４】



【１４５３】

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メチルプロパン酸（ラセミ体）２００ｍｇ（純度８８％、０．４２ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル８９ｍｇ（０．４６ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：１７５ｍｇ（理論値の７０％）。

【１４５４】

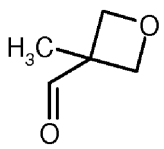
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５９８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４５５】

実施例６３．１Ａ

３－メチルオキセタン－３－カルボアルデヒド

【化４１５】



【１４５６】

最初に、クロルギ酸ピリジニウム６．７５ｇ（３１．３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン１００ｍＬに入れ、（３－メチルオキセタン－３－イル）メタノール２．００ｇ（１９．６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）中溶液を室温で加えた。セライト（登録商標）７ｇを加え、混合物を室温でさらに４時間撹拌した。混合物を吸引シリカゲルで濾過し、溶媒を減圧下に室温で除去した。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。収量：１．５５ｇ（理論値の７９％）。

【１４５７】

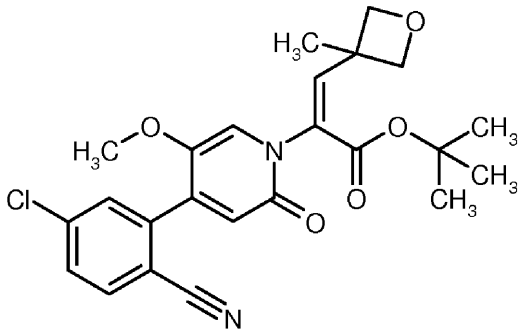
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ［ｐｐｍ］＝９．９５（ｓ、１Ｈ）、４．８９（ｄ、２Ｈ）、４．５１（ｄ、２Ｈ）、１．４８（ｓ、３Ｈ）。

【１４５８】

実施例６３．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３－メチルオキセタン－３－イル）プロパ－２－エン酸ｔｅｒｔ－ブチル（異性体混合物）

【化４１６】



【１４５９】

ジメチルホルムアミド１ｍＬ中の水素化ナトリウム６４．０ｍｇ（１．６０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）および３－メチルオキセタン－３－カルボアルデヒド２００ｍｇ（２．００ｍｍｏｌ）を［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル３００ｍｇ（８００μｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（９ｍＬ）中溶液にその順で加えた。室温で１５分後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えることで反応停止し、反応混合物を酢酸エチル２０ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（２４ｇシリカカートリッジ、流量３５ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：３５６ｍｇ（理論値の９６％）。

【１４６０】

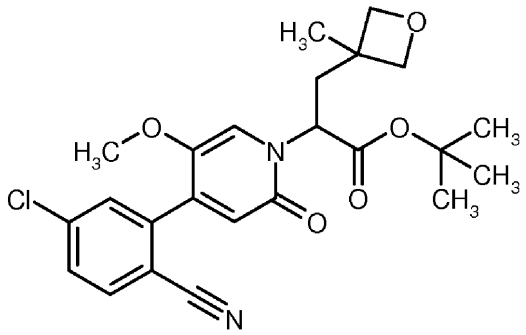
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４６１】

実施例６３．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３－メチルオキセタン－３－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４１７】



【１４６２】

室温で、２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３－メチルオキセタン－３－イル）プロパ－２－エン酸ｔｅｒｔ－ブチル（異性体混合物）３５０ｍｇ（７６６μｍｏｌ）を、「熱ストラ

イカー」試薬溶液［Ｂ．　Ａ．　Ｂａｋｅｒ　ｅｔ　ａｌ．　Ｏｒｇ．　Ｌｅｔｔ．　２００８，　１０，　２８９－２９２］２０ｍＬと混合した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。相分離後、水相を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（４０ｇシリカカートリッジ、流量４０ｍＬ／分、シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製した。収量：３４５ｍｇ（理論値の９７％）。

【１４６３】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４６４】

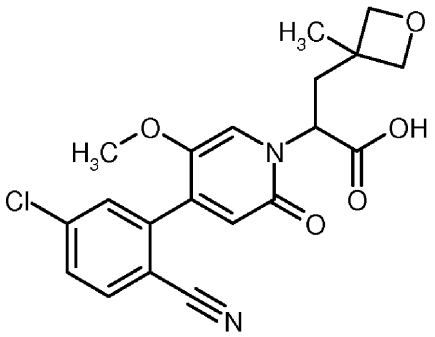
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．９８（ｄ、１Ｈ）、７．７５－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．４７（ｓ、１Ｈ）、６．５０（ｓ、１Ｈ）、５．２５－５．１８（ｍ、１Ｈ）、４．３８（ｄ、１Ｈ）、４．１６（ｄ、１Ｈ）、４．０７（ｄ、１Ｈ）、３．９２（ｄ、１Ｈ）、３．６５（ｓ、３Ｈ）、２．６７（ｄｄ、１Ｈ）、２．３１（ｄｄ、１Ｈ）、１．４１（ｓ、９Ｈ）、１．３５（ｓ、３Ｈ）。

【１４６５】

実施例６３．１Ｄ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３－メチルオキセタン－３－イル）プロパン酸（ラセミ体）

【化４１８】



【１４６６】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３－メチルオキセタン－３－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）３４０ｍｇ（７４１μｍｏｌ）をテトラヒドロフラン５ｍＬ、エタノール２．５ｍＬおよび水２．５ｍＬに溶かし、水酸化リチウム水溶液（１Ｍ）３．７ｍＬ（３．７ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。混合物を室温でさらに７時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液２０ｍＬおよび酢酸エチル３０ｍＬで希釈し、塩酸水溶液（１Ｎ）を用いてｐＨ４から５に調節した。相を分離し、水相を酢酸エチル１０ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。収量：２７５ｍｇ（純度９５％、理論値の８８％）。

【１４６７】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７８分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝４０１（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１４６８】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．２（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７７－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、６．４９（ｓ、１Ｈ）、５．３１－５．２２（ｍ、１Ｈ）、４．３７（ｄ、１Ｈ）、

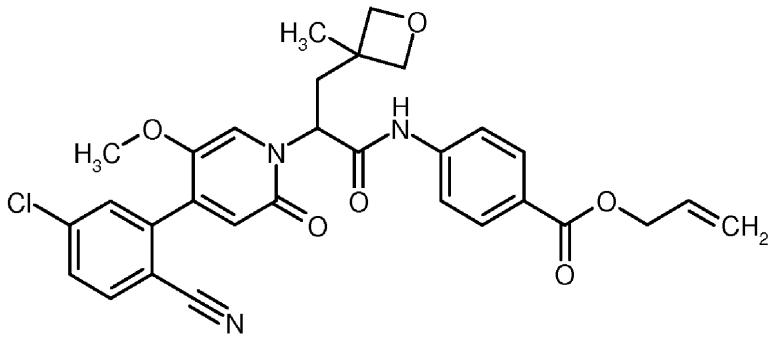
４．１６（ｄ、１Ｈ）、４．０５（ｄ、１Ｈ）、３．９０（ｄ、１Ｈ）、３．６５（ｓ、３Ｈ）、２．７１（ｄｄ、１Ｈ）、２．３３（ｄｄ、１Ｈ）、１．３５（ｓ、３Ｈ）。

【１４６９】

実施例６３．１Ｅ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３－メチルオキセタン－３－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸アリル（ラセミ体）

【化４１９】



【１４７０】

ジメチルホルムアミド２ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３－メチルオキセタン－３－イル）プロパン酸（ラセミ体）１１５ｍｇ（２８５μｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸アリル５１ｍｇ（２８５μｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　４０．６ｍｇ（２８５μｍｏｌ）およびＤＩＣ　４５μＬ（０．２９ｍｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水勾配）により、標題化合物を得た。収量：２５ｍｇ（理論値の１６％）。

【１４７１】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５６２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４７２】

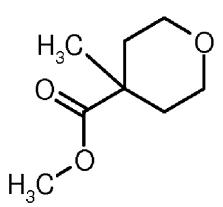
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．９（ｓ、１Ｈ）、８．０１－７．９６（ｍ、３Ｈ）、７．８０（ｄ、２Ｈ）、７．７４－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．６５（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、６．０９－５．９９（ｍ、１Ｈ）、５．８７（ｄｄ、１Ｈ）、５．４３－５．３７（ｍ、１Ｈ）、５．３０－５．２５（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７７（ｍ、２Ｈ）、４．４６（ｄ、１Ｈ）、４．２９（ｄ、１Ｈ）、４．１１（ｄ、１Ｈ）、３．９５（ｄ、１Ｈ）、３．７２（ｓ、３Ｈ）、２．７４－２．６５（ｍ、１Ｈ）、２．４０－２．３３（ｍ、１Ｈ）、１．３８（ｓ、３Ｈ）。

【１４７３】

実施例６４．１Ａ

４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸メチル

【化４２０】



【１４７４】

－７８℃で、ｎ－ブチルリチウム（３５．４ｍｍｏｌ、１．６Ｍヘキサン中溶液）２２．１ｍＬをジイソプロピルアミン４．９１ｍＬ（３５．０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４５ｍＬ）中溶液にゆっくり滴下し、混合物を－７８℃でさらに１０分間および０℃でさらに２５分間撹拌した。次に、－７８℃で、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸メチル５．００ｇ（３４．７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４５ｍＬ）中溶液を加え、混合物を－７８℃でさらに１５分間および０℃でさらに３０分間撹拌した。－７８℃で、ヨウ化メチル２．１６ｍＬ（３４．７ｍｍｏｌ）を滴下し、反応混合物をゆっくり昇温させて－２５℃とし、終夜で室温とした。０．１Ｎ塩酸８０ｍＬを加えることで反応停止し、相を分離した。水相を酢酸エチルで２回抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。得られた懸濁液をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル２０ｍＬで磨砕し、沈澱を吸引濾過し、母液を減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。収量：５．８８ｇ（純度９５％、定量的）。

【１４７５】

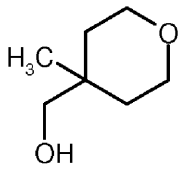
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝３．７０－３．６４（ｍ、２Ｈ）、３．６４（ｓ、３Ｈ）、３．３７－３．３０（ｍ、２Ｈ）、１．９４－１．８８（ｍ、２Ｈ）、１．４５－１．３７（ｍ、２Ｈ）、１．１６（ｓ、３Ｈ）。

【１４７６】

実施例６４．１Ｂ

（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メタノール

【化４２１】



【１４７７】

－７８℃で、水素化ジイソブチルアルミニウム７３．３ｍＬ（７３．３ｍｍｏｌ、１．０Ｍトルエン中溶液）を４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸メチル５．８０ｇ（３６．７ｍｍｏｌ）のトルエン（２２０ｍＬ）中溶液に、内部温度が－７０℃を超えないように滴下した。混合物を次に、－７８℃でさらに９０分間、次にさらに室温で終夜撹拌した。メタノール４０ｍＬおよび１Ｎ塩酸３００ｍＬを加えることで反応停止した。相を分離し、水相を酢酸エチル１５０ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物は標題化合物に相当した。収量：２．１４ｇ（理論値の４５％）。

【１４７８】

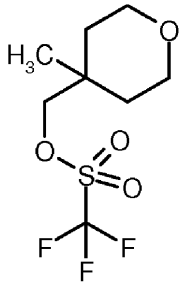
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ［ｐｐｍ］＝３．７８－３．７３（ｍ、２Ｈ）、３．６６－３．６０（ｍ、２Ｈ）、３．４１（ｓ、２Ｈ）、１．６２－１．５４（ｍ、２Ｈ）、１．４３（ｂｒｓ、１Ｈ）、１．３２－１．２６（ｍ、２Ｈ）、１．０４（ｓ、３Ｈ）。

【１４７９】

実施例６４．１Ｃ

トリフルオロメタンスルホン酸（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル

【化４２２】



【１４８０】

－７８℃で、（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メタノール１．００ｇ（７．６８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン１．１８ｍＬ（８．４５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）中溶液を、ジクロロメタン５ｍＬ中の無水トリフルオロメタンスルホン酸１．４２ｍＬ（８．４５ｍｍｏｌ）に内部温度が－５０℃を超えないように滴下した。混合物を－７８℃でさらに１５分間撹拌し、自然に昇温させて室温とした。反応混合物をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル５０ｍＬで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液／１Ｎ塩酸の混合物（３：１）２５ｍＬで３回洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、２５℃および圧力≧１００ｍｂａｒで濃縮した。収量：２．０ｇ（理論値の９９％）。

【１４８１】

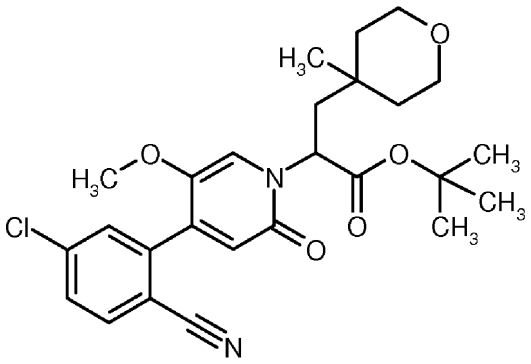
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ［ｐｐｍ］＝４．２６（ｓ、２Ｈ）、３．８０－３．７４（ｍ、２Ｈ）、３．６７－３．６０（ｍ、２Ｈ）、１．６６－１．５８（ｍ、２Ｈ）、１．４２－１．３６（ｍ、２Ｈ）、１．１６（ｓ、３Ｈ）。

【１４８２】

実施例６４．１Ｄ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４２３】



【１４８３】

ＴＨＦ　１０ｍＬ中の［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル１．９１ｇ（５．０８ｍｍｏｌ）、トリフルオロメタンスルホン酸（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル２．００ｇ（７．６３ｍｍｏｌ）およびビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）６．６１ｍＬ（６．６１ｍｍｏｌ）を、一般法７Ｂに従って反応させた。分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水勾配）による精製によって、標題化合物を得た。収量：２１２ｍｇ（理論値の８％）。

【１４８４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４８５】

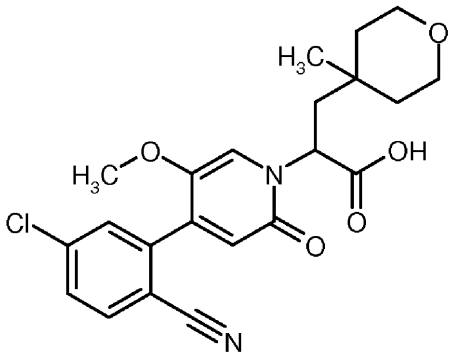
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝８．００－７．９６（ｍ、１Ｈ）、７．７４－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、６．４８（ｓ、１Ｈ）、５．４８－５．４１（ｍ、１Ｈ）、３．６６（ｓ、３Ｈ）、３．５５－３．４２（ｍ、４Ｈ）、２．３０－２．２２（ｍ、１Ｈ）、２．１５－２．０９（ｍ、１Ｈ）、１．４９－１．１０（ｍ、４Ｈ）、１．４１（ｓ、９Ｈ）、０．９５（ｓ、３Ｈ）。

【１４８６】

実施例６４．１Ｅ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロパン酸（ラセミ体）

【化４２４】



【１４８７】

ジクロロメタン４．３ｍＬおよびＴＦＡ　５９８μＬ（７．７６ｍｍｏｌ）中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２１０ｍｇ（４３１μｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って反応させた。収量：２１０ｍｇ（純度８３％、理論値の９４％）。

【１４８８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８６分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝４２９（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１４８９】

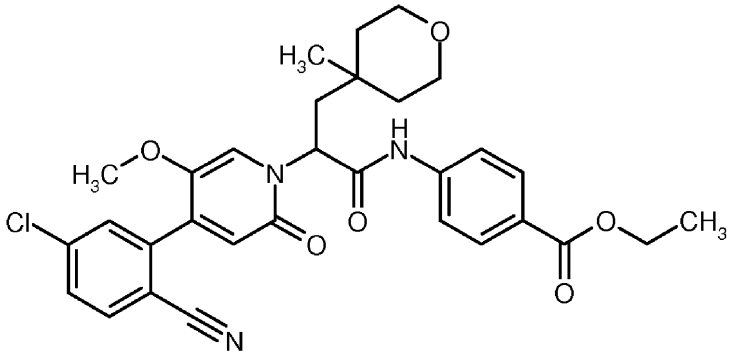
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．２（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．９８（ｄ、１Ｈ）、７．７５－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．５５（ｓ、１Ｈ）、６．４８（ｓ、１Ｈ）、５．５８－５．４３（ｍ、１Ｈ）、３．６５（ｓ、３Ｈ）、３．５５－３．３８（ｍ、４Ｈ）、２．３７－２．３１（ｍ、１Ｈ）、２．１８－２．１２（ｍ、１Ｈ）、１．４８－１．４１（ｍ、１Ｈ）、１．３５－１．２８（ｍ、１Ｈ）、１．２７－１．１９（ｍ、１Ｈ）、１．１３－１．０６（ｍ、１Ｈ）、０．９６（ｓ、３Ｈ）。

【１４９０】

実施例６４．１Ｆ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体）

【化４２５】



【１４９１】

ジメチルホルムアミド４．８ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロパン酸（ラセミ体）２０６ｍｇ（４７８μｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸エチル７９ｍｇ（０．４８ｍｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　６．８ｍｇ（４８μｍｏｌ）およびＤＩＣ　７４μＬ（０．４８ｍｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水勾配）によって標題化合物を得た。収量：７０ｍｇ（純度９５％、理論値の２４％）。

【１４９２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５７８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４９３】

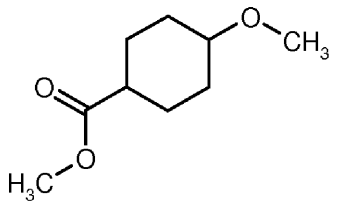
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．９（ｓ、１Ｈ）、７．９８（ｄ、１Ｈ）、７．９４（ｄ、２Ｈ）、７．８０（ｄ、２Ｈ）、７．７５－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．６６（ｓ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、６．０５（ｄｄ、１Ｈ）、４．２９（ｑ、２Ｈ）、３．７１（ｓ、３Ｈ）、３．６５－３．３９（ｍ、４Ｈ）、２．３４－２．２７（ｍ、１Ｈ）、２．０７－２．００（ｍ、１Ｈ）、１．５７－１．４８（ｍ、１Ｈ）、１．４０－１．２５（ｍ、２Ｈ）、１．３１（ｔ、３Ｈ）、１．１６－１．０９（ｍ、１Ｈ）、１．０３（ｓ、３Ｈ）。

【１４９４】

実施例６５．１Ａ

４－メトキシシクロヘキサンカルボン酸メチル（シス／トランス異性体混合物）

【化４２６】



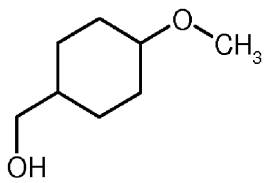
【１４９５】

濃硫酸１．８ｍＬを、４－メトキシシクロヘキサンカルボン酸４．００ｇ（２５．３ｍｍｏｌ）のメタノール（３２ｍＬ）中溶液に加え、得られた反応溶液を還流下に終夜加熱した。混合物を冷却して室温とし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を用いてｐＨを調節して７から８とした。次に、混合物を酢酸エチル７０ｍＬで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物は標題化合物に相当した。収量：４．３０ｇ（理論値の９９％）。

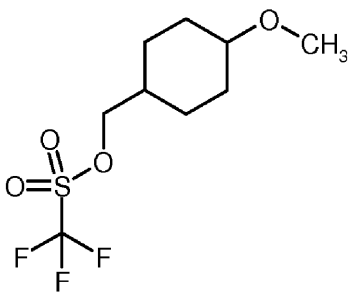
【１４９６】

ＧＣ／ＭＳ［方法９］：R_t＝３．６５分；ＭＳ：ｍ／ｚ＝１７２（Ｍ）$^+$。

【１４９７】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝３．５８（ｓ、３Ｈ）、３．３３－３．２９／３．１１－３．０４（２×ｍ、１Ｈ）、３．２２／３．１９（２×ｓ、３Ｈ）、２．４２－２．３５／２．３１－２．２３（２×ｍ、１Ｈ）、２．００－１．９３／１．９２－１．８５（２×ｍ、１Ｈ）、１．７３－１．６１（ｍ、３Ｈ）、１．５８－１．４３（ｍ、３Ｈ）、１．４１－１．３０／１．１９－１．０８（２×ｍ、１Ｈ）。
【１４９８】
実施例６５．１Ｂ
（４－メトキシシクロヘキシル）メタノール（シス／トランス異性体混合物）
【化４２７】



【１４９９】
水素化リチウムアルミニウム溶液（２Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１３．７ｍＬ（２７．５ｍｍｏｌ）をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル８２ｍＬで希釈し、４－メトキシシクロヘキサンカルボン酸メチル（シス／トランス異性体混合物）４．３０ｇ（２５．０ｍｍｏｌ）のメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（８２ｍＬ）中溶液を滴下した。反応溶液を４０℃でさらに６時間撹拌し、水１０ｍＬおよび１０％強度水酸化カリウム水溶液１０ｍＬを加えることで反応停止した。有機相を傾斜法で分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。収量：３．２４ｇ（理論値の９０％）。
【１５００】
ＧＣ／ＭＳ［方法９］：Ｒ$_{t}$＝３．３６／３．４７分；ＭＳ：ｍ／ｚ＝１４４（Ｍ）$^{+}$。
【１５０１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ［ｐｐｍ］＝３．４８／３．４６（２×ｄ、２Ｈ）、３．４５－３．４２／３．１３－３．０６（２×ｍ、１Ｈ）、３．３５／３．３０（２×ｓ、３Ｈ）、２．１３－１．８２（ｍ、２Ｈ）、１．６５（ｂｒｓ、１Ｈ）、１．５９－１．２９（ｍ、６Ｈ）、１．２４－１．１５／１．０３－０．９５（２×ｍ、１Ｈ）。
【１５０２】
実施例６５．１Ｃ
トリフルオロメタンスルホン酸（４－メトキシシクロヘキシル）メチル（シス／トランス異性体混合物）
【化４２８】



【１５０３】
ジクロロメタン１５８ｍＬおよびルチジン５．２１ｍＬ（４４．７ｍｍｏｌ）および無

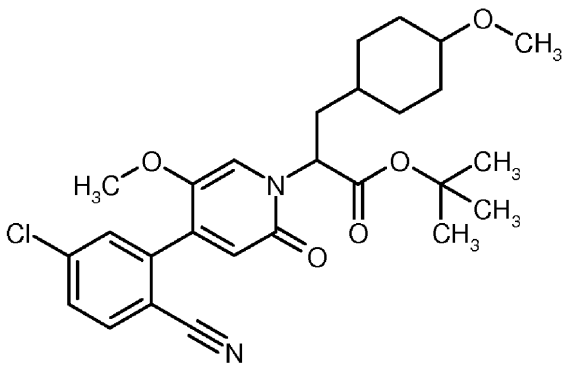
水トリフルオロメタンスルホン酸７．５７ｍＬ（４４．７ｍｍｏｌ）中の（４－メトキシシクロヘキシル）メタノール（シス／トランス異性体混合物）４．３０ｇ（２９．８ｍｍｏｌ）を、一般法８Ａに従って反応させた。収量：６．００ｇ（理論値の７３％）。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。

【１５０４】

実施例６５．１Ｄ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（４－メトキシシクロヘキシル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体のシス／トランス異性体混合物）

【化４２９】



【１５０５】

ＴＨＦ　１１４ｍＬ中の［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル５．４０ｇ（１４．４ｍｍｏｌ）、トリフルオロメタンスルホン酸（４－メトキシシクロヘキシル）メチル（シス／トランス異性体混合物）５．９７ｇ（２１．６ｍｍｏｌ）およびビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１５．８ｍＬ（１５．８ｍｍｏｌ）を、一般法７Ｂに従って反応させた。収量：粗生成物１０．８ｇ（純度５１％）。

【１５０６】

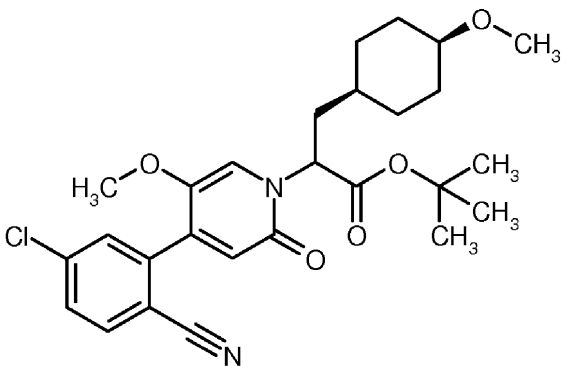
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２０／１．２３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５０７】

実施例６５．１Ｅ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（シス－４－メトキシシクロヘキシル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４３０】



【１５０８】

実施例６５．１Ｄからの粗生成物をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／シクロヘ

キサン勾配、３４０ｇシリカカートリッジ、流量１００ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物を得た。収量：２．１ｇ（理論値の２９％）。

【１５０９】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５１０】

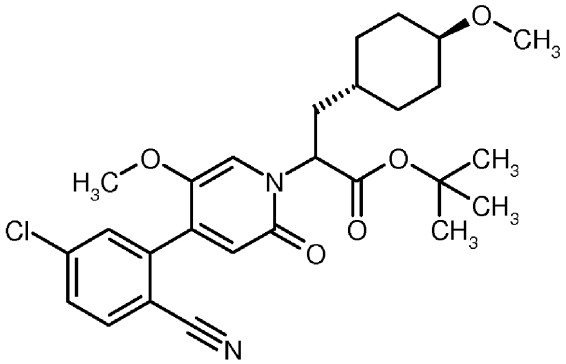
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７６－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．３８（ｓ、１Ｈ）、６．５０（ｓ、１Ｈ）、５．３１－５．２６（ｍ、１Ｈ）、３．６４（ｓ、３Ｈ）、３．１８（ｓ、３Ｈ）、２．１６－２．０７（ｍ、１Ｈ）、１．９７－１．９０（ｍ、１Ｈ）、１．７９－１．７０（ｍ、２Ｈ）、１．５７－１．５１（ｍ、１Ｈ）、１．４４－１．１３（ｍ、６Ｈ）、１．４０（ｓ、９Ｈ）。

【１５１１】

実施例６５．２Ｅ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（トランス－４－メトキシシクロヘキシル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４３１】



【１５１２】

実施例６５．１Ｄからの粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／シクロヘキサン勾配、３４０ｇシリカカートリッジ、流量１００ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物を得た。収量：１．７ｇ（純度８７％、理論値の２１％）。

【１５１３】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５１４】

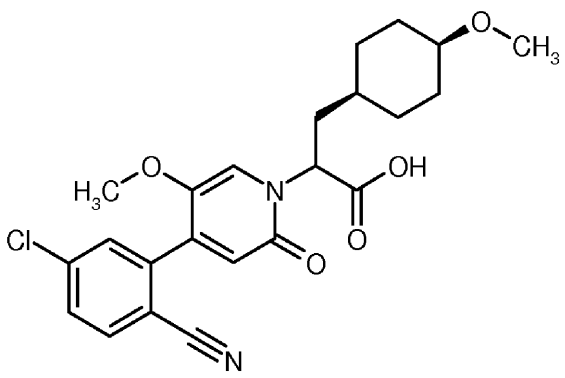
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７７－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．３９（ｓ、１Ｈ）、６．５０（ｓ、１Ｈ）、５．２８－５．２２（ｍ、１Ｈ）、３．６４（ｓ、３Ｈ）、３．２０（ｓ、３Ｈ）、３．０７－２．９８（ｍ、１Ｈ）、２．１７－２．０８（ｍ、１Ｈ）、１．９８－１．８３（ｍ、４Ｈ）、１．６８－１．６１（ｍ、１Ｈ）、１．４０（ｓ、９Ｈ）、１．０７－０．８９（ｍ、５Ｈ）。

【１５１５】

実施例６５．１Ｆ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（シス－４－メトキシシクロヘキシル）プロパン酸（ラセミ体）

【化４３２】



【１５１６】

ジクロロメタン６ｍＬおよびＴＦＡ　６．２３ｍＬ（８３．８ｍｍｏｌ）中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（シス－４－メトキシシクロヘキシル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２．１０ｇ（４．１９ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って反応させた。収量：２．１０ｇ（定量的）。

【１５１７】

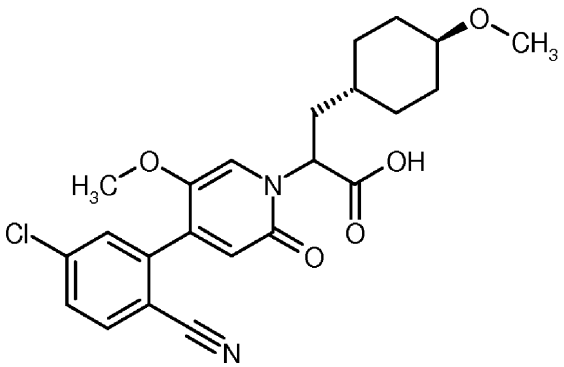
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９５分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝４４３（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１５１８】

実施例６５．２Ｆ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（トランス－４－メトキシシクロヘキシル）プロパン酸（ラセミ体）

【化４３３】



【１５１９】

ジクロロメタン６ｍＬおよびＴＦＡ　５．０４ｍＬ（６７．９ｍｍｏｌ）中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（トランス－４－メトキシシクロヘキシル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１．７０ｇ（純度８７％、３．３９ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って反応させた。収量：１．７０ｇ（定量的）。

【１５２０】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９０分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝４４３（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１５２１】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．０（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．９８（ｄ、１Ｈ）、７．７６－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．４３（ｓ、１Ｈ

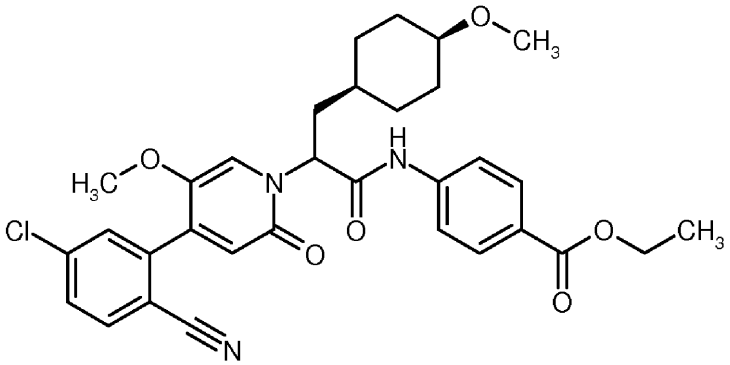
）、６．４９（ｓ、１Ｈ）、５．３４－５．２６（ｍ、１Ｈ）、３．６４（ｓ、３Ｈ）、３．１９（ｓ、３Ｈ）、３．０６－２．９７（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．１０（ｍ、１Ｈ）、２．００－１．８１（ｍ、４Ｈ）、１．６４－１．５７（ｍ、１Ｈ）、１．０６－０．８６（ｍ、５Ｈ）。

【１５２２】

実施例６５．１Ｇ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（シス－４－メトキシシクロヘキシル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体）

【化４３４】



【１５２３】

ジメチルホルムアミド４７ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（シス－４－メトキシシクロヘキシル）プロパン酸（ラセミ体）２．１０ｇ（純度７４％、４．７２ｍｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸エチル７８０ｍｇ（４．７２ｍｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　６７１ｍｇ（４．７２ｍｍｏｌ）およびＤＩＣ　７３５μＬ（４．７２ｍｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。変換完了後、反応溶液を１０％強度塩化リチウム溶液２６３ｍＬおよび酢酸エチル２１０ｍＬで希釈し、相を分離した。水相を酢酸エチル２１０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／シクロヘキサン勾配、１００ｇシリカカートリッジ、流量５０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物を得た。収量：２．１ｇ（理論値の７５％）。

【１５２４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５９２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５２５】

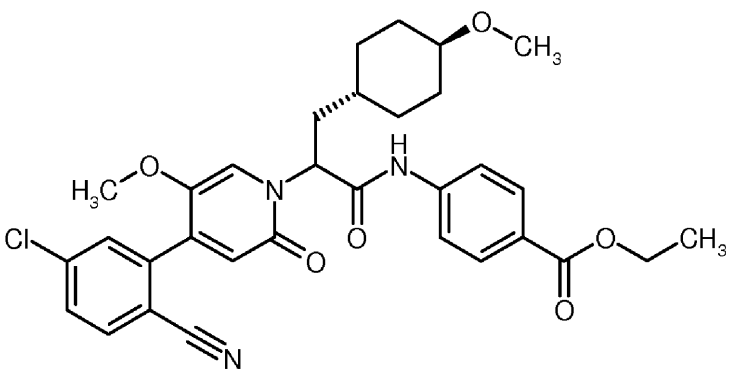
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．９４（ｄ、２Ｈ）、７．７８（ｄ、２Ｈ）、７．７６－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．８７－５．８１（ｍ、１Ｈ）、４．２９（ｑ、２Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．１９（ｓ、３Ｈ）、２．２５－２．１４（ｍ、１Ｈ）、２．０２－１．９２（ｍ、１Ｈ）、１．８２－１．７０（ｍ、２Ｈ）、１．５２－１．１２（ｍ、７Ｈ）、１．３１（ｔ、３Ｈ）。

【１５２６】

実施例６５．２Ｇ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（トランス－４－メトキシシクロヘキシル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体）

【化４３５】



【１５２７】

ジメチルホルムアミド３８ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（トランス－４－メトキシシクロヘキシル）プロパン酸（ラセミ体）１．７０ｇ（純度８２％、３．８２ｍｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸エチル６３１ｍｇ（３．８２ｍｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　５４３ｍｇ（３．８２ｍｍｏｌ）およびＤＩＣ　５９５μＬ（３．８２ｍｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。変換完了後、反応溶液を１０％強度塩化リチウム溶液２１３ｍＬおよび酢酸エチル１７０ｍＬで希釈し、相を分離した。水相を酢酸エチル１７０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／シクロヘキサン勾配、１００ｇシリカカートリッジ、流量５０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物を得た。収量：１．１ｇ（純度７８％、理論値の４９％）。

【１５２８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５９２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５２９】

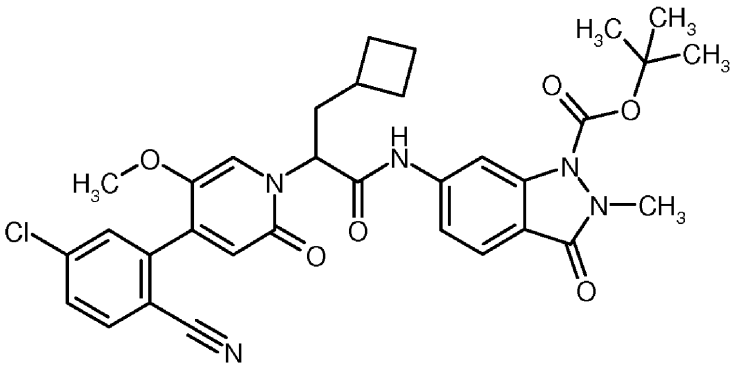
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．９４（ｄ、２Ｈ）、７．８０－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．８７－５．８１（ｍ、１Ｈ）、４．２９（ｑ、２Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．２０（ｓ、３Ｈ）、３．０８－２．９８（ｍ、１Ｈ）、２．２４－２．１５（ｍ、１Ｈ）、２．００－１．８８（ｍ、３Ｈ）、１．８３－１．７２（ｍ、２Ｈ）、１．３１（ｔ、３Ｈ）、１．１２－０．８９（ｍ、５Ｈ）。

【１５３０】

実施例６６．１Ａ

６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロブチルプロパノイル｝アミノ）－２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４３６】



【１５３１】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）１１４ｍｇ（純度９４％、０．３５ｍｍｏｌ）および６－アミノ－２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル１０３ｍｇ（０．３９ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：１０１ｍｇ（理論値の４５％）。

【１５３２】

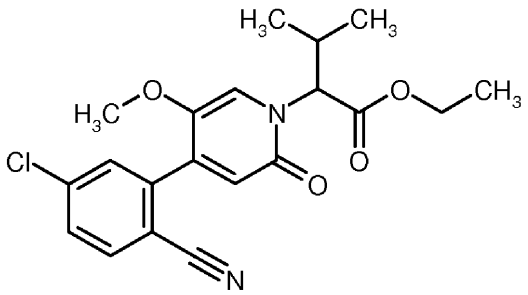
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６３２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５３３】

実施例６７．１Ａ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタン酸エチル（ラセミ体）

【化４３７】



【１５３４】

４－クロロ－２－（５－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）ベンゾニトリル３．５０ｇ（１３．４ｍｍｏｌ）を、１．５当量の水素化ナトリウム）および３－メチル－２－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝ブタン酸エチル（ラセミ体）５．６０ｇ（２０．１ｍｍｏｌ、１．５当量の存在下に室温で一般法４Ｅに従って反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル５０、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物）によって精製した。収量：３．７０ｇ（理論値の６６％）。

【１５３５】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５３６】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、１Ｈ）、７．７３（ｄｄ、１Ｈ）、７．４３（ｓ、１Ｈ）、６．５１

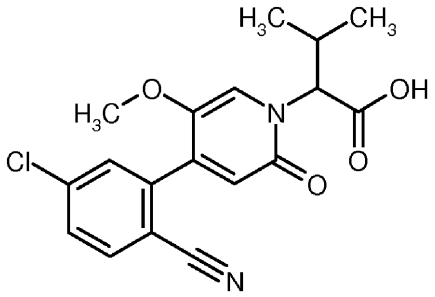
（ｓ、１Ｈ）、５．００－４．９５（ｍ、１Ｈ）、４．２１－４．１１（ｍ、２Ｈ）、３．６５（ｓ、３Ｈ）、２．６５－２．５６（ｍ、１Ｈ）、１．１９（ｔ、３Ｈ）、１．１１（ｄ、３Ｈ）、０．７６（ｄ、３Ｈ）。

【１５３７】

実施例６７．１Ｂ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタン酸（ラセミ体）

【化４３８】



【１５３８】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタン酸エチル（ラセミ体）３．７０ｇ（９．５２ｍｍｏｌ）を、一般法６Ｂに従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：２．８０ｇ（理論値の８２％）。

【１５３９】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３６１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５４０】

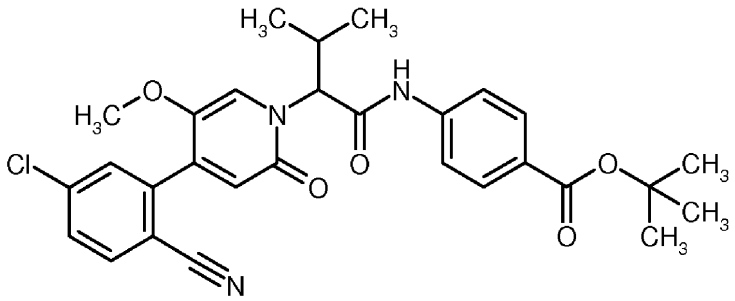
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．１（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、１Ｈ）、７．７３（ｄｄ、１Ｈ）、７．４１（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、４．９４（ｄ、１Ｈ）、３．６４（ｓ、３Ｈ）、２．６２－２．５６（ｍ、１Ｈ）、１．１２（ｄ、３Ｈ）、０．７５（ｄ、３Ｈ）。

【１５４１】

実施例６７．１Ｃ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４３９】



【１５４２】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタン酸（ラセミ体）１２０ｍｇ（３３３μｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル７０．７ｍｇ（３６６μｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリ

カゲル５０、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物）によって精製した。収量：１３４ｍｇ（理論値の７５％）。

【１５４３】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５４４】

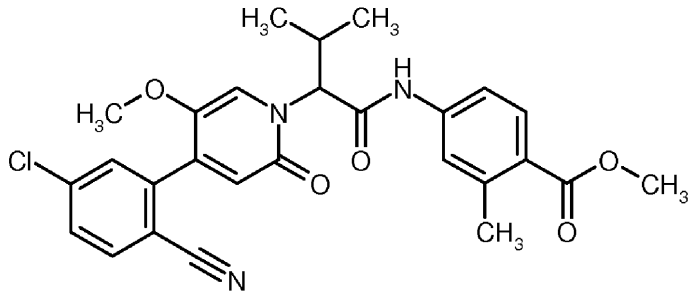
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１１．０（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、２Ｈ）、７．７８（ｄ、２Ｈ）、７．７６（ｄ、１Ｈ）、７．７３（ｄｄ、１Ｈ）、７．６３（ｓ、１Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、５．５２（ｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．６１－２．５５（ｍ、１Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）、１．０８（ｄ、３Ｈ）、０．８２（ｄ、３Ｈ）。

【１５４５】

実施例６７．２Ａ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタノイル｝アミノ）－２－メチル安息香酸メチル（ラセミ体）

【化４４０】



【１５４６】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタン酸（ラセミ体）１２０ｍｇ（３３３μｍｏｌ）および４－アミノ－２－メチル安息香酸メチル６０．４ｍｇ（３６６μｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル５０、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物）によって精製した。収量：１５５ｍｇ（理論値の８８％）。

【１５４７】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５４８】

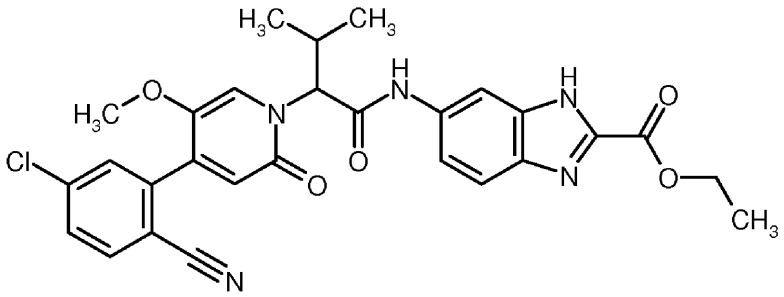
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．９（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．８５（ｄ、１Ｈ）、７．７７－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．６６－７．５９（ｍ、３Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、５．５１（ｄ、１Ｈ）、３．８０（ｓ、３Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．６９（ｓ、３Ｈ）、１．０８（ｄ、３Ｈ）、０．８２（ｄ、３Ｈ）。

【１５４９】

実施例６７．３Ａ

６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタノイル｝アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボン酸エチル（ラセミ体）

【化４４１】



【１５５０】

ジメチルホルムアミド５．４ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタン酸（ラセミ体）１００ｍｇ（２７７μｍｏｌ）、６－アミノ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボン酸エチル５７ｍｇ（２７７μｍｏｌ、１．０当量）、Ｏｘｉｍａ　３９．４ｍｇ（２７７μｍｏｌ）およびＤＩＣ　４２．９μＬ（２７７μｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル５０、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物）によって精製した。収量：１３９ｍｇ（理論値の９１％）。

【１５５１】

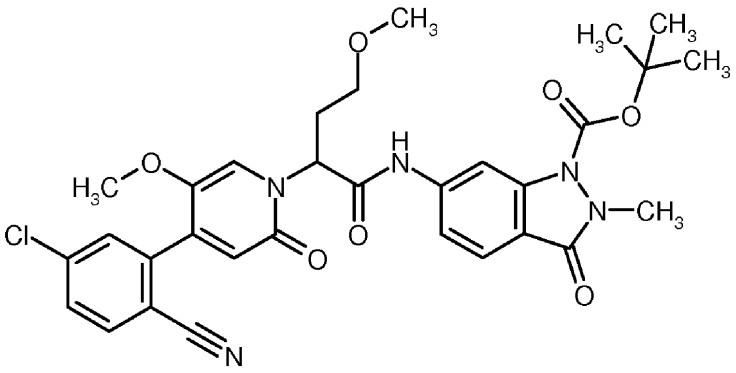
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５５２】

実施例６８．１Ａ

６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタノイル｝アミノ）－２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４４２】



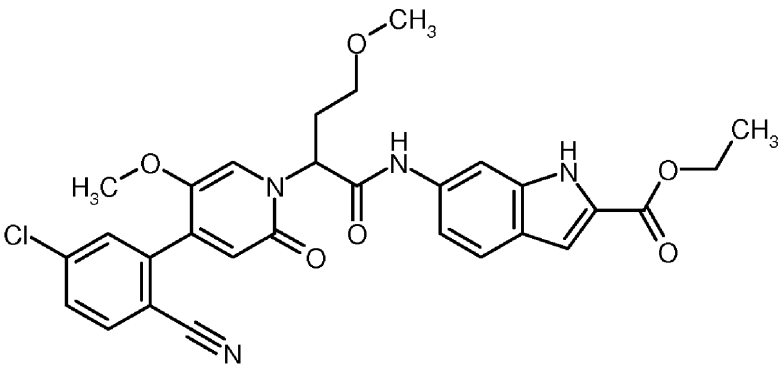
【１５５３】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタン酸（ラセミ体）３００ｍｇ（７９６μｍｏｌ）および６－アミノ－２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル２３１ｍｇ（８７６μｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル５０、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物）によって精製した。収量：２２９ｍｇ（理論値の４６％）。

【１５５４】

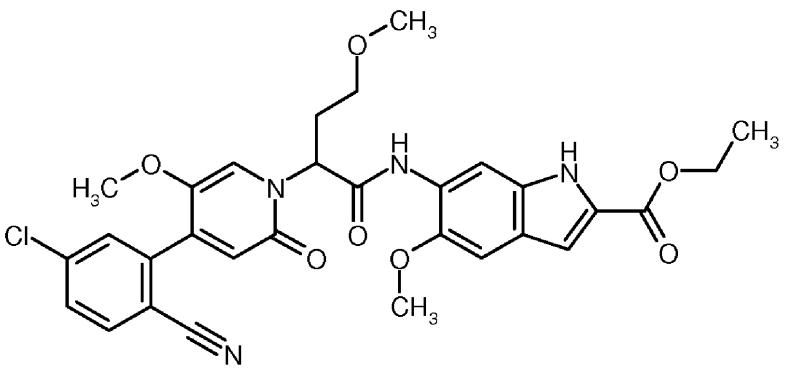
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６２２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５５５】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１０．９（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｄ、１Ｈ）、８．０１－７．９８（ｍ、１Ｈ）、７．７５－７．７１（ｍ、３Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、７．４９（ｄｄ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．７９（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．４６（ｓ、３Ｈ）、３．４４－３．３８（ｍ、１Ｈ）、３．３１（ｓ、１Ｈ）、３．２１（ｓ、３Ｈ）、２．４８－２．３６（ｍ、２Ｈ）、１．６０（ｓ、９Ｈ）。
【１５５６】
実施例６８．２Ａ
６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタノイル｝アミノ）－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸エチル（ラセミ体）
【化４４３】



【１５５７】
ジメチルホルムアミド５．５ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタン酸（ラセミ体）１００ｍｇ（２６５μｍｏｌ）、６－アミノ－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸エチル５４．２ｍｇ（２６５μｍｏｌ、１．０当量）、Ｏｘｉｍａ　３７．７ｍｇ（２６５μｍｏｌ）およびＤＩＣ　４１．４μＬ（２６５μｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１２５ｍｍ×３０ｍｍ、１０μｍ、移動相：水／０．１％ギ酸およびアセトニトリル／０．１％ギ酸、勾配１０％アセトニトリルから９０％アセトニトリル）によって精製した。収量：８５ｍｇ（理論値の５４％）。
【１５５８】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_{t}$＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５６３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【１５５９】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１１．８（ｄ、１Ｈ）、１０．５（ｓ、１Ｈ）、８．０４（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．７６－７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．５８（ｄ、１Ｈ）、７．５６（ｓ、１Ｈ）、７．２３（ｄｄ、１Ｈ）、７．１１－７．０８（ｍ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．８０（ｄｄ、１Ｈ）、４．３２（ｑ、２Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、３．４３－３．２６（ｍ、２Ｈ）、３．２２（ｓ、３Ｈ）、２．４７－２．３６（ｍ、２Ｈ）、１．３３（ｔ、３Ｈ）。
【１５６０】
実施例６８．３Ａ
６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタノイル｝アミノ）－５－メトキシ－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸エチル（ラセミ体）

【化４４４】



【１５６１】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタン酸（ラセミ体）１５０ｍｇ（３９８μｍｏｌ）および６－アミノ－５－メトキシ－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸エチル１０３ｍｇ（４３８μｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１２５ｍｍ×３０ｍｍ、１０μｍ、移動相：水およびアセトニトリル、勾配１０％アセトニトリルから９０％アセトニトリル）によって精製した。収量：８７ｍｇ（理論値の３６％）。

【１５６２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５９３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５６３】

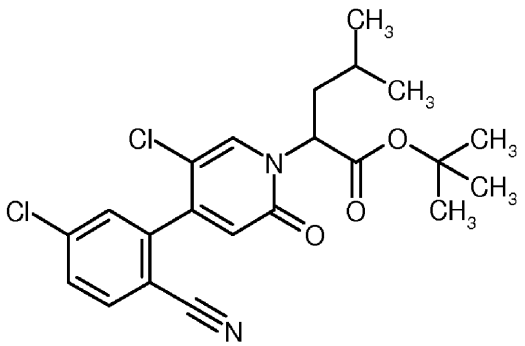
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１１．７（ｄ、１Ｈ）、９．４３（ｓ、１Ｈ）、８．２６（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．７６－７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、７．２０（ｓ、１Ｈ）、７．０４－７．０３（ｍ、１Ｈ）、６．５８（ｓ、１Ｈ）、５．７９（ｄｄ、１Ｈ）、４．３２（ｑ、２Ｈ）、３．８６（ｓ、３Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．４５－３．３４（ｍ、２Ｈ）、３．２５（ｓ、３Ｈ）、２．５７－２．４６（ｍ、１Ｈ）、２．４３－２．３４（ｍ、１Ｈ）、１．３３（ｔ、３Ｈ）。

【１５６４】

実施例６９．１Ａ

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４４５】



【１５６５】

［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル４１６ｍｇ（１．００ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）０．９５ｍＬ（０．９５ｍｍｏｌ、

１．２当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸イソブチル３２６ｍｇ（１．５８ｍｍｏｌ、２．０当量）の存在下に、一般法７Ｂに従って反応させた。収量：１３９ｍｇ（純度８５％、理論値の３４％）。

【１５６６】

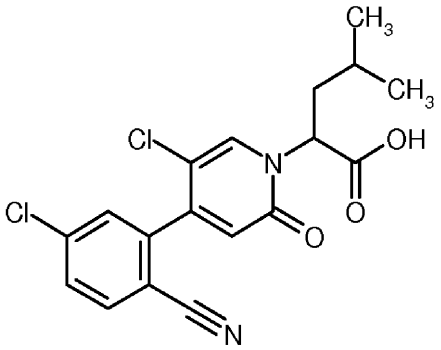
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５６７】

実施例６９．１Ｂ

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メチルペンタン酸（ラセミ体）

【化４４６】



【１５６８】

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１３９ｍｇ（純度８５％、０．２７ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：８７ｍｇ（理論値の８４％）。

【１５６９】

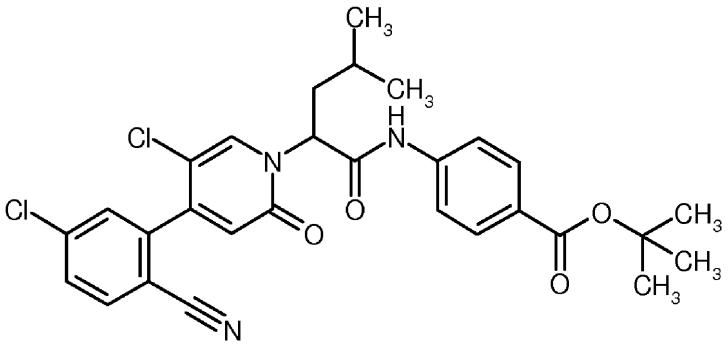
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３７９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５７０】

実施例６９．１Ｃ

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メチルペンタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

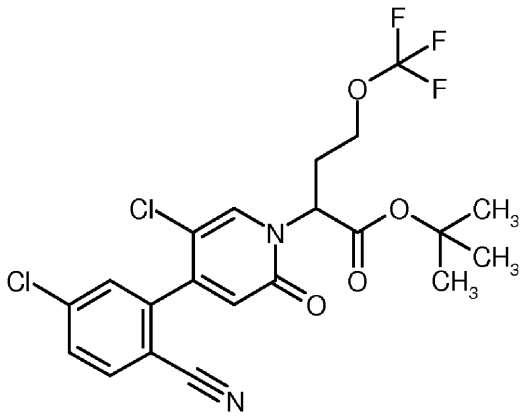
【化４４７】



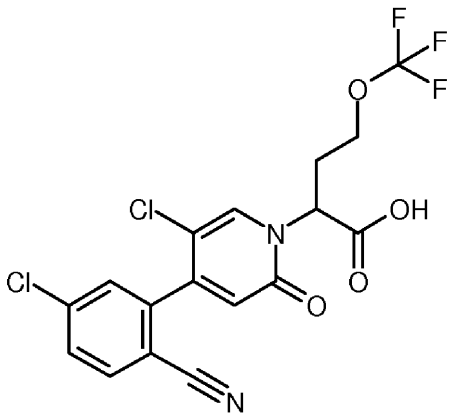
【１５７１】

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メチルペンタン酸（ラセミ体）８７ｍｇ（０．２３ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル４９ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：４５ｍｇ（理論値の３５％）。

【１５７２】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．４０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１５７３】
実施例７０．１Ａ
２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－（トリフルオロメトキシ）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化４４８】



【１５７４】
［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル３００ｍｇ（０．７９ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）０．９５ｍＬ（０．９５ｍｍｏｌ、１．２当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸２－（トリフルオロメトキシ）エチル２０７ｍｇ（０．７９ｍｍｏｌ、１．０当量）の存在下に、一般法７Ｂに従って反応させた。収量：２４４ｍｇ（純度９２％、理論値の５８％）。
【１５７５】
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝１．５３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３５（Ｍ＋Ｈ－ＣＯＯ－ｔｅｒｔ－ブチル）$^+$。
【１５７６】
実施例７０．１Ｂ
２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－（トリフルオロメトキシ）ブタン酸（ラセミ体）
【化４４９】



【１５７７】
２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－

１（２Ｈ）－イル］－４－（トリフルオロメトキシ）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２４４ｍｇ（純度９２％、０．４６ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２３７ｍｇ（純度８４％、定量的）。

【１５７８】

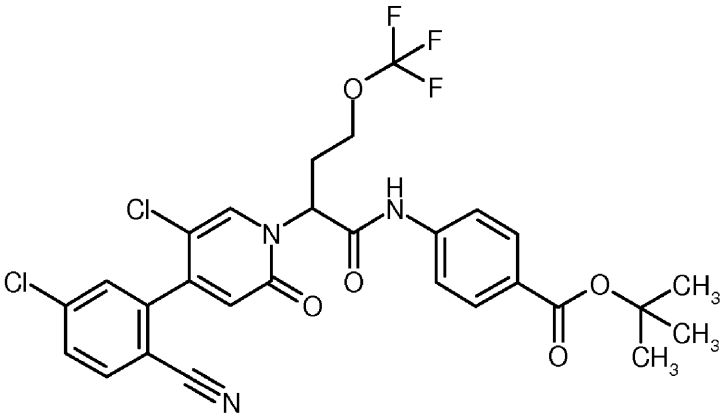
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．００分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５７９】

実施例７０．１Ｃ

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－（トリフルオロメトキシ）ブタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４５０】



【１５８０】

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－（トリフルオロメトキシ）ブタン酸（ラセミ体）２３７ｍｇ（純度８４％、０．４６ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル９７ｍｇ（０．５０ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：１４２ｍｇ（純度８１％、理論値の４１％）。

【１５８１】

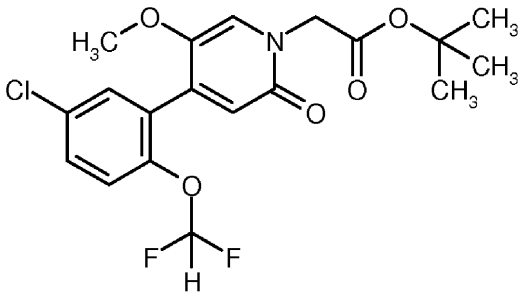
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３５分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝６０８（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１５８２】

実施例７１．１Ａ

｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化４５１】



【１５８３】

４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシピリジン－２（１Ｈ）－オン５．４３ｇ（純度８０％、１４．４ｍｍｏｌ）および１．２当量のブロ

モ酢酸ｔｅｒｔ－ブチルを、１．５当量の炭酸カリウムの存在下に、１００℃で一般法４Ｂに従って反応させた。収量：３．６４ｇ（理論値の６１％）。

【１５８４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５８５】

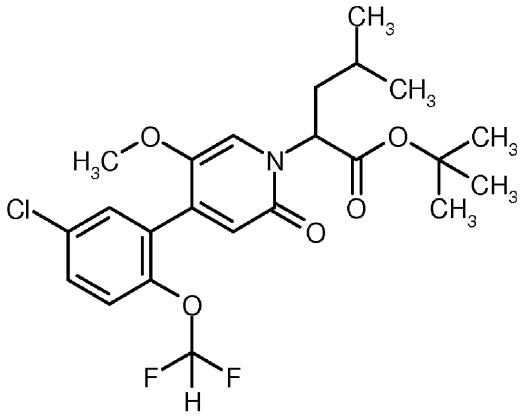
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．５７（ｄｄ、１Ｈ）、７．４５（ｄ、１Ｈ）、７．４３（ｓ、１Ｈ）、７．３０（ｄ、１Ｈ）、７．１３（ｔ、１Ｈ）、６．３５（ｓ、１Ｈ）、４．５８（ｓ、２Ｈ）、３．５６（ｓ、３Ｈ）、１．４４（ｓ、９Ｈ）。

【１５８６】

実施例７１．１Ｂ

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４５２】



【１５８７】

｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル４１６ｍｇ（１．００ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．２０ｍＬ（１．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸イソブチル３０９ｍｇ（１．５０ｍｍｏｌ、１．５当量）の存在下に、一般法７Ｂに従って反応させた。収量：３７０ｍｇ（理論値の７５％）。

【１５８８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５８９】

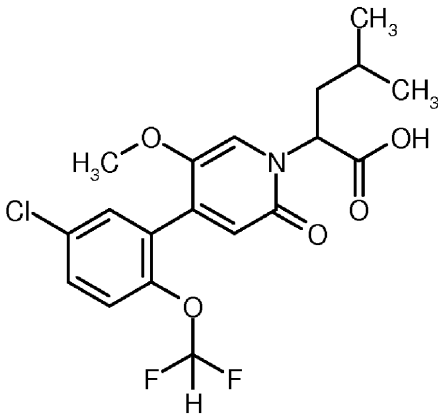
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．５７（ｄｄ、１Ｈ）、７．４９（ｄ、１Ｈ）、７．２９（ｄ、１Ｈ）、７．２５（ｓ、１Ｈ）、７．１０（ｔ、１Ｈ）、６．３６（ｓ、１Ｈ）、５．２９（ｄｄ、１Ｈ）、３．５９（ｓ、３Ｈ）、２．１９－２．０８（ｍ、１Ｈ）、１．９１－１．８１（ｍ、１Ｈ）、１．４３－１．３３（ｍ、１Ｈ）、１．４０（ｓ、９Ｈ）、０．９（ｄｄ、６Ｈ）。

【１５９０】

実施例７１．１Ｃ

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メチルペンタン酸（ラセミ体）

【化４５３】



【１５９１】

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メチルペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）３７０ｍｇ（０．７５ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：３１９ｍｇ（純度９１％、理論値の９３％）。

【１５９２】

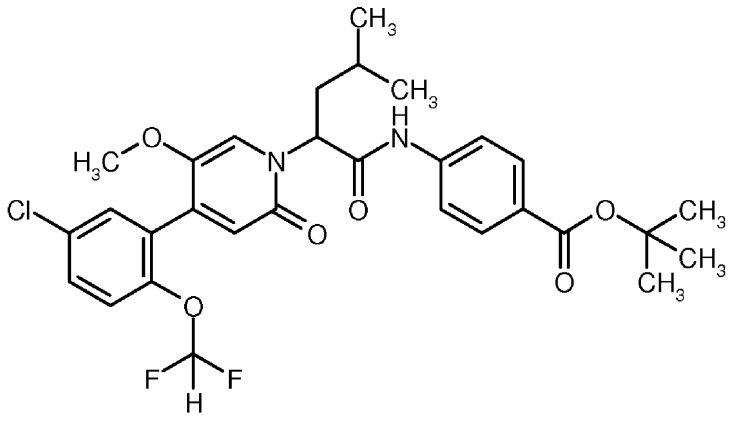
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝１．２７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５９３】

実施例７１．１Ｄ

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メチルペンタノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４５４】



【１５９４】

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メチルペンタン酸（ラセミ体）３１９ｍｇ（純度９１％、０．７０ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル１４８ｍｇ（０．７７ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：２６３ｍｇ（純度８８％、理論値の５６％）。

【１５９５】

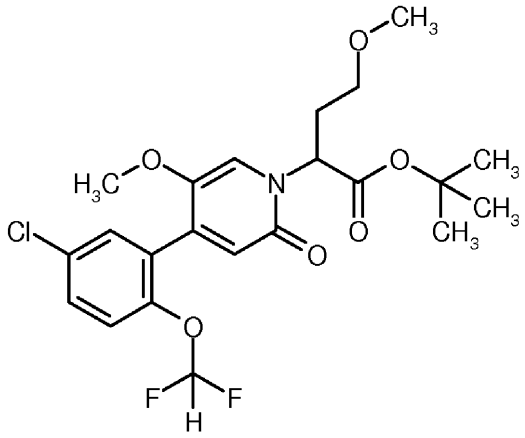
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５９６】

実施例７２．１Ａ

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メトキシブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４５５】



【１５９７】

｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル３１２ｍｇ（０．７５ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）０．９０ｍＬ（０．９０ｍｍｏｌ、１．２当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸２－メトキシエチル３１２ｍｇ（１．５０ｍｍｏｌ、１．５当量）の存在下に、一般法７Ｂに従って反応させた。収量：２０１ｍｇ（純度９１％、理論値の５１％）。

【１５９８】

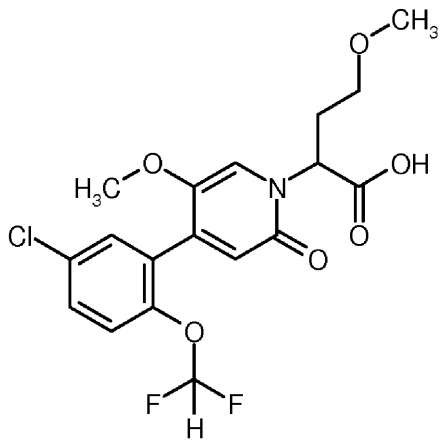
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝１．４０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１８（Ｍ＋Ｈ－ＣＯＯ－ｔｅｒｔ－ブチル）$^+$。

【１５９９】

実施例７２．１Ｂ

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メトキシブタン酸（ラセミ体）

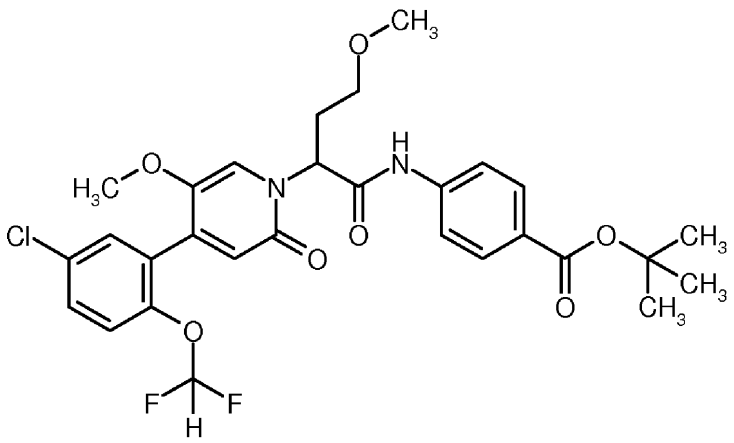
【化４５６】



【１６００】

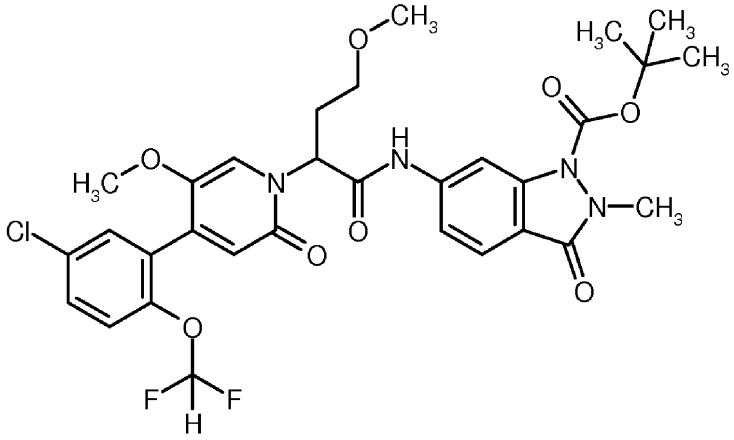
２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メトキシブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２０１ｍｇ（純度９１％、０．３９ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２１２ｍｇ（純度８２％、定量的）。

【１６０１】
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝１．１１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１６０２】
実施例７２．１Ｃ
４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メトキシブタノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化４５７】



【１６０３】
２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メトキシブタン酸（ラセミ体）９０ｍｇ（純度７７％、０．１７ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル３５ｍｇ（０．１８ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：６６ｍｇ（理論値の６７％）。
【１６０４】
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝１．５２分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５９１（Ｍ－Ｈ）$^-$。
【１６０５】
実施例７２．２Ａ
６－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メトキシブタノイル）アミノ］－２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４５８】



【１６０６】

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メトキシブタン酸（ラセミ体）１１３ｍｇ（純度８２％、０．２６ｍｍｏｌ）および６－アミノ－２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル７９ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：１３２ｍｇ（理論値の７３％）。

【１６０７】

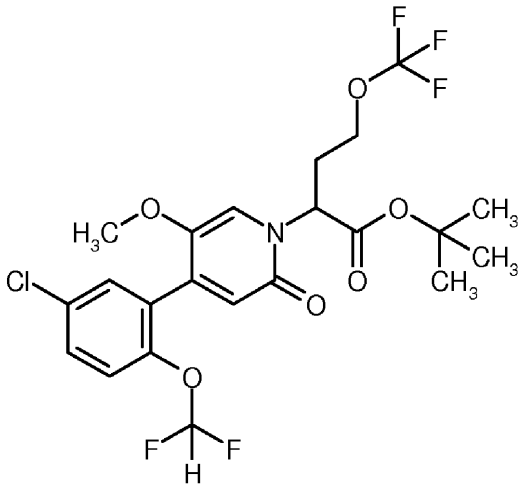
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６６３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６０８】

実施例７３．１Ａ

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－（トリフルオロメトキシ）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４５９】



【１６０９】

｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル４１６ｍｇ（１．００ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．２０ｍＬ（１．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸２－（トリフルオロメトキシ）エチル３９３ｍｇ（１．５０ｍｍｏｌ、１．５当量）の存在下に、一般法７

Ｂに従って反応させた。収量：３２７ｍｇ（理論値の６２％）。

【１６１０】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６１１】

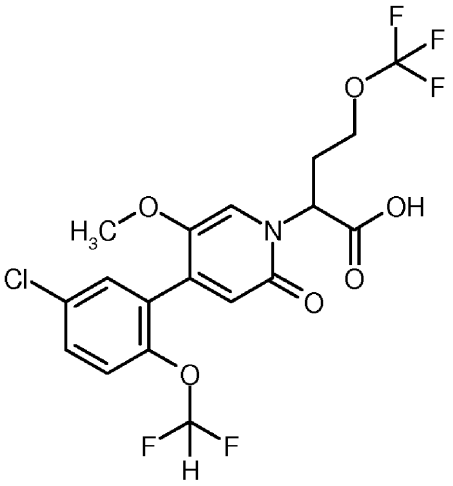
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．５７（ｄｄ、１Ｈ）、７．４５（ｄ、１Ｈ）、７．３２（ｓ、１Ｈ）、７．３０（ｄ、１Ｈ）、７．０９（ｔ、１Ｈ）、６．３７（ｓ、１Ｈ）、５．１１（ｄｄ、１Ｈ）、４．２１－４．１３（ｍ、１Ｈ）、４．０５－３．９５（ｍ、１Ｈ）、３．５７（ｓ、３Ｈ）、１．４０（ｓ、９Ｈ）。

【１６１２】

実施例７３．１Ｂ

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－（トリフルオロメトキシ）ブタン酸（ラセミ体）

【化４６０】



【１６１３】

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－（トリフルオロメトキシ）ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）３２７ｍｇ（０．６２ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２９０ｍｇ（純度９３％、理論値の９２％）。

【１６１４】

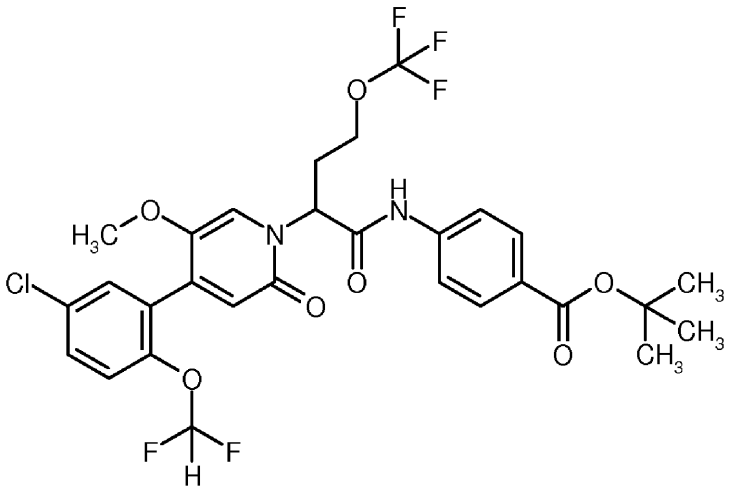
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６１５】

実施例７３．１Ｃ

４－｛［２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－（トリフルオロメトキシ）ブタノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４６１】



【１６１６】

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－（トリフルオロメトキシ）ブタン酸（ラセミ体）２９０ｍｇ（純度９３％、０．５７ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル１２２ｍｇ（０．６３ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：１９５ｍｇ（理論値の５０％）。

【１６１７】

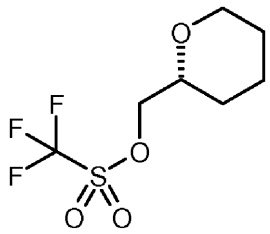
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６４７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６１８】

実施例７４．１Ａ

トリフルオロメタンスルホン酸（２Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルメチル

【化４６２】



【１６１９】

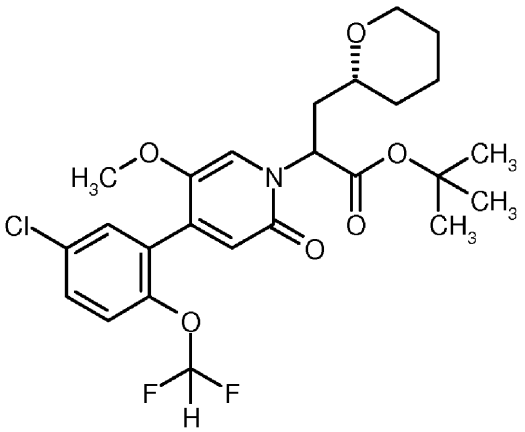
（２Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルメタノール５６８ｍｇ（純度６９％、３．４８ｍｍｏｌ）および無水トリフルオロメタンスルホン酸０．７１ｍＬ（４．１８ｍｍｏｌ、１．２当量）を、トリエチルアミン０．５８ｍＬ（４．１８ｍｍｏｌ、１．２当量）の存在下に、一般法８Ａに従って反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階で反応させた。

【１６２０】

実施例７４．１Ｂ

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化４６３】



【１６２１】

｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル３３３ｍｇ（０．８０ｍｍｏｌ）を、０ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）．９６ｍＬ（０．９６ｍｍｏｌ、１．２当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸（２Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルメチル４２６ｍｇ（純度７０％、１．２０ｍｍｏｌ、１．５当量）の存在下に、一般法７Ｂに従って反応させた。収量：８５ｍｇ（純度９４％、理論値の１９％）。

【１６２２】

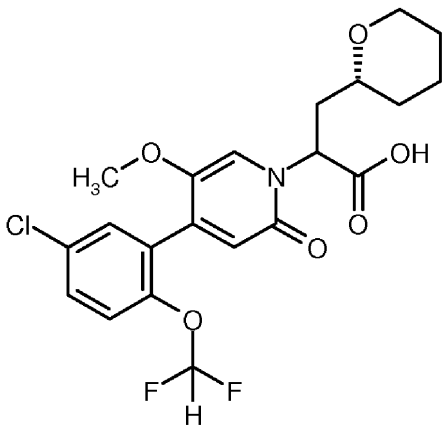
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６２３】

実施例７４．１Ｃ

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパン酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化４６４】



【１６２４】

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）８５ｍｇ（純度９４％、０．１６ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従っ

てＴＦＡによって加水分解した。収量：８３ｍｇ（純度８５％、理論値の９９％）。

【１６２５】

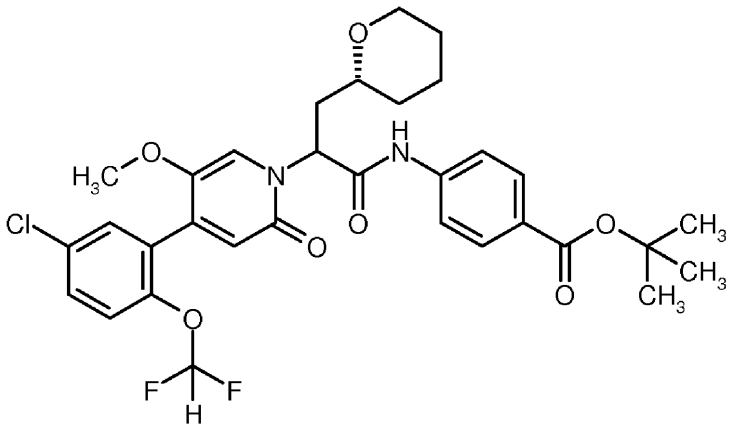
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６２６】

実施例７４．１Ｄ

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化４６５】



【１６２７】

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパン酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）８２ｍｇ（純度８５％、０．１５ｍｍｏｌ）および４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル３２ｍｇ（０．１７ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法５Ａに従って反応させた。収量：６７ｍｇ（理論値の７０％）。

【１６２８】

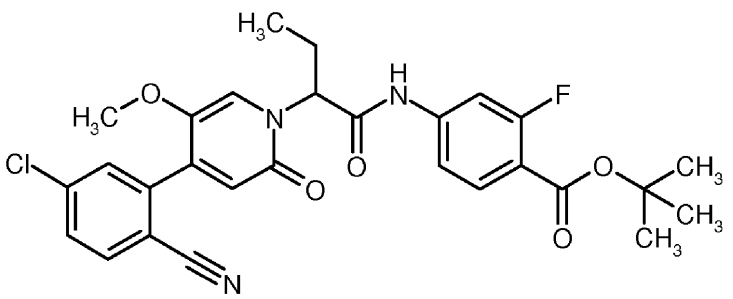
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：ジアステレオマー１：R_t＝１．３５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ジアステレオマー２：R_t＝１．３６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６２９】

実施例７５．１Ａ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－２－フルオロ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４６６】



【１６３０】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）１５０ｍｇ（０．４３ｍｍｏｌ、１．０当量）および２－フルオロ－４－アミノフェニルカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル１５２ｍｇ（０．６５ｍｍｏｌ、１．５当量）を、一般法５Ｃに従って反応させた。粗生成物を順相クロマトグラフィー（移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル２０％から５０％混合物）によって精製した。収量：２５０ｍｇ（純度９３％、理論値の９９％）。

【１６３１】

ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝１．５１分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５３８（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１６３２】

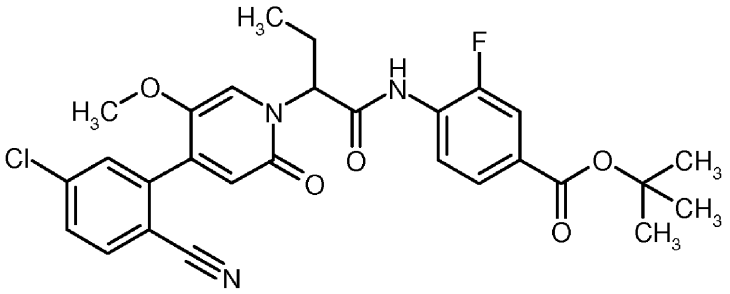
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．９５（ｓ、１Ｈ）、８．０２－７．９７（ｍ、１Ｈ）、７．８１（ｔ、１Ｈ）、７．７５－７．６６（ｍ、３Ｈ）、７．４７（ｓ、１Ｈ）、７．４２（ｄｄ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．５９（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２５－２．１３（ｍ、２Ｈ）、１．５３（ｓ、９Ｈ）、０．９０（ｔ、３Ｈ）。

【１６３３】

実施例７５．２Ａ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－３－フルオロ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４６７】



【１６３４】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）１００ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ、１．０当量）および４－アミノ－３－フルオロ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル９１ｍｇ（０．４３ｍｍｏｌ、１．５当量）を、一般法５Ｃに従って反応させた。粗生成物を順相クロマトグラフィー（移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル３５％から５０％混合物）によって精製した。収量：１２６ｍｇ（理論値の８１％）。

【１６３５】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６３６】

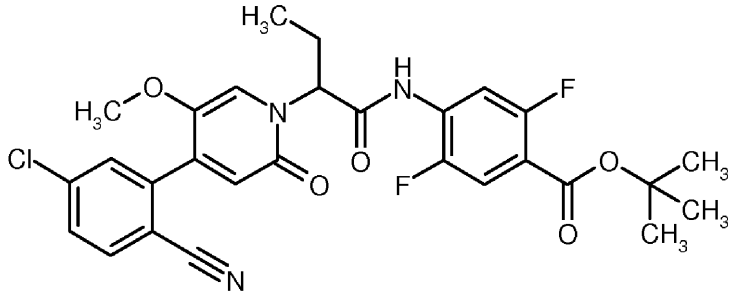
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．５６（ｓ、１Ｈ）、８．１５－８．０８（ｍ、１Ｈ）、８．０２－７．９７（ｍ、１Ｈ）、７．７６－７．６８（ｍ、４Ｈ）、７．４６（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．７９（ｄｄ、１Ｈ）、３．６８（ｓ、３Ｈ）、２．２５－２．１５（ｍ、２Ｈ）、１．５４（ｓ、９Ｈ）、０．９１（ｔ、３Ｈ）。

【１６３７】

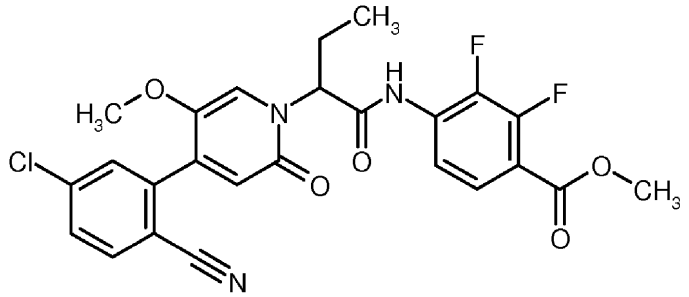
実施例７５．３Ａ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－２，５－ジフルオロ安息香酸ｔｅ

ｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化４６８】



【１６３８】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）１５０ｍｇ（０．４３ｍｍｏｌ）および４－アミノ－２，５－ジフルオロ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル１５４ｍｇ（０．６１ｍｍｏｌ、１．４当量）を、一般法５Ｂに従って反応させた。粗生成物を順相クロマトグラフィー（移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル２０％から４０％混合物）によって精製した。収量：１８０ｍｇ（理論値の７１％）。
【１６３９】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．３１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５５８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１６４０】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．７５（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄｄ、１Ｈ）、８．０１－７．９７（ｍ、１Ｈ）、７．７６－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．６９（ｄｄ、１Ｈ）、７．４５（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．８４－５．７８（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２４－２．１５（ｍ、２Ｈ）、１．５３（ｓ、９Ｈ）、０．９０（ｔ、３Ｈ）。
【１６４１】
実施例７５．４Ａ
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－２，３－ジフルオロ安息香酸メチル（ラセミ体）
【化４６９】



【１６４２】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）１００ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ、１．０当量）および４－アミノ－２，３－ジフルオロ安息香酸メチル８５ｍｇ（０．４３ｍｍｏｌ、１．５当量）を、一般法５Ｃに従って反応させた。粗生成物を順相クロマトグラフィー（移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル３５％から５０％混合物）によって精製した。収量：１１３ｍｇ（理論値の７６％）。
【１６４３】

ＬＣ／ＭＳ［１］：R_t＝１．０８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６４４】

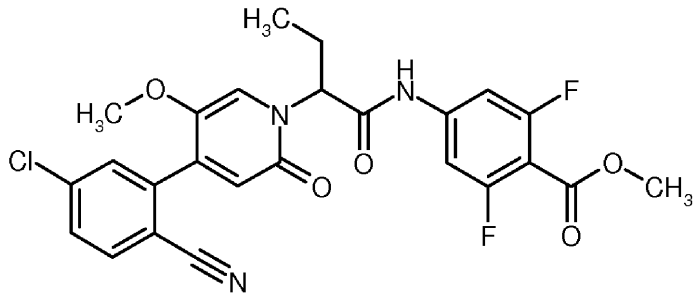
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．７７（ｓ、１Ｈ）、８．０２－７．９７（ｍ、１Ｈ）、７．９６－７．８９（ｍ、１Ｈ）、７．７６－７．６６（ｍ、３Ｈ）、７．４５（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．７９（ｄｄ、１Ｈ）、３．８６（ｓ、３Ｈ）、３．６８（ｓ、３Ｈ）、２．２６－２．１２（ｍ、２Ｈ）、０．９１（ｔ、３Ｈ）。

【１６４５】

実施例７５．５Ａ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－２，６－ジフルオロ安息香酸メチル（ラセミ体）

【化４７０】



【１６４６】

６０から７０℃で、Ｔ３Ｐ（５０％酢酸エチル中溶液）１１０μＬ（０．４６ｍｍｏｌ、４当量）を、２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）４６ｍｇ（０．１３ｍｍｏｌ）および４－アミノ－２，６－ジフルオロ安息香酸メチル５１ｍｇ（０．２７ｍｍｏｌ、２当量）のピリジン（１ｍＬ）中溶液に滴下した。反応混合物を加熱して９０℃とし、９０℃で３０分間撹拌し、冷却して室温とし、水および酢酸エチルを加えた。相分離後、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィー（移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル１０％から５０％混合物）によって精製した。収量：５４ｍｇ（７理論値の９％）。

【１６４７】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６４８】

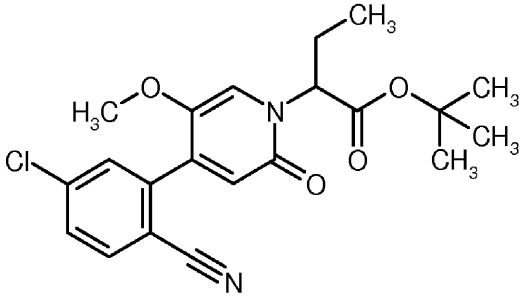
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１１．０６（ｓ、１Ｈ）、８．０２－７．９８（ｍ、１Ｈ）、７．７５－７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．５０－７．４４（ｍ、３Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．５５（ｄｄ、１Ｈ）、３．８５（ｓ、３Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２４－２．１４（ｍ、２Ｈ）、０．９０（ｔ、３Ｈ）。

【１６４９】

実施例７６．１Ａ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４７１】



【１６５０】

アルゴン下および－７８℃で、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド１４．０ｍＬ（１．０Ｍ　ＴＨＦ中溶液、１４．０ｍｍｏｌ、１．０５当量）を、［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル５．０ｇ（１３．３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中溶液に滴下し、混合物を－７８℃で１５分間撹拌した。無希釈のトリフルオロメタンスルホン酸エチル２．６ｇ（１４．７ｍｍｏｌ、１．１当量）を滴下した。冷却浴を除去し、反応混合物を室温でさらに１時間撹拌した。反応混合物を冷却して０℃とし、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。相分離後、水相をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで２回抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル３４０ｇ、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物８：１、４：１）によって精製した。生成物含有分画を合わせ、減圧下に濃縮した。残留物を熱メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルに溶かし、溶液をカバーせずに静置し、１０分後、混合物はほぼ完全に結晶化していた。その結晶を濾過し、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで２回洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮し、残留物を上記と同様の方法で再結晶した。その二つの結晶バッチを合わせ、真空乾燥した。収量：４．２ｇ（理論値の７８％）。

【１６５１】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４０３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６５２】

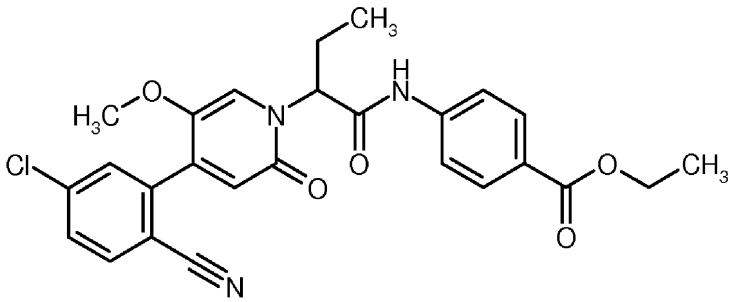
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．７７－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．３６（ｓ、１Ｈ）、６．５０（ｓ、１Ｈ）、５．０３（ｄｄ、１Ｈ）、３．６４（ｓ、３Ｈ）、２．１９－２．０６（ｍ、２Ｈ）、１．４０（ｓ、９Ｈ）、０．８５（ｔ、３Ｈ）。

【１６５３】

実施例７６．１Ｂ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体）

【化４７２】



【１６５４】

アルゴン下および室温で、２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）１．０ｇ（２．９ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中溶液に、４－アミノ安息香酸エチル４７６ｍｇ（２．９ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＯｘｉｍａ　４１ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ、０．１当量）を加え、次にＮ，Ｎ′－ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ）４５２μＬ（２．９ｍｍｏｌ、１．０当量）を滴下した。反応混合物を４０から４５℃で３時間撹拌し、冷却して室温とし、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルおよび水を加え、混合物を１０分間高撹拌したところ、沈澱が形成された。その沈澱を濾過し水およびメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル、で２回洗浄し、真空乾燥した（沈澱１）。合わせた濾液の相分離後、水相をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで１回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で１回洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで磨砕し、濾過し、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで２回洗浄し、真空乾燥した。この沈澱を塩酸水溶液（１Ｎ）中で１０分間撹拌し、濾過し、水で２回およびアセトニトリルで１回洗浄し、真空乾燥した（沈澱２）。収量：沈澱１：１．１２ｇ（理論値の７９％）、沈澱２：１２７ｍｇ（^{1}Ｈ　ＮＭＲによれば、まだ１，３－ジイソプロピル尿素を含んでいる）。

【１６５５】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１１分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝４９２（Ｍ－Ｈ）$^{-}$。

【１６５６】

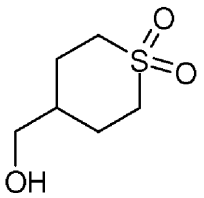
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８２（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９３（ｄ、２Ｈ）、７．８１－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．６３（ｄｄ、１Ｈ）、４．２９（ｑ、２Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２６－２．１１（ｍ、２Ｈ）、１．３１（ｔ、３Ｈ）、０．９１（ｔ、３Ｈ）。

【１６５７】

実施例７７．１Ａ

（１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）メタノール

【化４７３】



【１６５８】

室温で、テトラヒドロチオピラン－４－イルメタノール５００ｍｇ（３．７８ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中溶液を、冷却しながら、過ヨウ素酸ナトリウム１．８６ｇ（８．７０ｍｍｏｌ）の水溶液（水１８ｍＬ）に加えた。混合物を６０℃でさらに１時間撹拌し、メタノールを減圧下に留去し、得られた沈澱を吸引濾過した。残った水相をジエチルエーテル１０ｍＬで２回、ジクロロメタン１０ｍＬで２回、ジクロロメタン／メタノール（１：１、体積比）１０ｍＬで２回抽出し、水５ｍＬを加えた後、酢酸エチル１０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。水相を２－メチルテトラヒドロフラン２０ｍＬでさらに４回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。合わせた収量：４０６ｍｇ（理論値の６５％）。

【１６５９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ［ｐｐｍ］＝３．６０－３．５６（ｍ、２Ｈ）、３．１３－３．０６（ｍ、２Ｈ）、３．０２－２．９３（ｍ、２Ｈ）、２．２

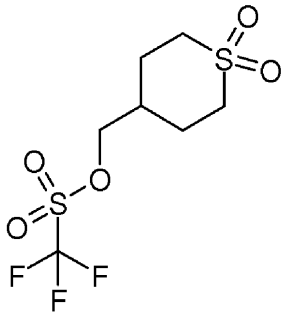
４－２．１６（ｍ、２Ｈ）、１．９５－１．８３（ｍ、２Ｈ）、１．８０－１．６３（ｍ、１Ｈ）、１．５０（ｔ、１Ｈ）。

【１６６０】

実施例７７．１Ｂ

トリフルオロメタンスルホン酸（１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）メチル

【化４７４】



【１６６１】

－７８℃で、（１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）メタノール３８０ｍｇ（２．３１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン３５５μＬ（２．５５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）中溶液を、ジクロロメタン３ｍＬ中の無水トリフルオロメタンスルホン酸４２８μＬ（２．５５ｍｍｏｌ）に、内部温度が－５０℃を超えないように滴下した。混合物を－７８℃でさらに３０分間撹拌し、自然に昇温させて室温とした。反応混合物をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル３０ｍＬで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液および飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、２５℃および圧力≧１００ｍｂａｒで濃縮し。収量：５０３ｍｇ（理論値の７３％）。

【１６６２】

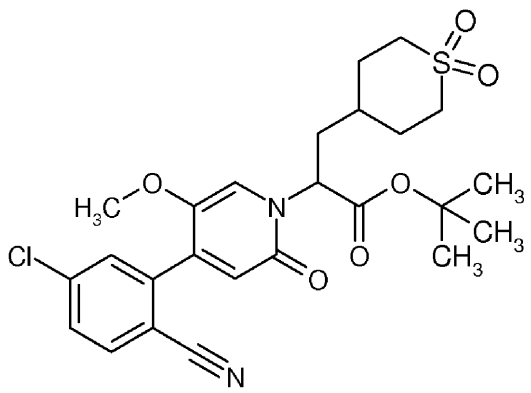
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ［ｐｐｍ］＝４．４０（ｄ、２Ｈ）、３．１７－３．０９（ｍ、２Ｈ）、３．０７－２．９８（ｍ、２Ｈ）、２．２５－２．１７（ｍ、２Ｈ）、２．１６－１．９５（ｍ、３Ｈ）。

【１６６３】

実施例７７．１Ｃ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

【化４７５】



【１６６４】

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－

２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル４２１ｍｇ（１．１３ｍｍｏｌ）、トリフルオロメタンスルホン酸（１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）メチル５００ｍｇ（１．６９ｍｍｏｌ）およびビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．４６ｍＬ（１．４６ｍｍｏｌ）を、一般法７Ｂに従って反応させた。水系後処理により、標題化合物を得た。収量：８６２ｍｇ（純度９１％、定量的）。

【１６６５】

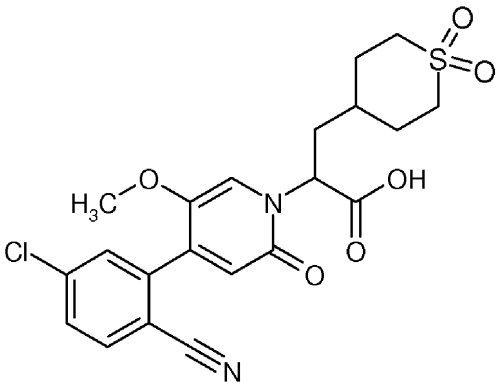
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６６６】

実施例７７．１Ｄ

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）プロパン酸（ラセミ体）

【化４７６】



【１６６７】

ジクロロメタン１６．６ｍＬおよびＴＦＡ　４．７７ｍＬ（６１．９ｍｍｏｌ）中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）８６０ｍｇ（１．６５ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って反応させた。収量：１．１８ｇ（純度７２％、定量的）。

【１６６８】

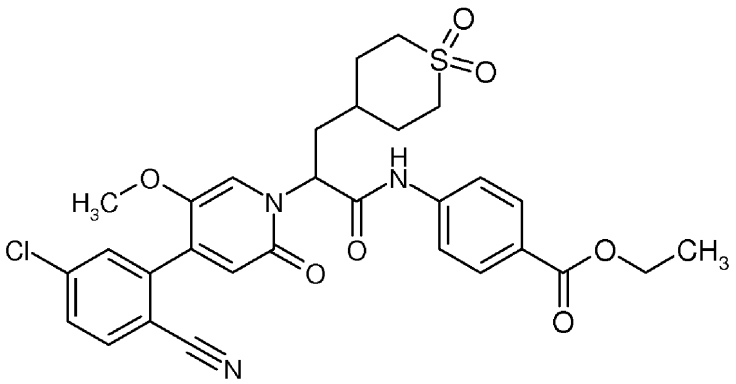
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７６分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝４６３（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１６６９】

実施例７７．１Ｅ

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体）

【化４７７】



【１６７０】

ジメチルホルムアミド１１．５ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）プロパン酸（ラセミ体、純度７２％）７６８ｍｇ（１．１９ｍｍｏｌ）、４－アミノ安息香酸エチル７８６ｍｇ（４．７６ｍｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　６７．６ｍｇ（４７６μｍｏｌ）およびＤＩＣ　７４１μＬ（４．７６ｍｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って反応させた。分取ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水勾配）によって、標題化合物を得た。収量：３３１ｍｇ（理論値の４５％）。

【１６７１】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６１２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６７２】

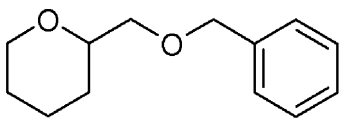
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９５（ｄ、２Ｈ）、７．８０－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．８５（ｄｄ、１Ｈ）、４．２９（ｑ、２Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、３．１４－２．９５（ｍ、４Ｈ）、２．３７－２．２８（ｍ、１Ｈ）、２．１５－２．０２（ｍ、３Ｈ）、１．８１－１．６６（ｍ、２Ｈ）、１．５６－１．４３（ｍ、１Ｈ）、１．３１（ｔ、３Ｈ）。

【１６７３】

実施例７８．１Ａ

２－［（ベンジルオキシ）メチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（ラセミ体）

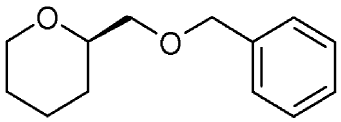
【化４７８】



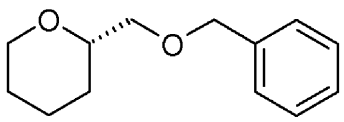
【１６７４】

０℃で、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルメタノール（ラセミ体）２５．０ｇ（２１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５００ｍＬ）中溶液を、水素化ナトリウム９．４７ｇ（２３７ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）のＴＨＦ（５００ｍＬ）中懸濁液にゆっくり滴下し、添加終了後、混合物を０℃でさらに３０分間撹拌した。臭化ベンジル２５．７ｍＬ（２１５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃でさらに３０分間および室温でさらに１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液２００ｍＬを加えることで反応停止し、相を分離した。水相をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル２００ｍＬで２回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／シクロヘキサン勾配、３４０ｇシリカカートリッジ、流量１００ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物を得た。収量：４１．９ｇ（理論値の９４％）。

【１６７５】
ＬＣ／ＭＳ［方法３］：R_t＝２．１８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２０７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１６７６】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝７．３７－７．２５（ｍ、５Ｈ）、４．４７（ｓ、２Ｈ）、３．８７－３．８１（ｍ、１Ｈ）、３．４７－３．２８（ｍ、４Ｈ）、１．８０－１．７２（ｍ、１Ｈ）、１．５８－１．３７（ｍ、４Ｈ）、１．２５－１．１３（ｍ、１Ｈ）。
【１６７７】
実施例７８．１Ｂ
（Ｒ）－２－［（ベンジルオキシ）メチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン
【化４７９】

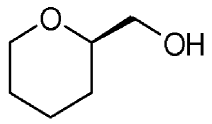


【１６７８】
実施例７８．１Ａからのラセミ体４１．９ｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物１６．７ｇを得た。実施例７８．１Ｂ（エナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝５．２８分；９９％ｅｅ、純度９３％。
【１６７９】
旋光度：［α］$_{589}^{20.0}$＝＋１４．９°（ｃ０．４３ｇ／１００ｃｍ^3、$CHCl_3$）。
【１６８０】
分離方法：カラム：ＯＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：９５％イソヘキサン、５％２－プロパノール；温度：２５℃；流量：２５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【１６８１】
分析：カラム：ＯＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：９５％イソヘキサン、５％２－プロパノール；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。
【１６８２】
実施例７８．２Ｂ
（Ｓ）－２－［（ベンジルオキシ）メチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン
【化４８０】

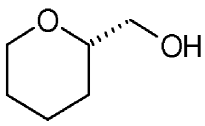


【１６８３】
実施例７８．１Ａからのラセミ体４１．９ｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物１７．０ｇを得た。実施例７８．２Ｂ（エナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝７．３６分；９６％ｅｅ、純度９６％。
【１６８４】
旋光度：［α］$_{589}^{20.0}$＝－１３．９°（ｃ０．６１ｇ／１００ｃｍ^3、$CHCl_3$）。
【１６８５】
分離方法：カラム：ＯＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：９５％イソヘキサン、５％２－プロパノール；温度：２５℃；流量：２５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０

ｎｍ。
【１６８６】
分析：カラム：ＯＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：９５％イソヘキサン、５％２－プロパノール；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。
【１６８７】
実施例７８．１Ｃ
（２Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルメタノール
【化４８１】



【１６８８】
パラジウム／炭素（１０％）２．０ｇを、（Ｒ）－２－［（ベンジルオキシ）メチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（純度９３％）１６．７ｇ（７５．３ｍｍｏｌ）のエタノール（１５０ｍＬ）中溶液に加え、混合物を標準的な条件下に終夜水素化した。反応混合物をセライトで濾過し、追加のパラジウム／炭素（１０％）１．５ｇを加えた。混合物をさらに７２時間水素化した。反応混合物をセライトで濾過し、フィルターケーキをエタノールで洗浄し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物をクロマトグラフィー精製し（シリカ、酢酸エチル／シクロヘキサン勾配）、＜３５℃および＞８０ｍｂａｒで生成物分画から溶媒を除去した。収量：５．４７ｇ（理論値の６３％）。
【１６８９】
旋光度：$[\alpha]_{589}^{20.0}$＝－９．４°（ｃ０．４ｇ／１００ｃｍ^3、$CHCl_3$）。
【１６９０】
ＧＣ／ＭＳ［方法９］：R_t＝２．１６分；ＭＳ：ｍ／ｚ＝１１６（Ｍ）$^+$。
【１６９１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝４．５１（ｔ、１Ｈ）、３．８７－３．８１（ｍ、１Ｈ）、３．３７－３．１８（ｍ、４Ｈ）、１．８０－１．７１（ｍ、１Ｈ）、１．５９－１．５０（ｍ、１Ｈ）、１．４９－１．３６（ｍ、３Ｈ）、１．１９－１．０５（ｍ、１Ｈ）。
【１６９２】
実施例７８．２Ｃ
（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルメタノール
【化４８２】



【１６９３】
パラジウム／炭素（１０％）３．５１ｇ（３．３０ｍｍｏｌ）を、（Ｓ）－２－［（ベンジルオキシ）メチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（９６％ｅｅ、純度９６％）１７．０ｇ（８２．４ｍｍｏｌ）のエタノール（１２０ｍＬ）中溶液に加え、混合物を室温および標準圧で終夜水素化した。追加のパラジウム／炭素（１０％）１．７５ｇ（１．６５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温でさらに７２時間水素化した。次に、反応混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残留物をクロマトグラフィー精製し（シリカ、ジクロロメタン／メタノール勾配）、＜２５℃および＞５０ｍｂａｒで生成物分画から溶媒を除去した。収量：８．２３ｇ（理論値の８６％）。
【１６９４】

旋光度：［α］$_{589}^{20.0}$＝＋９．１°（ｃ０．３６ｇ／１００ｃｍ^{3}、ＣＨＣｌ$_{3}$）（Ａ．Ａｐｏｎｉｃｋ，Ｂ．Ｂｉａｎｎｉｃ，Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．２０１１，１３，１３３０－１３３３参照）。

【１６９５】

ＧＣ／ＭＳ［方法７］：Ｒ$_{t}$＝１．８２分；ＭＳ：ｍ／ｚ＝１１６（Ｍ）$^{+}$。

【１６９６】

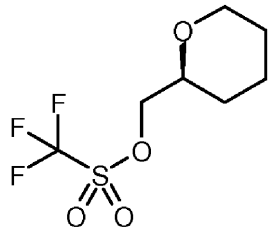
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝４．５１（ｔ、１Ｈ）、３．８７－３．８１（ｍ、１Ｈ）、３．３７－３．１８（ｍ、４Ｈ）、１．８０－１．７１（ｍ、１Ｈ）、１．５９－１．５０（ｍ、１Ｈ）、１．４９－１．３６（ｍ、３Ｈ）、１．１９－１．０５（ｍ、１Ｈ）。

【１６９７】

実施例７９．１Ａ

トリフルオロメタンスルホン酸（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルメチル

【化４８３】



【１６９８】

（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルメタノール３３０ｍｇ（２．８４ｍｍｏｌ）を、一般法８Ａに従ってトリエチルアミン０．４８ｍＬ（３．４１ｍｍｏｌ、１．２当量）の存在下に、無水トリフルオロメタンスルホン酸０．５７ｍＬ（３．４１ｍｍｏｌ、１．２当量）と反応させた。粗生成物を、それ以上精製せずに次の段階で反応させた。

【１６９９】

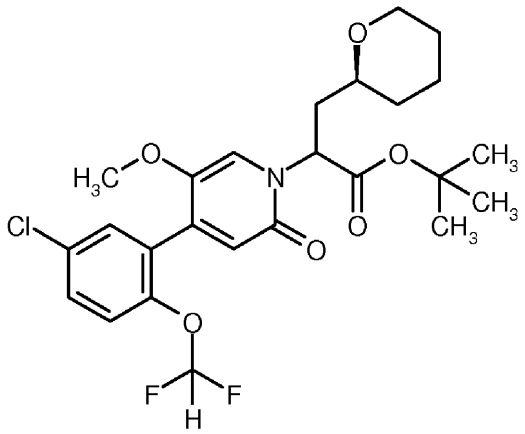
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝４．３２（ｄｄ、１Ｈ）、４．１８（ｄｄ、１Ｈ）、４．００－３．９２（ｍ、１Ｈ）、３．６０－３．５２（ｍ、１Ｈ）、３．４８－３．３９（ｍ、１Ｈ）、１．８５－１．７４（ｍ、１Ｈ）、１．５６－１．４１（ｍ、４Ｈ）、１．２８－１．１４（ｍ、１Ｈ）。

【１７００】

実施例７９．１Ｂ

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化４８４】



【１７０１】

｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝酢酸ｔｅｒｔ－ブチル２３７ｍｇ（０．５５ｍｍｏｌ）を、一般法７Ｂに従ってビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）０．７２ｍＬ（０．７２ｍｍｏｌ、１．３当量）の存在下に、トリフルオロメタンスルホン酸（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルメチル２７４ｍｇ（１．１１ｍｍｏｌ、２．０当量）と反応させた。収量：１３０ｍｇ（理論値の４５％）。

【１７０２】

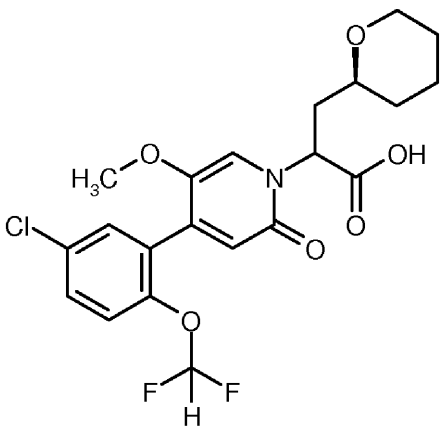
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７０３】

実施例７９．１Ｃ

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパン酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化４８５】



【１７０４】

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）３１１ｍｇ（純度９０％、０．５５ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：３１２ｍｇ（純度８７％、定量的）。

【１７０５】

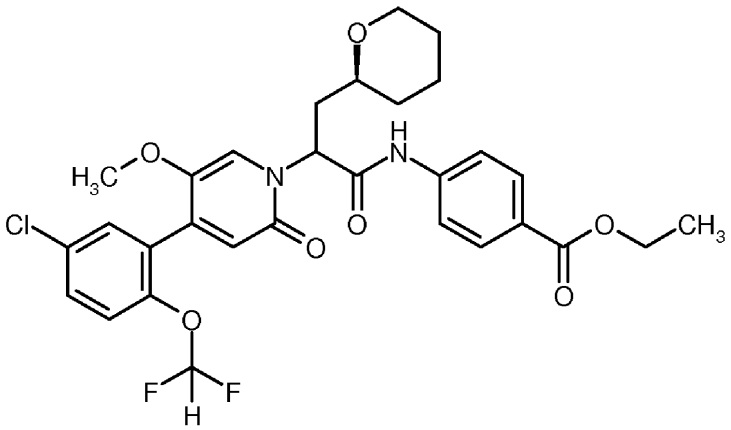
ＬＣ／ＭＳ［方法２］：ジアステレオマー１：R_t＝２．８６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５８（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ジアステレオマー２：R_t＝２．９２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７０６】

実施例７９．１Ｄ

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル）アミノ］安息香酸エチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化４８６】



【１７０７】

二つの分画、２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパン酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）３１２ｍｇ（純度８７％、０．５９ｍｍｏｌ）および８６ｍｇ（０．１９ｍｍｏｌ）を、一般法５Ｂに従って４－アミノ安息香酸エチル合計２０２ｍｇ（１．２３ｍｍｏｌ、１．６当量）と反応させた。収量：３１５ｍｇ（理論値の８３％）。

【１７０８】

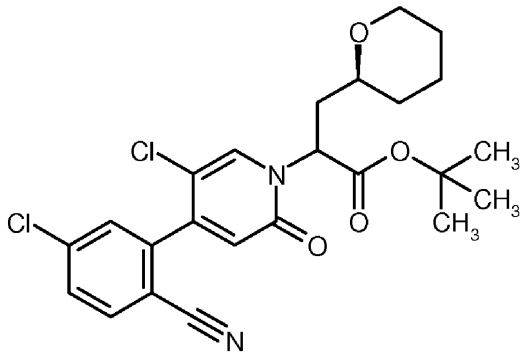
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：ジアステレオマー１：R_t＝１．２０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６０５（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ジアステレオマー２：R_t＝１．２２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６０５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７０９】

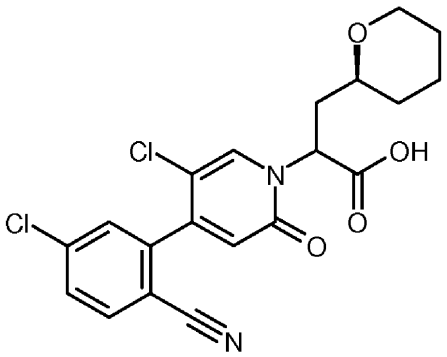
実施例８０．１Ａ

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化４８７】



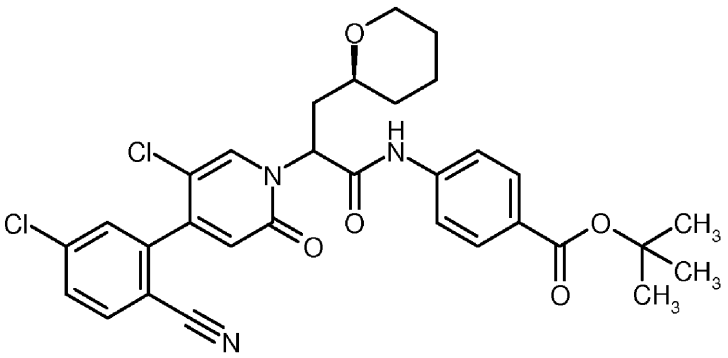
【１７１０】
［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル５７０ｍｇ（１．４６ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．７５ｍＬ（１．７５ｍｍｏｌ、１．２当量）の存在下に、一般法７Ｂに従ってトリフルオロメタンスルホン酸（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルメチル７０７ｍｇ（純度８７％、２．４８ｍｍｏｌ、１．７当量）と反応させた。収量：３９６ｍｇ（理論値の５７％）。
【１７１１】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４２１（Ｍ＋Ｈ－ＣＯＯ－ｔｅｒｔ－ブチル）$^+$。
【１７１２】
実施例８０．１Ｂ
２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパン酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）
【化４８８】



【１７１３】
２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）３９６ｍｇ（０．８３ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：３９６ｍｇ（定量的）。
【１７１４】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４２１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１７１５】
実施例８０．１Ｃ

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化４８９】



【１７１６】

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパン酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）３９６ｍｇ（０．９０ｍｍｏｌ）を、一般法５Ａに従って４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル１９２ｍｇ（０．９９ｍｍｏｌ、１．１当量）と反応させた。収量：３６４ｍｇ（理論値の６８％）。

【１７１７】

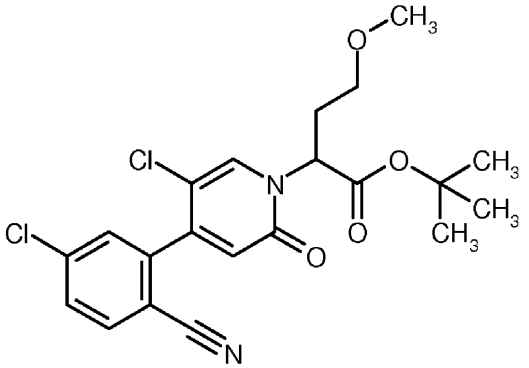
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：ジアステレオマー１：R_t＝１．３２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５９６（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ジアステレオマー２：R_t＝１．３４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５９６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７１８】

実施例８１．１Ａ

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）

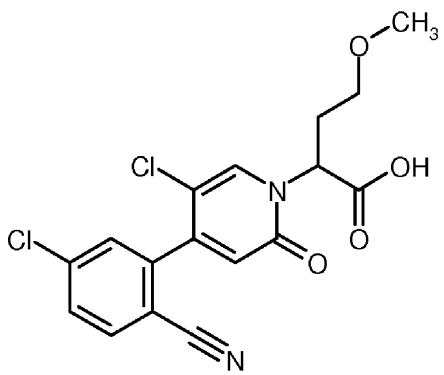
【化４９０】



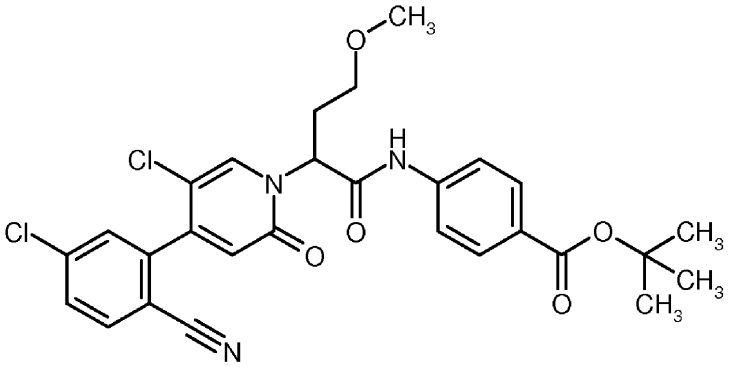
【１７１９】

［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］酢酸ｔｅｒｔ－ブチル５００ｍｇ（１．３２ｍｍｏｌ）を、ビス（トリメチルシリル）リチウムアミド（１Ｍ　ＴＨＦ中溶液）１．５８ｍＬ（１．５８ｍｍｏｌ、１．２当量）の存在下に、一般法７Ｂに従ってトリフルオロメタンスルホン酸２－メトキシエチル５５６ｍｇ（純度７４％、１．９８ｍｍｏｌ、１．５当量）と反応させた。収量：４５５ｍｇ（純度８０％、理論値の６３％）。

【１７２０】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３８１（Ｍ＋Ｈ－ＣＯＯ－ｔｅｒｔ－ブチル）$^+$。
【１７２１】
実施例８１．１Ｂ
２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタン酸（ラセミ体）
【化４９１】



【１７２２】
２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）４５５ｍｇ（純度８０％、０．８３ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：４１７ｍｇ（純度７６％、定量的）。
【１７２３】
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝０．８６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３８１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１７２４】
実施例８１．１Ｃ
４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）
【化４９２】



【１７２５】
２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタン酸（ラセミ体）４１７ｍｇ（純度７６％、０．８３ｍｍｏｌ）を、一般法５Ａに従って４－アミノ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル１７７ｍｇ（０．９１ｍｍｏｌ、１．１当量）と反応させた。収量：４３８ｍｇ（理論値の９２％）。

【１７２６】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．２４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１７２７】
実施例
一般法１：ＨＡＴＵ／ＤＩＥＡを用いるアミドカップリング
アルゴン下および室温で、適切なアミン（１．１当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ）（２．２当量）およびＨＡＴＵ（１．２当量）の少量のＤＭＦ中溶液を、適切なカルボン酸（１．０当量）のジメチルホルムアミド（約１２ｍＬ／ｍｍｏｌ）中溶液に加えた。反応混合物を室温で撹拌した。水／酢酸エチルの添加および相分離後、有機相を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）によって精製した。
【１７２８】
一般法２：ＴＦＡを用いるｔｅｒｔ－ブチルエステルまたはＢｏｃ保護アミンの加水分解
室温で、ＴＦＡ（２０当量）を、適切なｔｅｒｔ－ブチルエステル誘導体またはＢｏｃ保護アミン（１．０当量）のジクロロメタン（約２５ｍＬ／ｍｍｏｌ）中溶液に加え、混合物を室温で１から８時間撹拌した。次に、反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物を、ジクロロメタンおよび／またはトルエンと繰り返し共留去した。粗生成物を分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（移動相：アセトニトリル／水勾配または水／メタノール勾配）によって精製した。
【１７２９】
一般法３：水酸化リチウムによるメチルまたはエチルエステルの加水分解
室温で、水酸化リチウム（２から４当量）を、適切なエステル（１．０当量）のテトラヒドロフラン／水混合液（３：１、約１５ｍＬ／ｍｍｏｌ）中溶液に加え、混合物を室温で撹拌した。反応混合物を、塩酸水溶液（１Ｎ）を用いてｐＨ１に調節した。水／酢酸エチルを加えた後、水相を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物またはジクロロメタン／メタノール混合物）または分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）のいずれかによって精製した。
【１７３０】
一般法４：炭酸セシウムによるメチルまたはエチルエステルの加水分解
炭酸セシウム（２当量）を、適切なメチルまたはエチルエステル（１当量）のメタノール／水混合液（４／１、０．０５から０．２Ｍ）中溶液に加え、得られた懸濁液を室温から６０℃で３から８時間撹拌した。必要に応じて反応混合物を冷却して室温とし、塩酸水溶液（１Ｎ）を用いてｐＨ３に調節した。メタノールを３０℃で減圧下に除去した。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣによって精製した。
【１７３１】
一般法５：ＯＸＩＭＡ／ＤＩＣを用いるアミドカップリング
適切なカルボン酸（１当量）、アニリン（１当量）およびヒドロキシイミノシアノ酢酸エチル（Ｏｘｉｍａ）（０．１から１当量）のジメチルホルムアミド（０．１Ｍ）中溶液を脱気したものに、Ｎ，Ｎ'－ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ）（１当量）を滴下し、得られた反応溶液を室温から－４０℃で８から２４時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を、水と混合して所望の生成物を濾過するか、順相クロマトグラフィー（シクロヘキサン／酢酸エチル勾配）もしくは分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）によって精製した。
【１７３２】

一般法６：Ｔ３Ｐ／ＤＩＥＡを用いるアミドカップリング

アルゴン下および０℃で、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３当量）および無水プロピルホスホン酸（Ｔ３Ｐ、５０％ジメチルホルムアミド中溶液、３当量）を、カルボン酸および適切なアミン（１．１から１．５当量）のジメチルホルムアミド（０．１５から０．０５ｍｍｏｌ）中溶液に滴下した。反応混合物を室温で撹拌し、次に減圧下に濃縮した。水／酢酸エチルの添加および相分離後、水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル６０、移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物またはジクロロメタン／メタノール混合物）または分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）のいずれかによって精製した。

【１７３３】

一般法７：Ｔ３Ｐ／ピリジンを用いるアミドカップリング

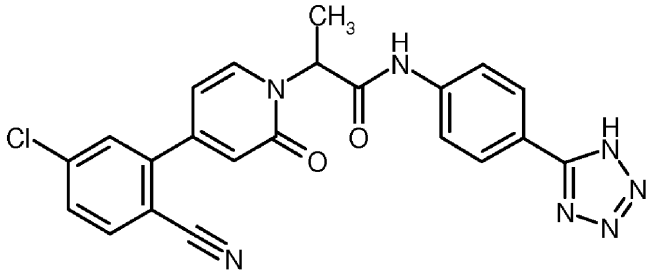
アルゴン下および０℃で、無水プロピルホスホン酸（Ｔ３Ｐ、５０％酢酸エチル中溶液、４当量）を、カルボン酸（１当量）および適切なアミン（１．５当量）のピリジン（０．１５から０．０５Ｍ）中溶液に滴下した。この混合物を加熱して９０℃とし、９０℃で１から２０時間撹拌した。反応混合物を冷却して室温とし、水および酢酸エチルを加えた。相分離後、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を緩衝水溶液（ｐＨ５）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を適宜に、順相クロマトグラフィー（移動相：シクロヘキサン／酢酸エチル混合物またはジクロロメタン／メタノール混合物）または分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル勾配または水／メタノール勾配）のいずれかによって精製した。

【１７３４】

実施例１

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］プロパンアミド（ラセミ体）

【化４９３】



【１７３５】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）（実施例２．２Ｂ）６５ｍｇ（純度８３％、０．１８ｍｍｏｌ）および１．２当量の４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）アニリンを、一般法１に従って反応させた。収量：１７ｍｇ（理論値の２２％）。

【１７３６】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４４６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７３７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．７８（ｓ、１Ｈ）、８．０８－７．９４（ｍ、４Ｈ）、７．８７－７．８０（ｍ、３Ｈ）、７．７８（ｄｄ、１Ｈ）、６．６７（ｄ、１Ｈ）、６．５８（ｄ、１Ｈ）、５．５９（ｑ、１Ｈ）、

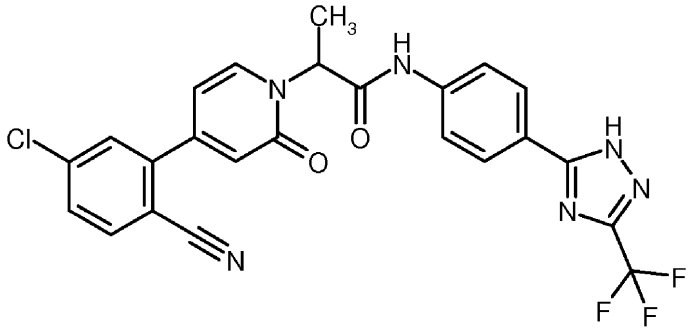
１．７１（ｄ、３Ｈ）。

【１７３８】

実施例２

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－｛４－［３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル］フェニル｝プロパンアミド（ラセミ体）

【化４９４】



【１７３９】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）（実施例２．２Ｂ）９５ｍｇ（純度８３％、０．２６ｍｍｏｌ）および４－［３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル］アニリン（実施例１．１Ｃ）７５ｍｇ（０．３１ｍｍｏｌ）を、一般法１に従って反応させた。収量：３０ｍｇ（純度９２％、理論値の２１％）。

【１７４０】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７４１】

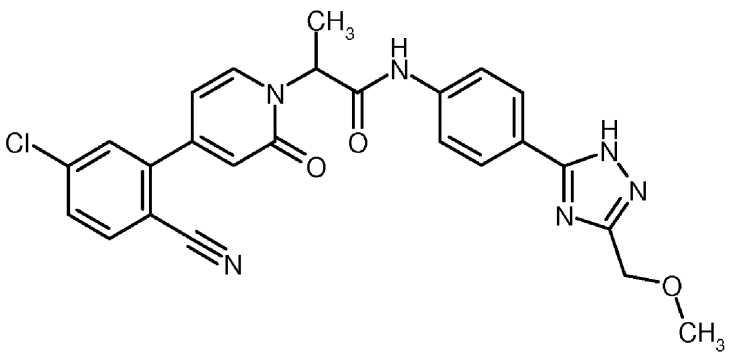
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１５．１７（ｓ、１Ｈ）、１０．７５（ｓ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、１Ｈ）、８．００（ｄ、２Ｈ）、７．９６（ｄ、１Ｈ）、７．８１（ｍ、３Ｈ）、７．７７（ｄｄ、１Ｈ）、６．６７（ｄ、１Ｈ）、６．５７（ｄｄ、１Ｈ）、５．５９（ｑ、１Ｈ）、１．７１（ｄ、３Ｈ）。

【１７４２】

実施例３

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－｛４－［３－（メトキシメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル］フェニル｝プロパンアミド（ラセミ体）

【化４９５】



【１７４３】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－

イル］プロパン酸（ラセミ体）（実施例２．２Ｂ）９０ｍｇ（純度９３％、０．２８ｍｍｏｌ）および４－［３－（メトキシメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル］アニリン・１塩酸塩８０ｍｇ（０．３３ｍｍｏｌ）を、一般法１に従って反応させた。収量：４５ｍｇ（理論値の３３％）。

【１７４４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７４５】

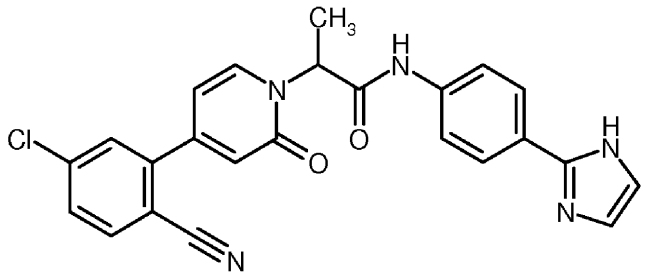
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．６２（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、１Ｈ）、７．９９－７．９２（ｍ、３Ｈ）、７．８２（ｄ、１Ｈ）、７．７７（ｄｄ、１Ｈ）、７．７３（ｍ、２Ｈ）、６．６７（ｄ、１Ｈ）、６．５６（ｄｄ、１Ｈ）、５．６０（ｑ、１Ｈ）、１．７０（ｄ、３Ｈ）。

【１７４６】

実施例４

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェニル］プロパンアミド（ラセミ体）

【化４９６】



【１７４７】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）（実施例２．２Ｂ）７１ｍｇ（０．２３ｍｍｏｌ）および４－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）アニリン（実施例１．２Ａ）４０ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）を、一般法１に従って反応させた。収量：４ｍｇ（理論値の４％）。

【１７４８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．６６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４４４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７４９】

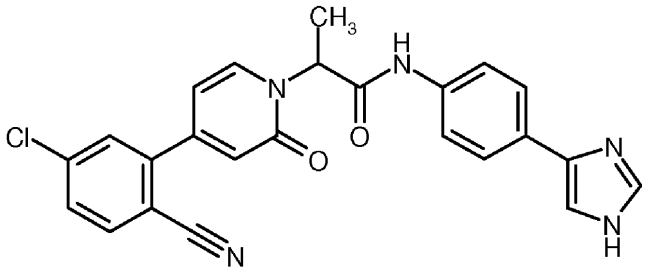
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．３９（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．５６（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、１Ｈ）、７．９６（ｄ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、２Ｈ）、７．８２（ｄ、１Ｈ）、７．７７（ｄｄ、１Ｈ）、７．６７（ｄ、２Ｈ）、７．２１（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．９９（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．６７（ｄ、１Ｈ）、６．５６（ｄｄ、１Ｈ）、５．６０（ｑ、１Ｈ）、１．７０（ｄ、３Ｈ）。

【１７５０】

実施例５

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）フェニル］プロパンアミド（ラセミ体）

【化４９７】



【１７５１】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）（実施例２．２Ｂ）７８ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）および４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アニリン４４ｍｇ（０．２８ｍｍｏｌ）を、一般法１に従って反応させた。収量：４０ｍｇ（理論値の３６％）。

【１７５２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４４４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７５３】

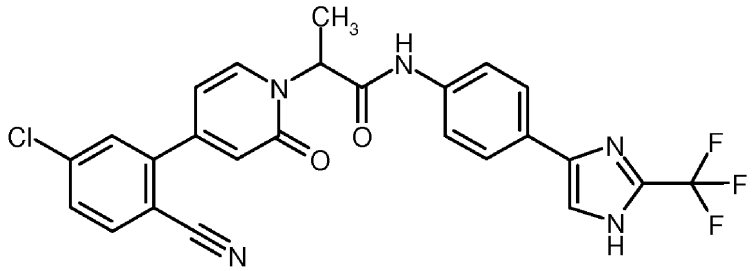
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．１３（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．４５（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、１Ｈ）、７．９６（ｄ、１Ｈ）、７．８３（ｄ、１Ｈ）、７．７７（ｄｄ、１Ｈ）、７．７４－７．６６（ｍ、３Ｈ）、７．６１（ｄ、２Ｈ）、７．５２（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．６７（ｄ、１Ｈ）、６．５６（ｄｄ、１Ｈ）、５．６１（ｑ、１Ｈ）、１．６９（ｄ、３Ｈ）。

【１７５４】

実施例６

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－｛４－［２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル］フェニル｝プロパンアミド（ラセミ体）

【化４９８】



【１７５５】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）（実施例２．２Ｂ）６７ｍｇ（０．２２ｍｍｏｌ）および４－［２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル］アニリン（実施例１．３Ｂ）４９ｍｇ（０．２２ｍｍｏｌ）を、一般法１に従って反応させた。収量：２６ｍｇ（理論値の２２％）。

【１７５６】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．００分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７５７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．６６（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．５１（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、１Ｈ）、７．９６（ｄ、１Ｈ）、７．８９（ｓ、１Ｈ）、７．８３（ｄ、１Ｈ）、７．８１－７．７４（ｍ、３Ｈ）、７．６

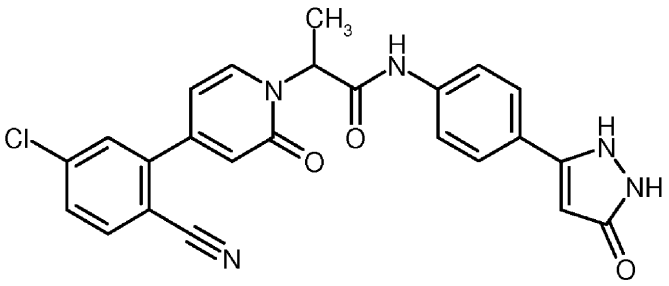
５（ｄ、２Ｈ）、６．６７（ｄ、１Ｈ）、６．５６（ｄｄ、１Ｈ）、５．６１（ｑ、１Ｈ）、１．７０（ｄ、３Ｈ）。

【１７５８】

実施例７

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（５－オキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］プロパンアミド（ラセミ体）

【化４９９】



【１７５９】

５－［４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）フェニル］－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例２．３Ａ）１１０ｍｇ（０．２０ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２４ｍｇ（理論値の２７％）。

【１７６０】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７６１】

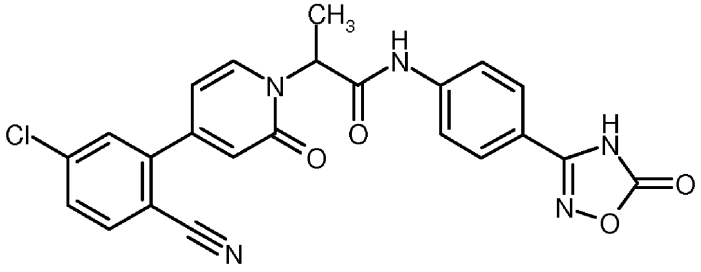
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１１．７９（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．５５（ｓ、１Ｈ）、９．５７（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、１Ｈ）、７．９６（ｄ、１Ｈ）、７．８３（ｄ、１Ｈ）、７．７７（ｄｄ、１Ｈ）、７．６８－７．５９（ｍ、４Ｈ）、６．６７（ｄ、１Ｈ）、６．５６（ｄｄ、１Ｈ）、５．８４（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．６０（ｑ、１Ｈ）、１．７０（ｄ、３Ｈ）。

【１７６２】

実施例８

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）フェニル］プロパンアミド（ラセミ体）

【化５００】



【１７６３】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）（実施例２．２Ｂ）１２０ｍｇ（純度９３％、０．３７ｍｍｏｌ）および１．２当量の３－（４－アミノフェニル）－１，２，４－オキサジアゾー

ル－５（４Ｈ）－オン（実施例１．５Ａ）を、一般法１に従って反応させた。収量：２３ｍｇ（理論値の１３％）。

【１７６４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７６５】

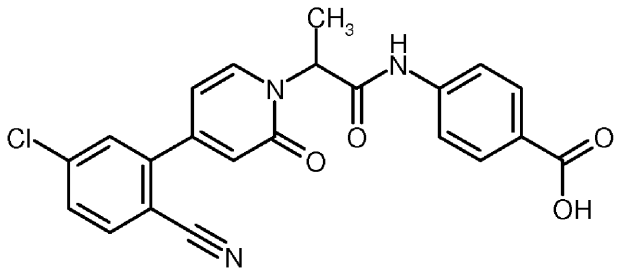
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８８（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８１（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、１Ｈ）、７．９６（ｄ、１Ｈ）、７．８２（ｄ、１Ｈ）、７．８１－７．７８（ｍ、４Ｈ）、７．７７（ｄｄ、１Ｈ）、６．６７（ｓ、１Ｈ）、６．５７（ｄ、１Ｈ）、５．５７（ｑ、１Ｈ）、１．７１（ｄ、３Ｈ）。

【１７６６】

実施例９

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５０１】



【１７６７】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例２．２Ｃ）４３ｍｇ（０．０９ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２０ｍｇ（純度８９％、理論値の４８％）。

【１７６８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４２２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７６９】

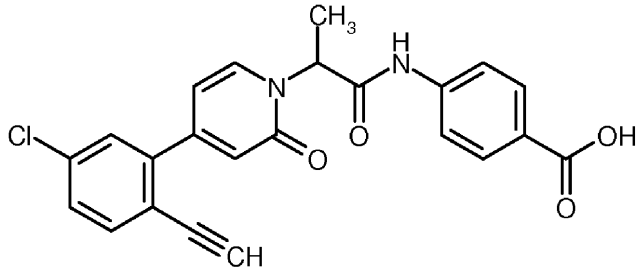
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７３（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７４（ｓ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、１Ｈ）、７．９５（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．８２（ｄ、１Ｈ）、７．７６（ｄｄ、１Ｈ）、７．７２（ｄ、２Ｈ）、６．６６（ｄ、１Ｈ）、６．５６（ｄｄ、１Ｈ）、５．５８（ｑ、１Ｈ）、１．７０（ｓ、３Ｈ）。

【１７７０】

実施例１０

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－エチニルフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５０２】



【１７７１】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－エチニルフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸メチル（ラセミ体）（実施例２．８Ｆ）１５ｍｇ（０．０３ｍｍｏｌ）を、一般法３に従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：４ｍｇ（純度９２％、理論値の２８％）。

【１７７２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４２１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７７３】

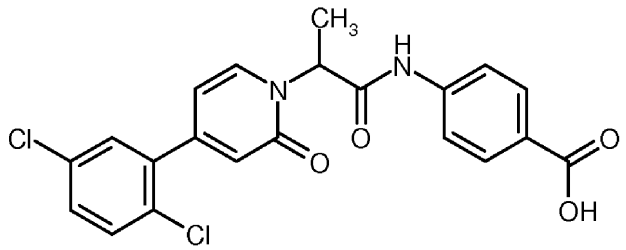
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７２（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７５（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．８６（ｄ、１Ｈ）、７．７３（ｄ、２Ｈ）、７．６５（ｄ、１Ｈ）、７．５８（ｄ、１Ｈ）、７．５４（ｄｄ、１Ｈ）、６．６０（ｄ、１Ｈ）、６．５３（ｄｄ、１Ｈ）、５．５７（ｑ、１Ｈ）、３．５７（ｓ、１Ｈ）、１．６８（ｄ、３Ｈ）。

【１７７４】

実施例１１

４－（｛２－［４－（２，５－ジクロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５０３】



【１７７５】

４－（｛２－［４－（２，５－ジクロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例２．９Ｃ）８３ｍｇ（０．１７ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２１ｍｇ（純度８８％、２３％理論値の）。

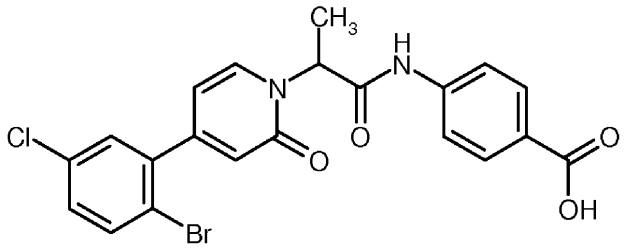
【１７７６】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

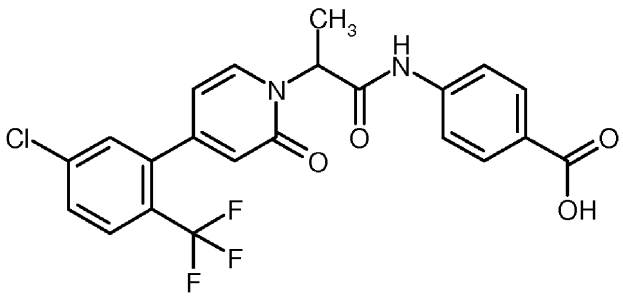
【１７７７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．７０（ｓ、１Ｈ）、７．９２－７．８４（ｍ、３Ｈ）、７．６８（ｄ、２Ｈ）、７．６３（ｄ、１Ｈ）、７．５９－７．５２（ｍ、２Ｈ）、６．４８（ｄ、１Ｈ）、６．４２（ｄｄ、１Ｈ）、５．５８（ｑ、１Ｈ）、１．６８（ｄ、３Ｈ）。

【１７７８】
実施例１２
４－（｛２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）
【化５０４】



【１７７９】
４－（｛２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例２．１０Ｃ）９６ｍｇ（０．１８ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：６９ｍｇ（理論値の８２％）。
【１７８０】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１７８１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７７（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７６（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．８７（ｄ、１Ｈ）、７．７９（ｄ、１Ｈ）、７．７３（ｄ、２Ｈ）、７．５３（ｄ、１Ｈ）、７．４６（ｄｄ、１Ｈ）、６．４３（ｓ、１Ｈ）、６．３８（ｄｄ、１Ｈ）、５．５７（ｑ、１Ｈ）、１．６８（ｄ、３Ｈ）。
【１７８２】
実施例１３
４－｛［２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル］アミノ｝安息香酸（ラセミ体）
【化５０５】



【１７８３】
４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例２．１１Ｃ）１０４ｍｇ（０．２０ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：６７ｍｇ（理論値の７３％）。
【１７８４】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１７８５】

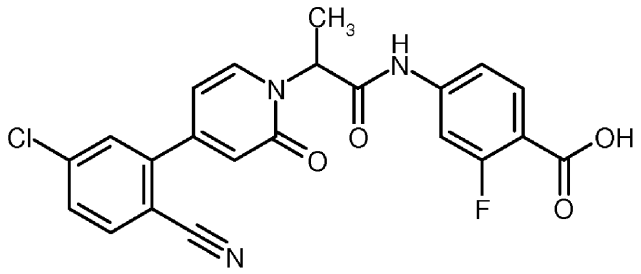
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７６（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７４（ｓ、１Ｈ）、７．９３－７．８４（ｍ、４Ｈ）、７．７８－７．７０（ｍ、３Ｈ）、７．６０（ｄ、１Ｈ）、６．３８（ｄ、１Ｈ）、６．３３（ｄｄ、１Ｈ）、５．５７（ｑ、１Ｈ）、１．６８（ｄ、３Ｈ）。

【１７８６】

実施例１４

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）－２－フルオロ安息香酸（ラセミ体）

【化５０６】



【１７８７】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）－２－フルオロ安息香酸メチル（ラセミ体）（実施例２．４Ａ）８２ｍｇ（０．１７ｍｍｏｌ）を、一般法３に従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：８ｍｇ（純度９３％、理論値の１０％）。

【１７８８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_t$＝０．９２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７８９】

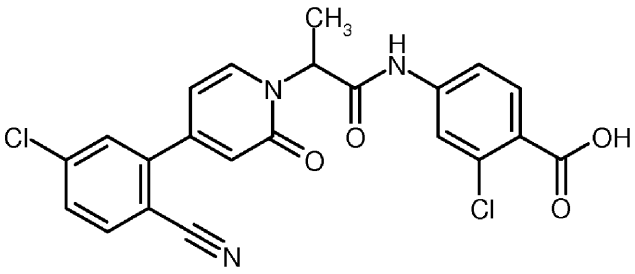
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１３．０５（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．９３（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、１Ｈ）、７．９５（ｄ、１Ｈ）、７．８６（ｔ、１Ｈ）、７．８３（ｄ、１Ｈ）、７．７７（ｄｄ、１Ｈ）、７．６６（ｄ、１Ｈ）、７．４０（ｄ、１Ｈ）、６．６６（ｄ、１Ｈ）、６．５６（ｄｄ、１Ｈ）、５．５３（ｑ、１Ｈ）、１．７０（ｄ、３Ｈ）。

【１７９０】

実施例１５

２－クロロ－４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

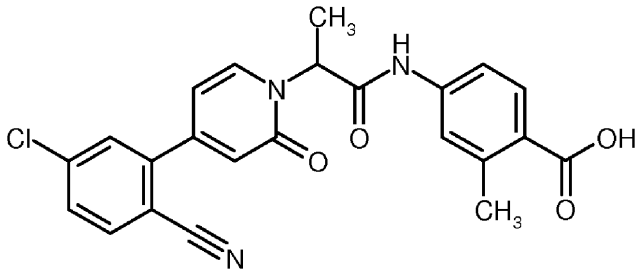
【化５０７】



【１７９１】

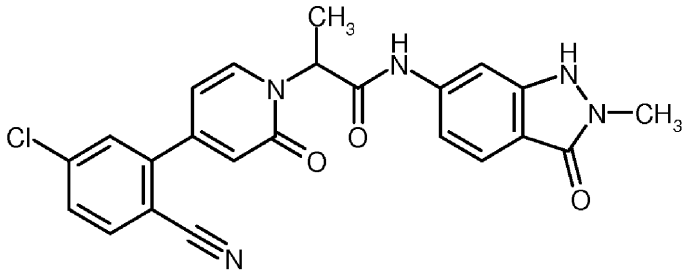
２－クロロ－４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸メチル（ラセミ体）（実施例２．５Ａ）１００ｍｇ（純度９４％、０．２０ｍｍｏｌ）を、一般法３に従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：８ｍｇ（純度９３％、１０％理論値の）。

【１７９２】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１７９３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．１４（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８３（ｓ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、１Ｈ）、７．９４（ｄ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、１Ｈ）、７．８６（ｄ、１Ｈ）、７．８１（ｄ、１Ｈ）、７．７６（ｄｄ、１Ｈ）、７．５７（ｄｄ、１Ｈ）、６．６７（ｄ、１Ｈ）、６．５６（ｄｄ、１Ｈ）、５．５２（ｑ、１Ｈ）、１．７０（ｄ、３Ｈ）。
【１７９４】
実施例１６
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）－２－メチル安息香酸（ラセミ体）
【化５０８】



【１７９５】
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）－２－メチル安息香酸メチル（ラセミ体）（実施例２．６Ａ）１２０ｍｇ（０．２７ｍｍｏｌ）を、一般法３に従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：３９ｍｇ（純度９３％、３３％理論値の）。
【１７９６】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１７９７】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．６１（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．６４（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、１Ｈ）、７．９４（ｄ、１Ｈ）、７．８６－７．８１（ｍ、２Ｈ）、７．７６（ｄｄ、１Ｈ）、７．５６－７．４９（ｍ、２Ｈ）、６．６６（ｄ、１Ｈ）、６．５６（ｄｄ、１Ｈ）、５．５６（ｑ、１Ｈ）、１．６９（ｄ、３Ｈ）。
【１７９８】
実施例１７
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル）プロパンアミド（ラセミ体）

【化５０９】



【１７９９】

６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）－２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例２．７Ａ）７５ｍｇ（０．１４ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：３７ｍｇ（理論値の６０％）。

【１８００】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４４８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８０１】

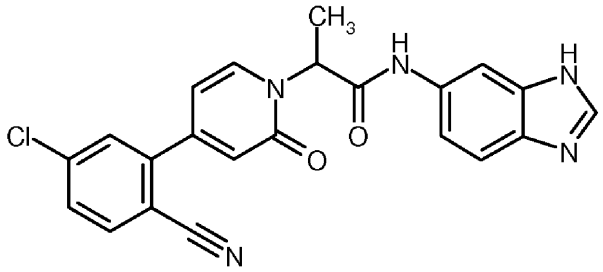
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．６５（ｓ、１Ｈ）、１０．２０（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、１Ｈ）、７．９６（ｄ、１Ｈ）、７．８２（ｄ、１Ｈ）、７．７７（ｄｄ、１Ｈ）、７．７４（ｓ、１Ｈ）、７．５６（ｄ、１Ｈ）、７．１３（ｄｄ、１Ｈ）、６．６６（ｄ、１Ｈ）、６．５６（ｄｄ、１Ｈ）、５．５８（ｑ、１Ｈ）、１．７０（ｄ、３Ｈ）。

【１８０２】

実施例１８

Ｎ－（１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパンアミド（ラセミ体）

【化５１０】



【１８０３】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）（実施例２．２Ｂ）６５ｍｇ（純度８３％、０．１８ｍｍｏｌ）および１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－アミン２６ｍｇ（０．２０ｍｍｏｌ）を、一般法１に従って反応させた。収量：１１ｍｇ（理論値の１５％）。

【１８０４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．６４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４１８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８０５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．３９（ｓ、１Ｈ）、１０．４６（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｓ、１Ｈ）、８．０８－７．９５（ｍ、３Ｈ

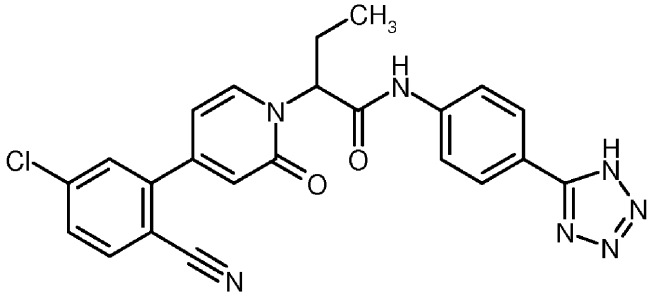
）、７．８３（ｄ、１Ｈ）、７．７７（ｄｄ、１Ｈ）、７．６１－７．２１（ｍ、２Ｈ）、６．６８（ｄ、１Ｈ）、６．５７（ｄｄ、１Ｈ）、５．６３（ｍ、１Ｈ）、１．６９（ｄ、３Ｈ）。

【１８０６】

実施例１９

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ブタンアミド（ラセミ体）

【化５１１】



【１８０７】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）（実施例３．１Ｃ）２１２ｍｇ（純度６０％、０．４ｍｍｏｌ）および４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）アニリン３１ｍｇ（０．１９ｍｍｏｌ）を、一般法１に従って反応させた。収量：１４３ｍｇ（理論値の７７％）。

【１８０８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８０９】

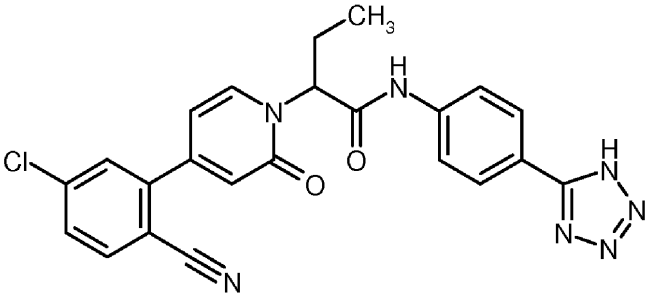
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１６．７７（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８７（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、２Ｈ）、７．９８（ｄ、１Ｈ）、７．８７－７．８２（ｍ、３Ｈ）、７．７７（ｄｄ、１Ｈ）、６．６９（ｄ、１Ｈ）、６．５７（ｄｄ、１Ｈ）、５．６２（ｑ、１Ｈ）、２．２５－２．１５（ｍ、１Ｈ）、２，１５－２．０４（ｍ、１Ｈ）、０．９２（ｔ、３Ｈ）。

【１８１０】

実施例２０

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ブタンアミド（エナンチオマー１）

【化５１２】



【１８１１】

実施例１９からのラセミ体１４０ｍｇのエナンチオマー分離によって標題化合物５１ｍｇを得た。実施例２０（エナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝４．７分；９９％

ｅｅ。

【１８１２】

分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×２０ｍｍ；移動相Ａ：イソヘキサン、移動相Ｂ：エタノール＋０．２％酢酸；勾配：０．０分間７０％Ａ→３分７０％Ａ→２０分間０％Ａ→３０分間０％Ａ；オーブン：４５℃；流量：１５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１８１３】

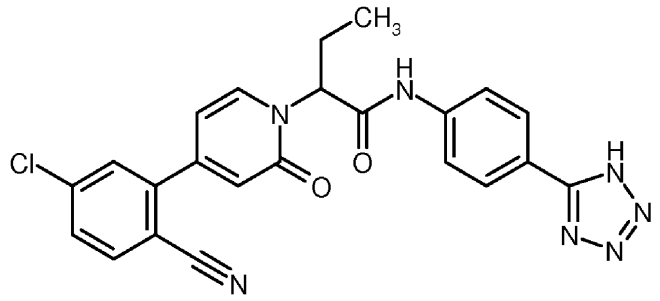
分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×４．６ｍｍ；移動相：９０％イソヘキサン、１０％エタノール；オーブン：３０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１８１４】

実施例２１

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ブタンアミド（エナンチオマー２）

【化５１３】



【１８１５】

実施例１９からのラセミ体１４０ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物５９ｍｇを得た。実施例２１（エナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝１０．７分；９９％ｅｅ。

【１８１６】

分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×２０ｍｍ；移動相Ａ：イソヘキサン、移動相Ｂ：エタノール＋０．２％酢酸；勾配：０．０分間７０％Ａ→３分７０％Ａ→２０分間０％Ａ→３０分間０％Ａ；オーブン：４５℃；流量：１５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ；サンプル調製：トリエタノールアミン０．５ｍＬ／エタノール５．５ｍＬに溶かしたラセミ体１４０ｍｇ。

【１８１７】

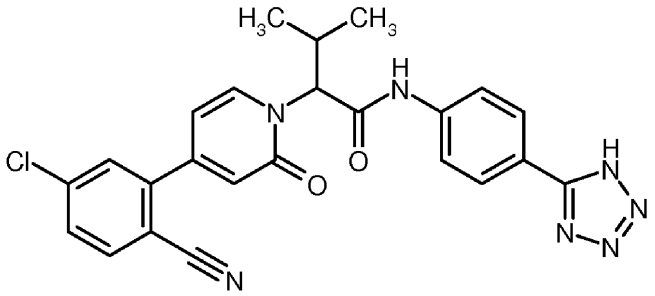
分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×４．６ｍｍ；移動相：９０％イソヘキサン、１０％エタノール；オーブン：３０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１８１８】

実施例２２

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチル－Ｎ－［４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ブタンアミド（ラセミ体）

【化５１４】



【１８１９】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタン酸（ラセミ体）（実施例４．１Ｃ）７９ｍｇ（純度８６％、０．２１ｍｍｏｌ）および４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）アニリン４０ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）を、一般法１に従って反応させた。収量：４５ｍｇ（理論値の４６％）。

【１８２０】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８２１】

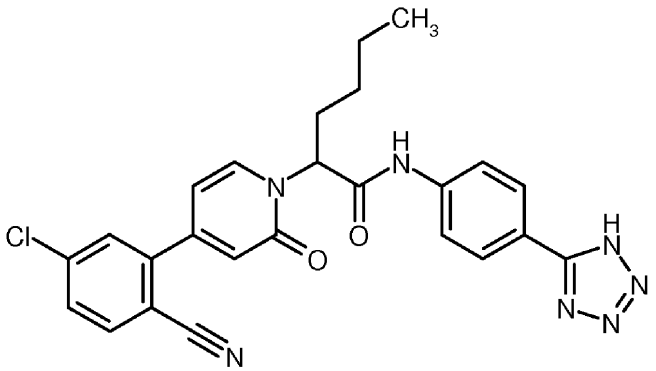
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１１．０３（ｓ、１Ｈ）、８．１０（ｄ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、３Ｈ）、８．０１（ｄ、２Ｈ）、７．８７（ｄ、２Ｈ）、７．８４（ｄ、１Ｈ）、７．７６（ｄｄ、１Ｈ）、６．７０（ｄ、１Ｈ）、６．５７（ｄｄ、１Ｈ）、５．５２（ｄ、１Ｈ）、１．１０（ｄ、３Ｈ）、０．８２（ｄ、３Ｈ）。

【１８２２】

実施例２３

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ヘキサンアミド（ラセミ体）

【化５１５】



【１８２３】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ヘキサン酸（ラセミ体）（実施例５．１Ｃ）９５ｍｇ（純度７８％、０．２２ｍｍｏｌ）および４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）アニリン４２ｍｇ（０．２６ｍｍｏｌ）を、一般法１に従って反応させた。収量：３２ｍｇ（理論値の３０％）。

【１８２４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８２５】

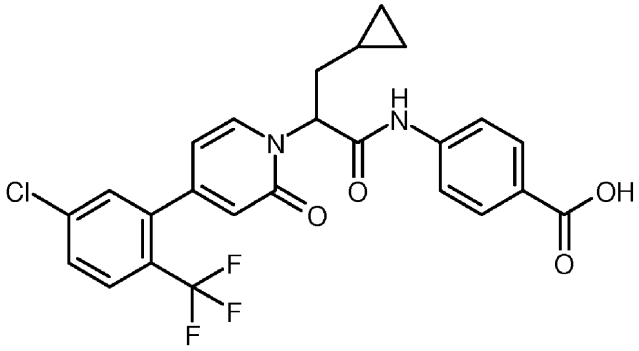
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１６．７７（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８８（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、１Ｈ）、８．０３－７．９７（ｍ、２Ｈ）、７．８７－７．８２（ｍ、３Ｈ）、７．７７（ｄｄ、１Ｈ）、６．６８（ｄ、１Ｈ）、６．５６（ｄｄ、１Ｈ）、５．７１（ｄｄ、１Ｈ）、２．２１－２．０４（ｍ、２Ｈ）、１．４１－１．３１（ｍ、２Ｈ）、１．２９－１．２０（ｍ、２Ｈ）、０．８８（ｔ、３Ｈ）。

【１８２６】

実施例２４

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－シクロプロピルプロパノイル）－アミノ］安息香酸（ラセミ体）

【化５１６】



【１８２７】

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－シクロプロピルプロパノイル）アミノ］安息香酸メチル（ラセミ体）（実施例６．１Ｇ）２００ｍｇ（純度４８％、０．１９ｍｍｏｌ）を、一般法３に従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：４６ｍｇ（理論値の４９％）。

【１８２８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_{t}$＝１．１４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１８２９】

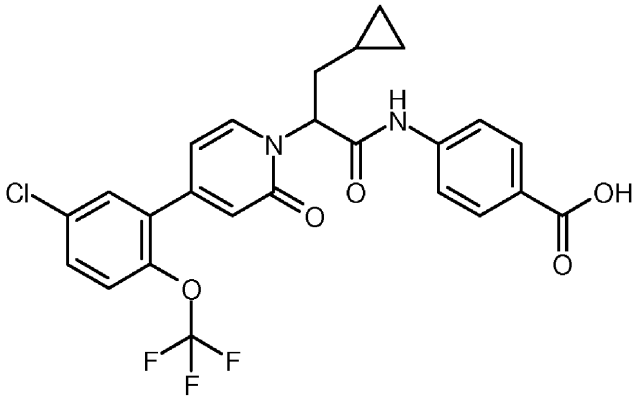
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７８（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８４（ｓ、１Ｈ）、７．９０（ｔ、４Ｈ）、７．７８－７．７１（ｍ、３Ｈ）、７．６４（ｄ、１Ｈ）、６．３９（ｄ、１Ｈ）、６．３３（ｄｄ、１Ｈ）、５．８８－５．７７（ｍ、１Ｈ）、５．７４－５．６７（ｍ、１Ｈ）、５．０５－４．９６（ｍ、２Ｈ）、２．２７－２．１５（ｍ、２Ｈ）、２．１１－１．９３（ｍ、２Ｈ）。

【１８３０】

実施例２５

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－シクロプロピルプロパノイル）－アミノ］安息香酸（ラセミ体）

【化５１７】



【１８３１】

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－シクロプロピルプロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例６．２Ｃ）７７ｍｇ（純度９２％、０．１２ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：４１ｍｇ（理論値の６４％）。

【１８３２】

ＬＣ／ＭＳ［方法３］：R_t＝２．６０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８３３】

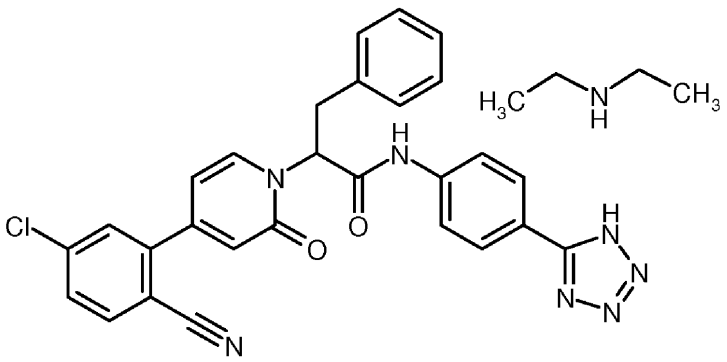
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７８（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８４（ｓ、１Ｈ）、７．９４－７．８８（ｍ、３Ｈ）、７．７６－７．７１（ｍ、３Ｈ）、７．６７（ｄｄ、１Ｈ）、６．５８（ｄｄ、１Ｈ）、６．５５（ｄ、１Ｈ）、６．４５（ｄｄ、１Ｈ）、５．８７－５．７６（ｍ、１Ｈ）、５．７２－５．６５（ｍ、１Ｈ）、５．０３－４．９５（ｍ、２Ｈ）、２．２７－２．１７（ｍ、２Ｈ）、２．０９－１．９２（ｍ、２Ｈ）。

【１８３４】

実施例２６

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－フェニル－Ｎ－［４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］プロパンアミド／ジエチルアミン付加物（ラセミ体）

【化５１８】



【１８３５】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－フェニルプロパン酸（ラセミ体）（実施例７．１Ｃ）７７ｍｇ（純度８５％、０．１７ｍｍｏｌ）および４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）アニリン３１ｍｇ（

０．１９ｍｍｏｌ）を、一般法１に従って反応させた。収量：１７ｍｇ（純度９４％、理論値の１６％）。

【１８３６】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８３７】

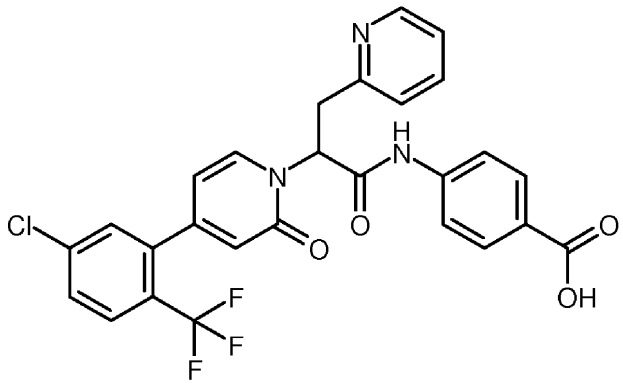
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．６６（ｓ、１Ｈ）、８．１６（ｄ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７７（ｄ、１Ｈ）、７．７４（ｄｄ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、２Ｈ）、７．３３－７．２４（ｍ、４Ｈ）、７．２１－７．１６（ｍ、１Ｈ）、６．５６（ｄ、１Ｈ）、６．５０（ｄｄ、１Ｈ）、６．１０（ｄｄ、１Ｈ）、２．９３（ｑ、４Ｈ）、１．１５（ｔ、６Ｈ）。

【１８３８】

実施例２７

４－｛［２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－２－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸（ラセミ体）

【化５１９】



【１８３９】

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－シクロプロピルプロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例８．１Ｅ）１６３ｍｇ（純度９３％、０．２５ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：９８ｍｇ（理論値の７１％）。

【１８４０】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８４１】

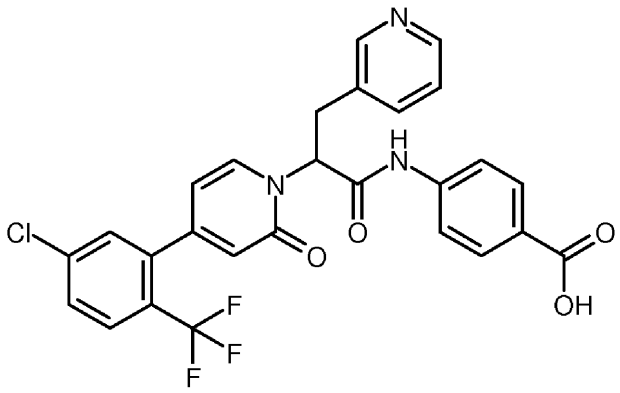
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７７（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．９２（ｓ、１Ｈ）、８．４８（ｄ、１Ｈ）、７．９５－７．８９（ｍ、３Ｈ）、７．８６（ｄ、１Ｈ）、７．７８－７．６９（ｍ、４Ｈ）、７．５４（ｄ、１Ｈ）、７．３５（ｄ、１Ｈ）、７．２５（ｄｄ、１Ｈ）、６．２８（ｄ、１Ｈ）、６．２３－６．１６（ｍ、２Ｈ）、３．７１－３．５６（ｍ、２Ｈ）。

【１８４２】

実施例２８

４－｛［２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－３－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸（ラセミ体）

【化５２０】



【１８４３】

４－｛［２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－３－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例９．１Ｃ）３３ｍｇ（純度９４％、０．０５ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：１１ｍｇ（理論値の４０％）。

【１８４４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８４５】

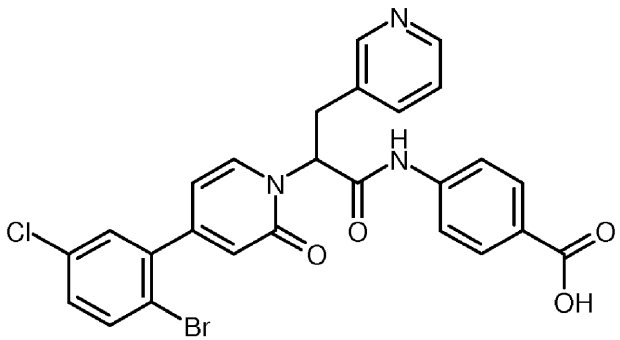
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７９（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８７（ｓ、１Ｈ）、８．４８（ｓ、１Ｈ）、８．４１（ｄ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、１Ｈ）、７．９３（ｄ、２Ｈ）、７．８６（ｄ、１Ｈ）、７．７６－７．７１（ｍ、３Ｈ）、７．６１（ｄ、１Ｈ）、７．５４（ｓ、１Ｈ）、７．２８（ｄｄ、１Ｈ）、６．３０．６．２６（ｍ、２Ｈ）、６．０５（ｄｄ、１Ｈ）、３．５６－３．４３（ｍ、２Ｈ）。

【１８４６】

実施例２９

４－（｛２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（ピリジン－３－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５２１】



【１８４７】

４－（｛２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（ピリジン－３－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸メチル（ラセミ体）（実施例９．２Ｅ）６５ｍｇ（純度８５％、０．１０ｍｍｏｌ）を、一般法３に従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：１４ｍｇ（理論値の２６％）。

【１８４８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５５２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８４９】

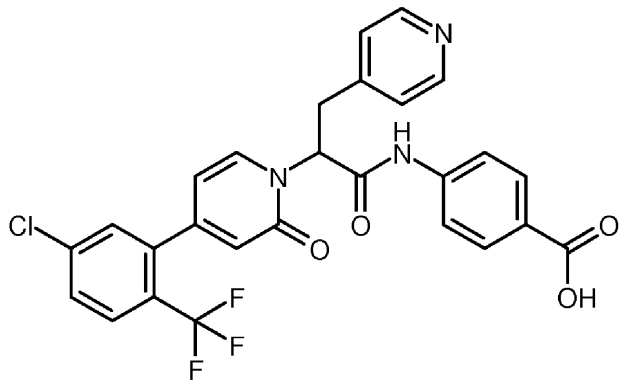
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７９（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８６（ｓ、１Ｈ）、８．４８（ｓ、１Ｈ）、８．４０（ｄ、１Ｈ）、８．０６（ｄ、１Ｈ）、７．９３（ｄ、２Ｈ）、７．７８－７．７０（ｍ、３Ｈ）、７．６５（ｄｄ、１Ｈ）、７．４５（ｄ、１Ｈ）、７．４４（ｄｄ、１Ｈ）、７．３１（ｄｄ、１Ｈ）、６．３５－６．３１（ｍ、２Ｈ）、６．０５（ｄｄ、１Ｈ）、３．５６－３．４３（ｍ、２Ｈ）。

【１８５０】

実施例３０

４－｛［２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－４－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸（ラセミ体）

【化５２２】



【１８５１】

４－｛［２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－４－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例１０．１Ｃ）３８３ｍｇ（０．６２ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：１８０ｍｇ（理論値の５３％）。

【１８５２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８５３】

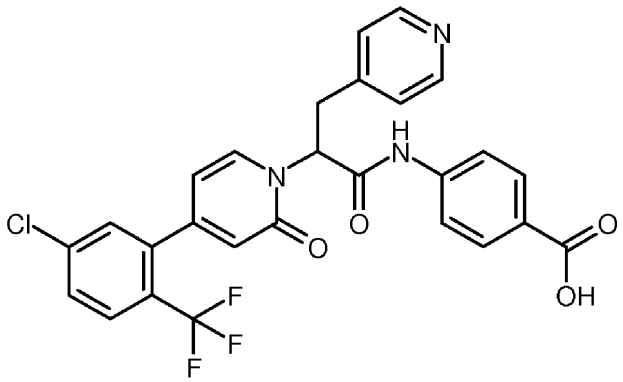
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８５（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８８（ｓ、１Ｈ）、８．６４（ｄ、２Ｈ）、８．０１（ｄ、１Ｈ）、７．９４（ｄ、２Ｈ）、７．８７（ｄ、１Ｈ）、７．７７－７．７０（ｍ、３Ｈ）、７．５８－７．５２（ｍ、３Ｈ）、６．３１－６．２６（ｍ、２Ｈ）、６．１３（ｄｄ、１Ｈ）、３．７２－３．５９（ｍ、２Ｈ）。

【１８５４】

実施例３１

４－｛［２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－４－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸（エナンチオマー１）

【化５２３】



【１８５５】

実施例３０からのラセミ体１５５ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物５６ｍｇ（純度８９％）を得た。実施例３１（エナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝６．８分；１００％ｅｅ。

【１８５６】

分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×２０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、４６％エタノール、４％の２％強度トリフルオロ酢酸／エタノール；オーブン：２５℃；流量：２０ｍＬ／分；ＵＶ検出：２３０ｎｍ。

【１８５７】

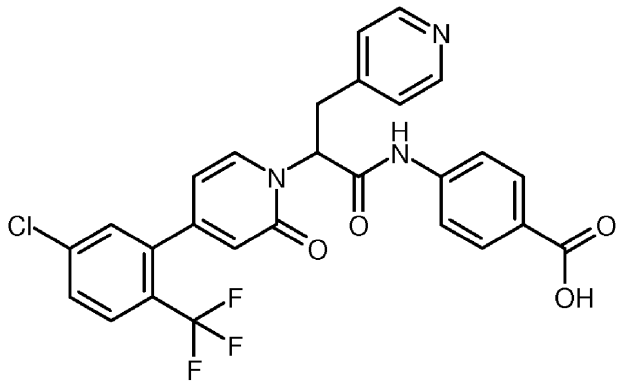
分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ／１％水；オーブン：３０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１８５８】

実施例３２

４－｛［２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－（ピリジン－４－イル）プロパノイル］アミノ｝安息香酸（エナンチオマー２）

【化５２４】



【１８５９】

実施例３０からのラセミ体１５５ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物２１ｍｇを得た。実施例３２（エナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝１０．６分；９５％ｅｅ。

【１８６０】

分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×２０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、４６％エタノール、４％の２％強度トリフルオロ酢酸／エタノール；オーブン：２５℃；流量：２０ｍＬ／分；ＵＶ検出：２３０ｎｍ。

【１８６１】

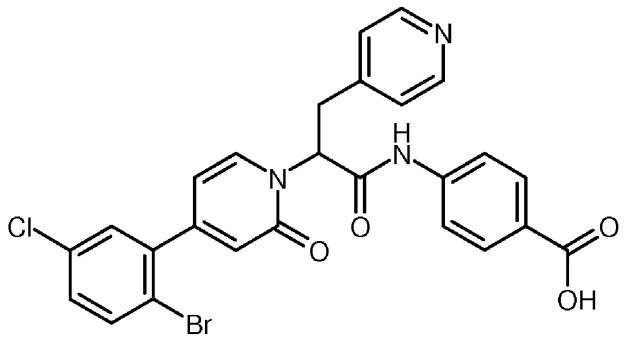
分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ／１％水；オーブン：３０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１８６２】

実施例３３

４－（｛２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（ピリジン－４－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５２５】



【１８６３】

４－（｛２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（ピリジン－４－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例１０．２Ｃ）７３４ｍｇ（純度９２％、１．１１ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：１２６ｍｇ（理論値の２１％）。

【１８６４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５５２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８６５】

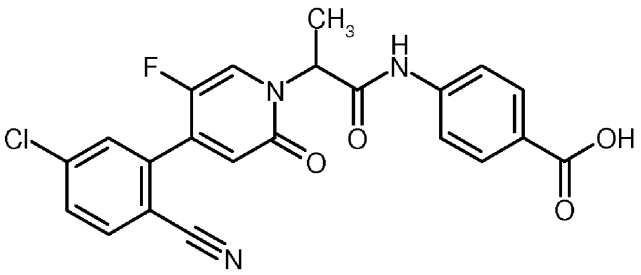
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８５（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８８（ｓ、１Ｈ）、８．４８（ｄ、２Ｈ）、８．０２（ｄ、１Ｈ）、７．９３（ｄ、２Ｈ）、７．７８－７．７１（ｍ、３Ｈ）、７．４８（ｄ、１Ｈ）、７．４４（ｄｄ、１Ｈ）、７．３１（ｄ、１Ｈ）、６．３４（ｄ、１Ｈ）、６．３１（ｄｄ、１Ｈ）、６．０９（ｄｄ、１Ｈ）、３．５７－３．４９（ｍ、２Ｈ）。

【１８６６】

実施例３４

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－フルオロ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５２６】



【１８６７】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－フルオロ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセ

ミ体）（実施例１１．１Ｅ）５３ｍｇ（０．１１ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：３６ｍｇ（理論値の７７％）。

【１８６８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８６９】

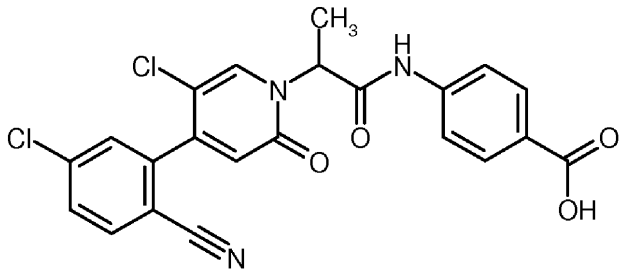
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７８（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７７（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、１Ｈ）、８．０９（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．８８（ｄ、１Ｈ）、７．８２（ｄｄ、１Ｈ）、７．７２（ｄ、２Ｈ）、６．６７（ｄ、１Ｈ）、５．５５（ｑ、１Ｈ）、１．７２（ｄ、３Ｈ）。

【１８７０】

実施例３５

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５２７】



【１８７１】

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例１２．１Ｅ）２８１ｍｇ（純度５８％、０．３２ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：９７ｍｇ（理論値の６７％）。

【１８７２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８７３】

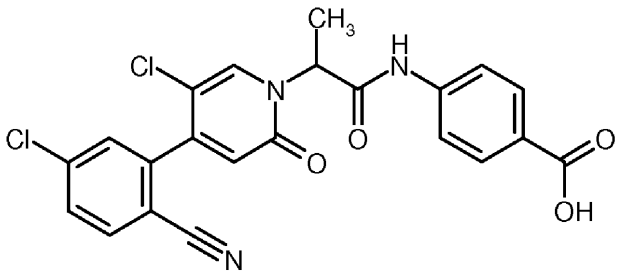
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７８（ｓ、１Ｈ）、１０．７７（ｓ、１Ｈ）、８．１９（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．８０（ｄ、２Ｈ）、７．７３（ｄ、２Ｈ）、６．６８（ｓ、１Ｈ）、５．５６（ｑ、１Ｈ）、１．７４（ｄ、３Ｈ）。

【１８７４】

実施例３６

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー１）

【化５２８】



【１８７５】

実施例３５からのラセミ体５９ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物２４ｍｇを得た。実施例３６（エナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝８．６分；１００％ｅｅ。

【１８７６】

分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×３０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール；オーブン：２５℃；流量：４０ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１８７７】

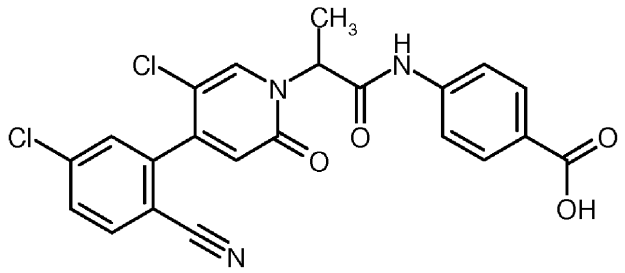
分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ／１％水；オーブン：３０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１８７８】

実施例３７

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー２）

【化５２９】



【１８７９】

実施例３５からのラセミ体５９ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物１５ｍｇを得た。実施例３７（エナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝１５．５分；１００％ｅｅ。

【１８８０】

分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×３０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール；オーブン：２５℃；流量：４０ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１８８１】

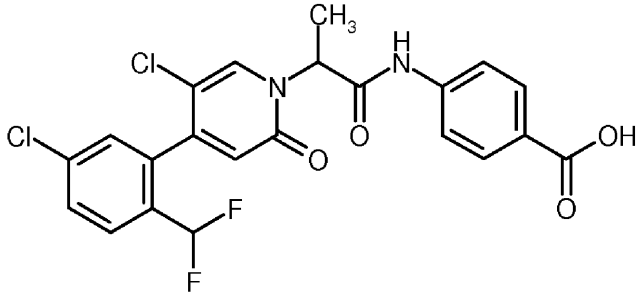
分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ／１％水；オーブン：３０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１８８２】

実施例３８

４－［（２－｛５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸（ラセミ体）

【化５３０】



【１８８３】

４－［（２－｛５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例１４．１Ｅ）７９ｍｇ（０．１５ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：５４ｍｇ（理論値の７６％）。

【１８８４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８８５】

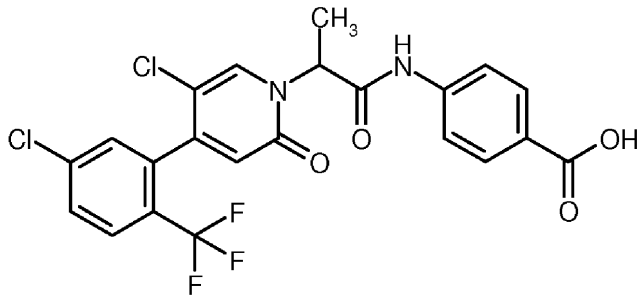
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７９（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７５／１０．７２（２ｓ、１Ｈ）、８．１４／８．１２（２ｓ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．８０－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５４（ｂｒｄ、１Ｈ）、７．０２－６．７５（ｂｒｔ、１Ｈ）、６．５０／６．４９（２ｓ、１Ｈ）、５．５７（ｑ、１Ｈ）、１．７３／１．７１（２ｄ、３Ｈ）。

【１８８６】

実施例３９

４－［（２－｛５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸（ラセミ体）

【化５３１】



【１８８７】

４－［（２－｛５－クロロ－４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例１５．１Ｅ）７５ｍｇ（０．１４ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：５６ｍｇ（理論値の８３％）。

【１８８８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８８９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７９（ｓ、１Ｈ）、１０．７８／１０．７５（２ｓ、１Ｈ）、８．１２／８．１１（２ｓ、１Ｈ）、７

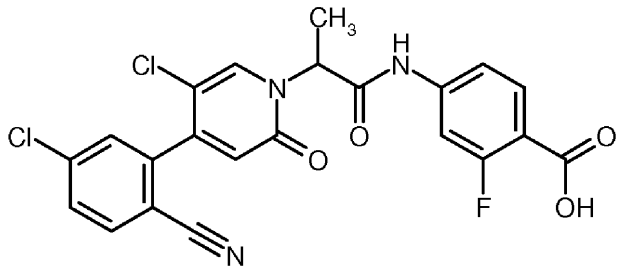
．９５－７．８９（ｍ、３Ｈ）、７．８０（ｓ、１Ｈ）、７．７２（ｄ、２Ｈ）、７．６９（ｂｒｔ、１Ｈ）、６．５２／６．５０（２ｓ、１Ｈ）、５．５７（ｑ、１Ｈ）、１．７３／１．７１（２ｄ、３Ｈ）。

【１８９０】

実施例４０

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）－２－フルオロ安息香酸（ラセミ体）

【化５３２】



【１８９１】

アルゴン下および室温で、Ｎ，Ｎ′－ジイソプロピルカルボジイミド３７ｍｇ（０．３０ｍｍｏｌ、１．０当量）を、２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）（実施例１２．１Ｄ）１００ｍｇ（０．３０ｍｍｏｌ）のジクロロエタン（２ｍＬ）中溶液に加え、混合物を１０分間撹拌し、４－アミノ－２－フルオロ安息香酸４６ｍｇ（０．３０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を還流下に終夜撹拌した。次に、反応混合物を減圧下に濃縮し、粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／メタノール勾配）によって精製した。収量：４１ｍｇ（理論値の２９％）。

【１８９２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８９３】

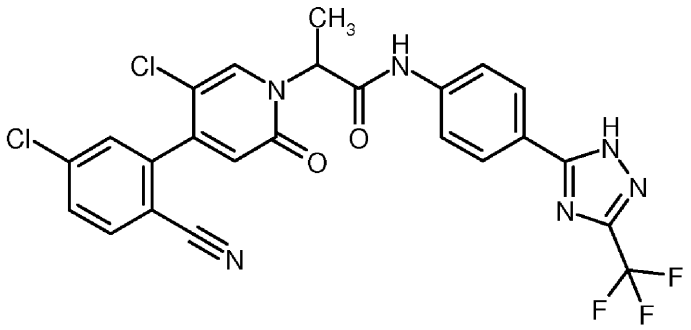
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．０４（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．９３（ｓ、１Ｈ）、８．１９（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、１Ｈ）、７．８７（ｔ、１Ｈ）、７．８３－７．７６（ｍ、１Ｈ）、７．８０（ｄｄ、１Ｈ）、７．６５（ｄｄ、１Ｈ）、７．４１（ｄｄ、１Ｈ）、６．６９（ｓ、１Ｈ）、５．５２（ｑ、１Ｈ）、１．７５（ｄ、３Ｈ）。

【１８９４】

実施例４１

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－｛４－［３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル］フェニル｝プロパンアミド（ラセミ体）

【化５３３】



【１８９５】

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）（実施例１２．１Ｄ）１２６ｍｇ（純度６６％、０．２５ｍｍｏｌ）および４－［３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル］アニリン（実施例１．１Ｃ）６４ｍｇ（０．２７ｍｍｏｌ）を、一般法１に従って反応させた。収量：７６ｍｇ（理論値の５７％）。

【１８９６】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８９７】

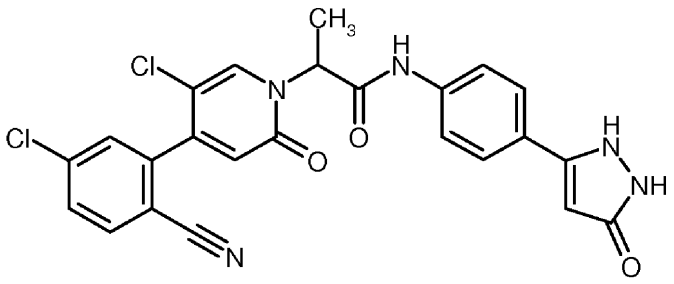
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１５．２０（ｓ、１Ｈ）、１０．７７（ｓ、１Ｈ）、８．２０（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、２Ｈ）、７．８４－７．７７（ｍ、４Ｈ）、６．６９（ｓ、１Ｈ）、５．５８（ｑ、１Ｈ）、１．７６（ｄ、３Ｈ）。

【１８９８】

実施例４２

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（５－オキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］プロパンアミド（ラセミ体）

【化５３４】



【１８９９】

５－［４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）フェニル］－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例１２．２Ａ）１７．８ｍｇ（純度７８％、０．０２ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡと反応させた。収量：６ｍｇ（理論値の５５％）。

【１９００】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９０１】

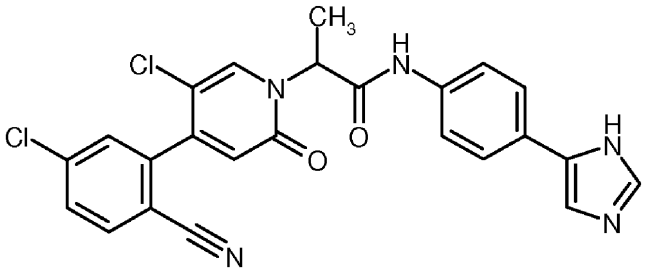
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１１．９６（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．５４（ｓ、１Ｈ）、９．５６（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．１８（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、１Ｈ）、７．８０（ｍ、２Ｈ）、７．６３（ｍ、４Ｈ）、６．６７（ｓ、１Ｈ）、５．８５（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．５９（ｑ、１Ｈ）、１．７３（ｄ、３Ｈ）。

【１９０２】

実施例４３

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）フェニル］プロパンアミド（ラセミ体）

【化５３５】



【１９０３】

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）（実施例１２．１Ｄ）１０２ｍｇ（純度８２％、０．２５ｍｍｏｌ）および４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アニリン４３ｍｇ（０．２７ｍｍｏｌ）を、一般法１に従って反応させた。収量：５ｍｇ（純度９４％、理論値の４％）。

【１９０４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_t$＝０．７５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９０５】

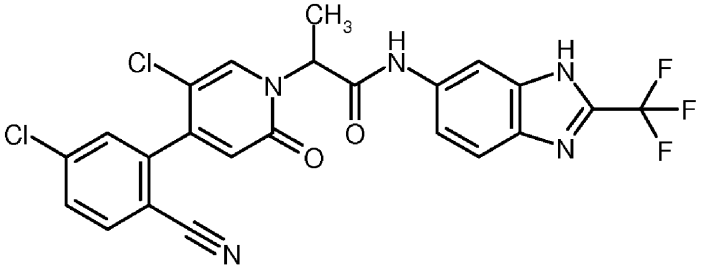
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．２２（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．４６（ｓ、１Ｈ）、８．２０（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、１Ｈ）、７．８２（ｍ、２Ｈ）、７．７３（ｍ、３Ｈ）、７．６１（ｄ、２Ｈ）、７．５３（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．６９（ｓ、１Ｈ）、５．６２（ｑ、１Ｈ）、１．７５（ｄ、３Ｈ）。

【１９０６】

実施例４４

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル］プロパンアミド（ラセミ体）

【化５３６】



【１９０７】

２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパン酸（ラセミ体）（実施例１２．１Ｄ）６８ｍｇ（純度９４％、０．２０ｍｍｏｌ）および２－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－

６－アミン４４ｍｇ（０．２２ｍｍｏｌ）を、一般法１に従って反応させた。収量：６３ｍｇ（理論値の６０％）。

【１９０８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９０９】

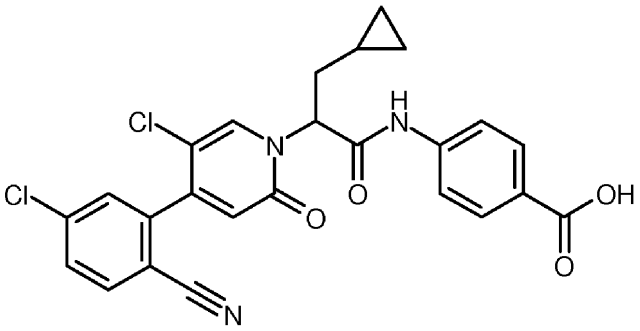
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．８５（ｓ、１Ｈ）、１０．６４（ｓ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、８．１８（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、１Ｈ）、７．８０（ｍ、２Ｈ）、７．７４（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．４１（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．６９（ｓ、１Ｈ）、１．０６（ｑ、１Ｈ）、１．７６（ｄ、３Ｈ）。

【１９１０】

実施例４５

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロプロピルプロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５３７】



【１９１１】

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロプロピルプロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例１３．１Ｄ）１９２ｍｇ（０．３４ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：１４１ｍｇ（理論値の８２％）。

【１９１２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９１３】

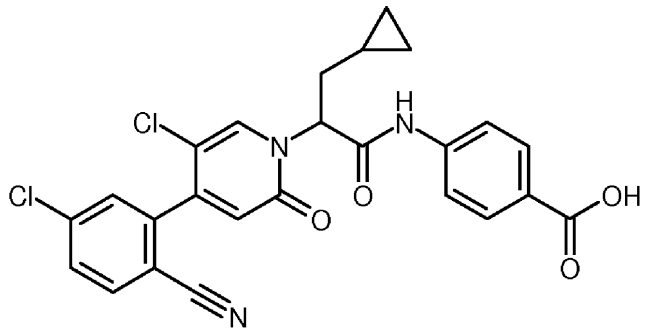
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８０（ｓ、１Ｈ）、１０．８３（ｓ、１Ｈ）、８．２５（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．８４－７．７８（ｍ、２Ｈ）、７．７３（ｄ、２Ｈ）、６．６９（ｓ、１Ｈ）、５．７６（ｍ、１Ｈ）、２．２５（ｍ、１Ｈ）、１．９１（ｍ、１Ｈ）、０．７０－０．６０（ｍ、１Ｈ）、０．４８－０．３２（ｍ、２Ｈ）、０．２２－０．０９（ｍ、２Ｈ）。

【１９１４】

実施例４６

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロプロピルプロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー１）

【化５３８】



【１９１５】

実施例４５からのラセミ体１３８ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物４２ｍｇを得た。実施例４６（エナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝５．７分；１００％ｅｅ。

【１９１６】

分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×３０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％２－プロパノール；オーブン：２０℃；流量：５０ｍＬ／分；ＵＶ検出：２７０ｎｍ。

【１９１７】

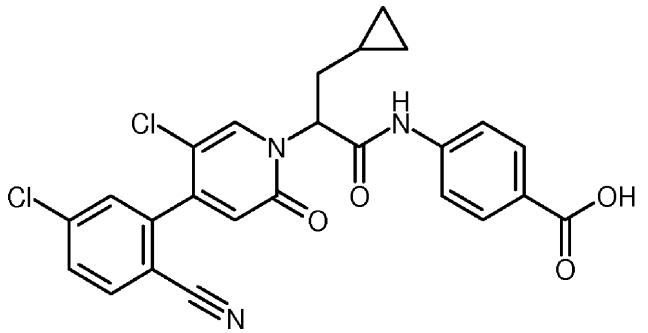
分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％２－プロパノール＋０．２％ＴＦＡ／１％水；オーブン：２０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１９１８】

実施例４７

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロプロピルプロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー２）

【化５３９】



【１９１９】

実施例４５からのラセミ体１３８ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物４１ｍｇを得た。実施例４７（エナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝１１．９分；９７％ｅｅ。

【１９２０】

分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×３０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％２－プロパノール；オーブン：２０℃；流量：５０ｍＬ／分；ＵＶ検出：２７０ｎｍ。

【１９２１】

分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％２－プロパノール＋０．２％ＴＦＡ／１％

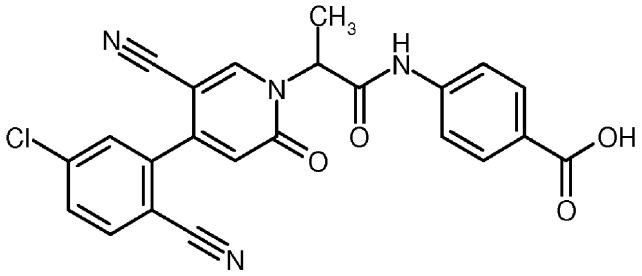
水；オーブン：２０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１９２２】

実施例４８

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５４０】



【１９２３】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例１６．１Ｅ）９３ｍｇ（０．１９ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：９１ｍｇ（定量的）。

【１９２４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４４７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９２５】

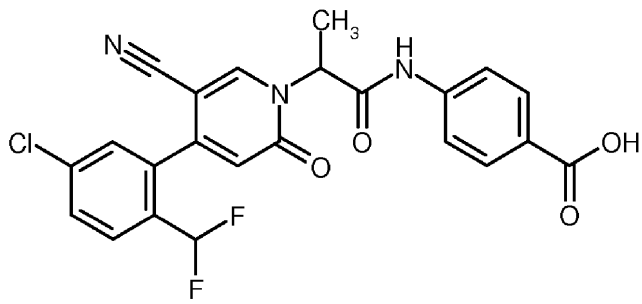
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８０（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８３（ｓ、１Ｈ）、８．８７（ｓ、１Ｈ）、８．１３（ｄ、１Ｈ）、７．９５－７．８９（ｍ、３Ｈ）、７．８６（ｄｄ、１Ｈ）、７．７２（ｄ、２Ｈ）、６．７８（ｓ、１Ｈ）、５．５７（ｑ、１Ｈ）、１．７８（ｄ、３Ｈ）。

【１９２６】

実施例４９

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）フェニル］－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸（ラセミ体）

【化５４１】



【１９２７】

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメチル）フェニル］－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例１７．１Ｄ）４８ｍｇ（０．０９ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：３０ｍｇ（理論値の７０％）。

【１９２８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７２（

Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１９２９】

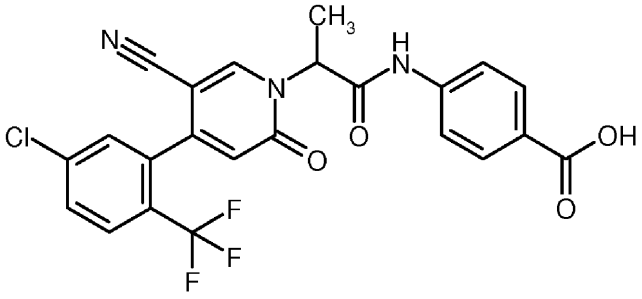
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８０（ｓ、１Ｈ）、１０．８０（ｓ、１Ｈ）、８．７９（ｓ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．８４－７．５８（ｍ、５Ｈ）、７．１２－６．８５（ｂｒｔ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．５８（ｑ、１Ｈ）、１．７５（ｄ、３Ｈ）。

【１９３０】

実施例５０

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸（ラセミ体）

【化５４２】



【１９３１】

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例１８．１Ｅ）１２４ｍｇ（０．２２ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：８５ｍｇ（理論値の７９％）。

【１９３２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_{t}$＝０．９９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１９３３】

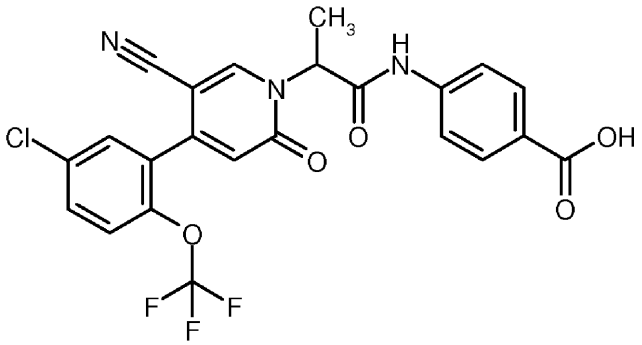
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７９（ｓ、１Ｈ）、１０．８２（ｄ、１Ｈ）、８．７９（ｓ、１Ｈ）、７．９６（ｄｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．８７－７．６９（ｍ、４Ｈ）、６．８５（ｓ、１Ｈ）、５．５７（ｑ、１Ｈ）、１．７６（ｄ、３Ｈ）。

【１９３４】

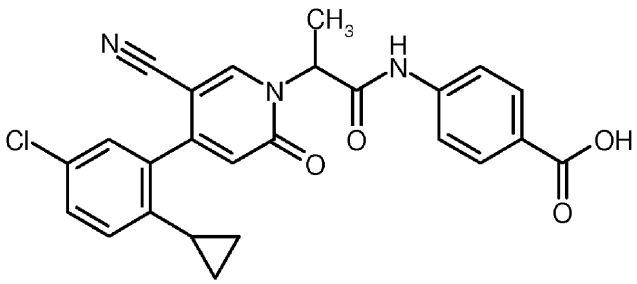
実施例５１

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸（ラセミ体）

【化５４３】

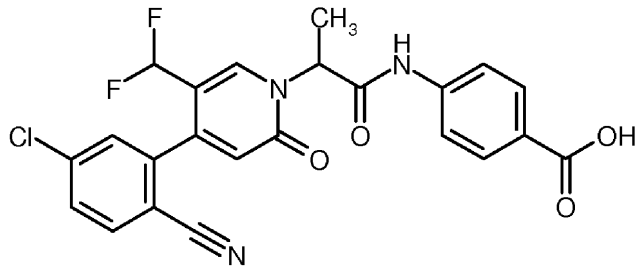


【１９３５】
４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例１８．２Ａ）１０７ｍｇ（純度９４％、０．１８ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：５９ｍｇ（理論値の６５％）。
【１９３６】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．００分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１９３７】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７９（ｓ、１Ｈ）、１０．８０（ｓ、１Ｈ）、８．７９（ｓ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７８－７．６１（ｍ、５Ｈ）、６．６５（ｓ、１Ｈ）、５．５５（ｑ、１Ｈ）、１．７６（ｄ、３Ｈ）。
【１９３８】
実施例５２
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シクロプロピルフェニル）－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）
【化５４４】



【１９３９】
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シクロプロピルフェニル）－５－シアノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例１８．３Ａ）６６ｍｇ（０．１３ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：３９ｍｇ（理論値の６８％）。
【１９４０】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１９４１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７９（ｓ、１Ｈ）、１０．７９（ｓ、１Ｈ）、８．７６（ｓ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７１（ｄ、２Ｈ）、７．４５（ｄｄ、１Ｈ）、７．３４（ｓ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．５７（ｑ、１Ｈ）、１．７６（ｄ、３Ｈ）、１．７０（ｍ、１Ｈ）、０．９３（ｄ、２Ｈ）、０．７４（ｄ、２Ｈ）。
【１９４２】
実施例５３
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－（ジフルオロメチル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５４５】



【１９４３】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－（ジフルオロメチル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例１９．１Ｆ）６４ｍｇ（０．１２ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：４６ｍｇ（理論値の８０％）。

【１９４４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９４５】

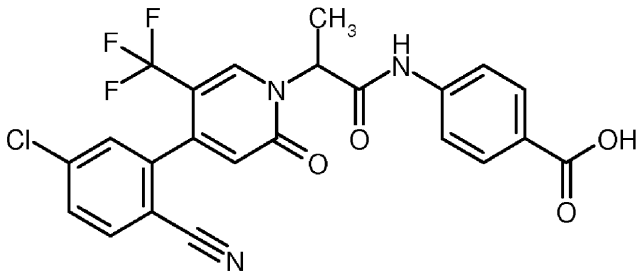
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７９（ｓ、１Ｈ）、１０．８３（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、８．０２（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７９－７．６９（ｍ、４Ｈ）、６．８５（ｂｒｔ、１Ｈ）、６．５７（ｓ、１Ｈ）、５．５８（ｑ、１Ｈ）、１．７４（ｄ、３Ｈ）。

【１９４６】

実施例５４

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５４６】



【１９４７】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例２０．１Ｅ）２５１ｍｇ（純度７９％、０．３６ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：３５ｍｇ（理論値の２０％）。

【１９４８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９４９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８０（ｓ、１Ｈ）、１０．８０（ｄ、１Ｈ）、８．３３（ｄ、１Ｈ）、８．０６（ｄｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．８５－７．６８（ｍ、４Ｈ）、６．６８（ｄ、１Ｈ）、５．６３

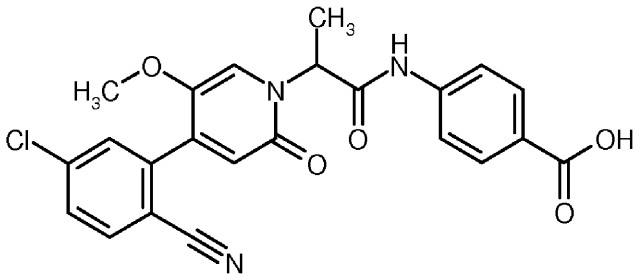
（ｑ、１Ｈ）、１．７９（ｔ、３Ｈ）。

【１９５０】

実施例５５

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５４７】



【１９５１】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例２１．１Ｅ）４２ｍｇ（０．０８ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２４ｍｇ（理論値の６４％）。

【１９５２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４５２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９５３】

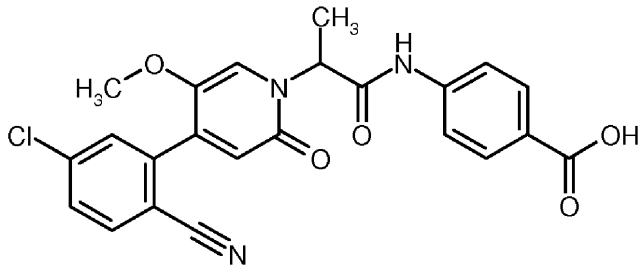
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７７（ｓ、１Ｈ）、１０．７１（ｓ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７７－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．４７（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．６０（ｑ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、１．７４（ｄ、３Ｈ）。

【１９５４】

実施例５６

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー１）

【化５４８】



【１９５５】

実施例５５からのラセミ体４３０ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物２１４ｍｇを得た。実施例５６（エナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝４．３分；９９％ｅｅ。

【１９５６】

分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＺ　５μｍ　２５０×２０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール；オーブン：４０℃；流量：１５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１９５７】

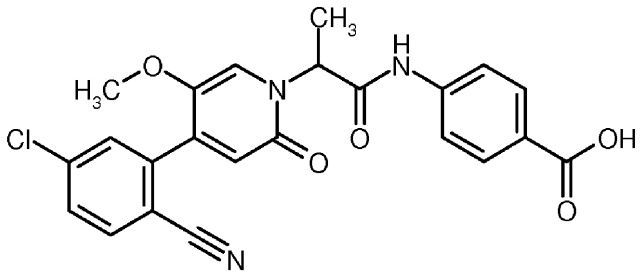
分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＺ　５μｍ　２５０×４．６ｍｍ；移動相：３０％イソヘキサン、７０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ／１％水；オーブン：４５℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１９５８】

実施例５７

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー２）

【化５４９】



【１９５９】

実施例５５からのラセミ体４３０ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物２２３ｍｇを得た。実施例５７（エナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝５．９分；９９％ｅｅ。

【１９６０】

分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＺ　５μｍ　２５０×２０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール；オーブン：４０℃；流量：１５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１９６１】

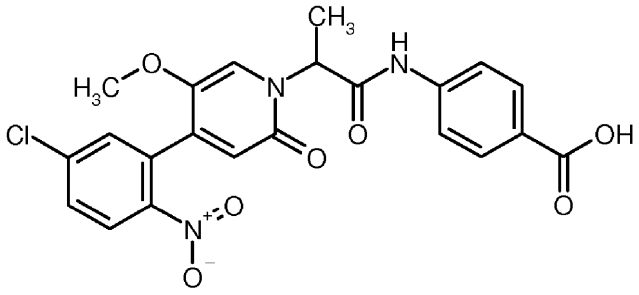
分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＺ　５μｍ　２５０×４．６ｍｍ；移動相：３０％イソヘキサン、７０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ／１％水；オーブン：４５℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１９６２】

実施例５８

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－ニトロフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５５０】



【１９６３】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－ニトロフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例２１．２Ｄ）３２ｍｇ（０．０６ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：１０ｍｇ（理論値の３６％）。

【１９６４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７２（

M＋H）$^{+}$。

【１９６５】

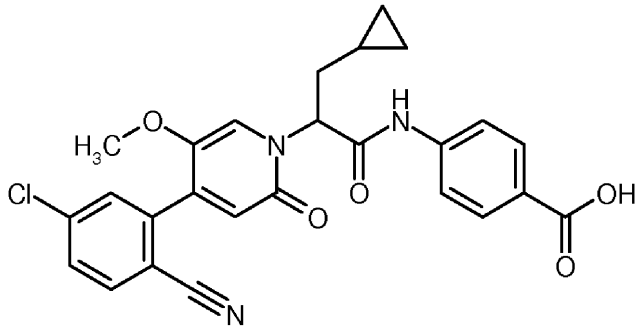
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７７（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．６９（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．８０（ｄｄ、１Ｈ）、７．７７－７．７０（ｍ、３Ｈ）、７．３４（ｓ、１Ｈ）、６．５９（ｓ、１Ｈ）、５．５９（ｑ、１Ｈ）、３．５５（ｓ、３Ｈ）、１．７１（ｄ、３Ｈ）。

【１９６６】

実施例５９

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロプロピルプロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー１）

【化５５１】



【１９６７】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロプロピルプロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例２２．１Ｄ）１６１ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。

【１９６８】

次に、ラセミ体８８ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物５６ｍｇを得た。実施例５９（エナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：Ｒ$_{t}$＝４．１分；９９％ｅｅ。

【１９６９】

分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ　２５０×２０ｍｍ；移動相：２５％イソヘキサン、７５％エタノール；オーブン：４５℃；流量：１５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１９７０】

分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ　２５０×４．６ｍｍ；移動相：２５％イソヘキサン、７５％エタノール＋０．２％ＴＦＡ／１％水；オーブン：３０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１９７１】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_{t}$＝１．０１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１９７２】

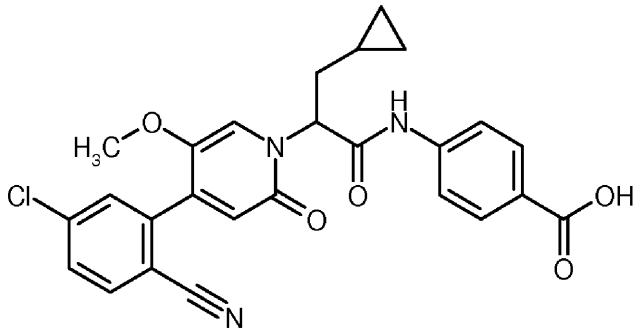
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７７（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７９（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７８－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５４（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．８０（ｄｄ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、２．２８－２．１８（ｍ、１Ｈ）、１．９６－１．８７（ｍ、１Ｈ）、０．７１－０．６１（ｍ、１Ｈ）、０．４７－０．３３（ｍ、２Ｈ）、０．２３－０．１０（ｍ、２Ｈ）。

【１９７３】

実施例６０

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロプロピルプロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー２）

【化５５２】



【１９７４】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロプロピルプロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例２２．１Ｄ）１５０ｍｇ（０．２７ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。

【１９７５】

次に、ラセミ体８１ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物５２ｍｇを得た。実施例６０（エナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝５．４分；９８％ｅｅ。

【１９７６】

分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ　２５０×２０ｍｍ；移動相：２５％イソヘキサン、７５％エタノール；オーブン：４５℃；流量：１５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１９７７】

分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ　２５０×４．６ｍｍ；移動相：２５％イソヘキサン、７５％エタノール＋０．２％ＴＦＡ／１％水；オーブン：３０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１９７８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９７９】

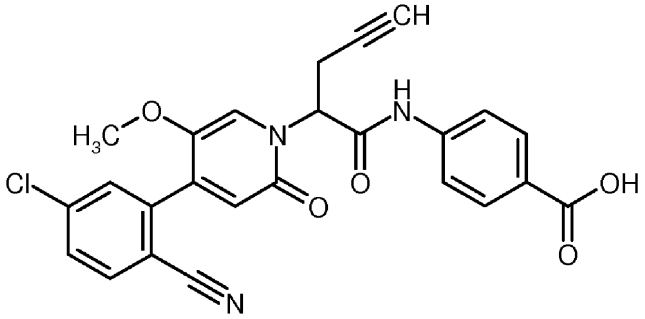
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７７（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７９（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７８－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５４（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．８０（ｄｄ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、２．２８－２．１８（ｍ、１Ｈ）、１．９６－１．８７（ｍ、１Ｈ）、０．７１－０．６１（ｍ、１Ｈ）、０．４７－０．３３（ｍ、２Ｈ）、０．２３－０．１０（ｍ、２Ｈ）。

【１９８０】

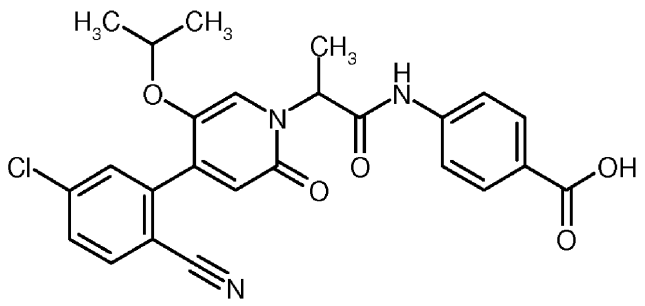
実施例６１

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ペンタ－４－インオイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５５３】



【１９８１】
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ペンター４－インオイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例２３．１Ｃ）９１ｍｇ（０．１７ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：５５ｍｇ（理論値の６７％）。
【１９８２】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１９８３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７８（ｓ、１Ｈ）、１０．７８（ｓ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７８－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．６０（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．７８（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．３０－３．２２（ｍ、１Ｈ）、３．１８－３．１０（ｍ、１Ｈ）、３．０１－２．９７（ｍ、１Ｈ）。
【１９８４】
実施例６２
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソ－５－（プロパン－２－イルオキシ）ピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）
【化５５４】



【１９８５】
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソ－５－（プロパン－２－イルオキシ）ピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例２４．１Ｉ）３１ｍｇ（０．０６ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：５ｍｇ（理論値の１８％）。
【１９８６】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．００分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１９８７】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７８（ｓ、１

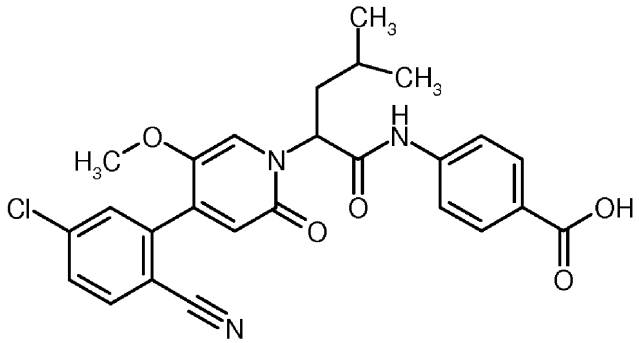
Ｈ）、１０．７３（ｓ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７７－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５５（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．６５（ｑ、１Ｈ）、４．１０－４．０２（ｍ、１Ｈ）、１．７１（ｄ、３Ｈ）、１．０７（ｄｄ、６Ｈ）。

【１９８８】

実施例６３

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メチルペンタノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５５５】



【１９８９】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メチルペンタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例２５．１Ｃ）１２７ｍｇ（０．２３ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：７９ｍｇ（理論値の７１％）。

【１９９０】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９９１】

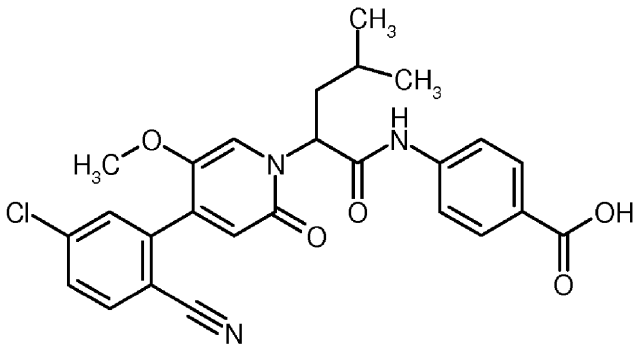
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７８（ｓ、１Ｈ）、１０．８５（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７９－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．８６（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２７－２．１７（ｂｒｍ、１Ｈ）、１．９３－１．８４（ｂｒｍ、１Ｈ）、１．４９－１．３９（ｂｒｍ、１Ｈ）、０．９５（ｔ、６Ｈ）。

【１９９２】

実施例６４

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メチルペンタノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー１）

【化５５６】



【１９９３】

実施例６３からのラセミ体７３ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物３７ｍｇを得た。実施例６４（エナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝４．６分；９９％ｅｅ。

【１９９４】

分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ　２５０×２０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール；オーブン：４０℃；流量：１５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１９９５】

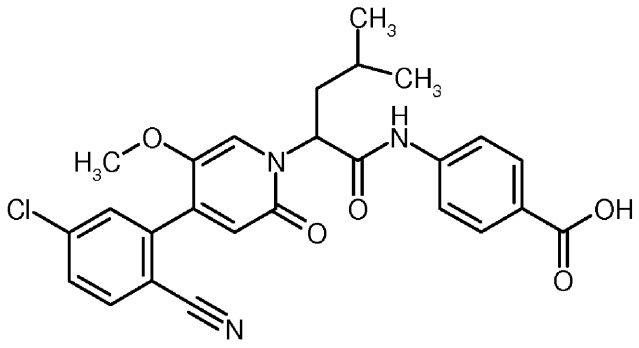
分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ／１％水；オーブン：４０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１９９６】

実施例６５

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メチルペンタノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー２）

【化５５７】



【１９９７】

実施例６３からのラセミ体７３ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物３３ｍｇを得た。実施例６５（エナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝７．０分；９９％ｅｅ。

【１９９８】

分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ　２５０×２０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール；オーブン：４０℃；流量：１５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【１９９９】

分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×４．

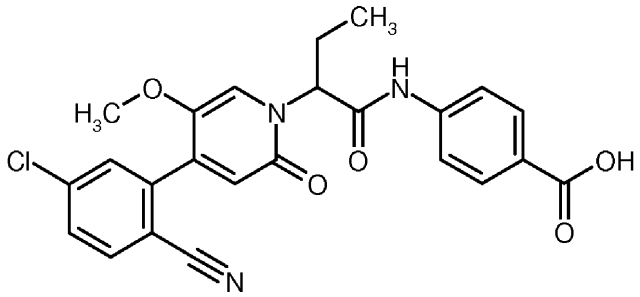
６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ／１％水；オーブン：４０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２０００】

実施例６６

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５５８】



【２００１】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）（実施例２６．１Ｂ）６８ｍｇ（０．１３ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：５１ｍｇ（理論値の８４％）。

【２００２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２００３】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７８（ｓ、１Ｈ）、１０．８１（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７９－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．６４（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２５－２．１１（ｍ、２Ｈ）、０．９１（ｔ、３Ｈ）。

【２００４】

別途合成：

室温で、水０．２ｍＬおよび水酸化ナトリウム９７ｍｇ（１．２２ｍｍｏｌ、３．０当量）を、４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体）２００ｍｇ（０．４１ｍｍｏｌ）のエタノール（２．０ｍＬ）中懸濁液に加えた。反応混合物を室温で１時間および６０℃の浴温で６時間撹拌し、室温で終夜放置し、塩酸水溶液（１Ｎ）に加えた。水で希釈後、沈澱が生成し、それを濾過し、水で２回洗浄し、真空乾燥した。沈澱をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル２５ｇ、移動相：ジクロロメタン→ジクロロメタン／メタノール５０：１）によって精製した。収量：１４４ｍｇ（前記の規模の二つの粗生成物バッチを一緒に精製したことから、０．８２ｍｍｏｌに基づく理論値の３８％）。

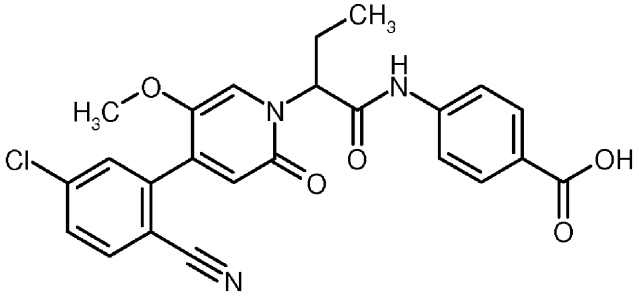
【２００５】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９２分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝４６４（Ｍ－Ｈ）$^-$。

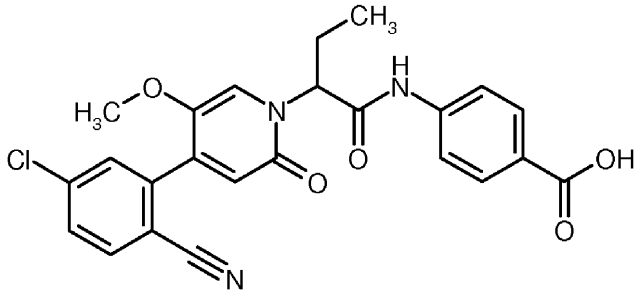
【２００６】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７４（ｓ、１Ｈ）、１０．８０（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７９－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．６５（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２６－２．１１（ｍ、２Ｈ）、０．９１（ｔ

、３Ｈ）。
【２００７】
実施例６７
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー１）
【化５５９】

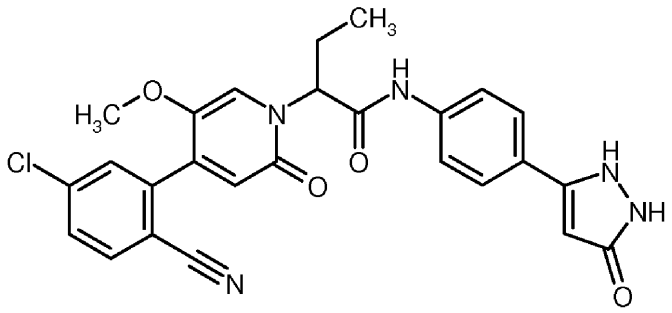


【２００８】
実施例６６からのラセミ体４３３ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物１９６ｍｇを得た。実施例６７（エナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝５．２２分；９９％ｅｅ。
【２００９】
分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％酢酸；温度：４０℃；流量：１５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。
【２０１０】
分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；温度：４０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。
【２０１１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７７（ｓ、１Ｈ）、１０．８１（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７９－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．６４（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２６－２．１１（ｍ、２Ｈ）、０．９１（ｔ、３Ｈ）。
【２０１２】
実施例６８
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー２）
【化５６０】



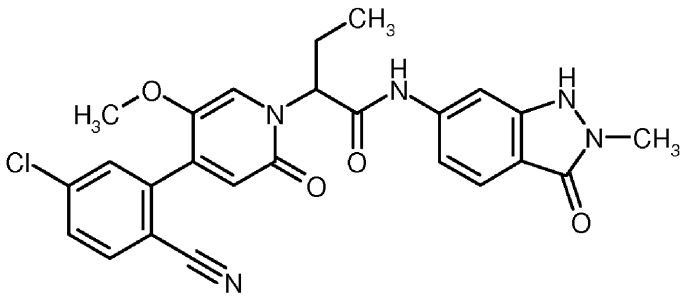
【２０１３】
実施例６６からのラセミ体４３３ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物２０１ｍｇを得た。実施例６８（エナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝８．１９分；

９９％ｅｅ。
【２０１４】
分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％酢酸；温度：４０℃；流量：１５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。
【２０１５】
分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；温度：４０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。
【２０１６】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７７（ｓ、１Ｈ）、１０．８１（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７９－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．６４（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２６－２．１１（ｍ、２Ｈ）、０．９１（ｔ、３Ｈ）。
【２０１７】
実施例６９
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（５－オキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ブタンアミド（ラセミ体）
【化５６１】

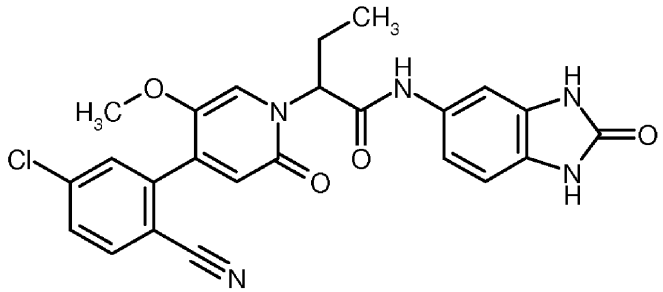


【２０１８】
５－［４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）フェニル］－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１７ｍｇ（純度７０％、０．０２ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：８ｍｇ（理論値の７８％）。
【２０１９】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_{t}$＝０．８９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【２０２０】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１１．９６（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．５７（ｓ、１Ｈ）、９．５４（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．７４（ｓ、１Ｈ）、７．７３（ｄ、１Ｈ）、７．６６（ｄ、２Ｈ）、７．６１（ｄ、２Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．８４（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．６４（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２４－２．１０（ｍ、２Ｈ）、０．９１（ｔ、３Ｈ）。
【２０２１】
実施例７０
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イン

ダゾール－６－イル）ブタンアミド（ラセミ体）
【化５６２】

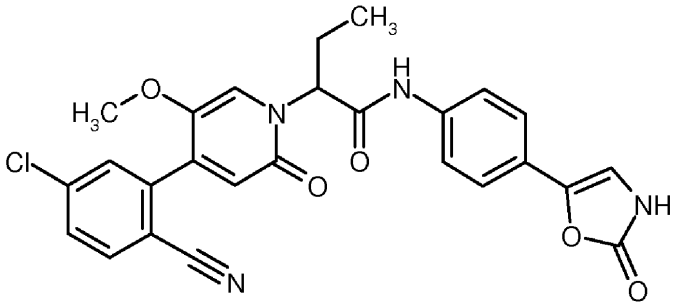


【２０２２】
６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１１２ｍｇ（０．１９ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：３４ｍｇ（理論値の３５％）。
【２０２３】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【２０２４】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．７３（ｓ、１Ｈ）、１０．２１（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．８１－７．７１（ｍ、３Ｈ）、７．５７（ｄ、１Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、７．１６（ｄｄ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．６５（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２７－２．１０（ｍ、２Ｈ）、０．９１（ｔ、３Ｈ）。
【２０２５】
実施例７１
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）ブタンアミド（ラセミ体）
【化５６３】



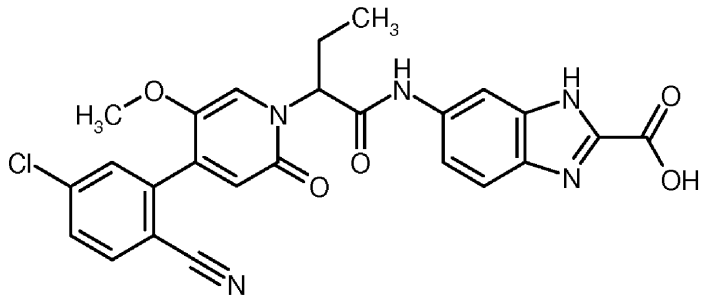
【２０２６】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）７１ｍｇ（０．２０ｍｍｏｌ）および５－アミノ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン３３ｍｇ（０．２２ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法１に従って反応させた。収量：７４ｍｇ（理論値の７６％）。
【２０２７】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０２８】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１０．５８（ｓ、１Ｈ）、１０．５３（ｓ、１Ｈ）、１０．３７（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．７７－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、７．４５（ｄ、１Ｈ）、７．０８（ｄｄ、１Ｈ）、６．８５（ｄ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．６３（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２２－２．０３（ｍ、２Ｈ）、０．９０（ｔ、３Ｈ）。
【２０２９】
実施例７２
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，３－オキサゾール－５－イル）フェニル］ブタンアミド（ラセミ体）
【化５６４】



【２０３０】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）８７ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）および５－（４－アミノフェニル）－１，３－オキサゾール－２（３Ｈ）－オン６０ｍｇ（０．３０ｍｍｏｌ、１．２当量）を、一般法１に従って反応させた。収量：２３ｍｇ（純度９３％、理論値の１７％）。
【２０３１】
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：Ｒ$_{t}$＝１．１６分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５０３（Ｍ－Ｈ）$^{-}$。
【２０３２】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１０．７７（ｓ、１Ｈ）、１０．６０（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．７６－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．６７（ｄ、２Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．４６（ｄ、２Ｈ）、７．３９（ｄ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．６３（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２５－２．０９（ｍ、２Ｈ）、０．９０（ｔ、３Ｈ）。
【２０３３】
実施例７３
６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボン酸（ラセミ体）

【化５６５】



【２０３４】

６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボン酸エチル（ラセミ体）８６ｍｇ（０．１６ｍｍｏｌ）を、一般法３に従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：６７ｍｇ（８２％理論値の）。

【２０３５】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０３６】

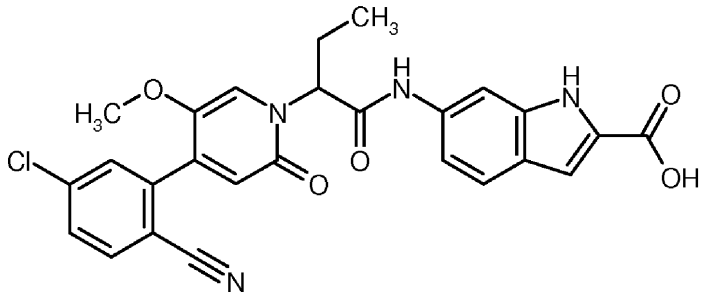
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．６８（ｓ、１Ｈ）、８．１７（ｓ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、１Ｈ）、７．７８－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．６４（ｄ、１Ｈ）、７．５４（ｓ、１Ｈ）、７．４６（ｄｄ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．６６（ｄｄ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、２．２８－２．１０（ｍ、２Ｈ）、０．９１（ｔ、３Ｈ）。

【２０３７】

実施例７４

６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸（ラセミ体）

【化５６６】



【２０３８】

６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸エチル（ラセミ体）７５ｍｇ（０．１４ｍｍｏｌ）を、一般法３に従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：３８ｍｇ（理論値の４８％）。

【２０３９】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１８分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５０３（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２０４０】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８４（ｂｒｓ、１Ｈ）、１１．７０（ｓ、１Ｈ）、１０．５５（ｓ、１Ｈ）、８．０６－７．９８（ｍ

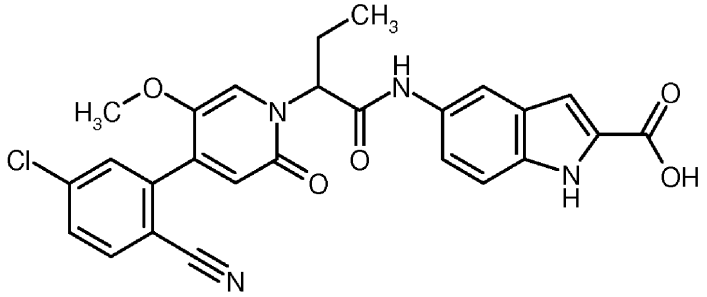
、２Ｈ）、７．７９－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．５７（ｄ、１Ｈ）、７．５４（ｓ、１Ｈ）、７．１９（ｄｄ、１Ｈ）、７．０３（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．６８（ｄｄ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、２．２７－２．０８（ｍ、２Ｈ）、０．９２（ｔ、３Ｈ）。

【２０４１】

実施例７５

５－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸（ラセミ体）

【化５６７】



【２０４２】

５－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸エチル（ラセミ体）９４ｍｇ（０．１８ｍｍｏｌ）を、一般法３に従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：３９ｍｇ（理論値の４３％）。

【２０４３】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１５分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５０３（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２０４４】

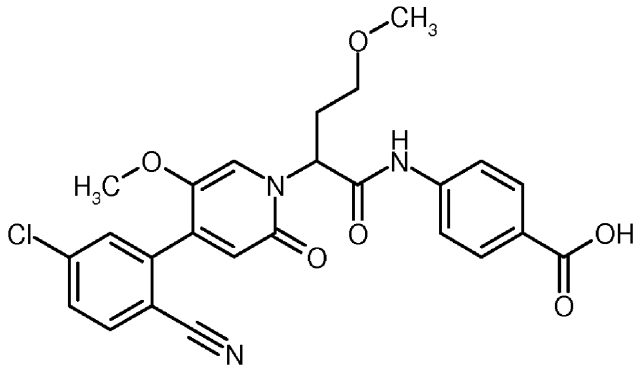
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．７７（ｓ、１Ｈ）、１０．２６（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．８２（ｓ、１Ｈ）、７．７５（ｓ、１Ｈ）、７．７３（ｄｄ、１Ｈ）、７．５６（ｓ、１Ｈ）、７．２２（ｄ、１Ｈ）、７．１５（ｄ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、６．４３（ｓ、１Ｈ）、５．６８（ｄｄ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、２．２５－２．０２（ｍ、２Ｈ）、０．９０（ｔ、３Ｈ）。

【２０４５】

実施例７６

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５６８】



【２０４６】

メタノール／水（４／１）４５ｍＬ中の４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体）１．８０ｇ（３．４０ｍｍｏｌ）を、一般法４に従って炭酸セシウム２．２４ｇ（６．８７ｍｍｏｌ）と反応させて、標題化合物を得た。収量：１．６６ｇ（理論値の８８％）。

【２０４７】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８９分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝４９４（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２０４８】

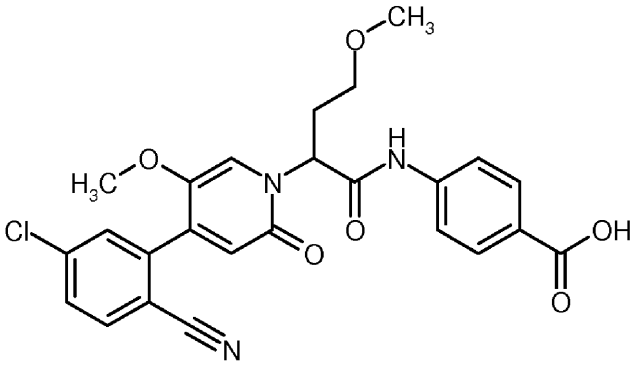
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ）、１０．８（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７７（ｄ、２Ｈ）、７．７５（ｓ、１Ｈ）、７．７４（ｄｄ、１Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．７６（ｔ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．４３－３．２５（ｍ、２Ｈ）、３．２０（ｓ、３Ｈ）、２．４４－２．３９（ｍ、２Ｈ）。

【２０４９】

実施例７７

（＋）－４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー１）

【化５６９】



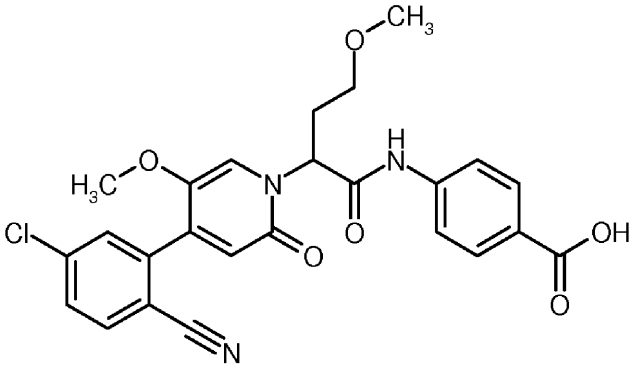
【２０５０】

実施例７６からのラセミ体１．６６ｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物７０７ｍｇを得た。実施例７７（エナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝４．５９分；９９％ｅｅ。

【２０５１】

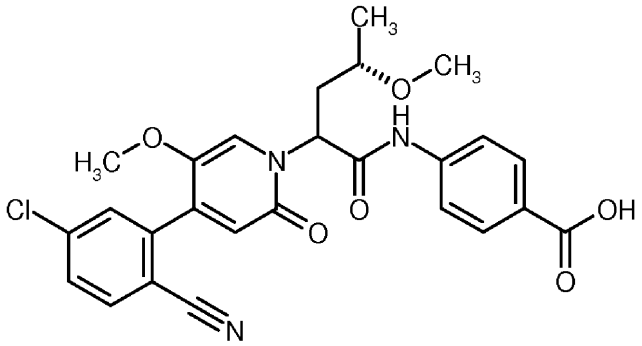
旋光度：［α］$_{589}^{20.1}$＝＋９５．８２°（ｃ０．２５５ｇ／１００ｍＬ、メタ

ノール）。
【２０５２】
分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：７０％二酸化炭素、３０％エタノール；温度：４０℃；流量：８０ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２０５３】
分析（ＳＦＣ）：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：７０％二酸化炭素、３０％エタノール；温度：４０℃；流量：３ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２０５４】
実施例７８
（－）－４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー２）
【化５７０】



【２０５５】
実施例７６からのラセミ体１．６６ｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物６３１ｍｇを得た。実施例７８（エナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝８．１１分；９８％ｅｅ。
【２０５６】
旋光度：$[\alpha]_{589}^{19.9}$＝－９５．０５°（ｃ０．３３ｇ／１００ｍＬ、メタノール）。
【２０５７】
分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×２０ｍｍ；移動相：７０％二酸化炭素、３０％エタノール；温度：４０℃；流量：８０ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２０５８】
分析（ＳＦＣ）：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０×４．６ｍｍ；移動相：７０％二酸化炭素、３０％エタノール；温度：４０℃；流量：３ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２０５９】
実施例７９
４－（｛（４Ｓ）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシペンタノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化５７１】



【２０６０】

４－（｛（４Ｓ）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシペンタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）３８７ｍｇ（０．６６ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２４５ｍｇ（理論値の７０％）。

【２０６１】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０６２】

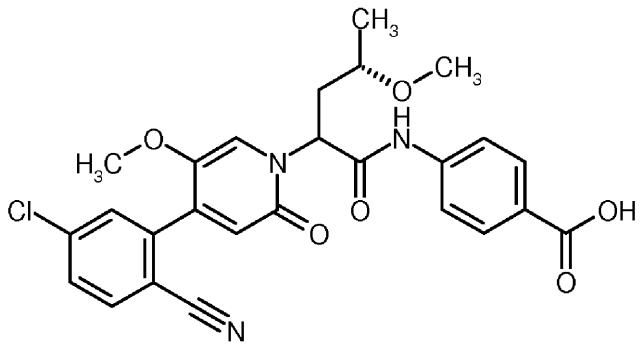
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７７（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８０／１０．７５（２×ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９４－７．８７（ｍ、２Ｈ）、７．８１－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５７／７．５１（２×ｓ、１Ｈ）、６．５３（２×ｓ、１Ｈ）、５．８９－５．８０（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．２５－３．１９／３．１７－３．０９（２×ｍ、１Ｈ）、３．１９／３．１２（２×ｓ、３Ｈ）、２．４３－２．２８（ｍ、１Ｈ）、２．２８－２．１７（ｍ、１Ｈ）、１．１６／１．１４（２×ｄ、３Ｈ）。

【２０６３】

実施例８０

４－（｛（４Ｓ）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシペンタノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１）

【化５７２】



【２０６４】

実施例７９からの混合物２４０ｍｇのジアステレオマー分離によって、標題化合物５７ｍｇを得た。実施例８０（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝８．１分；ジアステレオマー純度：＞９９％。

【２０６５】

分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ　２５０ｍｍ×

２０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；温度：２３℃；流量：２０ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２０６６】

分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；温度：４０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２０６７】

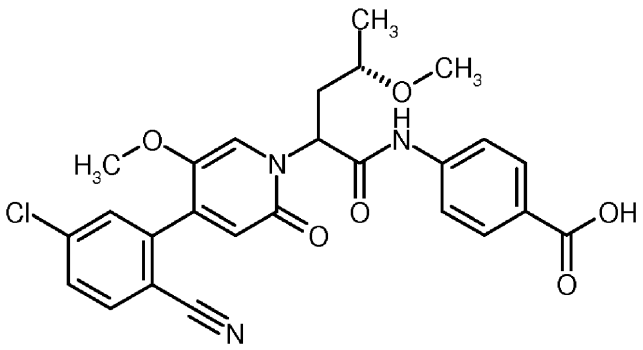
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７５（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、２Ｈ）、７．８１－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．８４（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．１７－３．０８（ｍ、１Ｈ）、３．１２（ｓ、３Ｈ）、２．４４－２．３４（ｍ、１Ｈ）、２．２９－２．１８（ｍ、１Ｈ）、１．１４（ｄ、３Ｈ）。

【２０６８】

実施例８１

４－（｛（４Ｓ）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシペンタノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー２）

【化５７３】



【２０６９】

実施例７９からの混合物２４０ｍｇのジアステレオマー分離によって、標題化合物１０ｍｇを得た。実施例８１（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー２）：キラルＨＰＬＣ：Ｒ$_{t}$＝１０．９分；ジアステレオマー純度：９８％。

【２０７０】

分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；温度：２３℃；流量：２０ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２０７１】

分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；温度：４０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２０７２】

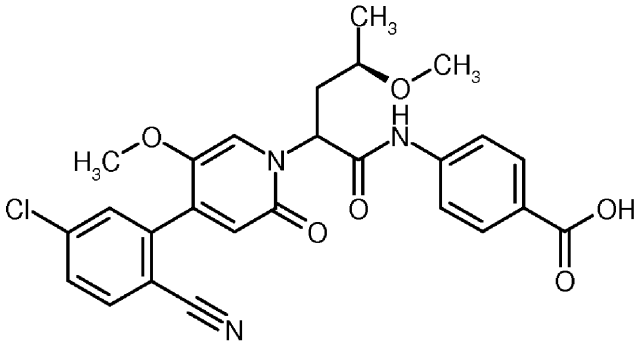
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７５（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７７（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．８１－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５７（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．８５（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．２６－３．２０（ｍ、１Ｈ）、３．１９（ｓ、３Ｈ）、２．３６－２．２７（ｍ、１Ｈ）、２．２６－２．１８（ｍ、１Ｈ）、１．１６（ｄ、３Ｈ）。

【２０７３】

実施例８２

４－（｛（４Ｒ）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシペンタノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化５７４】



【２０７４】

４－（｛（４Ｒ）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシペンタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）５１ｍｇ（０．０９ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２７ｍｇ（理論値の５８％）。

【２０７５】

ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝１．２０分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５０８（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２０７６】

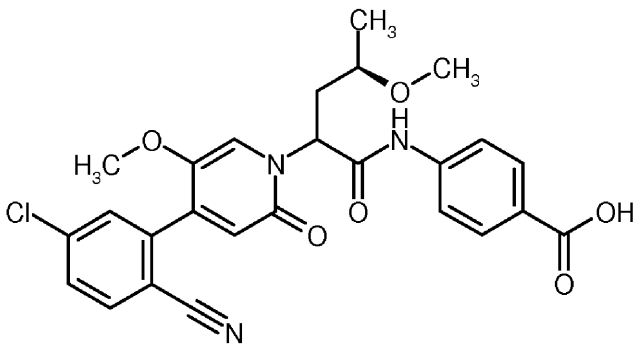
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７６（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８０／１０．７４（２×ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９４－７．８６（ｍ、２Ｈ）、７．８１－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５７／７．５１（２×ｓ、１Ｈ）、６．５３（２×ｓ、１Ｈ）、５．８９－５．７９（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．２５－３．１９／３．１７－３．０９（２×ｍ、１Ｈ）、３．１９／３．１２（２×ｓ、３Ｈ）、２．４３－２．２８（ｍ、１Ｈ）、２．２８－２．１７（ｍ、１Ｈ）、１．１６／１．１４（２×ｄ、３Ｈ）。

【２０７７】

実施例８３

４－（｛（４Ｒ）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシペンタノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１）

【化５７５】



【２０７８】

４－（｛（４Ｒ）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシペンタノイル｝アミノ）安息香

酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１）２６ｍｇ（０．０５ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：１１ｍｇ（理論値の４５％）。

【２０７９】

ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝１．２０分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５０８（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２０８０】

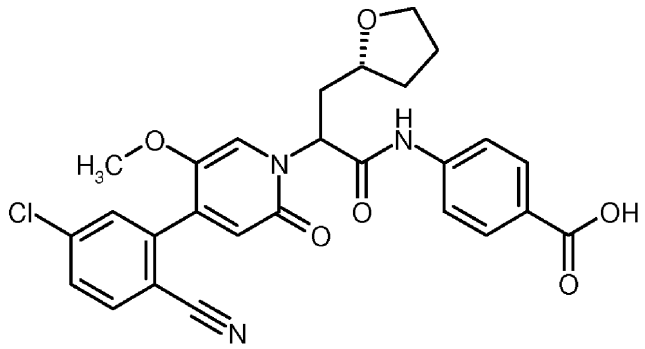
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７６（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７４（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９４－７．８６（ｍ、２Ｈ）、７．８１－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．８４（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．２５－３．０９（ｍ、１Ｈ）、３．１２（ｓ、３Ｈ）、２．４３－２．２８（ｍ、１Ｈ）、２．２８－２．１７（ｍ、１Ｈ）、１．１４（ｄ、３Ｈ）。

【２０８１】

実施例８４

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化５７６】



【２０８２】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）３２７ｍｇ（０．５７ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２２７ｍｇ（純度９４％、理論値の７２％）。

【２０８３】

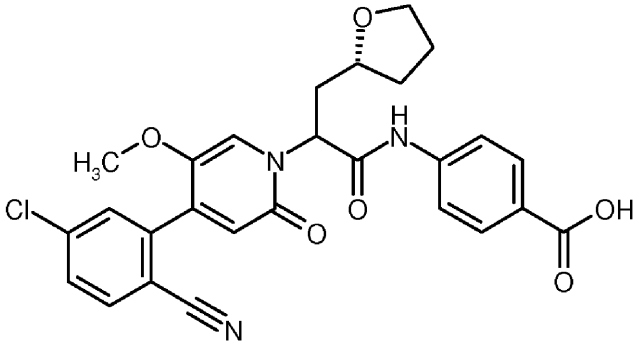
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０８４】

実施例８５

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１）

【化５７７】



【２０８５】

実施例８４からの混合物２２７ｍｇのジアステレオマー分離によって、標題化合物６１ｍｇを得た。実施例８５（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝４．０４分；ジアステレオマー純度：＞９９％。

【２０８６】

分離方法（ＳＦＣ）：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：８０％二酸化炭素、２０％エタノール；温度：４０℃；流量：１００ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【２０８７】

分析（ＳＦＣ）：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：６０％二酸化炭素、４０％エタノール；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２０８８】

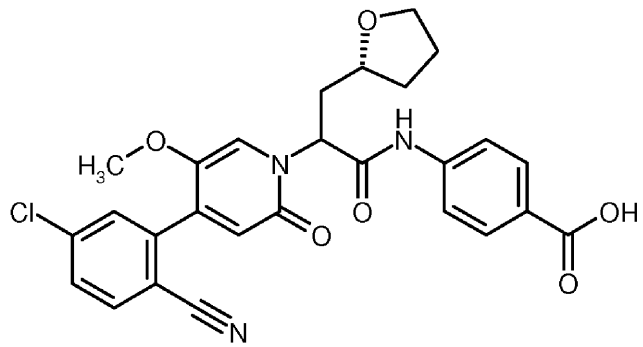
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８０（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．８１－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５５（ｓ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、５．８３（ｔ、１Ｈ）、３．８０－３．７０（ｍ、２Ｈ）、３．６８（ｓ、３Ｈ）、３．５９（ｑ、１Ｈ）、２．３９－２．２４（ｍ、２Ｈ）、２．０１－１．７２（３×ｍ、３Ｈ）、１．６９－１．５７（ｍ、１Ｈ）。

【２０８９】

実施例８６

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー２）

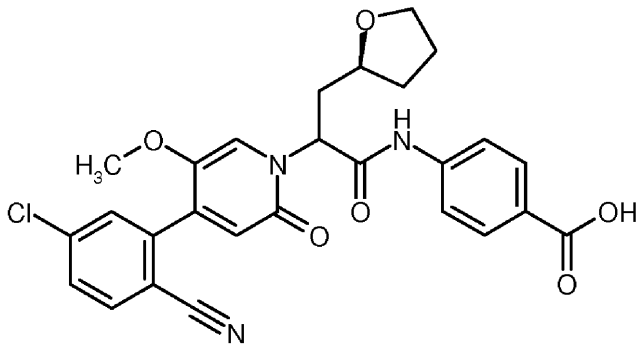
【化５７８】



【２０９０】

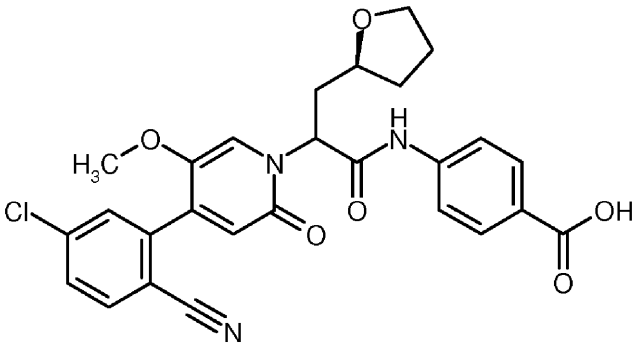
実施例８４からの混合物２２７ｍｇのジアステレオマー分離によって、標題化合物７０ｍｇを得た。実施例８６（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝６．６２分；ジアステレオマー純度：９５％。

【２０９１】
分離方法（ＳＦＣ）：カラム：Ｄａｉｃｅｌ Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＦ ５μｍ ２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：８０％二酸化炭素、２０％エタノール；温度：４０℃；流量：１００ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２０９２】
分析（ＳＦＣ）：カラム：Ｄａｉｃｅｌ Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＺ－Ｈ ５μｍ ２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：６０％二酸化炭素、４０％エタノール；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。
【２０９３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１０．７９（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．８１－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、５．８１（ｄｄ、１Ｈ）、３．８１－３．７３（ｍ、１Ｈ）、３．７３－３．６５（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．６３－３．５４（ｑ、１Ｈ）、２．５０－２．４１（ｍ、１Ｈ）、２．３１－２．２１（ｍ、１Ｈ）、２．０１－１．７２（３×ｍ、３Ｈ）、１．５５－１．４２（ｍ、１Ｈ）。
【２０９４】
実施例８７
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）
【化５７９】



【２０９５】
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）１６１２ｍｇ（２．７８ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：１２７０ｍｇ（純度９０％、理論値の７９％）。
【２０９６】
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：Ｒ$_{t}$＝１．１９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【２０９７】
実施例８８
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１）

【化５８０】



【２０９８】

実施例８７からの混合物１２７０ｍｇのジアステレオマー分離によって、標題化合物３５０ｍｇを得た。実施例８８（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝４．３１分；ジアステレオマー純度：＞９９％。

【２０９９】

分離方法（ＳＦＣ）：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ　５μｍ２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：２５％二酸化炭素、７５％エタノール；温度：４０℃；流量：１００ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【２１００】

分析（ＳＦＣ）：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ　５μｍ２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：７０％二酸化炭素、３０％エタノール；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【２１０１】

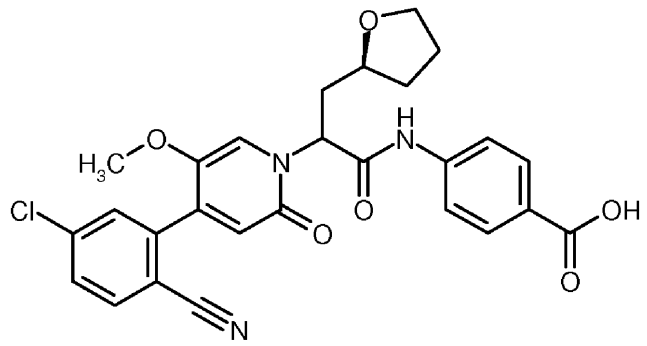
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７５（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７７（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７７（ｄ、２Ｈ）、７．７５－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．５５（ｓ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、５．８３（ｔ、１Ｈ）、３．８０－３．７０（ｍ、２Ｈ）、３．６８（ｓ、３Ｈ）、３．５９（ｑ、１Ｈ）、２．３６－２．２４（ｍ、２Ｈ）、２．０１－１．７２（３×ｍ、３Ｈ）、１．６９－１．５７（ｍ、１Ｈ）。

【２１０２】

実施例８９

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー２）

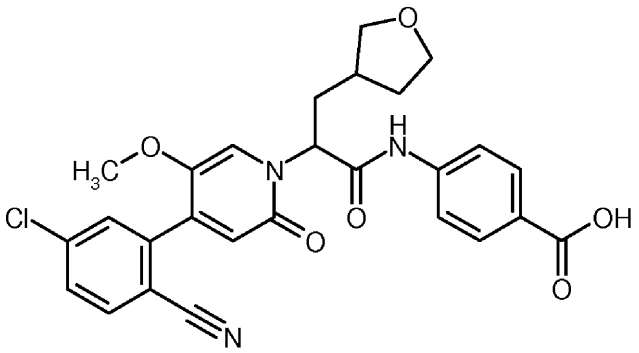
【化５８１】



【２１０３】

実施例８７からの混合物１２７０ｍｇのジアステレオマー分離によって、標題化合物４５２ｍｇを得た。実施例８９（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝６．６９分；ジアステレオマー純度：＞９９％。

【２１０４】
分離方法（ＳＦＣ）：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ　５μｍ２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：２５％二酸化炭素、７５％エタノール；温度：４０℃；流量：１００ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２１０５】
分析（ＳＦＣ）：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ　５μｍ２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：７０％二酸化炭素、３０％エタノール；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２１０６】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７４（ｓ、１Ｈ）、１０．７７（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、２Ｈ）、７．８０－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、５．８１（ｄｄ、１Ｈ）、３．８１－３．７３（ｍ、１Ｈ）、３．７３－３．６５（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．５９（ｑ、１Ｈ）、２．５０－２．４１（ｍ、１Ｈ）、２．３１－２．２２（ｍ、１Ｈ）、２．０１－１．７２（３×ｍ、３Ｈ）、１．５４－１．４３（ｍ、１Ｈ）。
【２１０７】
実施例９０
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロフラン－３－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）
【化５８２】

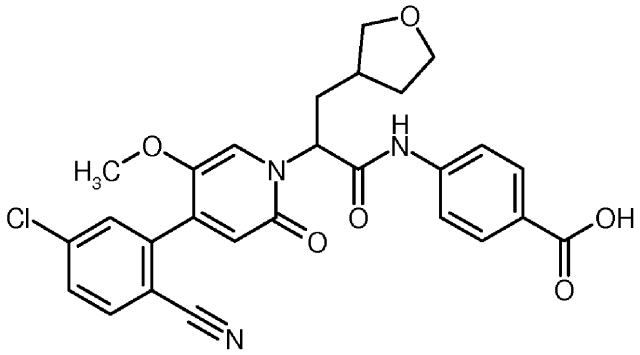


【２１０８】
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロフラン－３－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）７９５ｍｇ（１．３ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：４０５ｍｇ（理論値の５９％）。
【２１０９】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_{t}$＝０．９２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【２１１０】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７８（ｓ、１Ｈ）、１０．８６／１０．８５（２×ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．８０－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５６／７．５３（２×ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．８１／５．７６（２×ｄｄ、１Ｈ）、３．８２－３．６８（ｍ、２Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、３．６０（ｑ、１Ｈ）、３．４４／３．２６（２×ｄｄ、１Ｈ）、２．３９－２．２６（ｍ、１Ｈ）、２．２３－２．１０（ｍ、１Ｈ）、２．０５－１．８８（ｍ、２Ｈ）、１．７４－１．６２／１．５８－１．４５（２×ｍ、１Ｈ）。
【２１１１】

実施例９１

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロフラン－３－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（第２のジアステレオマーのエナンチオマー１）

【化５８３】



【２１１２】

実施例９０からの混合物４００ｍｇのジアステレオマーおよびエナンチオマー分離によって、標題化合物８ｍｇを得た。実施例９１（第２のジアステレオマーのエナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝５．７３分；＞９９％ｅｅ。

【２１１３】

分離方法（ＳＦＣ）：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：８０％二酸化炭素、２０％エタノール；温度：４０℃；流量：８０ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【２１１４】

分析（ＳＦＣ）：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：７０％二酸化炭素、３０％エタノール；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２１１５】

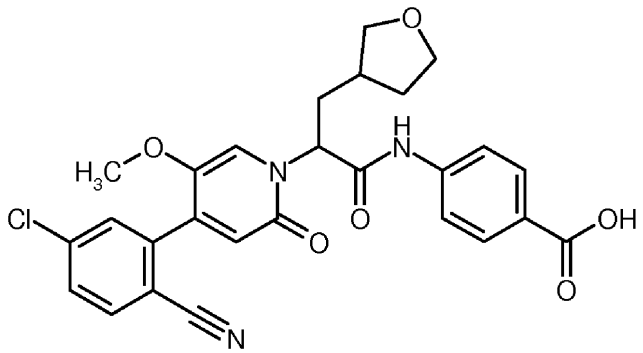
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７４（ｓ、１Ｈ）、１０．８４（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．８２－７．６８（ｍ、４Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．８１（ｂｒｓ、１Ｈ）、３．８２－３．６５（ｍ、２Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、３．６５－３．５３（ｍ、１Ｈ）、３．３０－３．２３（ｍ、１Ｈ）、２．３９－２．２６（ｍ、１Ｈ）、２．２３－２．１０（ｍ、１Ｈ）、２．０７－１．８８（ｍ、２Ｈ）、１．７４－１．６２（ｍ、１Ｈ）。

【２１１６】

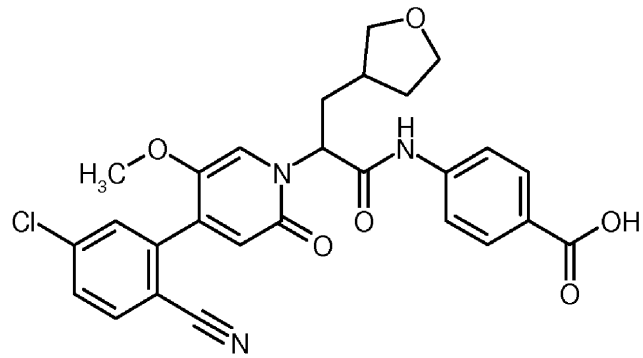
実施例９２

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロフラン－３－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（第２のジアステレオマーのエナンチオマー２）

【化５８４】



【２１１７】
実施例９０からの混合物４００ｍｇのジアステレオマーおよびエナンチオマー分離によって、標題化合物３２ｍｇを得た。実施例９２（第２のジアステレオマーのエナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：Ｒ$_t$＝８．９６分；＞９９％ｅｅ。
【２１１８】
分離方法（ＳＦＣ）：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＪ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：７５％二酸化炭素、２５％エタノール；温度：４０℃；流量：８０ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２１１９】
分析（ＳＦＣ）：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：７０％二酸化炭素、３０％エタノール；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。
【２１２０】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７４（ｓ、１Ｈ）、１０．８３（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７９－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．８１（ｄｄ、１Ｈ）、３．８０－３．７２（ｍ、２Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、３．６０（ｑ、１Ｈ）、３．２８（ｄｄ、１Ｈ）、２．３８－２．２８（ｍ、１Ｈ）、２．２１－２．１１（ｍ、１Ｈ）、２．０６－１．８９（ｍ、２Ｈ）、１．７３－１．６３（ｍ、１Ｈ）。
【２１２１】
実施例９３
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロフラン－３－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（第１のジアステレオマーのエナンチオマー２）
【化５８５】



【２１２２】
実施例９０からの混合物４００ｍｇのジアステレオマーおよびエナンチオマー分離によって、標題化合物４３ｍｇを得た。実施例９３（第１のジアステレオマーのエナンチオマ

ー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝１０．２７分；＞９９％ｅｅ。

【２１２３】

分離方法（ＳＦＣ）：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＪ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：７５％二酸化炭素、２５％エタノール；温度：４０℃；流量：８０ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【２１２４】

分析（ＳＦＣ）：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：７０％二酸化炭素、３０％エタノール；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２１２５】

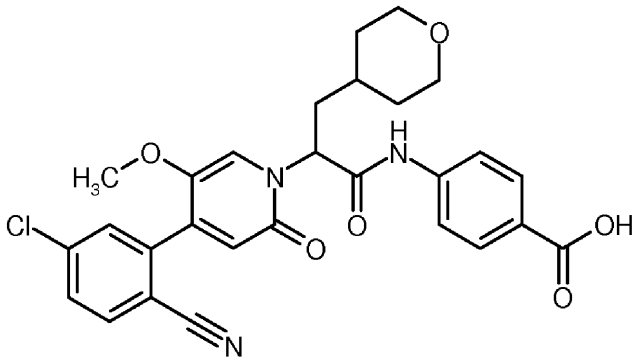
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７８（ｓ、１Ｈ）、１０．８５（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．８０－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５６（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．７７（ｄｄ、１Ｈ）、３．７９－３．６７（ｍ、２Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、３．６０（ｑ、１Ｈ）、３．４４（ｄｄ、１Ｈ）、２．３７－２．２７（ｍ、１Ｈ）、２．２３－２．１３（ｍ、１Ｈ）、２．０５－１．９３（ｍ、２Ｈ）、１．５８－１．４５（ｍ、１Ｈ）。

【２１２６】

実施例９４

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５８６】



【２１２７】

メタノール／水（４／１）２４ｍＬ中の（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体）１．０７ｇ（１．８９ｍｍｏｌ）を、一般法４に従って炭酸セシウム１．２４ｇ（３．７９ｍｍｏｌ）と反応させた。収量：１．２４ｇ（純度７３％、理論値の８８％）。

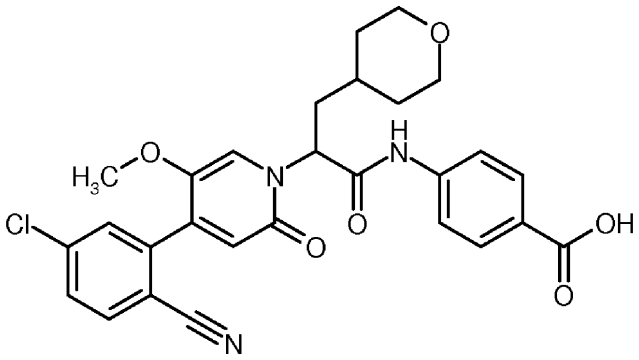
【２１２８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９２分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５３４（Ｍ－Ｈ）$^-$。

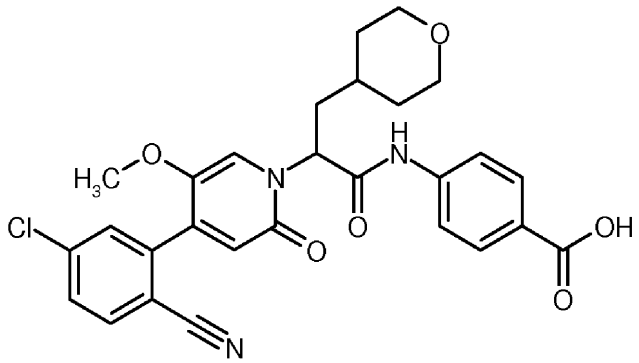
【２１２９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ）、１０．８（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７８－７．７２（ｍ、４Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．９２－５．８５（ｍ、１Ｈ）、３．８６－３．７６（ｍ、２Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．２４－３．１２（ｍ、２Ｈ）、２．３０－２．２０（ｍ、１Ｈ）、２．０３－１．９４（ｍ、１Ｈ）、１．６５－１．５６（ｍ、２Ｈ）、１．４２－１．１８（ｍ、３Ｈ）。

【２１３０】
実施例９５
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー１）
【化５８７】

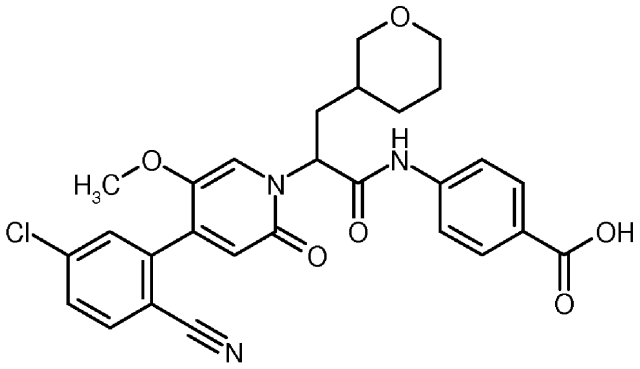


【２１３１】
実施例９４からのラセミ体１．２４ｇ（純度７３％）のエナンチオマー分離によって、標題化合物５７．６ｍｇを得た。実施例９５（エナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝３．７７分；９９％ｅｅ。
【２１３２】
分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：８０％二酸化炭素、２０％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：８０ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２１３３】
分析（ＳＦＣ）：カラム：ＡＤ－３５μｍ２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：９５％から５０％二酸化炭素、５％から５０％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２１３４】
実施例９６
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー２）
【化５８８】



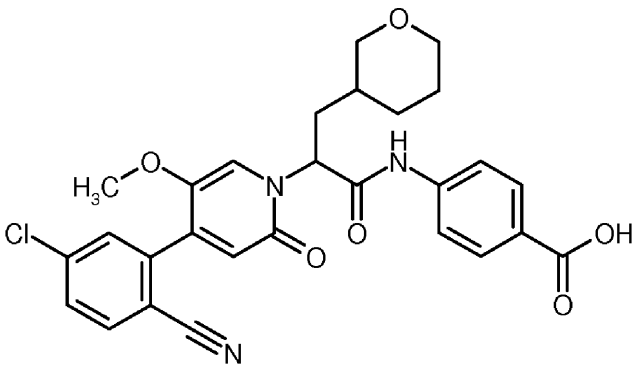
【２１３５】
実施例９４からのラセミ体１．２４ｇ（純度７３％）のエナンチオマー分離によって、標題化合物１３２ｍｇを得た。実施例９６（エナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝４．１７分；９８％ｅｅ。

【２１３６】
分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：８０％二酸化炭素、２０％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：８０ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２１３７】
分析（ＳＦＣ）：カラム：ＡＤ－３５μｍ２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：９５％から５０％二酸化炭素、５％から５０％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２１３８】
実施例９７
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）
【化５８９】

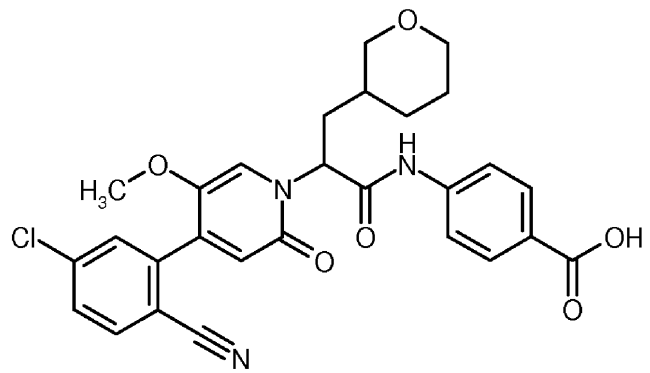


【２１３９】
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）７１２ｍｇ（純度８５％、１．０２ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２０９ｍｇ（理論値の３８％）。
【２１４０】
ＬＣ／ＭＳ［方法２］：R_t＝２．８１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$；R_t＝２．８８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【２１４１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８６／１０．８３（２×ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．８１－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５３／７．５０（２×ｓ、１Ｈ）、６．５６／６．５５（２×ｓ、１Ｈ）、５．８６／５．８２（２×ｄｄ、１Ｈ）、３．８７－３．７４（ｍ、１Ｈ）、３．７５－３．６６（ｍ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、３．１７－３．０２（ｍ、１Ｈ）、２．２３－２．０８（ｍ、１Ｈ）、２．０２－１．７７（ｍ、２Ｈ）、１．６４－１．４９（ｍ、１Ｈ）、１．４８－１．３０（ｍ、２Ｈ）、１．３０－１．１３（ｍ、１Ｈ）。
【２１４２】
実施例９８
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（第１のジアステレオマーのエナンチオマー１）

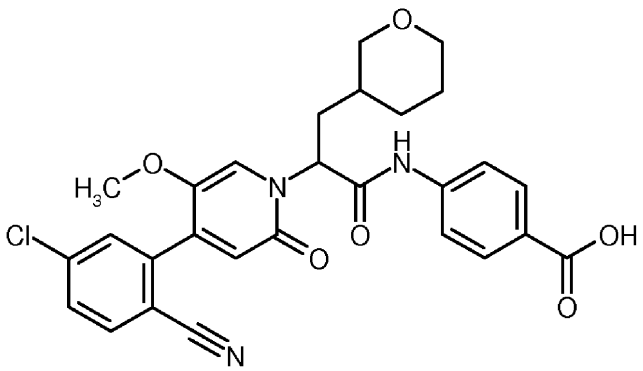
【化５９０】



【２１４３】
実施例９７からの混合物２０５ｍｇのジアステレオマーおよびエナンチオマー分離によって、標題化合物２７ｍｇを得た。実施例９８（第１のジアステレオマーのエナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：Ｒ$_t$＝９．４８分；＞９９％ｅｅ。
【２１４４】
分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ；温度：３０℃；流量：１５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。
【２１４５】
分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。
【２１４６】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７８（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８３（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．８１－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、５．８２（ｄｄ、１Ｈ）、３．８７－３．７８（ｍ、１Ｈ）、３．７６－３．６６（ｍ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、３．３０－３．２１（ｍ、１Ｈ）、３．１２（ｄｄ、１Ｈ）、２．１８－２．０７（ｍ、１Ｈ）、２．０２－１．９１（ｍ、１Ｈ）、１．８６－１．７５（ｍ、１Ｈ）、１．５９－１．４９（ｍ、１Ｈ）、１．４９－１．３０（ｍ、２Ｈ）、１．２９－１．１３（ｍ、１Ｈ）。
【２１４７】
実施例９９
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（第２のジアステレオマーのエナンチオマー１）
【化５９１】



【２１４８】
実施例９７からの混合物２０５ｍｇのジアステレオマーおよびエナンチオマー分離によって、標題化合物２７ｍｇ（純度８８％）を得た。実施例９９（第２のジアステレオマーのエナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝１０．８６分；＞９９％ｅｅ。
【２１４９】
分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ；温度：３０℃；流量：１５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。
【２１５０】
分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。
【２１５１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７８（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８６（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．８１－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．８６（ｄｄ、１Ｈ）、３．８１－３．７４（ｍ、１Ｈ）、３．７４－３．６５（ｍ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、３．３３－３．２２（ｍ、１Ｈ）、３．０７（ｄｄ、１Ｈ）、２．２３－２．１１（ｍ、１Ｈ）、１．９４－１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．６４－１．５４（ｍ、１Ｈ）、１．４４－１．２０（ｍ、３Ｈ）。
【２１５２】
実施例１００
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（第１のジアステレオマーのエナンチオマー２および第２のジアステレオマーのエナンチオマー２の混合物）
【化５９２】



【２１５３】
実施例９７からの混合物２０５ｍｇのジアステレオマーおよびエナンチオマー分離によって、標題化合物７４ｍｇ（純度９５％）を得た。実施例１００（第１のジアステレオマーのエナンチオマー２および第２のジアステレオマーのエナンチオマー２の混合物）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝１４．３８分。
【２１５４】
分離方法：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ；温度：３０℃；流量：１５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。
【２１５５】
分析：カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水

；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２１５６】

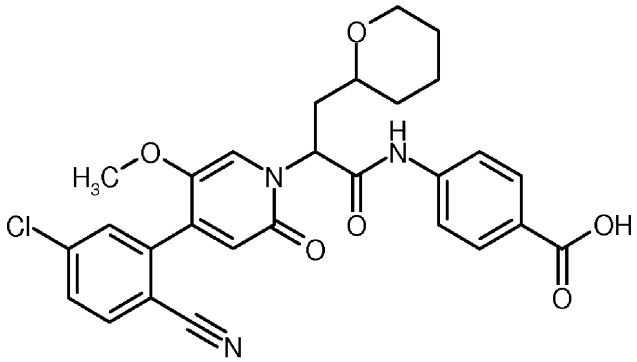
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７８（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８６／１０．８３（２×ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．８１－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５３／７．５０（２×ｓ、１Ｈ）、６．５６／６．５５（２×ｓ、１Ｈ）、５．８６／５．８２（２×ｄｄ、１Ｈ）、３．８７－３．７４（ｍ、１Ｈ）、３．７４－３．６５（ｍ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、３．３４－３．２２（ｍ、１Ｈ）、３．１７－３．０２（ｍ、１Ｈ）、２．２３－２．０８（ｍ、１Ｈ）、２．０２－１．７７（ｍ、２Ｈ）、１．６４－１．４９（ｍ、１Ｈ）、１．４８－１．３０（ｍ、２Ｈ）、１．３０－１．１３（ｍ、１Ｈ）。

【２１５７】

実施例１０１

（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化５９３】



【２１５８】

メタノール／水（４／１）３０ｍＬ中の（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸メチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）１．２４ｇ（２．２５ｍｍｏｌ）を、一般法４に従って炭酸セシウム１．４７ｇ（４．５１ｍｍｏｌ）と反応させた。収量：１．１７ｇ（理論値の８５％）。

【２１５９】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_{t}$＝１．００分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５３４（Ｍ－Ｈ）$^{-}$。

【２１６０】

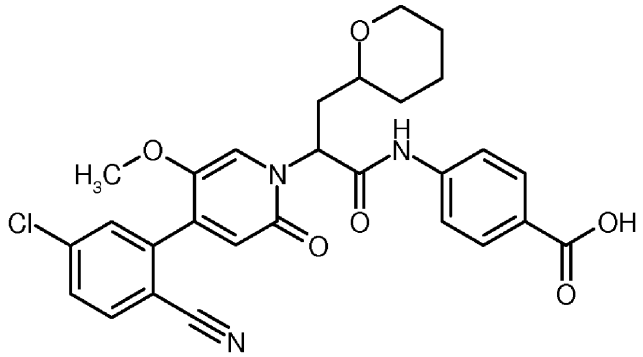
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ）、１０．８／１０．７（２×ｓ、１Ｈ）、８．０２－７．９８（ｍ、１Ｈ）、７．９３－７．８７（ｍ、２Ｈ）、７．８０－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５３／７．４９（２×ｓ、１Ｈ）、６．５２／６．５１（２×ｓ、１Ｈ）、５．８５－５．７１（ｍ、１Ｈ）、３．９０－３．７８（ｍ、１Ｈ）、３．６９－３．６８（２×ｓ、３Ｈ）、３．２９－３．１５（ｍ、１Ｈ）、３．１３－３．０５（ｍ、１Ｈ）、２．４２－２．１１（ｍ、２Ｈ）、１．７８－１．７０（ｍ、１Ｈ）、１．６７－１．５６（ｍ、１Ｈ）、１．４７－１．３５（ｍ、３Ｈ）、１．３０－１．１９（ｍ、１Ｈ）。

【２１６１】

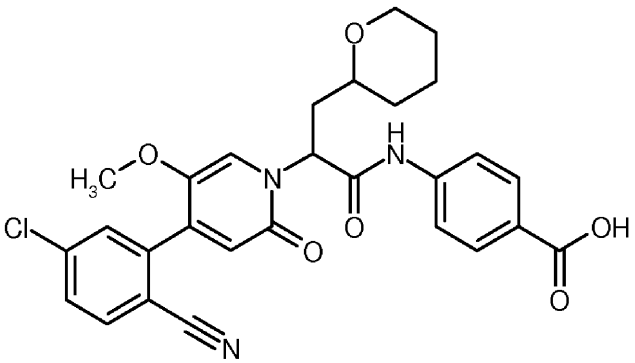
実施例１０２

（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（第１のジアステレオマーのエナンチオマー１）

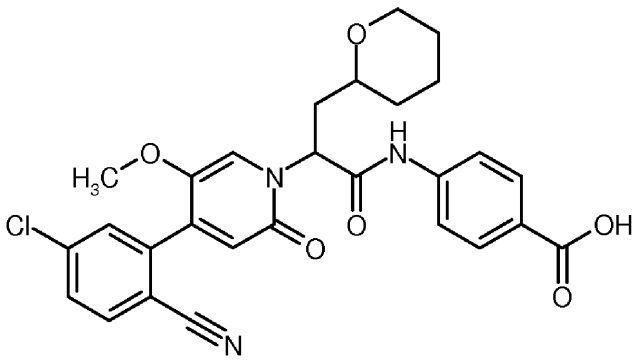
【化５９４】



【２１６２】
実施例１０１からの混合物１．１７ｇのジアステレオマーおよびエナンチオマー分離によって、標題化合物２３１ｍｇを得た。実施例１０２（第１のジアステレオマーのエナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝９．９６分；８７％ｅｅ。
【２１６３】
分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：８０％二酸化炭素、２０％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：８０ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２１６４】
分析：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％２－プロパノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；温度：４０℃；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２１６５】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７（ｓ、１Ｈ）、１０．７（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、２Ｈ）、７．７７－７．７２（ｍ、４Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、５．７８－５．７１（ｍ、１Ｈ）、３．８４－３．７９（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．２３－３．１５（ｍ、１Ｈ）、３．１３－３．０５（ｍ、１Ｈ）、２．４２－２．３２（ｍ、１Ｈ）、２．２６－２．１８（ｍ、１Ｈ）、１．７８－１．７１（ｍ、１Ｈ）、１．６２－１．５６（ｍ、１Ｈ）、１．４６－１．３７（ｍ、３Ｈ）、１．３０－１．２０（ｍ、１Ｈ）。
【２１６６】
実施例１０３
（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（第２のジアステレオマーのエナンチオマー１）
【化５９５】



【２１６７】
実施例１０１からの混合物１．１７ｇのジアステレオマーおよびエナンチオマー分離によって、標題化合物５４ｍｇを得た。実施例１０３（第２のジアステレオマーのエナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝１５．３４分；９９％ｅｅ。
【２１６８】
分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：８０％二酸化炭素、２０％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：８０ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２１６９】
分析：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％２－プロパノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；温度：４０℃；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２１７０】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ）、１０．７（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、２Ｈ）、７．７７（ｄ、２Ｈ）、７．７４－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、５．８２（ｔ、１Ｈ）、３．９０－３．８４（ｍ、１Ｈ）、３．６８（ｓ、３Ｈ）、３．２８－３．２２（ｍ、２Ｈ）、２．３４－２．２７（ｍ、１Ｈ）、２．１９－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．７８－１．７３（ｍ、１Ｈ）、１．６７－１．６０（ｍ、１Ｈ）、１．４７－１．３６（ｍ、３Ｈ）、１．３３－１．２３（ｍ、１Ｈ）。
【２１７１】
実施例１０４
（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（第２のジアステレオマーのエナンチオマー２）
【化５９６】



【２１７２】
実施例１０１からの混合物１．１７ｇのジアステレオマーおよびエナンチオマー分離によって、標題化合物９１ｍｇを得た。実施例１０４（第２のジアステレオマーのエナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝２０．８３分；９９％ｅｅ。
【２１７３】
分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：８０％二酸化炭素、２０％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：８０ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２１７４】
分析：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％２－プロパノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；温度：４０℃；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２１７５】

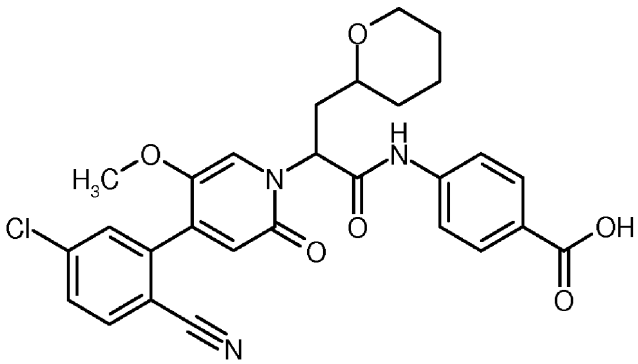
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ）、１０．７（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、２Ｈ）、７．７７（ｄ、２Ｈ）、７．７４－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、５．８２（ｔ、１Ｈ）、３．９０－３．８４（ｍ、１Ｈ）、３．６８（ｓ、３Ｈ）、３．２８－３．２２（ｍ、２Ｈ）、２．３４－２．２７（ｍ、１Ｈ）、２．１９－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．７８－１．７３（ｍ、１Ｈ）、１．６７－１．６０（ｍ、１Ｈ）、１．４７－１．３６（ｍ、３Ｈ）、１．３３－１．２３（ｍ、１Ｈ）。

【２１７６】

実施例１０５

（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（第１のジアステレオマーのエナンチオマー２）

【化５９７】



【２１７７】

実施例１０１からの混合物１．１７ｇのジアステレオマーおよびエナンチオマー分離によって、標題化合物１８３ｍｇを得た。実施例１０５（第１のジアステレオマーのエナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：Ｒ$_t$＝２７．１４分；９９％ｅｅ。

【２１７８】

分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：８０％二酸化炭素、２０％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：８０ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【２１７９】

分析：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％２－プロパノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；温度：４０℃；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【２１８０】

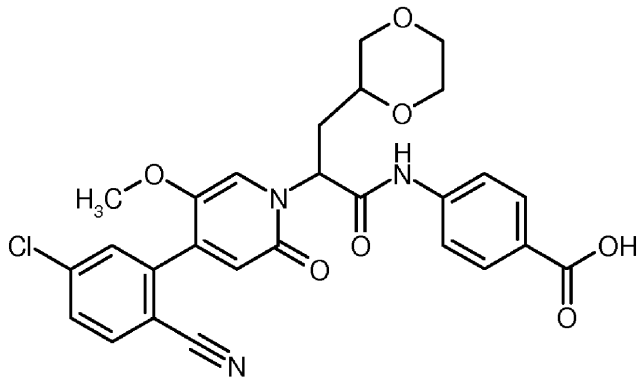
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７（ｓ、１Ｈ）、１０．７（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、２Ｈ）、７．７７－７．７２（ｍ、４Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、５．７８－５．７１（ｍ、１Ｈ）、３．８４－３．７９（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．２３－３．１５（ｍ、１Ｈ）、３．１３－３．０５（ｍ、１Ｈ）、２．４２－２．３２（ｍ、１Ｈ）、２．２６－２．１８（ｍ、１Ｈ）、１．７８－１．７１（ｍ、１Ｈ）、１．６２－１．５６（ｍ、１Ｈ）、１．４６－１．３７（ｍ、３Ｈ）、１．３０－１．２０（ｍ、１Ｈ）。

【２１８１】

実施例１０６

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１，４－ジオキサン－２－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化５９８】



【２１８２】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１，４－ジオキサン－２－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）１０３ｍｇ（０．１７ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：６０ｍｇ（理論値の６４％）。

【２１８３】

ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝１．１２分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５３６（Ｍ－Ｈ）$^-$；R_t＝１．１３分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５３６（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２１８４】

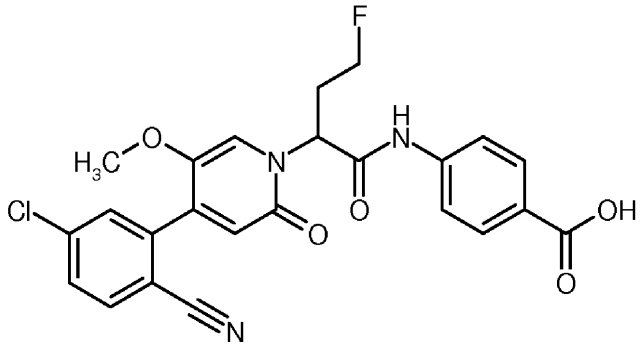
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７７（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７５／１０．７３（２×ｓ、１Ｈ）、８．０３－７．９７（ｍ、１Ｈ）、７．９４－７．８６（ｍ、２Ｈ）、７．８０－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５３／７．４８（２×ｓ、１Ｈ）、６．５４／６．５３（２×ｓ、１Ｈ）、５．８３－５．７３（ｍ、１Ｈ）、３．７９－３．６５（ｍ、２Ｈ）、３．７０／３．６８（２×ｓ、３Ｈ）、３．６５－３．５６（ｍ、１Ｈ）、３．５５－３．３９（ｍ、２Ｈ）、３．３０－３．２０（ｍ、２Ｈ）、２．４１－２．０９（ｍ、２Ｈ）。

【２１８５】

実施例１０７

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－フルオロブタノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化５９９】



【２１８６】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－フルオロブタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１１４ｍｇ（２１１μｍｏｌ）およびＴＦＡ　３２５μＬ（４．２２ｍｍｏｌ）を、一般法２に従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒ

ｏｍａｔｏｒｅｘ Ｃ１８、１０μｍ、１２５ｍｍ×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／水勾配（０から３分１５％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］によって精製した。収量：４５ｍｇ（理論値の４４％）。

【２１８７】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９１分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝４８２（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２１８８】

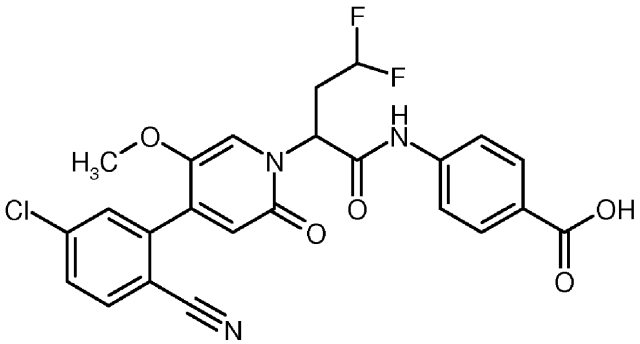
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７９－７．７２（ｍ、４Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．８５（ｔ、１Ｈ）、４．６７－４．４９（ｍ、１Ｈ）、４．４８－４．２９（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．６９－２．５５（ｍ、２Ｈ）。

【２１８９】

実施例１０８

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４－ジフルオロブタノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６００】



【２１９０】

メタノール／水（４／１）２ｍＬ中の４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４－ジフルオロブタノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体）８０ｍｇ（１５１μｍｏｌ）を、一般法４に従って炭酸セシウム３２６ｍｇ（３０２μｍｏｌ）と反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ Ｃ１８、１０μｍ、１２５ｍｍ×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／０．０５％ギ酸勾配（０から３分１０％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］によって精製した。収量：１８ｍｇ（理論値の２３％）。

【２１９１】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９２分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５００（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２１９２】

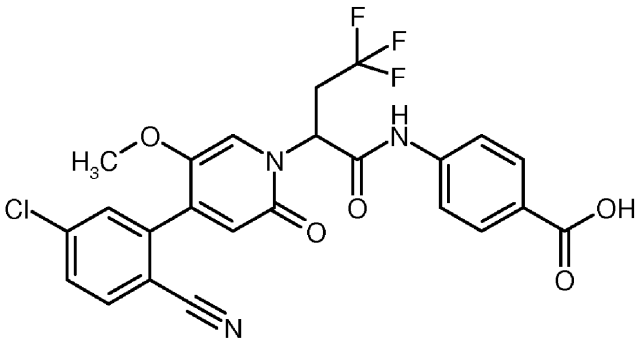
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７６－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５６（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、６．１５（ｔｔ、１Ｈ）、５．９１（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．９９－２．７５（ｍ、２Ｈ）。

【２１９３】

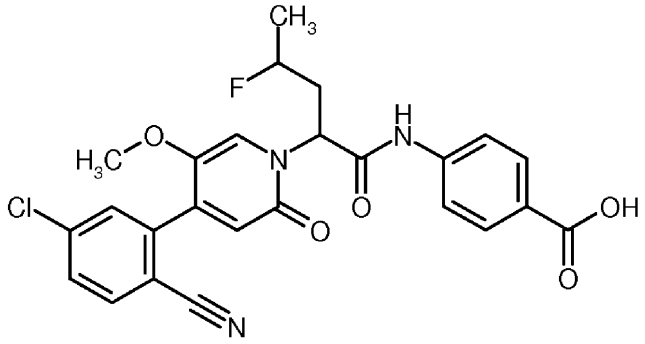
実施例１０９

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４，４－トリフルオロブタノイル｝アミノ）安息香

酸（ラセミ体）
【化６０１】

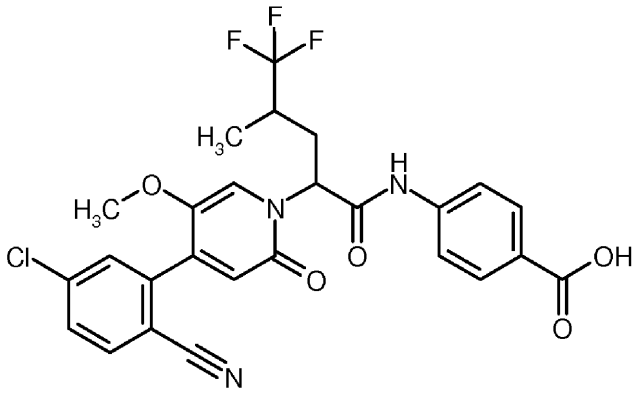


【２１９４】
メタノール／水（４／１）０．７５ｍＬ中の４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４，４－トリフルオロブタノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体）２１ｍｇ（３８μｍｏｌ）を、一般法４に従って炭酸セシウム２５ｍｇ（７７μｍｏｌ）と反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８、１０μｍ、１２５ｍｍ×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／０．０５％ギ酸勾配（０から３分１０％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］によって精製した。収量：９ｍｇ（理論値の４６％）。
【２１９５】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９８分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５１８（Ｍ－Ｈ）$^-$。
【２１９６】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ）、１０．８（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７５－７．７２（ｍ、４Ｈ）、７．６３（ｓ、１Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、６．１１－６．０５（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．５６－３．２５（ｍ、２Ｈ）。
【２１９７】
実施例１１０
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－フルオロペンタノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）
【化６０２】



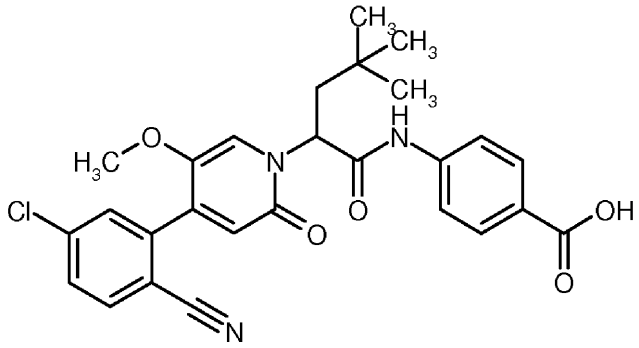
【２１９８】
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－フルオロペンタノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）１７０ｍｇ（純度９１％、０．２９ｍｍｏｌ）を、一般法３に従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：６７ｍｇ（理論値の４５％）。

【２１９９】
ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝１．１９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【２２００】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８３（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９５－７．８７（ｍ、２Ｈ）、７．８１－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５５／７．５１（２×ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．９４－５．８３（ｍ、１Ｈ）、４．８４－４．４５（２×ｄｍ、２Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．４６－２．４１（ｍ、１Ｈ）、１．３９／１．３３（２×ｔ、３Ｈ）。
【２２０１】
実施例１１１
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－５，５，５－トリフルオロ－４－メチルペンタノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）
【化６０３】



【２２０２】
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－５，５，５－トリフルオロ－４－メチルペンタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）４８ｍｇ（０．０８ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２４ｍｇ（理論値の５６％）。
【２２０３】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【２２０４】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８９／１０．７８（２×ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９６－７．８８（ｍ、２Ｈ）、７．８１－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、６．５９／６．５８（２×ｓ、１Ｈ）、５．９１／５．７８（２×ｄｄ、１Ｈ）、３．６９／３．６７（２×ｓ、３Ｈ）、２．７２－２．６２（ｍ、１Ｈ）、２．４４－２．３１（ｍ、１Ｈ）、２．２２－１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．１９／１．１４（２×ｄ、３Ｈ）。
【２２０５】
実施例１１２
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４－ジメチルペンタノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６０４】



【２２０６】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４，４－ジメチルペンタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）９９ｍｇ（１７６μｍｏｌ）およびＴＦＡ　２７０μＬ（３．５１μｍｏｌ）を、一般法２に従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８、１０μｍ、１２５ｍｍ×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／水勾配（０から３分１５％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］によって精製した。収量：５７ｍｇ（理論値の６４％）。

【２２０７】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５０６（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２２０８】

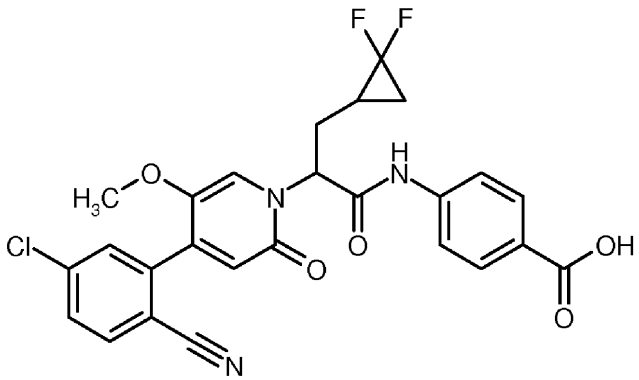
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ）、１０．９（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７７（ｄ、２Ｈ）、７．７４－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．６０（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．９９（ｄｄ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、２．１２（ｄｄ、１Ｈ）、２．０３（ｄｄ、１Ｈ）、０．９２（ｓ、９Ｈ）。

【２２０９】

実施例１１３

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［２，２－ジフルオロシクロプロピル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化６０５】



【２２１０】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［２，２－ジフルオロシクロプロピル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）７４．０

ｍｇ（１２７μｍｏｌ）およびＴＦＡ　１９５μＬ（２．５３ｍｍｏｌ）を、一般法２に従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８、１０μｍ、１２５ｍｍ×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／水勾配（０から３分１５％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］によって精製した。収量：４５ｍｇ（理論値の５２％）。

【２２１１】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９９分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５２６（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２２１２】

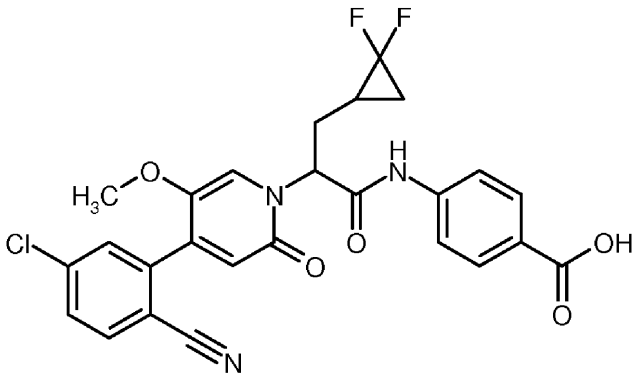
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ）、１０．８／１０．７（２×ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９３－７．９０（ｍ、２Ｈ）、７．７７－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、５．８０－５．７０（ｍ、１Ｈ）、３．７０／３．６９（２×ｓ、３Ｈ）、２．６０－２．３７（ｍ、１Ｈ）、２．３０－２．０９（２×ｍ、１Ｈ）、１．７０－１．４９（ｍ、２Ｈ）、１．３２－１．０５（２×ｍ、１Ｈ）。

【２２１３】

実施例１１４

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［２，２－ジフルオロシクロプロピル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（第１のジアステレオマーのエナンチオマー１および第２のジアステレオマーのエナンチオマー１）

【化６０６】



【２２１４】

実施例１１３からのラセミ体ジアステレオマーの混合物４４ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物１５ｍｇを得た。実施例１１４：キラルＨＰＬＣ：R_t＝５．４２／５．８１分；９９％ｅｅ、ジアステレオマー比１：１。

【２２１５】

分離方法：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％２－プロパノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；温度：３０℃；流量：２０ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２２１６】

分析：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％２－プロパノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；温度：３０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２２１７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ）、１０．８／１０．７（２×ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９３－７．９０（ｍ、２Ｈ）、７．７７－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、５．８０－５．７０（ｍ、１Ｈ）、３．７０／３．６９（２×ｓ、３Ｈ）、２

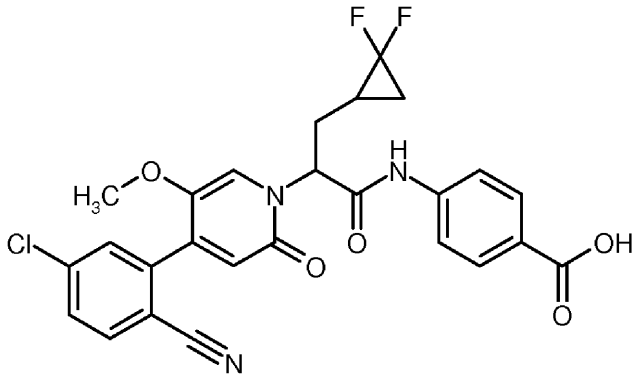
．６０－２．３７（ｍ、１Ｈ）、２．３０－２．０９（２×ｍ、１Ｈ）、１．７０－１．４９（ｍ、２Ｈ）、１．３２－１．０５（２×ｍ、１Ｈ）。

【２２１８】

実施例１１５

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［２，２－ジフルオロシクロプロピル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（第１のジアステレオマーのエナンチオマー２および第２のジアステレオマーのエナンチオマー２）

【化６０７】



【２２１９】

実施例１１３からのラセミ体ジアステレオマーの混合物４４ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物１５ｍｇを得た。実施例１１５：キラルＨＰＬＣ：R_t＝８．７５／９．７９分；９９％ｅｅ、ジアステレオマー比１：１。

【２２２０】

分離方法：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％２－プロパノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；温度：３０℃；流量：２０ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２２２１】

分析：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％２－プロパノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；温度：３０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２２２２】

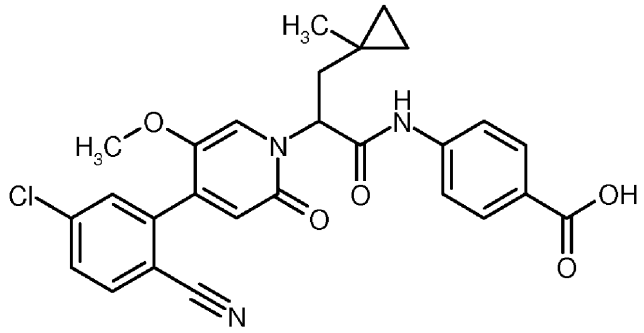
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ）、１０．８／１０．７（２×ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９３－７．９０（ｍ、２Ｈ）、７．７７－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、５．８０－５．７０（ｍ、１Ｈ）、３．７０／３．６９（２×ｓ、３Ｈ）、２．６０－２．３７（ｍ、１Ｈ）、２．３０－２．０９（２×ｍ、１Ｈ）、１．７０－１．４９（ｍ、２Ｈ）、１．３２－１．０５（２×ｍ、１Ｈ）。

【２２２３】

実施例１１６

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６０８】



【２２２４】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１００ｍｇ（１７８μｍｏｌ）およびＴＦＡ２７４μＬ（３．５６ｍｍｏｌ）を、一般法２に従って反応させた。反応混合物を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８、１０μｍ、１２５ｍｍ×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／水勾配（０から３分１５％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］によって精製した。収量：１０７ｍｇ（理論値の２７％）。

【２２２５】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０５分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５０４（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２２２６】

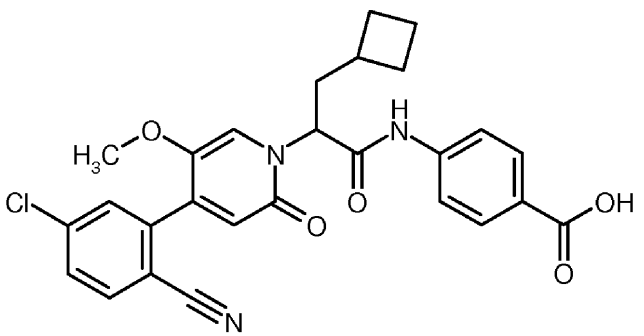
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ）、１０．８（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７９－７．７２（ｍ、４Ｈ）、７．５５（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．９７（ｄｄ、１Ｈ）、３．６８（ｓ、３Ｈ）、２．２０（ｄｄ、１Ｈ）、２．０４（ｄｄ、１Ｈ）、１．０８（ｓ、３Ｈ）、０．３５－０．２５（ｍ、２Ｈ）、０．２１－０．１２（ｍ、２Ｈ）。

【２２２７】

実施例１１７

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロブチルプロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６０９】



【２２２８】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロブチルプロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅ

ｒｔ－ブチル（ラセミ体）６４ｍｇ（純度８６％、０．１０ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：３３ｍｇ（理論値の６７％）。

【２２２９】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２３０】

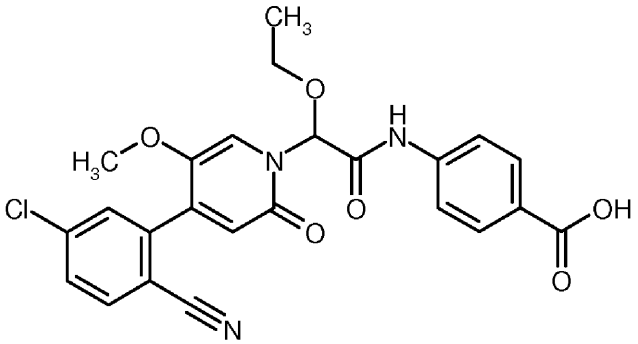
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７７（ｓ、１Ｈ）、１０．８０（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．８０－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、５．７５－５．６５（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．３５－２．１６（ｍ、３Ｈ）、２．０１－１．８８（ｍ、２Ｈ）、１．８５－１．６０（ｍ、４Ｈ）。

【２２３１】

実施例１１８

４－（｛［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］（エトキシ）アセチル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６１０】



【２２３２】

４－（｛［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］（エトキシ）アセチル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２６０ｍｇ（０．４８ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：１８４ｍｇ（理論値の７９％）。

【２２３３】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２３４】

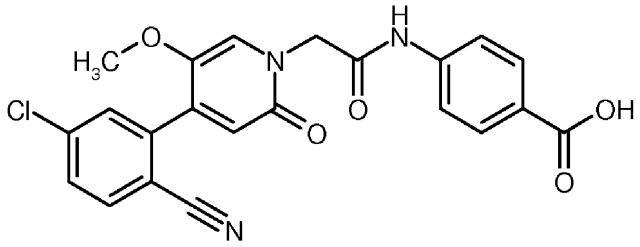
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８１（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７２（ｓ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、１Ｈ）、７．９４（ｄ、２Ｈ）、７．８４－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．３５（ｓ、１Ｈ）、６．５７（ｓ、１Ｈ）、６．４１（ｓ、１Ｈ）、３．８２－３．７３（ｍ、１Ｈ）、３．７３－３．６２（ｍ、１Ｈ）、３．６７（ｓ、３Ｈ）、１．２７（ｔ、３Ｈ）。

【２２３５】

実施例１１９

４－（｛［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］アセチル｝アミノ）安息香酸

【化６１１】



【２２３６】

４－（｛［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］アセチル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル４９．０ｍｇ（９９．０μｍｏｌ）およびＴＦＡ　１５３μＬ（１．９８ｍｍｏｌ）を、一般法２に従って反応させた。収量：２０ｍｇ（理論値の４４％）。

【２２３７】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８１分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝４３６（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２２３８】

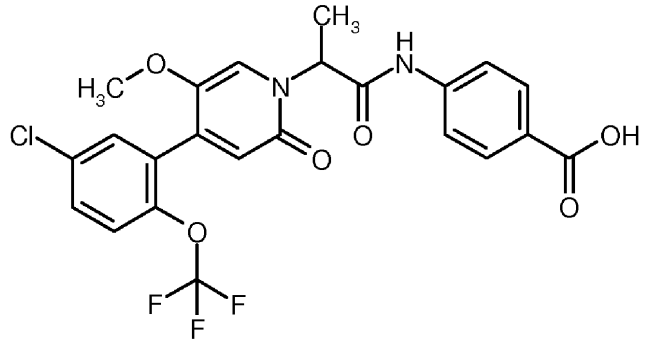
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７（ｓ、１Ｈ）、１０．７（ｓ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７５－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．６０（ｓ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、４．８２（ｓ、２Ｈ）、３．６４（ｓ、３Ｈ）。

【２２３９】

実施例１２０

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸（ラセミ体）

【化６１２】



【２２４０】

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル１５５ｍｇ（０．２３ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：６７ｍｇ（純度９４％、理論値の５４％）。

【２２４１】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５１１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２４２】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７６（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．６８（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７３（ｄ、２Ｈ）、７．６５（ｄｄ、１Ｈ）、７．５９（ｄ、１Ｈ）、７．５１（ｄｄ、１Ｈ）、７．４０（ｓ

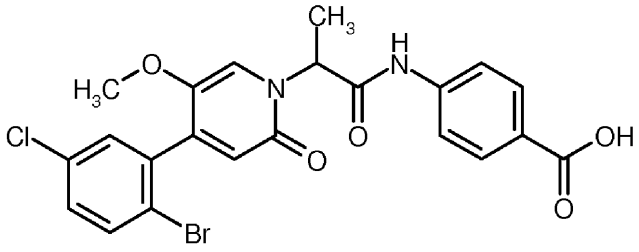
、１Ｈ）、６．４１（ｓ、１Ｈ）、５．５９（ｑ、１Ｈ）、３．６５（ｓ、３Ｈ）、１．７２（ｄ、３Ｈ）。

【２２４３】

実施例１２１

４－（｛２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６１３】



【２２４４】

４－（｛２－［４－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）７２ｍｇ（純度７３％、０．０９ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２０ｍｇ（理論値の４２％）。

【２２４５】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２４６】

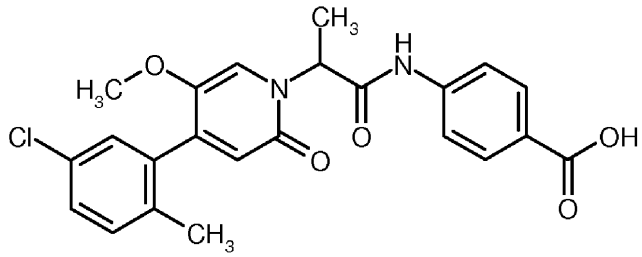
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７６（ｓ、１Ｈ）、１０．７０（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７８－７．６９（ｍ、３Ｈ）、７．５１－７．４１（ｍ、２Ｈ）、７．４０（ｓ、１Ｈ）、６．３２（ｓ、１Ｈ）、５．６１（ｑ、１Ｈ）、３．６６（ｓ、３Ｈ）、１．７２（ｄ、３Ｈ）。

【２２４７】

実施例１２２

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６１４】



【２２４８】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－メチルフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１０５ｍｇ（純度９１％、０．１９ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：４７ｍｇ（理論値の６０％）。

【２２４９】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４４１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２５０】

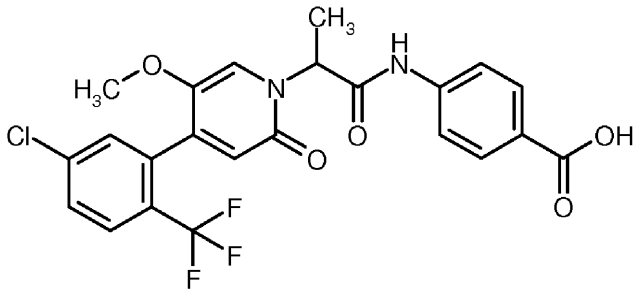
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７６（ｓ、１Ｈ）、１０．６７（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７４（ｄ、２Ｈ）、７．４２－７．３４（ｍ、２Ｈ）、７．３１（ｄ、１Ｈ）、７．２２（ｄ、１Ｈ）、６．２６（ｓ、１Ｈ）、５．６０（ｑ、１Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、２．１１（ｓ、３Ｈ）、１．７２（ｄ、３Ｈ）。

【２２５１】

実施例１２３

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸（ラセミ体）

【化６１５】



【２２５２】

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１４５ｍｇ（純度８４％、０．２２ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：４１ｍｇ（理論値の３７％）。

【２２５３】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_t$＝１．００分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２５４】

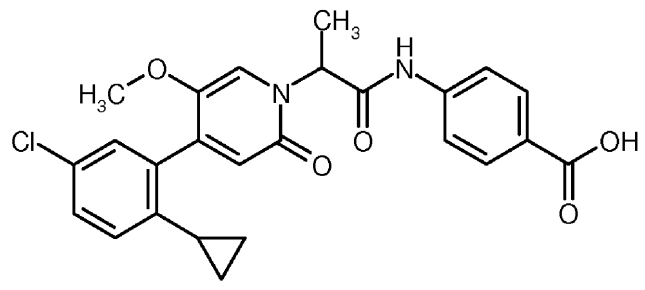
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７６（ｓ、１Ｈ）、１０．７０／１０．６８（２×ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．８７（ｄ、１Ｈ）、７．７９－７．６９（ｍ、３Ｈ）、７．５８／７．５４（２×ｓ、１Ｈ）、７．３７（ｓ、１Ｈ）、６．３６／６．３４（２×ｓ、１Ｈ）、５．６１（ｑ、１Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、１．７２（２×ｄ、３Ｈ）。

【２２５５】

実施例１２４

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シクロプロピルフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６１６】



【２２５６】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シクロプロピルフェニル）－５－メトキシ－２

－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１１４ｍｇ（０．２２ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：７３ｍｇ（理論値の７８％）。

【２２５７】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２５８】

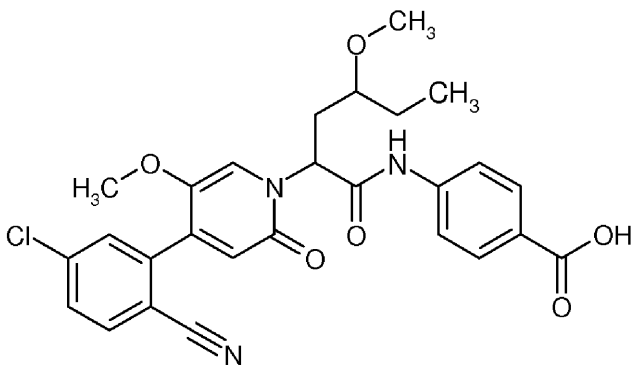
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７７（ｓ、１Ｈ）、１０．６８（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７４（ｄ、２Ｈ）、７．３８（ｓ、１Ｈ）、７．３５（ｄｄ、１Ｈ）、７．１９（ｄ、１Ｈ）、６．９５（ｄ、１Ｈ）、６．３１（ｓ、１Ｈ）、５．６１（ｑ、１Ｈ）、３．６５（ｓ、３Ｈ）、１．７２（ｄ、３Ｈ）、１．７０－１．５９（ｍ、１Ｈ）、０．８５（ｄ、２Ｈ）、０．６５（ｂｒｓ、２Ｈ）。

【２２５９】

実施例１２５

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシヘキサノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化６１７】



【２２６０】

メタノール／水（４／１）２２．５ｍＬ中の４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシヘキサノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）６３１ｍｇ（１．１４ｍｍｏｌ）を、一般法４に従って炭酸セシウム７４５ｍｇ（２．２９ｍｍｏｌ）と反応させた。収量：５８０ｍｇ（純度８７％、理論値の８４％）。

【２２６１】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．００分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２６２】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８（２×ｓ、１Ｈ）、８．０１－７．８９（ｍ、１Ｈ）、７．９３－７．８８（ｍ、２Ｈ）、７．８０－７．７２（ｍ、４Ｈ）、７．５９／７．５２（２×ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．８８－５．８１（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．１９／３．１３（２×ｓ、３Ｈ）、３．０８－３．０２／２．９５－２．８９（２×ｍ、１Ｈ）、２．４４－２．３１（ｍ、１Ｈ）２．２７－２．１６（ｍ、１Ｈ）、１．６２－１．４５（ｍ、２Ｈ）、０．８６／０．８５（２×ｔ、３Ｈ）。

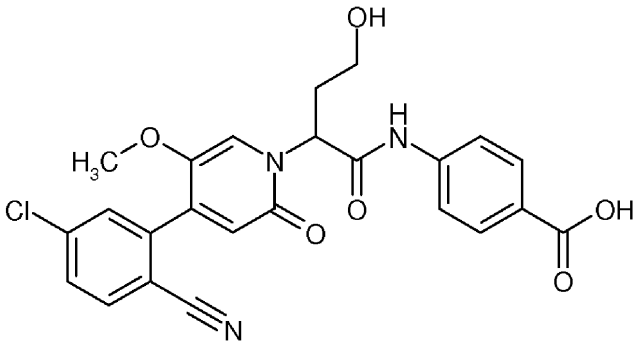
【２２６３】

実施例１２６

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソ

ピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－ヒドロキシブタノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６１８】



【２２６４】

メタノール／水（４／１）７ｍＬ中の４－［（４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ｝－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル）アミノ］安息香酸エチル（ラセミ体）２６６ｍｇ（３５５μｍｏｌ）を、一般法４に従って炭酸セシウム２３２ｍｇ（７１１μｍｏｌ）と反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ Ｃ１８、１０μｍ、１２５ｍｍ×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／０．０５％ギ酸勾配（０から３分１０％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］によって精製した。収量：１６．５ｍｇ（理論値の９％）。

【２２６５】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２６６】

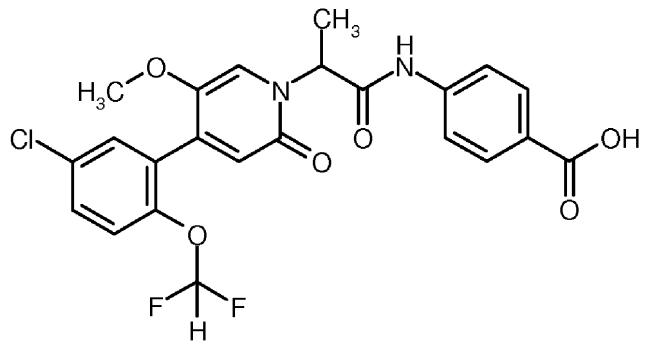
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、２Ｈ）、７．７８－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．７６（ｄｄ、１Ｈ）、４．７６（ｔ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．５１－３．３８（ｍ、２Ｈ）、２．３８－２．２６（ｍ、２Ｈ）。

【２２６７】

実施例１２７

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸（ラセミ体）

【化６１９】



【２２６８】

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メト

キシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）４７ｍｇ（０．０９ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：３３ｍｇ（理論値の７８％）。

【２２６９】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２７０】

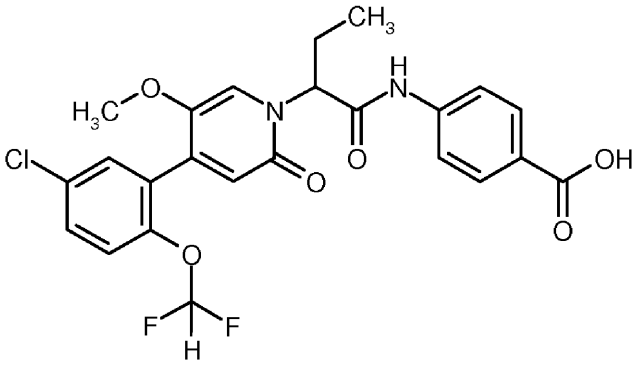
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７６（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．６８（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７３（ｄ、２Ｈ）、７．５８（ｄｄ、１Ｈ）、７．４７（ｄ、１Ｈ）、７．３６（ｓ、１Ｈ）、７．３０（ｄ、１Ｈ）、７．１６（ｔ、１Ｈ）、６．３８（ｓ、１Ｈ）、５．５９（ｑ、１Ｈ）、３．６５（ｓ、３Ｈ）、１．７２（ｄ、３Ｈ）。

【２２７１】

実施例１２８

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝ブタノイル）アミノ］安息香酸（ラセミ体）

【化６２０】



【２２７２】

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝ブタノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１２７ｍｇ（０．２３ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：７２ｍｇ（理論値の６３％）。

【２２７３】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２７４】

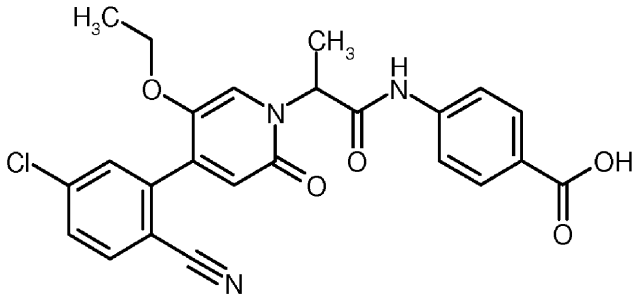
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７５（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７８（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７５（ｄ、２Ｈ）、７．５８（ｄｄ、１Ｈ）、７．４９（ｄｄ、１Ｈ）、７．３９（ｓ、１Ｈ）、７．３０（ｄ、１Ｈ）、７．１３（ｔ、１Ｈ）、６．４０（ｓ、１Ｈ）、５．６３（ｄｄ、１Ｈ）、３．６４（ｓ、３Ｈ）、２．２４－２．０６（ｍ、２Ｈ）、０．９０（ｔ、３Ｈ）。

【２２７５】

実施例１２９

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－エトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６２１】



【２２７６】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－エトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）３２ｍｇ（純度８９％、０．０６ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：１１ｍｇ（理論値の４４％）。

【２２７７】

ＬＣ／ＭＳ［方法３］：R_t＝２．２５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２７８】

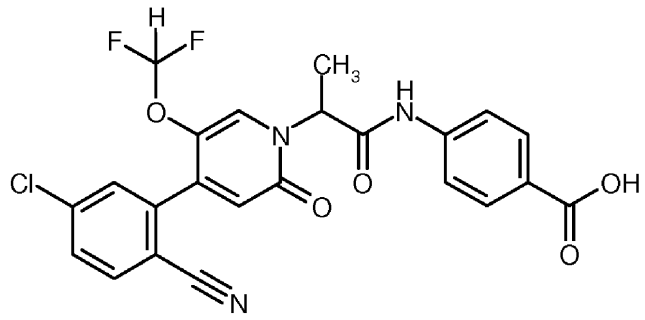
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７６（ｓ、１Ｈ）、１０．７０（ｓ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７８－７．６８（ｍ、４Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．６０（ｑ、１Ｈ）、３．９２（ｑ、２Ｈ）、１．７２（ｄ、３Ｈ）、１．１８（ｔ、３Ｈ）。

【２２７９】

実施例１３０

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－（ジフルオロメトキシ）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６２２】



【２２８０】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－（ジフルオロメトキシ）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）９９ｍｇ（０．１８ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：７５ｍｇ（理論値の８４％）。

【２２８１】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２８２】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７７（ｓ、１Ｈ）、１０．７８（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．８２－７．６８（ｍ、４Ｈ）、６．８９（ｔ、１Ｈ）、６．６５（

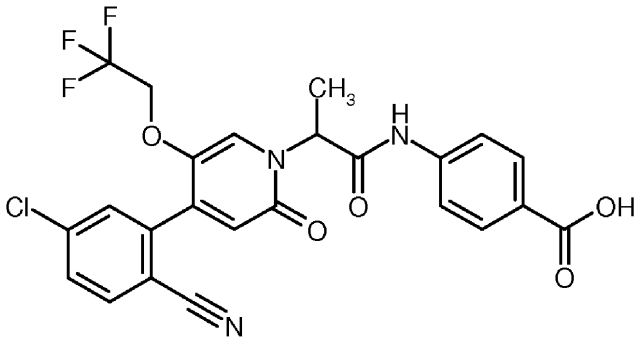
ｓ、１Ｈ）、５．５７（ｑ、１Ｈ）、１．７２（ｄ、３Ｈ）。

【２２８３】

実施例１３１

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６２３】



【２２８４】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１１３ｍｇ（０．１４ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：３９ｍｇ（純度９０％、理論値の４９％）。

【２２８５】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２８６】

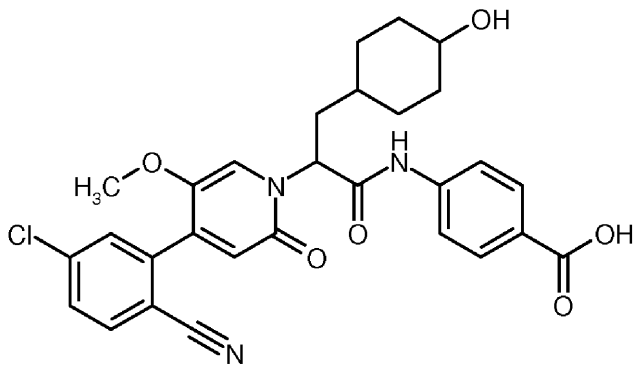
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７７（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７３（ｓ、１Ｈ）、８．０３（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．８２－７．７０（ｍ、５Ｈ）、６．５９（ｓ、１Ｈ）、５．５８（ｑ、１Ｈ）、４．６６（ｄｑ、２Ｈ）、１．７４（ｄ、３Ｈ）。

【２２８７】

実施例１３２

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）

【化６２４】



【２２８８】

４－（｛３－（４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝シクロヘキシル）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリ

ジン－１（２Ｈ）－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体ジアステレオマーの混合物）３４１ｍｇ（４７３μｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡ９１２μＬ（１１．８ｍｍｏｌ）と反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８、１０μｍ、１２５ｍｍ×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／水勾配（０から３分１５％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］によって精製した。収量：１０７ｍｇ（理論値の２７％）。

【２２８９】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８７－０．８９分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５４８（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２２９０】

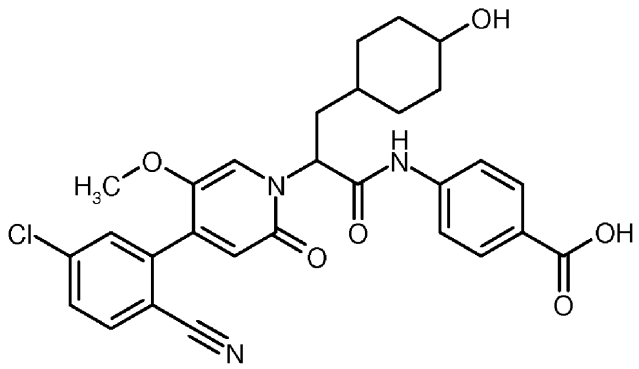
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ）、１０．８（２×ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７９－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５０／７．４９（２×ｓ、１Ｈ）、６．５４／６．５３（２×ｓ、１Ｈ）、５．８８－５．８１（ｍ、１Ｈ）、４．４５／４．２８（２×ｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２３－２．１３（ｍ、１Ｈ）、２．０４－１．８４（ｍ、１Ｈ）、１．８２－１．６９（ｍ、２Ｈ）、１．６３－１．２８（ｍ、４Ｈ）、１．２４－１．１３（ｍ、１Ｈ）、１．１０－０．９５（ｍ、２Ｈ）。

【２２９１】

実施例１３３

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（第１のジアステレオマーのエナンチオマー１および第２のジアステレオマーのエナンチオマー１）

【化６２５】



【２２９２】

実施例１３２からのラセミ体ジアステレオマーの混合物１０７ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物２３ｍｇを得た。実施例１３３：キラルＨＰＬＣ：R_t＝５．７７／５．８４分；９９％ｅｅ、ジアステレオマー比：１：１。

【２２９３】

分離方法：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％酢酸；温度：３０℃；流量：１５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２３０ｎｍ。

【２２９４】

分析：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；温度：３０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２２９５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ

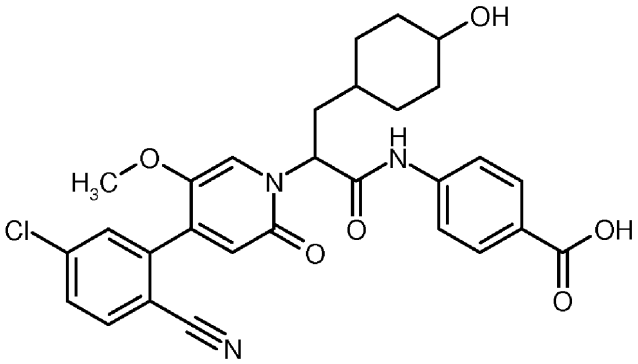
）、１０．８（２×ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７９－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５０／７．４９（２×ｓ、１Ｈ）、６．５４／６．５３（２×ｓ、１Ｈ）、５．８８－５．８１（ｍ、１Ｈ）、４．４５／４．２８（２×ｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２３－２．１３（ｍ、１Ｈ）、２．０４－１．８４（ｍ、１Ｈ）、１．８２－１．６９（ｍ、２Ｈ）、１．６３－１．２８（ｍ、４Ｈ）、１．２４－１．１３（ｍ、１Ｈ）、１．１０－０．９５（ｍ、２Ｈ）。

【２２９６】

実施例１３４

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（第１のジアステレオマーのエナンチオマー２）

【化６２６】



【２２９７】

実施例１３２からのラセミ体ジアステレオマーの混合物１０７ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物１１ｍｇを得た。実施例１３４：キラルＨＰＬＣ：R_t＝９．４４分；９９％ｅｅ。

【２２９８】

分離方法：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％酢酸；温度：３０℃；流量：１５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２３０ｎｍ。

【２２９９】

分析：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；温度：３０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２３００】

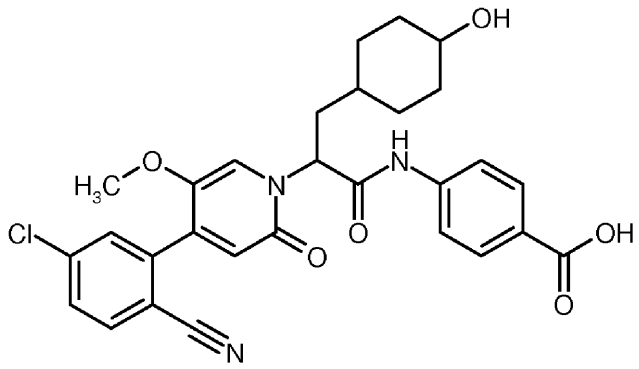
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ）、１０．８（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７８－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．８７－５．８０（ｍ、１Ｈ）、４．４５（ｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２３－２．１３（ｍ、１Ｈ）、１．９５－１．８５（ｍ、１Ｈ）、１．８４－１．６９（ｍ、４Ｈ）、１．１０－０．９３（ｍ、５Ｈ）。

【２３０１】

実施例１３５

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（第２のジアステレオマーのエナンチオマー２）

【化６２７】



【２３０２】

実施例１３２からのラセミ体ジアステレオマーの混合物１０７ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物１４ｍｇを得た。実施例１３５：キラルＨＰＬＣ：Ｒ$_t$＝１１．７７分；８９％ｅｅ。

【２３０３】

分離方法：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％酢酸；温度：３０℃；流量：１５ｍＬ／分；ＵＶ検出：２３０ｎｍ。

【２３０４】

分析：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：５０％イソヘキサン、５０％エタノール＋０．２％ＴＦＡ＋１％水；温度：３０℃；流量：１ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２３０５】

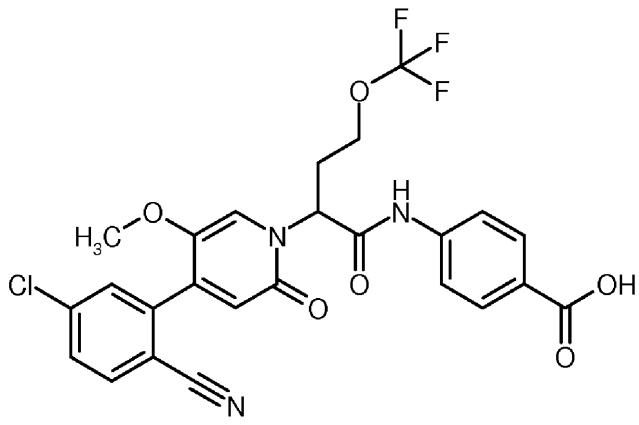
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ）、１０．８（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７９－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．８９－５．８１（ｍ、１Ｈ）、４．２９（ｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２２－２．１２（ｍ、１Ｈ）、２．０５－１．９５（ｍ、１Ｈ）、１．６４－１．１４（ｍ、９Ｈ）。

【２３０６】

実施例１３６

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－（トリフルオロメトキシ）ブタノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６２８】



【２３０７】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソ

ピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－（トリフルオロメトキシ）ブタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１５１ｍｇ（２４８μｍｏｌ）およびＴＦＡ　５７４μＬ（７．４５ｍｍｏｌ）を、一般法２に従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８、１０μｍ、１２５ｍｍ×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／水勾配（０から３分１５％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］によって精製した。収量：６５ｍｇ（理論値の４７％）。

【２３０８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０２分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５４８（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２３０９】

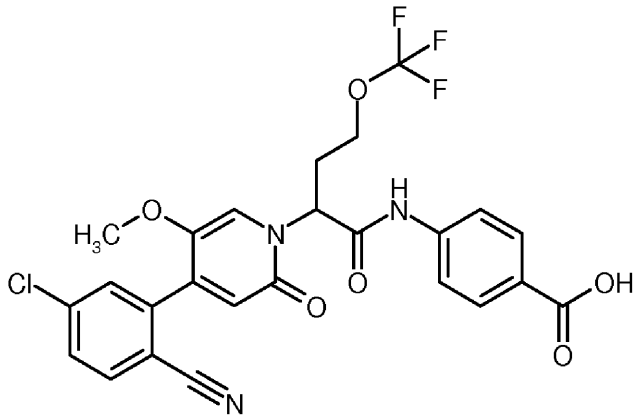
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ）、１０．８（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７６－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、５．８１（ｔ、１Ｈ）、４．２０－４．１５（ｍ、１Ｈ）、４．０３－３．９９（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．６６－２．６０（ｍ、２Ｈ）。

【２３１０】

実施例１３７

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－（トリフルオロメトキシ）ブタノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー１）

【化６２９】



【２３１１】

実施例１３６からのラセミ体ジアステレオマーの混合物１６５ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物６５ｍｇを得た。実施例１３７：キラルＨＰＬＣ：R_t＝１．００分；９９％ｅｅ。

【２３１２】

分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×３０ｍｍ；移動相：７０％二酸化炭素、３０％エタノール；温度：４０℃；流量：１００ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【２３１３】

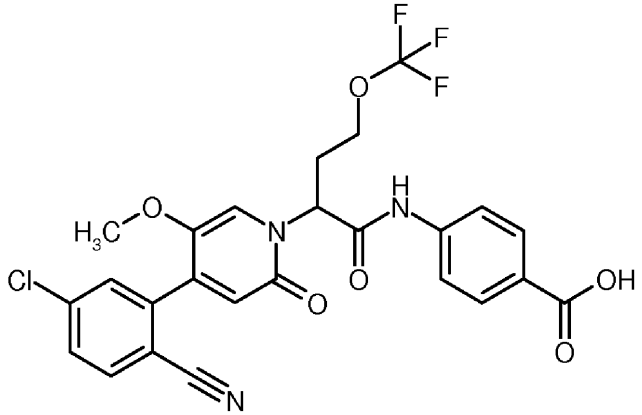
分析（ＳＦＣ）：カラム：ＡＺ－３５μｍ２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：８５％二酸化炭素、１５％エタノール；温度：３０℃；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２３１４】

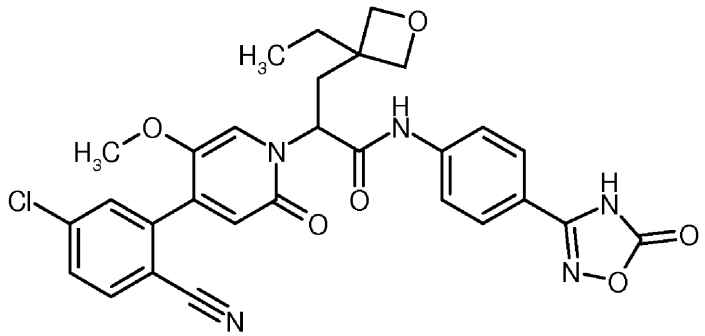
実施例１３８

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－（トリフルオロメトキシ）ブタノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー２）

【化６３０】



【２３１５】
実施例１３６からのラセミ体ジアステレオマーの混合物１６５ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物６９ｍｇを得た。実施例１３８：キラルＨＰＬＣ：Ｒ$_t$＝２．０１分；９４％ｅｅ。
【２３１６】
分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×３０ｍｍ；移動相：７０％二酸化炭素、３０％エタノール；温度：４０℃；流量：１００ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２３１７】
分析（ＳＦＣ）：カラム：ＡＺ－３５μｍ２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：８５％二酸化炭素、１５％エタノール；温度：３０℃；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。
【２３１８】
実施例１３９
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３－エチルオキセタン－３－イル）－Ｎ－［４－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）フェニル］プロパンアミド（ラセミ体）
【化６３１】



【２３１９】
ジメチルホルムアミド９５０μＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３－エチルオキセタン－３－イル）プロパン酸（ラセミ体）３７．４ｍｇ（８９．６μｍｏｌ）、３－（４－アミノフェニル）－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン１５．９ｍｇ（８９．６μｍｏｌ）、Ｏｘｉｍａ　１２．７ｍｇ（８９．６μｍｏｌ）およびＤＩＣ　１４．０μＬ（８９．６μｍｏｌ）を、一般法５に従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８、１０μｍ、１２５ｍｍ×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／０．０５％ギ酸勾配（０から３分１０％アセトニトリル、３５分ま

で９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］によって、そして方法１０を用いて精製した。収量：２ｍｇ（理論値の４％）。

【２３２０】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５７６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２３２１】

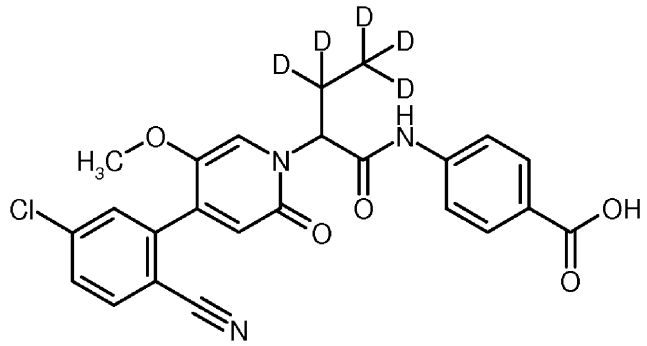
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．９（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．９（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．８３（ｄ、２Ｈ）、７．７９（ｍ、２Ｈ）、７．７４－７．７０（ｍ、３Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．８２－５．７６（ｍ、１Ｈ）、４．４０（ｄ、１Ｈ）、４．２６（ｄ、１Ｈ）、４．１５（ｄ、１Ｈ）、４．０５（ｄ、１Ｈ）、３．７２（ｓ、３Ｈ）、２．５６－２．４４（ｍ、２Ｈ）、１．８３－１．７５（ｍ、２Ｈ）、０．９０（ｔ、３Ｈ）。

【２３２２】

実施例１４０

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］（３，３，４，４，４－５重水素）ブタノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６３２】



【２３２３】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］（３，３，４，４，４－５重水素）ブタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）７９ｍｇ（純度９１％、０．１４ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：３０ｍｇ（理論値の４６％）。

【２３２４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４７１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２３２５】

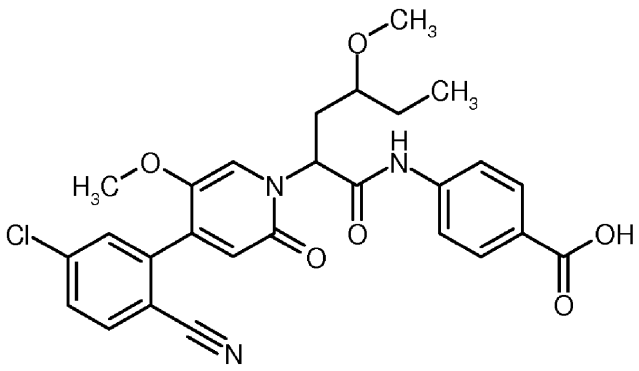
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７４（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７８（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７９－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．６３（ｓ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）。

【２３２６】

実施例１４１

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシヘキサノイル｝アミノ）安息香酸（第１のジアステレオマーのエナンチオマー１）

【化６３３】



【２３２７】

実施例１２５からの混合物５２８ｍｇのジアステレオマーおよびエナンチオマー分離によって、さらなる分取ＨＰＬＣ後に、標題化合物３２．５ｍｇを得た。実施例１４１（第１のジアステレオマーのエナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝３．４４分；９９％ｅｅ。

【２３２８】

分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：８５％二酸化炭素、１５％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：８０ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【２３２９】

分析：カラム：ＡＤ－３５μｍ２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：９５％から５０％二酸化炭素、５％から５０％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２３３０】

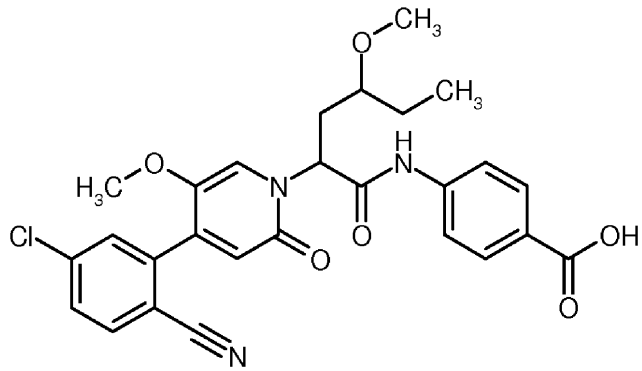
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、２Ｈ）、７．７９－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．８７－５．８１（ｍ、１Ｈ）、３．６８（ｓ、３Ｈ）、３．１３（ｓ、３Ｈ）、２．９６－２．８９（ｍ、１Ｈ）、２．４３－２．３１（ｍ、１Ｈ）、２．２６－２．１７（ｍ、１Ｈ）、１．５８－１．４６（ｍ、２Ｈ）、０．８５（ｔ、３Ｈ）。

【２３３１】

実施例１４２

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシヘキサノイル｝アミノ）安息香酸（第１のジアステレオマーのエナンチオマー２）

【化６３４】



【２３３２】

実施例１２５からの混合物５２８ｍｇのジアステレオマーおよびエナンチオマー分離によって、さらなる分取ＨＰＬＣ後、標題化合物３２．４ｍｇを得た。実施例１４２（第１のジアステレオマーのエナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝３．５３分；９９％ｅｅ。

【２３３３】

分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：８５％二酸化炭素、１５％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：８０ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【２３３４】

分析：カラム：ＡＤ－３５μｍ２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：９５％から５０％二酸化炭素、５％から５０％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２３３５】

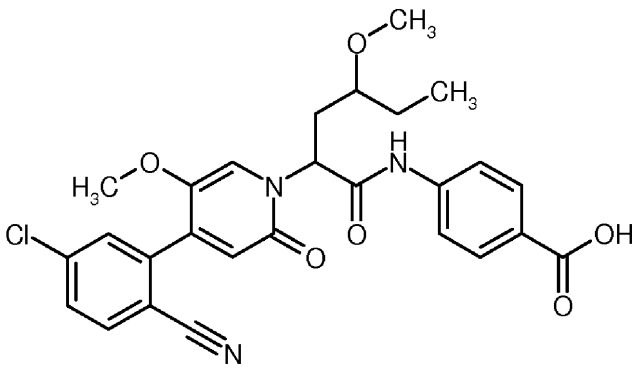
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、２Ｈ）、７．７９－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．８７－５．８１（ｍ、１Ｈ）、３．６８（ｓ、３Ｈ）、３．１３（ｓ、３Ｈ）、２．９６－２．８９（ｍ、１Ｈ）、２．４３－２．３１（ｍ、１Ｈ）、２．２６－２．１７（ｍ、１Ｈ）、１．５８－１．４６（ｍ、２Ｈ）、０．８５（ｔ、３Ｈ）。

【２３３６】

実施例１４３

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシヘキサノイル｝アミノ）安息香酸（第２のジアステレオマーのエナンチオマー１）

【化６３５】



【２３３７】

実施例１２５からの混合物５２８ｍｇのジアステレオマーおよびエナンチオマー分離によって、さらなる分取ＨＰＬＣ後、標題化合物２５．９ｍｇを得た。実施例１４３（第２のジアステレオマーのエナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝３．７１分；９９％ｅｅ。

【２３３８】

分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：８５％二酸化炭素、１５％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：８０ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【２３３９】

分析：カラム：ＡＤ－３５μｍ２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：９５％から５０％二酸化炭素、５％から５０％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２３４０】

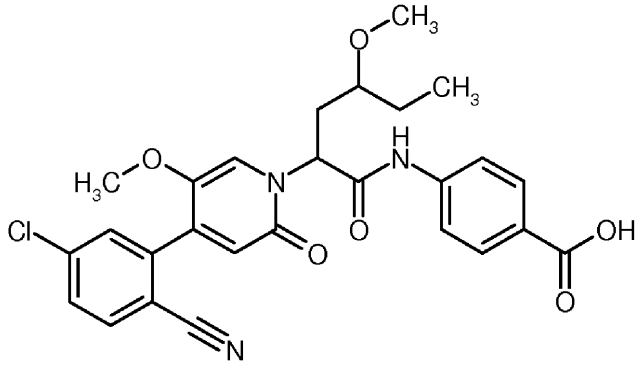
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７７（ｄ、２Ｈ）、７．７５－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５９（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．８６－５．８１（ｍ、１Ｈ）、３．６８（ｓ、３Ｈ）、３．１９（ｓ、３Ｈ）、３．０９－３．０２（ｍ、１Ｈ）、２．２８－２．２１（ｍ、２Ｈ）、１．６３－１．４５（ｍ、２Ｈ）、０．８６（ｔ、３Ｈ）。

【２３４１】

実施例１４４

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシヘキサノイル｝アミノ）安息香酸（第２のジアステレオマーのエナンチオマー２）

【化６３６】



【２３４２】

実施例１２５からの混合物５２８ｍｇのジアステレオマーおよびエナンチオマー分離によって、さらなる分取ＨＰＬＣ後、標題化合物２１．９ｍｇを得た。実施例１４４（第２のジアステレオマーのエナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：Ｒ$_t$＝４．２７分；９９％ｅｅ。

【２３４３】

分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：８５％二酸化炭素、１５％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：８０ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【２３４４】

分析：カラム：ＡＤ－３５μｍ２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：９５％から５０％二酸化炭素、５％から５０％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２３４５】

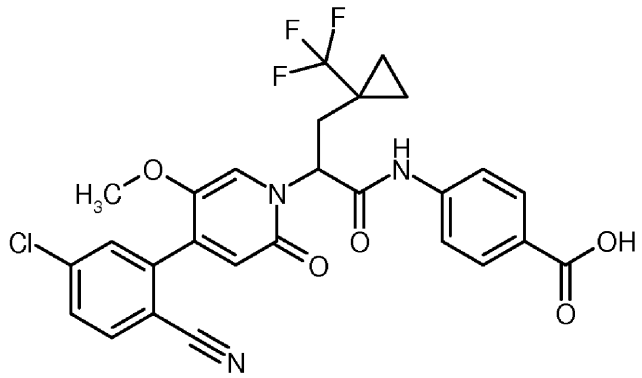
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７７（ｄ、２Ｈ）、７．７５－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５９（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．８６－５．８１（ｍ、１Ｈ）、３．６８（ｓ、３Ｈ）、３．１９（ｓ、３Ｈ）、３．０９－３．０２（ｍ、１Ｈ）、２．２８－２．２１（ｍ、２Ｈ）、１．６３－１．４５（ｍ、２Ｈ）、０．８６（ｔ、３Ｈ）。

【２３４６】

実施例１４５

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６３７】



【２３４７】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１５７ｍｇ（２５５μｍｏｌ）を、一般法２に従ってトリフルオロ酢酸３９３μＬ（５．１０ｍｍｏｌ）で加水分解し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８、１０μｍ、１２５ｍｍ×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／０．１％ギ酸勾配（０から３分１０％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］後に、標題化合物を得た。収量：９４ｍｇ（理論値の６５％）。

【２３４８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０３分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５５８（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２３４９】

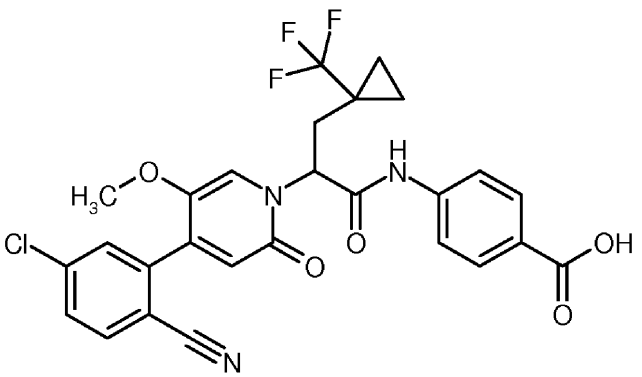
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７８－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．８６－５．７９（ｍ、１Ｈ）、３．６７（ｓ、３Ｈ）、２．６０－２．４４（ｍ、２Ｈ）、０．９７－０．７９（ｍ、４Ｈ）。

【２３５０】

実施例１４６

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー１）

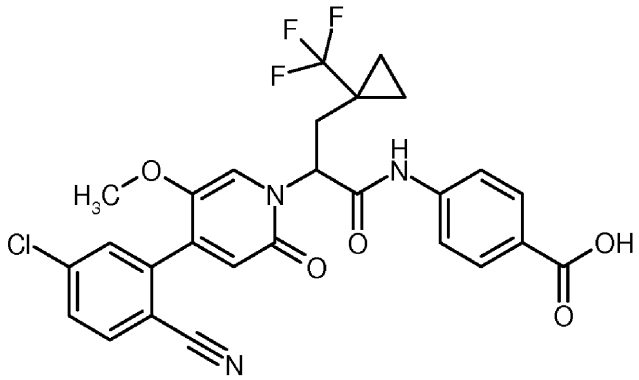
【化６３８】



【２３５１】

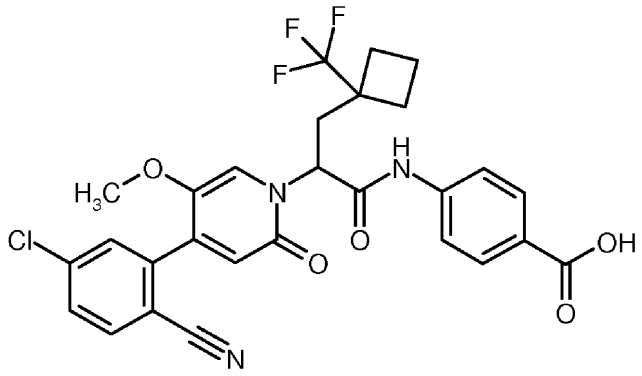
実施例１４５からのラセミ体９４ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物２９．９ｍｇを得た。実施例１４６（エナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝３．７１

分；９９％ｅｅ。
【２３５２】
分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×３０ｍｍ；移動相：７５％二酸化炭素、２５％エタノール；温度：４０℃；流量：１００ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２３５３】
分析（ＳＦＣ）：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：８０％二酸化炭素、２０％エタノール；温度：４０℃；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２３５４】
実施例１４７
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー２）
【化６３９】



【２３５５】
実施例１４５からのラセミ体９４ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物２７．８ｍｇを得た。実施例１４７（エナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝５．３２分；９９％ｅｅ。
【２３５６】
分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×３０ｍｍ；移動相：７５％二酸化炭素、２５％エタノール；温度：４０℃；流量：１００ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２３５７】
分析（ＳＦＣ）：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：８０％二酸化炭素、２０％エタノール；温度：４０℃；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２３５８】
実施例１４８
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロブチル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６４０】



【２３５９】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［１－（トリフルオロメチル）シクロブチル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）５８ｍｇ（０．０９ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：３５ｍｇ（理論値の６５％）。

【２３６０】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５７４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２３６１】

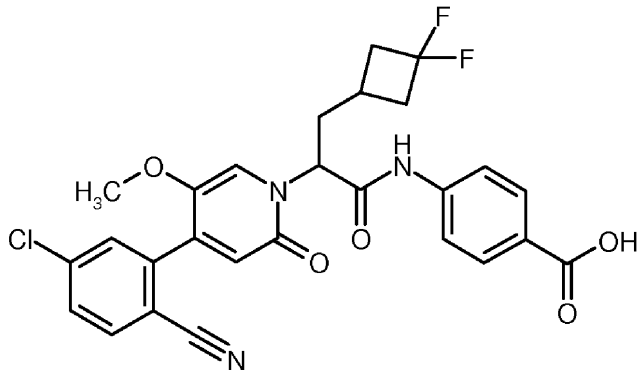
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８８（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．８１－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．５８（ｓ、１Ｈ）、６．５８（ｓ、１Ｈ）、５．９５（ｔ、１Ｈ）、３．６８（ｓ、３Ｈ）、２．６１（ｄｄ、１Ｈ）、２．４８（ｄｄ、１Ｈ）、２．２１（ｔ、２Ｈ）、２．１８－２．１２（ｍ、１Ｈ）、２．１２－２．０２（ｍ、１Ｈ）、１．９９－１．８３（ｍ、２Ｈ）。

【２３６２】

実施例１４９

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６４１】



【２３６３】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１７５ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ）を、

一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：１２２ｍｇ（理論値の７７％）。

【２３６４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２３６５】

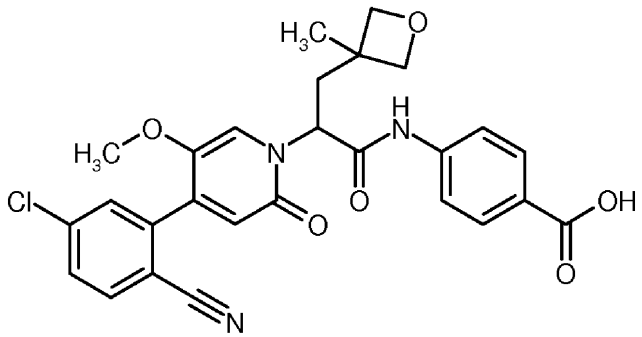
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７７（ｓ、１Ｈ）、１０．７９（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７９－７．６９（ｍ、４Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．７３（ｄｄ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、２．６８－２．５０（ｍ、２Ｈ）、２．５０－２．３９（ｍ、２Ｈ）、２．３９－２．２１（ｍ、２Ｈ）、２．０８－１．９５（ｍ、１Ｈ）。

【２３６６】

実施例１５０

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３－メチルオキセタン－３－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６４２】



【２３６７】

最初に、４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（３－メチルオキセタン－３－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸アリル（ラセミ体）２５ｍｇ（４４μｍｏｌ）およびＮ－メチルアニリン４８．２μＬ（４４５μｍｏｌ）をテトラヒドロフラン１ｍＬに入れ、得られた溶液を脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）５ｍｇ（４μｍｏｌ）を加え、混合物を室温でさらに３０分間撹拌した。反応溶液を分取ＨＰＬＣ（中性）によって直接精製し、最終分取薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル／シクロヘキサン＝１：１）後に標題化合物を得た。収量：１０．１ｍｇ（純度９２％、理論値の４２％）。

【２３６８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２３６９】

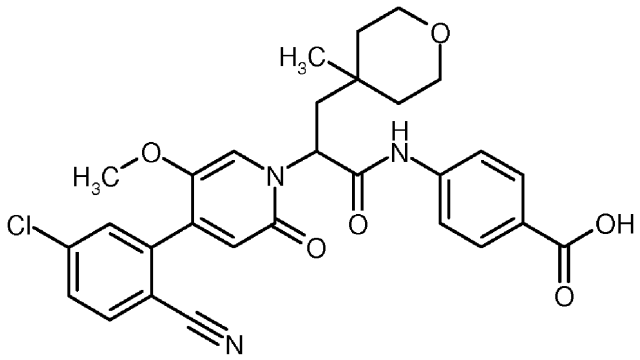
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７７－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．６６（ｓ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、５．８７（ｄｄ、１Ｈ）、４．４６（ｄ、１Ｈ）、４．２９（ｄ、１Ｈ）、４．１１（ｄ、１Ｈ）、３．９５（ｄ、１Ｈ）、３．７２（ｓ、３Ｈ）、２．６８（ｄｄ、１Ｈ）、２．３７（ｄｄ、１Ｈ）、１．３８（ｓ、３Ｈ）。

【２３７０】

実施例１５１

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６４３】



【２３７１】

エタノール／水（３／１）４．３ｍＬ中の４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体）６９．０ｍｇ（１１９μｍｏｌ）を、一般法４に従って炭酸セシウム１９８ｍｇ（６０９μｍｏｌ）と反応させて、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ Ｃ１８、１０μｍ、１２５ｍｍ×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／０．１％ギ酸勾配（０から３分１０％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］後に標題化合物を得た。収量：３８ｍｇ（理論値の５７％）。

【２３７２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５５０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２３７３】

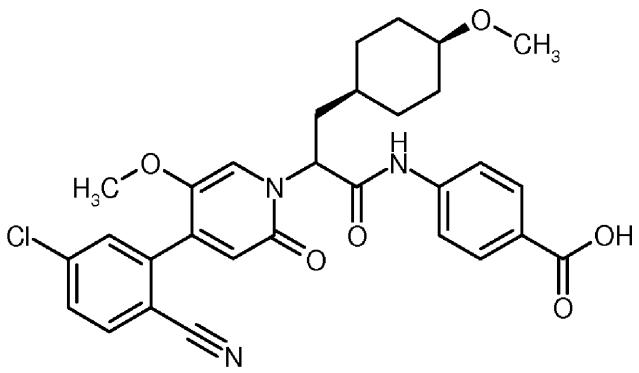
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．９（ｓ、１Ｈ）、７．９８（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７７（ｄ、２Ｈ）、７．７４－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．６６（ｓ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、６．０５（ｄｄ、１Ｈ）、３．７１（ｓ、３Ｈ）、３．６５－３．４０（ｍ、４Ｈ）、２．２９（ｄｄ、１Ｈ）、２．０４（ｄｄ、１Ｈ）、１．５７－１．４９（ｍ、１Ｈ）、１．４１－１．２５（ｍ、２Ｈ）、１．１６－１．０９（ｍ、１Ｈ）、１．０３（ｓ、３Ｈ）。

【２３７４】

実施例１５２

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（シス－４－メトキシシクロヘキシル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６４４】



【２３７５】

エタノール／水（２．６／１）１２９ｍＬ中の４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（シス－４－メトキシシクロヘキシル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体）２．１０ｇ（３．５５ｍｍｏｌ）を、一般法４に従って炭酸セシウム５．８９ｇ（１８．１ｍｍｏｌ）と反応させた。変換完了後、塩酸（１Ｎ）でｐＨを調節して５から６とし、混合物をさらに３０分間撹拌した。沈澱を吸引濾過し、少量の水で洗浄し、真空乾燥したら、それは標題化合物に相当するものであった。収量：１．２４ｇ（理論値の６０％）。

【２３７６】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５６４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２３７７】

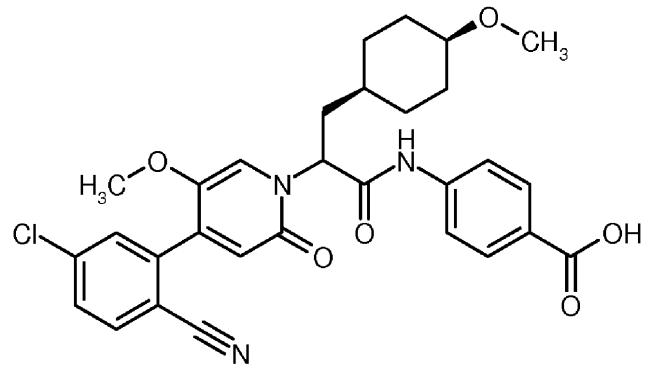
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ）、１０．８（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７９－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．８８－５．８２（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．１９（ｓ、３Ｈ）、２．２３－２．１３（ｍ、１Ｈ）、２．０２－１．９２（ｍ、１Ｈ）、１．８２－１．７０（ｍ、２Ｈ）、１．５２－１．４２（ｍ、２Ｈ）、１．４０－１．１６（ｍ、５Ｈ）。

【２３７８】

実施例１５３

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（シス－４－メトキシシクロヘキシル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー１）

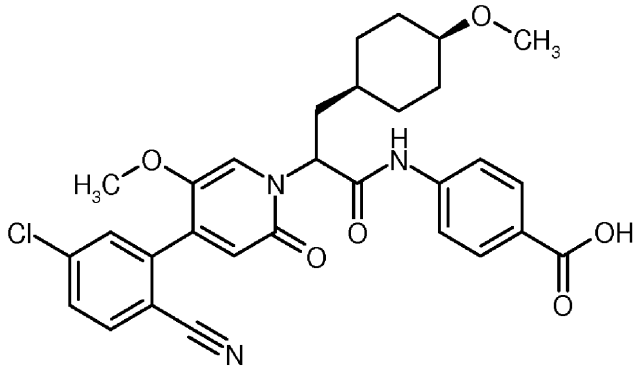
【化６４５】



【２３７９】

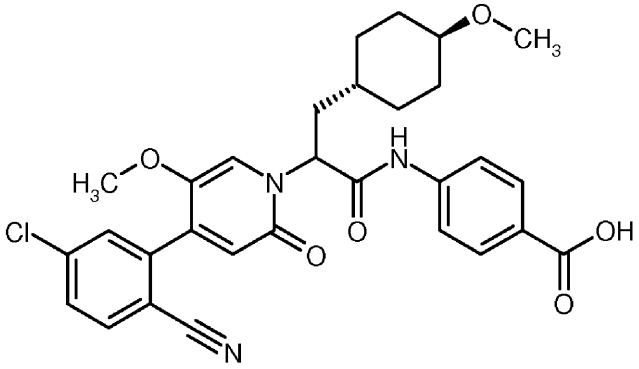
実施例１５２からのラセミ体１．２４ｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物５６２ｍｇを得た。実施例１５３（エナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝３．１８

分；９９％ｅｅ。
【２３８０】
分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：８０％二酸化炭素、２０％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：８０ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２３８１】
分析（ＳＦＣ）：カラム：ＡＤ－３５μｍ２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：９５％から５０％二酸化炭素、５％から５０％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。
【２３８２】
実施例１５４
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（シス－４－メトキシシクロヘキシル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー２）
【化６４６】



【２３８３】
実施例１５２からのラセミ体１．２４ｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物５６６ｍｇを得た。実施例１５４（エナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝３．８２分；９８％ｅｅ。
【２３８４】
分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：８０％二酸化炭素、２０％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：８０ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２３８５】
分析（ＳＦＣ）：カラム：ＡＤ－３５μｍ２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：９５％から５０％二酸化炭素、５％から５０％２－プロパノール；温度：４０℃；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。
【２３８６】
実施例１５５
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（トランス－４－メトキシシクロヘキシル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６４７】



【２３８７】
エタノール／水（２．６／１）６７ｍＬ中の４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（トランス－４－メトキシシクロヘキシル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体）１．１０ｇ（１．８６ｍｍｏｌ）を、一般法４に従って炭酸セシウム３．０９ｇ（９．４８ｍｍｏｌ）と反応させた。変換完了後、塩酸（１Ｎ）でｐＨを調節して５から６とし、混合物をさらに３０分間撹拌した。沈澱を吸引濾過し、少量の水で洗浄し、真空乾燥した。収量：６９０ｍｇ（純度８９％、理論値の５９％）。

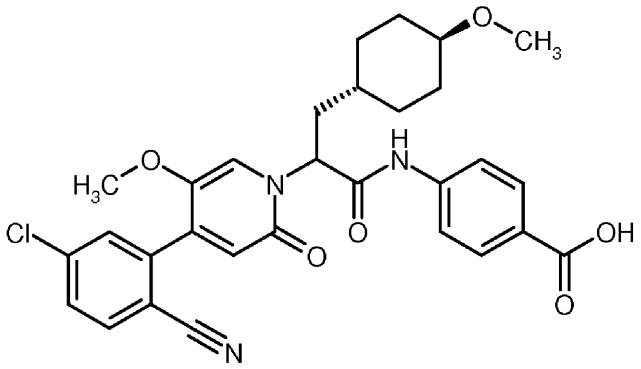
【２３８８】
粗生成物１００ｍｇを分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８、１０μｍ、１２５ｍｍ×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／０．１％ギ酸勾配（０から３分１０％アセトニトリル、３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］によって精製して、標題化合物を得た。収量：３０ｍｇ（理論値の３％）。

【２３８９】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．００分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５６４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２３９０】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｓ、１Ｈ）、１０．８（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７７－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．８７－５．８１（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．２０（ｓ、３Ｈ）、３．０７－２．９９（ｍ、１Ｈ）、２．２４－２．１５（ｍ、１Ｈ）、２．００－１．８８（ｍ、３Ｈ）、１．８５－１．７３（ｍ、２Ｈ）、１．１５－０．８８（ｍ、５Ｈ）。

【２３９１】
実施例１５６
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（トランス－４－メトキシシクロヘキシル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー１）

【化６４８】



【２３９２】

実施例１５５からのラセミ体５８６ｍｇのエナンチオマー分離によって、さらなる分取ＨＰＬＣ後、標題化合物１４５ｍｇを得た。実施例１５６（エナンチオマー１）：キラルＨＰＬＣ：Ｒ$_t$＝５．６２分；９９％ｅｅ。

【２３９３】

分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：７５％二酸化炭素、２５％エタノール；温度：４０℃；流量：１００ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【２３９４】

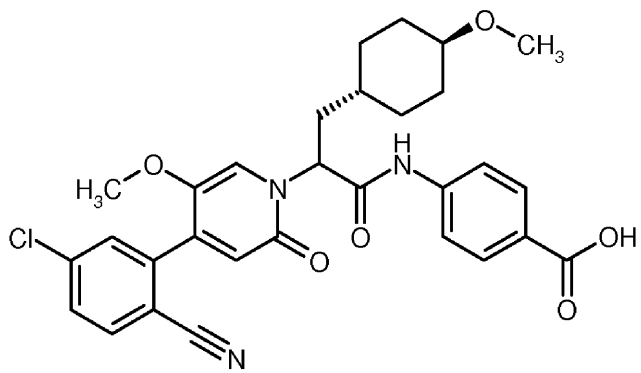
分析（ＳＦＣ）：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：７０％二酸化炭素、３０％エタノール；温度：４０℃；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２３９５】

実施例１５７

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（トランス－４－メトキシシクロヘキシル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー２）

【化６４９】



【２３９６】

実施例１５５からのラセミ体５８６ｍｇのエナンチオマー分離によって、さらなる分取ＨＰＬＣ後、標題化合物１１０ｍｇを得た。実施例１５７（エナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：Ｒ$_t$＝８．１７分；９９％ｅｅ。

【２３９７】

分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：７５％二酸化炭素、２５％エタノール；温度：４０℃；流量：１００ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【２３９８】

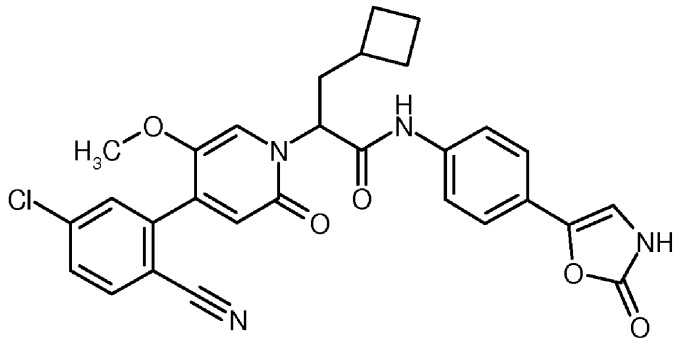
分析（ＳＦＣ）：カラム：ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：７０％二酸化炭素、３０％エタノール；温度：４０℃；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２３９９】

実施例１５８

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロブチル－Ｎ－［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，３－オキサゾール－５－イル）フェニル］プロパンアミド（ラセミ体）

【化６５０】



【２４００】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロブチルプロパン酸（ラセミ体）１０３ｍｇ（純度９４％、０．２５ｍｍｏｌ）および５－（４－アミノフェニル）－１，３－オキサゾール－２（３Ｈ）－オン５５ｍｇ（０．２８ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法１に従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）。収量：３６ｍｇ（理論値の２７％）によって精製した。

【２４０１】

ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝１．３０分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５４３（Ｍ－Ｈ）$^-$，

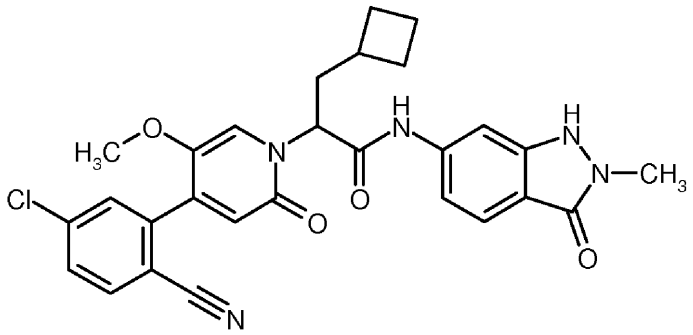
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．７８（ｓ、１Ｈ）、１０．５９（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．７６－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．６８（ｄ、２Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、７．４６（ｄ、２Ｈ）、７．４０（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、５．６８（ｔ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．３０－２．１７（ｍ、３Ｈ）、２．０１－１．８８（ｍ、２Ｈ）、１．８４－１．６１（ｍ、４Ｈ）。

【２４０２】

実施例１５９

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロブチル－Ｎ－（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル）プロパンアミド（ラセミ体）

【化６５１】



【２４０３】

６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－シクロブチルプロパノイル｝アミノ）－２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１０１ｍｇ（０．１６ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：５２ｍｇ（理論値の６２％）。

【２４０４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２４０５】

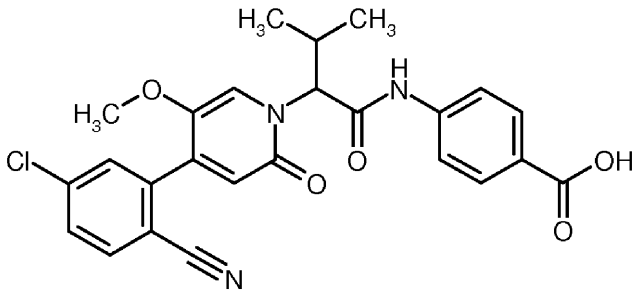
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．７３（ｓ、１Ｈ）、１０．２１（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．８０－７．７０（ｍ、３Ｈ）、７．５７（ｄ、１Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、７．１８（ｄｄ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、５．７０（ｔ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、２．３０－２．１７（ｍ、３Ｈ）、２．０１－１．８８（ｍ、２Ｈ）、１．８４－１．６１（ｍ、４Ｈ）。

【２４０６】

実施例１６０

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６５２】



【２４０７】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）９５ｍｇ（１７７μｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１２５ｍｍ×３０ｍｍ、１０μｍ、移動相：０．１％ギ酸アンモニウム水溶液およびアセトニトリル、勾配３０％アセトニトリルから７０％アセトニトリル）によって精製した。収量：２８ｍｇ（理論値の３３％）。

【２４０８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．００分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２４０９】

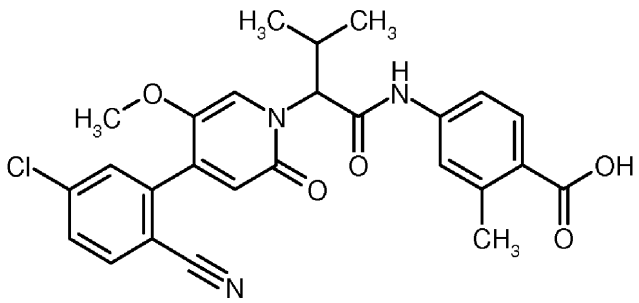
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１１．０（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．８９（ｄ、２Ｈ）、７．７８－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．６５（ｓ、１Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、５．５２（ｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、１．０８（ｄ、３Ｈ）、０．８２（ｄ、３Ｈ）。

【２４１０】

実施例１６１

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタノイル｝アミノ）－２－メチル安息香酸（ラセミ体）

【化６５３】



【２４１１】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタノイル｝アミノ）－２－メチル安息香酸メチル（ラセミ体）１０５ｍｇ（２０７μｍｏｌ）をメタノール４．０ｍＬに溶かした。１Ｎ水酸化ナトリウム溶液０．８３ｍＬを加え、混合物を１時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を水に取り、１Ｎ塩酸水溶液で酸性とした。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１２５ｍｍ×３０ｍｍ、１０μｍ、移動相：０．１％ギ酸アンモニウム水溶液およびアセトニトリル、勾配３０％アセトニトリルから７０％アセトニトリル）によって精製した。単離した生成物を最後に水で磨砕し、吸引濾過した。収量：１５ｍｇ（理論値の１５％）。

【２４１２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２４１３】

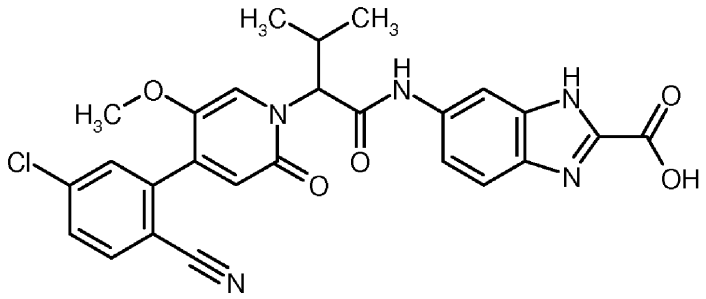
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．６（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．９（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．８４（ｄ、１Ｈ）、７．７６－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．６４－７．６０（ｍ、２Ｈ）、７．５７（ｄｄ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．５１（ｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．５１（ｓ、３Ｈ）、１．０８（ｄ、３Ｈ）、０．８２（ｄ、３Ｈ）。

【２４１４】

実施例１６２

６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタノイル｝アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボン酸（ラセミ体）

【化６５４】



【２４１５】

６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－メチルブタノイル｝アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－カルボン酸エチル（ラセミ体）１３０ｍｇ（２３７μｍｏｌ）を、一般法３に従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：５６ｍｇ（理論値の４４％）。

【２４１６】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２４１７】

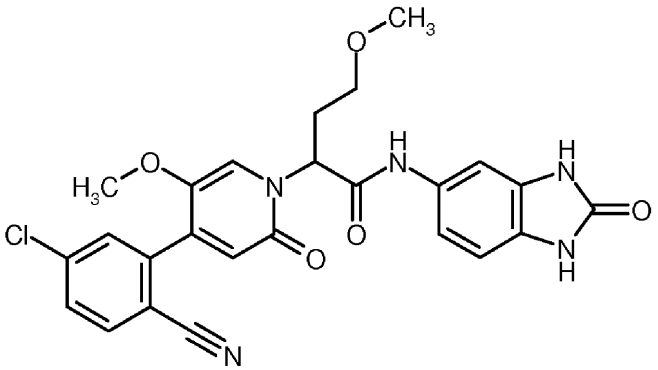
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．９（ｓ、１Ｈ）、８．２０（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、１Ｈ）、７．７５－７．７２（ｍ、１Ｈ）、７．６８（ｓ、１Ｈ）、７．６３（ｄ、１Ｈ）、７．４９（ｄｄ、１Ｈ）、５．５３（ｄ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、２．６１－２．５５（ｍ、１Ｈ）、１．１０（ｄ、３Ｈ）、０．８３（ｄ、３Ｈ）。

【２４１８】

実施例１６３

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシ－Ｎ－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）ブタンアミド（ラセミ体）

【化６５５】



【２４１９】

ジメチルホルムアミド３．９ｍＬ中の２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタン酸（ラセミ体）７０ｍｇ（１８６μｍｏｌ）、５－アミノベンズイミダゾロン２７．７ｍｇ（１８６μｍｏｌ、１．０当量）、Ｏｘｉｍａ　２６．４ｍｇ（１８６μｍｏｌ）およびＤＩＣ　２８．９μＬ（１８６μｍｏｌ）を、一般法５に従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１２５ｍｍ×３０ｍｍ、１０μｍ、移動相：水／０．１％ギ酸およびアセトニトリル／０．１％ギ酸、勾配１０％アセトニトリルから９０％アセトニトリル）によって精製し、次に塩基性抽出（水酸化ナトリウム水溶液／

酢酸エチル）を行った。収量：４４ｍｇ（理論値の４７％）。

【２４２０】

ＬＣ／ＭＳ［方法２］：R_t＝２．２２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２４２１】

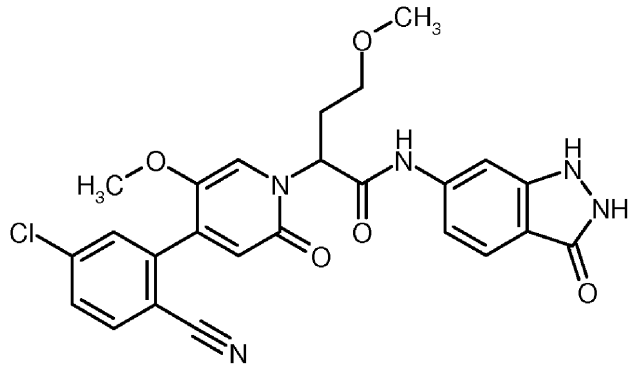
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．６（ｓ、１Ｈ）、１０．５（ｓ、１Ｈ）、１０．４（ｓ、１Ｈ）、８．０２－７．９８（ｍ、１Ｈ）、７．７６－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５４（ｓ、１Ｈ）、７．４５（ｄ、１Ｈ）、７．０９（ｄｄ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、５．７５（ｄｄ、１Ｈ）、３．６８（ｓ、３Ｈ）、３．４３－３．２３（ｍ、２Ｈ）、３．２１（ｓ、３Ｈ）、２．４４－２．２９（ｍ、２Ｈ）。

【２４２２】

実施例１６４

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシ－Ｎ－（３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ブタンアミド（ラセミ体）

【化６５６】



【２４２３】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタン酸（ラセミ体）１５０ｍｇ（３７７μｍｏｌ）および６－アミノ－１Ｈ－インダゾール－３（２Ｈ）－オン６５ｍｇ（４３８μｍｏｌ、１．１当量）を、一般法１に従って反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル５０、ジクロロメタン／メタノール混合物）によって精製した。収量：１０５ｍｇ（理論値の５２％）。

【２４２４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．７９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２４２５】

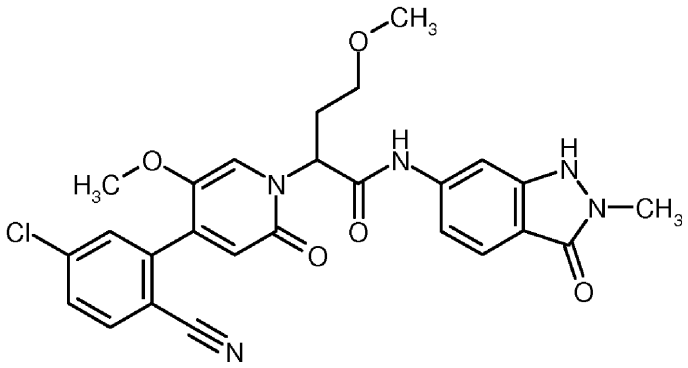
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１１．１（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．６－１０．６（ｍ、２Ｈ）、８．０１－７．９８（ｍ、１Ｈ）、７．８６（ｄ、１Ｈ）、７．７５－７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．５５－７．５１（ｍ、２Ｈ）、７．０８（ｄｄ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．７９（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．４３－３．３６（ｍ、１Ｈ）、３．３１－３．２６（ｍ、１Ｈ）、３．２１（ｓ、３Ｈ）、２．４６－２．３４（ｍ、２Ｈ）。

【２４２６】

実施例１６５

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシ－Ｎ－（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ブタンアミド（ラセミ体）

【化６５７】



【２４２７】

６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタノイル｝アミノ）－２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２２５ｍｇ（３６２μｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。収量：２０５ｍｇ（純度９２％、理論値の１００％）。

【２４２８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２４２９】

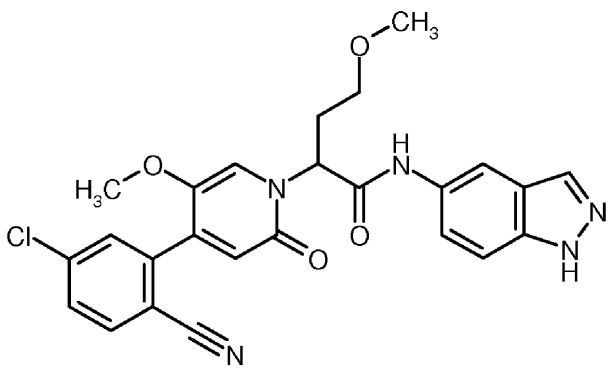
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．７（ｓ、１Ｈ）、１０．２（ｓ、１Ｈ）、８．０２－７．９７（ｍ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、１Ｈ）、７．７５－７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．５６（ｄ、１Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、７．２０（ｄｄ、１Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．７７（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．４４－３．３７（ｍ、１Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．３１－３．２６（ｍ、１Ｈ）、３．２１（ｓ、３Ｈ）、２．４７－２．３６（ｍ、２Ｈ）。

【２４３０】

実施例１６６

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－メトキシブタンアミド（ラセミ体）

【化６５８】



【２４３１】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタン酸（ラセミ体）１５０ｍｇ（３９８μｍｏｌ）および５－アミノインダゾール５８．３ｍｇ（４３８μｍｏｌ、１．１当量）を、一般法１に従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ

１２５ｍｍ×３０ｍｍ、１０μｍ、移動相：水およびアセトニトリル、勾配１０％アセトニトリルから９０％アセトニトリル）によって精製した。収量：８８ｍｇ（理論値の４２％）。

【２４３２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２４３３】

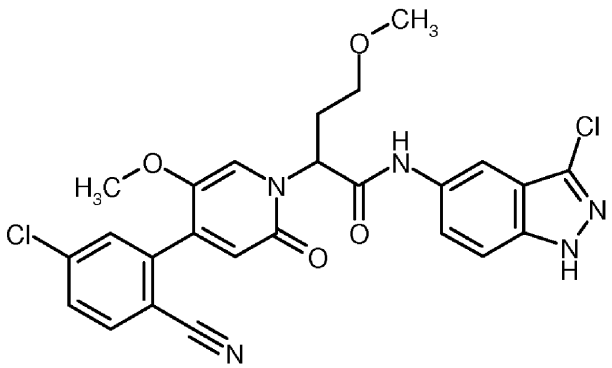
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．０（ｓ、１Ｈ）、１０．５（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｓ、１Ｈ）、８．０２（ｓ、１Ｈ）、８．０１－７．９８（ｍ、１Ｈ）、７．７５－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．５６（ｓ、１Ｈ）、７．４９（ｓ、２Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．８０（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．４４－３．３７（ｍ、１Ｈ）、３．３４－３．２６（ｍ、１Ｈ）、３．２２（ｓ、３Ｈ）、２．４８－２．３１（ｍ、２Ｈ）。

【２４３４】

実施例１６７

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－（３－クロロ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－メトキシブタンアミド（ラセミ体）

【化６５９】



【２４３５】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタン酸（ラセミ体）１７０ｍｇ（４５１μｍｏｌ）および５－アミノ－３－クロロ－１Ｈ－インダゾール９２．４ｍｇ（純度９０％、４９６μｍｏｌ、１．１当量）を、一般法１に従って反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル５０、シクロヘキサン／酢酸エチル混合物）によって精製した。収量：１１３ｍｇ（理論値の４８％）。

【２４３６】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２４３７】

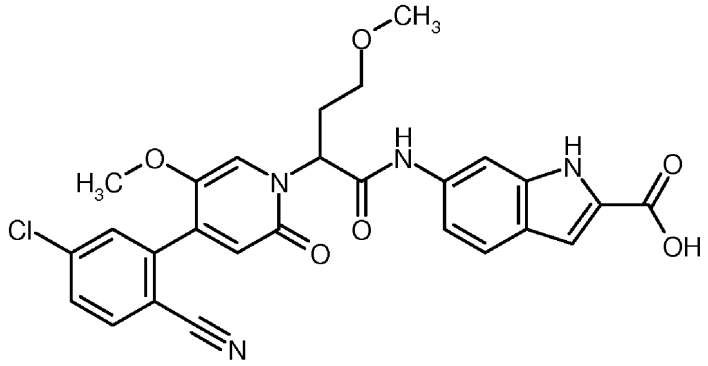
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．３（ｓ、１Ｈ）、１０．６（ｓ、１Ｈ）、８．１６（ｓ、１Ｈ）、８．０２－７．９８（ｍ、１Ｈ）、７．７６－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．５５（ｓ、３Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、５．７９（ｄｄ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、３．４５－３．３７（ｍ、１Ｈ）、３．３１－３．２６（ｍ、１Ｈ）、３．２２（ｓ、３Ｈ）、２．４８－２．３１（ｍ、２Ｈ）。

【２４３８】

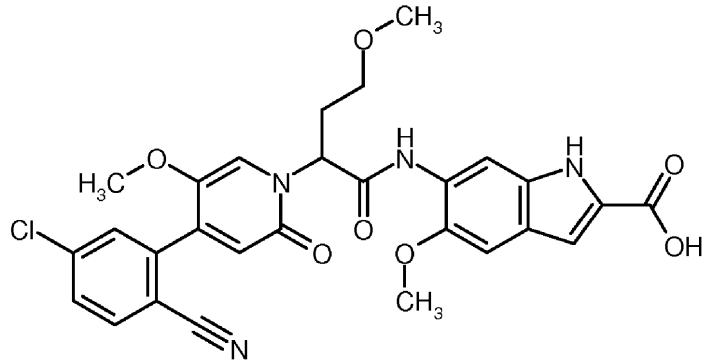
実施例１６８

６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタノイル｝アミノ）－１Ｈ－インドール

－２－カルボン酸（ラセミ体）
【化６６０】

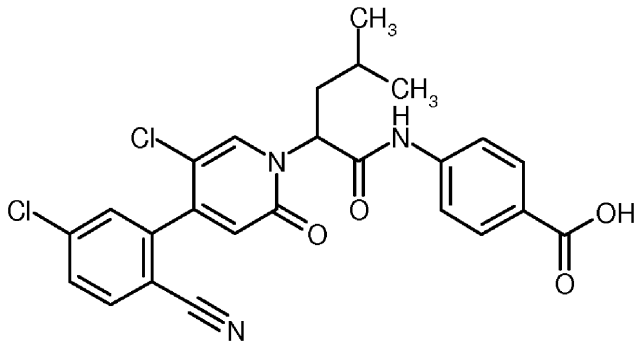


【２４３９】
６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタノイル｝アミノ）－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸エチル（ラセミ体）８０ｍｇ（１４２μｍｏｌ）を、室温で一般法３に従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：５０ｍｇ（理論値の６６％）。
【２４４０】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【２４４１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｂｒｓ、１Ｈ）、１１．７－１１．６（ｍ、１Ｈ）、１０．５（ｓ、１Ｈ）、８．０３－７．９８（ｍ、２Ｈ）、７．７５－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５８－７．５４（ｍ、２Ｈ）、７．２１（ｄｄ、１Ｈ）、７．０４－７．０２（ｍ、１Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、５．８０（ｄｄ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、３．４３－３．３５（ｍ、１Ｈ）、（H_2Oシグナルの下１Ｈ）、３．２２（ｓ、３Ｈ）、２．４６－２．３６（ｍ、２Ｈ）。
【２４４２】
実施例１６９
６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタノイル｝アミノ）－５－メトキシ－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸（ラセミ体）
【化６６１】



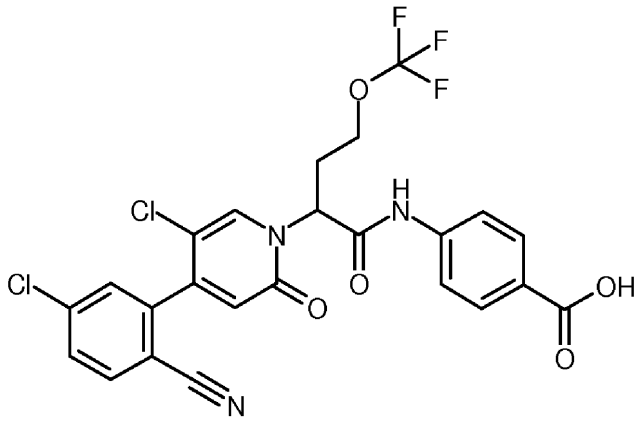
【２４４３】
６－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタノイル｝アミノ）－５－メトキシ－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸エチル（ラセミ体）８０ｍｇ（１３５μｍｏｌ）を、室温で一般法３に従って水酸化リチウムで加水分解した。収量：６３ｍｇ（純度９０％、理

論値の７４％）。
【２４４４】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５６５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【２４４５】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７（ｂｒｓ、１Ｈ）、１１．６（ｓ、１Ｈ）、９．４１（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．７８－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、７．１９（ｓ、１Ｈ）、６．９９－６．９７（ｍ、１Ｈ）、６．５７（ｓ、１Ｈ）、５．７９（ｄｄ、１Ｈ）、３．８６（ｓ、３Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．４５－３．３５（ｍ、２Ｈ）、３．２４（ｓ、３Ｈ）、２．４４－２．３１（ｍ、２Ｈ）。
【２４４６】
実施例１７０
４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メチルペンタノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）
【化６６２】



【２４４７】
４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メチルペンタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）４５ｍｇ（０．０８ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：２８ｍｇ（純度９０％、理論値の６２％）。
【２４４８】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【２４４９】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７９（ｓ、１Ｈ）、１０．８９（ｓ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．８４（ｄ、１Ｈ）、７．７９（ｄｄ、１Ｈ）、７．７４（ｄ、２Ｈ）、６．７０（ｓ、１Ｈ）、５．８４（ｄｄ、１Ｈ）、２．３２－２．２２（ｍ、１Ｈ）、１．９３－１．８２（ｍ、１Ｈ）、１．４８－１．３５（ｍ、１Ｈ）、０．９４（ｄｄ、６Ｈ）。
【２４５０】
実施例１７１
４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－（トリフルオロメトキシ）ブタノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６６３】



【２４５１】

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－（トリフルオロメトキシ）ブタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１４２ｍｇ（純度８１％、０．１９ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：５４ｍｇ（理論値の５２％）。

【２４５２】

ＬＣ／ＭＳ［方法２］：R_t＝３．３２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２４５３】

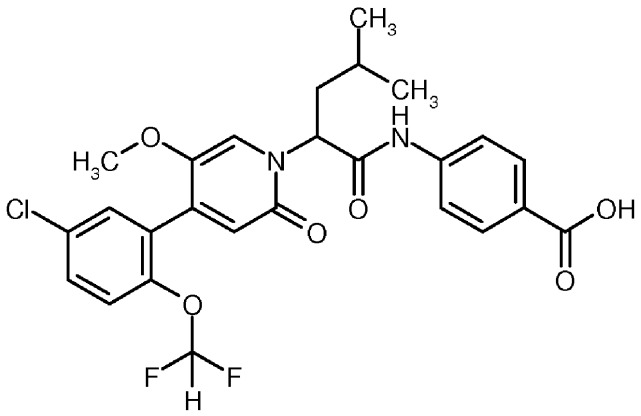
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７９（ｓ、１Ｈ）、１０．８７（ｓ、１Ｈ）、８．２６（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．８０（ｄｄ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、１Ｈ）、７．７４（ｄ、２Ｈ）、６．７１（ｓ、１Ｈ）、５．８１（ｄｄ、１Ｈ）、４．２４－４．１５（ｍ、１Ｈ）、４．０３－３．８４（ｍ、１Ｈ）、２．７１－２．５９（ｍ、２Ｈ）。

【２４５４】

実施例１７２

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メチルペンタノイル）アミノ］安息香酸（ラセミ体）

【化６６４】



【２４５５】

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メチルペンタノイル）アミノ］安

息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２６３ｍｇ（純度８８％、０．３９ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：１４０ｍｇ（理論値の６７％）。

【２４５６】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２４５７】

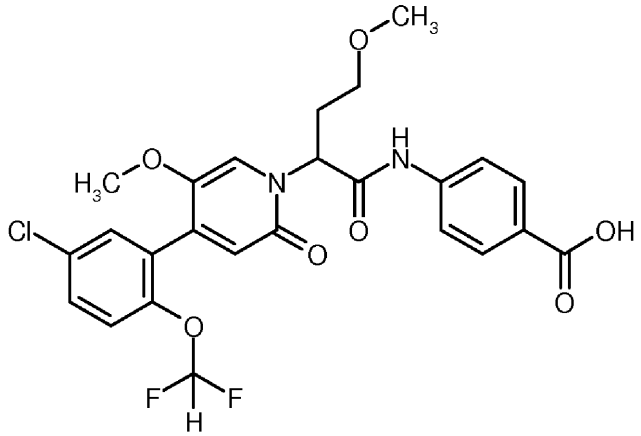
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７８（ｓ、１Ｈ）、１０．８４（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７６（ｄ、２Ｈ）、７．５８（ｄｄ、１Ｈ）、７．５０（ｄ、１Ｈ）、７．４０（ｓ、１Ｈ）、７．２９（ｄ、１Ｈ）、７．１３（ｔ、１Ｈ）、６．４０（ｓ、１Ｈ）、５．８４（ｄｄ、１Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、２．２２－２．１２（ｍ、１Ｈ）、１．９２－１．８２（ｍ、１Ｈ）、１．４９－１．３６（ｍ、１Ｈ）、０．９４（ｔ、６Ｈ）。

【２４５８】

実施例１７３

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メトキシブタノイル）アミノ］安息香酸（ラセミ体）

【化６６５】



【２４５９】

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝４－メトキシブタノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）６６ｍｇ（０．１１ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：３１ｍｇ（理論値の５２％）。

【２４６０】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２４６１】

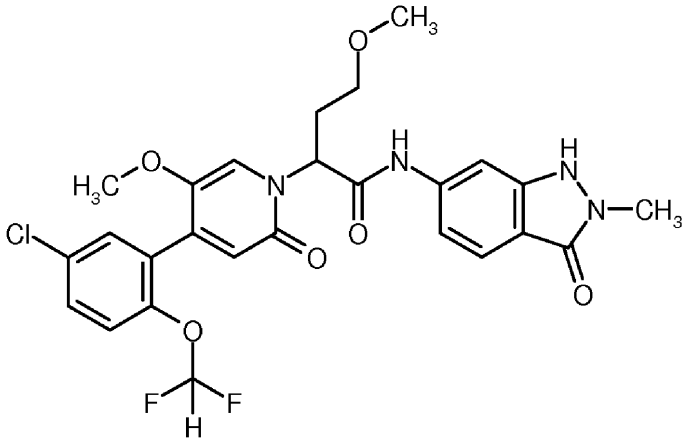
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７３（ｓ、１Ｈ）、１０．７３（ｓ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、２Ｈ）、７．７６（ｄ、２Ｈ）、７．５７（ｄｄ、１Ｈ）、７．４９（ｄ、１Ｈ）、７．４０（ｓ、１Ｈ）、７．３０（ｄ、１Ｈ）、７．１３（ｔ、１Ｈ）、６．３９（ｓ、１Ｈ）、５．７４（ｄｄ、１Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、３．４２－３．３４（ｍ、１Ｈ）、３．３０－３．２４（ｍ、１Ｈ）、３．２０（ｓ、３Ｈ）、２．４５－２．３４（ｍ、２Ｈ）。

【２４６２】

実施例１７４

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メトキシ－Ｎ－（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ブタンアミド（ラセミ体）

【化６６６】



【２４６３】

６－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メトキシブタノイル）アミノ］－２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１３２ｍｇ（０．１９ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：４８ｍｇ（理論値の４５％）。

【２４６４】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５６３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２４６５】

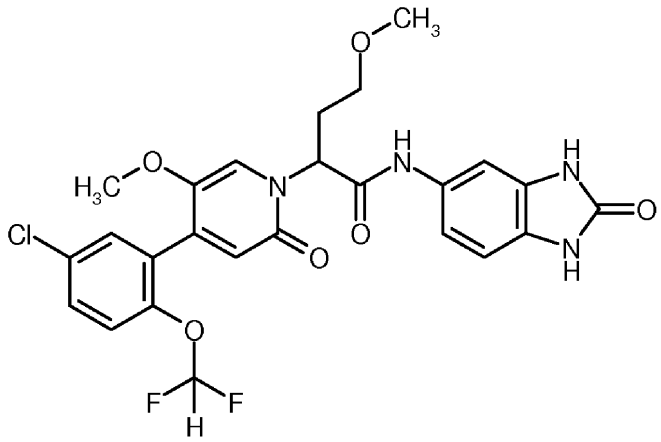
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．６５（ｓ、１Ｈ）、１０．１９（ｓ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、１Ｈ）、７．６１－７．５１（ｍ、２Ｈ）、７．４９（ｄ、１Ｈ）、７．４２（ｓ、１Ｈ）、７．３３－７．２５（ｍ、２Ｈ）、７．１９（ｄｄ、１Ｈ）、７．１３（ｔ、１Ｈ）、６．３９（ｓ、１Ｈ）、５．７５（ｄｄ、１Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．２０（ｓ、３Ｈ）、２．４３－２．３０（ｍ、２Ｈ）。

【２４６６】

実施例１７５

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メトキシ－Ｎ－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）ブタンアミド（ラセミ体）

【化６６７】



【２４６７】

２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メトキシブタン酸（ラセミ体）７６ｍｇ（純度８２％、０．１５ｍｍｏｌ）および５－アミノベンズイミダゾロン２５ｍｇ（０．１７μｍｏｌ、１．１当量）を、一般法１に従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：３７ｍｇ（理論値の４５％）。

【２４６８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２４６９】

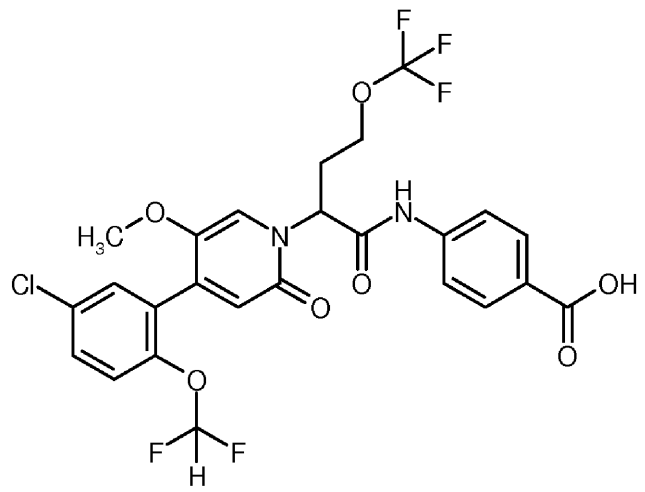
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．５６（ｓ、１Ｈ）、１０．５０（ｓ、１Ｈ）、１０．３０（ｓ、１Ｈ）、７．５７（ｄｄ、１Ｈ）、７．４８（ｄ、１Ｈ）、７．４６－７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．３０（ｄ、１Ｈ）、７．１２（ｔ、１Ｈ）、７．０９（ｄｄ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、１Ｈ）、６．３７（ｓ、１Ｈ）、５．７３（ｄｄ、１Ｈ）、３．６２（ｓ、３Ｈ）、３．３４－３．２３（ｍ、２Ｈ）、３．２０（ｓ、３Ｈ）、２．４０－２．２５（ｍ、２Ｈ）。

【２４７０】

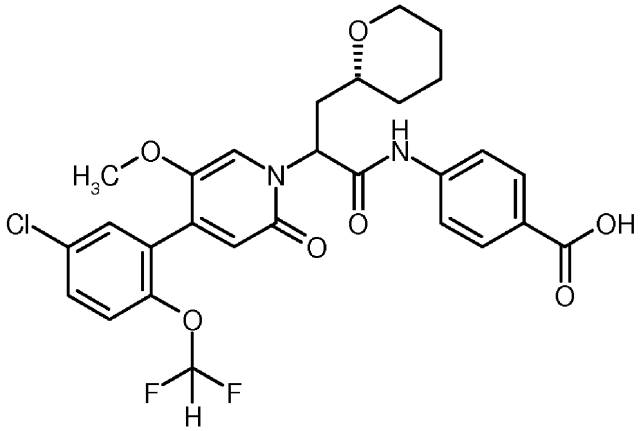
実施例１７６

４－｛［２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－（トリフルオロメトキシ）ブタノイル］アミノ｝安息香酸（ラセミ体）

【化６６８】



【２４７１】
４－｛［２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－（トリフルオロメトキシ）ブタノイル］アミノ｝安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１９５ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：８４ｍｇ（理論値の５０％）。
【２４７２】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【２４７３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７６（ｓ、１Ｈ）、１０．７５（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．７５（ｄ、２Ｈ）、７．５８（ｄｄ、１Ｈ）、７．４６（ｄ、１Ｈ）、７．４０（ｓ、１Ｈ）、７．３０（ｄ、１Ｈ）、７．１１（ｔ、１Ｈ）、６．４１（ｓ、１Ｈ）、５．７９（ｔ、１Ｈ）、４．１９－４．１１（ｍ、１Ｈ）、４．０４－３．９５（ｍ、１Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、２．６５－２．５７（ｍ、２Ｈ）。
【２４７４】
実施例１７７
４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル）アミノ］安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）
【化６６９】



【２４７５】
４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル）アミノ］安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）６７ｍｇ（０．１１ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：２５ｍｇ（理論値の４１％）。
【２４７６】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５７７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【２４７７】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７５（ｓ、１

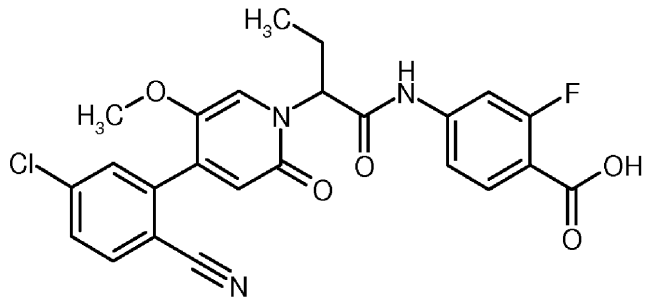
Ｈ）、１０．７４／１０．６５（２×ｓ、１Ｈ）、７．９４－７．８６（ｍ、２Ｈ）、７．８１－７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．５９／７．５６（２×ｔ、１Ｈ）、７．５０／７．４８（２×ｄ、１Ｈ）、７．４２／７．３８（２×ｓ、１Ｈ）、７．３３－７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．１３／７．１２（２×ｔ、１Ｈ）、６．３８／６．３７（２×ｓ、１Ｈ）、５．８０／５．７２（ｔ／ｄｄ、１Ｈ）、３．９０－３．７８（ｍ、１Ｈ）、３．６３／３．６２（２×ｓ、３Ｈ）、３．２９－３．０３（ｍ、２Ｈ）、２．３９－２．０９（ｍ、２Ｈ）、１．７９－１．７０（ｍ、１Ｈ）、１．６７－１．５４（ｍ、１Ｈ）、１．４８－１．１８（ｍ、４Ｈ）。

【２４７８】

実施例１７８

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－２－フルオロ安息香酸（ラセミ体）

【化６７０】



【２４７９】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－２－フルオロ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）２４９ｍｇ（０．４３ｍｍｏｌ）を、一般法２に従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル／０．１％ギ酸勾配）によって精製した。収量：１４５ｍｇ（理論値の６５％）。

【２４８０】

ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝１．１９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２４８１】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．９９（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．９４（ｓ、１Ｈ）、８．０２－７．９７（ｍ、１Ｈ）、７．８６（ｔ、１Ｈ）、７．７７－７．６７（ｍ、３Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．６０（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．２６－２．１１（ｍ、２Ｈ）、０．９１（ｔ、３Ｈ）。

【２４８２】

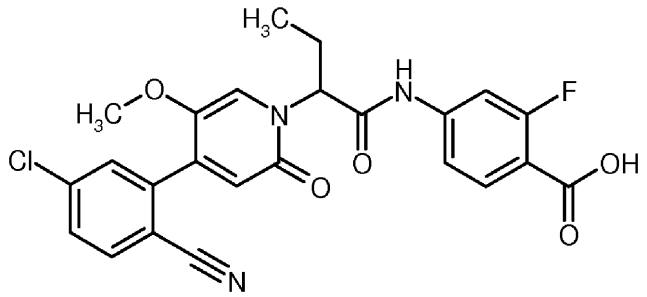
^{19}Ｆ－ＮＭＲ（３７６．５４ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝－１０７．７。

【２４８３】

実施例１７９

４－（｛（２Ｓ）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－２－フルオロ安息香酸（エナンチオマー２）

【化６７１】



【２４８４】

実施例１７からのラセミ体８１３５ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物３６ｍｇを得た。実施例１７９（エナンチオマー２）：キラルＳＦＣ：R_t＝２．６７分；９９％ｅｅ。

【２４８５】

分離方法（ＳＦＣ）：カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×３０ｍｍ；移動相：６０％二酸化炭素、４０％エタノール；温度：４０℃；流量：１００ｍＬ／分；圧力：８０バール；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２４８６】

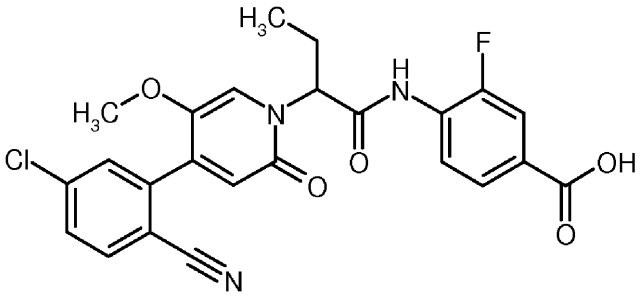
分析：カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μ２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：６０％二酸化炭素、４０％エタノール；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２４８７】

実施例１８０

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－３－フルオロ安息香酸（ラセミ体）

【化６７２】



【２４８８】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－３－フルオロ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１２５ｍｇ（０．２３ｍｍｏｌ）を、一般法２に従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル／０．１％ギ酸勾配）によって精製した。収量：５７ｍｇ（理論値の５１％）。

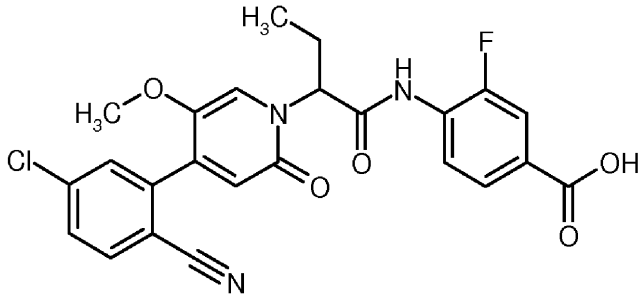
【２４８９】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

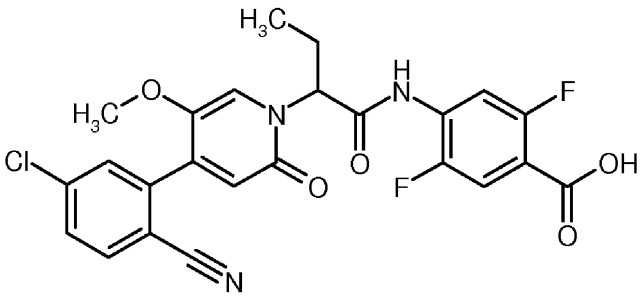
【２４９０】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．１３（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．５５（ｓ、１Ｈ）、８．１１（ｔ、１Ｈ）、８．０２－７．９７（ｍ、１Ｈ）、７．７９－７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．４６（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．８０（ｄｄ、１Ｈ）、３．６８（ｓ、３Ｈ）、２．２７－２．１０（ｍ、２Ｈ）

、０．９１（ｔ、３Ｈ）。
【２４９１】
^{19}Ｆ－ＮＭＲ（３７６．５４ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝－１２３．９。
【２４９２】
実施例１８１
４－（｛（２Ｓ）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－３－フルオロ安息香酸（エナンチオマー２）
【化６７３】



【２４９３】
実施例１８０からのラセミ体５５ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物２７ｍｇを得た。実施例１８１（エナンチオマー２）：キラルＳＦＣ：Ｒ$_t$＝７．０７分；＞９９％ｅｅ。
【２４９４】
分離方法（ＳＦＣ）：カラム：ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：８５％二酸化炭素、１５％エタノール；温度：４０℃；流量：１００ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。
【２４９５】
分析：カラム：ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：８０％二酸化炭素、２０％エタノール；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。
【２４９６】
実施例１８２
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－２，５－ジフルオロ安息香酸（ラセミ体）
【化６７４】



【２４９７】
４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－２，５－ジフルオロ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）１７９ｍｇ（０．３２ｍｍｏｌ）を、一般法６Ａに従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル／０．１％ギ酸勾配）によって精

製した。収量：１０５ｍｇ（理論値の６５％）。

【２４９８】

ＬＣ／ＭＳ［方法８］：R_t＝１．２１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２４９９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．３６（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７４（ｓ、１Ｈ）、８．０８－７．９７（ｍ、２Ｈ）、７．７７－７．６８（ｍ、３Ｈ）、７．４５（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．８５－５．７８（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２５－２．１４（ｍ、２Ｈ）、０．９０（ｔ、３Ｈ）。

【２５００】

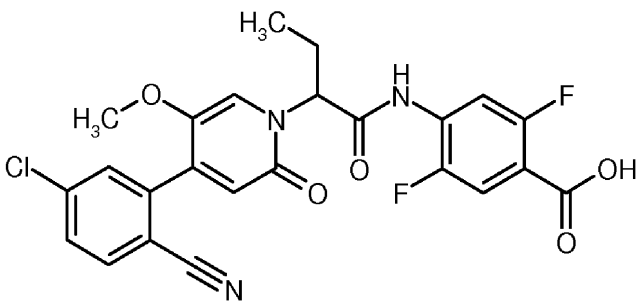
^{19}Ｆ－ＮＭＲ（３７６．５４ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝－１１２．６、－１２９．８。

【２５０１】

実施例１８３

４－（｛（２Ｓ）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－２，５－ジフルオロ安息香酸（エナンチオマー２）

【化６７５】



【２５０２】

実施例１８２からのラセミ体１００ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物３３ｍｇを得た。実施例１８３（エナンチオマー２）：キラルＳＦＣ：R_t＝３．０５分；＞９９％ｅｅ。

【２５０３】

分離方法（ＳＦＣ）：カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×３０ｍｍ；移動相：７５％二酸化炭素、２５％エタノール；温度：４０℃；流量：１００ｍＬ／分；圧力：１００バール；ＵＶ検出：２１０ｎｍ。

【２５０４】

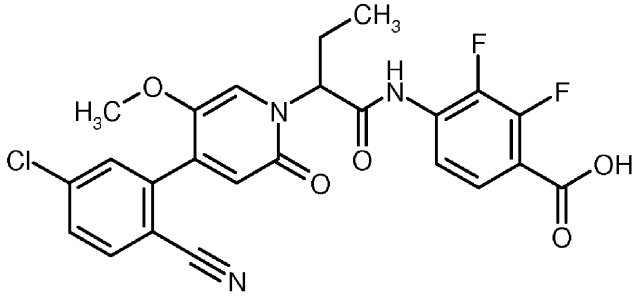
分析：カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：７０％二酸化炭素、３０％エタノール；流量：３ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２５０５】

実施例１８４

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－２，３－ジフルオロ安息香酸（ラセミ体）

【化６７６】



【２５０６】

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－２，３－ジフルオロ安息香酸メチル（ラセミ体）８０ｍｇ（０．１５ｍｍｏｌ）を、一般法６Ｂに従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル／０．１％ギ酸勾配）によって精製した。収量：５８ｍｇ（理論値の７４％）。

【２５０７】

ＬＣ／ＭＳ［１］：R_t＝０．９６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２５０８】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．４０（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７３（ｓ、１Ｈ）、８．０２－７．９７（ｍ、１Ｈ）、７．９０－７．８４（ｍ、１Ｈ）、７．７６－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．７１－７．６４（ｍ、１Ｈ）、７．４５（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．７８（ｄｄ、１Ｈ）、３．６８（ｓ、３Ｈ）、２．２７－２．１３（ｍ、２Ｈ）、０．９１（ｔ、３Ｈ）。

【２５０９】

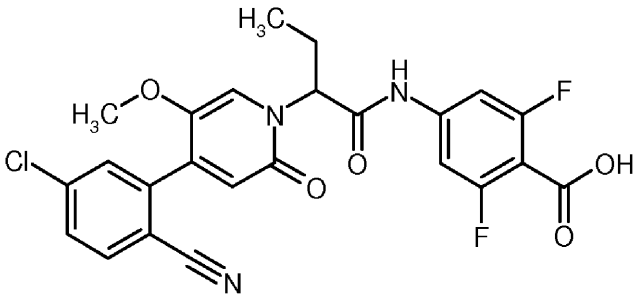
^{19}Ｆ－ＮＭＲ（３７６．５４ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝－１３５．７２、－１４７．９７。

【２５１０】

実施例１８５

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－２，６－ジフルオロ安息香酸（ラセミ体）

【化６７７】



【２５１１】

炭酸セシウム６７ｍｇ（０．２０ｍｍｏｌ、２当量）を、４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）－２，６－ジフルオロ安息香酸メチル（ラセミ体）５３ｍｇ（０．１０ｍｍｏｌ）の（１．２５ｍＬ）メタノール／水混合液（４／１）中溶液に加え、得られた懸濁液を６０℃で１時間撹拌した。メタノールを３０℃で減圧下に除去した。反応混合物を冷却して室温とし、塩酸水溶液（１Ｎ）を用いてｐＨ３に調節した。水相を酢酸エ

チルで抽出した。合わせた有機相を脱水し（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル／０．１％ギ酸勾配）によって精製した。収量：１１ｍｇ（理論値の２１％）。

【２５１２】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２５１３】

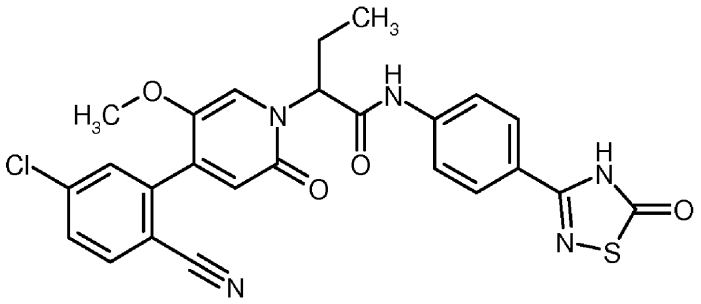
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．６３（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８８（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．７６－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．４７（ｓ、１Ｈ）、７．４０－７．２８（ｍ、２Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．５６（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２４－２．１１（ｍ、２Ｈ）、０．８９（ｔ、３Ｈ）。

【２５１４】

実施例１８６

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）フェニル］ブタンアミド（ラセミ体）

【化６７８】



【２５１５】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）６５ｍｇ（０．１９ｍｍｏｌ）および３－（４－アミノフェニル）－１，２，４－チアジアゾール－５（４Ｈ）－オン５４ｍｇ（０．２８ｍｍｏｌ、１．５当量）を、一般法７に従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル／０．１％ギ酸勾配）によって精製した。収量：４５ｍｇ（理論値の４６％）。

【２５１６】

ＬＣ／ＭＳ［方法８］：Ｒｔ＝１．２５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５２１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２５１７】

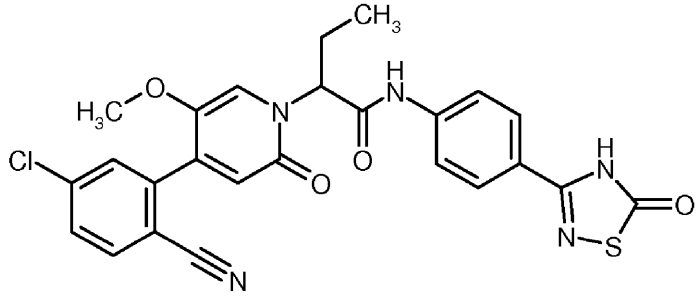
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．３１（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７８（ｓ、１Ｈ）、８．０２－７．９８（ｍ、１Ｈ）、７．９４－７．８９（ｍ、２Ｈ）、７．８０－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．６４（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２６－２．１０（ｍ、２Ｈ）、０．９１（ｔ、３Ｈ）。

【２５１８】

実施例１８７

（２Ｓ）－２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）フェニル］ブタンアミド（エナンチオマー２）

【化６７９】



【２５１９】

実施例１８６からのラセミ体４０ｍｇのエナンチオマー分離によって、標題化合物１０ｍｇを得た。実施例１８７（エナンチオマー２）：キラルＨＰＬＣ：R_t＝６．８３分；＞９９％ｅｅ。

【２５２０】

分離方法（ＨＰＬＣ）：カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＢ　５μｍ　２５０ｍｍ×２０ｍｍ；移動相：５０％ヘキサン、５０％２－プロパノール；温度：３５℃；流量：２０ｍＬ／分；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２５２１】

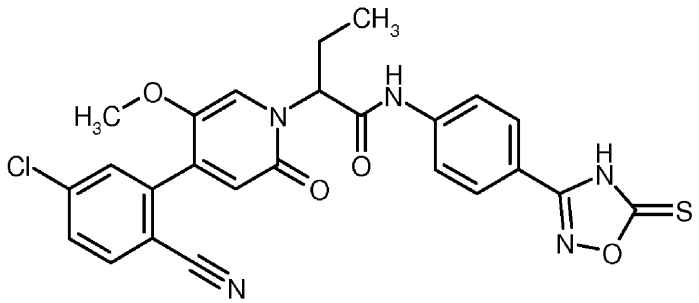
分析：カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ　５μｍ　２５０ｍｍ×４．６ｍｍ；移動相：５０％ヘキサン、５０％２－プロパノール；流量：１ｍＬ／分；温度：３０℃；ＵＶ検出：２２０ｎｍ。

【２５２２】

実施例１８８

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（５－チオキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）フェニル］ブタンアミド（ラセミ体）

【化６８０】



【２５２３】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）３６ｍｇ（０．１０ｍｍｏｌ）および３－（４－アミノフェニル）－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－チオン３０ｍｇ（０．１６ｍｍｏｌ、１．５当量）を、一般法７に従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル／０．１％ギ酸勾配）によって精製した。収量：２１ｍｇ（理論値の３８％）。

【２５２４】

ＬＣ／ＭＳ［方法８］：Ｒｔ＝１．２６分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝５２０（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２５２５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８５（ｓ、１Ｈ）、８．０２－７．９７（ｍ、１Ｈ）、７．８９－７．８０（ｍ、４Ｈ）、７．７６－

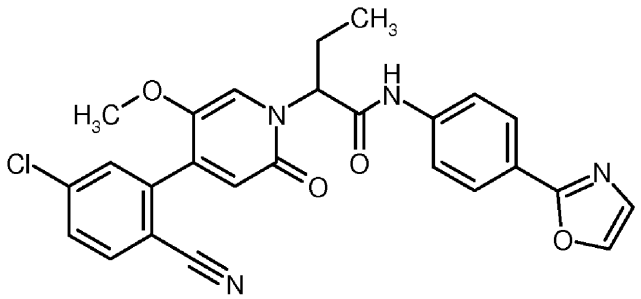
７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．６４（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２６－２．１１（ｍ、２Ｈ）、０．９１（ｔ、３Ｈ）。

【２５２６】

実施例１８９

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（１，３－オキサゾール－２－イル）フェニル］ブタンアミド（ラセミ体）

【化６８１】



【２５２７】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）１００ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ）および４－（１，３－オキサゾール－２－イル）アニリン７３ｍｇ（０．４３ｍｍｏｌ、１．５当量）を、一般法７に従って反応させた。粗生成物を順相クロマトグラフィー（移動相：ジクロロメタン／メタノール１％から１０％混合物）によって精製した。収量：８９ｍｇ（理論値の６３％）。

【２５２８】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒｔ＝１．０４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【２５２９】

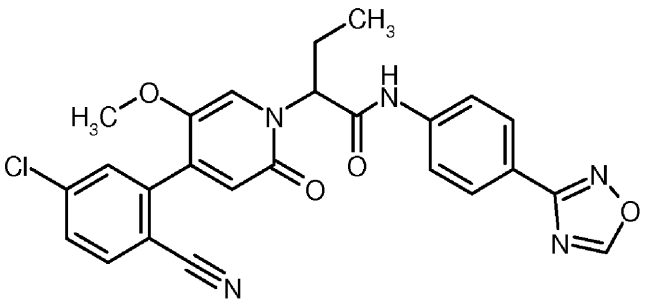
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１０．７６（ｓ、１Ｈ）、８．１８（ｄ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．９８－７．９３（ｍ、２Ｈ）、７．８３－７．７８（ｍ、２Ｈ）、７．７６－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、７．３５（ｄ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．６５（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２６－２．１０（ｍ、２Ｈ）、０．９１（ｔ、３Ｈ）。

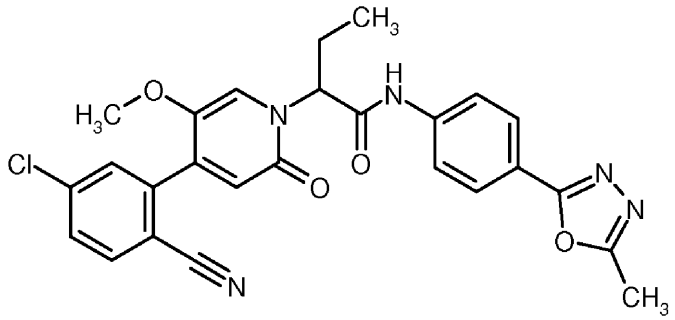
【２５３０】

実施例１９０

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）フェニル］ブタンアミド（ラセミ体）

【化６８２】

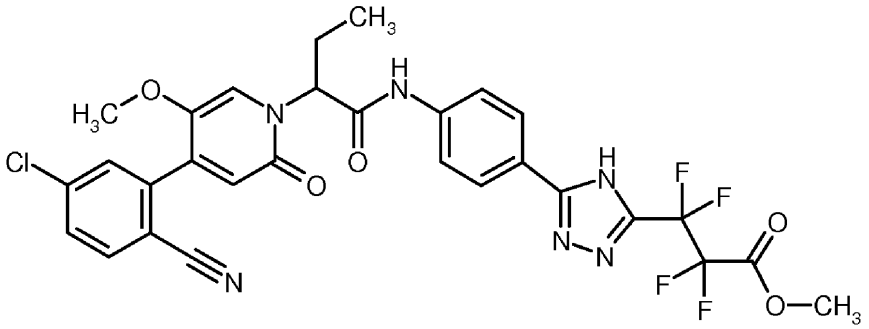


【２５３１】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）１００ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ）および４－（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）アニリン７３ｍｇ（０．４３ｍｍｏｌ、１．５当量）を、一般法７に従って反応させた。粗生成物を順相クロマトグラフィー（移動相：ジクロロメタン／メタノール２％から５％混合物）、次に分取ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル／０．１％ギ酸勾配）によって精製した。収量：８１ｍｇ（理論値の５５％）。
【２５３２】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒｔ＝０．９５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【２５３３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８５（ｓ、１Ｈ）、９．３０（ｓ、１Ｈ）、８．０３－７．９７（ｍ、３Ｈ）、７．８９－７．８４（ｍ、２Ｈ）、７．７６－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．６５（ｄｄ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、２．２７－２．１２（ｍ、２Ｈ）、０．９２（ｔ、３Ｈ）。
【２５３４】
実施例１９１
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［４－（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル］ブタンアミド（ラセミ体）
【化６８３】


【２５３５】
２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）１００ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ）および４－（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）アニリン７６ｍｇ（０．４３ｍｍｏｌ、１．５当量）を、一般法７に従って反応させた。粗生成物を順相クロマトグラフィー（移動相：ジクロロメタン／メタノール１％から１０％混合物）によって精製した。収量：１４４ｍｇ（理論値の９９％）。
【２５３６】
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒｔ＝０．９８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５０４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【２５３７】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８３（ｓ、１Ｈ）、８．０２－７．９７（ｍ、１Ｈ）、７．９７－７．９１（ｍ、２Ｈ）、７．８８－７．８２（ｍ、２Ｈ）、７．７６－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．６５（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．５６（ｓ、３Ｈ）、２．２７－２．１１（ｍ、２Ｈ）、０．９２（ｔ、３Ｈ）。
【２５３８】
実施例１９２
３－｛５－［４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ

－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）フェニル］－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル｝－２，２，３，３－テトラフルオロプロパン酸メチル（ラセミ体）

【化６８４】



【２５３９】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）８７ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）および３－［５－（４－アミノフェニル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］－２，２，３，３－テトラフルオロプロパン酸メチル８８ｍｇ（０．２８ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法１に従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：９６ｍｇ（純度９４％、理論値の５６％）。

【２５４０】

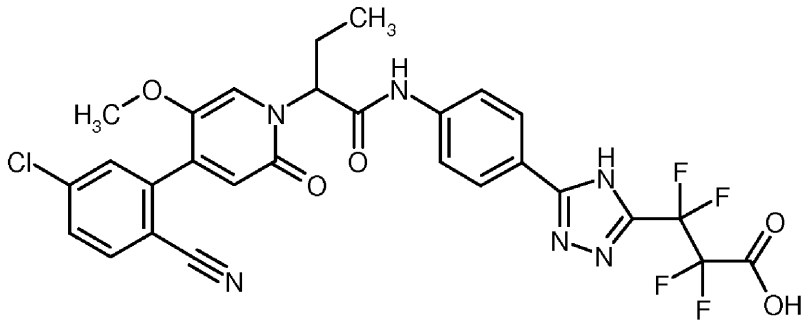
ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６４７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２５４１】

実施例１９３

３－｛５－［４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）フェニル］－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル｝－２，２，３，３－テトラフルオロプロパン酸（ラセミ体）

【化６８５】



【２５４２】

３－｛５－［４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタノイル｝アミノ）フェニル］－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル｝－２，２，３，３－テトラフルオロプロパン酸メチル（ラセミ体）９６ｍｇ（純度９４％、０．１４ｍｍｏｌ）を、一般法３に従って水酸化リチウムで加水分解した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：２８ｍｇ（理論値の３２％）。

【２５４３】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_t$＝０．８６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝６３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２５４４】

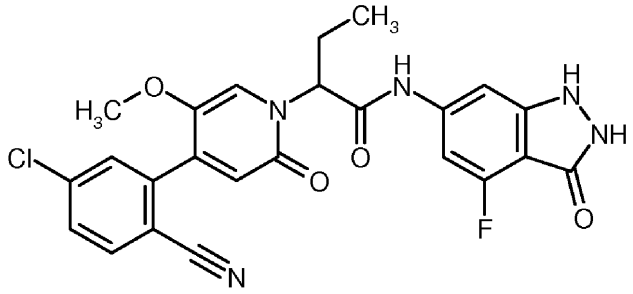
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１５．０１（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７７（ｓ、１Ｈ）、８．０３－７．９４（ｍ、３Ｈ）、７．８２（ｄ、２Ｈ）、７．７７－７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．６５（ｄｄ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、２．３１－２．１０（ｍ、２Ｈ）、０．９２（ｔ、３Ｈ）。

【２５４５】

実施例１９４

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－（４－フルオロ－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ブタンアミド（ラセミ体）

【化６８６】



【２５４６】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）１００ｍｇ（０．２８ｍｍｏｌ）および６－アミノ－４－フルオロ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インダゾール－３－オン５１ｍｇ（０．３１ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法６に従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：６ｍｇ（理論値の４％）。

【２５４７】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：Ｒ$_t$＝０．８６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２５４８】

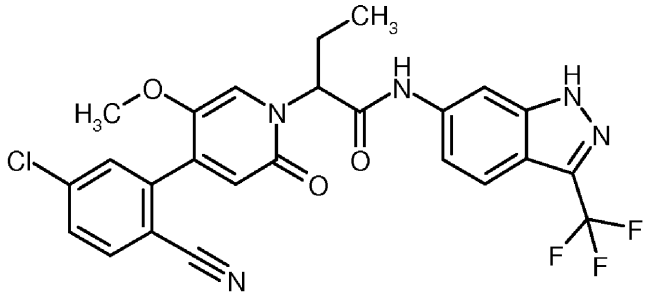
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ［ｐｐｍ］＝１１．６３（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．７７（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．６６（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．７８－７．６９（ｍ、２Ｈ）、７．６０（ｓ、１Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、６．８７（ｄ、１Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、５．６２（ｄｄ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、２．２５－２．０８（ｍ、２Ｈ）、０．９１（ｔ、３Ｈ）。

【２５４９】

実施例１９５

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－［３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル］ブタンアミド（ラセミ体）

【化６８７】



【２５５０】

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）８２ｍｇ（０．２３ｍｍｏｌ）および３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－アミン５１ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法６に従って反応させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：３０ｍｇ（理論値の２５％）。

【２５５１】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０８分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５３０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２５５２】

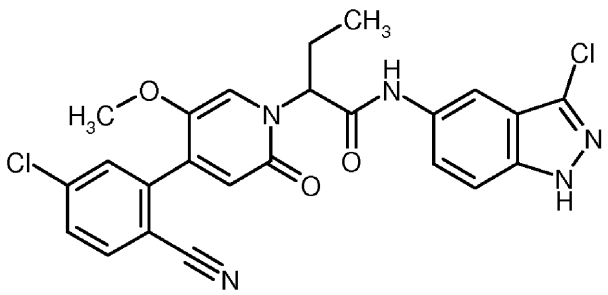
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．８３（ｓ、１Ｈ）、１０．８１（ｓ、１Ｈ）、８．２８（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．７９－７．７１（ｍ、３Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、７．３９（ｄｄ、１Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、５．６７（ｄｄ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、２．２７－２．１１（ｍ、２Ｈ）、０．９２（ｔ、３Ｈ）。

【２５５３】

実施例１９６

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－（３－クロロ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ブタンアミド（ラセミ体）

【化６８８】



【２５５４】

二つのバッチで、２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］ブタン酸（ラセミ体）合計２４２ｍｇ（０．６８ｍｍｏｌ）および３－クロロ－１Ｈ－インダゾール－５－アミン４０４ｍｇ（純度３１％、０．７５ｍｍｏｌ、１．１当量）を、一般法１に従って反応させた。合わせた粗生成物を繰り返し分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：標題化合物実施例１９６　１８ｍｇ（純度９４％、理論値の１３％）および標題化合物実施例１９７６５ｍｇ（理論値の５５％）（使用した原料３－クロロ－１Ｈ－インダゾール－５－アミンが１Ｈ－インダゾール－５－アミンを不純物として含ん

でいたために副生成物として単離したもの）。

【２５５５】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４９６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２５５６】

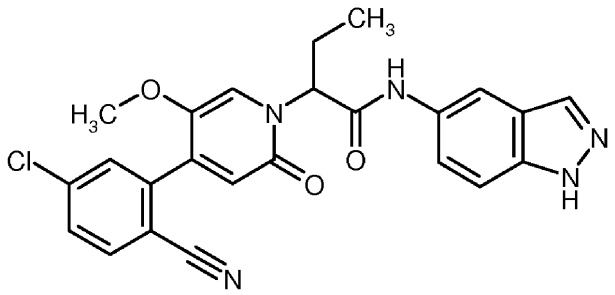
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．２５（ｓ、１Ｈ）、１０．６４（ｓ、１Ｈ）、８．１６（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．７７－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．５９－７．４９（ｍ、３Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、５．６６（ｄｄ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、２．２８－２．０９（ｍ、２Ｈ）、０．９２（ｔ、３Ｈ）。

【２５５７】

実施例１９７

２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）ブタンアミド（ラセミ体）

【化６８９】



【２５５８】

標題化合物実施例１９６の製造における副生成物として、標題化合物実施例１９７を単離した。収量：６５ｍｇ（理論値の５５％）。

【２５５９】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝４６２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２５６０】

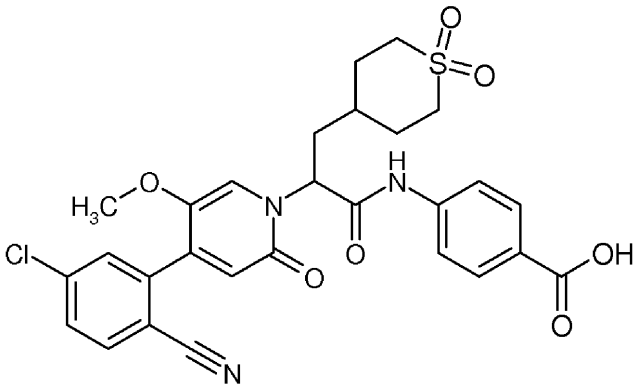
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１３．００（ｓ、１Ｈ）、１０．５０（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｓ、１Ｈ）、８．０５－７．９６（ｍ、２Ｈ）、７．７７－７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．５５（ｓ、１Ｈ）、７．７３－７．４５（ｍ、２Ｈ）、６．５４（ｓ、１Ｈ）、５．６８（ｄｄ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、２．２６－２．０８（ｍ、２Ｈ）、０．９２（ｔ、３Ｈ）。

【２５６１】

実施例１９８

４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸（ラセミ体）

【化６９０】



【２５６２】

エタノール／水（２．６／１）１９．４ｍＬ中の４－（｛２－［４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－（１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）プロパノイル｝アミノ）安息香酸エチル（ラセミ体）３２９ｍｇ（５３７μｍｏｌ）を、一般法６Ｃに従って炭酸セシウム８９３ｍｇ（２．７４ｍｍｏｌ）と反応させて、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８、１０μｍ、１２５ｍｍ×３０ｍｍ、移動相：アセトニトリル／０．０５％ギ酸勾配（０から３分１０％アセトニトリル３５分まで９０％アセトニトリル、さらに３分９０％アセトニトリル）］後に標題化合物を得た。収量：１３６ｍｇ（理論値の４３％）。

【２５６３】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．８９分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５８４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２５６４】

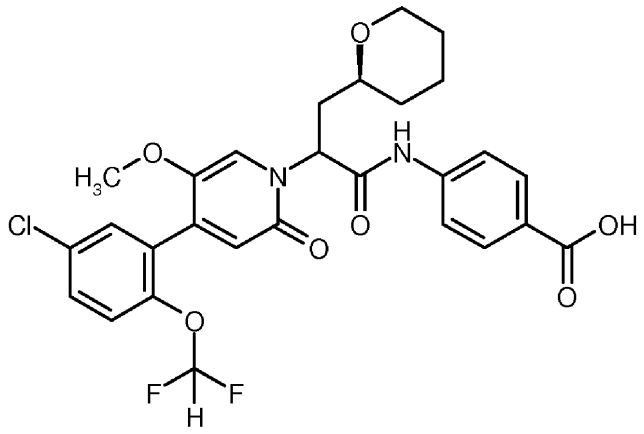
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．８（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８（ｓ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、２Ｈ）、７．７７－７．７１（ｍ、４Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、５．８５（ｄｄ、１Ｈ）、３．７１（ｓ、３Ｈ）、３．１４－２．９６（ｍ、４Ｈ）、２．３７－２．２７（ｍ、１Ｈ）、２．１５－２．０３（ｍ、３Ｈ）、１．８１－１．６５（ｍ、２Ｈ）、１．５５－１．４３（ｍ、１Ｈ）。

【２５６５】

実施例１９９

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル）アミノ］安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化６９１】



【２５６６】

エタノール／水（４／１）６．５ｍＬ中の４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル）アミノ］安息香酸エチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）３１５ｍｇ（０．４９ｍｍｏｌ）を、一般法４に従って炭酸セシウム３２２ｍｇ（０．９９ｍｍｏｌ、２．０当量）で加水分解した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：１１１ｍｇ（理論値の３９％）。

【２５６７】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５７７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２５６８】

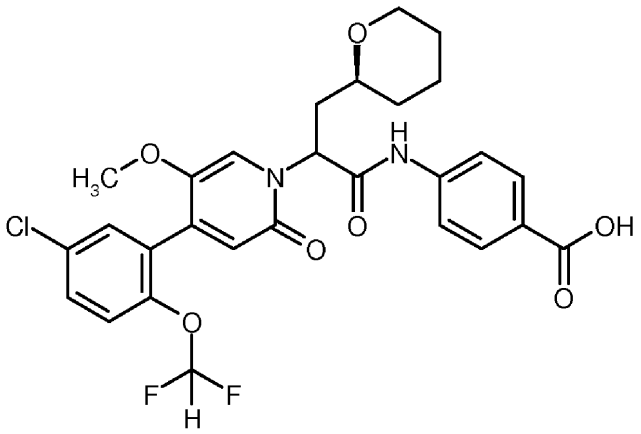
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７６（ｓ、１Ｈ）、１０．７４／１０．６５（２×ｓ、１Ｈ）、７．９４－７．８６（ｍ、２Ｈ）、７．８１－７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．５９／７．５７（２×ｔ、１Ｈ）、７．５０／７．４８（２×ｄ、１Ｈ）、７．４２／７．３８（２×ｓ、１Ｈ）、７．３３－７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．１３／７．１２（２×ｔ、１Ｈ）、６．３８／６．３７（２×ｓ、１Ｈ）、５．８０／５．７２（ｔ／ｄｄ、１Ｈ）、３．９０－３．７８（ｍ、１Ｈ）、３．６３／３．６２（２×ｓ、３Ｈ）、３．２９－３．０３（ｍ、２Ｈ）、２．３９－２．０９（ｍ、２Ｈ）、１．７９－１．７０（ｍ、１Ｈ）、１．６７－１．５４（ｍ、１Ｈ）、１．４８－１．１８（ｍ、４Ｈ）。

【２５６９】

実施例２００

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル）アミノ］安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１）

【化６９２】



【２５７０】

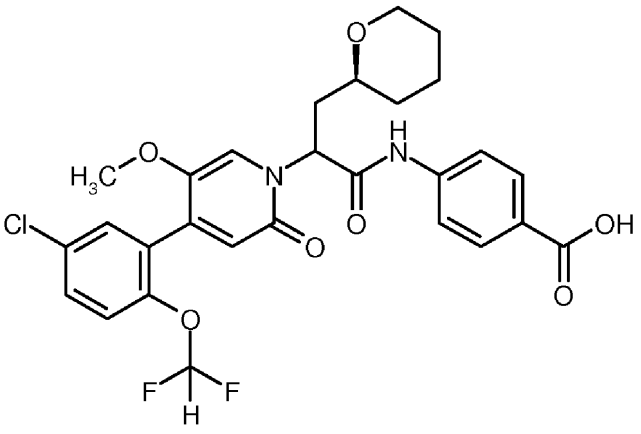
実施例１９９からの化合物のジアステレオマー分離による標題化合物の取得を、二酸化炭素／エタノールまたは二酸化炭素／２－プロパノール混合物を溶離液として用いるキラル相でのＳＦＣ（例えばＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ　５μｍまたはＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＪ－Ｈ　５μｍ）によって行うことができる。

【２５７１】

実施例２０１

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル）アミノ］安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー２）

【化６９３】



【２５７２】

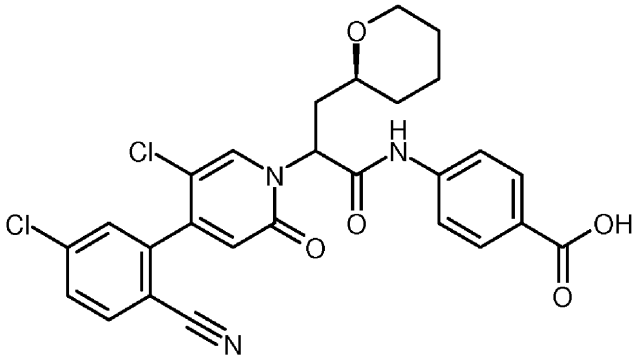
実施例１９９からの化合物のジアステレオマー分離による標題化合物の取得を、二酸化炭素／エタノールまたは二酸化炭素／２－プロパノール混合物を溶離液として用いるキラル相でのＳＦＣ（例えばＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ　５μｍまたはＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＪ－Ｈ　５μｍ）によって行うことができる。

【２５７３】

実施例２０２

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）

【化６９４】



【２５７４】

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１および２の混合物）３６４ｍｇ（０．６１ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。粗生成物を分取フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル５０、溶離液：ジクロロメタン／メタノール勾配）によって精製した。収量：２６４ｍｇ（理論値の７６％）。

【２５７５】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝１．０５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２５７６】

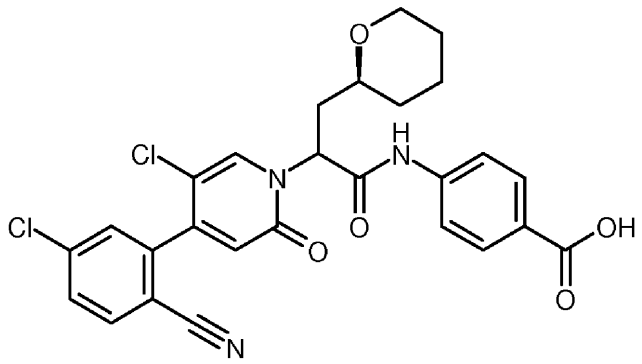
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７５（ｓ、１Ｈ）、１０．７８（ｓ、１Ｈ）、８．２０（ｄ、１Ｈ）、８．０６（ｄｄ、１Ｈ）、７．９４－７．８７（ｍ、２Ｈ）、７．８４－７．７１（ｍ、４Ｈ）、６．６５（ｓ、１Ｈ）、５．８１（ｂｒｓ、１Ｈ）、３．８９－３．７７（ｍ、１Ｈ）、３．２６－３．０１（ｍ、２Ｈ）、２．４７－２．１５（ｍ、２Ｈ）、１．８０－１．７０（ｍ、１Ｈ）、１．６５－１．５５（ｍ、１Ｈ）、１．４７－１．２１（ｍ、４Ｈ）。

【２５７７】

実施例２０３

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１）

【化６９５】



【２５７８】

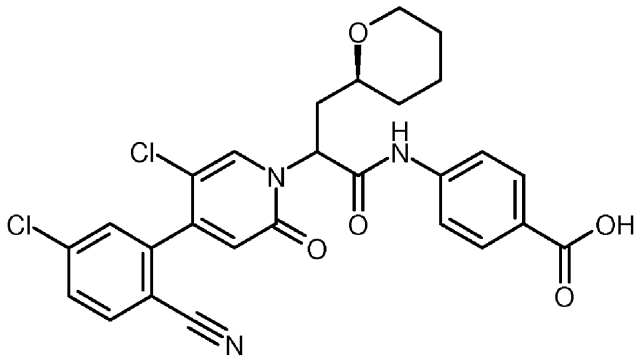
実施例２０２からの化合物のジアステレオマー分離による標題化合物の取得を、二酸化炭素／エタノールまたは二酸化炭素／２－プロパノール混合物を溶離液として用いるキラル相でのＳＦＣ（例えばＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ　５μｍまたはＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＪ－Ｈ　５μｍ）によって行うことができる。

【２５７９】

実施例２０４

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－３－［（２Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー２）

【化６９６】



【２５８０】

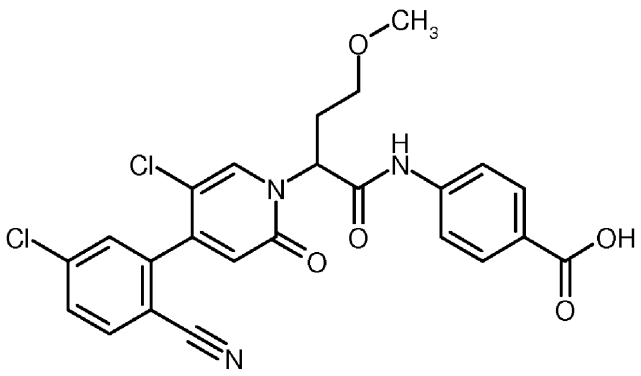
実施例２０２からの化合物のジアステレオマー分離による標題化合物の取得を、二酸化炭素／エタノールまたは二酸化炭素／２－プロパノール混合物を溶離液として用いるキラル相でのＳＦＣ（例えばＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ　５μｍまたはＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＪ－Ｈ　５μｍ）によって行うことができる。

【２５８１】

実施例２０５

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタノイル｝アミノ）－安息香酸（ラセミ体）

【化６９７】



【２５８２】

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタノイル｝アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（ラセミ体）４３８ｍｇ（０．７６ｍｍｏｌ）を、一般法２に従ってＴＦＡによって加水分解した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｒｅｐｒｏｓｉｌ　Ｃ１８、水／アセトニトリル勾配）によって精製した。収量：１２３ｍｇ（理論値の３２％）。

【２５８３】

ＬＣ／ＭＳ［方法１］：R_t＝０．９６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝５００（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２５８４】

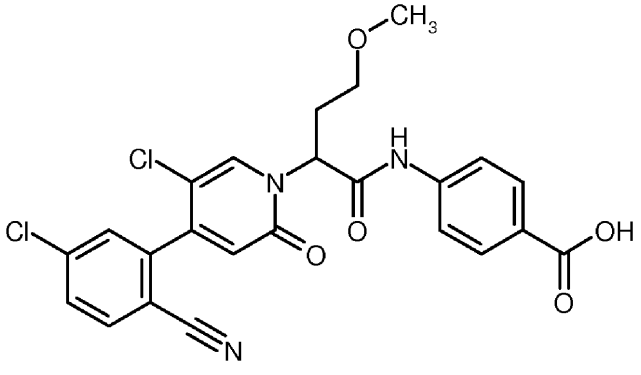
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１２．７７（ｂｒｓ、１Ｈ）、１０．８２（ｓ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、２Ｈ）、７．８４－７．７７（ｍ、２Ｈ）、７．７５（ｄ、２Ｈ）、６．６７（ｓ、１Ｈ）、５．７７（ｂｒｓ、１Ｈ）、３．４５－３．３８（ｍ、１Ｈ）、３．３０－３．２２（ｍ、１Ｈ）、３．１９（ｓ、３Ｈ）、２．４６－２．３９（ｍ、２Ｈ）。

【２５８５】

実施例２０６

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタノイル｝アミノ）－安息香酸（エナンチオマー１）

【化６９８】



【２５８６】

実施例２０５からの化合物のエナンチオマー分離による標題化合物の取得を、二酸化炭素／エタノールまたは二酸化炭素／２－プロパノール混合物を溶離液として用いるキラル相でのＳＦＣ（例えばＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ　５μｍまたはＤａｉｃｅｌ　Ｃ

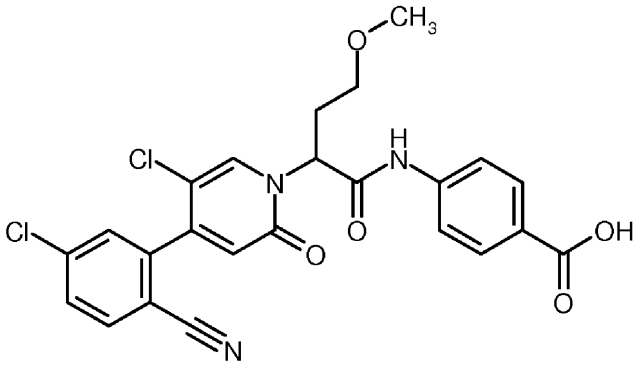
ｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＪ－Ｈ　５μｍ）によって行うことができる。

【２５８７】

実施例２０７

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－メトキシブタノイル｝アミノ）－安息香酸（エナンチオマー２）

【化６９９】



【２５８８】

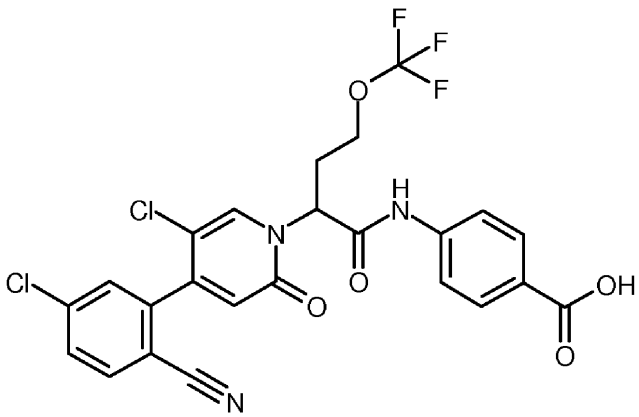
実施例２０５からの化合物のエナンチオマー分離による標題化合物の取得を、二酸化炭素／エタノールまたは二酸化炭素／２－プロパノール混合物を溶離液として用いるキラル相でのＳＦＣ（例えばＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ　５μｍまたはＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＪ－Ｈ　５μｍ）によって行うことができる。

【２５８９】

実施例２０８

４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－（トリフルオロメトキシ）ブタノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー１）

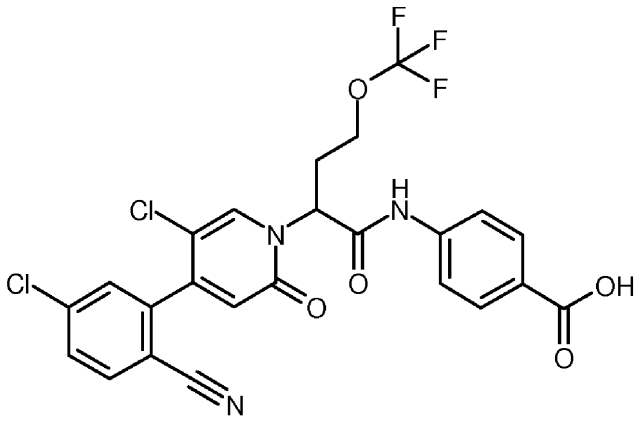
【化７００】



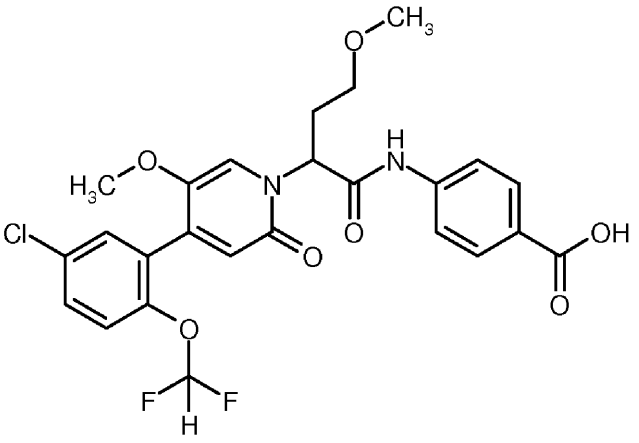
【２５９０】

実施例１７１からの化合物のエナンチオマー分離による標題化合物の取得を、二酸化炭素／エタノールまたは二酸化炭素／２－プロパノール混合物を溶離液として用いるキラル相でのＳＦＣ（例えばＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ　５μｍまたはＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＪ－Ｈ　５μｍ）によって行うことができる。

【２５９１】
実施例２０９
４－（｛２－［５－クロロ－４－（５－クロロ－２－シアノフェニル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル］－４－（トリフルオロメトキシ）ブタノイル｝アミノ）安息香酸（エナンチオマー２）
【化７０１】



【２５９２】
実施例１７１からの化合物のエナンチオマー分離による標題化合物の取得を、二酸化炭素／エタノールまたは二酸化炭素／２－プロパノール混合物を溶離液として用いるキラル相でのＳＦＣ（例えばＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ　５μｍまたはＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＪ－Ｈ　５μｍ）によって行うことができる。
【２５９３】
実施例２１０
４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メトキシブタノイル）アミノ］安息香酸（エナンチオマー１）
【化７０２】



【２５９４】
実施例１７３からの化合物のエナンチオマー分離による標題化合物の取得を、二酸化炭素／エタノールまたは二酸化炭素／２－プロパノール混合物を溶離液として用いるキラル相でのＳＦＣ（例えばＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ　５μｍまたはＤａｉｃｅｌ　Ｃ

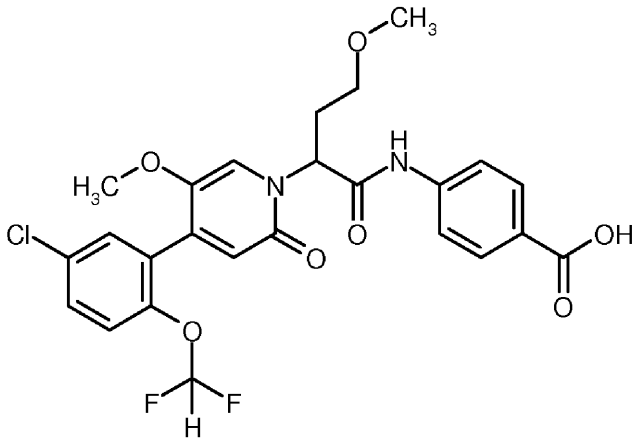
ｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＪ－Ｈ　５μｍ）によって行うことができる。

【２５９５】

実施例２１１

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－メトキシブタノイル）アミノ］安息香酸（エナンチオマー２）

【化７０３】



【２５９６】

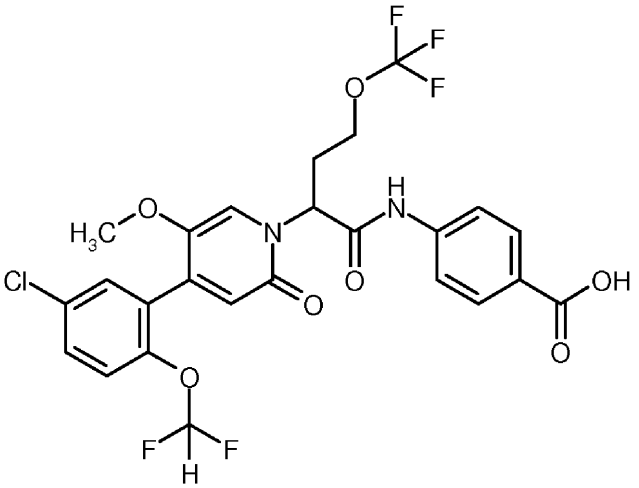
実施例１７３からの化合物のエナンチオマー分離による標題化合物取得を、二酸化炭素／エタノールまたは二酸化炭素／２－プロパノール混合物を溶離液として用いるキラル相でのＳＦＣによって行うことができる（例えばＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ　５μｍまたはＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＪ－Ｈ　５μｍ）。

【２５９７】

実施例２１２

４－｛［２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－（トリフルオロメトキシ）ブタノイル］アミノ｝安息香酸（エナンチオマー１）

【化７０４】



【２５９８】

実施例１７６からの化合物のエナンチオマー分離による標題化合物の取得を、二酸化炭素／エタノールまたは二酸化炭素／２－プロパノール混合物を溶離液として用いるキラル

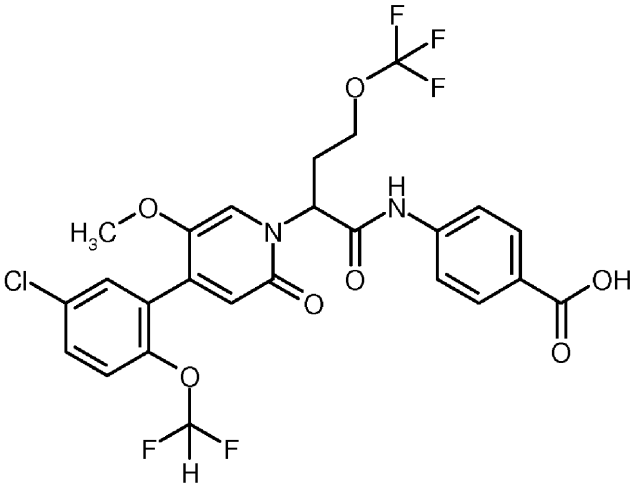
相でのＳＦＣ（例えばＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ　５μｍまたはＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＪ－Ｈ　５μｍ）によって行うことができる。

【２５９９】

実施例２１３

４－｛［２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－４－（トリフルオロメトキシ）ブタノイル］アミノ｝安息香酸（エナンチオマー２）

【化７０５】



【２６００】

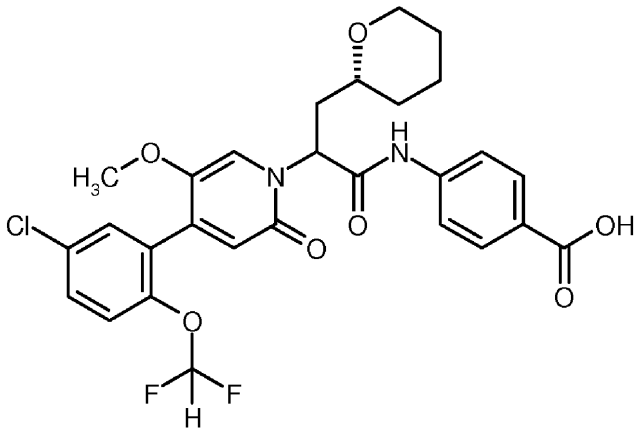
実施例１７６からの化合物のエナンチオマー分離による標題化合物の取得を、二酸化炭素／エタノールまたは二酸化炭素／２－プロパノール混合物を溶離液として用いるキラル相でのＳＦＣ（例えばＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ　５μｍまたはＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＪ－Ｈ　５μｍ）によって行うことができる。

【２６０１】

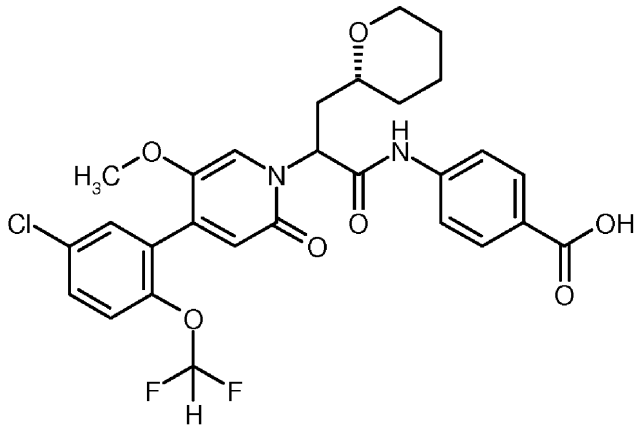
実施例２１４

４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル）アミノ］安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー１）

【化７０６】



【２６０２】
実施例１７７からの化合物のエナンチオマー分離による標題化合物の取得を、二酸化炭素／エタノールまたは二酸化炭素／２－プロパノール混合物を溶離液として用いるキラル相でのＳＦＣ（例えばＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ　５μｍまたはＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＪ－Ｈ　５μｍ）によって行うことができる。
【２６０３】
実施例２１５
４－［（２－｛４－［５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－５－メトキシ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル｝－３－［（２Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパノイル）アミノ］安息香酸（エナンチオマー的に純粋なジアステレオマー２）
【化７０７】



【２６０４】
実施例１７７からの化合物のエナンチオマー分離による標題化合物の取得を、二酸化炭素／エタノールまたは二酸化炭素／２－プロパノール混合物を溶離液として用いるキラル相でのＳＦＣ（例えばＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＺ－Ｈ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ　５μｍ、Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ　５μｍまたはＤａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＪ－Ｈ　５μｍ）によって行うことができる。
【２６０５】
Ｂ）生理的効力の評価
本発明による化合物の血栓塞栓性障害の治療への好適性を、以下のアッセイ系で示すことができる。
【２６０６】
ａ）試験の説明（イン・ビトロ）
ａ．１）ＦＸＩａ阻害の測定
本発明による物質のＸＩａ因子阻害を確認するため、ペプチド性ＸＩａ因子基質の反応を利用してヒトＸＩａ因子の酵素活性を求める生化学的試験システムを用いる。ここで、ＸＩａ因子がペプチド性（ｐｅｐｔｉｃ）ＸＩａ因子基質から、Ｃ末端アミノメチルクマリン（ＡＭＣ）を開裂させ、それの蛍光が測定される。測定はマイクロタイタープレートで実施する。
【２６０７】
試験物質をジメチルスルホキシドに溶かし、ジメチルスルホキシドで連続希釈する（３０００μＭから０．００７８μＭ；試験での得られた最終濃度：５０μＭから０．０００１３μＭ）。各場合で希釈された物質の溶液１μＬを、Ｇｒｅｉｎｅｒからのマイクロタ

イタープレート（３８４ウェル）のウェルに入れる。アッセイ緩衝液（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ　ｐＨ７．４；１００ｍＭ塩化ナトリウム溶液；５ｍＭ塩化カルシウム溶液；０．１％ウシ血清アルブミン）２０μＬおよびＫｏｒｄｉａからのＸＩａ因子（０．４５ｎＭアッセイ緩衝液中溶液）２０μＬをその順で加える。１５分間インキュベートした後、Ｂａｃｈｅｍからのアッセイ緩衝液に溶かしたＸＩａ因子基質Ｂｏｃ－Ｇｌｕ（ＯＢｚｌ）－Ａｌａ－Ａｒｇ－ＡＭＣ（１０μＭアッセイ緩衝液中溶液）２０μＬを加えることで酵素反応を開始し、混合物を室温で（２２℃）３０分間インキュベートしてから、蛍光を測定する（励起：３６０ｎｍ、発光：４６０ｎｍ）。試験物質を含む試験バッチの測定された発光を、試験物質を含まない対照バッチ（試験物質のジメチルスルホキシド中溶液ではなくジメチルスルホキシドのみ）の発光と比較し、濃度／活性関係から、IC_{50}値を計算する。この試験からの活性データを下記の表Ａに挙げている。

【表１】

表A

実施例番号	IC_{50} [nM]		実施例番号	IC_{50} [nM]
1	53		2	260
3	430		4	240
5	150		6	440

実施例番号	IC_{50} [nM]		実施例番号	IC_{50} [nM]
7	82		8	110
9	170		10	730
11	750		12	500
13	600		14	330
15	430		16	910
17	960		18	840
19	59		20	27000
21	26		22	1700
23	150		24	240
25	220		26	7.6
27	42		28	49
29	36		30	50
31	24000		32	65
33	33		34	74
35	27		36	17000
37	14		38	230
39	1100		40	35
41	54		42	14
43	40		44	140
45	13		46	3300
47	9.8		48	42
49	43		50	470
51	500		52	700
53	630		54	3500
55	5.9		56	3400
57	2.0		58	3.9

実施例番号	IC_{50} [nM]		実施例番号	IC_{50} [nM]
59	950		60	1.6
61	4.8		62	290
63	9.1		64	4000
65	4.7		66	4.7
67	1700		68	1.8
69	3.5		70	24
71	32		72	34
73	6.2		74	17
75	4.3		76	1.6
77	2000		78	1.3
79	3.2		80	4000
81	0.7		82	18
83	5.8		84	4.4
85	1900		86	2.4
87	2.8		88	1.3
89	75		90	8.5
91	470		92	3.2
93	4.0		94	5.5
95	520		96	2.4
97	4.2		98	890
99	920		100	1.5
101	1.3		102	660
103	0.5		104	7.3
105	1.4		106	2.3
107	5.3		108	6.4
109	31		110	9.2

実施例番号	IC_{50} [nM]		実施例番号	IC_{50} [nM]
111	34		112	32
113	4.3		114	600
115	3.0		116	2.3
117	1.9		118	53
119	28		120	46
121	17		122	52
123	63		124	170
125	3.6		126	7.1
127	10		128	11
129	24		130	50
131	81		132	2.0
133	130		134	0.3
135	2.7		136	1.6
137	1200		138	1.0
139	2.5		140	3.8
141	190		142	3.9
143	0.6		144	98
145	17		146	130
147	14		148	59
149	5.0		150	4.7
151	14		152	5.4
153	1100		154	2.4
155	2.0		156	600
157	0.8		158	22
159	18		160	120
161	2000		162	1100
163	6.0		164	2.2

実施例番号	IC_{50} [nM]		実施例番号	IC_{50} [nM]
165	11		166	6.8
167	28		168	3.9
169	160		170	49
171	5.2		172	21
173	2.6		174	19
175	15		176	4.5
177	3.4		178	3.0
179	2.3		180	13
181	11		182	31
183	14		184	10
185	5.5		186	5.3
187	2.8		188	4.5
189	66		190	80
191	49		192	3.0
193	2.6		194	6.8
195	150		196	110
197	17		198	12
199	1.3		202	2.9
205	4.0			

【２６０８】

ａ．２）選択性の測定

ＦＸＩａ阻害に関する物質の選択性を示すため、因子Ｘａ、トリプシンおよびプラスミンなどの他のヒトセリンプロテアーゼの阻害について、試験物質を調べる。因子Ｘａ（１．３ｎｍｏｌ／Ｌ、Ｋｏｒｄｉａから）、トリプシン（８３ｍＵ／ｍＬ、Ｓｉｇｍａから）およびプラスミン（０．１μｇ／ｍＬ、Ｋｏｒｄｉａから）の酵素活性を測定するため、これらの酵素を溶解し（５０ｍｍｏｌ／Ｌ　Ｔｒｉｓ緩衝液［Ｃ，Ｃ，Ｃ－トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン］、１００ｍｍｏｌ／Ｌ塩化ナトリウム、０．１％ＢＳＡ［ウシ血清アルブミン］、５ｍｍｏｌ／Ｌ塩化カルシウム、ｐＨ７．４）、ジメチルスルホキシド中の各種濃度の試験物質と、そして、試験物質を含まないジメチルスルホキシドと、１５分間インキュベートする。次いで、適当な基質（因子ＸａおよびトリプシンについてはＢａｃｈｅｍからの５μｍｏｌ／Ｌ　Ｂｏｃ－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－ＡＭＣ、プラスミンについてはＢａｃｈｅｍからの５０μｍｏｌ／Ｌ　ＭｅＯＳｕｃ－Ａｌａ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－ＡＭＣ）の添加により酵素反応を開始する。２２℃で３０分間のインキュベーション時間の後、蛍光を測定する（励起：３６０ｎｍ、発光：４６０ｎｍ）。試験物質を含む試験バッチの測定された発光を、試験物質を含まない対照バッチ（試験物質ジメチルスルホキシド中溶液ではなく、ジメチルスルホキシドのみ）と比較し、濃度／活性関係から、IC_{50}値を計算する。

【２６０９】

ａ．３）トロンビン発生アッセイ（トロンボグラム）

トロンボグラム（Ｈｅｍｋｅｒによるトロンビン発生アッセイ）に対する試験物質の効果を、ヒト血漿（Ｏｃｔａｐｌａｓ（登録商標）、Ｏｃｔａｐｈａｒｍａから）においてイン・ビトロで求める。

【２６１０】

Ｈｅｍｋｅｒによるトロンビン発生アッセイでは、基質Ｉ－１１４０（Ｚ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－ＡＭＣ、Ｂａｃｈｅｍ）の蛍光性開裂生成物を測定することで、血漿凝固におけるトロンビンの活性を求める。反応は、多様な濃度の試験物質または相当する溶媒の存在下に行う。反応を開始するには、Ｔｈｒｏｍｂｉｎｏｓｃｏｐｅからの試薬（３０ｐＭもしくは０．１ｐＭ組換え組織因子、２４μＭリン脂質のＨＥＰＥＳ中溶液）を用いる。さらに、Ｔｈｒｏｍｂｉｎｏｓｃｏｐｅからのトロンビン較正物質を用い、それのアミド分解活性が未知量のトロンビンを含むサンプルにおけるトロンビン活性を計算するのに必要である。その試験は、製造者（Ｔｈｒｏｍｂｉｎｏｓｃｏｐｅ　ＢＶ）の説明書に従って行う。試験物質または溶媒４μＬ、血漿７６μＬおよびＰＰＰ試薬もしくはトロンビン較正物質２０μＬを、３７℃で５分間インキュベートする。２．５ｍＭトロンビン基質の２０ｍＭ／ＨＥＰＥＳ、６０ｍｇ／ｍＬ　ＢＳＡ、１０２ｍＭ塩化カルシウム２０μＬを加えた後、１２０分間の期間にわたり２０秒ごとにトロンビン発生を測定する。測定は、３９０／４６０ｎＭフィルター対およびディスペンサーを取り付けたＴｈｅｒｍｏ　Ｅｌｅｃｔｒｏｎからの蛍光光度計（Ｆｌｕｏｒｏｓｋａｎ　Ａｓｃｅｎｔ）を用いて行う。

【２６１１】

Ｔｈｒｏｍｂｏｓｃｏｐｅソフトウェアを用い、トロンボグラムを計算し、グラフ表示する。次のパラメータ：遅延時間、ピークまでの時間、ピーク、ＥＴＰ（内因性トロンビン生成能）およびスタート・テール（ｓｔａｒｔ　ｔａｉｌ）を計算する。

【２６１２】

ａ．４）抗凝血活性の測定

試験物質の抗凝血活性を、イン・ビトロで、ヒト血漿およびウサギ血漿で測定する。このためには、０．１１モル濃度のクエン酸ナトリウム溶液をレシーバーとして使用して、クエン酸ナトリウム／血液の混合比１／９で、採血する。採血直後に、それを十分に混和し、約４０００ｇで１５分間遠心する。上清をピペットで取る。

【２６１３】

プロトロンビン時間（ＰＴ、同義語：トロンボプラスチン時間、クイック試験）を、各種濃度の試験物質または相当する溶媒の存在下で、市販の試験キット（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　ＭａｎｎｈｅｉｍからのＮｅｏｐｌａｓｔｉｎ（登録商標）またはＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔａｔｉｏｎ　ＬａｂｏｒａｔｏｒｙからのＨｅｍｏｌｉａｎｃｅ（登録商標）　ＲｅｃｏｍｂｉＰｌａｓｔｉｎ）を使用して測定する。試験化合物を、血漿と共に、３７℃で、３分間インキュベートする。次いで、トロンボプラスチンの添加により凝固を開始させ、凝固が起こる時間を測定する。プロトロンビン時間を倍増させる試験物質の濃度を求める。

【２６１４】

活性化部分トロンボプラスチン時間（ＡＰＴＴ）を、各種濃度の試験物質または相当する溶媒の存在下で、市販の試験キット（ＰＴＴ試薬、Ｒｏｃｈｅから）を使用して測定する。試験化合物を、血漿およびＰＴＴ試薬（セファリン、カオリン）と、３７℃で３分間インキュベートする。次いで、２５ｍＭ塩化カルシウムの添加により凝固を開始させ、凝固が起こる時間を測定する。ＡＰＴＴを５０％延長または倍増させる試験物質の濃度を求める。

【２６１５】

ａ．５）血漿カリクレイン活性の測定

本発明による物質の血漿カリクレイン阻害を測定するため、ペプチド性血漿カリクレイン基質の反応を利用してヒト血漿カリクレインの酵素活性を測定する生化学試験系を用いる。ここで、血漿カリクレインがペプチド性（ｐｅｐｔｉｃ）血漿カリクレイン基質から

Ｃ末端アミノメチルクマリン（ＡＭＣ）を開裂させ、それの蛍光が測定される。測定はマイクロタイタープレートで実施する。

【２６１６】

試験物質をジメチルスルホキシドに溶かし、ジメチルスルホキシドで連続希釈する（３０００μＭから０．００７８μＭ；試験での得られた最終濃度：５０μＭから０．０００１３μＭ）。各場合で希釈された物質の溶液１μＬを、Ｇｒｅｉｎｅｒからのマイクロタイタープレート（３８４ウェル）のウェルに入れる。アッセイ緩衝液（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ　ｐＨ７．４；１００ｍＭ塩化ナトリウム溶液；５ｍＭ塩化カルシウム溶液；０．１％ウシ血清アルブミン）２０μＬおよびＫｏｒｄｉａからの血漿カリクレイン（０．６ｎＭアッセイ緩衝液中溶液）２０μＬをその順で加える。１５分間インキュベートした後、Ｂａｃｈｅｍからのアッセイ緩衝液に溶かした基質Ｈ－Ｐｒｏ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－ＡＭＣ（１０μＭアッセイ緩衝液中溶液）２０μＬを加えることで酵素反応を開始し、混合物を室温で（２２℃）３０分間インキュベートしてから、蛍光を測定する（励起：３６０ｎｍ、発光：４６０ｎｍ）。試験物質を含む試験バッチの測定された発光を、試験物質を含まない対照バッチ（試験物質のジメチルスルホキシド中溶液ではなくジメチルスルホキシドのみ）の発光と比較し、濃度／活性関係から、IC_{50}値を計算する。

【表２】

表B

実施例番号	IC_{50} [nM]		実施例番号	IC_{50} [nM]
1	600		3	650
4	590		5	330
6	640		7	220
8	490		9	840
17	630		18	490
21	120		22	595
23	520		26	67
27	780		28	570
29	350		30	620
32	800		33	320
34	310		35	510
37	275		40	550
41	1600		42	110
43	230		44	140
45	200		47	150
55	31		57	17
58	46		60	15.5
61	29		63	67
65	25		66	31
68	14.5		69	11
70	16		71	17
72	29		73	16
74	10		75	28
76	12		78	4.1
79	15		81	7.6
82	45		83	15

実施例番号	IC_{50} [nM]		実施例番号	IC_{50} [nM]
84	40		86	16.5
87	14		88	7.9
89	850		90	54
92	35		93	18
94	48		96	19
97	26		100	15
101	19		103	5.9
104	67		105	13
106	21		107	56
108	59		109	220
110	78		111	220
112	200		113	39
115	16		116	11
117	12		118	210
119	200		121	220
122	700		123	1100
125	23		126	64
127	160		128	180
129	390		130	1300
132	18		134	5.8
135	19		136	9.4
138	6.5		139	9.4
140	32		141	1600
142	18		143	4.6
144	1000		145	98
146	1500		147	70
148	430		149	27
150	18		151	110
152	75		154	45

実施例番号	IC_{50} [nM]		実施例番号	IC_{50} [nM]
155	10		157	5.2
158	29		159	16
160	240		161	1500
162	250		163	3.6
164	1.9		165	8.2
166	6.3		167	8.4
168	3.1		169	54
170	670		171	89
172	360		173	54
174	28		175	20
176	58		177	120
178	33		179	24
180	78		181	45
182	130		183	62
184	110		185	40
186	31		187	14
188	31		189	63
190	35		191	35
192	61		193	46
194	6.3		195	59
196	21		197	10
198	39		199	34
202	82		205	68

【２６１７】

ａ．６）内皮完全性の測定

本発明による化合物の活性を、「ヒト臍静脈細胞」（ＨＵＶＥＣ）についてのイン・ビトロ浸透性アッセイによってと特性決定する。ＥＯＳ装置（ＥＣ　ＩＳ：電気的細胞－基質インピーダンス検知；Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃｓ　Ｉｎｃ；　Ｔｒｏｙ，ＮＹ）を用いて、金電極表面に蒔かれた内皮細胞単層を通る経内皮電気抵抗（ＴＥＥＲ）における変動を連続的に測定することができる。ＨＵＶＥＣを、９６ウェルセンサー電極プレート（９６Ｗ１Ｅ，　Ｉｂｉｄｉ　Ｇｍｂｈ，Ｍａｒｔｉｎｓｒｉｅｄ，Ｇｅｒｍａｎｙ）上に播く。キニノーゲン、プレカリクレインおよびＸＩＩ因子（それぞれ１００ｎＭ）による刺激によって、形成された密集細胞単層の透過性亢進を誘発する。本発明による化合物を加えてから、上記で示した物質を加える。化合物の一般的な濃度は、１×１０^{-１０}から１×１０^{-６}Ｍである。

【２６１８】

ａ．７）内皮細胞のイン・ビトロ浸透性の測定

別の透過性亢進モデルで、巨大分子浸透性の調節に対する物質の活性を測定する。ＨＵＶＥＣを、フィブロネクチンでコートしたＴｒａｎｓｗｅｌｌフィルター膜（２４ウェルプレート、０．４μＭポリカーボネート膜による６．５ｍｍ挿入；Ｃｏｓｔａｒ　＃３４１３）上に播く。フィルター膜が上側を下側の細胞培養チャンバから分離しており、上側の細胞培養チャンバの床上に密集内皮細胞層がある。２５０ｇ／ｍＬの４０ｋＤａ　ＦＩＴＣ　ｄｅｘｔａｎ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，　Ｄ１８４４）を、上側チャンバの培地に加える。キニノーゲン、プレカリクレインおよびＸＩＩ因子（それぞれ１００ｎＭ）による刺激によって、形成された単層の透過性亢進を誘発する。３０分ごとに、培地サンプルを下側チャンバから取り、時間の関数としての巨大分子浸透性における変化のパラメータとしての相対蛍光を、蛍光光度計を用いて求める。本発明による化合物を加えてから、上記で示した物質を加える。化合物の一般的な濃度は、1×10^{-10}から1×10^{-6}Ｍである。

【２６１９】

ｂ）抗血栓活性（イン・ビボ）の測定

ｂ．１）ウサギにおける耳出血と組み合わせた人工血栓症モデル（塩化鉄（ＩＩ）誘発血栓症）

ＦＸＩａ阻害薬の抗血栓活性を人工血栓症モデルで調べる。この場合、ウサギにおける頸動脈のある領域に対する化学的外傷を引き起こすことで、血栓形成を誘発する。同時に、耳出血時間を測定する。

【２６２０】

通常の飼料を与え、体重が２．２から２．５ｋｇである雄ウサギ（Ｃｒｌ：ＫＢＬ（ＮＺＷ）ＢＲ，　Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ）に、キシラジンおよびケタミン（Ｒｏｍｐｕｎ，　Ｂａｙｅｒ、５ｍｇ／ｋｇおよびＫｅｔａｖｅｔ、Ｐｈａｒｍａｃｉａ　＆　Ｕｐｊｏｈｎ　ＧｍｂＨ、４０ｍｇ／ｋｇ）の筋肉投与によって麻酔を施す。右耳介静脈を介した同じ製剤（ボラス：連続注入）の静脈投与によって、麻酔をさらに維持する。

【２６２１】

右頸動脈を露出させ、血流を乱すことなく頸動脈周囲にＰａｒａｆｉｌｍ（登録商標）片（２５ｍｍ×１２ｍｍ）上の濾紙片（１０ｍｍ×１０ｍｍ）を巻くことで、組織外傷を引き起こす。濾紙は１３％強度の塩化鉄（ＩＩ）（Ｓｉｇｍａ）の水溶液１００μＬを含んでいる。５分後、濾紙を除去し、容器を０．９％強度塩化ナトリウム水溶液で２回洗う。外傷から３０分後、頸動脈の外傷を受けた領域を外科的に摘出し、血栓物を除去し、秤量する。

【２６２２】

試験物質は、大腿静脈を介して麻酔された動物に静脈投与するか、覚醒している動物に強制経口投与し、それは各場合で外傷のそれぞれ５分前および２時間前である。

【２６２３】

頸動脈への外傷から２分後に、耳出血時間を測定する。このためには、左耳を剪毛し、耳の縦軸に平行に、規定の長さ３ｍｍの切開（刃の品番１０－１５０－１０、Ｍａｒｔｉｎ，　Ｔｕｔｔｌｉｎｇｅｎ，　Ｇｅｒｍａｎｙ）を行う。この場合、目に見える血管に損傷を与えないように注意を払う。創傷部に直接触れないようにしながら、正確に秤量された濾紙片を用いて、浸出する血液を１５秒間隔で採取する。切開を行った時点から濾紙上で血液の検出がなくなる時点までの時間として、出血時間を計算する。濾紙片を秤量することで、浸出した血液の体積を計算する。

【２６２４】

ｃ）眼球における溢血／浮腫形成および／または新血管形成に対する効果の測定（イン・ビボ）

ｃ．１）レーザー誘発脈絡膜新血管形成モデルにおける物質の効力の試験

この試験は、レーザー誘発脈絡膜新血管形成のラットモデルにおける溢血／浮腫形成および／または脈絡膜新血管形成の低減に対する試験物質の効力を調べる上で役立つものである。

【２６２５】
このためには、眼科障害の徴候を全く示さないＢｒｏｗｎ－Ｎｏｒｗａｙ系統の有色ラットを選択し、処置群に無作為に割り付けた。第０日に、腹腔内注射（１５ｍｇ／ｋｇキシラジンおよび８０ｍｇ／ｋｇケタミン）によって動物に麻酔を施す。０．５％強度トロピカミド溶液１滴を点眼して瞳孔を拡張した後、５３２ｎｍアルゴンレーザー光凝固装置（直径５０から７５μｍ、強度１５０ｍＷ、期間１００ｍｓ）を用いて、視神経周囲の規定の６箇所で脈絡膜新血管形成を誘発する。試験物質および適切な媒体（例えばＰＢＳ、等張性生理食塩水）を、経口もしくは腹腔内経路によって全身投与するか、点眼剤もしくは硝子体内注射として繰り返し投与することで眼球に局所的に投与する。試験開始前および試験中は１日１回、全動物の体重を測定する。
【２６２６】
第２１日に、蛍光眼底カメラ（例えばＫｏｗｅ、ＨＲＡ）を用いて血管造影を行う。麻酔下およびさらなる瞳孔拡張後に、１０％強度フルオレセインナトリウム色素を皮下（ｓ．ｃ．）注射する。２から１０分後、眼球背景の写真を撮る。フルオレセイン漏出によって表される溢血／浮腫の程度を、２から３名の盲検観察者が評価し、０（溢血なし）から３（実際の病変を超える強い呈色）の重度に分類する。
【２６２７】
第２３日に動物を屠殺し、その後、眼球を摘出し、４％強度パラホルムアルデヒド溶液中室温で１時間固定する。１回洗浄後、網膜を注意深く剥離し、ＦＩＴＣイソレクチンＢ４抗体を用いて強膜－脈絡膜複合体を染色し、顕微鏡スライドグラスに平らに乗せる。このようにして得られた標本を、励起波長４８８ｎｍで蛍光顕微鏡（Ａｐｏｔｏｍ、Ｚｅｉｓｓ）を用いて評価する。脈絡膜新血管形成の面積および体積（それぞれ、μm^2およびμm^3）を、Ａｘｉｏｖｉｓｉｏｎ　４．６ソフトウェアを用いる形態計測解析によって計算する。
【２６２８】
ｃ．２）酸素誘発網膜症モデルにおける物質の効力の試験
酸素誘発網膜症が、病的な網膜血管新生の研究のための有用な動物モデルであることが明らかになっている。このモデルは、網膜での出生後発達初期中の過酸素が正常な網膜血管の成長の停止もしくは遅延を引き起こすという所見に基づくものである。７日間の過酸素期の後に、正常酸素の室内空気に動物を戻した時、正常酸素条件下で神経組織の十分な供給を確保する上で必要な正常な血管を網膜が持たないことから、これは相対的低酸素症と等しいものである。このようにして引き起こされる虚血状況により、異常な新血管形成となり、それは滲出型ＡＭＤなどの眼球障害での病態生理的新血管形成といくつか類似点を有する。さらに、引き起こされる新血管形成は、各種形態の網膜障害の疾患機序および可能な治療を調べる上での非常に再現性の高い、定量化可能な重要なパラメータである。
【２６２９】
この試験の目的は、酸素誘発性網膜症モデルでの網膜血管の成長に対する１日１回全身投与用量の試験化合物の効力を調べることにある。Ｃ５７Ｂｌ／６マウスの新生仔およびそれらの母親を、出生後第７日（ＰＤ７）に５日にわたり過酸素（７０％酸素）に曝露する。ＰＤ１２から、ＰＤ１７までマウスを成長酸素条件（室内空気、２１％酸素）下に維持する。第１２日から第１７日まで、マウスは１日１回、試験物質または媒体で処理する。第１７日に、全てのマウスにイソフルランで麻酔を施し、頸椎骨折によって屠殺する。眼球を摘出し、４％ホルマリンで固定する。リン酸緩衝生理食塩水で洗浄後、網膜を切除し、それの平らな標本を作り、これをイソレクチンＢ４抗体で染色する。Ｚｅｉｓｓ　ＡｐｏＴｏｍｅを用いて、新血管形成の定量を行う。
【２６３０】
Ｃ）医薬組成物の実施例
本発明による物質は、下記のように医薬製剤に変換することができる。
【２６３１】
錠剤：

組成：

実施例１の化合物１００ｍｇ、ラクトース（１水和物）５０ｍｇ、トウモロコシデンプン５０ｍｇ、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ２５）（ＢＡＳＦ，　Ｇｅｒｍａｎｙから）１０ｍｇおよびステアリン酸マグネシウム２ｍｇ。

【２６３２】

錠剤重量２１２ｍｇ。直径８ｍｍ、曲率半径１２ｍｍ。

【２６３３】

製造：

実施例１の化合物、ラクトースおよびデンプンの混合物を、５％強度ＰＶＰ水溶液（ｍ／ｍ）で造粒する。顆粒を乾燥させ、次いで、ステアリン酸マグネシウムと５分間混和する。この混合物を常套の打錠機を使用して打錠する（錠剤の寸法について、上記参照）。

【２６３４】

経口懸濁液：

組成：

実施例１の化合物１０００ｍｇ、エタノール（９６％）１０００ｍｇ、Ｒｈｏｄｉｇｅｌ（キサンタンガム）（ＦＭＣ，　ＵＳＡから）４００ｍｇおよび水９９ｇ。

【２６３５】

は、本発明による化合物の単回用量１００ｍｇは、経口懸濁液１０ｍＬに相当する。

【２６３６】

製造：

Ｒｈｏｄｉｇｅｌをエタノールに懸濁させ、実施例１の化合物を懸濁液に加える。撹拌しながら水を加える。Ｒｈｏｄｉｇｅｌの膨潤が完了するまで、混合物を約６時間撹拌する。

【２６３７】

眼球への局所投与用の液剤または懸濁液（点眼液）：

眼球への局所投与用の無菌医薬製剤は、化合物に従って本発明による化合物の凍結乾燥品を無菌生理食塩水中で再生することで調製することができる。そのような溶液または懸濁液に好適な保存剤は、例えば、濃度範囲０．００１から１重量パーセントでの塩化ベンザルコニウム、チオマーサルまたは硝酸フェニル水銀である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
C07D 405/06	*(2006.01)*	C07D	405/06
C07D 413/14	*(2006.01)*	C07D	413/14
C07D 417/12	*(2006.01)*	C07D	417/12
C07D 409/06	*(2006.01)*	C07D	409/06
A61K 31/4439	*(2006.01)*	A61K	31/4439
A61K 31/4418	*(2006.01)*	A61K	31/4418
A61K 31/444	*(2006.01)*	A61K	31/444
A61K 31/4433	*(2006.01)*	A61K	31/4433
A61K 31/443	*(2006.01)*	A61K	31/443
A61P 7/02	*(2006.01)*	A61P	7/02
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P	27/02

(74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
(74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博
(74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵
(74)代理人 100196483
弁理士 川嵜 洋祐
(74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和
(74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
(74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
(72)発明者 レーリヒ，ズザンネ
ドイツ国、４０７２４・ヒルデン、デイートリツヒ－ボンヘツフアー－シユトラーセ・６６
(72)発明者 ヒリツシユ，アレクサンダー
ドイツ国、４２６５１・ゾーリンゲン、シユテツカーベルク・３
(72)発明者 シユトラスブルガー，ユリア
ドイツ国、４２１１５・ヴツパータール、モーツアルトシユトラーセ・７
(72)発明者 ハイトマイアー，シユテフアン
ドイツ国、４２４８９・ヴユルフラート、アム・ヴアツサートウルム・５６
(72)発明者 シユミツト，マルテイナ・ヴイクトーリア
ドイツ国、５１０６３・ケルン、デユツセルドルフアー・シユトラーセ・７５
(72)発明者 シユレマー，カール－ハインツ
ドイツ国、４２１１３・ヴツパータール、ヴイルトシユタイク・２２・アー
(72)発明者 テルシユテーゲン，アードリアン
ドイツ国、４２１１１・ヴツパータール、リユーベツアールヴエーク・８
(72)発明者 ブーフミユラー，アンニヤ
ドイツ国、４５２５９・エツセン、バーダーヴエーク・７２・アー
(72)発明者 ゲルデス，クリストフ
ドイツ国、５１０６３・ケルン、デユツセルドルフアー・シユトラーセ・７５
(72)発明者 シエーフアー，マルテイナ
ドイツ国、１３４６５・ベルリン、グルネマンツプフアツト・７７
(72)発明者 キンツエル，トム

ドイツ国、４０４８９・デユツセルドルフ、フリーデリーケ－フリードナー－ヴエーク・９６
(72)発明者　テラー，ヘンリツク
ドイツ国、１８２５８・シユヴアアン、アルテ・ヴアイデ・４０・アー
(72)発明者　シイロク，ハルトムート
ドイツ国、４０７６４・ランゲンフエルト、ペスタロツツイシユトラーセ・３９・アー
(72)発明者　クラール，ユルゲン
ドイツ国、４２１０９・ヴツパータール、ライプツイガー・シユトラーセ・６
(72)発明者　ヒメネス・ヌネス，エロイサ
ドイツ国、４２１１７・ヒンデンブルクシユトラーセ・７４

審査官　村守　宏文

(56)参考文献　特表２００９－５３６２１８（ＪＰ，Ａ）
特表２０１０－５１４６７７（ＪＰ，Ａ）
特表２００８－５１３４１４（ＪＰ，Ａ）
特表２０１５－５００８６８（ＪＰ，Ａ）
特表２０１５－５２４４４３（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１４／１６０５９２（WO，Ａ２）

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