

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7517992号
(P7517992)

(45)発行日 令和6年7月17日(2024.7.17)

(24)登録日 令和6年7月8日(2024.7.8)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C S P

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

A 6 1 K 31/501

A 6 1 K 31/4427(2006.01)

A 6 1 K 31/4427

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

請求項の数 7 (全621頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2020-551273(P2020-551273)	(73)特許権者	397060175
(86)(22)出願日	平成31年3月22日(2019.3.22)		ヤンセン ファーマシューティカ エヌ.
(65)公表番号	特表2021-519263(P2021-519263		ベー.
	A)		ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0
(43)公表日	令和3年8月10日(2021.8.10)		トルンハウッサーヴェヒ 3 0
(86)国際出願番号	PCT/US2019/023737	(74)代理人	110002572
(87)国際公開番号	WO2019/183587		弁理士法人平木国際特許事務所
(87)国際公開日	令和1年9月26日(2019.9.26)	(72)発明者	ル ブルドネック, ベルトラン
審査請求日	令和4年3月22日(2022.3.22)		アメリカ合衆国 0 1 5 3 2
(31)優先権主張番号	62/647,308		マサチュー
(32)優先日	平成30年3月23日(2018.3.23)		セッツ州, ノースバラ, モヒカン アベ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ニュー 2
前置審査			ルーカス, マシュー
			アメリカ合衆国 0 2 4 2 1
			マサチュー
			セッツ州, レキシントン, パーカー ス
			トリート 4 8
			最終頁に続く

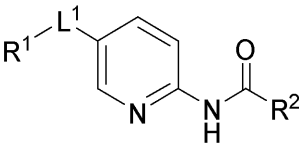
(54)【発明の名称】 化合物及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I c の構造：

【化1】



式 I c

(式中、

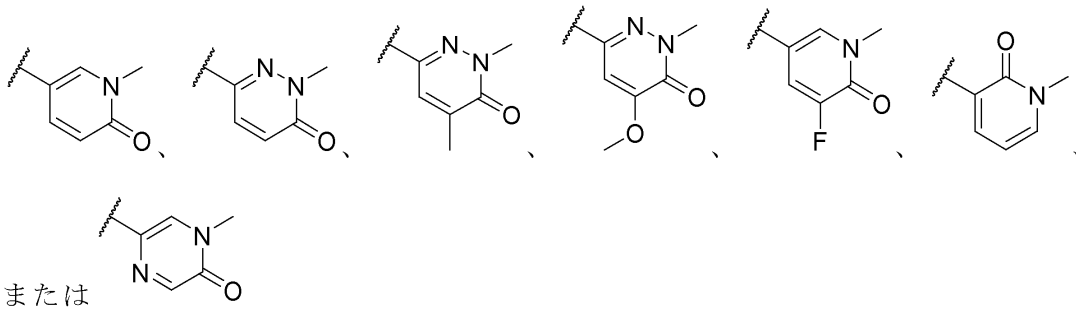
R¹は、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3-シアノ-5-フルオロフェニル、3-クロロ-5-シアノフェニル、または3-クロロ-5-メトキシフェニルであり、

L¹は、

【化2】



であり、
 R^2 は、
 【化 3】



10

である)
 を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩。
 【請求項 2】

以下の式のいずれかで表される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

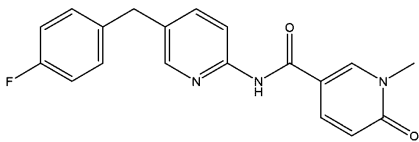
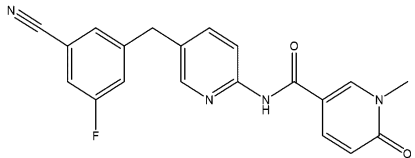
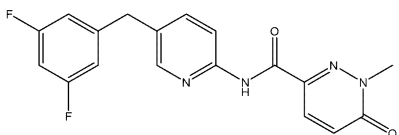
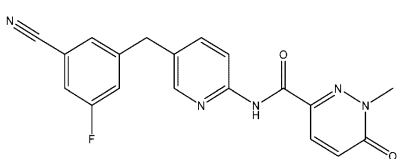
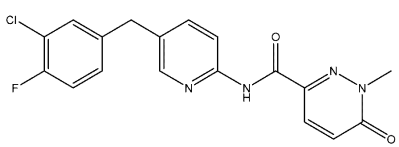
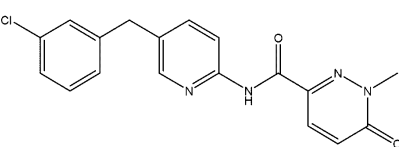
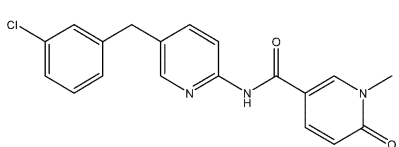
20

30

40

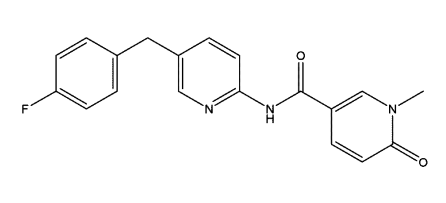
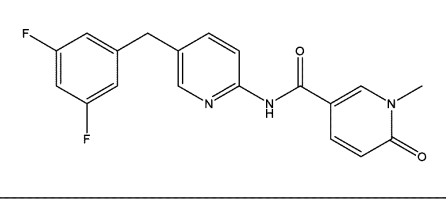
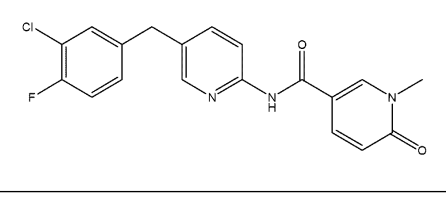
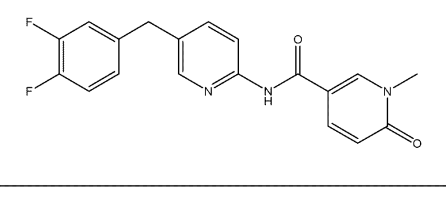
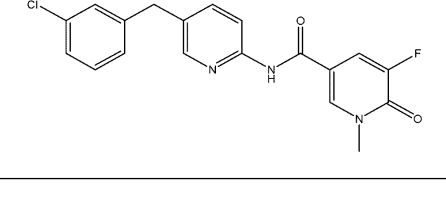
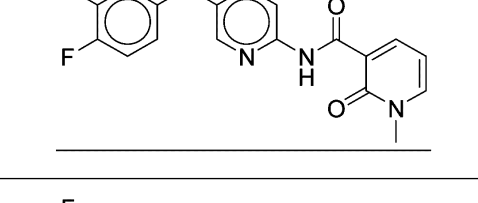
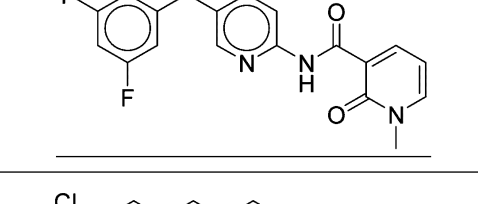
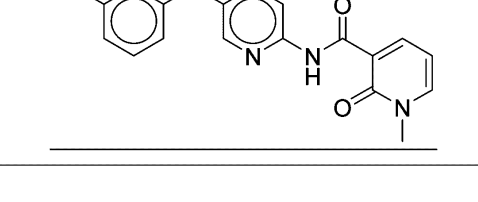
50

【化 4】

		
		10
		
		20
		
		30
		

40

50

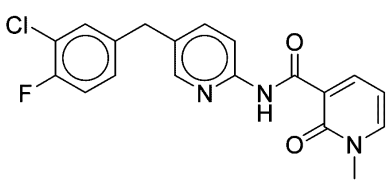
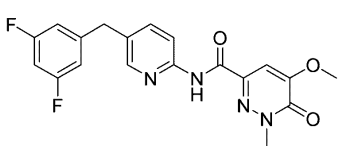
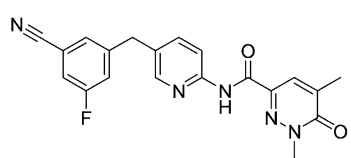
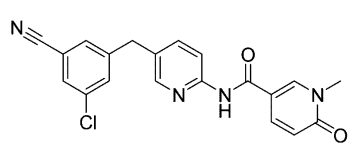
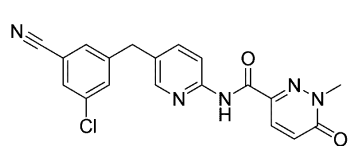
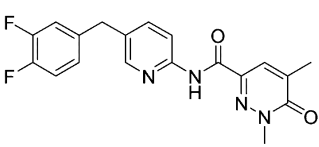
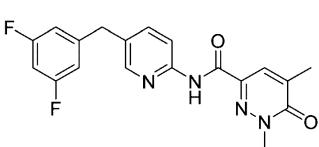
10

20

30

40

50

		
		10
		
		20
		
		30
		

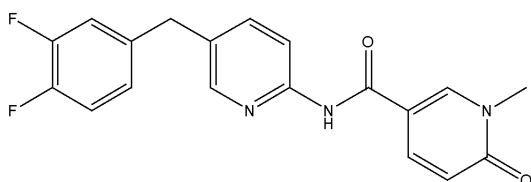
10

20

30

40

【請求項 3】
以下の構造
【化 5】



50

を有する、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、
薬学的に許容される賦形剤と、
を含む、医薬組成物。

【請求項 5】

神経障害の治療を必要とする対象における神経障害の治療において使用するための、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記神経障害がパーキンソン病である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 7】

前記神経障害がレビー小体認知症である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

パーキンソン病（PD）及びアルツハイマー病（AD）などの一般的な進行性神経障害に対して奏効する疾患修飾療法を創出できないのは、疾患を引き起こす分子変動についての理解が不十分であることに加えて、安定したモデル系の蓄積が限定されていることが一因となっている。多くの方面で、これらの障害の進行を止めることができる薬剤を見出すための進歩がなされている。しかしながら、全てではないが、これらの疾患の多くに対する現在の治療法によってもたらされる軽減はわずかである。したがって、神経変性疾患の経過に変化を与え得る治療法の開発が求められている。より一般的には、このような疾患に苦しむ人々の生活の質を改善するために、神経変性疾患を治療するためのより良い方法及び組成物が必要とされている。

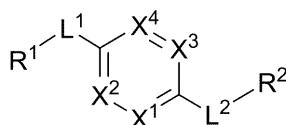
20

【発明の概要】

【0002】

一態様において、本開示は、式 I の構造：

【化 1】



式 I

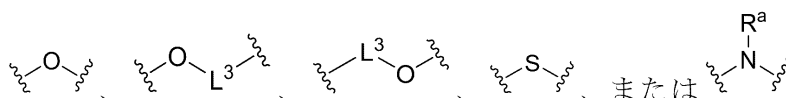
30

（式中、

R^1 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルであり、
 L^1 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニレン、任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレン、

40

【化 2】



であり、

R^a は、H または任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

L^3 は、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリレンであり、

X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 のそれぞれは、独立して、N または CH であり、

50

L^2 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレンであり、

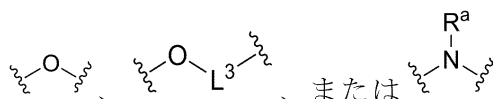
R^2 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールである)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。

【0003】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニレン、任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレン、

10

【化3】



である。

【0004】

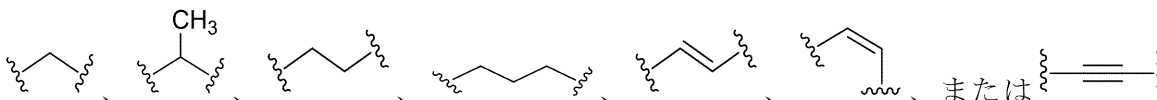
いくつかの実施形態において、 L^1 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニレンである。

20

【0005】

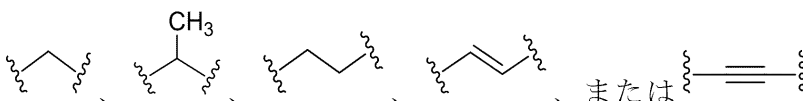
いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化4】



である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化5】



30

である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化6】



である。

40

【0006】

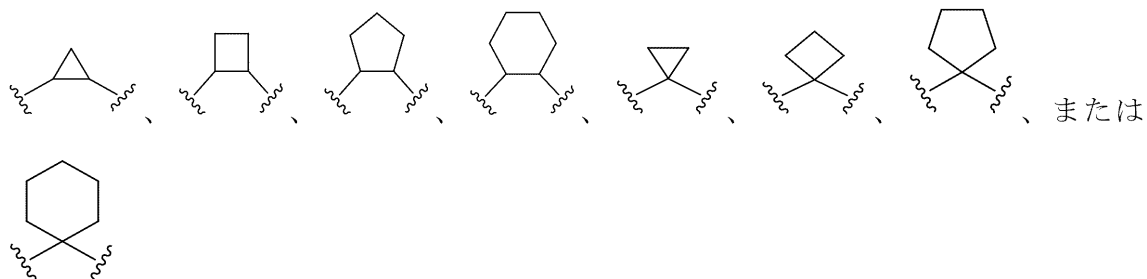
いくつかの実施形態において、 L^1 は、任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレンである。

【0007】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、

50

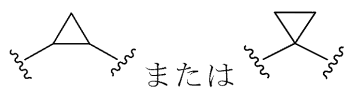
【化 7】



10

である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化 8】



である。

【0008】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化 9】



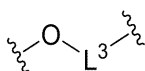
20

である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化 10】

である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化 11】



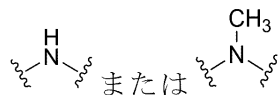
30

である。

【0009】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、

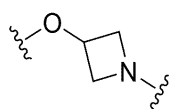
【化 12】



40

である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化 13】



である。

【0010】

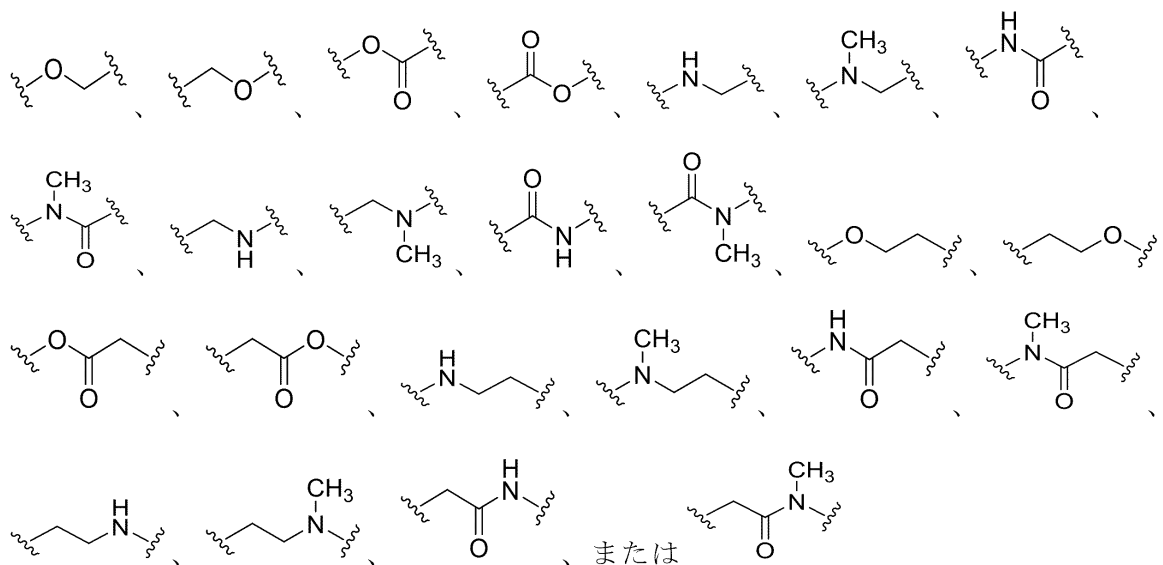
50

いくつかの実施形態において、 L^1 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレンである。

【0011】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化14】

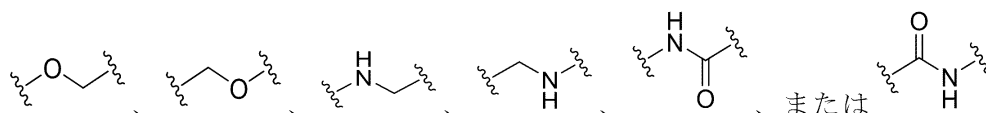


10

20

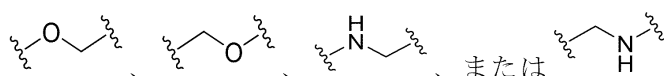
である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化15】



である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化16】



30

である。

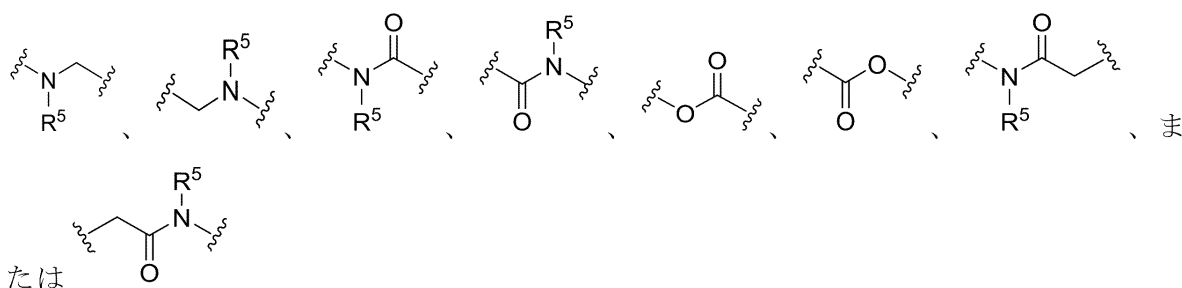
【0012】

いくつかの実施形態において、 L^2 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルである。

【0013】

いくつかの実施形態において、 L^2 は、

【化17】



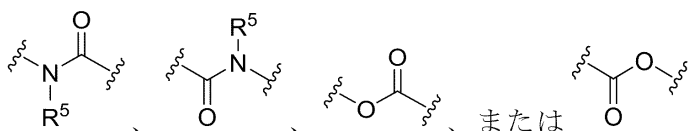
40

であり、式中、 R^5 は、Hまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

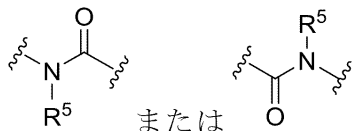
【0014】

50

いくつかの実施形態において、 L^2 は、
【化18】



である。いくつかの実施形態において、 L^2 は、
【化19】



である。

【0015】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、Hまたは CH_3 である。いくつかの実施形態において、 R^5 は、Hである。

【0016】

いくつかの実施形態において、 X^1 は、Nである。いくつかの実施形態において、 X^1 は、CHである。

【0017】

いくつかの実施形態において、 X^2 は、Nである。いくつかの実施形態において、 X^2 は、CHである。

【0018】

いくつかの実施形態において、 X^3 は、Nである。いくつかの実施形態において、 X^3 は、CHである。

【0019】

いくつかの実施形態において、 X^4 は、Nである。いくつかの実施形態において、 X^4 は、CHである。

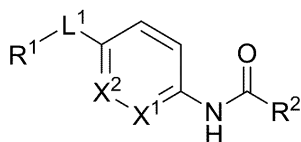
【0020】

いくつかの実施形態において、 X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 のうちの多くとも2つは、Nである。

【0021】

いくつかの実施形態において、化合物は、式I aの構造：

【化20】



式 I a

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0022】

いくつかの実施形態において、化合物は、式I bの構造：

10

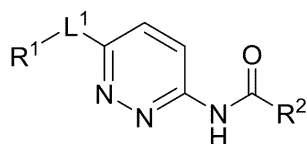
20

30

40

50

【化 2 1】



式 I b

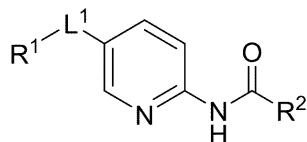
またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0023】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 I c の構造：

10

【化 2 2】



式 I c

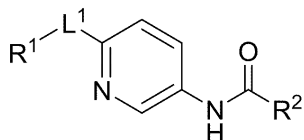
またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0024】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 I d の構造：

20

【化 2 3】



式 I d

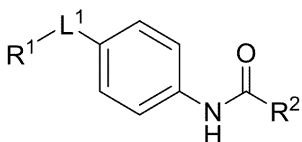
またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0025】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 I e の構造：

30

【化 2 4】



式 I e

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0026】

いくつかの実施形態において、R²は、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロシクリル、任意選択で置換されたC₆～C₁₀アリール、または任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロアリールである。

40

【0027】

いくつかの実施形態において、R²は、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロシクリル、任意選択で置換されたC₆～C₁₀アリール、または任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロアリールである。

【0028】

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

【0029】

50

いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルである。

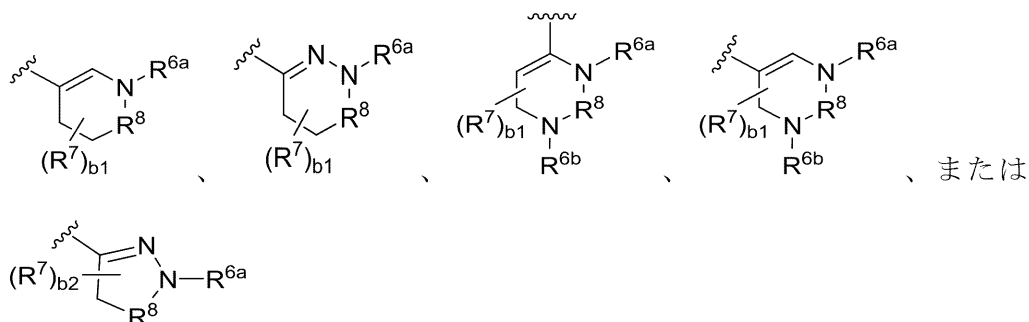
【0030】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換された $C_2 \sim C_5$ ヘテロシクリルである。

【0031】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化25】



10

であり、

式中、 b_1 は、0、1、2、3、または4であり、

20

b_2 は、0、1、または2であり、

R^{6a} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルであり、

R^{6b} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルであり、

各 R^7 は、独立して、ハロまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^8 は、

【化26】



30

である。

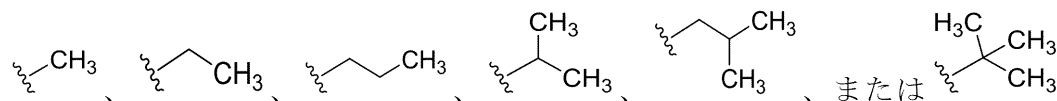
【0032】

いくつかの実施形態において、 R^{6a} は、Hまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0033】

いくつかの実施形態において、 R^{6a} は、H、

【化27】



40

である。いくつかの実施形態において、 R^{6a} は、Hまたは

【化28】



である。

【0034】

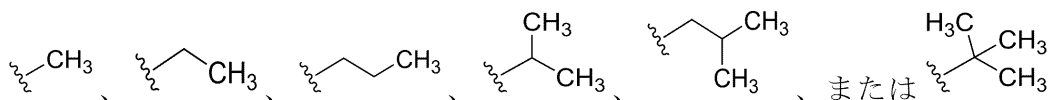
50

いくつかの実施形態において、 R^{6b} は、Hまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0035】

いくつかの実施形態において、 R^{6b} は、H、

【化29】



である。

【0036】

いくつかの実施形態において、 R^{6b} は、Hまたは

【化30】

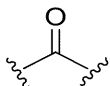


である。

【0037】

いくつかの実施形態において、 R^8 は、

【化31】

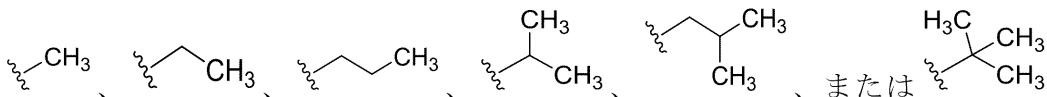


である。

【0038】

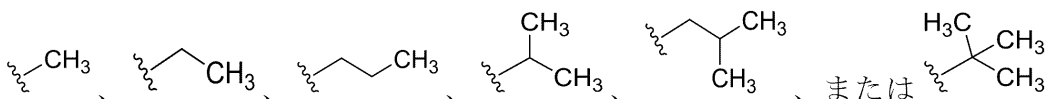
いくつかの実施形態において、各 R^7 は、独立して、F、Cl、Br、I、

【化32】



である。いくつかの実施形態において、各 R^7 は、独立して、

【化33】



である。

【0039】

いくつかの実施形態において、 b_1 は、0または1である。いくつかの実施形態において、 b_1 は、0である。いくつかの実施形態において、 b_1 は、1である。

【0040】

いくつかの実施形態において、 b_2 は、0または1である。いくつかの実施形態において、 b_2 は、0である。いくつかの実施形態において、 b_2 は、1である。

【0041】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

10

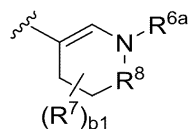
20

30

40

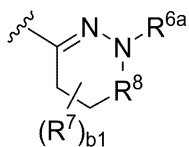
50

【化 3 4】



である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

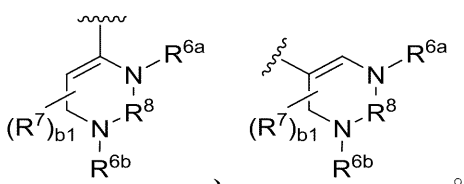
【化 3 5】



10

である。いくつかの実施形態において、

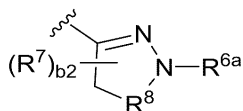
【化 3 6】



20

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 3 7】



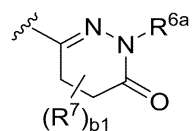
である。

【0 0 4 2】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

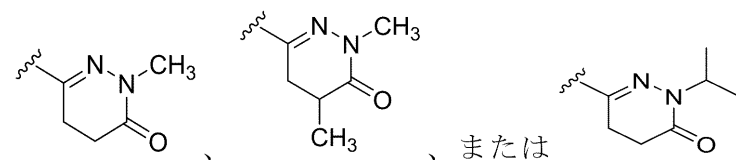
30

【化 3 8】



である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

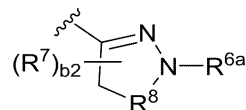
【化 3 9】



40

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

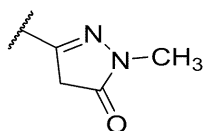
【化 4 0】



50

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 4 1】

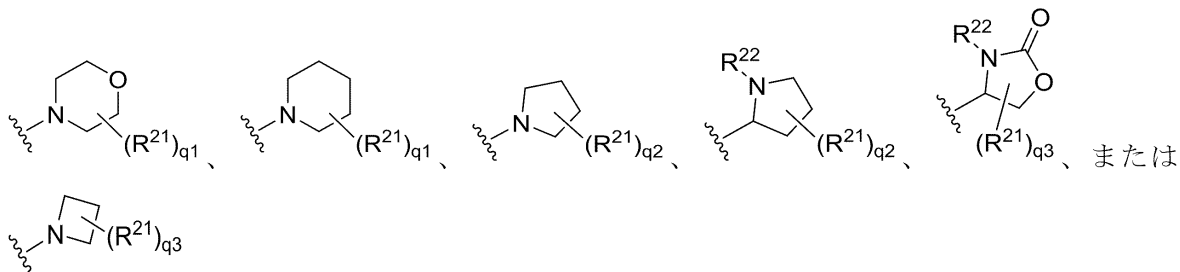


である。

【0 0 4 3】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 4 2】



であり、

式中、

q_1 は、0、1、2、3、4、5、または6であり、

q_2 は、0、1、2、3、または4であり、

q_3 は、0、1、または2であり、

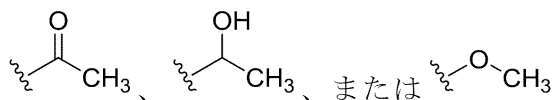
各 R^{21} は、独立して、ヒドロキシル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルであるか、または R^{21} 基のうちの2つは、それぞれが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルもしくは任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルを形成するように結合し、

R^{22} は、Hまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0 0 4 4】

いくつかの実施形態において、各 R^{21} は、独立して、

【化 4 3】



である。

【0 0 4 5】

いくつかの実施形態において、 R^{22} は、Hまたは

【化 4 4】



である。

【0 0 4 6】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

10

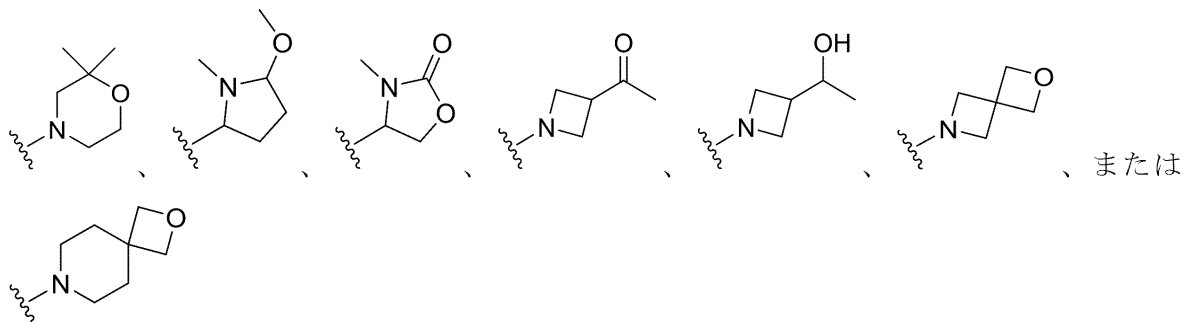
20

30

40

50

【化 4 5】



10

である。

【0047】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールである。

【0048】

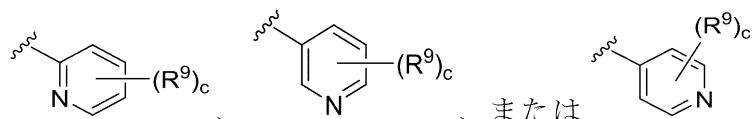
いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換された $C_2 \sim C_5$ ヘテロアリールである。

【0049】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

20

【化 4 6】



であり、

式中、

c は、0、1、2、3、または4であり、

各 R^9 は、独立して、ハロ、 CN 、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、 SH 、 OH 、または NH_2 である。

30

【0050】

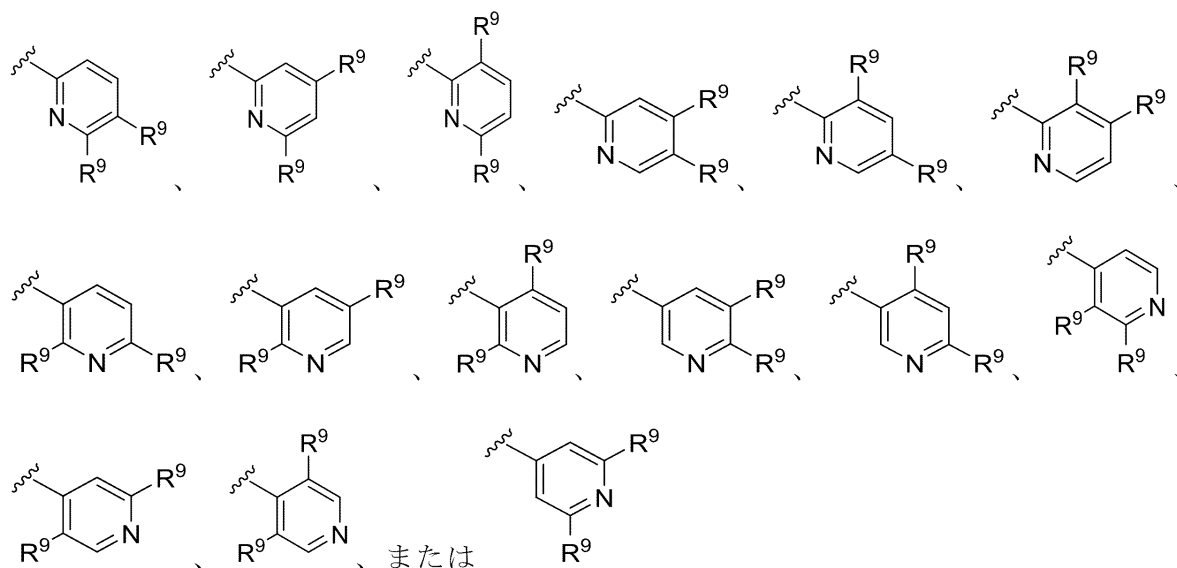
いくつかの実施形態において、各 R^9 は、独立して、ハロ、 CN 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、 OH 、または NH_2 である。

40

【0051】

いくつかの実施形態において、各 R^9 は、独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、

【化 5 0】

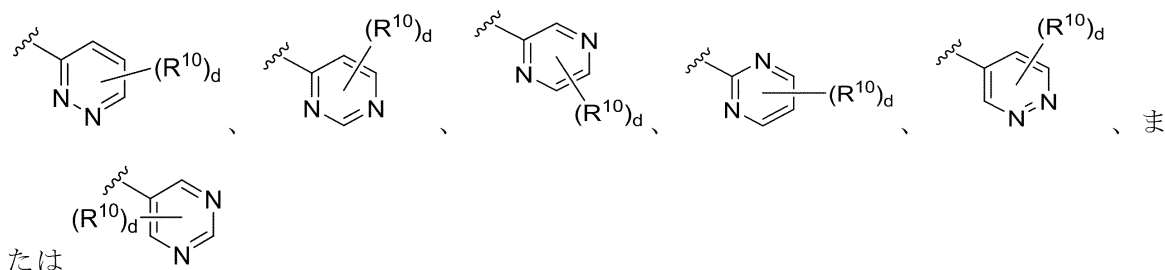


である。

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 5 1】



であり、

式中、

d は、 0 、 1 、 2 、または 3 であり、

各 R^{10} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆アルケニル、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロシクリル、任意選択で置換されたC₆～C₁₀アリール、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロアリール、SH、OH、またはNH₂である。

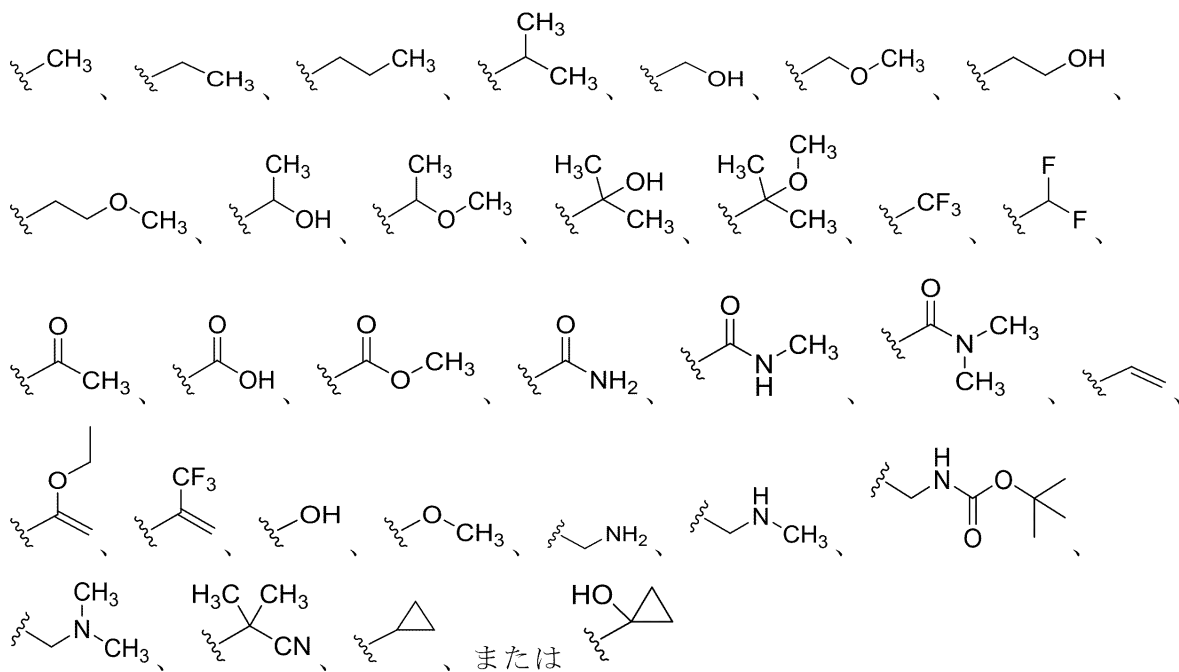
【 0 0 5 5 】

いくつかの実施形態において、各 R^{10} は、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、OH、または NH_2 である。

【 0 0 5 6 】

いくつかの実施形態において、各 R^{10} は、独立して、F、Cl、Br、I、CN、

【化 5 2】



10

20

である。

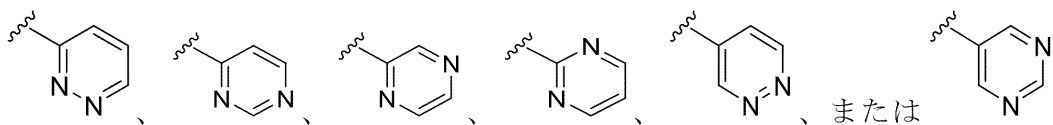
【0057】

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

【0058】

いくつかの実施形態において、R² は、

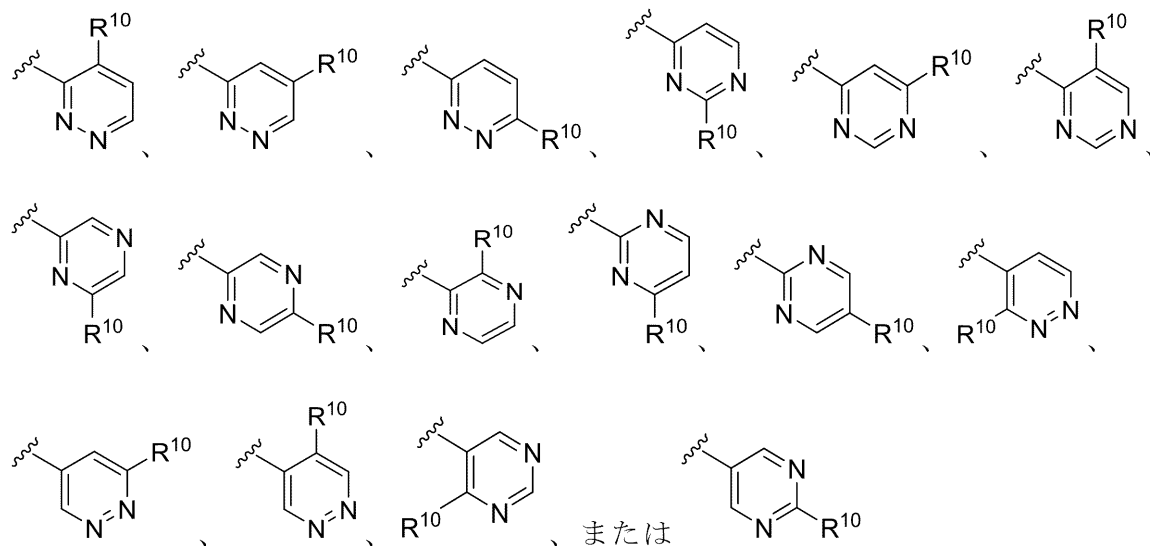
【化 5 3】



30

である。いくつかの実施形態において、R² は、

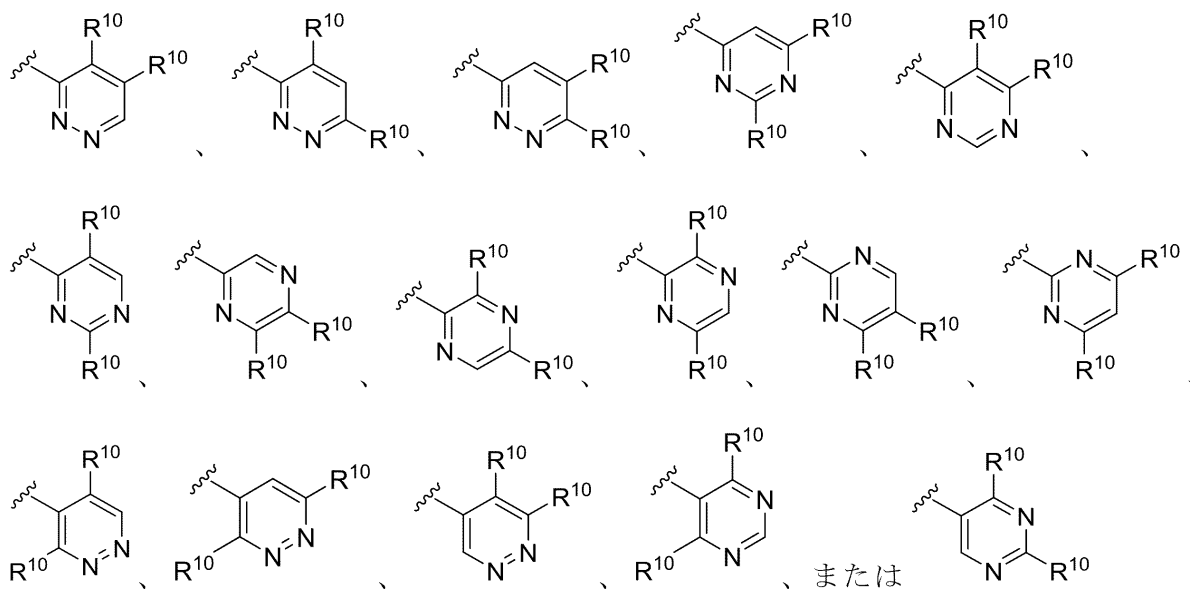
【化 5 4】



40

50

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、
【化55】

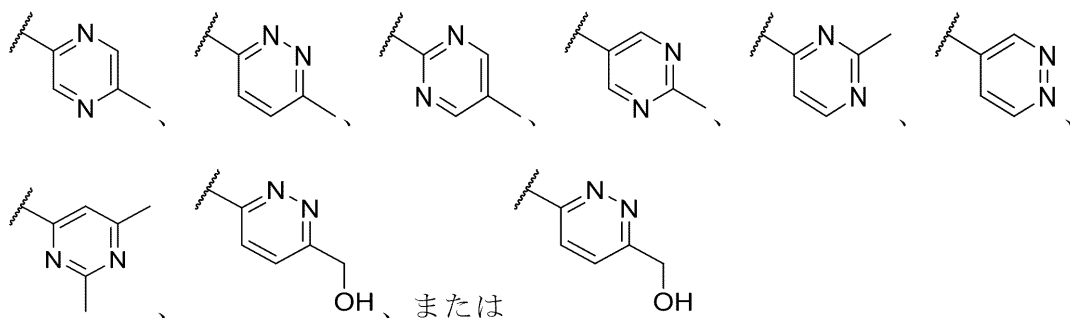


である。

【0059】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化56】

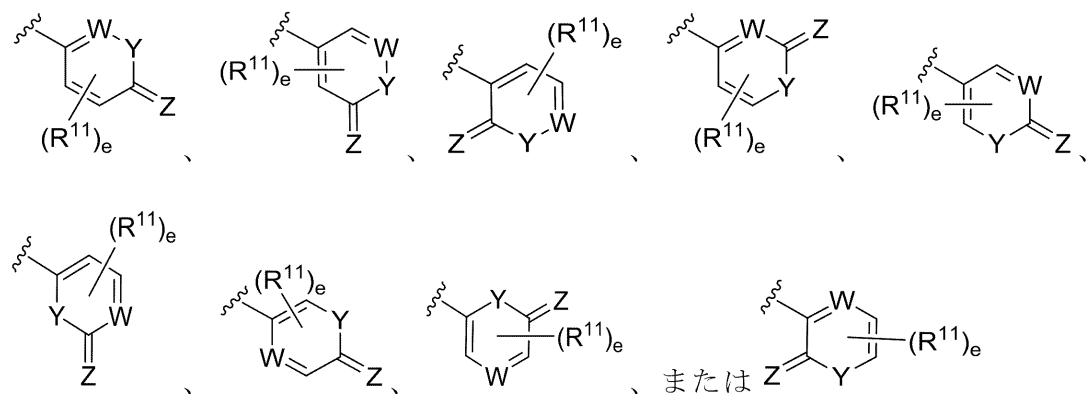


である。

【0060】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化57】



であり、

10

20

30

40

50

式中、

e は、0、1、または2であり、

各 R^{11} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケニル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリル、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリール、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロアリール、SH、OH、またはNH₂であり、

W は、CH または N であり、

Y は、O、S、または NR^{Y1} であり、

R^{Y1} は、H、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、または任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリルであり、

Z は、O、S、または NR^{Z1} であり、

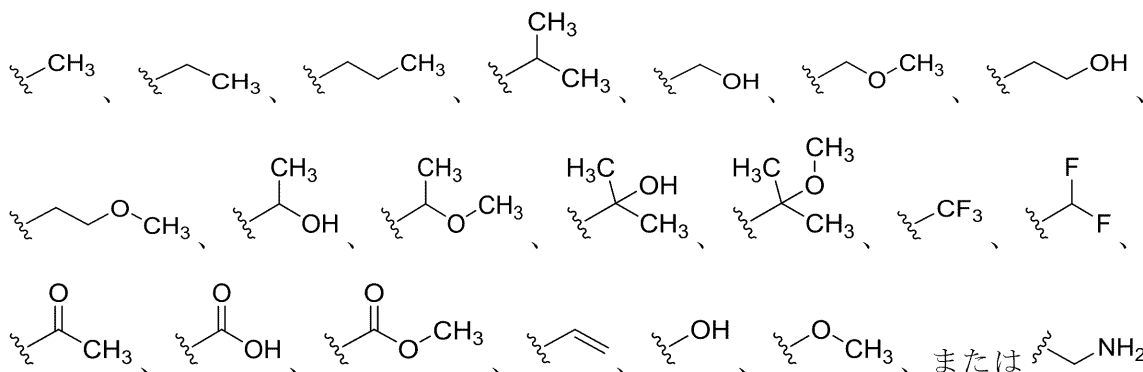
R^{Z1} は、H または任意選択で置換された C₁～C₆ アルキルである。

【0061】

いくつかの実施形態において、各 R^{11} は、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケン、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、OH、またはNH₂である。

【0062】

いくつかの実施形態において、各 R^{11} は、独立して、F、Cl、Br、I、CN、
【化58】



である。

【0063】

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

【0064】

いくつかの実施形態において、Y は、NR^{Y1} である。

【0065】

いくつかの実施形態において、R^{Y1} は、H、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、または任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリルである。

【0066】

いくつかの実施形態において、R^{Y1} は、H である。いくつかの実施形態において、R^{Y1} は、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキルである。

【0067】

いくつかの実施形態において、R^{Y1} は、

10

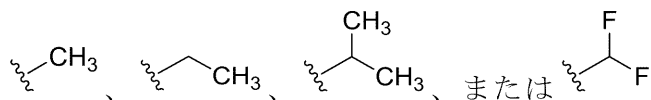
20

30

40

50

【化 5 9】



である。

【0068】

いくつかの実施形態において、 R^{Y1} は、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルである。

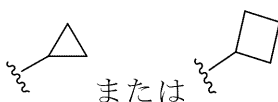
【0069】

いくつかの実施形態において、 R^{Y1} は、任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルである。

【0070】

いくつかの実施形態において、 R^{Y1} は、

【化 6 0】



である。

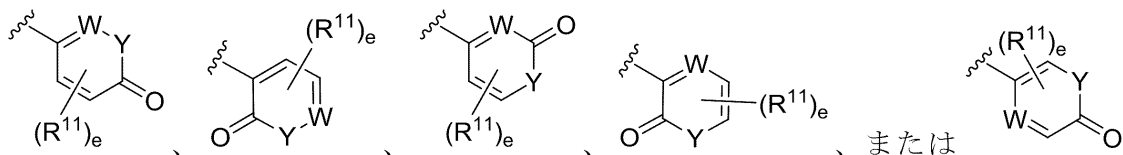
【0071】

いくつかの実施形態において、 Z は、 O である。

【0072】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 6 1】



である。

【0073】

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

【0074】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

10

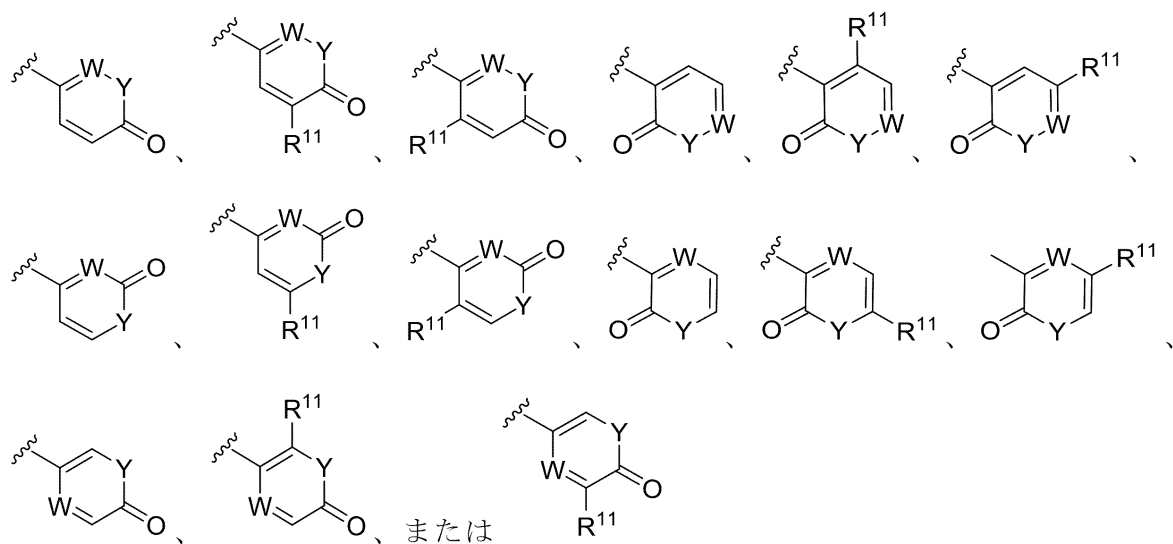
20

30

40

50

【化 6 2】

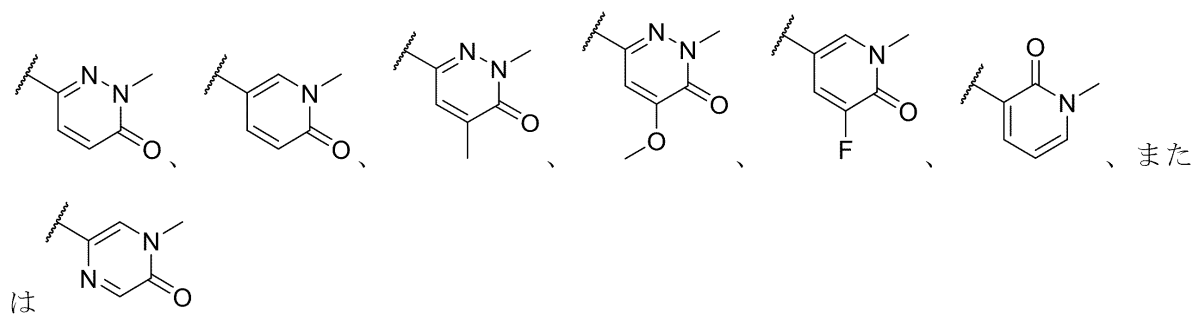


である。

【 0 0 7 5 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 6 3】

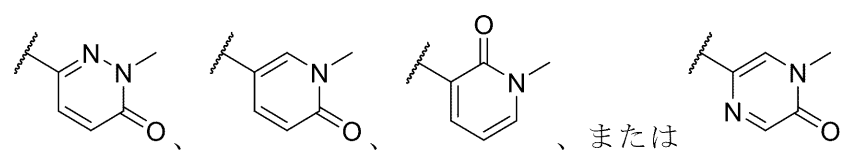


である。

【 0 0 7 6 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 6 4】

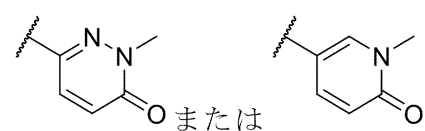


である。

【 0 0 7 7 】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 6 5】

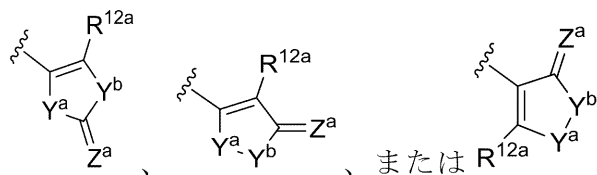


である。

【0078】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化66】



であり、

式中、

R^{12a} は、H、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆アルケニル、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロシクリル、任意選択で置換されたC₆～C₁₀アリール、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロアリール、SH、OH、またはNH₂であり、

Y^a 及び Y^b のそれぞれは、独立して、O、S、またはNR^{Y2}であり、

R^{Y2} は、H、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、または任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロシクリルであり、

Z^a は、O、S、またはNR^{Z2}であり、

R^{Z2} は、Hまたは任意選択で置換されたC₁～C₆アルキルである。

【0079】

いくつかの実施形態において、 R^{12a} は、Hである。

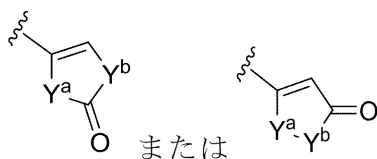
【0080】

いくつかの実施形態において、 Z^a は、Oである。

【0081】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化67】



である。

【0082】

いくつかの実施形態において、 Y^a 及び Y^b のそれぞれは、NR^{Y2}である。

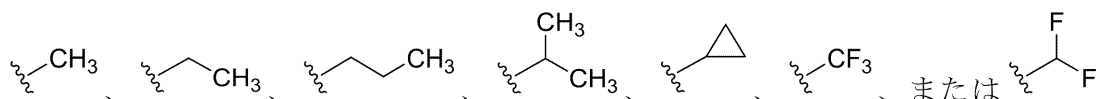
【0083】

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

【0084】

いくつかの実施形態において、 R^{Y2} は、H、

【化68】

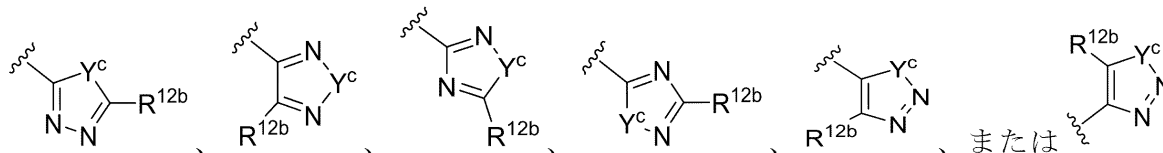


である。

【0085】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化69】



であり、

式中、

R^{12b} は、H、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 であり、

Y^c は、O、S、または NR^{Y3} であり、

R^{Y3} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルである。

【0086】

いくつかの実施形態において、 R^{12b} は、Hである。

【0087】

いくつかの実施形態において、 Y^c は、 NR^{Y3} である。

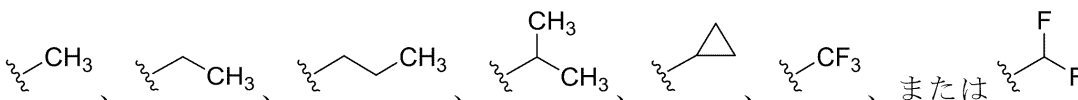
【0088】

いくつかの実施形態において、 R^{Y3} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルである。

【0089】

いくつかの実施形態において、 R^{Y3} は、H、

【化70】

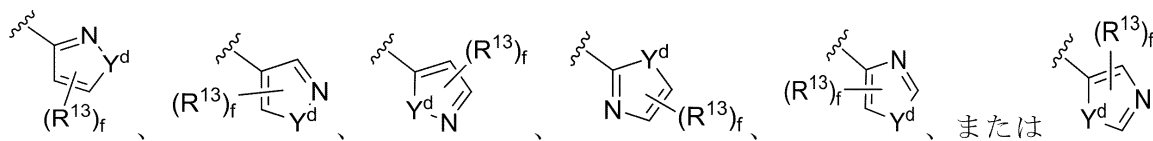


である。

【0090】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化71】



であり、

式中、

f は、0、1、または2であり、

各 R^{13} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C$

C_{10} カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 であり、

Y^d は、O、S、または NR^{Y4} であり、

R^{Y4} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルである。

【0091】

いくつかの実施形態において、各 R^{13} は、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、OH、または NH_2 である。

【0092】

いくつかの実施形態において、各 R^{13} は、独立して、ハロ、CN、または任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0093】

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

【0094】

いくつかの実施形態において、 Y^d は、 NR^{Y4} である。

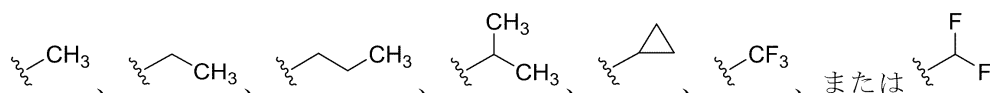
【0095】

いくつかの実施形態において、 R^{Y4} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルである。

【0096】

いくつかの実施形態において、 R^{Y4} は、H、

【化72】



である。

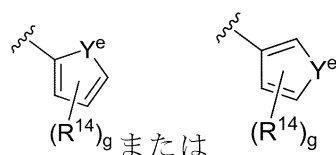
【0097】

いくつかの実施形態において、 Y^d は、Oである。

【0098】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化73】



であり、

式中、

g は、0、1、2、3または4であり、

各 R^{14} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 であり、

Y^e は、O、S、または NR^{Y5} であり、

R^{Y5} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルである。

【0099】

いくつかの実施形態において、 R^{14} は、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、OH、または NH_2 である。

【0100】

いくつかの実施形態において、 R^{14} は、ハロ、CN、または任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0101】

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

【0102】

いくつかの実施形態において、 Y^e は、 NR^{Y5} である。

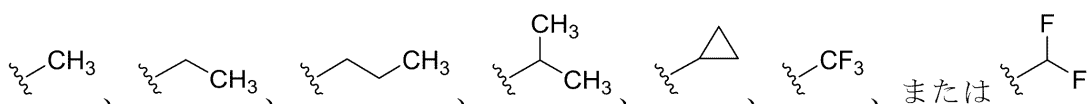
【0103】

いくつかの実施形態において、 R^{Y5} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルである。

【0104】

いくつかの実施形態において、 R^{Y5} は、

【化74】



である。

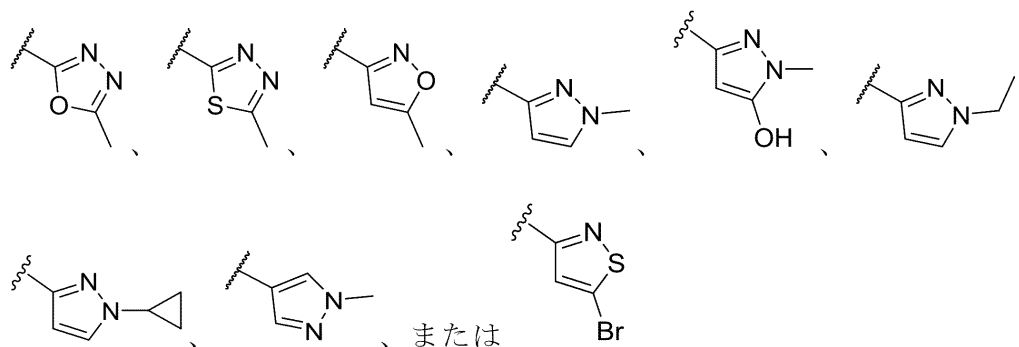
【0105】

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

【0106】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化75】



である。

【0107】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

10

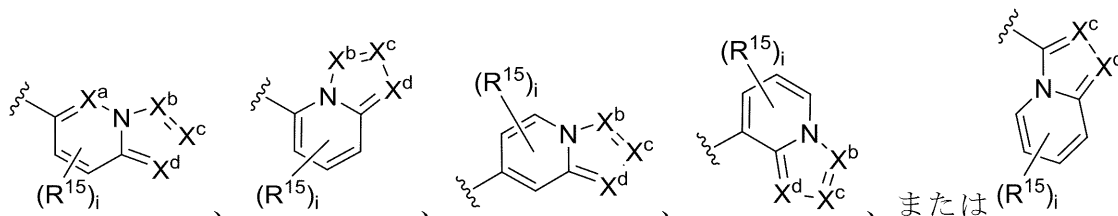
20

30

40

50

【化 7 6】



であり、

式中、

X^a 、 X^b 、 X^c 、及び X^d のそれぞれは、独立して、Nまたは CR^{17} であり、
各 R^{17} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、
任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキ
ル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$
カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換され
た $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、
または NH_2 であり、

i は、0、1、2、または3であり、

各 R^{15} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、
任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキ
ル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$
カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換され
た $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、
または NH_2 である。

【0108】

いくつかの実施形態において、各 R^{15} は、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換さ
れた $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換され
た $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である。

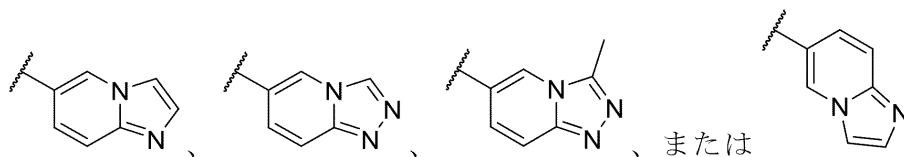
【0109】

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

【0110】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 7 7】



である。

【0111】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

10

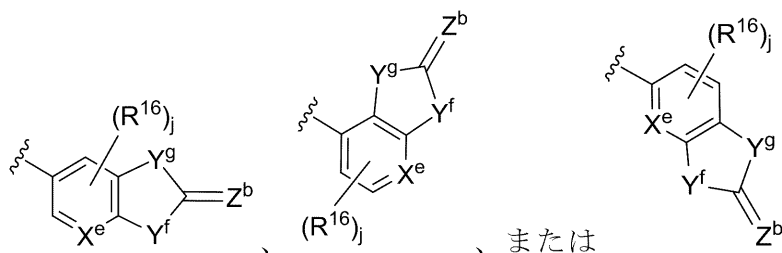
20

30

40

50

【化 7 8】



であり、

式中、

X^e は、N または CR^{18} であり、

R^{18} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 であり、

j は、0、1、または 2 であり、

各 R^{16} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 であり、

Y^f 及び Y^g のそれぞれは、独立して、O、S、または NR^{Y6} であり、

R^{Y6} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルであり、

Z^b は、O、S、または NR^{Z3} であり、

R^{Z3} は、H または任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0112】

いくつかの実施形態において、各 R^{16} は、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である。

【0113】

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

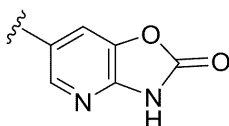
【0114】

いくつかの実施形態において、Z は、O である。

【0115】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

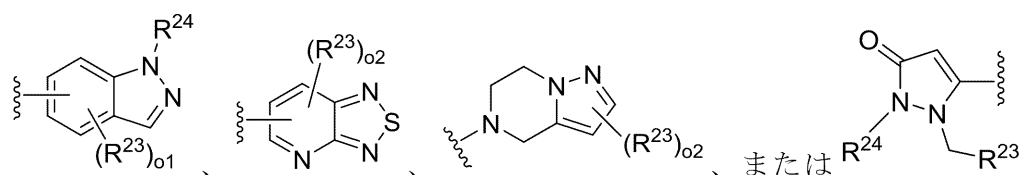
【化 7 9】



である。

【0116】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、
【化80】



であり、

式中、

o_1 は、0、1、2、または3であり、

o_2 は、0、1、または2であり、

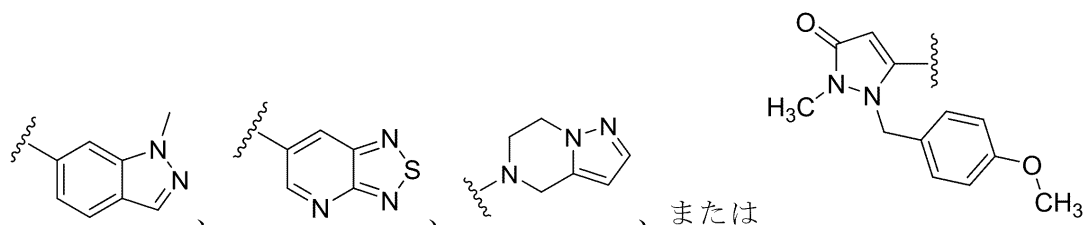
各 R^{23} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換されたC₁~C₆アルキル、任意選択で置換されたC₂~C₆アルケン、任意選択で置換されたC₁~C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₂~C₆ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたC₃~C₁₀カルボシクリル、任意選択で置換されたC₂~C₉ヘテロシクリル、任意選択で置換されたC₆~C₁₀アリール、任意選択で置換されたC₂~C₉ヘテロアリール、SH、OH、またはNH₂であり、

R^{24} は、Hまたは任意選択で置換されたC₁~C₆アルキルである。

【0117】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化81】



である。

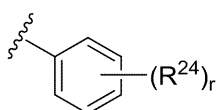
【0118】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換されたC₆~C₁₀アリールである。

【0119】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化82】



であり、

式中、

r は、0、1、2、3、または4であり、

各 R^{24} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換されたC₁~C₆アルキル、任意選択で置換されたC₂~C₆アルケン、任意選択で置換されたC₁~C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₂~C₆ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたC₃~C₁₀カルボシクリル、任意選択で置換されたC₂~C₉ヘテロシクリル、任意選択で置換されたC₆~C₁₀アリール、任意選択で置換されたC₂~C₉ヘテロアリール、任意選択で置換されたスルホン、SH、OH、またはNH₂である。

【0120】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、各 R^{24} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケン、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリル、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリール、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロアリール、SH、OH、または NH₂ である。

【0121】

いくつかの実施形態において、各 R^{24} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH₂ である。

10

【0122】

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

【0123】

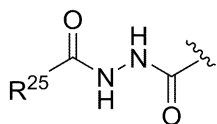
いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキルである。

【0124】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化83】

20



であり、式中、 R^{25} は、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキルまたは任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキルである。

【0125】

いくつかの実施形態において、 R^{25} は、

【化84】

30



である。

【0126】

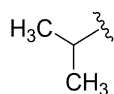
いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキルである。

【0127】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化85】

40



である。

【0128】

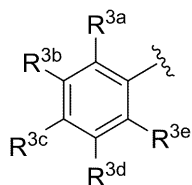
いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリールである。

【0129】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

50

【化 8 6】



であり、

式中、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} のそれぞれは、独立して、H、ハロ、CN、
 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アル
 ケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$
 ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換さ
 れた $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で
 置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、もしくは NH_2 であるか、または R^{3a}
 及び R^{3b} 、 R^{3b} 及び R^{3c} 、 R^{3c} 及び R^{3d} 、もしくは R^{3d} 及び R^{3e} は、それぞ
 れが結合している原子と一緒に、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル
 もしくは任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルを形成するように結合する。

10

【0130】

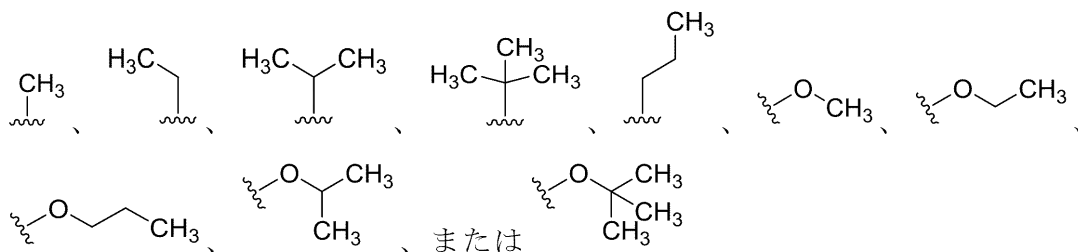
いくつかの実施形態において、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} のそれぞれ
 は、独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意
 選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である。

20

【0131】

いくつかの実施形態において、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} のそれぞれ
 は、独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、

【化 8 7】



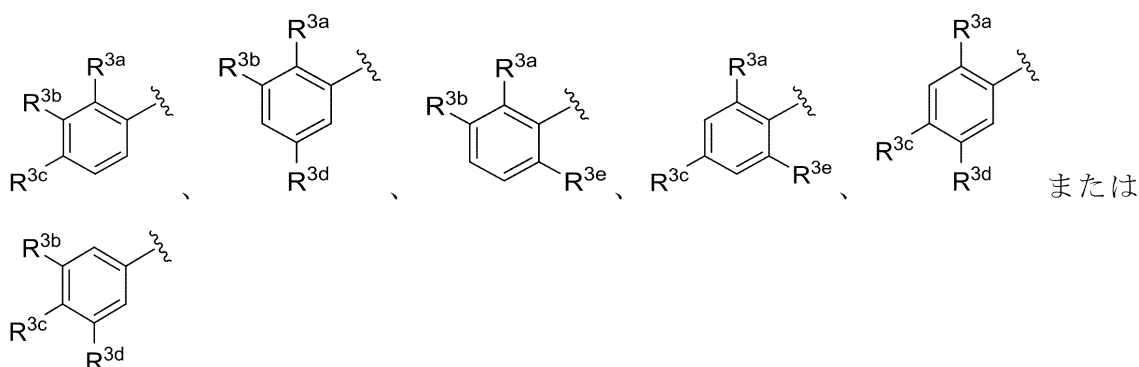
30

である。

【0132】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 8 8】

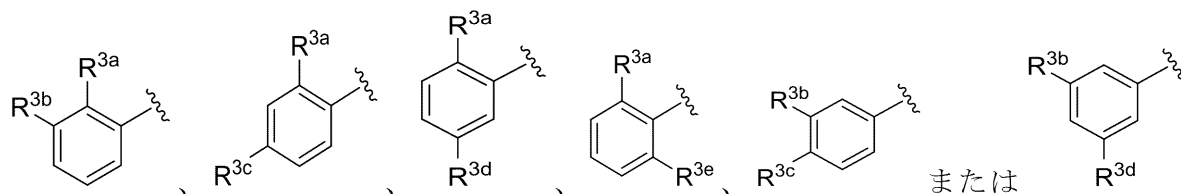


40

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

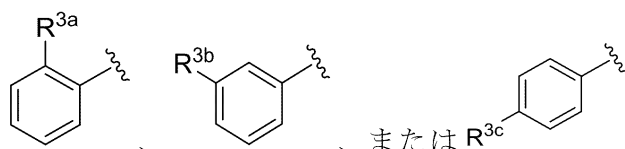
50

【化 8 9】



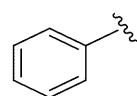
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 9 0】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 9 1】



である。

【0 1 3 3】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-4-ニトリルフェニル、3-ニトリル-4-フルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-プロモフェニル、3-シクロプロピルフェニル、3-シアノ-5-フルオロフェニル、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3-クロロ-5-シアノフェニル、3-クロロ-5-メトキシフェニル、または1,3-ジヒドロイソベンゾフランである。

【0 1 3 4】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルである。

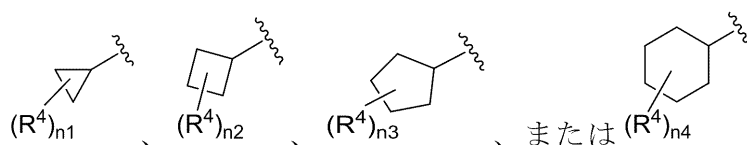
【0 1 3 5】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。

【0 1 3 6】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 9 2】



であり、

式中、

n_1 は、0、1、2、または3であり、

10

20

30

40

50

n_2 は、0、1、2、3、または4であり、

n_3 は、0、1、2、3、4、または5であり、

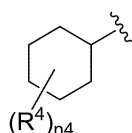
n_4 は、0、1、2、3、4、5、または6であり、

各 R^4 は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケン、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリル、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリール、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロアリール、SH、OH、または NH₂ である。

【0137】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化93】



である。

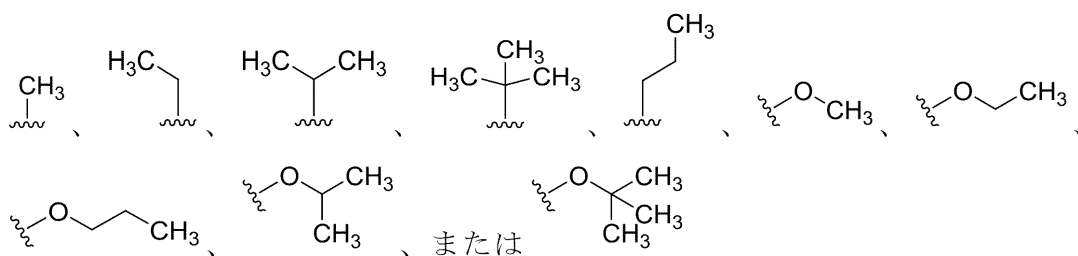
【0138】

いくつかの実施形態において、各 R^4 は、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケン、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH₂ である。

【0139】

いくつかの実施形態において、各 R^4 は、独立して、F、Cl、Br、I、CN、

【化94】



である。

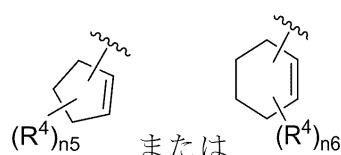
【0140】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意選択で置換されたシクロアルケニルである。

【0141】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化95】



であり、

式中、

n_5 は、0、1、2、3、または4であり、

n_6 は、0、1、2、3、4、または5であり、

各 R^4 は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケン、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル

10

20

30

40

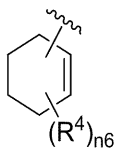
50

、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 である。

【0142】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化96】



10

である。

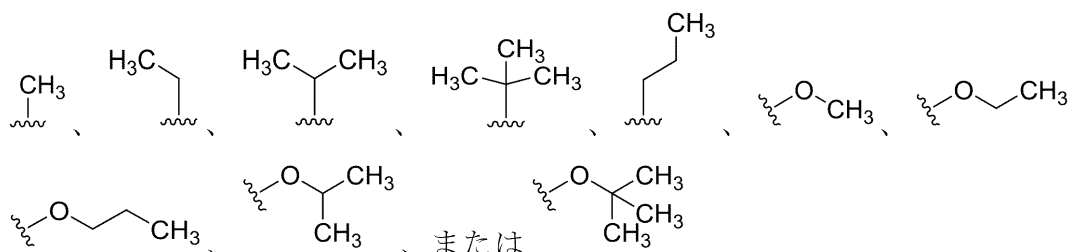
【0143】

いくつかの実施形態において、各 R^4 は、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である。

【0144】

いくつかの実施形態において、各 R^4 は、独立して、F、Cl、Br、I、CN、

【化97】



20

である。

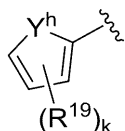
【0145】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアリールである。

【0146】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化98】



40

であり、

式中、 k は、0、1、2、または3であり、

各 R^{19} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 であり、

Y^h は、O、S、または NR^{Y7} であり、

R^{Y7} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_1 \sim C$

50

6 ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルである。

【0147】

いくつかの実施形態において、各 R^{19} は、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である。

【0148】

いくつかの実施形態において、各 R^{19} は、独立して、F、Cl、Br、I、CN、または

【化99】



である。

【0149】

いくつかの実施形態において、 Y^h は、S である。

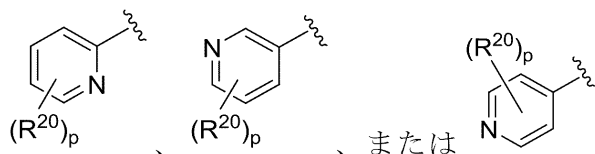
【0150】

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

【0151】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化100】



であり、

式中、 p は、0、1、2、3、または 4 であり、

各 R^{20} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 である。

【0152】

いくつかの実施形態において、各 R^{20} は、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である。

【0153】

いくつかの実施形態において、各 R^{20} は、独立して、F、Cl、Br、I、CN、または

【化101】



である。

【0154】

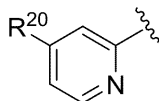
いくつかの実施形態において、 p は、0 または 1 である。いくつかの実施形態において

、 p は、0である。いくつかの実施形態において、 p は、1である。

【0155】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化102】



である。

【0156】

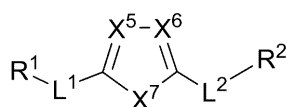
いくつかの実施形態において、 R^1 は、5-クロロピリジン-3-イル、5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル、4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル、5-フルオロピリジン-3-イル、または5-フルオロピリジン-3-イルである。

【0157】

一態様において、本開示は、式IIの構造：

【0158】

【化103】



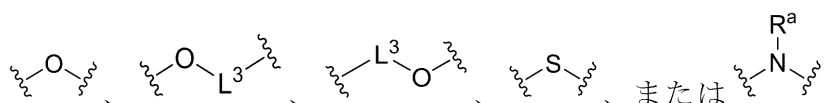
式II

(式中、

R^1 は、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルであり、

L^1 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニレン、任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレン、

【化104】



であり、

R^a は、Hまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

L^3 は、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリレンであり、

X^5 及び X^6 のそれぞれは、独立して、NまたはCHであり、

X^7 は、O、S、または NR^b であり、

R^b は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルであり、

L^2 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレンであり、 R^2 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールである)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。

【0159】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、任

10

20

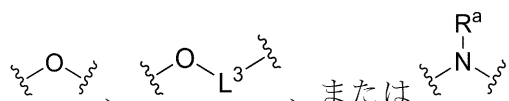
30

40

50

任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニレン、任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレン、

【化 105】



である。

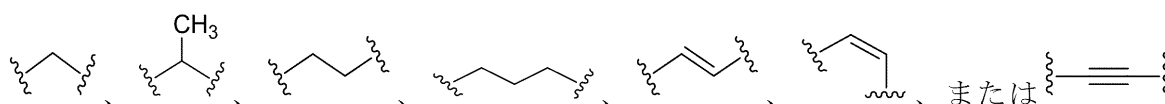
【0160】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニレンである。

【0161】

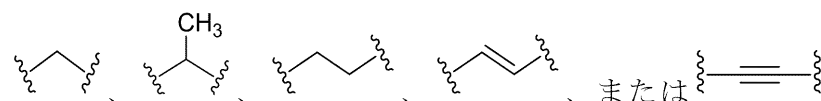
いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化 106】



である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化 107】



である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化 108】



である。

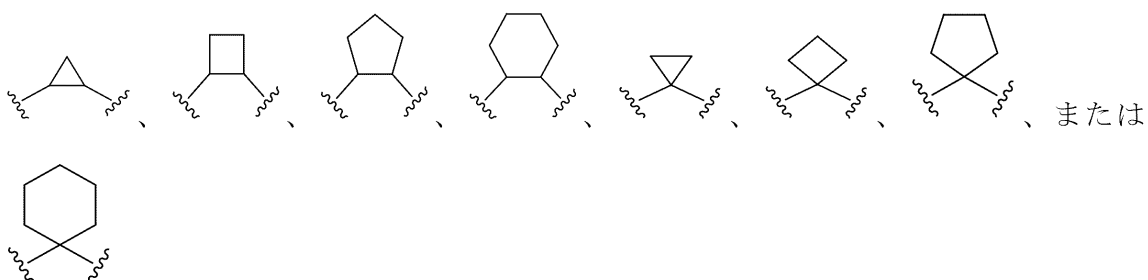
【0162】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレンである。

【0163】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化 109】



である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、

10

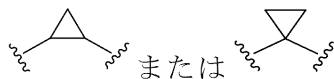
20

30

40

50

【化 1 1 0】



である。

【0 1 6 4】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化 1 1 1】



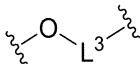
10

である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化 1 1 2】

である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化 1 1 3】



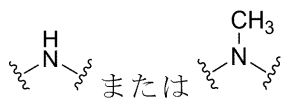
20

である。

【0 1 6 5】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、

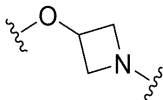
【化 1 1 4】



30

である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化 1 1 5】



である。

【0 1 6 6】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレンである。

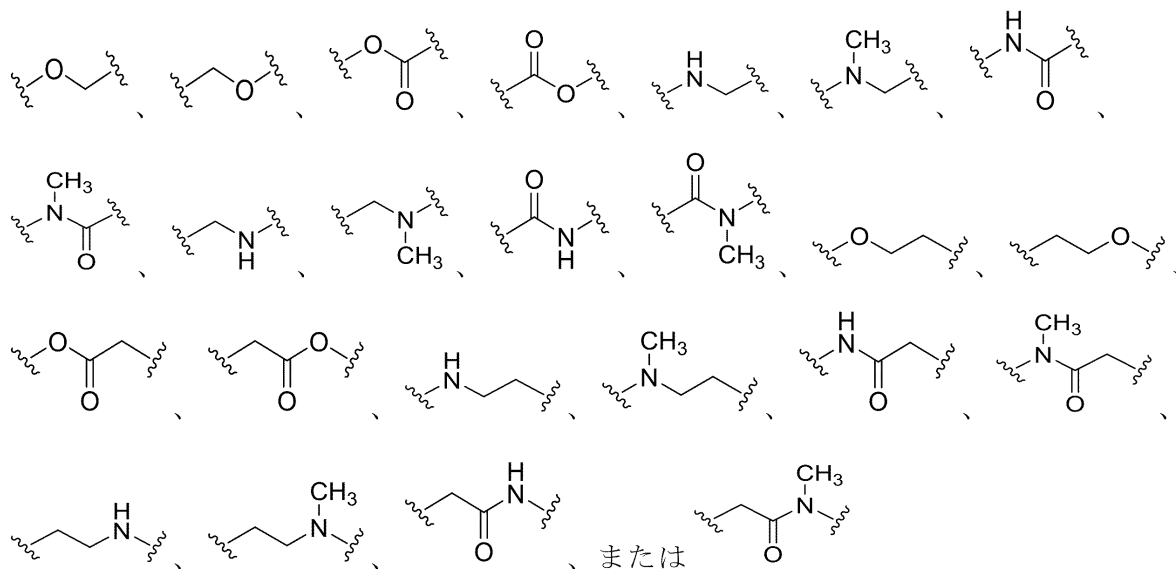
40

【0 1 6 7】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、

50

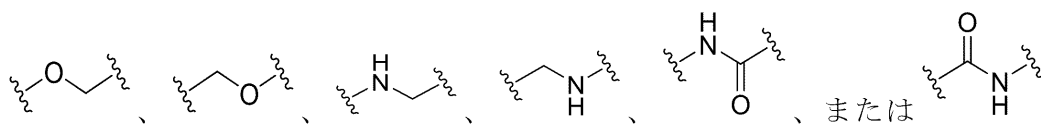
【化 1 1 6】



10

である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、

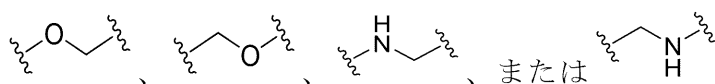
【化 1 1 7】



20

である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化 1 1 8】



30

である。

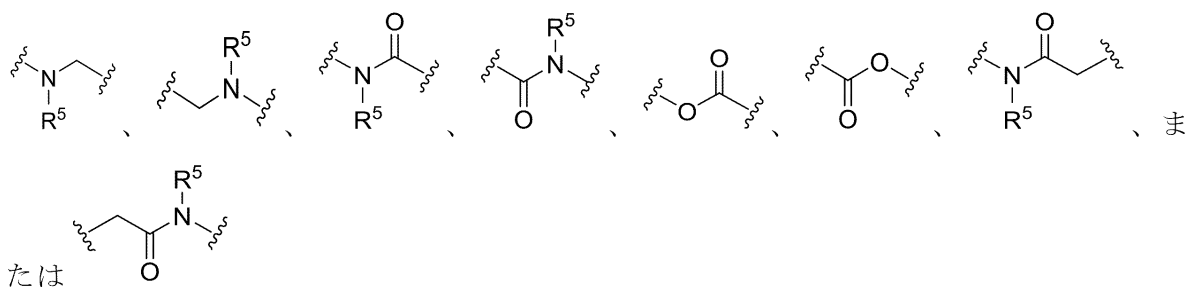
【0 1 6 8】

いくつかの実施形態において、 L^2 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルである。

【0 1 6 9】

いくつかの実施形態において、 L^2 は、

【化 1 1 9】



40

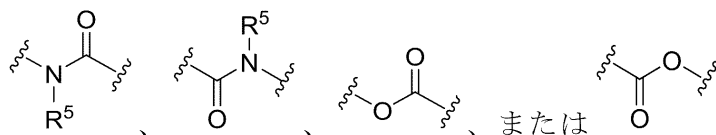
であり、式中、 R^5 は、Hまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0 1 7 0】

いくつかの実施形態において、 L^2 は、

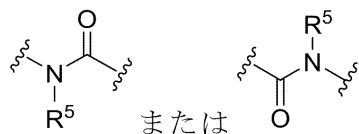
50

【化 1 2 0】



である。いくつかの実施形態において、 L^2 は、

【化 1 2 1】



10

である。

【0 1 7 1】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、Hまたは CH_3 である。いくつかの実施形態において、 R^5 は、Hである。

【0 1 7 2】

いくつかの実施形態において、 X^5 は、CHである。いくつかの実施形態において、 X^5 は、Nである。

20

【0 1 7 3】

いくつかの実施形態において、 X^6 は、CHである。いくつかの実施形態において、 X^6 は、Nである。

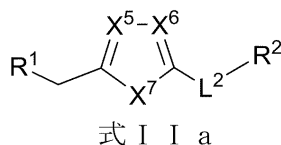
【0 1 7 4】

いくつかの実施形態において、 X^7 は、Sである。

【0 1 7 5】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 I I a の構造：

【化 1 2 2】



30

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 1 7 6】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールである。

【0 1 7 7】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールである。

40

【0 1 7 8】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルまたは任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールである。

【0 1 7 9】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルである。

【0 1 8 0】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換された $C_2 \sim C_5$ ヘテロシクリル

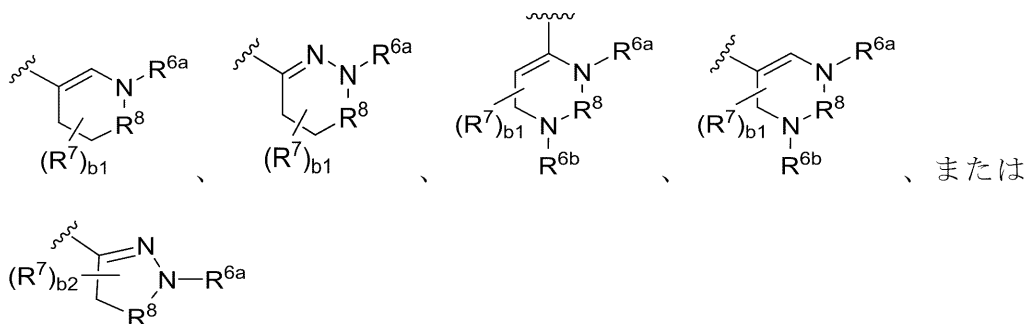
50

である。

【0181】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化123】



10

であり、

式中、 b_1 は、0、1、2、3、または4であり、

b_2 は、0、1、または2であり、

R^{6a} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルであり、

R^{6b} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルであり、

各 R^7 は、独立して、ハロまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^8 は、

【化124】



である。

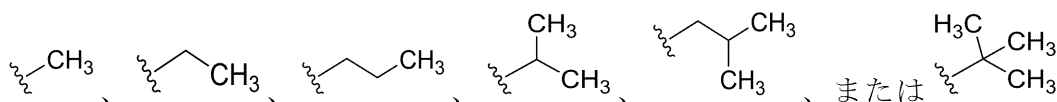
【0182】

いくつかの実施形態において、 R^{6a} は、Hまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0183】

いくつかの実施形態において、 R^{6a} は、H、

【化125】



である。いくつかの実施形態において、 R^{6a} は、Hまたは

【化126】



である。

【0184】

いくつかの実施形態において、 R^{6b} は、Hまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

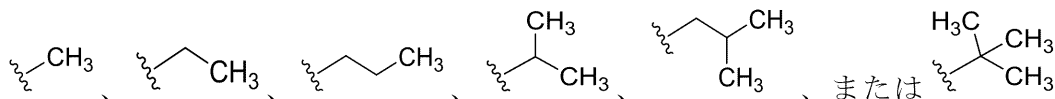
【0185】

いくつかの実施形態において、 R^{6b} は、H、

40

50

【化 1 2 7】



である。

【0 1 8 6】

いくつかの実施形態において、 R^{6b} は、H または

【化 1 2 8】



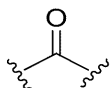
10

である。

【0 1 8 7】

いくつかの実施形態において、 R^8 は、

【化 1 2 9】



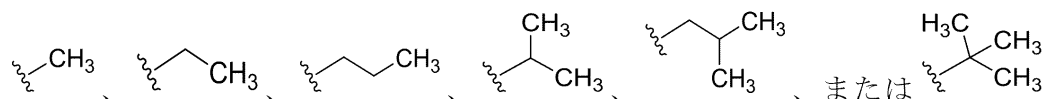
20

である。

【0 1 8 8】

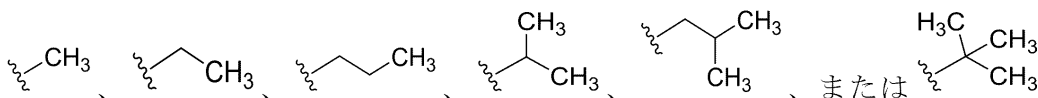
いくつかの実施形態において、各 R^7 は、独立して、F、Cl、Br、I、

【化 1 3 0】

である。いくつかの実施形態において、各 R^7 は、独立して、

【化 1 3 1】

30



である。

【0 1 8 9】

いくつかの実施形態において、 b_1 は、0 または 1 である。いくつかの実施形態において、 b_1 は、0 である。いくつかの実施形態において、 b_1 は、1 である。

【0 1 9 0】

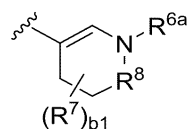
いくつかの実施形態において、 b_2 は、0 または 1 である。いくつかの実施形態において、 b_2 は、0 である。いくつかの実施形態において、 b_2 は、1 である。

40

【0 1 9 1】

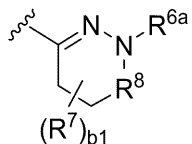
いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 1 3 2】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

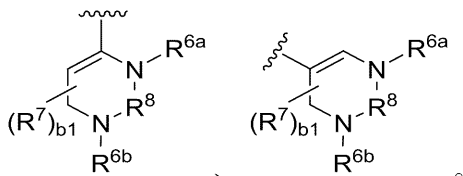
50

【化 1 3 3】



である。いくつかの実施形態において、

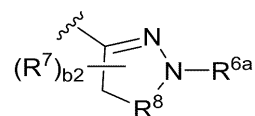
【化 1 3 4】



10

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 1 3 5】



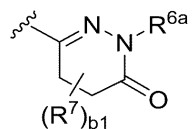
20

である。

【0 1 9 2】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 1 3 6】



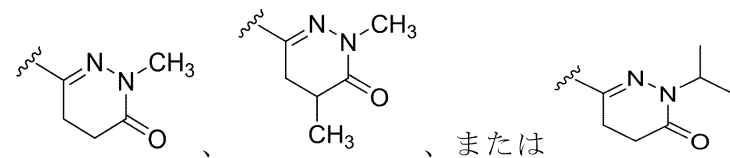
30

である。

【0 1 9 3】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 1 3 7】



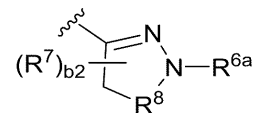
40

である。

【0 1 9 4】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 1 3 8】

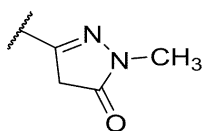


である。

【0 1 9 5】

50

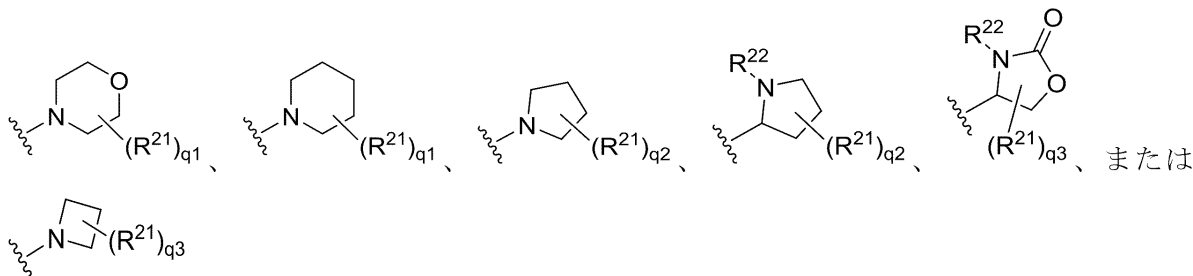
いくつかの実施形態において、 R^2 は、
【化139】



である。

【0196】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、
【化140】



であり、

式中、

q_1 は、0、1、2、3、4、5、または6であり、

q_2 は、0、1、2、3、または4であり、

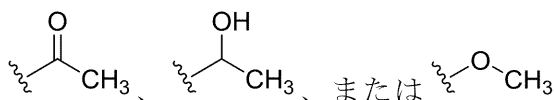
q_3 は、0、1、または2であり、

各 R^{21} は、独立して、ヒドロキシル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルであるか、または R^{21} 基のうちの2つは、それぞれが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルもしくは任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルを形成するように結合し、

R^{22} は、Hまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0197】

いくつかの実施形態において、各 R^{21} は、独立して、
【化141】



である。

【0198】

いくつかの実施形態において、 R^{22} は、Hまたは
【化142】



である。

【0199】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

10

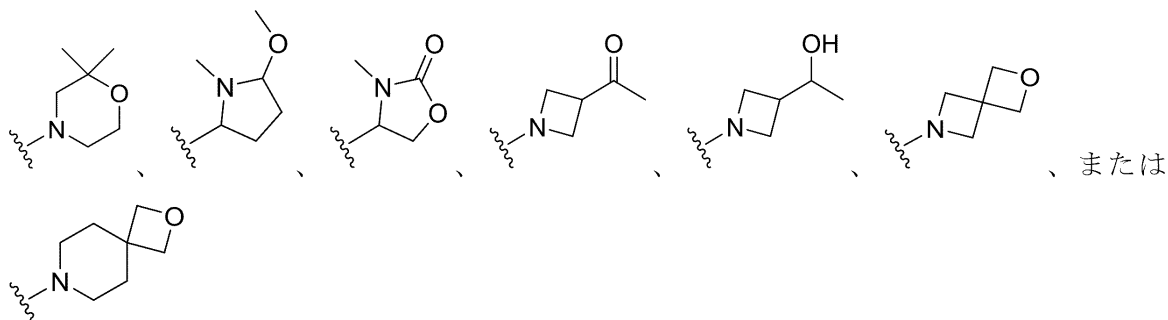
20

30

40

50

【化 1 4 3】



10

である。

【0 2 0 0】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールである。

【0 2 0 1】

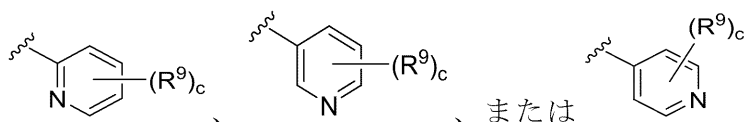
いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換された $C_2 \sim C_5$ ヘテロアリールである。

【0 2 0 2】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

20

【化 1 4 4】



であり、

式中、

c は、0、1、2、3、または4であり、

各 R^9 は、独立して、ハロ、 CN 、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、 SH 、 OH 、または NH_2 である。

30

【0 2 0 3】

いくつかの実施形態において、各 R^9 は、独立して、ハロ、 CN 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、 OH 、または NH_2 である。

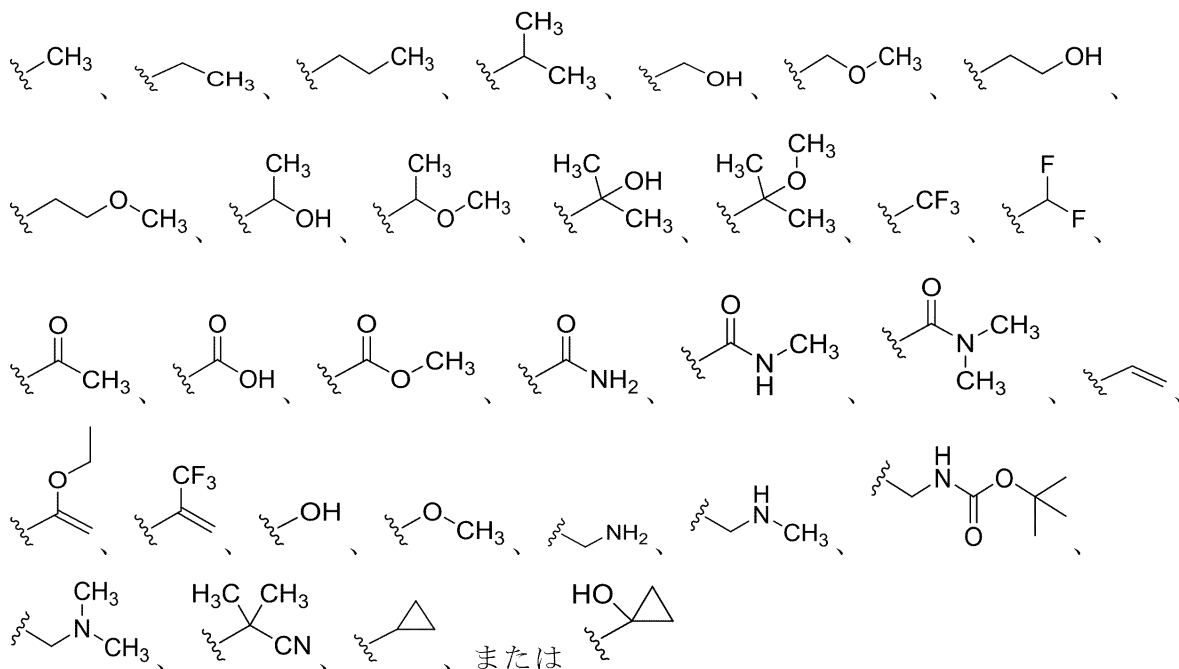
40

【0 2 0 4】

いくつかの実施形態において、各 R^9 は、独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、

50

【化 1 4 5】



10

20

である。

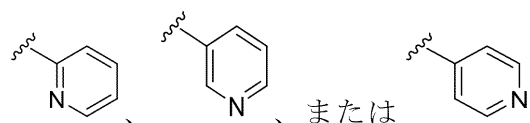
【 0 2 0 5】

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

【 0 2 0 6】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

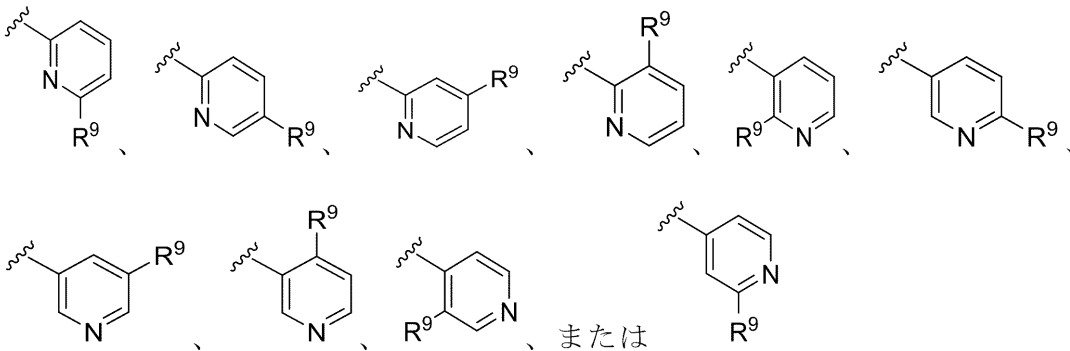
【化 1 4 6】



30

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 1 4 7】



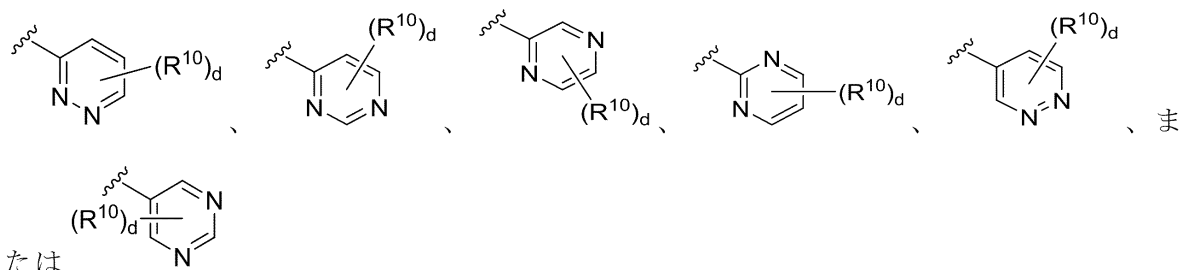
40

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

50

【 0 2 0 7 】

【化 1 4 9】



式中、

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

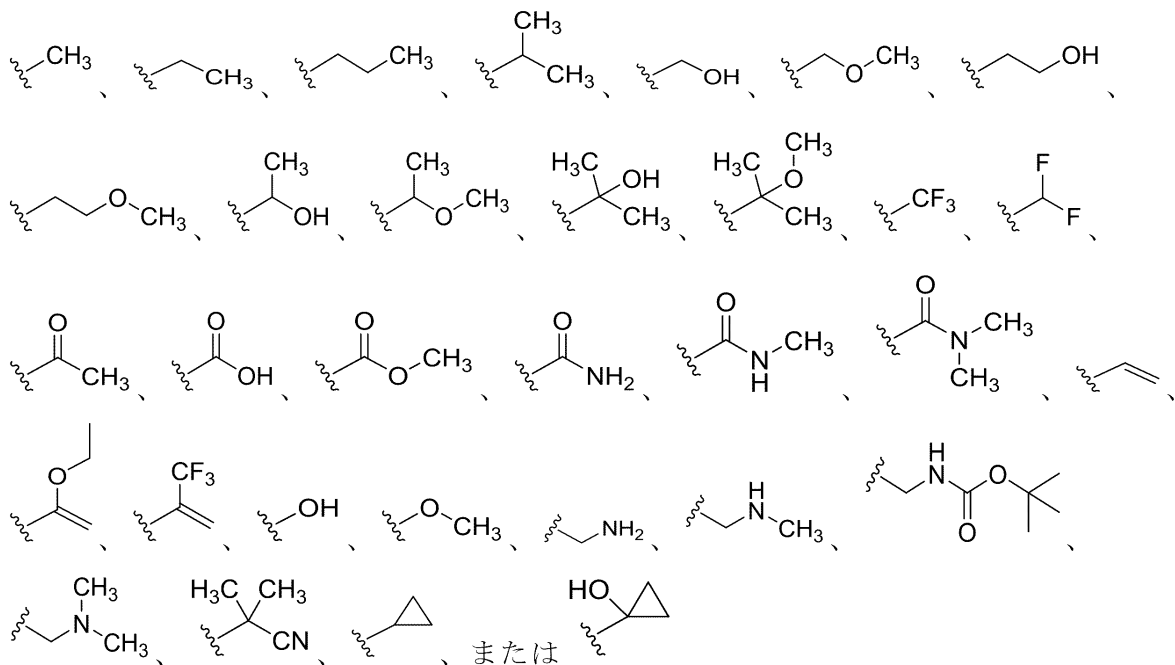
【 0 2 0 8 】

いくつかの実施形態において、各 R^{10} は、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、OH、または NH_2 である。

【 0 2 0 9 】

いくつかの実施形態において、各 R^{10} は、独立して、F、Cl、Br、I、CN、

【化 1 5 0】



10

20

である。

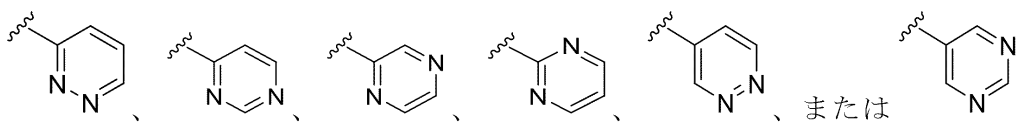
【0 2 1 0】

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

【0 2 1 1】

いくつかの実施形態において、R² は、

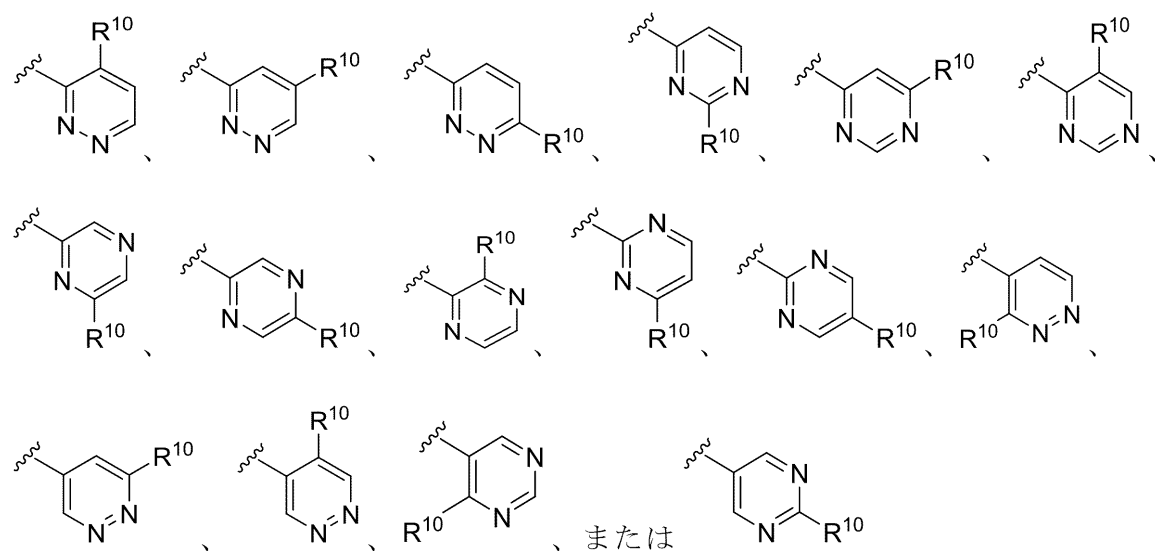
【化 1 5 1】



30

である。いくつかの実施形態において、R² は、

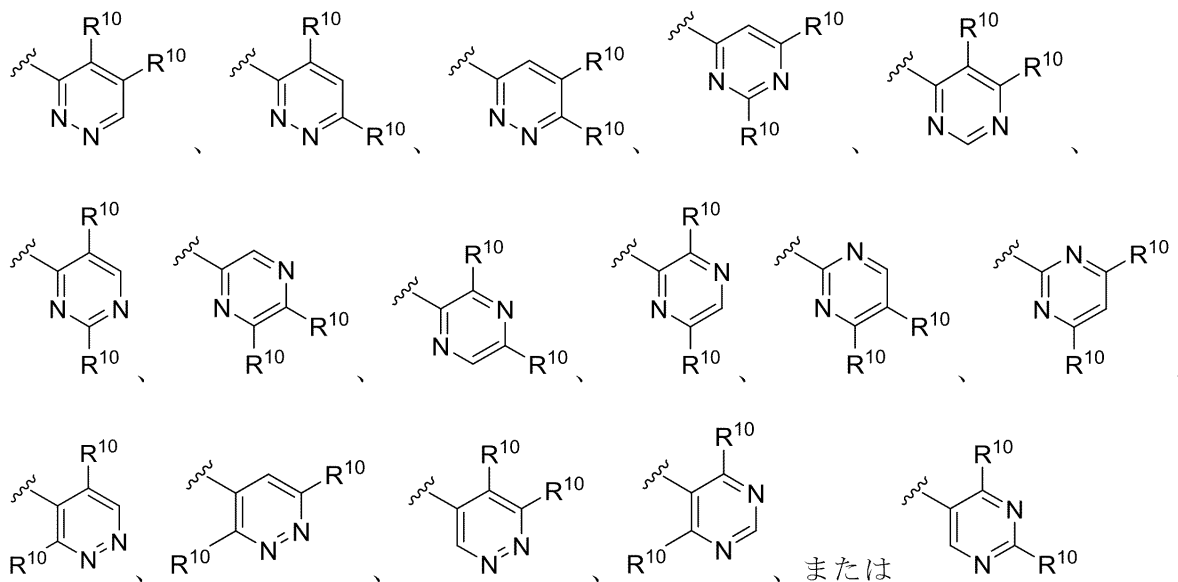
【化 1 5 2】



40

50

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、
【化153】



10

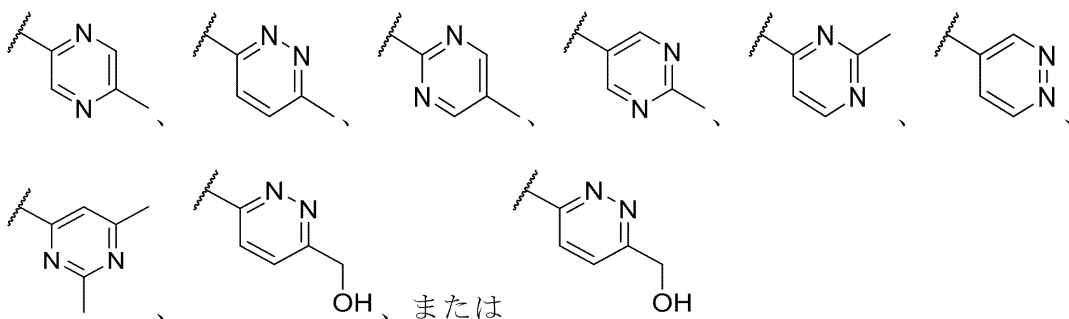
である。

【0212】

20

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化154】



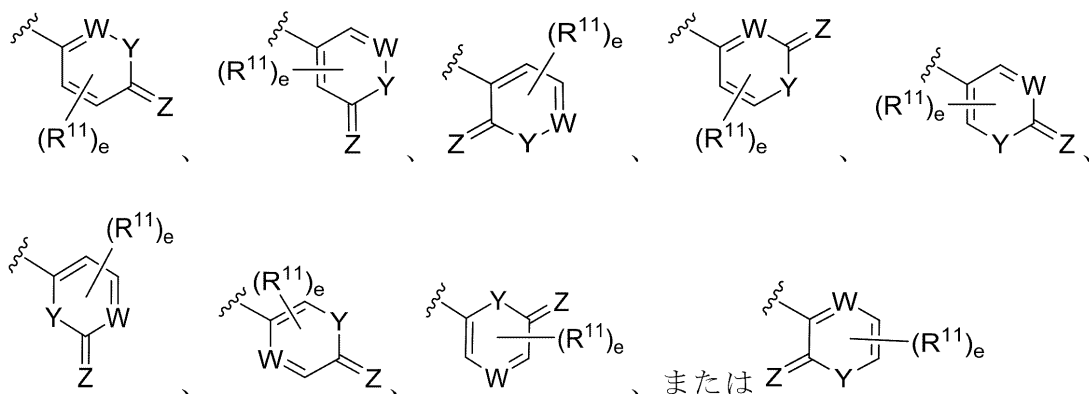
30

である。

【0213】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化155】



40

であり、

式中、

50

e は、0、1、または2であり、

各 R^{11} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケニル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリル、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリール、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロアリール、SH、OH、またはNH₂であり、

W は、CH または N であり、

Y は、O、S、または NR^{Y1} であり、

R^{Y1} は、H、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、または任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリルであり、

Z は、O、S、または NR^{Z1} であり、

R^{Z1} は、H または任意選択で置換された C₁～C₆ アルキルである。

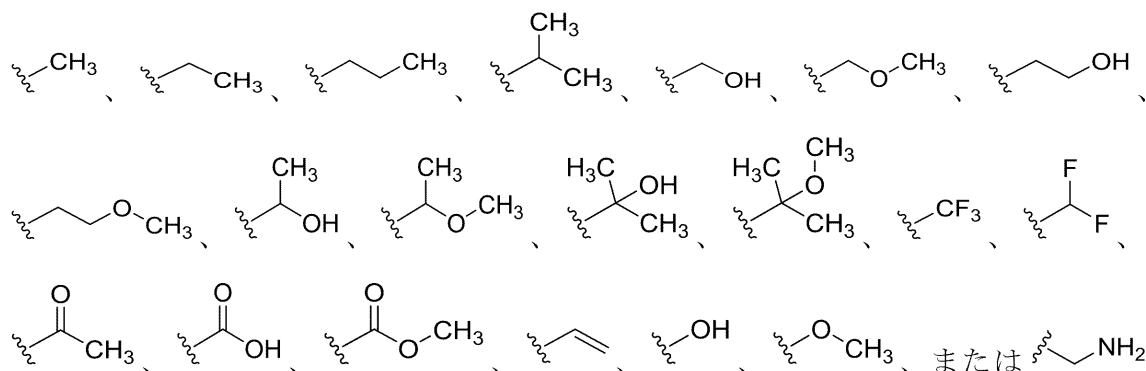
【0214】

いくつかの実施形態において、各 R^{11} は、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケン、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、OH、またはNH₂である。

【0215】

いくつかの実施形態において、各 R^{11} は、独立して、F、Cl、Br、I、CN、

【化156】



である。

【0216】

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

【0217】

いくつかの実施形態において、Y は、NR^{Y1} である。

【0218】

いくつかの実施形態において、R^{Y1} は、H、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、または任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリルである。

【0219】

いくつかの実施形態において、R^{Y1} は、H である。いくつかの実施形態において、R^{Y1} は、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキルである。

【0220】

いくつかの実施形態において、R^{Y1} は、

10

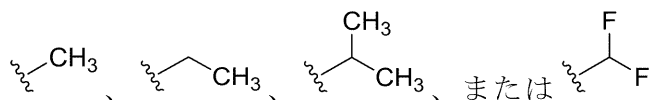
20

30

40

50

【化 1 5 7】



である。

【0 2 2 1】

いくつかの実施形態において、 R^{Y1} は、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルである。

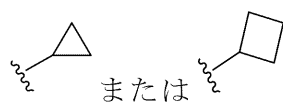
【0 2 2 2】

いくつかの実施形態において、 R^{Y1} は、任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルである。

【0 2 2 3】

いくつかの実施形態において、 R^{Y1} は、

【化 1 5 8】



である。

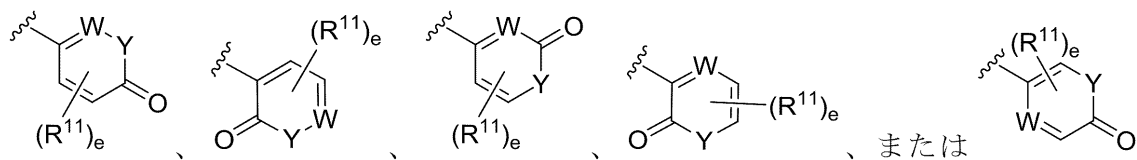
【0 2 2 4】

いくつかの実施形態において、 Z は、 O である。

【0 2 2 5】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 1 5 9】



である。

【0 2 2 6】

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

【0 2 2 7】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

10

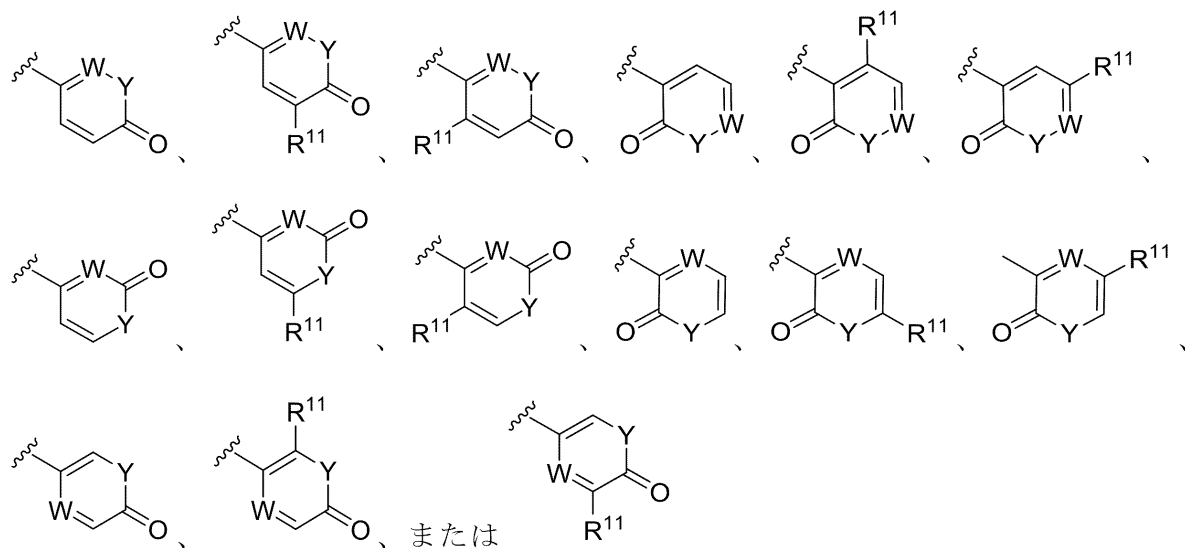
20

30

40

50

【化 1 6 0】



10

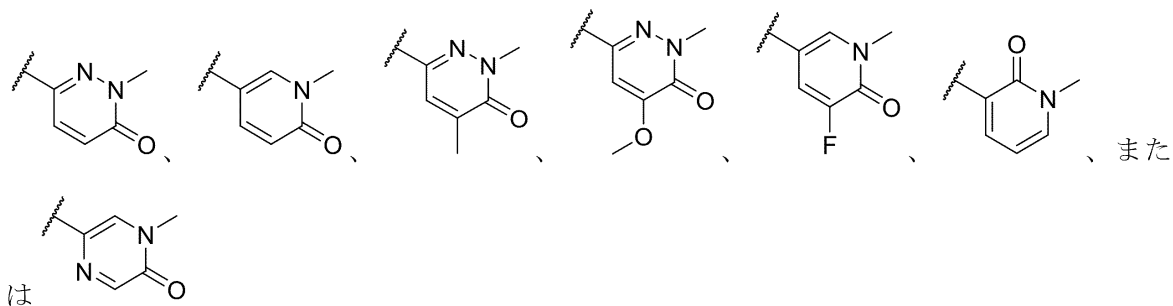
である。

【 0 2 2 8】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

20

【化 1 6 1】



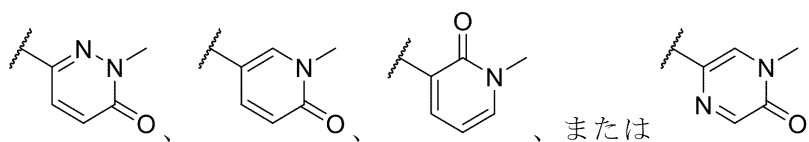
30

である。

【 0 2 2 9】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 1 6 2】



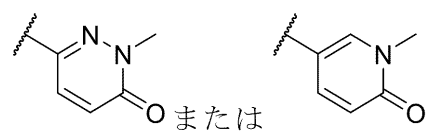
である。

40

【 0 2 3 0】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 1 6 3】

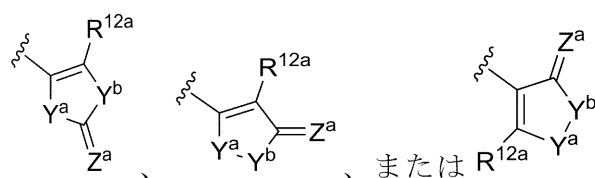


である。

【 0 2 3 1】

50

いくつかの実施形態において、 R^2 は、
【化164】



であり、

式中、

R^{12a} は、H、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆アルケニル、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロシクリル、任意選択で置換されたC₆～C₁₀アリール、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロアリール、SH、OH、またはNH₂であり、

Y^a 及び Y^b のそれぞれは、独立して、O、S、またはNR^{Y2}であり、

R^{Y2} は、H、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、または任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロシクリルであり、

Z^a は、O、S、またはNR^{Z2}であり、

R^{Z2} は、Hまたは任意選択で置換されたC₁～C₆アルキルである。

【0232】

いくつかの実施形態において、 R^{12a} は、Hである。

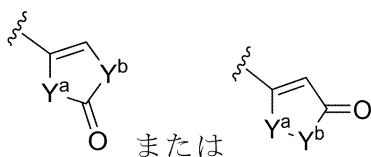
【0233】

いくつかの実施形態において、 Z^a は、Oである。

【0234】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化165】



である。

【0235】

いくつかの実施形態において、 Y^a 及び Y^b のそれぞれは、NR^{Y2}である。

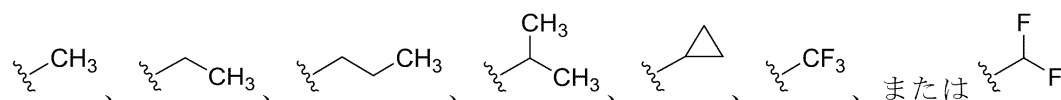
【0236】

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

【0237】

いくつかの実施形態において、 R^{Y2} は、H、

【化166】



である。

【0238】

10

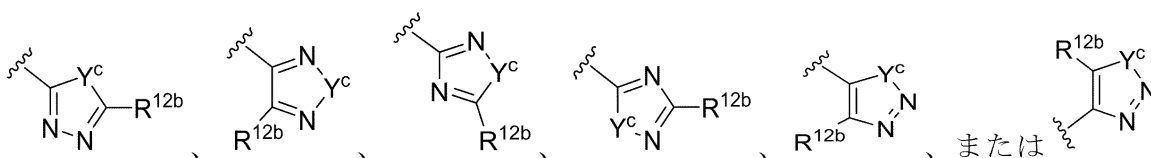
20

30

40

50

いくつかの実施形態において、 R^2 は、
【化167】



であり、

式中、

R^{12b} は、H、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆アルケニル、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロシクリル、任意選択で置換されたC₆～C₁₀アリール、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロアリール、SH、OH、またはNH₂であり、

Y^c は、O、S、またはNR^{Y3}であり、

R^{Y3} は、H、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、または任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロシクリルである。

【0239】

いくつかの実施形態において、 R^{12b} は、Hである。

【0240】

いくつかの実施形態において、 Y^c は、NR^{Y3}である。

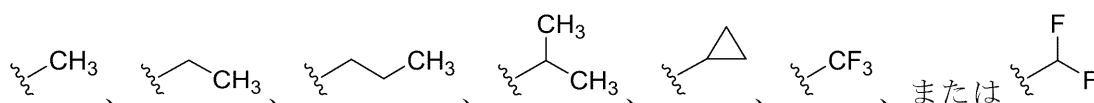
【0241】

いくつかの実施形態において、 R^{Y3} は、H、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、または任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリルである。

【0242】

いくつかの実施形態において、 R^{Y3} は、H、

【化168】

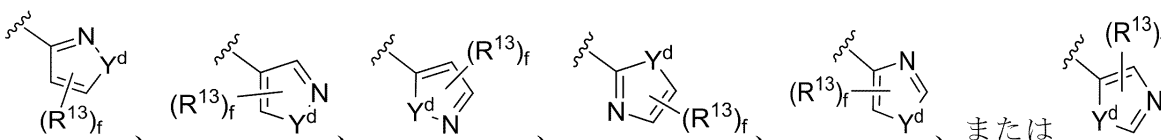


である。

【0243】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化169】



であり、

式中、

f は、0、1、または2であり、

各 R^{13} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆アルケニル、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロシクリル、任意選択で置換さ

れた $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、 SH 、 OH 、または NH_2 であり、

Y^d は、 O 、 S 、または NR^{Y4} であり、

R^{Y4} は、 H 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルである。

【0244】

いくつかの実施形態において、各 R^{13} は、独立して、ハロ、 CN 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、 OH 、または NH_2 である。

【0245】

いくつかの実施形態において、各 R^{13} は、独立して、ハロ、 CN 、または任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0246】

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

【0247】

いくつかの実施形態において、 Y^d は、 NR^{Y4} である。

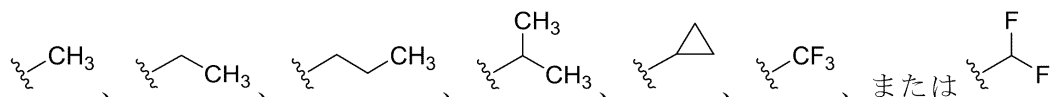
【0248】

いくつかの実施形態において、 R^{Y4} は、 H 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルである。

【0249】

いくつかの実施形態において、 R^{Y4} は、 H 、

【化170】



である。

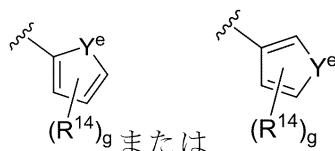
【0250】

いくつかの実施形態において、 Y^d は、 O である。

【0251】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化171】



であり、

式中、

g は、 0 、 1 、 2 、 3 または 4 であり、

各 R^{14} は、独立して、ハロ、 CN 、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、 SH 、 OH 、または NH_2 であり、

Y^e は、 O 、 S 、または NR^{Y5} であり、

R^{Y5} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルである。

【0252】

いくつかの実施形態において、 R^{14} は、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、OH、または NH_2 である。

【0253】

いくつかの実施形態において、 R^{14} は、ハロ、CN、または任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0254】

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

【0255】

いくつかの実施形態において、 Y^e は、 NR^{Y5} である。

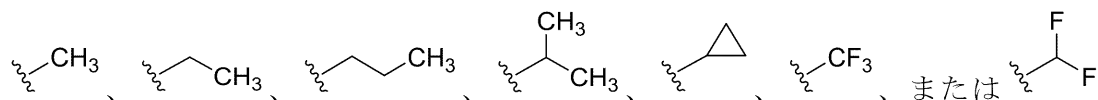
【0256】

いくつかの実施形態において、 R^{Y5} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルである。

【0257】

いくつかの実施形態において、 R^{Y5} は、

【化172】



である。

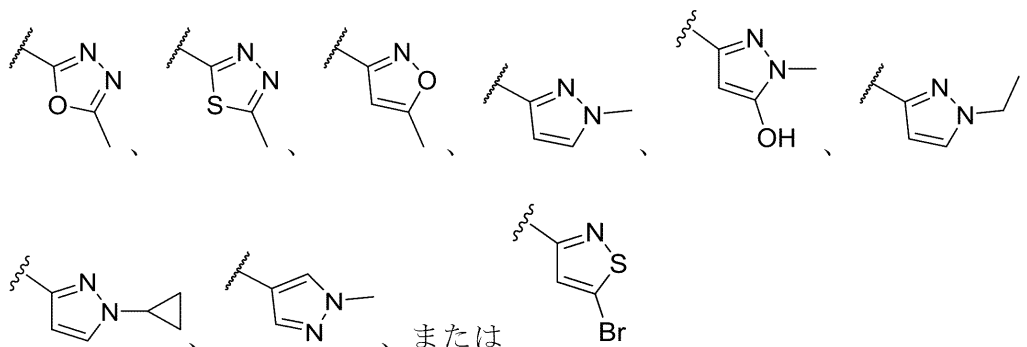
【0258】

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

【0259】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化173】



である。

【0260】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

10

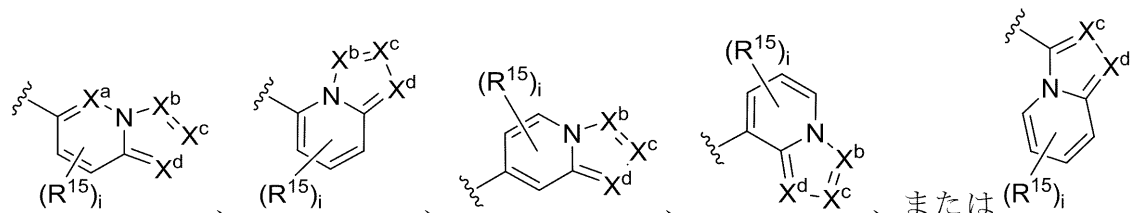
20

30

40

50

【化 1 7 4】



であり、

式中、

X^a 、 X^b 、 X^c 、及び X^d のそれぞれは、独立して、Nまたは CR^{17} であり、
各 R^{17} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、
任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキ
ル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$
カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換され
た $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、
または NH_2 であり、

i は、0、1、2、または3であり、

各 R^{15} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、
任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキ
ル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$
カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換され
た $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、
または NH_2 である。

【0 2 6 1】

いくつかの実施形態において、各 R^{15} は、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換さ
れた $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換され
た $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である。

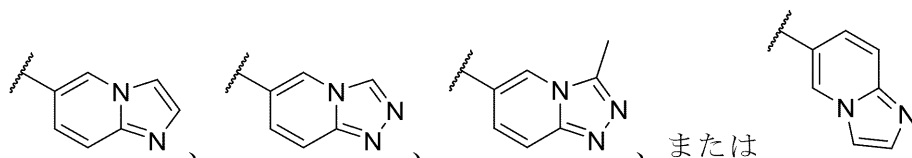
【0 2 6 2】

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

【0 2 6 3】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 1 7 5】



である。

【0 2 6 4】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

10

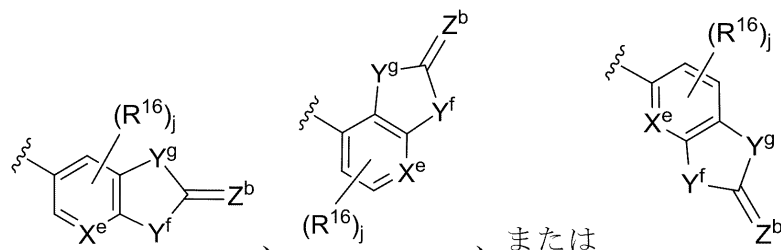
20

30

40

50

【化 1 7 6】



であり、

式中、

X^e は、N または CR^{18} であり、

R^{18} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 であり、

j は、0、1、または 2 であり、

各 R^{16} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 であり、

Y^f 及び Y^g のそれぞれは、独立して、O、S、または NR^{Y6} であり、

R^{Y6} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルであり、

Z^b は、O、S、または NR^{Z3} であり、

R^{Z3} は、H または任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0 2 6 5】

いくつかの実施形態において、各 R^{16} は、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である。

【0 2 6 6】

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

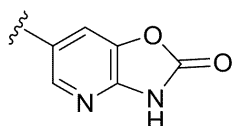
【0 2 6 7】

いくつかの実施形態において、Z は、O である。

【0 2 6 8】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

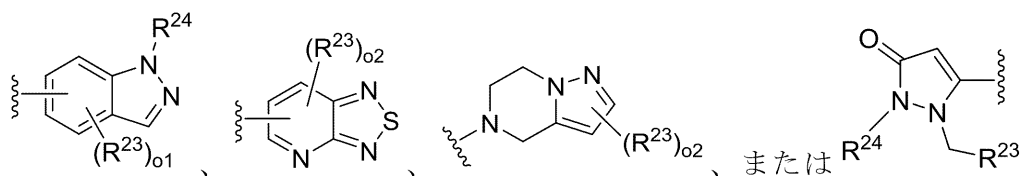
【化 1 7 7】



である。

【0 2 6 9】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、
【化178】



であり、

式中、

o_1 は、0、1、2、または3であり、

o_2 は、0、1、または2であり、

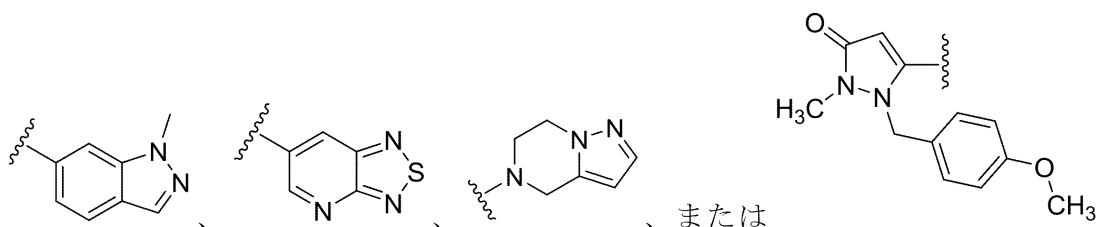
各 R^{23} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換されたC₁~C₆アルキル、任意選択で置換されたC₂~C₆アルケン、任意選択で置換されたC₁~C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₂~C₆ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたC₃~C₁₀カルボシクリル、任意選択で置換されたC₂~C₉ヘテロシクリル、任意選択で置換されたC₆~C₁₀アリール、任意選択で置換されたC₂~C₉ヘテロアリール、SH、OH、またはNH₂であり、

R^{24} は、Hまたは任意選択で置換されたC₁~C₆アルキルである。

【0270】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化179】



である。

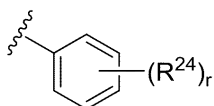
【0271】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換されたC₆~C₁₀アリールである。

【0272】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化180】



であり、

式中、

r は、0、1、2、3、または4であり、

各 R^{24} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換されたC₁~C₆アルキル、任意選択で置換されたC₂~C₆アルケン、任意選択で置換されたC₁~C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₂~C₆ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたC₃~C₁₀カルボシクリル、任意選択で置換されたC₂~C₉ヘテロシクリル、任意選択で置換されたC₆~C₁₀アリール、任意選択で置換されたC₂~C₉ヘテロアリール、任意選択で置換されたスルホン、SH、OH、またはNH₂である。

【0273】

いくつかの実施形態において、各 R^{24} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケン、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリル、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリール、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロアリール、SH、OH、または NH₂ である。

【0274】

いくつかの実施形態において、各 R^{24} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH₂ である。

10

【0275】

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

【0276】

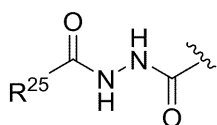
いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキルである。

【0277】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化181】

20



であり、式中、 R^{25} は、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキルまたは任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキルである。

【0278】

いくつかの実施形態において、 R^{25} は、

【化182】

30



である。

【0279】

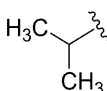
いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキルである。

【0280】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化183】

40



である。

【0281】

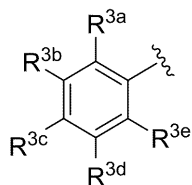
いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリールである。

【0282】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

50

【化 1 8 4】



であり、

式中、

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}のそれぞれは、独立して、H、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆アルケン、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロシクリル、任意選択で置換されたC₆～C₁₀アリール、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロアリール、SH、OH、もしくはNH₂であるか、またはR^{3a}及びR^{3b}、R^{3b}及びR^{3c}、R^{3c}及びR^{3d}、もしくはR^{3d}及びR^{3e}は、それぞれが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリルもしくは任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロシクリルを形成するように結合する。

10

【0 2 8 3】

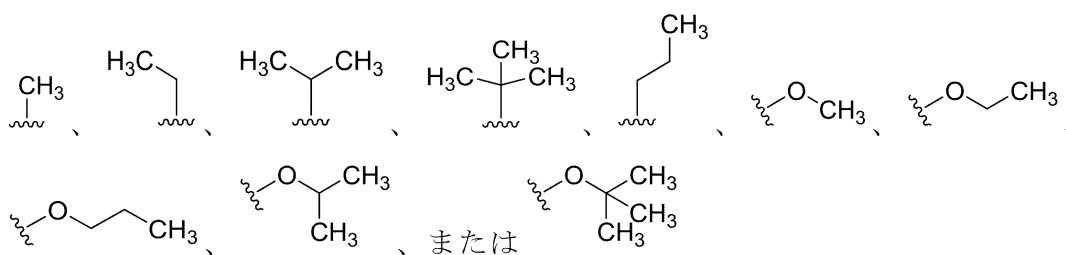
いくつかの実施形態において、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}のそれぞれは、独立して、H、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル、SH、OH、またはNH₂である。

20

【0 2 8 4】

いくつかの実施形態において、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}のそれぞれは、独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、

【化 1 8 5】



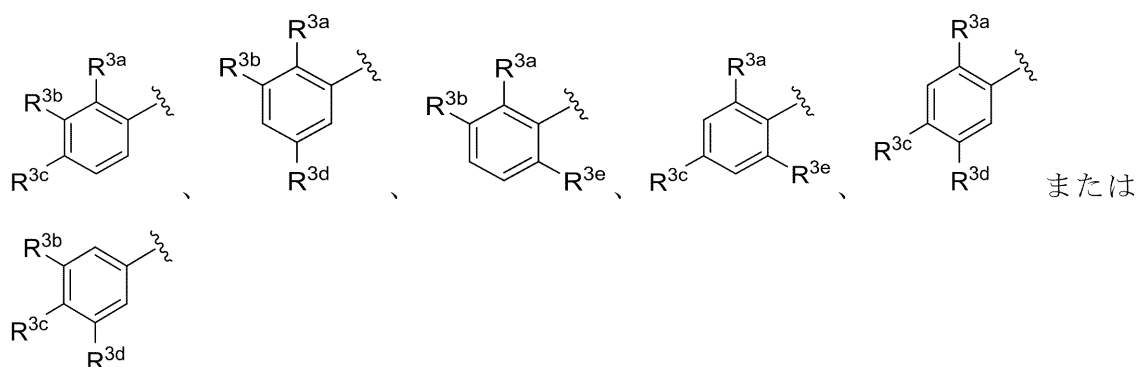
30

である。

【0 2 8 5】

いくつかの実施形態において、R¹は、

【化 1 8 6】

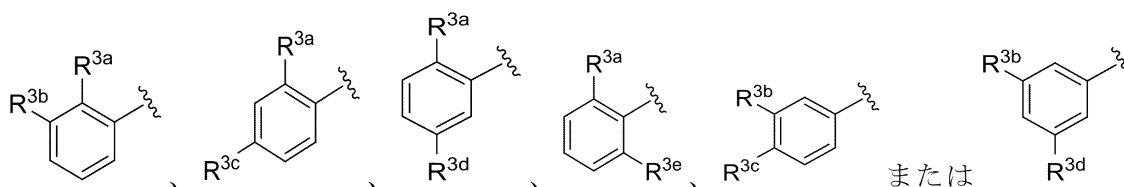


40

である。いくつかの実施形態において、R¹は、

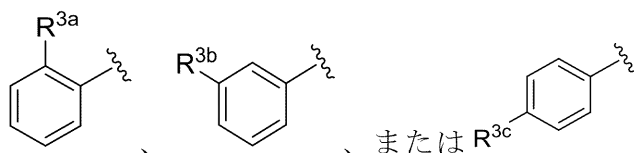
50

【化 1 8 7】



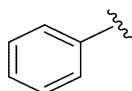
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 8 8】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 8 9】



である。

【0 2 8 6】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-4-ニトリルフェニル、3-ニトリル-4-フルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-プロモフェニル、3-シクロプロピルフェニル、3-シアノ-5-フルオロフェニル、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3-クロロ-5-シアノフェニル、3-クロロ-5-メトキシフェニル、または1,3-ジヒドロイソベンゾフランである。

【0 2 8 7】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルである。

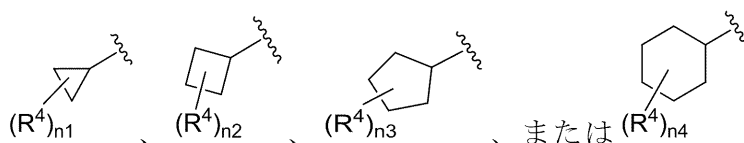
【0 2 8 8】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。

【0 2 8 9】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 9 0】



であり、

式中、

$n1$ は、0、1、2、または3であり、

10

20

30

40

50

n_2 は、0、1、2、3、または4であり、

n_3 は、0、1、2、3、4、または5であり、

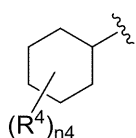
n_4 は、0、1、2、3、4、5、または6であり、

各 R^4 は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆アルケン、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロシクリル、任意選択で置換されたC₆～C₁₀アリール、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロアリール、SH、OH、またはNH₂である。

【0290】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化191】



である。

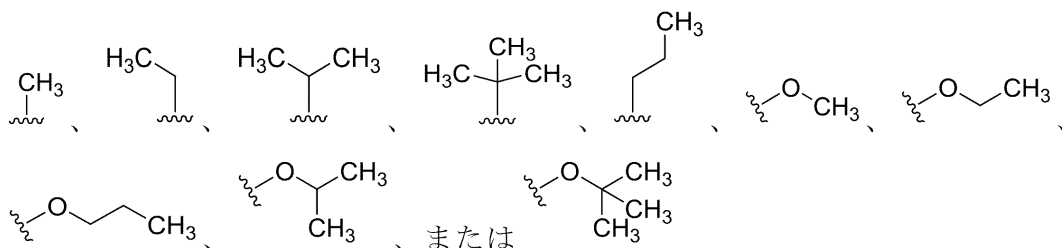
【0291】

いくつかの実施形態において、各 R^4 は、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆アルケン、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル、SH、OH、またはNH₂である。

【0292】

いくつかの実施形態において、各 R^4 は、独立して、F、Cl、Br、I、CN、

【化192】



である。

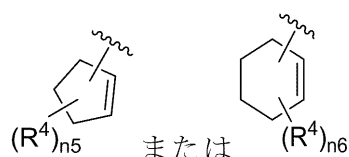
【0293】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意選択で置換されたシクロアルケニルである。

【0294】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化193】



であり、

式中、

n_5 は、0、1、2、3、または4であり、

n_6 は、0、1、2、3、4、または5であり、

各 R^4 は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆アルケン、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル

10

20

30

40

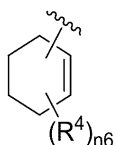
50

、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 である。

【0295】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化194】



10

である。

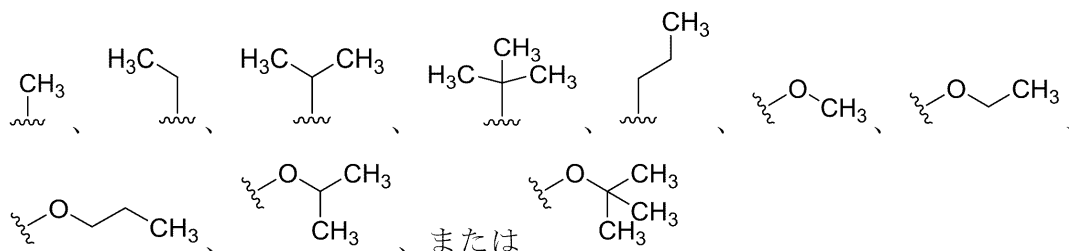
【0296】

いくつかの実施形態において、各 R^4 は、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である。

【0297】

いくつかの実施形態において、各 R^4 は、独立して、F、Cl、Br、I、CN、

【化195】



20

である。

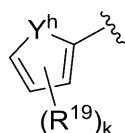
【0298】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアリールである。

【0299】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化196】



30

であり、

式中、 k は、0、1、2、または3であり、

各 R^{19} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 であり、

Y^h は、O、S、または NR^{Y7} であり、

R^{Y7} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_1 \sim C$

40

50

6 ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルである。

【0300】

いくつかの実施形態において、各 R^{19} は、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である。

【0301】

いくつかの実施形態において、各 R^{19} は、独立して、F、Cl、Br、I、CN、または

【化197】



である。

【0302】

いくつかの実施形態において、 Y^h は、S である。

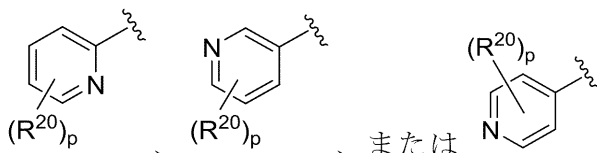
【0303】

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

【0304】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化198】



であり、

式中、 p は、0、1、2、3、または 4 であり、

各 R^{20} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 である。

【0305】

いくつかの実施形態において、各 R^{20} は、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である。

【0306】

いくつかの実施形態において、各 R^{20} は、独立して、F、Cl、Br、I、CN、または

【化199】



である。

【0307】

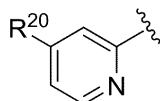
いくつかの実施形態において、 p は、0 または 1 である。いくつかの実施形態において

、 p は、0である。いくつかの実施形態において、 p は、1である。

【0308】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化200】



である。

【0309】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、5-クロロピリジン-3-イル、5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル、4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル、5-フルオロピリジン-3-イル、または5-フルオロピリジン-3-イルである。

【0310】

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

【0311】

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

【0312】

いくつかの実施形態において、化合物は、表1中の化合物1～200、238～305、310～316、318～321、323～335、337～339、342、344～346、348、349、351、352、354～376、379、381～384、387、391～393、396、397、401～403、410～412、415、417、418、421、423、425～429、433、435～456、458～460、463、467～472、474、及び475ならびに表2中の476～683のいずれか1つである。いくつかの実施形態において、化合物は、表1中の化合物1～200、238～305、310～316、318～321、323～335、337～339、342、344～346、348、349、351、352、354～376、379、381～384、387、391～393、396、397、401～403、410～412、415、417、418、421、423、425～429、433、435～456、458～460、463、467～472、474、及び475のいずれか1つである。いくつかの実施形態において、化合物は、表2中の化合物476～681及び683のいずれか1つである。いくつかの実施形態において、化合物は、表1中の

化合物 201～237、317、340、341、343、345～347、350、353、377、378、380、385、386、388～390、398～400、404～409、413、414、416、419、420、422、424、430、431、461、462、464～466、及び 473 のいずれか 1 つである。いくつかの実施形態において、化合物は、表 1 中の化合物 305～309、322、336、394、432、434、及び 457 のいずれか 1 つである。いくつかの実施形態において、化合物は、表 1 中の化合物 305～309 のいずれか 1 つである。

【0313】

本明細書で使用される場合、「化合物」は、「化合物」を指す。

【表 1】

表 1. 本発明の化合物

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

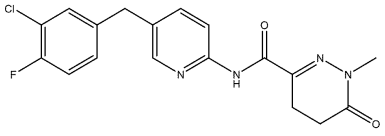
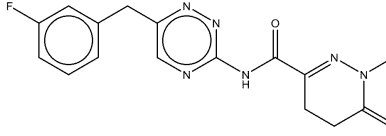
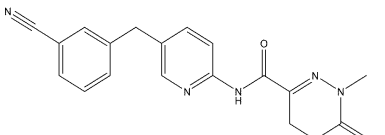
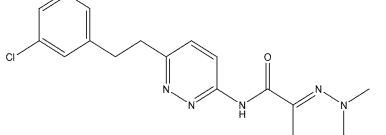
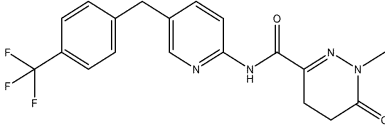
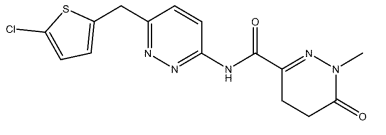
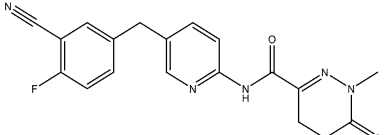
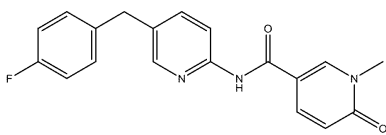
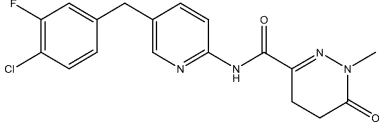
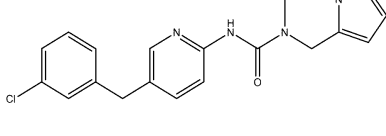
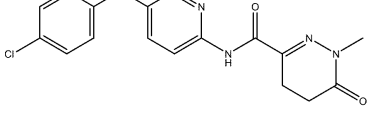
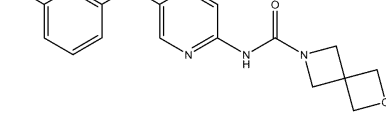
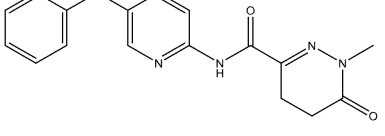
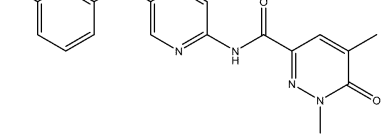
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
7		2 4 5	
8		2 4 6	
9		2 4 7	
1 0		2 4 8	
1 1		2 4 9	
1 2		2 5 0	
1 3		2 5 1	

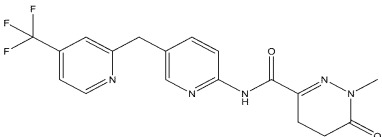
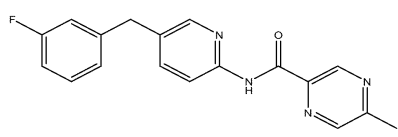
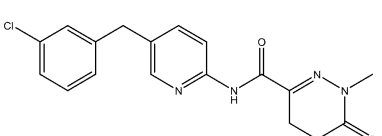
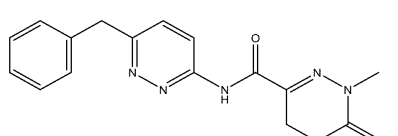
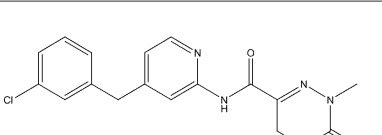
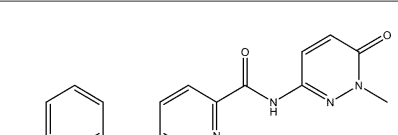
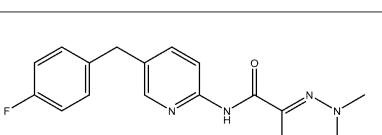
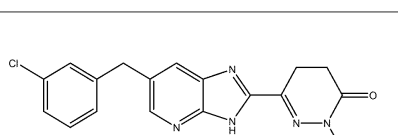
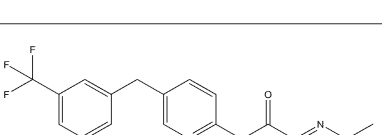
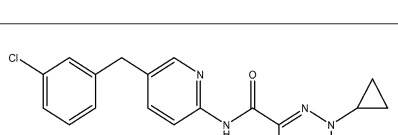
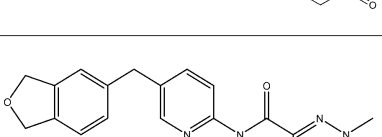
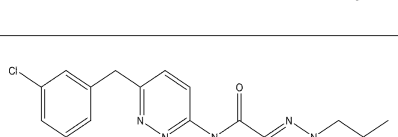
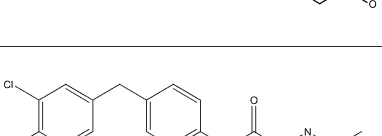
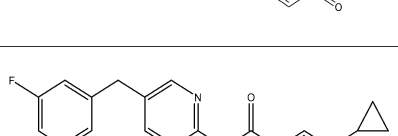
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1 4		2 5 2	
1 5		2 5 3	
1 6		2 5 4	
1 7		2 5 5	
1 8		2 5 6	
1 9		2 5 7	
2 0		2 5 8	

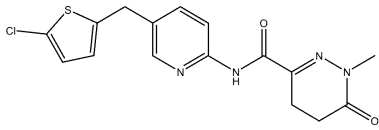
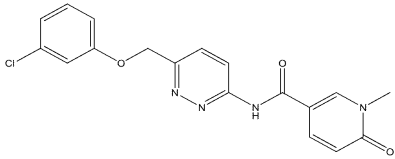
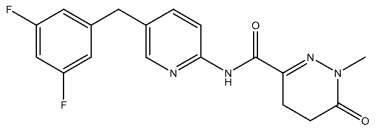
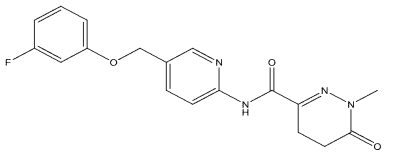
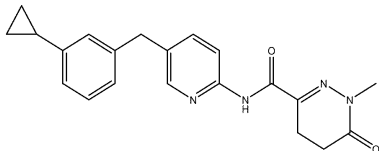
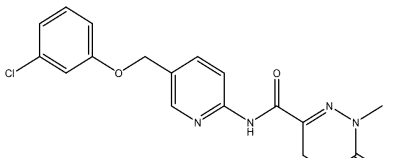
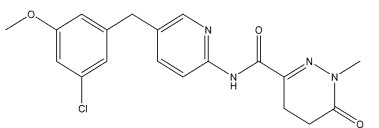
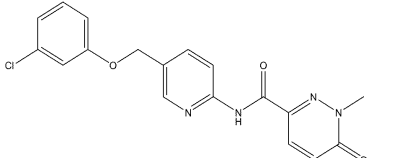
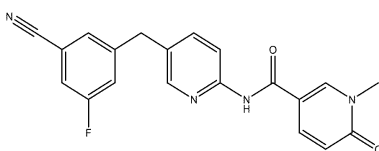
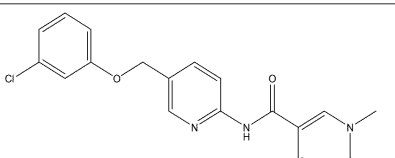
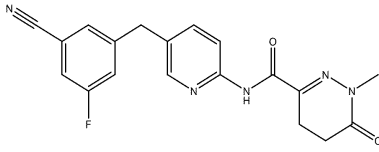
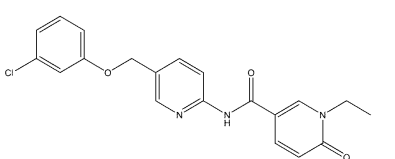
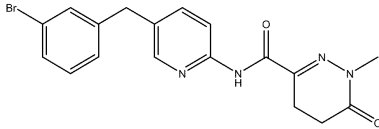
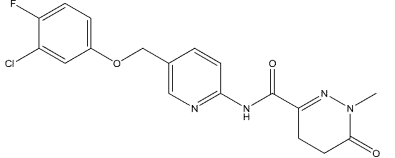
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
2 1		2 5 9	
2 2		2 6 0	
2 3		2 6 1	
2 4		2 6 2	
2 5		2 6 3	
2 6		2 6 4	
2 7		2 6 5	

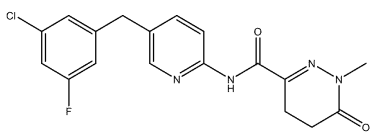
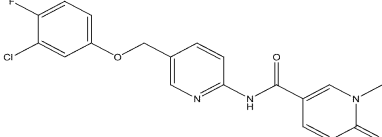
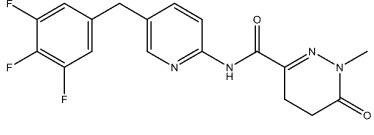
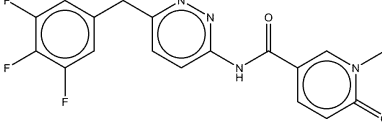
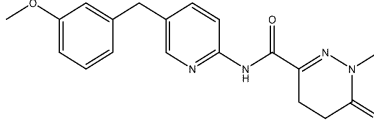
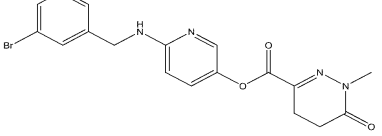
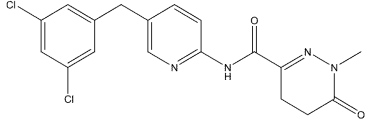
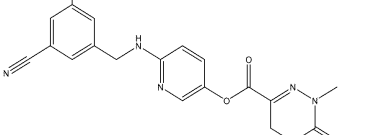
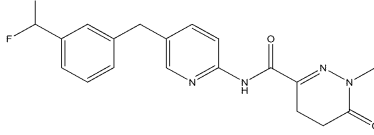
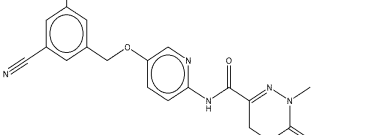
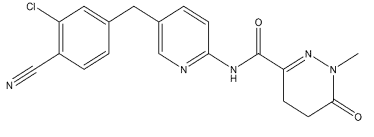
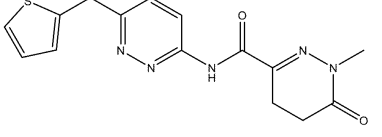
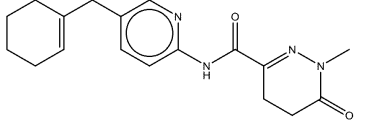
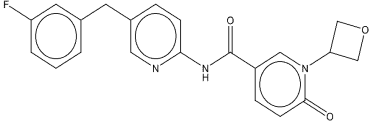
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
2 8		2 6 6	
2 9		2 6 7	
3 0		2 6 8	
3 1		2 6 9	
3 2		2 7 0	
3 3		2 7 1	
3 4		2 7 2	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
3 5		2 7 3	
3 6		2 7 4	
3 7		2 7 5	
3 8		2 7 6	
3 9		2 7 7	
4 0		2 7 8	
4 1		2 7 9	

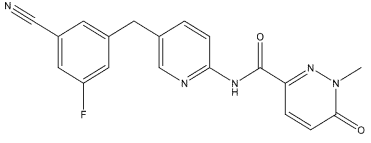
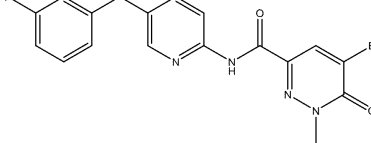
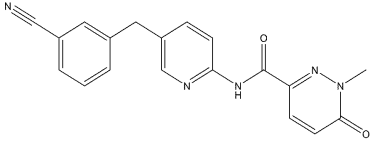
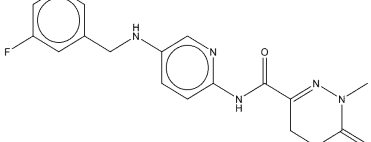
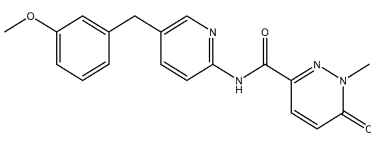
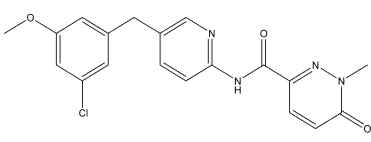
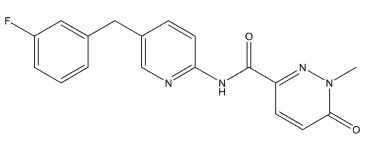
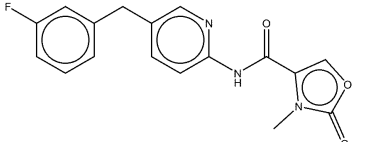
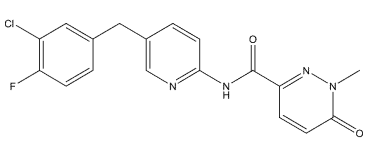
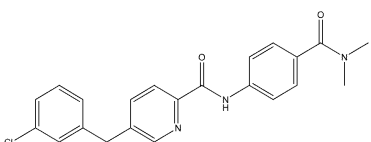
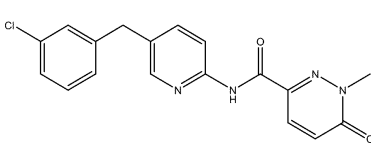
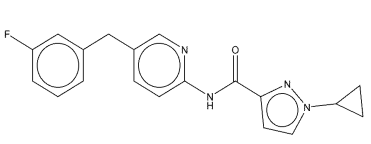
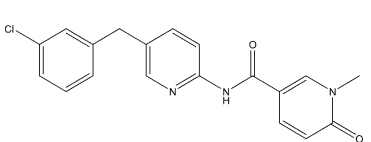
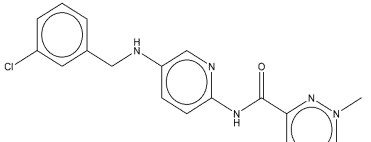
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
4 2		2 8 0	
4 3		2 8 1	
4 4		2 8 2	
4 5		2 8 3	
4 6		2 8 4	
4 7		2 8 5	
4 8		2 8 6	

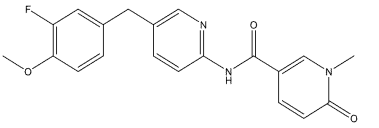
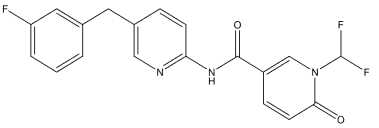
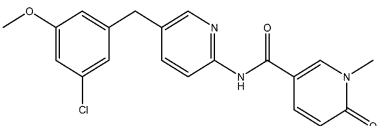
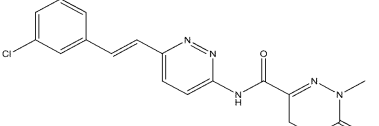
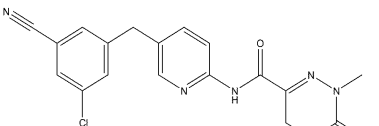
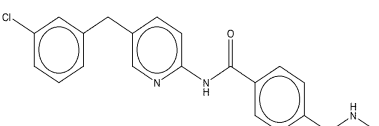
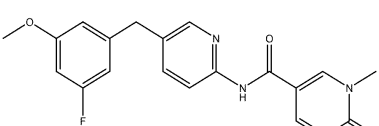
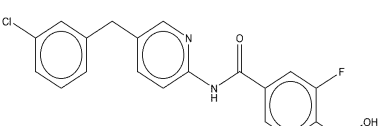
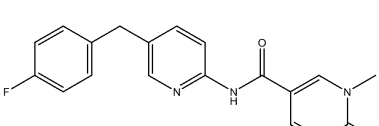
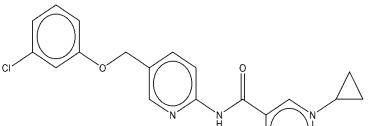
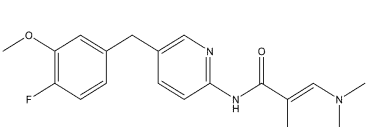
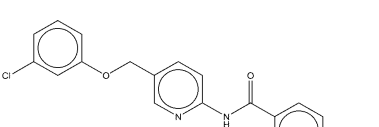
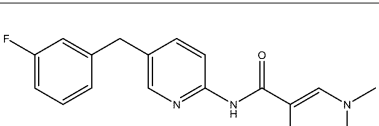
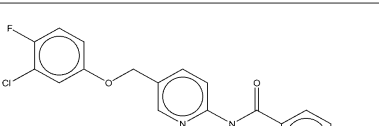
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
4 9		2 8 7	
5 0		2 8 8	
5 1		2 8 9	
5 2		2 9 0	
5 3		2 9 1	
5 4		2 9 2	
5 5		2 9 3	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
5 6		2 9 4	
5 7		2 9 5	
5 8		2 9 6	
5 9		2 9 7	
6 0		2 9 8	
6 1		2 9 9	
6 2		3 0 0	

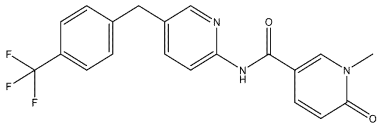
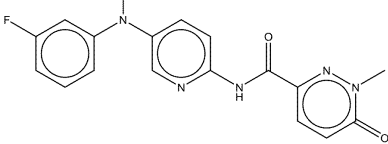
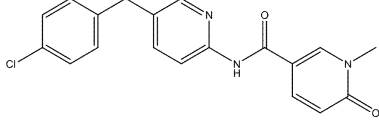
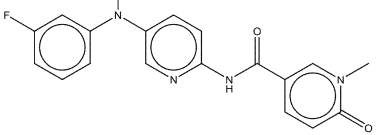
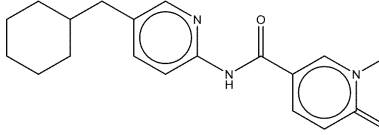
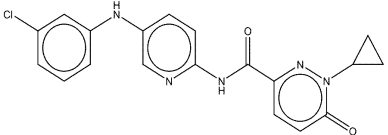
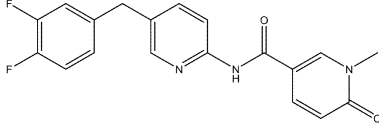
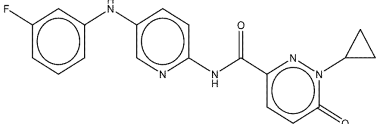
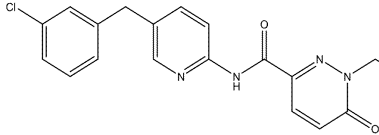
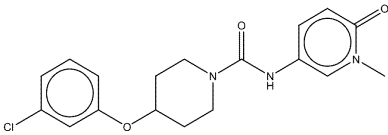
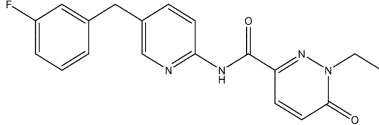
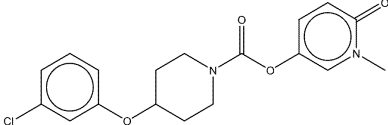
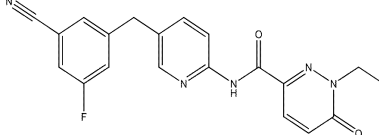
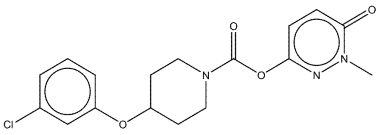
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
6 3		3 0 1	
6 4		3 0 2	
6 5		3 0 3	
6 6		3 0 4	
6 7		3 0 5	
6 8		3 0 6	
6 9		3 0 7	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
7 0		3 0 8	
7 1		3 0 9	
7 2		3 1 0	
7 3		3 1 1	
7 4		3 1 2	
7 5		3 1 3	
7 6		3 1 4	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
7 7		3 1 5	
7 8		3 1 6	
7 9		3 1 7	
8 0		3 1 8	
8 1		3 1 9	
8 2		3 2 0	
8 3		3 2 1	

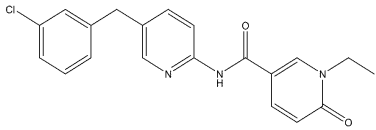
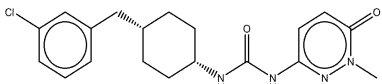
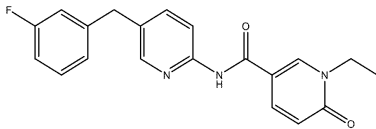
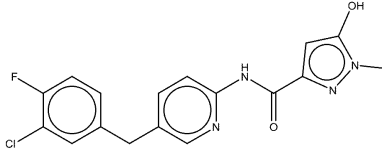
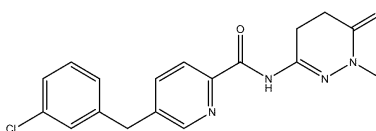
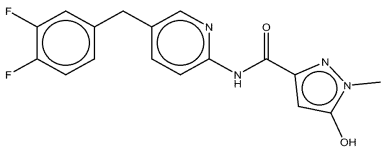
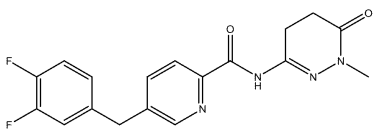
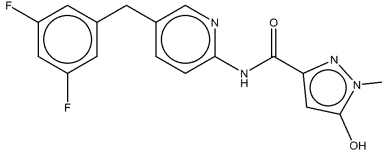
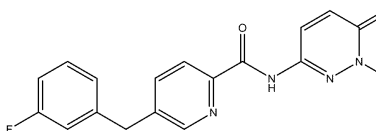
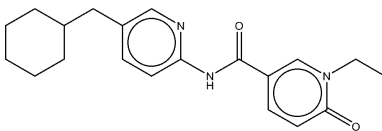
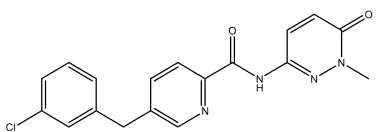
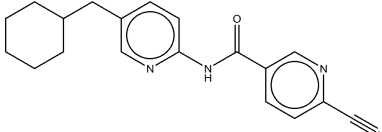
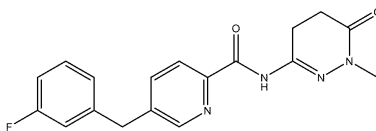
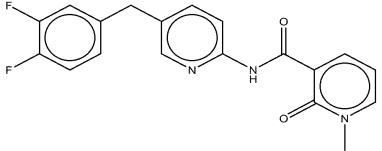
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
8 4		3 2 2	
8 5		3 2 3	
8 6		3 2 4	
8 7		3 2 5	
8 8		3 2 6	
8 9		3 2 7	
9 0		3 2 8	

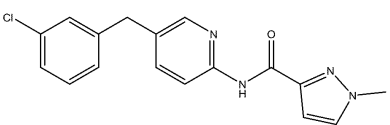
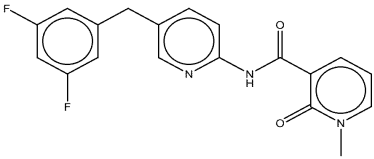
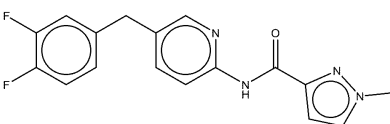
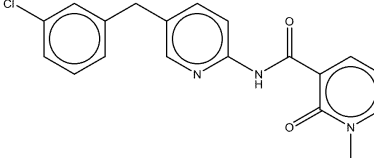
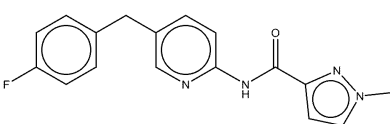
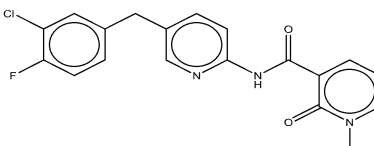
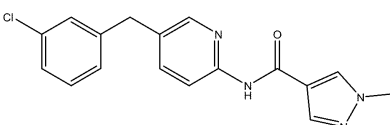
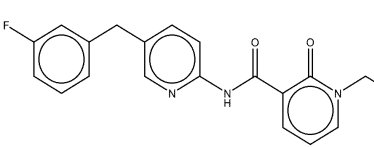
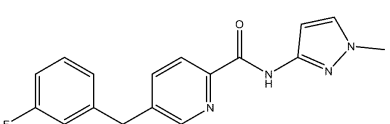
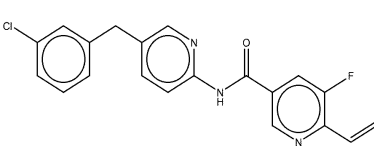
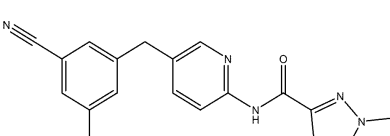
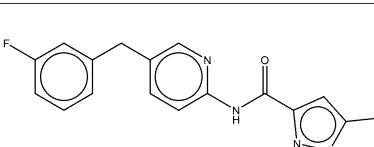
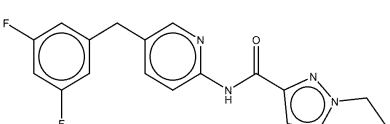
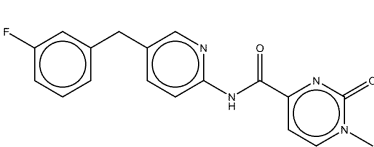
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
9 1		3 2 9	
9 2		3 3 0	
9 3		3 3 1	
9 4		3 3 2	
9 5		3 3 3	
9 6		3 3 4	
9 7		3 3 5	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
9 8		3 3 6	
9 9		3 3 7	
1 0 0		3 3 8	
1 0 1		3 3 9	
1 0 2		3 4 0	
1 0 3		3 4 1	
1 0 4		3 4 2	

10

20

30

40

50

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

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1 1 2		3 5 0	
1 1 3		3 5 1	
1 1 4		3 5 2	
1 1 5		3 5 3	
1 1 6		3 5 4	
1 1 7		3 5 5	
1 1 8		3 5 6	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1 1 9		3 5 7	
1 2 0		3 5 8	
1 2 1		3 5 9	
1 2 2		3 6 0	
1 2 3		3 6 1	
1 2 4		3 6 2	
1 2 5		3 6 3	

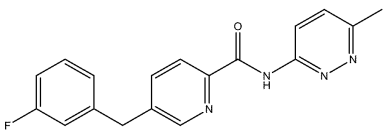
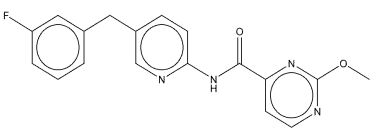
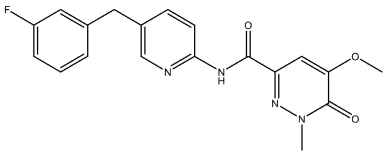
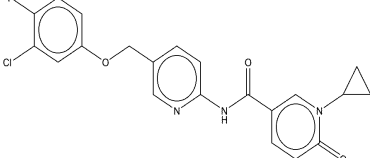
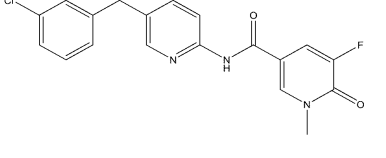
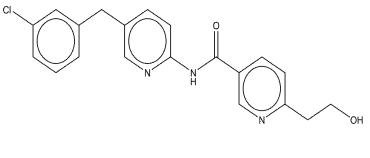
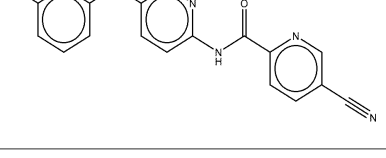
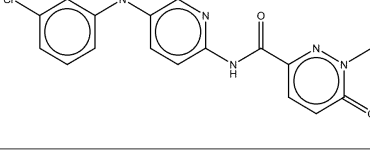
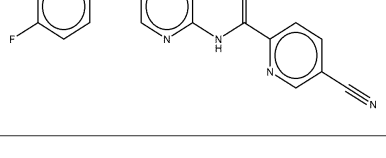
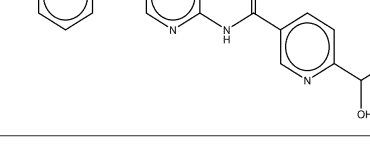
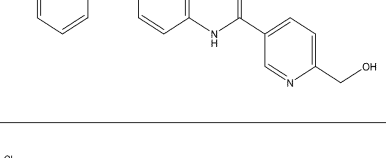
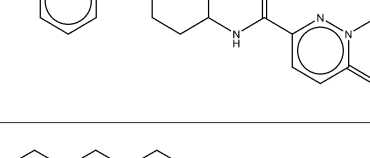
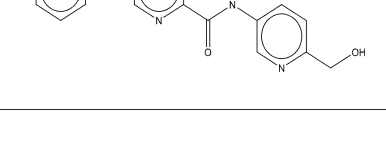
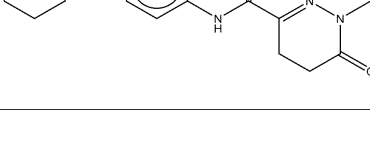
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1 2 6		3 6 4	
1 2 7		3 6 5	
1 2 8		3 6 6	
1 2 9		3 6 7	
1 3 0		3 6 8	
1 3 1		3 6 9	
1 3 2		3 7 0	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1 3 3		3 7 1	
1 3 4		3 7 2	
1 3 5		3 7 3	
1 3 6		3 7 4	
1 3 7		3 7 5	
1 3 8		3 7 6	
1 3 9		3 7 7	

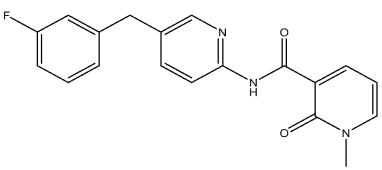
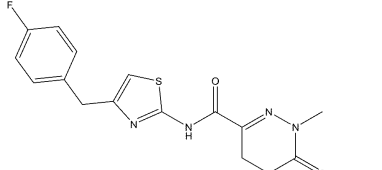
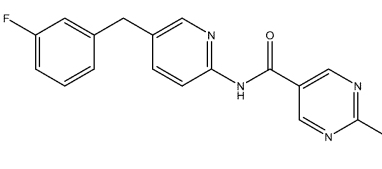
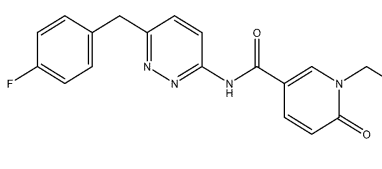
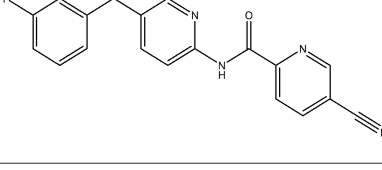
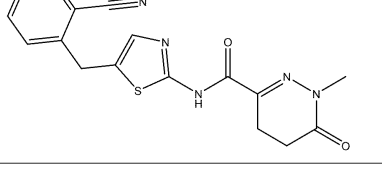
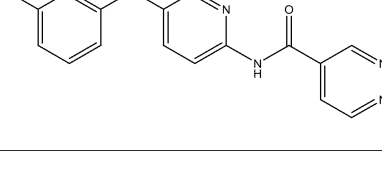
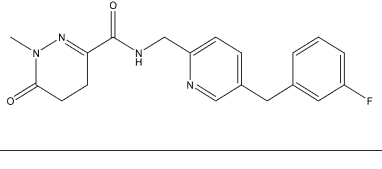
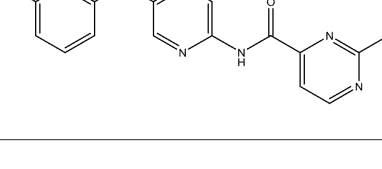
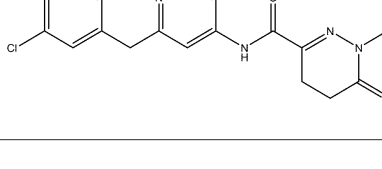
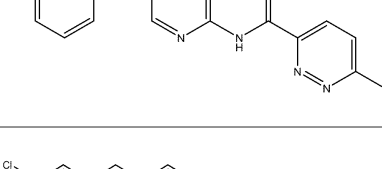
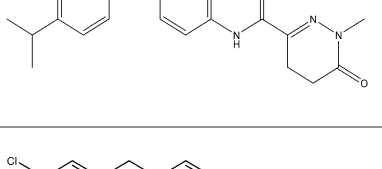
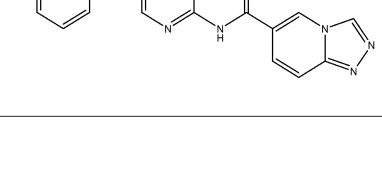
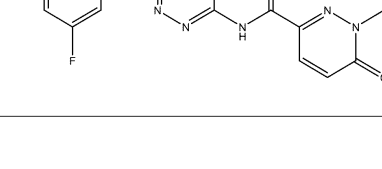
10

20

30

40

50

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

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1 4 7		3 8 5	
1 4 8		3 8 6	
1 4 9		3 8 7	
1 5 0		3 8 8	
1 5 1		3 8 9	
1 5 2		3 9 0	
1 5 3		3 9 1	

10

20

30

40

50

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

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1 6 1		3 9 9	
1 6 2		4 0 0	
1 6 3		4 0 1	
1 6 4		4 0 2	
1 6 5		4 0 3	
1 6 6		4 0 4	
1 6 7		4 0 5	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1 6 8		4 0 6	
1 6 9		4 0 7	
1 7 0		4 0 8	
1 7 1		4 0 9	
1 7 2		4 1 0	
1 7 3		4 1 1	
1 7 4		4 1 2	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1 7 5		4 1 3	
1 7 6		4 1 4	
1 7 7		4 1 5	
1 7 8		4 1 6	
1 7 9		4 1 7	
1 8 0		4 1 8	
1 8 1		4 1 9	

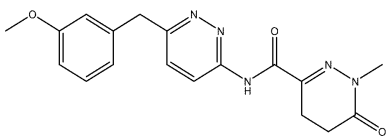
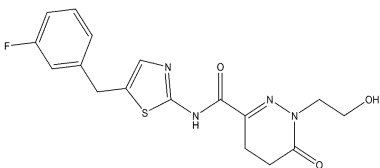
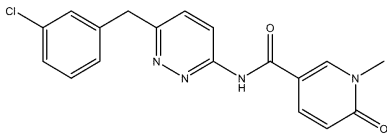
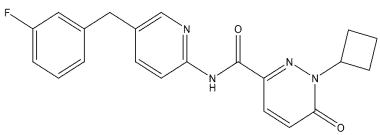
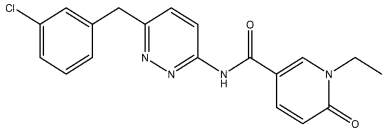
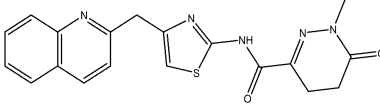
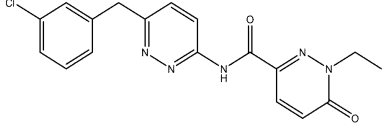
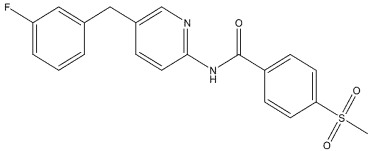
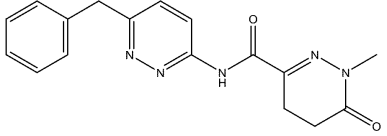
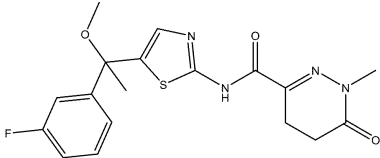
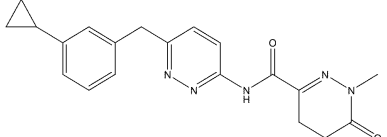
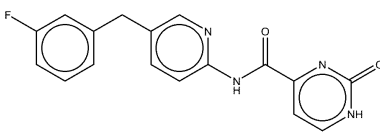
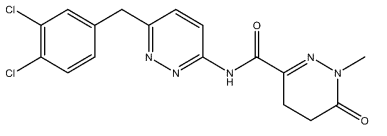
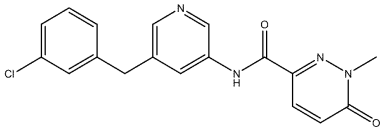
10

20

30

40

50

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

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1 8 9		4 2 7	
1 9 0		4 2 8	
1 9 1		4 2 9	
1 9 2		4 3 0	
1 9 3		4 3 1	
1 9 4		4 3 2	
1 9 5		4 3 3	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1 9 6		4 3 4	
1 9 7		4 3 5	
1 9 8		4 3 6	
1 9 9		4 3 7	
2 0 0		4 3 8	
2 0 1		4 3 9	
2 0 2		4 4 0	

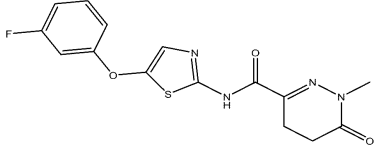
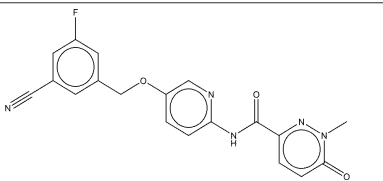
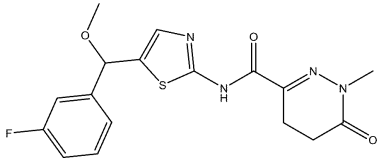
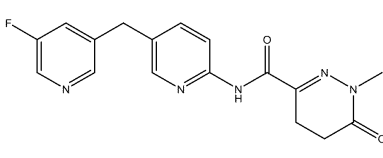
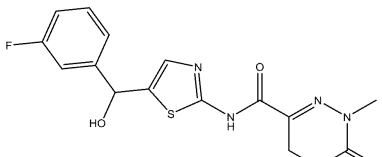
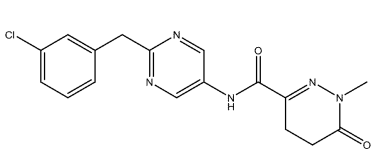
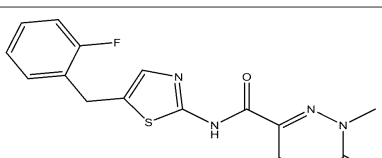
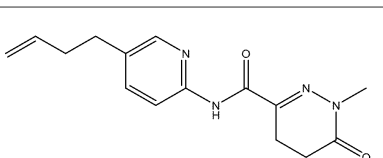
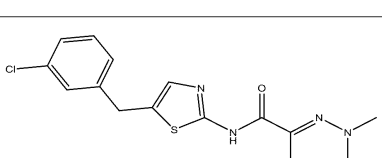
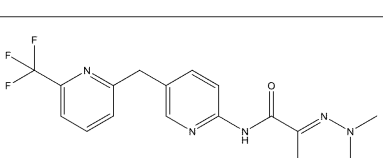
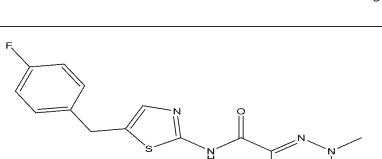
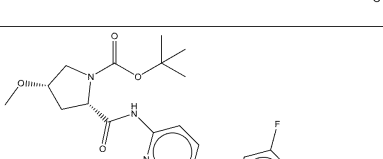
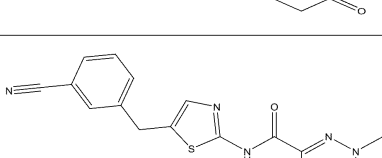
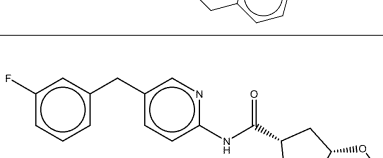
10

20

30

40

50

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

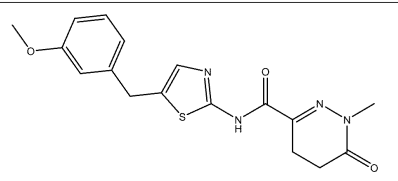
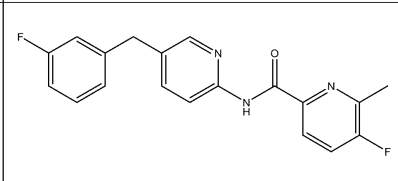
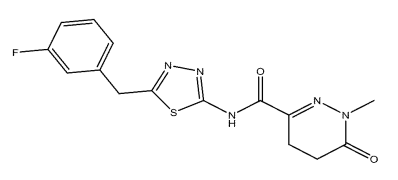
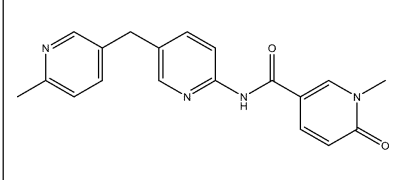
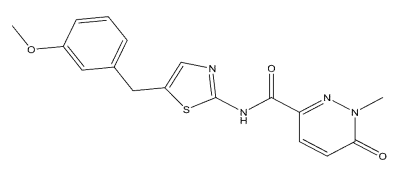
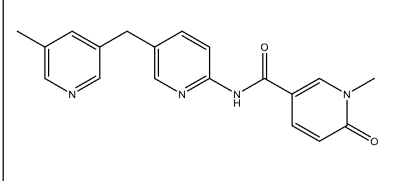
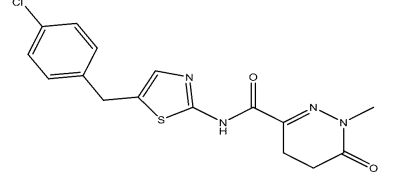
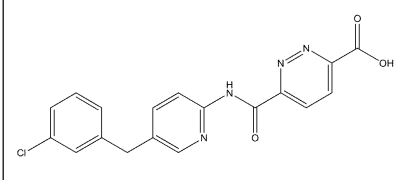
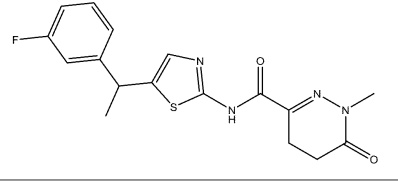
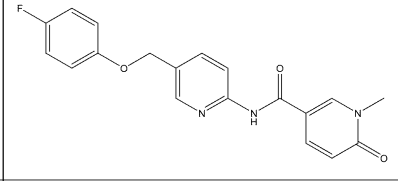
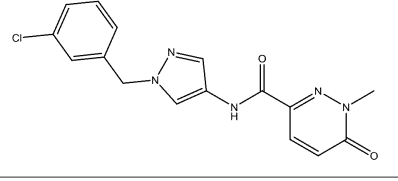
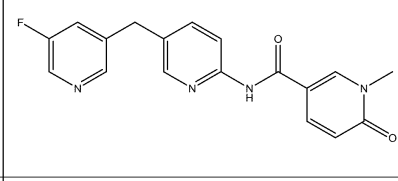
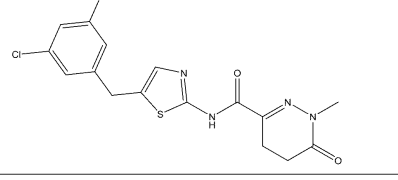
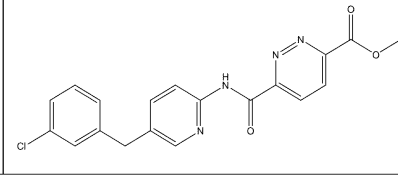
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
2 1 0		4 4 8	
2 1 1		4 4 9	
2 1 2		4 5 0	
2 1 3		4 5 1	
2 1 4		4 5 2	
2 1 5		4 5 3	
2 1 6		4 5 4	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
2 1 7		4 5 5	
2 1 8		4 5 6	
2 1 9		4 5 7	
2 2 0		4 5 8	
2 2 1		4 5 9	
2 2 2		4 6 0	
2 2 3		4 6 1	

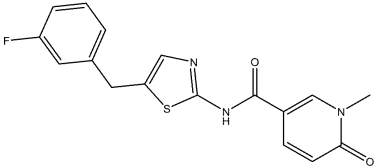
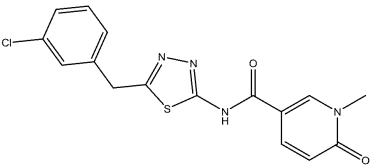
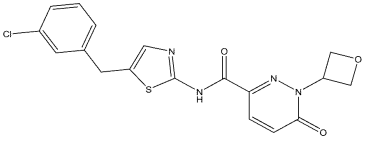
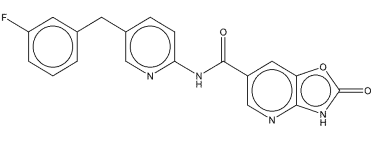
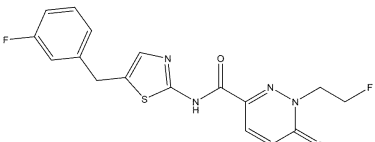
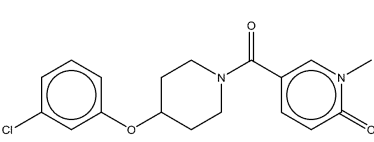
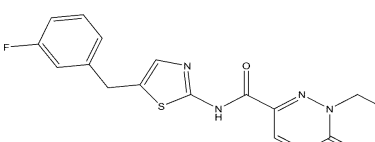
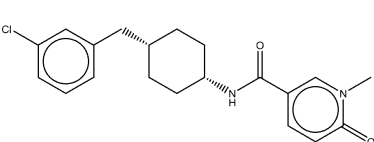
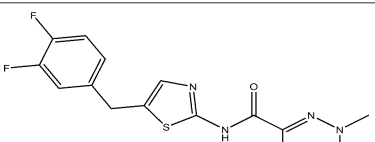
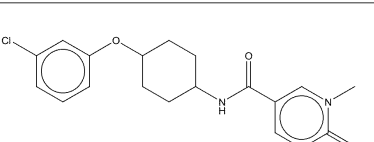
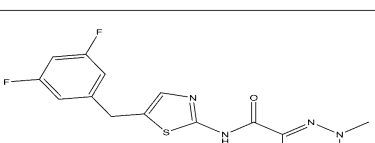
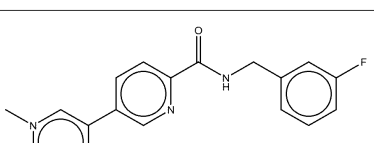
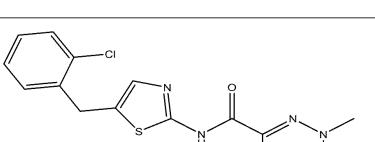
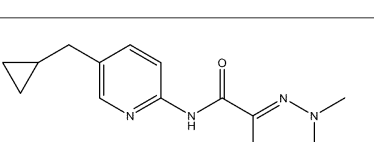
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
2 2 4		4 6 2	
2 2 5		4 6 3	
2 2 6		4 6 4	
2 2 7		4 6 5	
2 2 8		4 6 6	
2 2 9		4 6 7	
2 3 0		4 6 8	

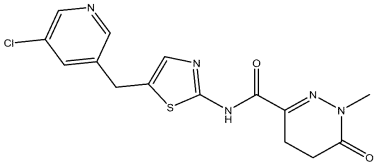
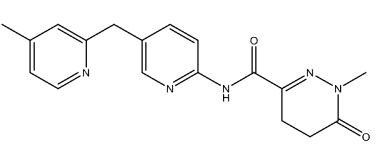
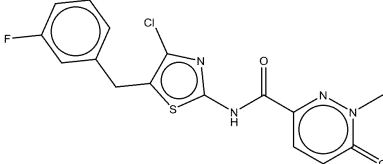
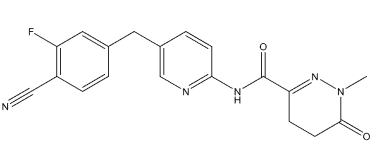
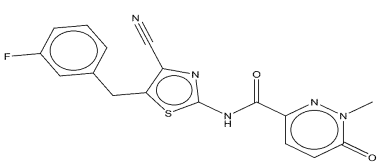
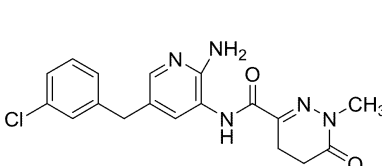
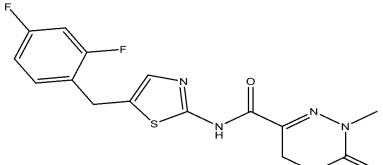
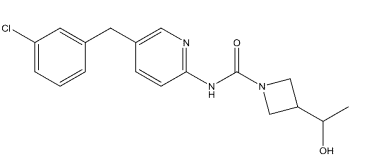
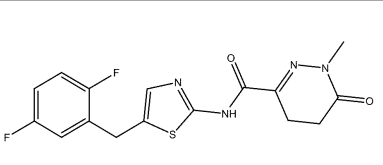
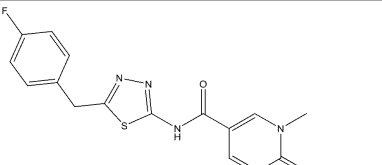
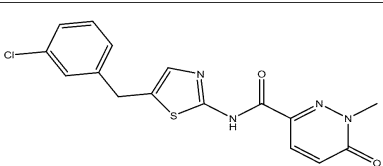
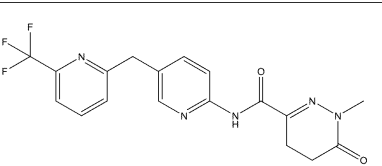
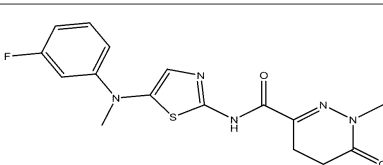
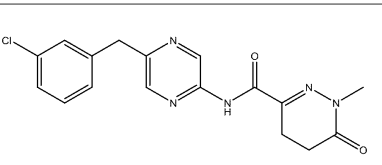
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
231		469	
232		470	
233		471	
234		472	
235		473	
236		474	
237		475	

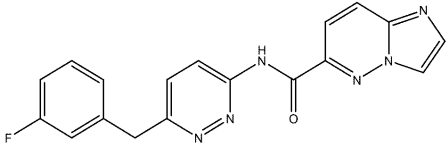
10

20

30

40

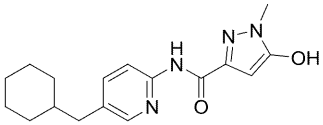
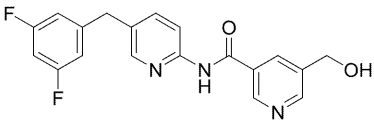
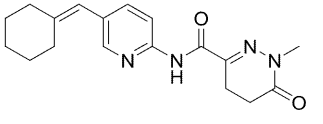
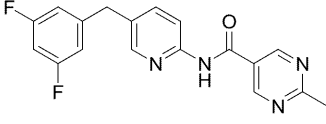
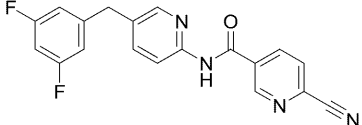
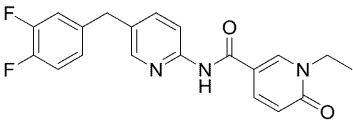
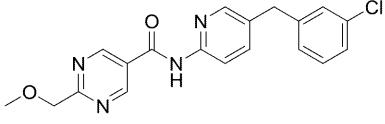
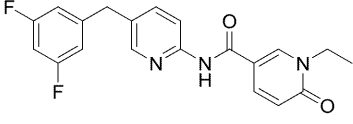
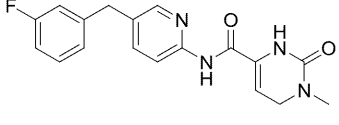
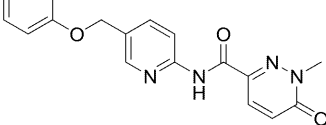
50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
238			

10

【表 2】

表 2. 本発明の化合物

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
476		580	
477		581	
478		582	
479		583	
480		584	

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
4 8 1		5 8 5	
4 8 2		5 8 6	
4 8 3		5 8 7	
4 8 4		5 8 8	
4 8 5		5 8 9	
4 8 6		5 9 0	
4 8 7		5 9 1	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
4 8 8		5 9 2	
4 8 9		5 9 3	
4 9 0		5 9 4	
4 9 1		5 9 5	
4 9 2		5 9 6	
4 9 3		5 9 7	
4 9 4		5 9 8	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
4 9 5		5 9 9	
4 9 6		6 0 0	
4 9 7		6 0 1	
4 9 8		6 0 2	
4 9 9		6 0 3	
5 0 0		6 0 4	
5 0 1		6 0 5	

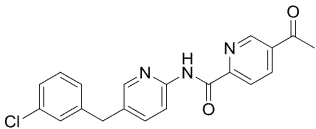
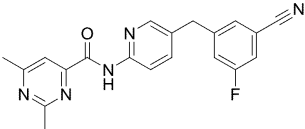
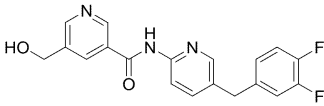
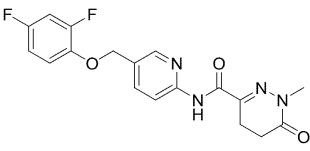
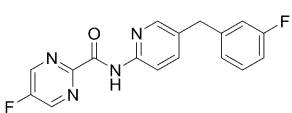
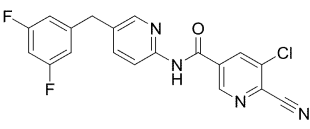
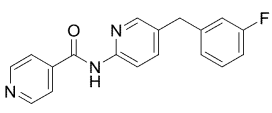
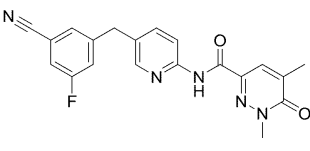
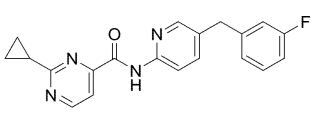
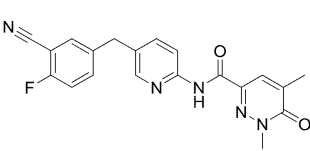
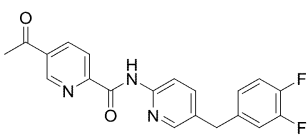
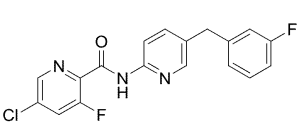
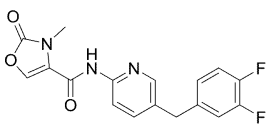
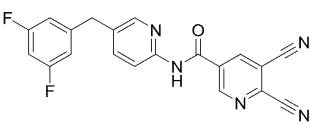
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
5 0 2		6 0 6	
5 0 3		6 0 7	
5 0 4		6 0 8	
5 0 5		6 0 9	
5 0 6		6 1 0	
5 0 7		6 1 1	
5 0 8		6 1 2	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
5 0 9		6 1 3	
5 1 0		6 1 4	
5 1 1		6 1 5	
5 1 2		6 1 6	
5 1 3		6 1 7	
5 1 4		6 1 8	
5 1 5		6 1 9	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
5 1 6		6 2 0	
5 1 7		6 2 1	
5 1 8		6 2 2	
5 1 9		6 2 3	
5 2 0		6 2 4	
5 2 1		6 2 5	
5 2 2		6 2 6	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
5 2 3		6 2 7	
5 2 4		6 2 8	
5 2 5		6 2 9	
5 2 6		6 3 0	
5 2 7		6 3 1	
5 2 8		6 3 2	
5 2 9		6 3 3	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
530		634	
531		635	
532		636	
533		637	
534		638	
535		639	
536		640	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
5 3 7		6 4 1	
5 3 8		6 4 2	
5 3 9		6 4 3	
5 4 0		6 4 4	
5 4 1		6 4 5	
5 4 2		6 4 6	
5 4 3		6 4 7	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
5 4 4		6 4 8	
5 4 5		6 4 9	
5 4 6		6 5 0	
5 4 7		6 5 1	
5 4 8		6 5 2	
5 4 9		6 5 3	
5 5 0		6 5 4	

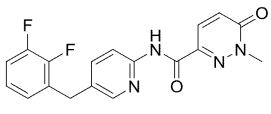
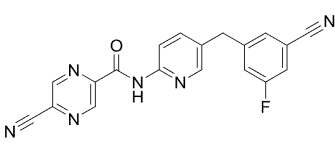
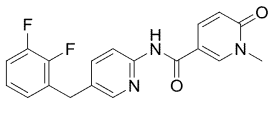
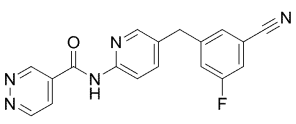
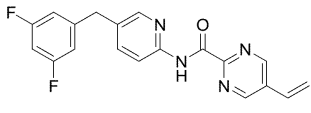
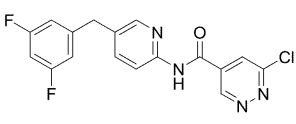
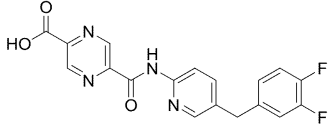
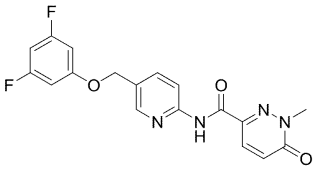
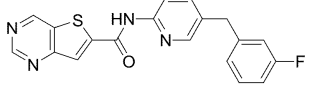
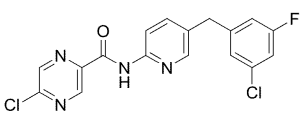
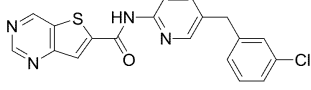
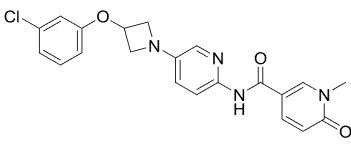
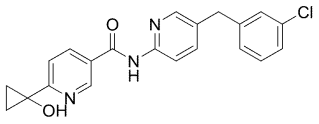
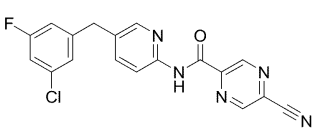
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
5 5 1		6 5 5	
5 5 2		6 5 6	
5 5 3		6 5 7	
5 5 4		6 5 8	
5 5 5		6 5 9	
5 5 6		6 6 0	
5 5 7		6 6 1	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
5 5 8		6 6 2	
5 5 9		6 6 3	
5 6 0		6 6 4	
5 6 1		6 6 5	
5 6 2		6 6 6	
5 6 3		6 6 7	
5 6 4		6 6 8	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
565		669	
566		670	
567		671	
568		672	
569		673	
570		674	
571		675	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
5 7 2		6 7 6	
5 7 3		6 7 7	
5 7 4		6 7 8	
5 7 5		6 7 9	
5 7 6		6 8 0	
5 7 7		6 8 1	
5 7 8		6 8 2	

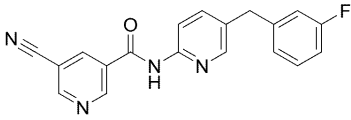
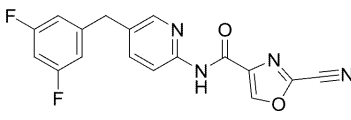
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
579		683	

10

【0314】

一態様において、本開示は、前述の化合物のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物を特徴とする。

【0315】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、式Iまたは式IIの化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む。

【0316】

一態様において、本開示は、神経障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前述の化合物のうちのいずれかまたはその医薬組成物の有効量を投与することを含む、方法を特徴とする。

20

【0317】

一態様において、本開示は、タンパク質に関連する細胞の毒性を阻害する方法であって、前述の化合物のうちのいずれかまたはその医薬組成物の有効量を投与することを含む、方法を特徴とする。

【0318】

いくつかの実施形態において、毒性は、 α -シヌクレイン関連毒性である。いくつかの実施形態において、毒性は、ApoE4関連毒性である。

【0319】

いくつかの実施形態において、細胞は、哺乳動物の神経細胞である。

30

【0320】

一態様において、本開示は、ステアロイル-CoAデサチュラーゼ（SCD）関連障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前述の化合物のうちのいずれか、もしくはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物の有効量を投与することを含む、方法を特徴とする。

【0321】

非限定的な例示的なSCD関連障害には、代謝障害（例えば、糖尿病（例えば、I型糖尿病及びII型糖尿病）、高血糖症、メタボリックシンドローム、肥満症、脂質障害、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、及び高血圧）、がん、心臓血管疾患、脳血管疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、皮膚障害（例えば、挫瘡（例えば、尋常性挫瘡））、中枢神経系（CNS）障害、認知症、多発性硬化症、統合失調症、軽度認知機能障害、アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、及びダウン症候群に関連する認知症が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0322】

いくつかの実施形態において、SCD関連障害は、SCD1関連障害である。

【0323】

いくつかの実施形態において、SCD関連障害は、SCD5関連障害である。

【0324】

一態様において、本開示は、SCD5を阻害する方法であって、前述の化合物のうちのいずれか、もしくはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物の有効量を細胞と

50

接触させることを含む、方法の特徴とする。

【0325】

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

【0326】

化学用語

本明細書で採用される用語は、特定の実施形態を記載することを目的としており、限定を意図するものではないことを理解されたい。

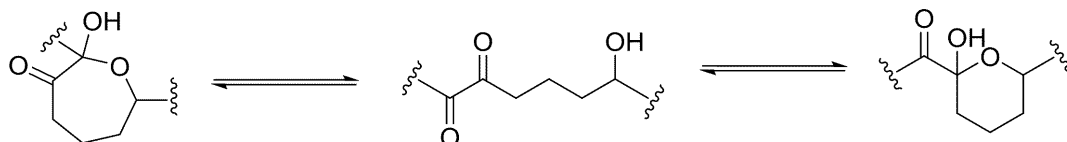
【0327】

当業者であれば、本明細書に記載される特定の化合物が、1つ以上の異なる異性体（例えば、立体異性体、幾何異性体、互変異性体）及び／または同位体（例えば、1つ以上の原子を当該原子の異なる同位体で置換したもの、例えば、水素を重水素で置換したもの）の形態で存在し得ることを理解するであろう。特に指示がない限り、または文脈から明らかでない限り、図示される構造は、そのような異性体または同位体の任意の形態を個々または組み合わせで表すものと理解され得る。

【0328】

いくつかの実施形態において、本明細書で図示される1つ以上の化合物は、異なる互変異性体で存在し得る。文脈から明らかなように、明示的に除外されない限り、当該化合物への言及は、そのような互変異性体の全てを包含する。いくつかの実施形態において、互変異性体は、単結合が隣接する二重結合と入れ替わることと、それに伴うプロトンの移動から生じる。特定の実施形態において、互変異性体は、参照形態と同じ実験式及び総電荷を有する異性体プロトン化状態である、プロトトロピー互変異性体であり得る。プロトトロピー互変異性体の部分の例は、ケトン－エノールペア、アミド－イミド酸ペア、ラクタム－ラクチムペア、アミド－イミド酸ペア、エナミン－イミンペア、及びプロトンが複素環式系の2つ以上の位置を占有し得る環状形態、例えば、1H-及び3H-イミダゾール、1H-、2H-及び4H-1,2,4-トリアゾール、1H-及び2H-イソインドール、ならびに1H-及び2H-ピラゾールである。いくつかの実施形態において、互変異性体は、平衡状態であり得るか、または適切な置換によって1つの形態に立体的にロックされ得る。特定の実施形態において、互変異性体は、アセタール相互変換、例えば、以下のスキームに例示される相互変換から生じる。

【化201】



【0329】

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

【0330】

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

態で利用することができる。

【0331】

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

【0332】

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

【0333】

本明細書の様々な箇所において、本開示の化合物の置換基は、群または範囲で開示される。本開示は、そのような群または範囲の要素のあらゆる個々の部分的組み合わせを含むことが具体的に意図される。例えば、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」という用語は、具体的に、メチル、エチル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキル、及び C_6 アルキルを個々に開示することが意図される。更に、化合物が複数の位置を含み、その位置の置換基が群または範囲で開示されている場合、特に指定のない限り、本開示は、各位置に各要素のあらゆる個々の部分的組み合わせを含有する個々の化合物及び化合物の群（例えば、属及び亜属）を網羅することが意図される。

10

【0334】

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

20

【0335】

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

【0336】

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

30

【0337】

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

【0338】

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

40

【0339】

「アミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、 $-N(R^{N1})_2$ を表し、式中、各 R^{N1} は、独立して、H、OH、 NO_2 、 $N(R^{N2})_2$ 、 SO_2OR^{N2} 、 SO_2R^{N2} 、 SOR^{N2} 、N-保護基、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アシル（例えば、アセチル、トリフルオロアセチル、または本明細書に記載される他のもの）であり、これらの列挙される R^{N1} 基のそれぞれは、任意選択で置換され得るか、または 2 つの R^{N1} が結合してアルキレンもしくはヘテロアルキレンを形成し、各 R^{N2} は、独立して、H、アルキル、またはアリールである。本発明のアミノ基は、

50

非置換アミノ（すなわち、 $-NH_2$ ）または置換アミノ（すなわち、 $-N(R^{N1})_2$ ）であり得る。

【0340】

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

【0341】

「アリールアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、アリール基で置換されたアルキル基を表す。例示的な非置換アリールアルキル基は、7～30個の炭素、例えば、ベンジル及びフェネチル（例えば、7～16個または7～20個の炭素、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル $C_6 \sim 10$ アリール、または $C_1 \sim C_{20}$ アルキル $C_6 \sim 10$ アリール）である。いくつかの実施形態において、アルキル及びアリールはそれぞれ、個々の基について本明細書で定義される1、2、3、または4個の置換基で更に置換され得る。

10

【0342】

「アジド」という用語は、本明細書で使用される場合、 $-N_3$ 基を表す。

【0343】

「シアノ」という用語は、本明細書で使用される場合、 CN 基を表す。

20

【0344】

「カルボシクリル」という用語は、本明細書で使用される場合、環が炭素原子によって形成される、非芳香族 $C_3 \sim C_{12}$ の単環式、二環式、または三環式の構造を指す。カルボシクリル構造は、シクロアルキル基及び不飽和カルボシクリルラジカルを含む。

【0345】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、2～10個、好ましくは、3～6個の炭素原子の飽和非芳香族の一価のモノまたはポリ炭素環式ラジカルを指す。本用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル、及びアダマンチルなどのラジカルによって更に例示される。

【0346】

「ハロ」という用語は、本明細書で使用される場合、フッ素（フルオロ）、塩素（クロロ）、臭素（ブロモ）、またはヨウ素（ヨード）ラジカルを意味する。

30

【0347】

「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、構成炭素原子のうちの1つ以上が窒素、酸素、または硫黄によって置き換えられている、本明細書で定義されるアルキル基を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキル基は、アルキル基について本明細書で記載される1、2、3、または4個の置換基で更に置換され得る。ヘテロアルキル基の例は、「アルコキシ」であり、これは、本明細書で使用される場合、アルキル- O -（例えば、メトキシ及びエトキシ）を指す。ヘテロアルキレンは、二価のヘテロアルキル基である。

40

【0348】

「ヘテロアルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、構成炭素原子のうちの1つ以上が窒素、酸素、または硫黄によって置き換えられている、本明細書で定義されるアルケニル基を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアルケニル基は、アルケニル基について本明細書で記載される1、2、3、または4個の置換基で更に置換され得る。ヘテロアルケニル基の例は、「アルケノキシ」であり、これは、本明細書で使用される場合、アルケニル- O -を指す。ヘテロアルケニレンは、二価のヘテロアルケニル基である。

【0349】

「ヘテロアルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、構成炭素原子のうち

50

の1つ以上が窒素、酸素、または硫黄によって置き換えられている、本明細書で定義されるアルキニル基を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキニル基は、アルキニル基について本明細書で記載される1、2、3、または4個の置換基で更に置換され得る。ヘテロアルキニル基の例は、「アルキノキシ」であり、本明細書で使用される場合、アルキニル-O-を指す。ヘテロアルキニレンは、二価のヘテロアルキニル基である。

【0350】

「ヘテロアリアル」という用語は、本明細書で使用される場合、N、O、及びSから選択される1、2、または3つの環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子がCである、少なくとも1つの芳香環を有する、5～12個の原子の芳香族の単環または多環式ラジカルを指す。ヘテロアリアル基の1つまたは2つの環炭素原子は、カルボニル基で置き換えられ得る。ヘテロアリアル基の例は、ピリジル、ピラゾイル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリル、オキサキソリル、及びチアゾリルである。

10

【0351】

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

20

【0352】

「ヘテロシクリル」という用語は、本明細書で使用される場合、N、OまたはSから選択される1、2、3、または4つの環ヘテロ原子を含有し、環が芳香族ではない、少なくとも1つの環を有する、3～12個の原子を有する単環または多環式ラジカルを示す。ヘテロシクリル基の例には、モルホリニル、チオモルホリニル、フリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、及び1,3-ジオキサニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0353】

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

30

【0354】

「ヒドロキシル」という用語は、本明細書で使用される場合、-OH基を表す。

【0355】

「N-保護基」という用語は、本明細書で使用される場合、合成手順中にアミノ基を望ましくない反応から保護することを意図した基を表す。一般に使用されるN-保護基は、Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)に開示されている。N-保護基には、アシル基、アリーロイル基、またはカルバミル基、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、セーブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、o-ニトロフェノキシアセチル、α-クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、ならびにキラル補助剤、例えば、保護または非保護のD、LまたはD、L-アミノ酸、例えば、アラニン、ロイシン、及びフェニルアラニン；スルホニル含有基、例えば、ベンゼンスルホニル、及びp-トルエンスルホニル；カルバメート形成基、例えば、ベンジルオキシカル

40

50

ボニル、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ブロモベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(p-ビフェニル)-1-メチルエトキシカルボニル、 α , α -ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、及びフェニルチオカルボニル、アリールアルキル基、例えば、ベンジル、トリフェニルメチル、及びベンジルオキシメチル、ならびにシリル基、例えば、トリメチルシリルが含まれる。好ましいN-保護基は、alloc、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、アラニル、フェニルスルホニル、ベンジル、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、及びベンジルオキシカルボニル(Cbz)である。

【0356】

「ニトロ」という用語は、本明細書で使用される場合、NO₂基を表す。

【0357】

「チオール」という用語は、本明細書で使用される場合、-SH基を表す。

【0358】

アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル（例えば、シクロアルキル）、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルの各基は、置換されていても、非置換であってもよい。置換されている場合、特に指定のない限り、1~4個の置換基が存在し得る。置換基には、例えば、アリール（例えば、置換及び非置換のフェニル）、カルボシクリル（例えば、置換及び非置換のシクロアルキル）、ハロ（例えば、フルオロ）、ヒドロキシル、ヘテロアルキル（例えば、置換及び非置換のメトキシ、エトキシ、またはチオアルコキシ）、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アミノ（例えば、NH₂またはモノまたはジアルキルアミノ）、アジド、シアノ、ニトロ、またはチオールが含まれる。アリール、カルボシクリル（例えば、シクロアルキル）、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルの各基もまた、アルキル（非置換アルキル及びアリールアルキル（例えば、置換及び非置換のベンジル）などの置換アルキル）で置換されていてもよい。

【0359】

本発明の化合物は、1つ以上の不斉炭素原子を有し得、光学的に純粋なエナンチオマー、例えば、ラセミ体などのエナンチオマーの混合物、光学的に純粋なジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーのラセミ体またはジアステレオマーのラセミ体の混合物の形態で存在し得る。光学的に活性な形態は、例えば、ラセミ体の分割によって、不斉合成または不斉クロマトグラフィー（キラル吸着剤または溶離液を用いるクロマトグラフィー）によって得ることができる。すなわち、本開示の化合物のいくつかは、様々な立体異性体の形態で存在し得る。立体異性体は、その空間配置のみが異なる化合物である。エナンチオマーは、最も一般的には、キラル中心として作用する非対称的に置換された炭素原子を含有することから、その鏡像が重なり合わない立体異性体のペアである。「エナンチオマー」は、互いの鏡像であり、重なり合わない一対の分子のうちの1つを意味する。ジアステレオマーは、最も一般的には、2つ以上の非対称的に置換された炭素原子を含有し、1つ以上のキラル炭素原子の周りの置換基の配置を表すため、鏡像は関係しない立体異性体である。化合物のエナンチオマーは、例えば、キラルクロマトグラフィー及びそれに基づく分割方法などのよく知られた1つ以上の技術及び方法を使用して、例

10

20

30

40

50

例えば、ラセミ体からエナンチオマーを分割することによって、調製することができる。ラセミ混合物から本明細書に記載される化合物のエナンチオマーを分割する適切な技術及び／または方法は、当業者によって容易に決定され得る。「ラセミ体」または「ラセミ混合物」は、2つのエナンチオマーを含有する化合物であり、そのような混合物は、光学活性を示さない。すなわち、偏光面を回転させない。「幾何異性体」は、炭素－炭素二重結合、シクロアルキル環、または架橋二環式系に関して、置換基原子の向きが異なる異性体を意味する。炭素－炭素二重結合のそれぞれの側にある原子（H以外）は、E（置換基が炭素－炭素二重結合の反対側にある）またはZ（置換基が同じ側に向いている）の配置であり得る。「R」、「S」、「S*」、「R*」、「E」、「Z」、「cis」、及び「trans」、は、コア分子に対する配置を示す。本開示の化合物のいくつかは、アトロプ異性体の形態で存在し得る。アトロプ異性体は、単結合の回転障害から生じる立体異性体であり、回転に対するその立体ゆがみ障壁は、配座異性体の単離を可能にするほど高いものである。本発明の化合物は、いずれかの異性体に特異的な合成によって個々の異性体として調製してもよいし、または異性体混合物から分割してもよい。従来の分割技術には、光学的に活性な酸を使用して、異性体ペアの各異性体の遊離塩基の塩を形成すること（続いて、分別結晶及び遊離塩基の再生を行う）、光学的に活性なアミンを使用して、異性体ペアの各異性体の酸形態の塩を形成すること（続いて、分別結晶及び遊離酸の再生を行う）、光学的に純粋な酸、アミンもしくはアルコールを使用して、異性体ペアの異性体のそれぞれのエステルもしくはアミドを形成すること（続いて、クロマトグラフィーによる分離及びキラル補助剤の除去を行う）、またはよく知られている各種クロマトグラフ法を使用して、出発物質もしくは最終生成物のいずれかの異性体混合物を分割することが含まれる。開示される化合物の立体化学が構造によって名付けられるまたは図示される場合、その名付けられたまたは図示された立体異性体は、他の立体異性体に対して、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%または99.9重量%）である。単一のエナンチオマーが構造によって名付けられるまたは図示される場合、その名付けられたまたは図示されたエナンチオマーは、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%または99.9重量%光学的に純粋である。単一のジアステレオマーが構造によって名付けられるまたは図示される場合、その名付けられたまたは図示されたジアステレオマーは、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%または99.9重量%純粋である。光学純度パーセントは、エナンチオマーの重量の比、またはエナンチオマーの重量とその光学異性体の重量を合わせたものに対する比である。ジアステレオマーの重量による純度は、1つのジアステレオマーの重量の比、または全てのジアステレオマーの重量に対する比である。開示される化合物の立体化学が構造によって名付けられるまたは図示される場合、その名付けられたまたは図示された立体異性体は、他の立体異性体に対して、モル分率で、少なくとも60%、70%、80%、90%、99%または99.9%純粋である。単一のエナンチオマーが構造によって名付けられるまたは図示される場合、その名付けられたまたは図示されたエナンチオマーは、モル分率で、少なくとも60%、70%、80%、90%、99%または99.9%純粋である。単一のジアステレオマーが構造によって名付けられるまたは図示される場合、その名付けられたまたは図示されたジアステレオマーは、モル分率で、少なくとも60%、70%、80%、90%、99%または99.9%純粋である。モル分率による純度パーセントは、エナンチオマーのモル数の比、またはエナンチオマーのモル数とその光学異性体のモル数を合わせたものに対する比である。同様に、モル分率による純度パーセントは、ジアステレオマーのモル数の比、またはジアステレオマーのモル数とその異性体のモル数を合わせたものに対する比である。開示される化合物が、立体化学を示すことなく構造によって名付けられるかまたは図示され、化合物が少なくとも1つのキラル中心を有する場合、その名称または構造は、対応する光学異性体を含まない化合物のエナンチオマー、化合物のラセミ混合物、または1つのエナンチオマーがその対応する光学異性体よりも多い混合物のいずれかを包含するものと理解されるべきである。開示される化合物が、立体化学を示すことなく構造によって名付けられるかまたは図示され、2つ以

10

20

30

40

50

上のキラル中心を有する場合、その名称または構造は、他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマーペアを含まない多数のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーペアの混合物、1つのジアステレオマーが他のジアステレオマー（複数可）よりも多いジアステレオマーの混合物、または1つ以上のジアステレオマーが他のジアステレオマーよりも多いジアステレオマーの混合物を包含するものと理解されるべきである。本発明は、これらの形態の全てを包含する。

【0360】

定義

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

【0361】

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

【0362】

本明細書で使用される場合、「動物」という用語は、動物界の任意の一員を指す。いくつかの実施形態において、「動物」は、あらゆる発達段階のヒトを指す。いくつかの実施形態において、「動物」は、あらゆる発達段階の非ヒト動物を指す。いくつかの実施形態において、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、及び／またはブタ）である。いくつかの実施形態において、動物には、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、魚類及び／または蠕虫が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、動物は、トランスジェニック動物、遺伝子操作された動物、及び／またはクローンであってもよい。

【0363】

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

【0364】

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

【0365】

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

【0366】

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

【0367】

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

【0368】

本明細書で使用される場合、「投与レジメン」という用語は、典型的には期間を空けて対象に個別に投与される一連の単位用量（典型的に、1より多い）を指す。いくつかの実施形態において、所与の治療用化合物は、推奨される投与レジメンを有し、1以上の用量を伴い得る。いくつかの実施形態において、投与レジメンは、複数の用量を含み、そのそれぞれには、互いに同じ長さの期間が空けられ、いくつかの実施形態において、投与レジメンは、複数の用量を含み、個々の用量間には少なくとも2つの異なる期間が空けられる。いくつかの実施形態において、投与レジメン内の用量は全て同じ単位用量の量である。いくつかの実施形態において、投与レジメン内の異なる用量は、異なる量である。いくつかの実施形態において、投与レジメンは、第1の用量の量の第1の用量と、続いて、第1の用量の量とは異なる第2の用量の量の1つ以上の追加の用量を含む。いくつかの実施形態において、投与レジメンは、第1の用量の量の第1の用量と、続いて、第1の用量の量と同じ第2の用量の量の1以上の追加の用量を含む。いくつかの実施形態において、投与レジメンは、関連する集団全体に投与された場合の所望の結果または有益な結果と相関する（すなわち、治療投与レジメンである）。

【0369】

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

【0370】

「薬学的に許容される賦形剤」は、本明細書で使用される場合、患者に実質的に無毒性及び非炎症性の性質を有する、本明細書に記載される化合物以外の任意の成分（例えば、活性化合物を懸濁または溶解することが可能なビヒクル）を指す。賦形剤には、例えば、粘着防止剤、抗酸化剤、結合剤、コーティング剤、圧縮助剤、崩壊剤、色素（着色料）、皮膚軟化剤、乳化剤、充填剤（希釈剤）、皮膚形成剤またはコーティング剤、風味料、香料、滑剤（流動促進剤）、滑沢剤、保存剤、印刷インク、吸着剤、懸濁化剤または分散剤、甘味料及び水和水が含まれ得る。例示的な賦形剤には、ブチル化ヒドロキシトルエン（

10

20

30

40

50

BHT)、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム(二塩基性)、ステアリン酸カルシウム、クロスカメロース、架橋型ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、 α 化デンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、セラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン(トウモロコシ)、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、及びキシリトールが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0371】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、式(I)の化合物の任意の薬学的に許容される塩を意味する。例えば、本明細書に記載される化合物のいずれかの薬学的に許容される塩には、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応を伴うことなく、ヒト及び動物の組織との接触に使用するのに好適であり、かつ妥当な利益／リスク比に見合うものが含まれる。薬学的に許容される塩は、当該技術分野においてよく知られている。例えば、薬学的に許容される塩は、Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 and in Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P. H. Stahl and C. G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008に記載されている。塩は、本明細書に記載される化合物の最終的な単離及び精製中に *in situ* で調製することができ、または遊離塩基性基を好適な有機酸と反応させることによって別個に調製することができる。

20

【0372】

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

30

【0373】

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

【0374】

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

40

50

ム、四級アンモニウム、及びアミンカチオン、限定するものではないが、例えば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、及びエチルアミンが含まれる。

【0375】

本明細書で使用される場合、「ステアロイル-C₆Aデサチュラーゼ（SCD）関連障害」という用語は、SCDタンパク質に関連する及び／またはSCDタンパク質によって少なくとも部分的に媒介される、好ましくない生理学的状態、障害、または疾患を指す。いくつかの場合において、SCD関連障害は、過剰なSCDのレベル及び／または活性に関連する。SCDは、パルミトイル-C₆A及びステアロイル-C₆Aなどの飽和脂肪酸のC₉-C₁₀位置に二重結合を導入し、これらをパルミトレオイル-C₆A及びオレオイル-C₆Aにそれぞれ変換する。SCD遺伝子の1つであるSCD1は、ヒトの場合、SCD1及びSCD5の2つのアイソフォームがあることが特徴である。SCD関連障害は、SCD1及び／またはSCD5に関連し得、及び／または当該タンパク質によって少なくとも部分的に媒介され得る。例示的なSCD関連障害には、SCD関連障害には、代謝障害（例えば、糖尿病（例えば、I型糖尿病及びII型糖尿病）、高血糖症、メタボリックシンドローム、肥満症、脂質障害、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、及び高血圧）、がん、心臓血管疾患、脳血管疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、皮膚障害（例えば、挫瘡（例えば、尋常性挫瘡））、中枢神経系（CNS）障害、認知症、多発性硬化症、統合失調症、軽度認知機能障害、アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、及びダウン症候群に関連する認知症が挙げられるが、これらに限定されない。追加のSCD関連障害は、本明細書に記載されるか、または当該技術分野において知られている。

10

20

【0376】

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

【0377】

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

30

40

【0378】

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

【0379】

「治療上有効な量」という用語は、治療投与レジメンに従って、疾患、障害、及び／または状態を患っているまたは感受性のある集団に投与された場合、その疾患、障害、及び／または状態を治療するのに十分な量を意味する。いくつかの実施形態において、治療上

50

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

10

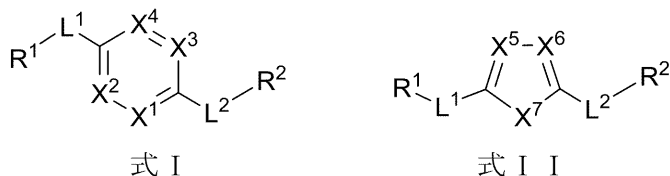
【発明を実施するための形態】

【0380】

本発明は、例えば、神経細胞などの細胞における α -シヌクレイン毒性を阻害することによって、または神経細胞などの細胞においてSCD5及び／またはSCD1を阻害することによって、神経障害を治療するのに有用な化合物を特徴とする。本明細書に記載される例示的な化合物には、式Iまたは式II：

20

【化202】



に従った構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0381】

いくつかの実施形態において、化合物は、表1中の化合物1～475のいずれか1つの構造を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、表2中の化合物476～683のいずれか1つの構造を有する。

30

【0382】

他の実施形態、ならびにこれらの化合物の合成または製造のための例示的な方法は、本明細書に記載される。

【0383】

薬学的使用

本明細書に記載される化合物は、本発明の方法において有用であり、理論に拘束されるものではないが、本化合物は、細胞内でのタンパク質の凝集、例えば、 α -シヌクレインの凝集によって引き起こされる毒性を阻害する能力を介してその望ましい作用を発揮すると考えられる。

40

【0384】

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

【0385】

特定の実施形態において、本発明の方法によって治療及び／または予防され得る神経障害には、アレキサンダー病、アルパース病AD、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調症、カナヴァン病、コケイン症候群、皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ハンチントン病、ケネディ病、クラッペ病、レビー小体認知症、マシャド・ジョセ

50

フ病、多発性硬化症、PD、ペリツェウスーメルツバッハー病、ピック病、原発性側索硬化症、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー病、脊髄癆、及びギラン・バレー症候群が含まれるが、これらに限定されない。

【0386】

本明細書に記載される化合物は、SCD1及び／またはSCD5を含むステアロイル-CoAデサチュラーゼ（SCD）の阻害剤として有用である。SCD阻害剤は、SCD関連障害を治療及び／または予防する方法に有用であることが当該技術分野において知られている。SCD関連障害は、例えば、米国特許第8,148,378号、ならびに国際特許出願公開第WO2011/047481号、第WO2010/112520号、第WO2010/045374号、第WO2010/028761号、第WO2009150196号、及び第WO2009/106991号に記載されている。したがって、本発明の別の態様は、SCD関連障害を治療及び／または予防することを、それを必要とする対象において行う方法に関する。

【0387】

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

【0388】

追加のSCD関連障害には、固形腫瘍または血液悪性腫瘍（例えば、食道癌、肺癌、子宮内膜癌、腎臓癌、肝細胞癌、甲状腺癌、胆嚢癌、前立腺癌、白血病（例えば、リンパ腫及び骨髄腫）、ENT関連癌、脳癌、結腸癌、直腸癌、大腸癌、卵巣癌、子宮癌、乳癌、皮膚癌、及び前立腺癌）、新生組織形成、悪性腫瘍、転移、腫瘍（良性または悪性）、発がん、及び肝細胞癌を含む、がんが含まれる。

【0389】

更なるSCD関連障害には、心血管疾患（例えば、心疾患、アテローム性動脈硬化症、高血圧、脂肪血症、脂質異常症、高血圧、マイクロアルブミン血症、高尿酸血症、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、冠動脈疾患、心筋梗塞、糖尿病の血管合併症、及び糖尿病性動脈硬化症）、炎症、副鼻腔炎、喘息、肺炎、変形性関節炎、リウマチ様関節炎、肝炎（例えば、性的肝炎）、マイボーム腺炎、嚢胞性線維症、月経前症候群、骨粗鬆症、血栓症、心血管系リスク、体重減少、狭心症、高血圧、虚血、心虚血、再灌流傷害、血管形成再狭窄、不妊症、肝疾患（例えば、脂肪肝、肝硬変、非アルコール性脂肪性肝炎、肝線維症、及びC型肝炎関連脂肪症）、腎臓疾患（例えば、尿細管間質性線維症、腎臓脂質蓄積、糸球体硬化症、及びタンパク尿）、変形性関節症（例えば、膝の変形性関節症）、胃食道疾患、睡眠時無呼吸症、腎性骨ジストロフィーの二次性副甲状腺機能亢進症、末梢血管疾患、脳血管疾患（例えば、脳卒中、虚血性発作及び一過性脳虚血発作（TIA）、ならびに虚血性網膜症）、アンドロゲン過剰症、悪性症候

群、錐体外路症状、高尿酸血症、凝固性亢進、症候群X、白内障、多嚢胞性卵巣症候群、呼吸異常、睡眠呼吸障害、下背部痛、痛風、胆石症、ミオパシー、脂質ミオパシー（例えば、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症（CPT IまたはCPT II））、自己免疫疾患（例えば、狼瘡、宿主対移植片拒絶反応、及び臓器移植拒絶反応）、喘息、炎症性腸疾患、ネフロパシー、網膜症、赤血球性肝性プロトポルフィリン症、鉄過剰症、及び遺伝性ヘモクロマトーシスが含まれる。

【0390】

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

10

【0391】

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

【0392】

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

20

【0393】

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

30

【0394】

配合製剤及びその使用

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

40

【0395】

併用療法

本発明の化合物は、単独で、または神経障害もしくはそれに関連する症状を治療する他の薬剤と組み合わせて、または任意の神経障害を治療、予防、及び／またはそのリスクを軽減する他の種類の治療と組み合わせて、使用することができる。併用治療において、治療用化合物のうちの1つ以上の投薬量は、単独で投与される場合の標準的な投薬量から減少させてもよい。例えば、用量は、薬物の組み合わせ及び順列から経験的に決定されてもよいし、またはアイソボログラム解析によって推定されてもよい（例えば、Black

50

et al., *Neurology* 65:S3-S6, 2005)。この場合、組み合わせたときの化合物の投薬量は、治療効果をもたらすものであるべきである。

【0396】

医薬組成物

本発明の化合物は、好ましくは、*in vivo*投与に好適な生物学的適合性のある形態で、ヒト対象への投与のための医薬組成物に製剤化される。したがって、別の態様において、本発明は、好適な希釈剤、担体、または賦形剤との混合で、本発明の化合物を含む、医薬組成物を提供する。

【0397】

本発明の化合物は、遊離塩基の形態、塩、溶媒和物の形態、プロドラッグとして、使用され得る。全ての形態が本発明の範囲内である。本発明の方法に従って、記載される化合物またはその塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグは、当業者に理解されるように、選択された投与経路に応じた様々な形態で患者に投与され得る。本発明の化合物は、例えば、経口、非経口、口腔粘膜、舌下、経鼻、経直腸、パッチ、ポンプ、または経皮投与によって投与され得、それに応じて医薬組成物が製剤化され得る。非経口投与には、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、経鼻、肺内、髄腔内、経直腸、及び局所の投与経路が含まれる。非経口投与は、選択された期間にわたる連続注入によるものであってもよい。

【0398】

本発明の化合物は、例えば、不活性希釈剤もしくは吸収可能な食用担体とともに経口投与されてもよいし、またはハードシェルもしくはソフトシェルのゼラチンカプセル剤中に封入されてもよいし、または圧縮されて錠剤にされてもよいし、または食事の食物とともに直接取り込まれてもよい。経口治療投与の場合、本発明の化合物は、賦形剤とともに組み込まれ、摂取可能な錠剤、バッカル錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、及びカシェ剤の形態で使用され得る。

【0399】

本発明の化合物は、非経口的に投与されてもよい。本発明の化合物の液剤は、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と適切に混合された水中で調製することができる。分散剤もまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、DMSO及びその混合物中で、アルコールありまたはなしで、ならびに油中で調製することができる。これらの調製物は、通常の保存条件及び使用条件下で、微生物の発育を阻止するための保存剤を含有し得る。好適な製剤の選択及び調製のための従来の手順及び成分は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (2003, 20th ed.) 及び The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19) (1999年に出版)に記載されている。

【0400】

注射用途に好適な薬学的形態は、注射用無菌溶液または分散液を即時調製するための無菌水溶液または分散液及び無菌粉末を含む。全ての場合において、当該形態は、無菌でなければならず、注射器を介して容易に投与できる程度に流動性である必要がある。

【0401】

経鼻投与のための組成物は、エアゾール剤、滴剤、ゲル剤、及び散剤として簡便に製剤化され得る。エアゾール製剤は、典型的に、生理学的に許容される水性溶媒または非水性溶媒中の活性物質の溶液または微細懸濁液を含み、通常、噴霧装置とともに使用するためのカートリッジまたはレフィルの形態を取り得る密封容器中、無菌形態で、単回用量または複数回用量の量で提供される。あるいは、密封容器は、使用後に捨てることが意図された、単回用量の鼻吸入器または定量弁を備えたエアゾールディスペンサーなどの一体型ディスペンサー装置であってもよい。剤形がエアゾールディスペンサーを含む場合、圧縮空気などの圧縮ガスまたはフルオロクロロ炭化水素などの有機噴射剤であり得る、噴射剤を含有する。エアゾール剤形はまた、ポンプ型噴霧器の形態を取ることもできる。

【0402】

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

【0403】

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

【0404】

投薬量

本発明の化合物及び／または本発明の化合物を含む組成物の投薬量は、例えば、化合物の薬力学特性；投与方法；レシピエントの年齢、健康、及び体重；症状の性質及び程度；治療の頻度、及び併用治療の種類（ある場合）；ならびに治療される動物における化合物のクリアランス率などの多くの因子に応じて変わり得る。当業者であれば、上記の因子に基づいて、適切な投薬量を決定することができる。本発明の化合物は、最初に好適な投薬量で投与され得るが、必要であれば、臨床応答に応じて調整されてもよい。一般に、満足のいく結果は、本発明の化合物が、例えば、0.05mg～3000mg（固体形態として測定）の1日の投薬量でヒトに投与される場合に、得ることができる。用量範囲としては、例えば、10～1000mg（例えば、50～800mg）が挙げられる。いくつかの実施形態において、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、または1000mgの化合物が投与される。好ましい用量範囲としては、例えば、0.05～15mg/kgまたは0.5～15mg/kgが挙げられる。

【0405】

あるいは、投薬量は、患者の体重を用いて算出することができる。例えば、患者に投与される化合物、またはその医薬組成物の用量は、0.1～50mg/kg（例えば、0.25～25mg/kg）の範囲であり得る。例示的な非限定的な実施形態において、用量は、0.5～5.0mg/kg（例えば、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、または5.0mg/kg）または5.0～20mg/kg（例えば、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20mg/kg）の範囲であり得る。

【実施例】

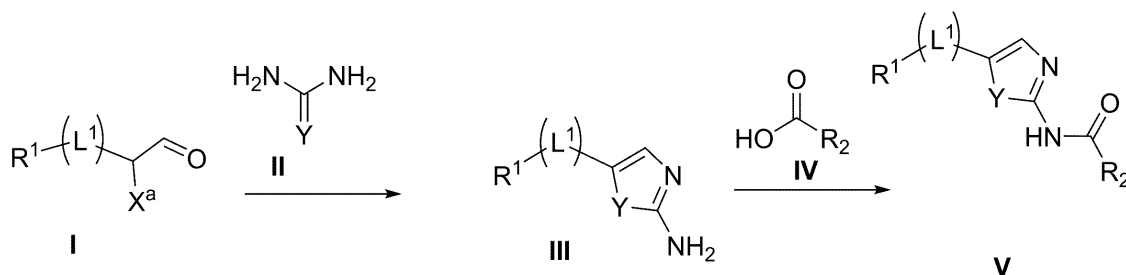
【0406】

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

【0407】

一般スキーム1

【化203】



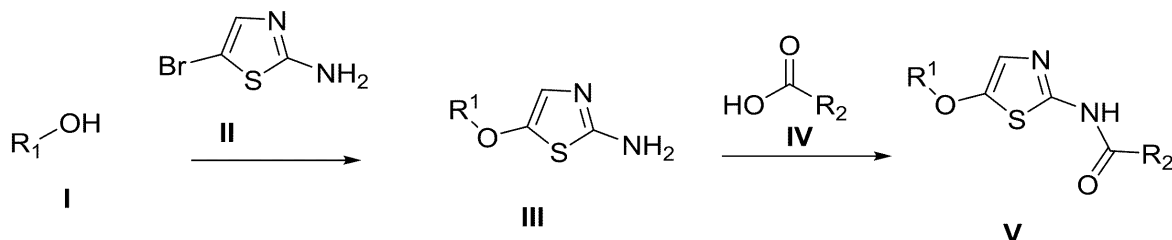
適切に置換されたアルファーハロアルデヒドI（X^aは、ClまたはBrなどのハロ）

を尿素またはチオ尿素ⅠⅠと縮合させると、適切な５員複素環ⅠⅠⅠ（式中、Ｙは、ＯまたはＳのいずれかである）を得ることができる。このアミンを酸ⅠⅤと様々な条件下でカップリングさせると、所望のアミドⅠⅤを得ることができる。

【０４０８】

一般スキーム２

【化２０４】



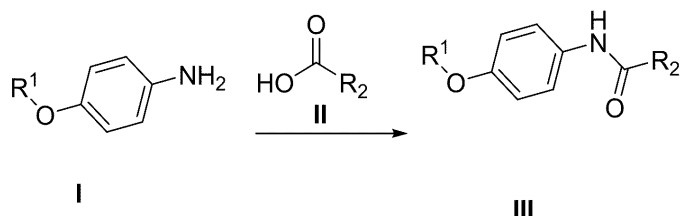
10

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

【０４０９】

一般スキーム３

【化２０５】



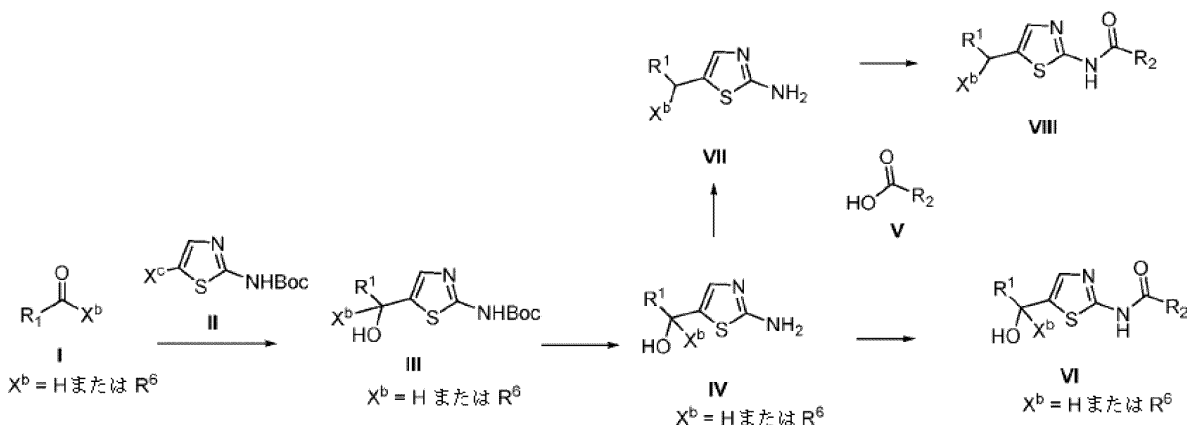
20

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

【０４１０】

一般スキーム４

【化２０６】



40

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

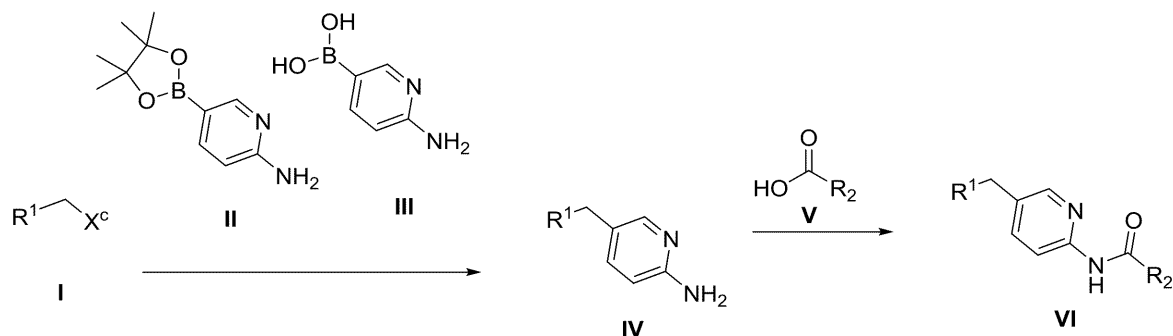
50

カップリング条件下でカップリングさせると、アミドⅤⅠⅠを得ることができる。

【0411】

一般スキーム5

【化207】



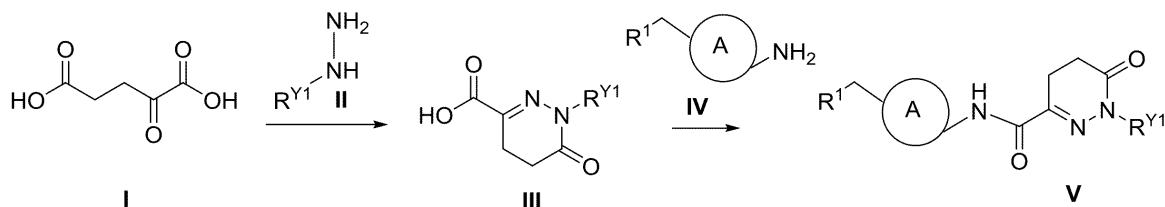
10

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

【0412】

一般スキーム6

【化208】



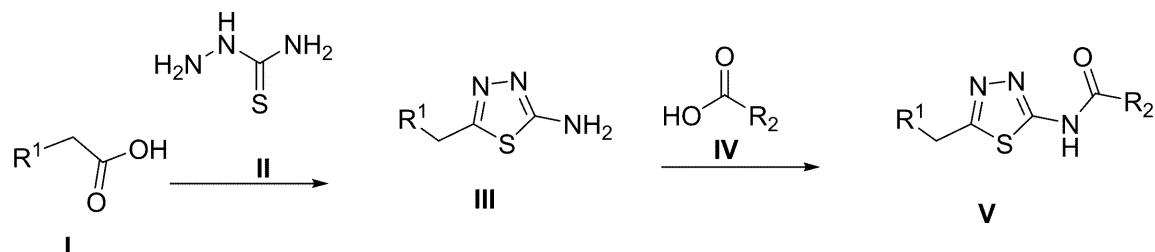
20

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

【0413】

一般スキーム7

【化209】



40

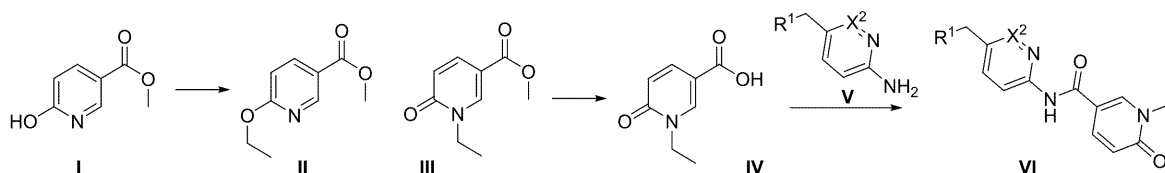
適切に置換された酸Ⅰをアミノチオ尿素ⅡⅡと縮合させて、適切に置換されたチアジアゾール異性体ⅡⅡⅡを得る。アミンⅡⅡⅡを適切に置換された酸ⅣⅣと様々なカップリング条件下（例えば、HATU）で反応させると、アミドⅤが得られる。

【0414】

一般スキーム8

50

【化 2 1 0】

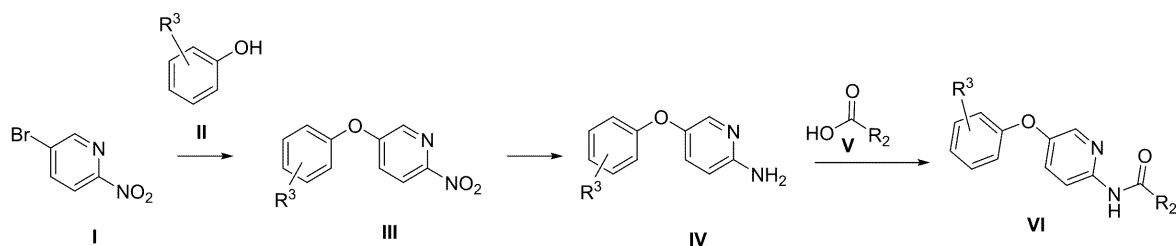


ピリジン I をアルキルハライドで塩基性条件下（例えば、炭酸カリウム）でアルキル化して、2つの位置異性体 II 及び III を得る。アルキル化されたアミド III を様々な条件下で加水分解して、酸 IV を得る。続けて、これを適切に置換されたアミン V と様々なカップリング条件下（例えば、HATU）でカップリングさせると、アミド VI が得られる。

【 0 4 1 5】

一般スキーム 9

【化 2 1 1】

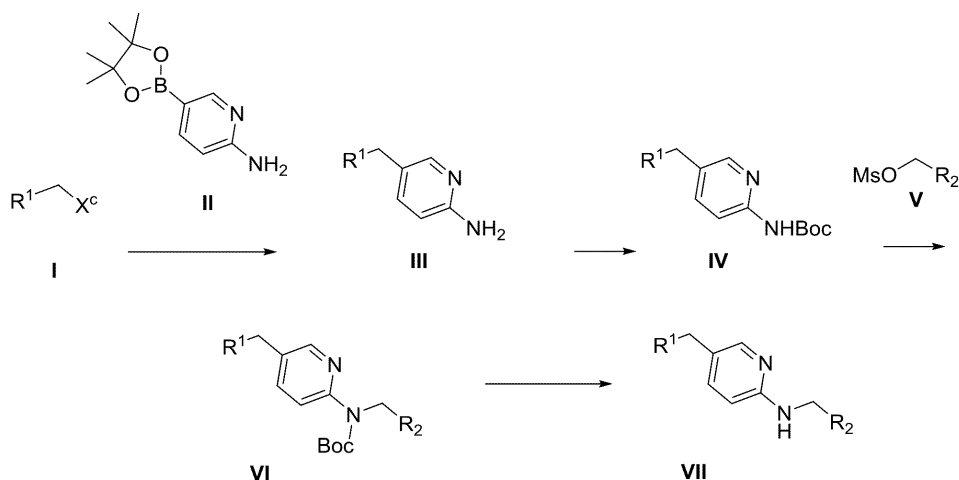


適切に置換されたフェノール II を塩基性条件下でピリジン I でアルキル化して、エーテル III を得る。ニトロ基を鉄の存在下で除去して、アミン中間体 IV を得る。IV を適切に置換された酸 V と様々なカップリング条件下でカップリングさせると、VI が得られる。

【 0 4 1 6】

一般スキーム 10

【化 2 1 2】

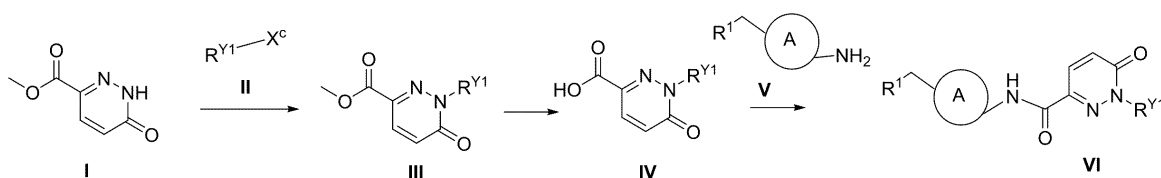


適切に置換されたハロゲン化物 I を適切に置換されたボロン酸エステル II と金属触媒条件下で反応させると、アミン中間体 III を得ることができる。アミン III をカルバミン酸基（例えば、Boc）で標準的な条件下で保護して、アミン中間体 IV を得る。メシル酸塩 V をアミン IV で置換して生成物 VI を得、これを標準的な酸性条件下で脱保護すると、アミン VII が得られる。

【 0 4 1 7】

一般スキーム 1 1

【化 2 1 3】

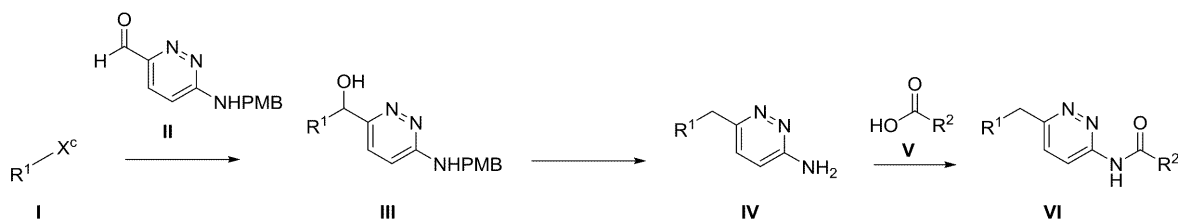


エステル I を様々なアルキルハロゲン化物 I I (式中、 X^C は、ハライド、通常、Br である) とカップリングさせると、アルキル化されたピリダジノン I I I を得ることができる。エステルを塩基性条件下 (通常、水酸化リチウム) で加水分解して、酸中間体 I V を得る。酸 I V を適切に置換されたアミン V と様々なペプチドカップリング条件下でカップリングさせると、アミド V I が得られる。

【0 4 1 8】

一般スキーム 1 2

【化 2 1 4】

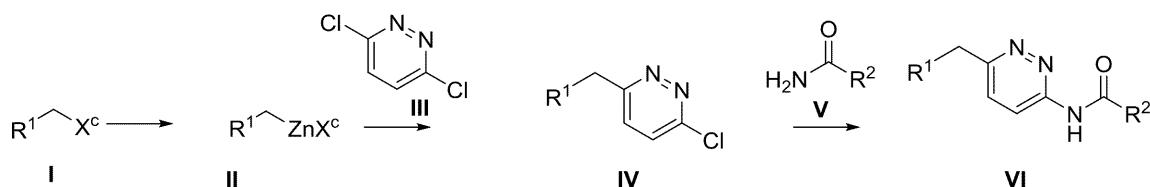


適切に置換されたハロゲン化物 I (式中、 X^C は、典型的に臭素である) をアルデヒド I I と塩基性条件下 (例えば、n-ブチルリチウム) で反応させて、アルコール I I I を得る。PMB 基及び Boc 基をグローバル脱保護して、アミン I V を得、これを適切に置換された酸 V と様々なカップリング条件下で反応させると、アミド V I を得ることができる。

【0 4 1 9】

一般スキーム 1 3

【化 2 1 5】

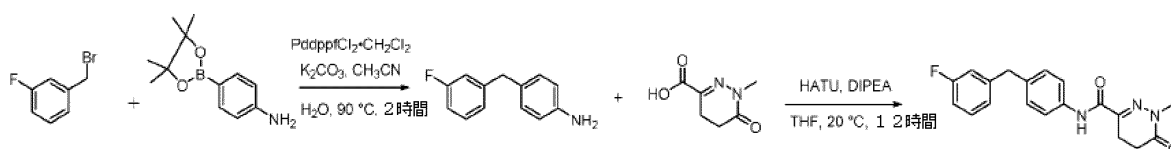


適切に置換されたハロゲン化物 I (通常、X は、ブロミドである) を亜鉛酸塩 I I に変換する。二塩化物 I I I を亜鉛酸塩 I I と金属触媒条件下でカップリングさせて、塩化物 I V を得る。I V を適切に置換されたアミド V と金属触媒条件下で反応させると、アミド V I が得られる。

【0 4 2 0】

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

【化 2 1 6】



10

20

30

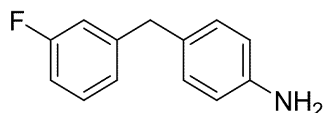
40

50

【0421】

ステップ1：4-（3-フルオロベンジル）アニリンの調製

【化217】

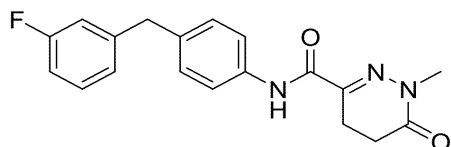


1-（ブロモメチル）-3-フルオロベンゼン（2.0 g、10.6 mmol）、4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）アニリン（2.33 g、10.4 mmol）、炭酸カリウム（2.93 g、21.3 mmol）アセトニトリル（60 mL）及び水（10 mL）の溶液に、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）-ジクロロメタン（0.868 g、1.06 mmol）を窒素下で加えた。混合物を90℃まで加熱し、2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を1 N塩化水素でpH=1~3に酸性化し、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=8~10に再調整し、ジクロロメタン（50 mL×2）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、（石油エーテル／酢酸エチル=4／1）によって精製することで、4-（3-フルオロベンジル）アニリン（0.800 g、3.98 mmol、38.3%）を赤色の油として得た。LCMS（ESI）m/z：202.1 [M+H]⁺。

【0422】

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

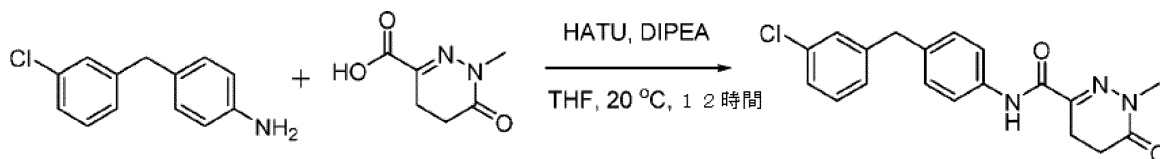
【化218】



室温のテトラヒドロフラン（5 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.100 g、0.641 mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.248 g、1.92 mmol）の溶液に、[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（366 mg、0.962 mmol）を加えた。反応物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（1.0 mL）中の4-（3-フルオロベンジル）アニリン（0.129 g、0.641 mmol）の溶液を加えた。反応混合物を20℃で16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製物質をジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（4-（3-フルオロベンジル）フェニル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.0643 g、0.192 mmol、30%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 9.95（s, 1H），7.66（d, J = 8.5 Hz, 1H），7.33（t, J = 3.8 Hz, 1H），7.21（d, J = 8.5 Hz, 2H），6.99-7.08（m, 3H），3.92（s, 2H），3.36（s, 3H），2.82（t, J = 8.5 Hz, 1H），2.48-2.50（m, 2H）；LCMS（ESI）m/z：340.1 [M+H]⁺。

【0423】

実施例2. N-(4-(3-クロロベンジル)フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(2)の調製
【化219】

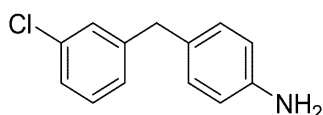


10

【0424】

ステップ1: 4-(3-クロロベンジル)アニリンの調製

【化220】



アセトニトリル(16 mL)及び水(4 mL)中の1-(ブロモメチル)-3-クロロベンゼン(2.0 g、9.81 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(2.15 g、9.81 mmol)、炭酸カリウム(2.71 g、19.6 mmol)の溶液に、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン(0.800 g、0.981 mmol)を窒素下で加えた。混合物を90°Cまで加熱し、2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、スラリーを1 N塩化水素水溶液でpH=1~3に酸性化し、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=8~10に調整し、ジクロロメタン(50 mL×2)で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-(3-クロロベンジル)アニリンを黄色の油として得た(0.800 g、粗製物)。LCMS (ESI) m/z: 239.1 [M+H]⁺.

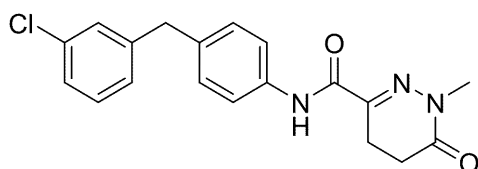
20

30

【0425】

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

【化221】



40

20°Cで、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(0.366 g、0.962 mmol)を、1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸(0.100 g、0.641 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.248 g、1.92 mmol)及びテトラヒドロフラン(5 mL)の混合物に加えた。反応物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン(1.0 mL)中の4-(3-クロロベンジル)アニリン(0.139 g、0.641 mmol)の溶液を加えた。反応溶液を20°Cで16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン(50 mL)及び水(50 mL)の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルム

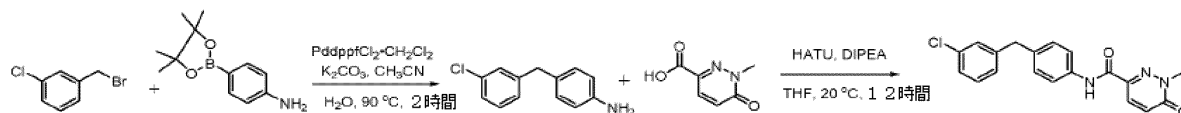
50

アミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250mm 10μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（4-（3-クロロベンジル）フェニル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た（0.0812g、0.231mmol、36%）。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 9.94（s, 1H）, 7.66（d, J = 8 Hz, 1H）, 7.20-7.32（m, 6H）, 3.91（s, 2H）, 3.36（s, 3H）, 2.82（t, J = 8.7 Hz, 2H）, 2.48-2.52（m, 2H）。LCMS（ESI）m/z：356.1 [M+H]⁺。

【0426】

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

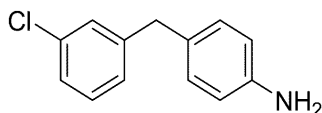
【化222】



【0427】

ステップ1：4-（3-クロロベンジル）アニリンの調製

【化223】

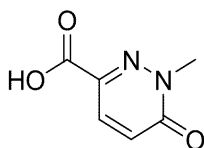


アセトニトリル（16mL）及び水（4mL）中の1-（ブロモメチル）-3-クロロベンゼン（2.0g、9.81mmol）、4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）アニリン（2.15g、9.81mmol）、炭酸カリウム（2.71g、19.6mmol）の溶液に、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン錯体（0.800g、0.981mmol）を窒素下に加えた。混合物を90℃まで加熱し、2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、スラリーを1N塩化水素水溶液でpH=1~3に酸性化し、酢酸エチル（50mL）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=8~10に調整し、ジクロロメタン（50mL×2）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-（3-クロロベンジル）アニリン（0.800g、粗製物）を黄色の油として得た。LCMS（ESI）m/z：239.1 [M+H]⁺。

【0428】

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

【化224】



水（3mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル（0.350g、2.08mmol）の溶液に、水酸化ナトリウム（166mg、4.16mmol）を加えた。反応混合物を60℃まで加熱し、1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、粗製物1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダ

10

20

30

40

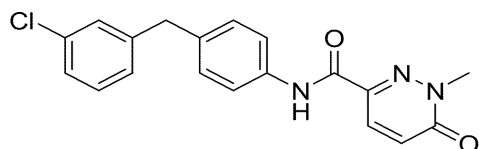
50

ジン-3-カルボン酸を白色固体として得た (0.330 g、粗製物)。LCMS (ESI) m/z : 155.1 $[M+H]^+$.

【0429】

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

【化225】



10

20℃のテトラヒドロフラン (5 mL) 中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.100 g、0.649 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.252 g、1.947 mmol) の溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.370 g、0.974 mmol) を加えた。反応物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン (1.0 mL) 中の4-(3-クロロベンジル)アニリン (0.141 g、0.649 mmol) の溶液を加えた。反応溶液を20℃で16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (50 mL) 及び水 (50 mL) の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(4-(3-クロロベンジル)フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た (0.0899 g、0.247 mmol、38%)。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.23 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.21–7.32 (m, 6H), 7.06 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.32 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 354.1 $[M+H]^+$.

20

30

【0430】

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

【化226】

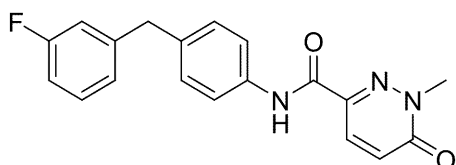


40

【0431】

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

【化227】

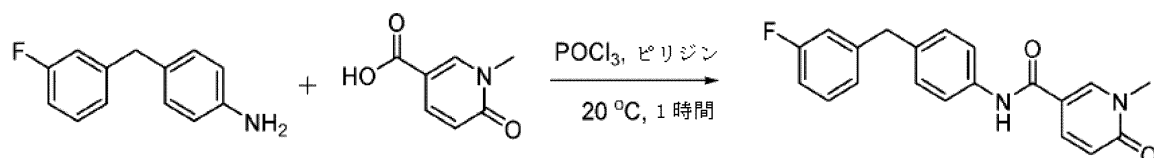


50

20℃のテトラヒドロフラン（5 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.100 g、0.649 mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.252 g、1.95 mmol）の溶液に、1-[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.370 g、0.974 mmol）を加えた。反応物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（1.0 mL）中の4-（3-フルオロベンジル）アニリン（0.130 g、0.649 mmol）の溶液を加えた。溶液を20℃で16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られたスラリーをジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（4-（3-フルオロベンジル）フェニル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た（0.195 g、0.571 mmol、88%）。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.23（s, 1H）, 7.92（d, J = 9 Hz, 1H）, 7.70（d, J = 8.5 Hz, 2H）, 7.33（m, 1H）, 7.24（d, J = 10.4 Hz, 2H）, 7.01（m, 4H）, 3.94（s, 2H）, 3.79（s, 3H）；LCMS（ESI）m/z：338.1 [M+H]⁺.

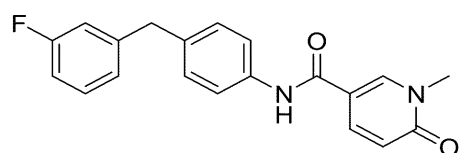
【0432】

実施例5. N-（4-（3-フルオロベンジル）フェニル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（5）の調製
【化228】



【0433】

ステップ1：N-（4-（3-フルオロベンジル）フェニル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化229】



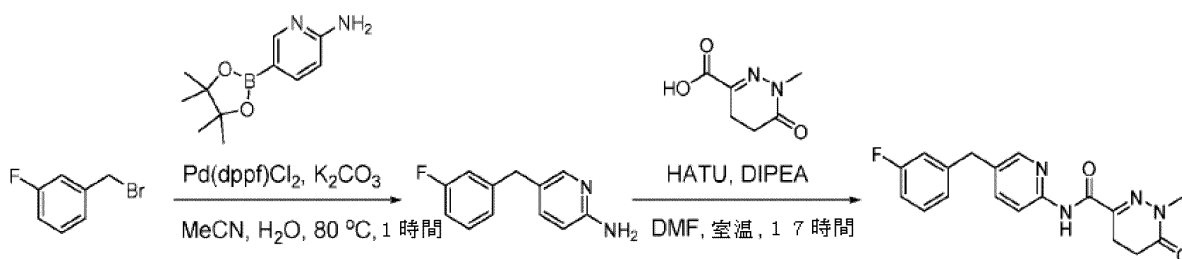
20℃のピリジン（5 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.150 g、0.98 mmol）、4-（3-フルオロベンジル）アニリン（0.197 g、0.98 mmol）の溶液に、オキシ塩化リン（V）（0.446 g、2.94 mmol）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた固体をジクロロメタン（10.0 mL）中に溶解し、ジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（4-

(3-フルオロベンジル)フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た(90.2mg、27%)。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31-7.48 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99-7.06 (m, 3H), 6.45 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 337.1 [M+H]⁺.

【0434】

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

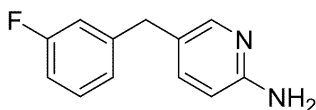
【化230】



【0435】

ステップ1: 5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミンの調製

【化231】

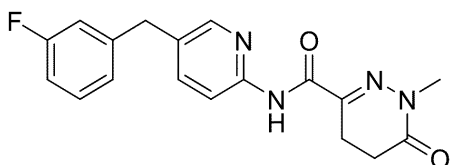


窒素雰囲気下のアセトニトリル(40mL)及び水(10mL)中の1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン(0.400g、2.12mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン(0.467g、2.12mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.154g、0.21mmol)及び炭酸カリウム(0.586g、4.24mmol)の混合物を80℃で3時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1)によって精製して、5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン(0.256g、1.27mmol、60%)を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 203.2 [M+H]⁺.

【0436】

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

【化232】



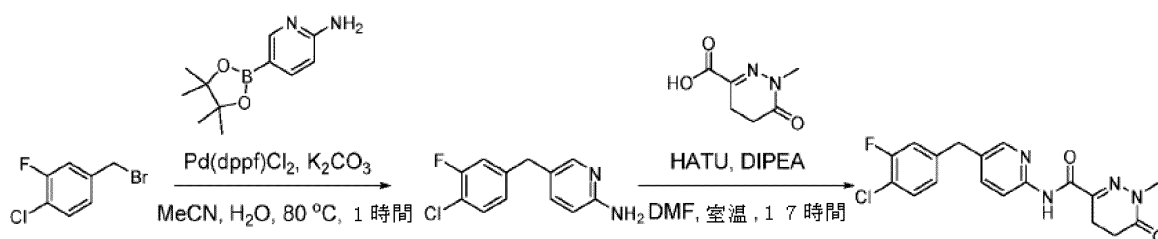
N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの合成は、実施例19に報告される合成手順に従った。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に

溶解し、分取HPLC (Boston C18 21*250mm 10 μ Mカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.0649mg、0.19mmol、45.4%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5 Hz 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 341.2 [M+H]⁺.

【0437】

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

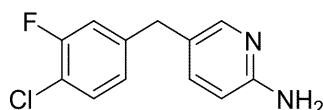
【化233】



【0438】

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

【化234】

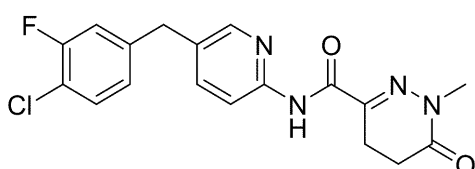


5-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミンの合成は、実施例6に報告される合成手順に従った。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21*250mm 10 μ mカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、5-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.230g、0.97mmol、55%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 237.1 [M+H]⁺.

【0439】

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

【化235】

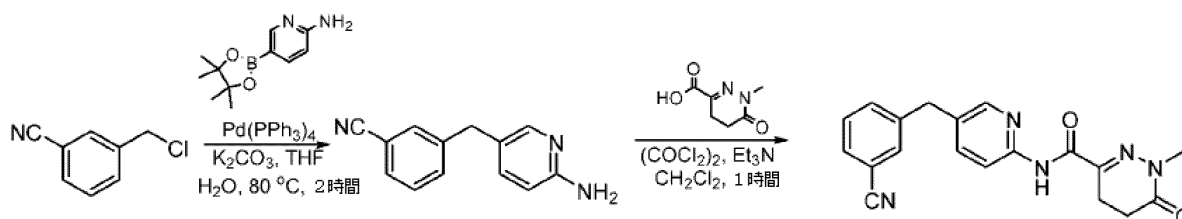


N-(5-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル

－6－オキソ－1，4，5，6－テトラヒドロピリダジン－3－カルボキサミドの合成は、実施例19に報告される合成手順に従った。粗製試料を最小限のN，N－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250mm 10μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N－（5－（4－クロロ－3－フルオロベンジル）ピリジン－2－イル）－1－メチル－6－オキソ－1，4，5，6－テトラヒドロピリダジン－3－カルボキサミド（0.0606g、0.16mmol、38.1%、）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆）δ 9.87（s，1H），8.32（d，J = 2.0 Hz，1H），8.03（d，J = 8.5 Hz，1H），7.82（dd，J = 8.5 Hz 2.5 Hz，1H），7.52（dd，J = 7.5 Hz 2.0 Hz，1H），7.37－7.33（m，1H），7.30－7.27（m，1H），3.97（s，2H），3.36（s，3H），2.85（t，J = 8.5 Hz，2H），2.53（t，J = 8.5 Hz，2H）；LCMS（ESI）m/z：375.1 [M+H]⁺.
【0440】

10

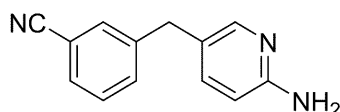
実施例8．N－（5－（3－シアノベンジル）ピリジン－2－イル）－1－メチル－6－オキソ－1，4，5，6－テトラヒドロピリダジン－3－カルボキサミド（8）の調製
【化236】



20

【0441】

ステップ1：3－（（6－アミノピリジン－3－イル）メチル）ベンゾニトリルの調製
【化237】



30

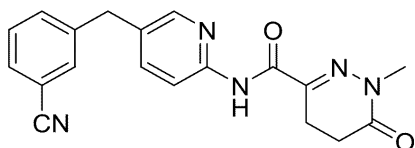
窒素下のテトラヒドロフラン（8 mL）及び水（2 mL）中の3－（クロロメチル）ベンゾニトリル（0.500 g、3.31mmol）、5－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）ピリジン－2－アミン（0.948 g、4.30mmol）及び炭酸カリウム（0.913 g、6.62mmol）の混合物に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.382 g、0.331mmol）を加えた。次いで、反応物を80℃まで加熱し、2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、水相を1 N塩化水素溶液でpH＝1～3に調整した。次いで、水層を酢酸エチル（50 mL）で抽出し、廃棄した。次いで、水相を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH＝8～10に調整し、ジクロロメタン（50 mL×2）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、3－（（6－アミノピリジン－3－イル）メチル）ベンゾニトリル（0.400 g、粗製物）を黄色の油として得た。LCMS（ESI）m/z：210.2 [M+H]⁺.
【0442】

40

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

50

【化 2 3 8】

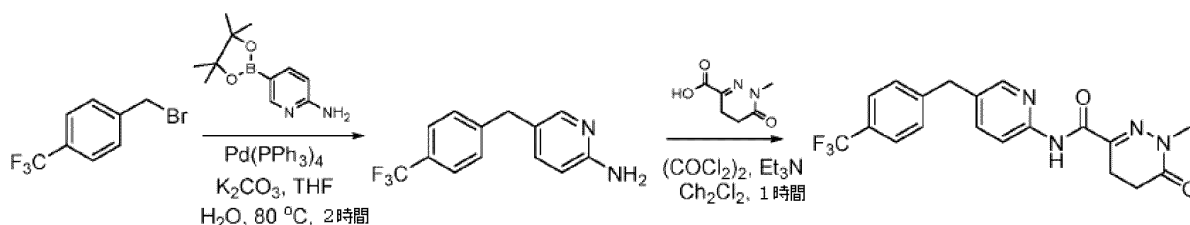


20℃のジクロロメタン（2 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.150 g、0.961 mmol）の溶液に、塩化オキサリル（1 mL）を加えた。反応物を室温で0.5時間攪拌し、真空下で濃縮した。粗製固体をジクロロメタン（4.0 mL）中に溶解し、ジクロロメタン（5.0 mL）中の3-（（6-アミノピリジン-3-イル）メチル）ベンゾニトリル（0.201 g、0.961 mmol）、トリエチルアミン（0.291 g、2.883 mmol）の混合物に滴下した。混合物を更に0.5時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μm カラム；移動相アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（3-シアノベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.0162 g、0.048 mmol、5%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 9.74（s, 1H）, 8.32-8.32（d, J = 1.2 Hz, 1H）, 8.02-8.04（d, J = 6.8 Hz, 1H）, 7.62-7.79（m, 4H）, 7.51-7.54（t, J = 6.2 Hz, 1H）, 4.02（s, 2H）, 3.36（s, 3H）, 2.83-2.86（t, J = 6.8 Hz, 2H）, 2.52-2.54（m, 2H）；LCMS（ESI）m/z：348.1 [M+H]⁺.

【0 4 4 3】

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

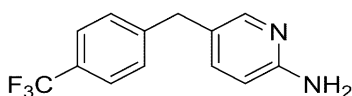
【化 2 3 9】



【0 4 4 4】

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

【化 2 4 0】



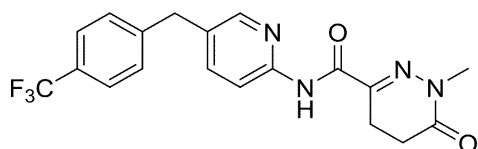
テトラヒドロフラン（8 mL）及び水（2 mL）中の1-（ブromoメチル）-4-（トリフルオロメチル）ベンゼン（0.500 g、2.1 mmol）、5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-アミン（0.463 g、2.1 mmol）、炭酸カリウム（0.579 g、4.2 mmol）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.242 g、0.21

mmol) を窒素下で加えた。混合物を 90℃まで加熱し、2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を 1 N 塩化水素で pH = 1 ~ 3 に酸性化し、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で pH = 8 ~ 10 に調整し、ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - アミン (0.310 g、粗製物) を黄色の油として得た。LCMS (ESI) m/z : 253.1 $[M+H]^+$.

【0445】

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

【化 241】

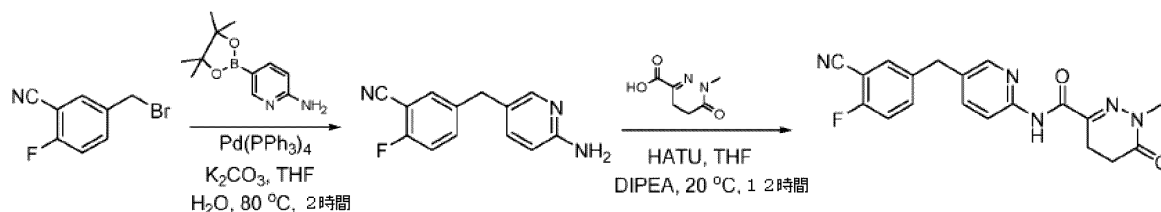


20℃のジクロロメタン (2 mL) 中の 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 (0.100 g、0.641 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (1 mL) を加えた。反応物を 20℃で 0.5 時間攪拌し、真空下で濃縮した。粗製物固体をジクロロメタン (4 mL) 中に溶解し、ジクロロメタン (5.0 mL) 中の 5 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - アミン (0.162 g、0.641 mmol) 及びトリエチルアミン (0.194 g、1.92 mmol) の混合物に滴下した。反応物を 20℃で 20 分間攪拌し、真空下で濃縮した。粗製試料を分取 TLC (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 1) によって精製して、1 - メチル - 6 - オキソ - N - (5 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン - 3 - カルボキサミド (0.0308 g、0.0769 mmol、12%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド - d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.74 (m, 1H), 7.67 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.52 - 2.54 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 391.0 $[M+H]^+$.

【0446】

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

【化 242】



【0447】

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

10

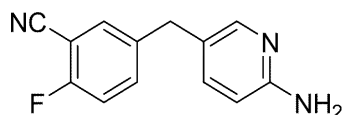
20

30

40

50

【化 2 4 3】

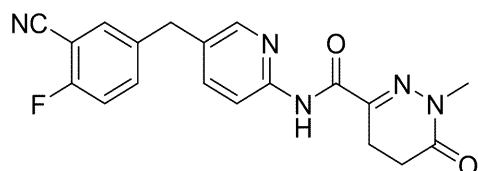


テトラヒドロフラン（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の５－（ブロモメチル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．５００ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．５１７ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．６４８ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．２７１ｇ、０．２３４ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を９０℃まで加熱し、２時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を１Ｎ塩化水素でｐＨ＝１～３に酸性化し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。次いで、水層を炭酸水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

【０４４８】

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

【化 2 4 4】

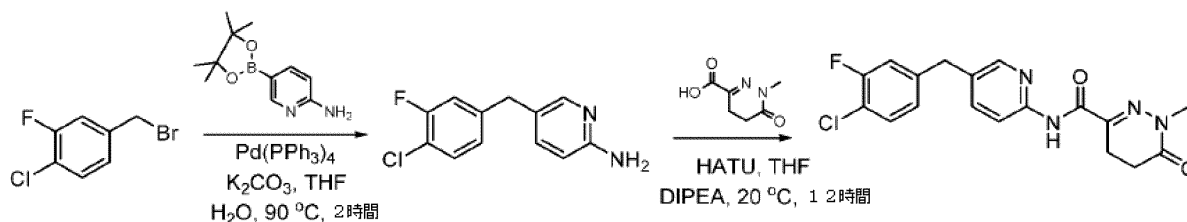


２０℃のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１５０ｇ、０．９６１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３７３ｇ、２．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、１－[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ[４，５－ｂ]ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．５４８ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２０分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中の５－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．２１８ｇ、０．９６１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。溶液を２０℃で１６時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合物に加えた。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取ＴＬＣ（ジクロロメタン）によって精製することで、所望の生成物を白色固体として得た（０．０６７２ｇ、０．１８３ｍｍｏｌ、１９％）。¹H NMR（４００ MHz，ジメチルスルホキシド－ d_6 ） δ ９．７３（s，１H），８．３２（s，１H），８．０３（d， J ＝７．２ Hz，１H），７．８９（d， J ＝４．４ Hz，１H），７．６８－７．７５（m，２H），７．４７（t， J ＝７．２ Hz，１H），４．００（s，２H），３．３６（s，３H），２．８５（t， J ＝６．６ Hz，２H），２．５２－２．５４（m，２H）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） m/z ： ３６６．１ $[M+H]^+$ 。

【０４４９】

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

【化 2 4 5】

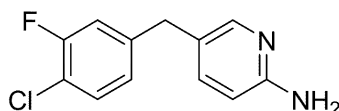


【0 4 5 0】

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

10

【化 2 4 6】



窒素下のテトラヒドロフラン（8 mL）及び水（2 mL）中の 4-（ブロモメチル）-1-クロロ-2-フルオロベンゼン（0.500 g、2.25 mmol）、5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-アミン（0.496 g、2.25 mmol）、炭酸カリウム（0.621 g、4.51 mmol）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.260 g、0.225 mmol）を加えた。混合物を 90 °C まで加熱し、2 時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を 1 N 塩化水素で pH = 1 ~ 3 に酸性化し、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で pH = 8 ~ 10 に調整し、ジクロロメタン（50 mL × 2）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-（4-クロロ-3-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.250 g、粗製物）を黄色の油として得た。LCMS（ESI） m/z： 237.1 [M+H]⁺。更に精製することなく、次のステップに使用した。

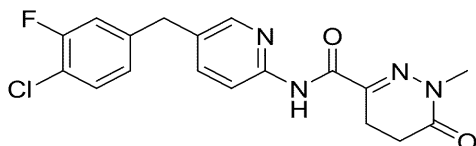
20

【0 4 5 1】

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

30

【化 2 4 7】



20 °C のテトラヒドロフラン（5 mL）中の 1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.150 g、0.961 mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.373 g、2.88 mmol）の混合物に、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.548 g、1.44 mmol）を加えた。混合物を 20 分間撹拌した後、テトラヒドロフラン（1.0 mL）中の 5-（4-クロロ-3-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.227 g、0.961 mmol）の溶液を加えた。溶液を 20 °C で 16 時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取 TLC（ジクロロメタン）によって精製することで、所望の生成物を白色固体として得た（0.0515 g、0.137 mmol、14.3%）。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホ

40

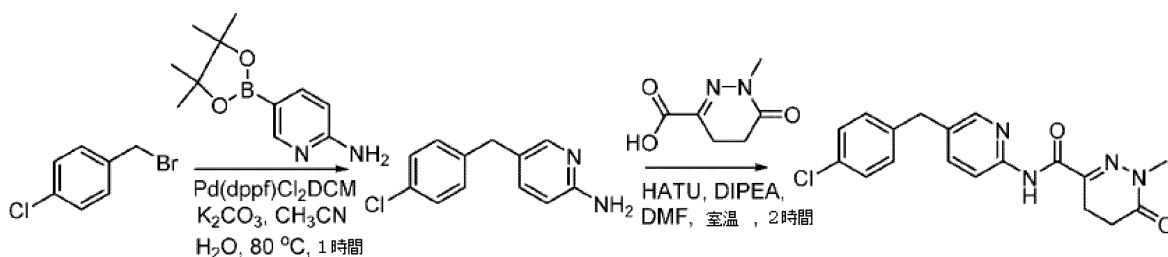
50

キシド- d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.30–8.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.72–7.74 (m, 1H), 7.50–7.53 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.35–7.37 (m, 1H), 7.14 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.83 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.52–2.54 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 375.1 $[M+H]^+$.

【0452】

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

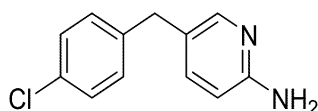
【化248】



【0453】

ステップ1: 5-(4-クロロベンジル)ピリジン-2-アミンの調製

【化249】

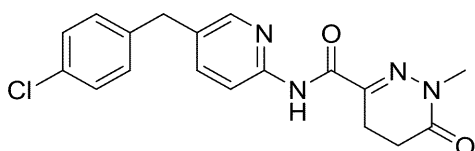


アセトニトリル(10 mL)及び水(2.5 mL)中の1-(ブromoメチル)-4-クロロベンゼン(0.410 g、2 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン(0.528 g、2.4 mmol)、炭酸カリウム(0.552 g、4 mmol)の溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン(0.163 g、0.2 mmol)を窒素下で加えた。反応混合物を80 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を酢酸エチル(50 mL×2)で抽出し、1 N塩化水素(10 mL×3)で洗浄した。次いで、水相を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=7に中和し、酢酸エチル(30 mL×2)で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(4-クロロベンジル)ピリジン-2-アミン(250 mg、粗製物)を黄色の油として得た。LCMS (ESI) m/z : 218.9 $[M+H]^+$ 。追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【0454】

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

【化250】



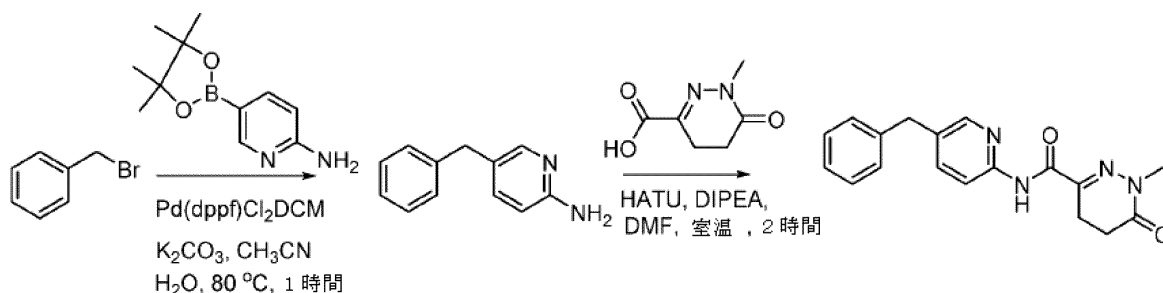
N,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(0.100 g、0.65 mmol)、5-(4-クロロ

ベンジル) ピリジン-2-アミン (0.170 g、0.78 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.371 g、0.975 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (252 mg、1.95 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応溶液を氷水にゆっくり加え、沈殿物を濾過した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-(4-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た (0.0613 g、0.172 mmol 26.5%)。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.75, 7.74 (dd, J = 3.4, 3.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 357.1 [M+H]⁺.

【0455】

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

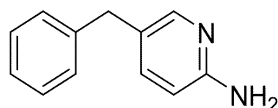
【化251】



【0456】

ステップ1: 5-ベンジルピリジン-2-アミンの調製

【化252】

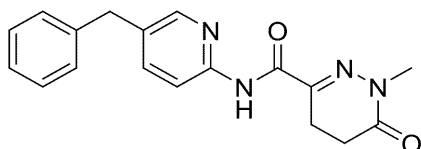


室温のアセトニトリル (15 mL) 及び水 (4 mL) 中の臭化ベンジル (0.471 g、2.76 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン (0.728 g、3.31 mmol)、炭酸カリウム (0.762 g、5.52 mmol) の溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン (0.225 g、0.276 mmol) を窒素下に加えた。次いで、混合物を80 °Cで2時間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を酢酸エチル (50 mL×2) で抽出し、1N塩化水素水溶液 (10 mL×3) で洗浄した。次いで、水相を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=7に中和し、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-ベンジルピリジン-2-アミンを黄色の油として得た (0.200 g、粗製物)。LCMS (ESI) m/z: 185.0 [M+H]⁺. 追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【0457】

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

【化253】

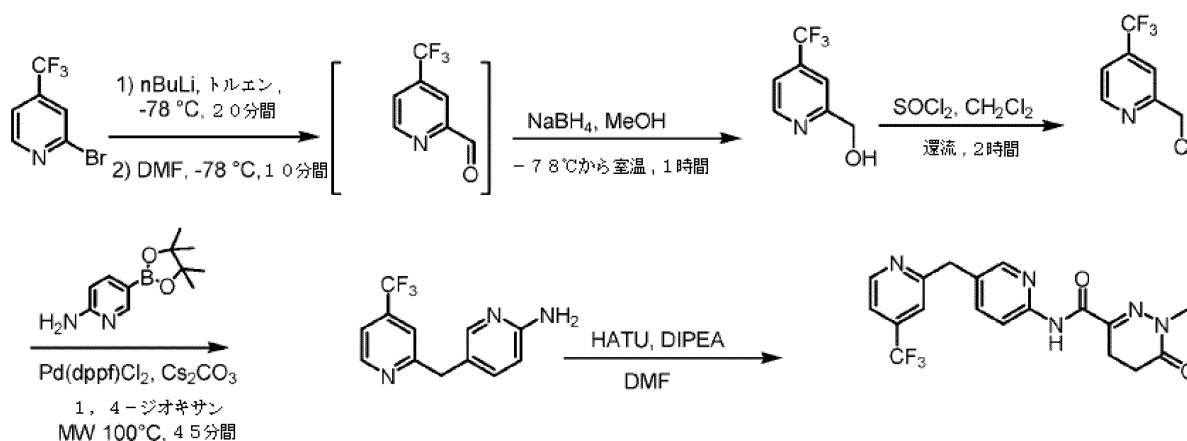


N,N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（0.100 g、0.65 mmol）、5-ベンジルピリジン-2-アミン（0.144 g、0.78 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロオホスフェート（0.371 g、0.975 mmol）の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.251 g、1.95 mmol）を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応溶液を氷水中にゆっくり注ぎ入れ、得られた沈殿物を濾過した。粗製固体を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、（0.0545 g、0.169 mmol、26%）を得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 9.75（s, 1H）, 8.28（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 8.02（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.21, 7.01（dd, J = 4.2, 4.4 Hz, 1H）, 7.32-7.28（m, 2H）, 7.26（t, J = 4.0 Hz, 2H）, 7.22（t, J = 8.4 Hz, 1H）, 3.95（s, 2H）, 3.35（s, 3H）, 2.84（t, J = 8.2 Hz, 2H）, 2.52（t, J = 5.6 Hz, 2H）；LCMS（ESI）m/z：323.2. [M+H]⁺.

【0458】

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

【化254】



【0459】

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

10

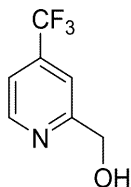
20

30

40

50

【化 2 5 5】



−78℃の無水トルエン（20 mL）中の2-ブロモ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン（1.5 g、6.64 mmol）の溶液に、n-ブチルリチウム（3.3 mL、8.30 mmol、2.5 M）を窒素下で滴下した。添加後、反応物を−78℃で10分間攪拌し、N,N-ジメチルホルムアミド（0.77 mL、9.95 mmol）を−78℃で滴下し、−78℃で10分間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム（0.5 g、13.3 mmol）及びメタノール（3.75 mL）を加えた。反応物を室温まで温め、1時間攪拌した。反応物を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル（30 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（30 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）メタノール（1.1 g、6.21 mmol、94%）を白色固体として得た。LCMS（ESI）178.1 [M+H]⁺.

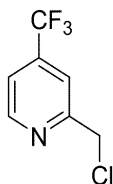
10

【0 4 6 0】

ステップ2：2-（クロロメチル）-4-（トリフルオロメチル）ピリジンの調製

20

【化 2 5 6】



ジクロロメタン（25 mL）中の（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）メタノール（1.1 g、6.21 mmol）の溶液に、塩化チオニル（2 mL）を室温で滴下した。反応物を60℃で2時間攪拌し、濃縮した。残渣をジクロロメタン／水（20 mL／20 mL）で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、ジクロロメタン（20 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（30 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-（クロロメチル）-4-（トリフルオロメチル）ピリジン（0.64 g、3.28 mmol、53%）を黄色の油として得た。¹H NMR（500 MHz, クロロホルム-d）δ 8.78（d, J = 5 Hz, 1H）, 7.75（s, 1H）, 7.50（d, J = 4.5 Hz, 1H）, 4.77（s, 2H）; LCMS（ESI）m/z: 196.1 [M+H]⁺.

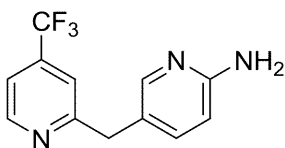
30

【0 4 6 1】

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

40

【化 2 5 7】



1,4-ジオキサン（12 mL）中の2-（クロロメチル）-4-（トリフルオロメチル）ピリジン（0.34 g、1.74 mmol）、5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-アミン（0.46 g、2.09 mmol）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジ

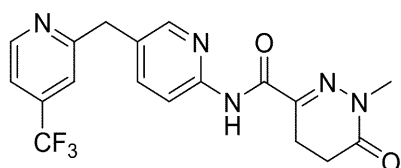
50

ウム (II) (0.13 g、0.17 mmol) 及び炭酸セシウム (1.1 g、3.48 mmol) の混合物をマイクロ波中 100 °C で 45 分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル／水 (20 mL / 20 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー (Biotage、40 g シリカゲル、ジクロロメタン中のメタノール／ジクロロメタン = 1 : 8 (メタノール中 0.5 % 7 N アンモニア含有) を 30 % ~ 40 % で用いて溶出) によって精製して、5-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)ピリジン-2-アミン (0.17 g、0.67 mmol、38.6 %) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 254.1 [M+H]⁺.

【0462】

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

【化258】

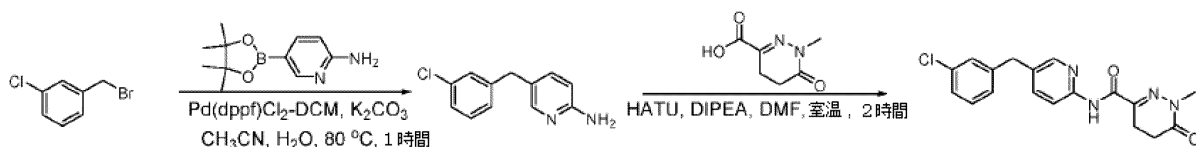


5-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)ピリジン-2-アミン (0.15 g、0.59 mmol) を使用して、実施例 213 と同じ手順に従った。粗製試料を最小限の N,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21 × 250 mm 10 μm カラム; 移動相はアセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液であった) によって精製して、1-メチル-6-オキソ-N-(5-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.090 g、0.23 mmol、39 %) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65-7.80 (m, 2H), 7.63 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 392.1 [M+H]⁺.

【0463】

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

【化259】



【0464】

ステップ 1 : 5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-アミンの調製

10

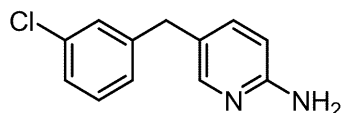
20

30

40

50

【化 2 6 0】

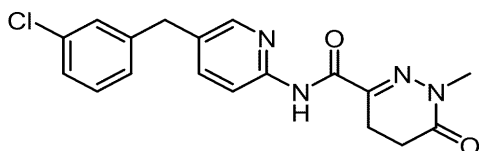


窒素雰囲気下のアセトニトリル（４．００ｍＬ）及び水（１．００ｍＬ）中の１－（ブ
ロモメチル）－３－クロロベンゼン（０．１５７ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、５－（４，４
，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－ア
ミン（０．２２０ｇ、１．００ｍｍｏｌ）、〔１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フ
ェロセン〕ジクロロパラジウム（Ⅱ）－ジクロロメタン（０．０６３ｇ、０．０７７ｍ
ｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．２１３ｇ、１．５４ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃まで１
時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル
、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）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

【０４６５】

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

【化 2 6 1】



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．００ｍＬ）中の５－（３－クロロベンジル）ピリ
ジン－２－アミン（０．１３０ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，
４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．１１３ｇ、０．７２ｍｍｏ
ｌ）及び１－〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ〔４
，５－ｂ〕ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．２７４ｇ、０．
７２ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２３２ｇ、１
．８０ｍｍｏｌ）を加えた。添加後、反応混合物を室温で２時間攪拌した。粗製試料を最
小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｓｕｎｆｉｒｅ ｐｒ
ｅｐ Ｃ１８ １０μｍ ＯＢＤ １９×２５０ｍｍ；移動相：〔水（０．０５％トリフル
オロ酢酸）－アセトニトリル〕；Ｂ％：６０％～８８％、１５分）を介して精製して、Ｎ
－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，
４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０４０ｇ、０．１１ｍ
ｍｏｌ、１８．７％）を灰色固体として得た。¹H NMR（５００ MHz，ジメチ
ルスルホキシド－*d*₆） δ ９．７１（s，１H），８．３０（d， J ＝１
．９ Hz，１H），８．０３（d， J ＝８．５ Hz，１H），７．７３
（dd， J ＝８．５，２．２ Hz，１H），７．４０－７．０７（m，
４H），３．９６（s，２H），３．３６（s，３H），２．８５（t，
 J ＝８．５ Hz，２H），２．５３（d， J ＝８．５ Hz，２H）；Ｌ
ＣＭＳ（ＥＳＩ） m/z ： ３５７．１ $[M+H]^+$ 。

【０４６６】

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

10

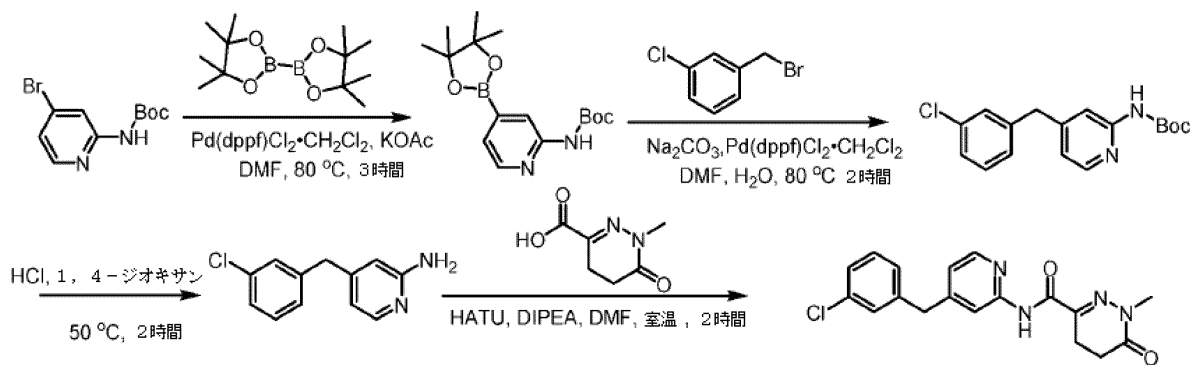
20

30

40

50

【化 2 6 2】

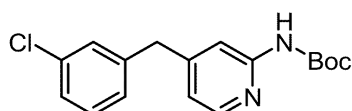


10

【 0 4 6 7】

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

【化 2 6 3】



20

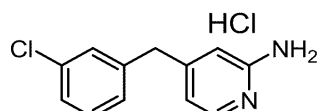
無水N,N-ジメチルホルムアミド（7.5 mL）中の4-ブロモピリジン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル（0.301 g、1.10 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）（0.309 g、1.22 mmol）、酢酸カリウム（0.356 g、3.36 mmol）及び[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）-ジクロロメタン（0.048 g、0.066 mmol）の混合物を、窒素下、80 °Cで3時間撹拌した。室温まで冷却したら、1-（ブロモメチル）-3-クロロベンゼン（0.150 g、0.73 mmol）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）-ジクロロメタン（0.048 g、0.066 mmol）、炭酸ナトリウム（0.0583 g、5.5 mmol）及び水（2.5 mL）を加えた。混合物を、窒素雰囲気下、85 °Cで2時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）によって精製して、4-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル（2ステップで0.036 g、0.11 mmol、10.3%）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z： 319.1 [M+H]⁺。

30

【 0 4 6 8】

ステップ 2：4-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-塩化アンモニウムの調製

【化 2 6 4】



40

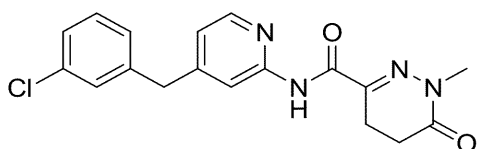
塩化水素（2 mL、1,4-ジオキササン中4 M）中の4-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル（0.036 g、0.11 mmol）の溶液を50 °Cで2時間撹拌した。濃縮すると、化合物4-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-塩化アンモニウム（0.027 g、0.106 mmol、96.4%）が白色固体として得られ、これを、更に精製することなく、次のステップに使用した。LCMS（ESI） m/z： 219.1 [M+H]⁺。

【 0 4 6 9】

ステップ 3：N-（4-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-

50

6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化265】

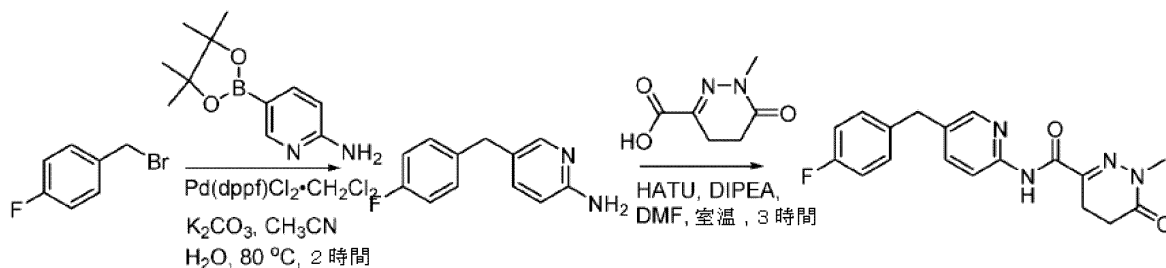


N, N-ジメチルホルムアミド (1.50 mL) 中の 4-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-塩化アンモニウム (0.027 g、0.106 mmol)、1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.020 g、0.127 mmol) 及び 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.048 g、0.127 mmol) の攪拌溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.041 g、0.318 mmol) を加えた。添加後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Sunfire prep C18 10 µm OBD 19×250 mm; 移動相: [水 (0.05% トリフルオロ酢酸) - アセトニトリル]; B%: 60%~88%, 15分) を介して精製して、N-(4-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.011 g、0.03 mmol、29.2%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.84 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.65 - 2.38 (m, 5H); LCMS (ESI) m/z: 357.1 [M+H]⁺.

【0470】

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

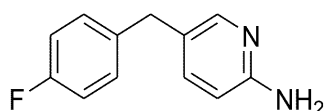
【化266】



【0471】

ステップ1: 5-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミンの調製

【化267】



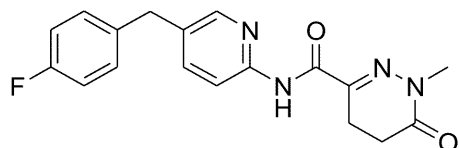
アセトニトリル (10 mL) 及び水 (2.5 mL) 中の 1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン (0.378 g、2 mmol)、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン (0.528 g、2.

4 mmol) 及び炭酸カリウム (0.552 g、4 mmol) の混合物に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン (0.163 g、0.2 mmol) を窒素下に加えた。混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した後、濾過した。濾液を酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出し、1 N 塩化水素水溶液 (10 mL × 3) で洗浄した。次いで、水相を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.250 g、粗製物) を褐色の油として得た。LCMS (ESI) m/z : 203.0 [M+H]⁺。追加で精製することなく、次のステップに使用する。

【0472】

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

【化268】

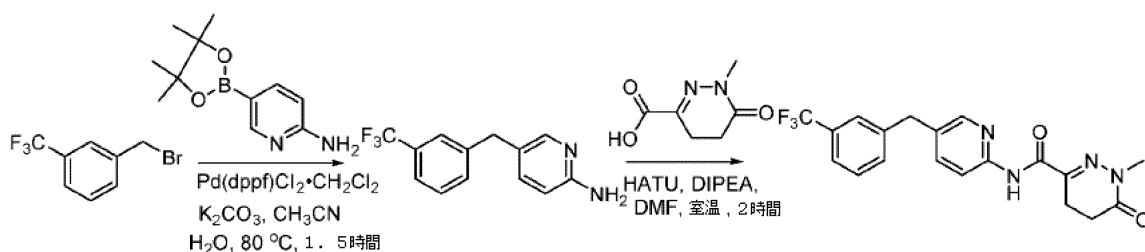


N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (0.100 g、0.65 mmol)、5-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.158 g、0.78 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.371 g、0.975 mol) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.251 g、1.95 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水にゆっくり加え、得られた沈殿物を濾過した。粗製固体を最小限の N, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Sunfire prep C18 10 μm OBD 19 × 250 mm; 移動相: [水 (0.05% トリフルオロ酢酸) - アセトニトリル]; B%: 60% ~ 88%, 15 分) を介して精製して、N-(5-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.0777 g、0.229 mmol、35.2%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 4.4, 4.2 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.84 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 341.2 [M+H]⁺。

【0473】

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

【化269】



10

20

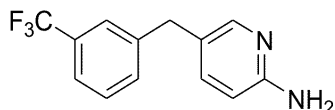
30

40

50

【0474】

ステップ1：5-（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン-2-アミンの調製
【化270】

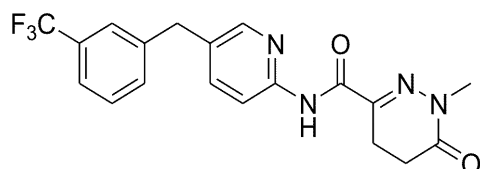


室温のアセトニトリル（9 mL）及び水（3 mL）中の1-（ブロモメチル）-3-（トリフルオロメチル）ベンゼン（0.406 g、1.7 mmol）、5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-アミン（0.411 g、1.87 mmol）、炭酸カリウム（0.469 g、3.4 mmol）の溶液に、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン（0.139 g、0.17 mmol）を窒素下で加えた。反応混合物を80℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を酢酸エチル（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を1 N塩化水素（30 mL×2）で洗浄した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、次いで、酢酸エチル（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン-2-アミンを油として得た（0.230 g、粗製物）。LCMS（ESI）m/z：253.1 [M+H]⁺。追加で精製することなく、次のステップに使用した。

【0475】

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

【化271】

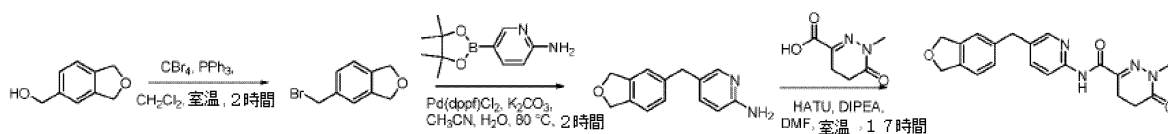


N, N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（0.100 g、0.65 mmol）、5-（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン-2-アミン（0.144 g、0.78 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.371 g、0.975 mmol）及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.252 g、1.95 mmol）の溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、沈殿物を濾過した。粗製固体を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Sunfire prep C18 10 µm OBD 19×250 mm；移動相：[水（0.05%トリフルオロ酢酸）-アセトニトリル]；B%：60%～88%、15分）を介して精製して、1-メチル-6-オキソ-N-（5-（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン-2-イル）-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た（0.0665 g、25.2%）。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 9.80（s, 1H），8.33（d, J = 2.0 Hz, 1H），8.03（d, J = 6.8 Hz, 1H），7.7（dd, J = 3.4, 3.6 Hz, 1H），7.65（s, 1H），7.59-7.54（m, 3H），4.07（s, 2H），3.35（s, 3H），2.84（t, J = 6.8 Hz, 2H），2.52（t, J = 6.6 Hz, 2H）；LCMS（ESI）m/z：391.1 [M+H]⁺。

【0476】

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

【化272】

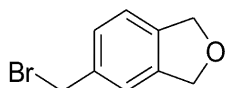


10

【0477】

ステップ1：5－（ブロモメチル）－1，3－ジヒドロイソベンゾフランの調製

【化273】



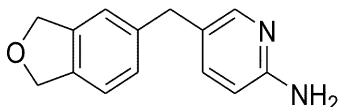
ジクロロメタン（36 mL）中の（1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル）メタノール（0.900 g、6 mmol）の溶液に、四臭化炭素（2.78 g、8.4 mmol）及びトリフェニルホスフィン（2.2 g、8.4 mmol）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝4／1）で精製することで、5－（ブロモメチル）－1，3－ジヒドロイソベンゾフランを白色固体として得た（1.1 g、86.6％）。LCMS（ESI） m/z ：215.1 $[M+H]^+$ 。次のステップに直接使用した。

20

【0478】

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

【化274】



30

80℃のアセトニトリル（12 mL）及び水（3 mL）中の5－（ブロモメチル）－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン（0.530 g、2.5 mmol）、5－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）ピリジン－2－アミン（0.660 g、3 mmol）及び炭酸カリウム（0.690 g、5 mmol）の溶液に、[1，1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン（0.204 g、0.25 mmol）を加えた。反応物を80℃で2時間攪拌した後、酢酸エチル（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝1：2）で精製することで、5－（（1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－5－イル）メチル）ピリジン－2－アミン（0.370 g、1.64 mmol、65.5％）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z ：227.1 $[M+H]^+$ 。

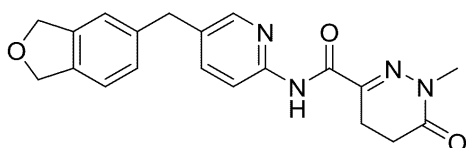
40

【0479】

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

50

【化 2 7 5】

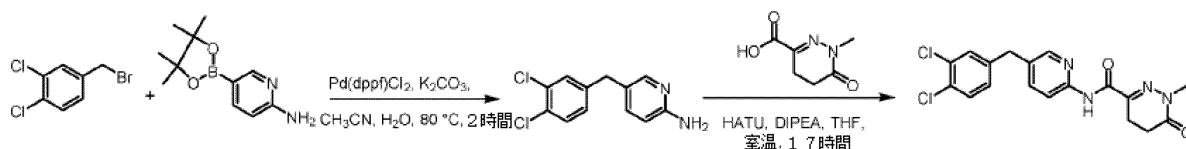


N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.100 g、0.64 mmol)、5-((1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)メチル)ピリジン-2-アミン (0.159 g、0.704 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.365 g、0.96 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.248 mg、1.92 mmol) の溶液を室温で 17 時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、メタノール及び水で洗浄し、続いて、凍結乾燥して、N-(5-((1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.0757 g、0.208 mmol、32.5%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.70 (s, 1H), 8.2 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.95 (s, 4H), 3.96 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.84 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.3 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 354.1 [M+H]⁺.

【0 4 8 0】

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

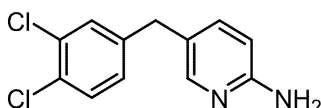
【化 2 7 6】



【0 4 8 1】

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

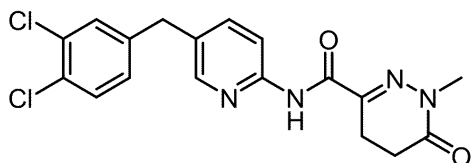
【化 2 7 7】



アセトニトリル (15 mL) 及び水 (4 mL) 中の 4-(ブromoメチル)-1, 2-ジクロロベンゼン (0.720 g、3 mmol)、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン (0.726 mg、3.3 mmol)、炭酸カリウム (0.828 mg、6 mmol) の溶液に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン (0.245 mg、0.3 mmol) を加えた。反応混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(3, 4-ジクロロベンジル)ピリジン-2-アミンを褐色の油として得た (0.380 g、1

・ 5 mmol、50%)。LCMS (ESI) m/z : 253.0 $[M+H]^+$ 。
【0482】

ステップ2: N-(5-(3,4-ジクロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化278】



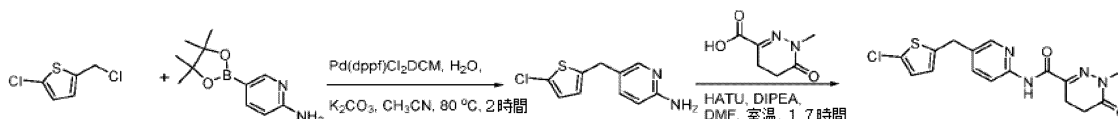
10

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の 1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.100 g、0.64 mmol)、5-(3,4-ジクロロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.178 g、0.7 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.365 g、0.96 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.248 g、1.92 mmol) の溶液を室温で 17 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗製試料を最小限の N,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Sunfire prep C18 10 μ m OBD 19 $\times$ 250 mm; 移動相: [水 (0.05% トリフルオロ酢酸) - アセトニトリル]; B%: 60%~88%、15 分) を介して精製して、N-(5-(3,4-ジクロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.128 g、0.326 mmol、51%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.84 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 391.0 $[M+H]^+$ 。
【0483】

20

30

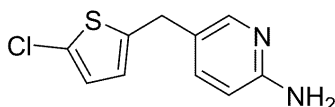
実施例 21. N-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (21) の調製
【化279】



40

【0484】

ステップ1: 5-(5-(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル)ピリジン-2-アミンの調製
【化280】



アセトニトリル (24 mL) 及び水 (6 mL) 中の 2-クロロ-5-(クロロメチル)

50

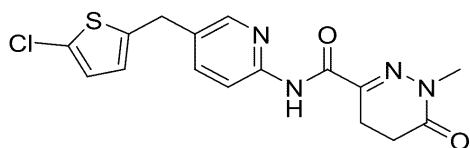
チオフエン (0.830 g、5 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン (1.21 g、5.5 mmol) 及び炭酸カリウム (1.38 g、10 mmol) の溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン (0.408 g、0.5 mmol) を加えた。反応混合物を 80℃ で 2 時間攪拌し、次いで、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 2/1) によって精製して、5-(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル)ピリジン-2-アミンを褐色固体として得た (0.600 g、2.24 mmol、44.8%)。LCMS (ESI) m/z: 225.1 [M+H]⁺.

10

【0485】

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

【化281】



20

N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.173 g、0.77 mmol)、5-(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル)ピリジン-2-アミン (0.100 g、0.64 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.365 g、0.96 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.248 g、1.92 mmol) の溶液を室温で 17 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗製試料を最小限の N,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Sunfire prep C18 10 µm OBD 19 × 250 mm; 移動相: [水 (0.05% トリフルオロ酢酸) - アセトニトリル]; B%: 60% ~ 88%, 15 分) を介して精製して、N-(5-(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.0787 g、0.218 mmol、34%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 9.3 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 363.1 [M+H]⁺.

30

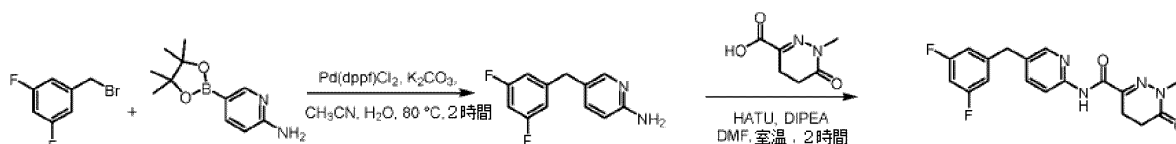
40

【0486】

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

50

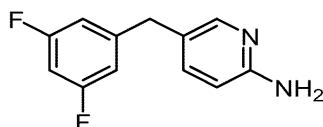
【化 2 8 2】



【0 4 8 7】

ステップ 1：5-（3，5-ジフルオロベンジル）ピリジン-2-アミンの調製

【化 2 8 3】



10

室温のアセトニトリル（24 mL）及び水（6 mL）中の 1-（ブロモメチル）-3，5-ジフルオロベンゼン（1.0 g、4.83 mmol）、5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-アミン（1.28 g、5.8 mmol）、炭酸カリウム（1.33 g、9.66 mmol）の溶液に、[1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン（0.394 g、0.483 mmol）を加えた。反応混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した後、酢酸エチル（50 mL × 2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）によって精製することで、5-（3，5-ジフルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.700 g、3.19 mmol、66%）を褐色の油として得た。LCMS（ESI）m/z：211.1 [M+H]⁺。

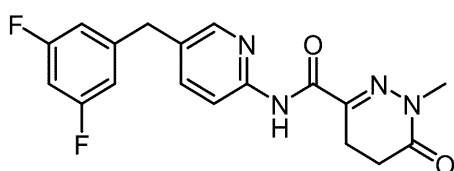
20

【0 4 8 8】

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

30

【化 2 8 4】



N，N-ジメチルホルムアミド（3.5 mL）中の 1-メチル-6-オキソ-1，4，5，6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.125 g、0.8 mmol）、5-（3，5-ジフルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.211 g、0.96 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1，2，3-トリアゾロ〔4，5-b〕ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.456 g、1.2 mol）及び N，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.310 g、2.4 mmol）の溶液を室温で 2 時間攪拌した。粗製試料を最小限の N，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC（Boston C18 21 × 250 mm 10 μm カラム；アセトニトリル／0.01% トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（3，5-ジフルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1，4，5，6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た（0.120 g、0.336 mmol、42%）。¹H NMR（500 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆）δ 9.72（s，1H），8.32（d，J = 2.0 Hz，2H），7.82（d，J = 2.0 Hz，2H），7.42（d，J = 2.0 Hz，2H），7.32（d，J = 2.0 Hz，2H），4.22（s，2H），3.82（s，2H），3.22（s，3H）。

40

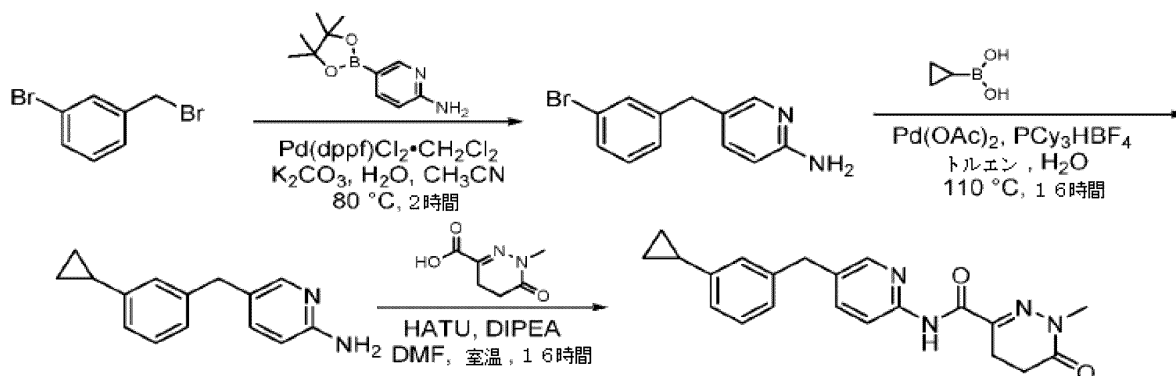
50

z, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 359.0 [M+H]⁺.

【0489】

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

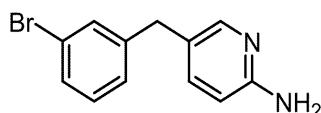
【化285】



【0490】

ステップ1: 5-(3-ブロモベンジル)ピリジン-2-アミンの調製

【化286】

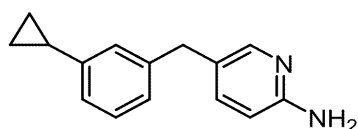


1-ブロモ-3-(ブロモメチル)ベンゼン(2.2 g、8.87 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン(2.2 g、10.0 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン錯体(0.361 g、0.44 mmol)、炭酸カリウム(2.45 g、17.7 mmol)、アセトニトリル(80 mL)及び水(16 mL)の混合物を、窒素下、80 °Cで2時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル(150 mL×2)で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1)によって精製して、化合物5-(3-ブロモベンジル)ピリジン-2-アミン(1.6 g、6.10 mmol、68.8%)を薄黄色の油として得た。LCMS (ESI) m/z: 263.0/265.0 [M+H]⁺.

【0491】

ステップ2: 5-(3-シクロプロピルベンジル)ピリジン-2-アミンの調製

【化287】



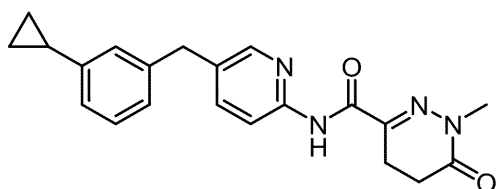
トルエン(60 mL)及び水(15 mL)中の5-(3-ブロモベンジル)ピリジン-2-アミン(0.800 g、3.05 mmol)、シクロプロピルボロン酸(0.787

g、9.15 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.067 g、0.3 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボラート (0.220 g、0.6 mmol)、リン酸カリウム (1.3 g、6.1 mmol) の混合物を、窒素下、110℃で16時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル (150 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 1/2) によって精製して、5-(3-シクロプロピルベンジル)ピリジン-2-アミン (0.350 g、0.156 mmol、51%) を灰色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 225.2 $[M+H]^+$ 。

【0492】

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

【化288】

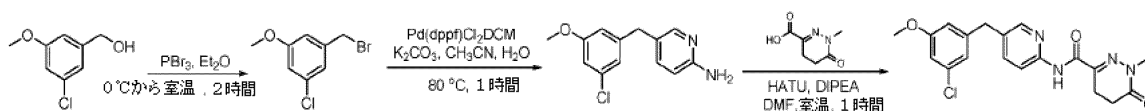


N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 中の1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.208 g、1.33 mmol)、5-(3-シクロプロピルベンジル)ピリジン-2-アミン (0.298 g、1.33 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.760 g、2.0 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.516 g、3.99 mmol) の混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル (80 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 3/1) によって精製して、N-(5-(3-シクロプロピルベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.134 g、0.371 mmol、27.9%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ: 9.69 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 2H), 0.65-0.62 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 363.2 $[M+H]^+$ 。

【0493】

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

【化289】



【0494】

ステップ1: 1-(ブロモメチル)-3-クロロ-5-メトキシベンゼンの調製

10

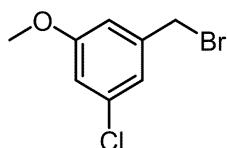
20

30

40

50

【化 2 9 0】

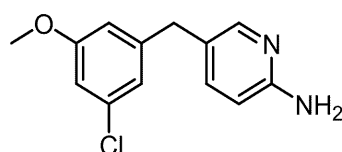


0℃のジエチルエーテル（20 mL）中の（3-クロロ-5-メトキシフェニル）メタノール（2.0 g、11.6 mmol）の溶液に、三臭化リン（0.5 mL）を加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（150 mL）中に注ぎ入れ、酢酸エチル（200 mL×2）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-（ブロモメチル）-3-クロロ-5-メトキシベンゼン（2.15 g、9.16 mmol、79%）を薄黄色の固体として得た。追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【0 4 9 5】

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

【化 2 9 1】

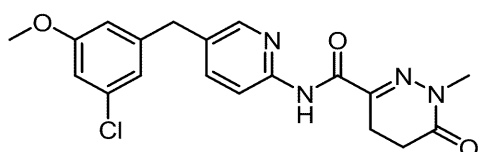


5-（3-クロロ-5-メトキシベンジル）ピリジン-2-アミンの合成は、実施例23と同様の手順に従い、5-（3-クロロ-5-メトキシベンジル）ピリジン-2-アミン（1.1 g、4.4 mmol、79%）をオレンジ色の固体として得た。LCMS（ESI） m/z： 249.1 [M+H]⁺。

【0 4 9 6】

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

【化 2 9 2】

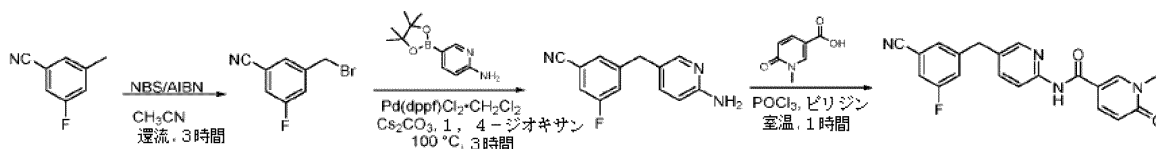


N, N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中の5-（3-クロロ-5-メトキシベンジル）ピリジン-2-アミン（0.300 mg、1.2 mmol）、1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.188 g、1.2 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.684 g、1.8 mmol）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.465 g、3.6 mmol）の溶液を室温で1時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れた。形成された沈殿物を濾過し、酢酸エチル（25 mL）で洗浄し、真空中で乾燥させて、N-（5-（3-クロロ-5-メトキシベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.0638 g、0.165 mmol、13.7%）をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ. 9.72（s, 1H）, 8.31（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 9.03（d, J = 8.5 Hz, 1H）, 7.74（dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H）, 6.90-6.84（m, 3H）, 3.91（s, 2H）, 3.75（s, 3H）, 3.36

(s, 3H), 2.85 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 387.1 [M+H]⁺.
【0497】

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

【化293】

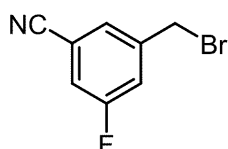


10

【0498】

ステップ1: 3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゾニトリルの調製

【化294】



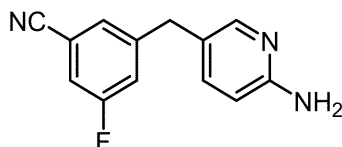
20

アセトニトリル(20 mL)中の3-フルオロ-5-メチルベンゾニトリル(2.0 g、14.8 mmol)、N-ブロモスクシンイミド(2.85 g、16.3 mmol)、2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)(242 mg、1.48 mmol)の混合物を還流下で3時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=10/1)によって精製して、3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゾニトリル(1.55 g、6.96 mmol、47%)を薄黄色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.51 (s, 1H), 7.40 (dt, J = 2.0, 9.0 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H).

【0499】

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

【化295】



30

1,4-ジオキサン(40 mL)中の3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゾニトリル(1.0 g、4.68 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン(1.03 g、4.68 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン錯体(0.380 g、0.468 mmol)、炭酸セシウム(3.04 g、9.36 mmol)の混合物を100 °Cで3時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗製物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1)によって精製して、3-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)-5-フルオロベンゾニトリル(0.720 g、3.14 mmol、67%)を褐色の油として得た。LCMS (ESI) m/z: 228.1 [M+H]⁺.

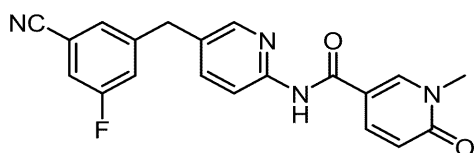
【0500】

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

40

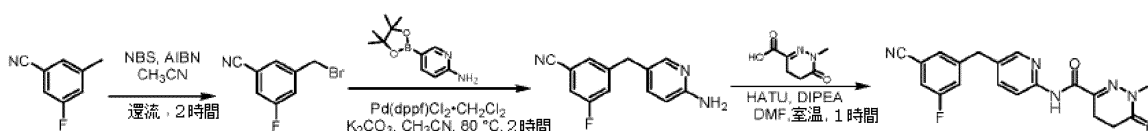
50

－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドの調製
【化２９６】



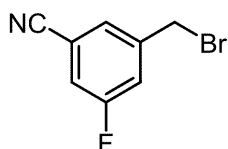
0℃のピリジン（10 mL）中の３－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－５－フルオロベンゾニトリル（0.350 g、1.54 mmol）、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（0.170 g、1.11 mmol）の溶液に、オキシ塩化リン（V）（0.4 mL）を滴下した。反応混合物を室温で２時間攪拌した。混合物を砕いた氷中に注ぎ入れ、酢酸エチル（100 mL×2）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル中10%メタノール）によって精製し、得られた固体をメタノール（4 mL）で洗浄した。灰色固体（0.070 g）を最小限のN，N－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、N－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３カルボキサミド（0.019 g、0.052 mmol、3.4%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz，ジメチルスルホキシド－d₆）δ. 10.55（s，1H），8.67（d，J = 2.5 Hz，1H），8.35（d，J = 2.0 Hz，1H），8.06（d，J = 8.0 Hz，1H），7.98（dd，J = 3.0，9.5 Hz，1H），7.75－7.68（m，3H），7.58（d，J = 9.5 Hz，1H），6.43（d，J = 9.5 Hz，1H），4.03（s，2H），3.50（s，3H）；LCMS（ESI）m/z：363.1 [M+H]⁺.
【0501】

実施例 26. N－（５－（３－シアノ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（26）の調製
【化２９７】



【0502】

ステップ１：３－（ブロモメチル）－５－フルオロベンゾニトリルの調製
【化２９８】



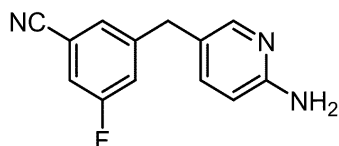
アセトニトリル（20 mL）中の３－フルオロ－５－メチルベンゾニトリル（2.0 g、14.8 mmol）、N－ブロモスクシンイミド（2.85 g、16.3 mmol）、２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）（0.242 g、1.48 mmol）の混合物を還流下で３時間攪拌した。混合物を濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝10／1）によって精製して、３－（ブロモメチル）－５－フルオロベンゾニトリル（1.55 g、6.96 mmol、47%

)を薄黄色の油として得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ : 7.51 (s, 1H), 7.40 (dt, J = 2.0, 9.0 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H).

【0503】

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

【化299】

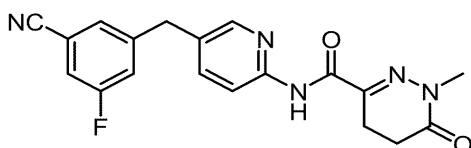


1, 4-ジオキサン (40 mL) 中の3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゾニトリル (1.0 g, 4.68 mmol)、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン (1.03 g, 4.68 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン錯体 (0.380 g, 0.468 mmol)、炭酸セシウム (3.04 g, 9.36 mmol)の混合物を、窒素下、100°Cで3時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1)によって精製して、化合物3-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)-5-フルオロベンゾニトリル (0.720 g, 0.314 mmol, 67%)を褐色の油として得た。LCMS (ESI) m/z : 228.1 $[M+H]^+$.

【0504】

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

【化300】



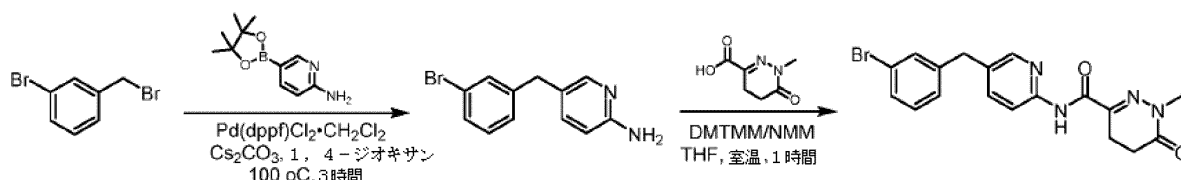
N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.210 g, 1.34 mmol)、3-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)-5-フルオロベンゾニトリル (0.300 g, 1.32 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.750 g, 1.97 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.510 g, 3.95 mmol)の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル (80 mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1)によって精製して、130 mgの白色固体を得た。この試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21 $\times$ 250 mm 10 μ mカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液)を介して精製して、N-(5-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.0755 g, 0.206 mmol, 13.4%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ : 9.73 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77

(dd, $J = 1.5, 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.71–6.68 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.52 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H); LCMS (ESI) m/z : 366.1 $[M+H]^+$.

【0505】

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

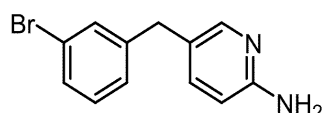
【化301】



【0506】

ステップ1: 5-(3-ブロモベンジル)ピリジン-2-アミンの調製

【化302】

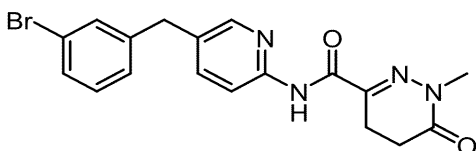


5-(3-ブロモベンジル)ピリジン-2-アミンの合成は、実施例25と同様の手順に従った。化合物5-(3-ブロモベンジル)ピリジン-2-アミン(0.500g、1.9mmol、37%)が褐色の油として得られた。LCMS (ESI) m/z : 263.0/265.0 $[M+H]^+$.

【0507】

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

【化303】



テトラヒドロフラン(8mL)中の1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸(0.200g、1.28mmol)5-(3-ブロモベンジル)ピリジン-2-アミン(0.400g、1.52mmol)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド(0.447g、1.52mmol)、4-メチルモルホリン(0.460g、4.56mmol)の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル(150mL×2)で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1)によって精製し、次いで、100mgを最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC(Boston C18 21×250mm 10μmカラム; 移動相はアセトニトリル/10mM酢酸アンモニウム水溶液であった)によって精製して、N-(5-(3-ブロモベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(0.0347g、0.086mmol、5.7%)を白色固体

10

20

30

40

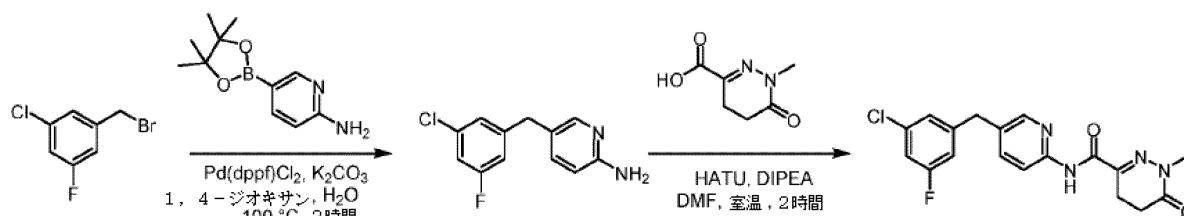
50

として得た。 ^1H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ : 9.72 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42–7.40 (m, 1H), 7.28–7.27 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 401.0/403.0 [$M+H$] $^+$.

【0508】

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

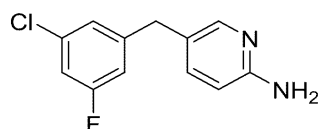
【化304】



【0509】

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

【化305】

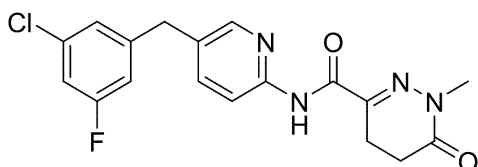


1,4-ジオキサン (72 mL) 及び水 (24 mL) 中の 1-(ブロモメチル)-3-クロロ-5-フルオロベンゼン (3.0 g, 13.4 mmol) 及び 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-2-アミン (3.54 g, 16.1 mmol)、炭酸カリウム (3.71 g, 26.8 mmol) の溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (1.10 g, 1.34 mmol) を窒素下で加えた。混合物を 100 °C で 3 時間攪拌した。反応物を水 (200 mL) でクエンチし、混合物を酢酸エチル (150 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル, 100/0 ~ 60/100) によって精製して、5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (2.5 g, 10.6 mmol, 79%) を黄色の油として得た。LCMS (ESI) m/z : 237.1 [$M+H$] $^+$:

【0510】

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

【化306】



10

20

30

40

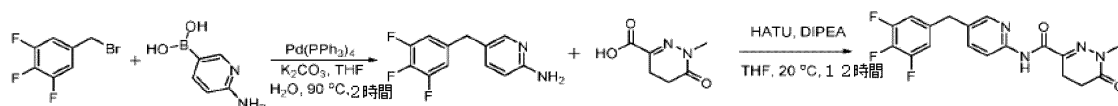
50

0℃のN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)中の5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン(2.3g、9.72mmol)、1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸(2.28g、14.6mmol)及び1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(7.39g、19.4mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.02g、38.9mmol)を窒素下で滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した後、水中に注ぎ入れ、濾過して、粗生成物を得た。粗製残渣をエタノール(220mL)から再結晶させて、N-(5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(2.2g、5.93mmol、61%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.36-8.33 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.5 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.54-2.51 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 375.1 [M+H]⁺.

【0511】

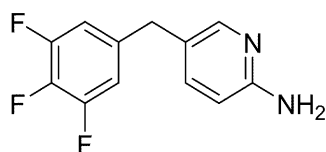
実施例29. 1-メチル-6-オキソ-N-(5-(3,4,5-トリフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(29)の調製

【化307】



【0512】

ステップ1: 5-(3,4,5-トリフルオロベンジル)ピリジン-2-アミンの調製
【化308】



テトラヒドロフラン(12mL)及び水(3mL)中の5-(ブロモメチル)-1,2,3-トリフルオロベンゼン(1.0g、4.47mmol)、6-アミノピリジン-3-イルボロン酸(0.617g、4.47mmol)、炭酸カリウム(1.23g、8.94mmol)の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.516g、0.447mmol)を窒素下で加えた。反応混合物を90℃まで加熱し、2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を1N塩化水素でpH=1~3に酸性化し、酢酸エチル(50mL)で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=8~10に調整し、ジクロロメタン(50mL×2)で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色の油として得た(0.300g、粗製物)。LCMS (ESI) m/z: 239.1 [M+H]⁺.

【0513】

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

10

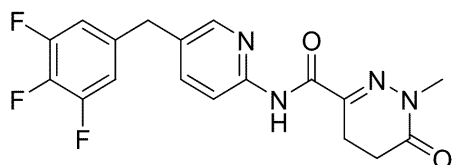
20

30

40

50

【化 3 0 9】

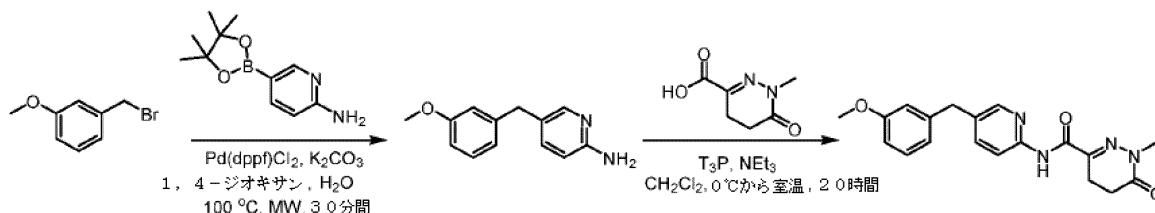


20℃のテトラヒドロフラン（5 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.100 g、0.641 mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.248 g、1.92 mmol）の溶液に、1-
[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.366 g、0.962 mmol）を加えた。反応物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（1.0 mL）中の5-
（3,4,5-トリフルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.153 g、0.641 mmol）の溶液を加えた。反応混合物を20℃で16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製残渣をジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 µmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、1-メチル-6-オキソ-N-（5-（3,4,5-トリフルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た（0.126 g、0.333 mmol、52%）。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 9.75（s, 1H）, 8.32（d, J = 2.5 Hz, 1H）, 8.03（d, J = 8.5 Hz, 1H）, 7.74–7.77（m, 1H）, 7.26–7.30（m, 2H）, 3.95（s, 2H）, 3.36（s, 3H）, 2.85（t, J = 8.5 Hz, 2H）, 2.52（t, J = 8.5 Hz, 2H）；LCMS（ESI）m/z：377.0 [M+H]⁺.

【0514】

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

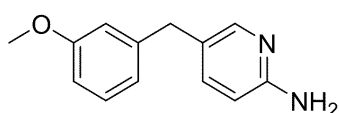
【化 3 1 0】



【0515】

ステップ1：5-（3-メトキシベンジル）ピリジン-2-アミンの調製

【化 3 1 1】

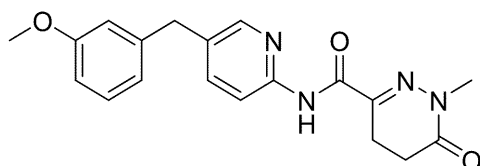


1,4-ジオキサン（9 mL）及び水（3 mL）中の1-（ブロモメチル）-3-メトキシベンゼン（0.362 g、1.8 mmol）及び5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサラン-2-イル）ピリジン-2-アミン（0.480 g、2.16

mmol) 及び炭酸カリウム (0.498 g、3.6 mmol) の溶液に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (132 mg、0.18 mmol) を窒素下に加えた。反応混合物をマイクロ波中 100°C で 30 分間攪拌した。反応が完了したら、水 (50 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (80 mL × 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (石油エーテル/酢酸エチル、1/1~0/1) によって精製して、5-(3-メトキシベンジル)ピリジン-2-アミン (0.285 g、1.33 mmol、74%) を褐色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 215.1 [M+H]⁺.

【0516】

ステップ2: N-(5-(3-メトキシベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化312】

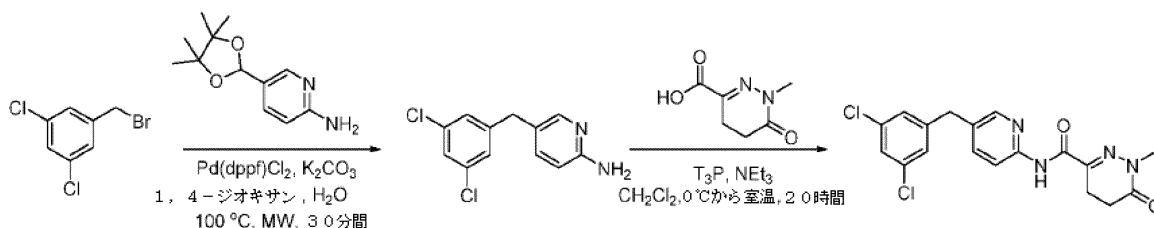


0°Cのジクロロメタン (30 mL) 中の5-(3-メトキシベンジル)ピリジン-2-アミン (0.086 g、0.4 mmol)、1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.063 g、0.4 mmol) 及びトリエチルアミン (0.404 g、4 mmol) の溶液に、プロピルホスホン酸無水物 (1.27 g、2 mmol) を窒素下でゆっくり加えた。反応物をジクロロメタン (50 mL) で希釈し、水 (30 mL × 2) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取 TLC (ジクロロメタン: メタノール中 7 N アンモニア = 30/1) によって精製して、N-(5-(3-メトキシベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.0857 g、0.244 mmol、61%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.70 (s, 1H), 8.28-8.29 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.76-6.84 (m, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.50-2.55 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 353.1 [M+H]⁺.

【0517】

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

【化313】

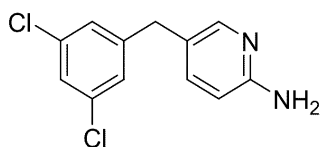


【0518】

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

3, 5-ジクロロベンジル) ピリジン-2-アミンの調製

【化314】

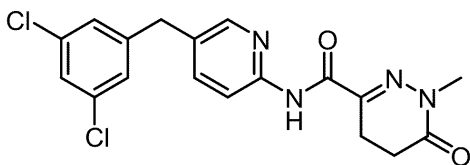


1, 4-ジオキササン (9 mL) 及び水 (3 mL) 中の 1-(ブロモメチル)-3, 5-ジクロロベンゼン (0.480 g、2.0 mmol)、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3-ジオキサソラン-2-イル) ピリジン-2-アミン (0.534 g、2.4 mmol) 及び炭酸カリウム (0.553 g、4.0 mmol) の溶液に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.147 g、0.2 mmol) を窒素下で加えた。反応混合物をマイクロ波中 100°C で 0.5 時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (80 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル、1/1 ~ 1/2) によって精製することで、N-(5-(3-メトキシベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド 5-(3, 5-ジクロロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.458 g、1.8 mmol、90%) を褐色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 253.0 [M+H]⁺.

【0519】

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

【化315】

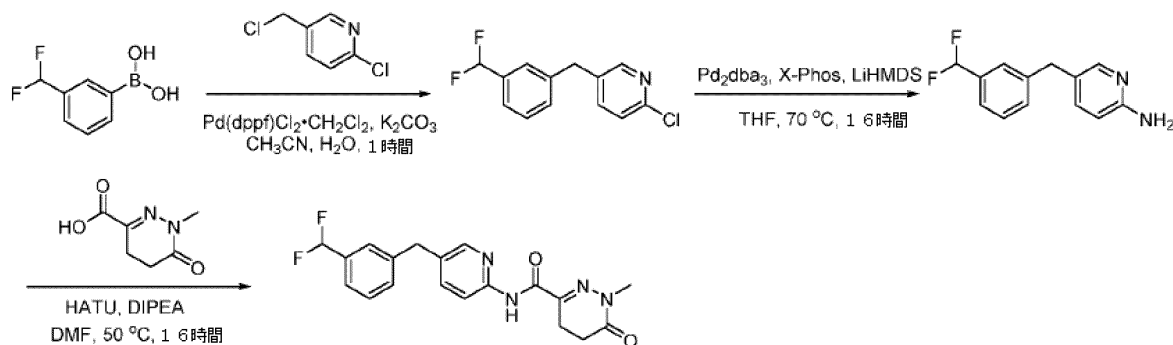


0°C のジクロロメタン (15 mL) 中の 5-(3, 5-ジクロロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.076 g、0.3 mmol)、1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.047 g、0.3 mmol) 及びトリエチルアミン (0.303 g、3 mmol) の溶液に、プロピルホスホン酸無水物 (0.955 g、1.5 mmol) を窒素下で加えた。反応物をジクロロメタン (50 mL) で希釈し、水 (30 mL × 2) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取 TLC (ジクロロメタン:メタノール中 7Nアンモニア=30/1) によって精製することで、N-(5-(3-メトキシベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た (0.0547 g、0.141 mmol、47%)。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.51-2.55 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 390.9 [M+H]⁺.

【0520】

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

【化 3 1 6】

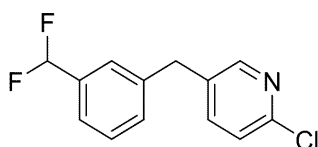


10

【0 5 2 1】

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

【化 3 1 7】



アセトニトリル（70 mL）及び水（10 mL）中の（3-（ジフルオロメチル）フェニル）ボロン酸（0.405 g、2.5 mmol）及び2-クロロ-5-（クロロメチル）ピリジン（0.430 g、2.5 mmol）及び炭酸カリウム（0.691 g、5 mmol）の溶液に、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン（0.204 g、0.25 mmol）をアルゴン下で加えた。混合物を50℃で1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、水（50 mL）を加えた。水層を酢酸エチル（80 mL×3）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝12／1）によって精製して、2-クロロ-5-（3-（ジフルオロメチル）ベンジル）ピリジン（0.397 g、1.45 mmol、58%）を無色の油として得た。LCMS（ESI） m/z： 254.1 [M+H]⁺。

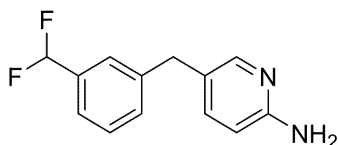
20

30

【0 5 2 2】

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

【化 3 1 8】



テトラヒドロフラン（40 mL）中の2-クロロ-5-（3-（ジフルオロメチル）ベンジル）ピリジン（0.319 g、1.26 mmol）の溶液に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（0.115 g、0.126 mmol）及びX-Phos（0.120 g、0.252 mmol）を順に加え、続いて、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（3.8 mL、3.8 mmol）を加えた。反応容器を70℃まで加熱し、1時間攪拌した後、水でクエンチし、ジクロロメタン（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール中アンモニア（7 N）＝40／1）によって精製して、5-（3-（ジフルオロメチル）ベンジル）ピリジン-2-アミン（0.410 g、0.781 mmol、62%）を黄色の油として得た。（LCMS（ESI） 235.2 [M+H]⁺。

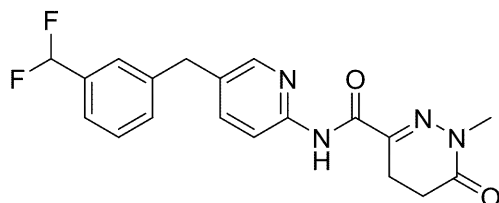
40

【0 5 2 3】

50

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

【化319】



10

室温のN,N-ジメチルホルムアミド（15 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.125 g、0.8 mmol）及び1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.228 g、0.6 mmol）の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.155 g、1.2 mmol）を窒素下で加えた。混合物を室温で30分間攪拌した後、5-（3-（ジフルオロメチル）ベンジル）ピリジン-2-アミン（0.188 g、0.4 mmol）を加えた。反応混合物を50℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（100 mL）で希釈した。合わせた有機層をブライン（30 mL×3）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（3-（ジフルオロメチル）ベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た（0.102 g、0.22 mmol、55%）。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 9.73（s, 1H），8.31（d, J = 2 Hz, 1H），8.04（d, J = 8.5 Hz, 1H），7.73（dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 7 Hz, 1H），7.41-7.47（m, 4H），7.00（t, J = 5.6 Hz, 1H），4.03（s, 2H），3.362（s, 3H），2.85（t, J = 8.5 Hz, 2H），2.51-2.54（m, 2H）；LCMS（ESI）m/z：373.1 [M+H]⁺。

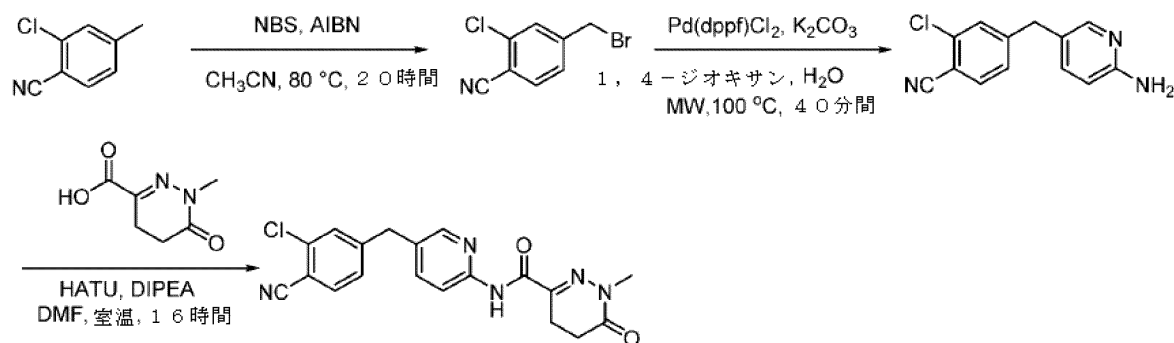
20

30

【0524】

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

【化320】



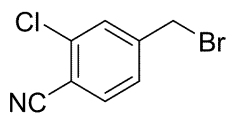
40

【0525】

ステップ1：4-（ブロモメチル）-2-クロロベンゾニトリルの調製

50

【化 3 2 1】



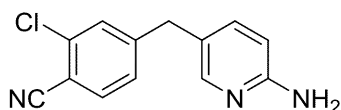
アセトニトリル（70 mL）中の2-クロロ-4-メチルベンゾニトリル（1.06 g、7 mmol）及びN-ブロモスクシンイミド（1.37 g、7.7 mmol）の溶液に、2, 2-アゾビス（2-メチルプロピオニトリル（0.230 g、1.4 mmol）をアルゴン下に加えた。混合物を80℃で20時間攪拌した。反応混合物を濾過し、酢酸エチル（80 mL）で洗浄した。濾液を濃縮し、得られた粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝10／1）によって精製して、4-（ブロモメチル）-2-クロロベンゾニトリルを薄黄色の固体として得た（0.661 g、2.87 mmol、41%）。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ 7.67-7.69（m, 1H），7.57-7.58（m, 1H），7.41（dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H），4.454（s, 2H）。

10

【0 5 2 6】

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

【化 3 2 2】



20

1, 4-ジオキサン（9 mL）及び水（3 mL）中の4-（ブロモメチル）-2-クロロベンゾニトリル（0.461 g、2 mmol）及び5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル）ピリジン-2-アミン（0.534 g、2.4 mmol）及び炭酸カリウム（0.563 g、4 mmol）の溶液に、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（0.147 g、0.2 mmol）を窒素下に加えた。反応混合物をマイクロ波中100℃で40分間攪拌した。反応物を水（50 mL）で希釈し、水層を酢酸エチル（80 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル、1：1～0：1）によって精製して、4-（（6-アミノピリジン-3-イル）メチル）-2-クロロベンゾニトリルを黄色固体として得た（0.263 g、1.08 mmol、54%）。LCMS（ESI） m/z ：244.1 [M+H]⁺。

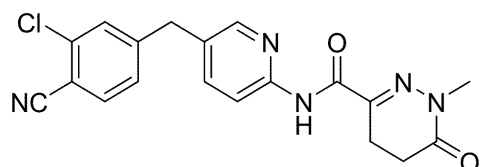
30

【0 5 2 7】

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

40

【化 3 2 3】



N, N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.052 g、0.33 mmol）及び1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-b

50

〕ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.171 g、0.45 mmol) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.116 g、0.9 mmol) を、窒素下、室温で加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した後、4-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)-2-クロロベンゾニトリル (0.073 g、0.3 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (80 mL) で希釈し、ブライン (40 mL × 3) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質を分取 TLC (ジクロロメタン:メタノール中アンモニア (7 N) = 40/1) によって精製して、N-(5-(3-クロロ-4-シアノベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た (0.0736 g、0.106 mmol、32%)。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.51-2.54 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 382.1 [M+H]⁺.

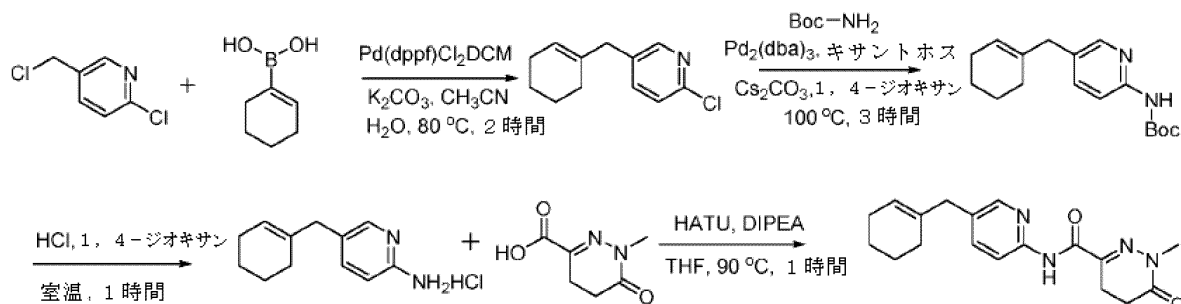
10

【0528】

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

20

【化324】

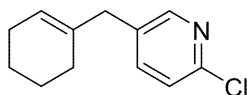


30

【0529】

ステップ 1: 2-クロロ-5-(シクロヘキセニルメチル)ピリジンの調製

【化325】



水 (30 mL) 及びアセトニトリル (120 mL) 中の 2-クロロ-5-(クロロメチル)ピリジン (6.38 g、39.65 mmol)、シクロヘキセニルボロン酸 (5 g、39.65 mmol) 及び炭酸カリウム (11 g、79.3 mmol) の溶液に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物 (3.23 g、3.97 mmol) を窒素下で加えた。反応混合物を 50 °C まで加熱し、1 時間攪拌した後、揮発性物質を減圧下で除去した。水層をジクロロメタン (50 mL) で抽出した。合わせた有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) によって精製して、2-クロロ-5-(シクロヘキセニルメチル)ピリジン (5.3 g、25.6 mmol、65%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 208.1 [M+H]⁺.

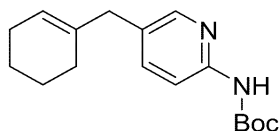
40

50

【0530】

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

【化326】

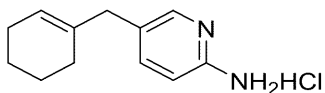


1，4－ジオキサン（10 mL）中の2－クロロ－5－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン（0.9 g、4.35 mmol）、カルバミン酸tert－ブチル（509 mg、4.35 mmol）、XantPhos（377 mg、0.653 mmol）及び炭酸セシウム（2.83 g、8.7 mmol）の溶液に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（401 mg、0.435 mmol）を窒素下で加えた。反応混合物を100℃まで加熱し、3時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝10／1）によって精製して、5－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－2－イルカルバミン酸tert－ブチル（0.6 g、2.08 mmol、48%）を白色固体として得た。LCMS（ESI）m/z：289.1 [M+H]⁺。

【0531】

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

【化327】

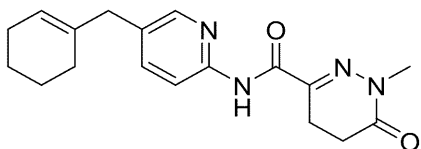


塩酸／1，4－ジオキサン（5 mL）中の5－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－2－イルカルバミン酸tert－ブチル（0.3 g、1.04 mmol）の溶液を60℃まで加熱し、1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、塩酸塩である5－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－2－アミン（0.2 g、0.9 mmol、86%、粗製物）を白色固体として得、これを、精製することなく、次のステップに使用した。LCMS（ESI）m/z：189.1 [M+H]⁺。

【0532】

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

【化328】

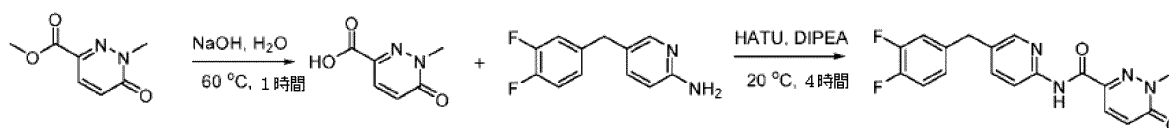


20℃のテトラヒドロフラン（5 mL）中の1－メチル－6－オキソ－1，4，5，6－テトラヒドロピリダジン－3－カルボン酸（100 mg、0.641 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（249 mg、1.923 mmol）の溶液に、1－[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]－1H－1，2，3－トリアゾロ[4，5－b]ピリジニウム3－オキシドヘキサフルオロホスフェート（366 mg、0.962 mmol）を加えた。反応混合物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（1.0 mL）中の5－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－2－塩化アンモニウム（144 mg、0.641 mmol）の溶液を加えた。反応溶液を90℃まで加熱し、1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた

。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限の N, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21*250mm 10 μm カラム; 移動相はアセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウム水溶液であった) によって精製して、N-(5-(シクロヘキセニルメチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (13.6 mg、0.042 mmol、6%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.70 (s, 1H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.86 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.53-2.55 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.48-1.54 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z: 327.1 [M+H]⁺.

【0533】

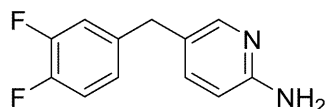
実施例 35. N-(5-(3, 4-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (35) の調製
【化 329】



【0534】

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

【化 330】



テトラヒドロフラン (20 mL) 及び水 (5 mL) 中の 4-(ブROMOMETHYL)-1, 2-ジフルオロベンゼン (2.0 g、9.71 mmol)、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン (2.14 g、9.71 mmol) 及び炭酸カリウム (2.7 g、19.42 mmol) の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.12 g、0.971 mmol) を窒素下で加えた。反応混合物を 90 °C まで加熱し、2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、水層を約 1 N 塩酸で pH = 1 に調整した。水層を酢酸エチル (50 mL) で抽出した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、pH = 8 ~ 10 に調整した。水層をジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。合わせたジクロロメタン層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール = 20/1) によって精製して、5-(3, 4-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-アミンを黄色の油として得た (800 mg、3.64 mmol、37%)。LCMS (ESI) m/z: 221.1 [M+H]⁺.

【0535】

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

10

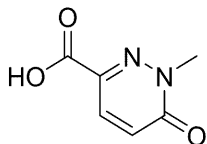
20

30

40

50

【化 3 3 1】



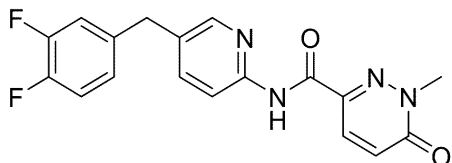
水（3 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル（0.150 g、0.892 mmol）の溶液に、水酸化ナトリウム（71 mg、1.785 mmol）を加えた。反応混合物を60℃まで加熱し、1時間攪拌した。反応溶液を1 N塩酸で処理してpH値を3～5に調整した後、全ての揮発性物質を除去し、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸を白色固体として得た（110 mg、粗製物）。LCMS（ESI） m/z: 155.1 [M+H]⁺.

10

【0 5 3 6】

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

【化 3 3 2】



20

20℃のテトラヒドロフラン（4 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（100 mg、0.649 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（252 mg、1.947 mmol）の溶液に、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（370 mg、0.974 mmol）を加えた。反応混合物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（1.0 mL）中の5-（3,4-ジフルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（143 mg、0.649 mmol）の溶液を加えた。反応溶液を20℃で4時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝20／1）によって精製して、N-（5-（3,4-ジフルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（130.3 mg、0.36 mmol、55%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, トリフルオロ酢酸-d） δ 8.75-8.84（m, 3H）, 8.30（d, J = 7.2 Hz, 1H）, 7.95（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 7.65-7.67（m, 1H）, 7.47-7.52（m, 2H）, 4.64（s, 2H）, 4.54（s, 3H）; LCMS（ESI） m/z: 357.1 [M+H]⁺.

30

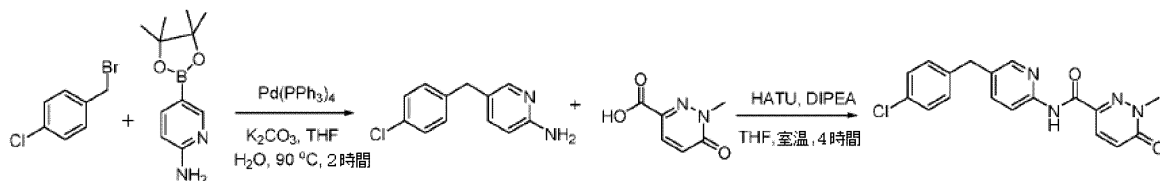
40

【0 5 3 7】

実施例36．N-（5-（4-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（36）の調製

50

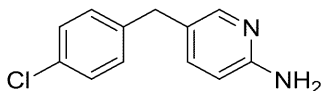
【化 3 3 3】



【 0 5 3 8】

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

【化 3 3 4】

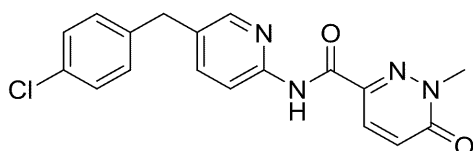


テトラヒドロフラン (12 mL) 及び水 (3 mL) 中の 1 - (ブロモメチル) - 4 - クロロベンゼン (1.0 g、4.90 mmol)、5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (1.08 g、4.90 mmol)、炭酸カリウム (1.35 g、9.80 mmol) の溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.566 g、0.49 mmol) を窒素下で加えた。反応混合物を 90 °C まで加熱し、2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、水相を 1 N 塩化水素で pH = 1 ~ 3 に酸性化し、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で pH = 8 ~ 10 に調整し、ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1) によって精製して、5 - (4 - クロロベンジル) ピリジン - 2 - アミン (0.55 g、2.52 mmol、51%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 219.1 [M+H]⁺.

【 0 5 3 9】

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

【化 3 3 5】



20 °C のテトラヒドロフラン (5 mL) 中の 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 (0.100 g、0.649 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.168 g、1.298 mmol) の溶液に、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (370 mg、0.974 mmol) を加えた。反応混合物を 20 分間攪拌した後、テトラヒドロフラン (1.0 mL) 中の 5 - (4 - クロロベンジル) ピリジン - 2 - アミン (0.142 g、0.649 mmol) の溶液を加えた。反応溶液を 20 °C で 4 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製残渣をジクロロメタン (50 mL) 及び水 (50 mL) の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限の N, N - ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21 × 250 mm 10 µm カラム; 移動相はアセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液であった) を介して精製して、N - (5 - (4 - クロロベンジル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボキサミド (94.2 mg、0.27 mmol、

10

20

30

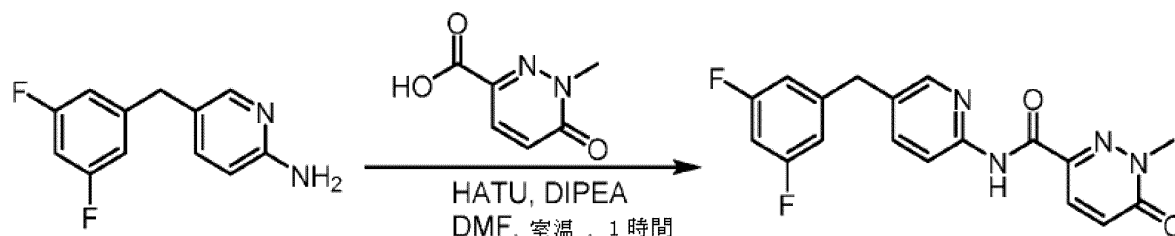
40

50

41%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07–8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93–7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.71–7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28–7.37 (m, 4H), 7.06–7.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 355.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

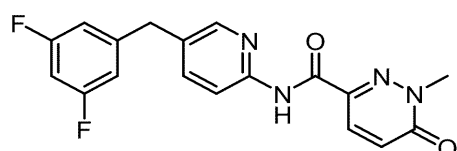
【0540】

実施例37. N-(5-(3,5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(37)の調製
【化336】



【0541】

ステップ1: N-(5-(3,5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化337】



N,N-ジメチルホルムアミド(8mL)中の5-(3,5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-アミン(200mg、0.9mmol)、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸(139mg、0.9mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(513mg、1.35mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(349mg、2.7mmol)の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れた。形成された沈殿物を濾過によって回収し、得られた固体をメタノール(20mL)で洗浄して、N-(5-(3,5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(0.134g、0.38mmol、42%)を灰色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 10.5, 3.0 Hz, 1H), 7.08–7.02 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 357.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0542】

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

10

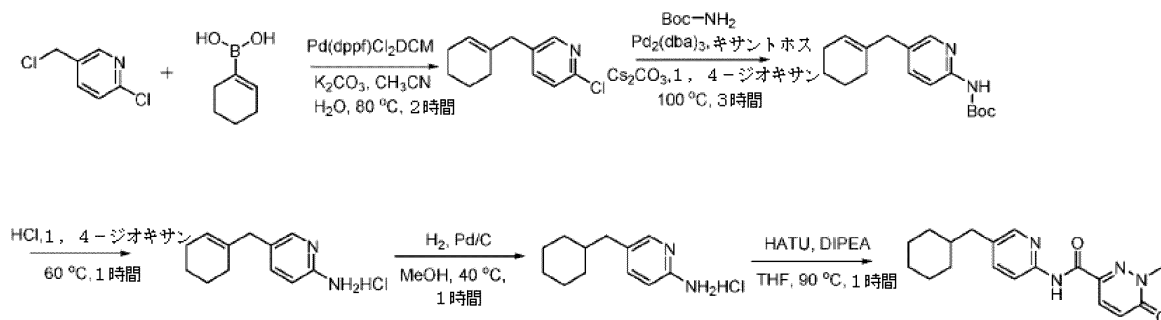
20

30

40

50

【化 3 3 8】

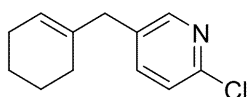


10

【0 5 4 3】

ステップ 1：2-クロロ-5-(シクロヘキセニルメチル)ピリジンの調製

【化 3 3 9】



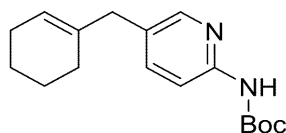
水 (30 mL) 及びアセトニトリル (120 mL) 中の 2-クロロ-5-(クロロメチル)ピリジン (6.38 g、39.7 mmol)、シクロヘキセニルボロン酸 (5 g、39.7 mmol) 及び炭酸カリウム (11 g、79.3 mmol) の溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物 (3.23 g、3.97 mmol) を窒素下で加えた。反応混合物を 50 °C まで加熱し、1 時間攪拌した後、揮発性物質を減圧下で除去した。水層をジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) によって精製して、2-クロロ-5-(シクロヘキセニルメチル)ピリジン (5.3 g、25.6 mmol、65%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 208.1 $[M+H]^+$.

20

【0 5 4 4】

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

【化 3 4 0】



1,4-ジオキサン (60 mL) 中の 2-クロロ-5-(シクロヘキセニルメチル)ピリジン (5.2 g、25.1 mmol)、カルバミン酸 tert-ブチル (2.94 g、25.1 mmol)、XantPhos (2.2 g、3.77 mmol) 及び炭酸セシウム (16.4 g、50.2 mmol) の溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (2.3 g、2.51 mmol) を窒素下で加えた。反応混合物を 100 °C まで加熱し、3 時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) によって精製して、5-(シクロヘキセニルメチル)ピリジン-2-イルカルバミン酸 tert-ブチル (2.4 g、8.32 mmol、33%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 289.1 $[M+H]^+$.

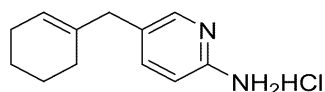
40

【0 5 4 5】

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

50

【化 3 4 1】



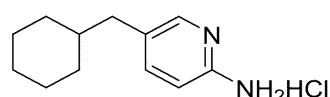
塩酸／1，4－ジオキサン（20 mL）中の5－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－2－イルカルバミン酸tert－ブチル（2.4 g、8.32 mmol）の溶液を60℃まで加熱し、1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、5－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－2－塩化アンモニウム（1.5 g、6.69 mmol、80%、粗製物）を白色固体として得、これを、更に精製することなく、次のステップに使用した。LCMS（ESI） m/z： 189.1 [M+H]⁺.

10

【0 5 4 6】

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

【化 3 4 2】



メタノール（10 mL）中の5－（シクロヘキセニルメチル）ピリジン－2－塩化アンモニウム（1.5 g、6.69 mmol）の溶液に、パラジウム活性炭素（450 mg）を窒素下で加えた。反応混合物を、水素下、40℃まで加熱し、12時間攪拌した。固体を濾去し、濾液を濃縮した。粗製試料を最小限のN，N－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、塩酸塩である5－（シクロヘキシルメチル）ピリジン－2－アミン（0.400 g、1.77 mmol、26%、粗製物）を褐色固体として得た。LCMS（ESI） m/z： 191.3 [M+H]⁺.

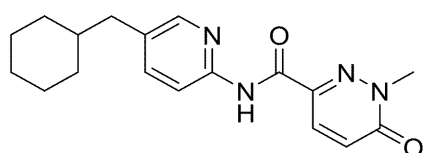
20

【0 5 4 7】

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

30

【化 3 4 3】



20℃のテトラヒドロフラン（4 mL）中の1－メチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリダジン－3－カルボン酸（69 mg、0.446 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（173 mg、1.34 mmol）の溶液に、1－[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]－1H－1，2，3－トリアゾロ[4，5－b]ピリジニウム3－オキシドヘキサフルオロホスフェート（254 mg、0.669 mmol）を加えた。反応混合物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（1.0 mL）中の5－（シクロヘキシルメチル）ピリジン－2－塩化アンモニウム（100 mg、0.446 mmol）の溶液を加えた。反応溶液を90℃まで加熱し、1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN，N－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、N－（5－（シクロヘキシルメチル）ピリジン－2－イル）－1－メチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリダジン－3－カルボキサミド（35.8 mg、0.1

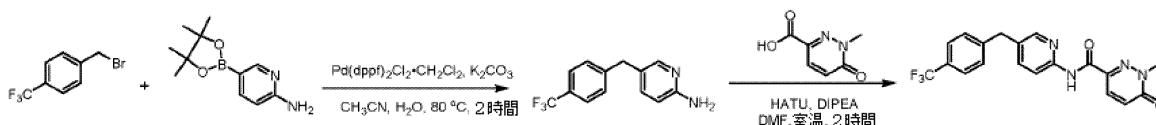
40

50

【 0 5 4 8 】

10

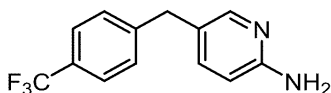
【化 3 4 4】



【 0 5 4 9 】

20

【化 3 4 5】

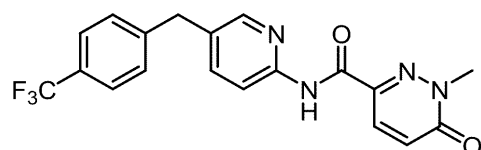


30

【 0 5 5 0 】

40

【化 3 4 6】



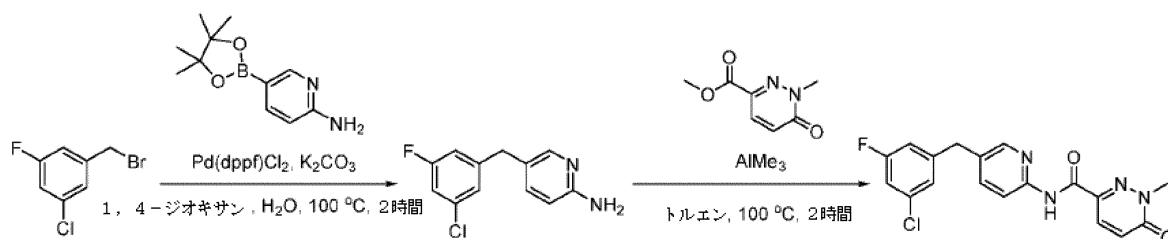
50

チルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.365 g、0.96 mmol) 及びエチルジイソプロピルアミン (0.248 g、1.92 mmol) の溶液を室温で2時間攪拌した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム; 移動相はアセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液であった) によって精製して、1-メチル-6-オキソ-N-(5-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.0912 g、0.24 mmol、37.2%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 389.0 [M+H]⁺.

【0551】

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

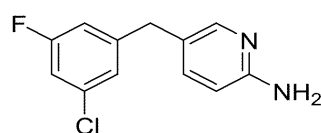
【化347】



【0552】

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

【化348】

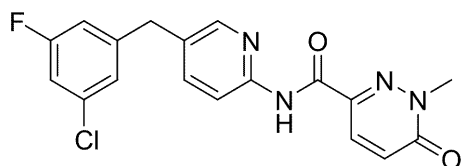


1, 4-ジオキサン (45 mL) 及び水 (15 mL) 中の1-(ブロモメチル)-3-クロロ-5-フルオロベンゼン (2.23 g、10 mmol)、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-2-アミン (2.67 g、12 mmol) 及び炭酸カリウム (2.76 g、20 mmol) の溶液に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.732 g、1.0 mmol) を窒素下で加えた。反応混合物を100 °Cで2時間攪拌した。揮発性物質を濃縮し、水 (50 mL) を加えた。水層を酢酸エチル (80 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル、1:1~0:1) によって精製して、5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (1.9 g、8.1 mmol、81%) を褐色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 237.1 [M+H]⁺.

【0553】

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

－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化３４９】

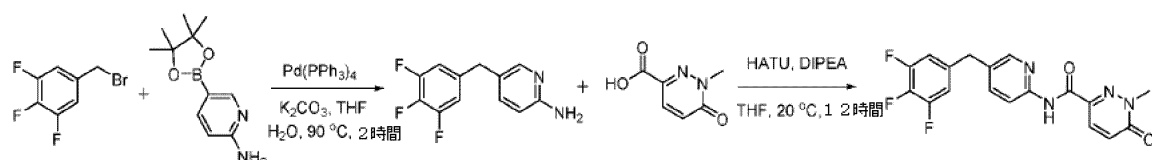


室温のトルエン（５ｍＬ）中の５－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）ピリジン－２－アミン（０．２８５ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルアルミニウム（０．６ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ、トルエン中２Ｍ）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で１時間攪拌した後、トルエン（５ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボン酸メチル（０．１６８ｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を１００℃まで加熱し、２時間攪拌した。反応混合物をメタノール及び２Ｎ塩酸水溶液でクエンチした。揮発性物質を圧力下で除去し、水（２０ｍＬ）を加えた。水層をジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出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

【０５５４】

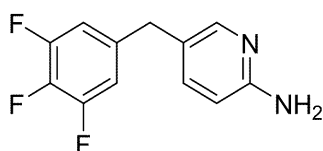
実施例４１．１－メチル－６－オキソ－Ｎ－（５－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（４１）の調製

【化３５０】



【０５５５】

ステップ１：５－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ピリジン－２－アミンの調製
【化３５１】



窒素下のテトラヒドロフラン（１６ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中の５－（ブロモメチル）－１，２，３－トリフルオロベンゼン（１．０ｇ、４．４７ｍｍｏｌ）、５－（４，４，

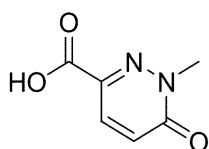
5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-アミン (0.983 g、4.47 mmol)、炭酸カリウム (1.23 g、8.94 mmol) の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) (0.516 g、0.447 mmol) を加えた。反応混合物を90℃まで加熱し、2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を1N塩化水素でpH=1~3に酸性化し、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=8~10に調整し、ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(3, 4, 5-トリフルオロベンジル) ピリジン-2-アミン (0.750 g、粗製物) を黄色の油として得た。LCMS (ESI) m/z: 239.1 [M+H]⁺。更に精製することなく、次のステップに使用した。

10

【0556】

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

【化352】



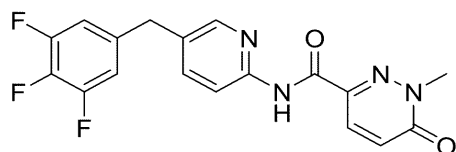
20

水 (2 mL) 中の1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル (0.200 g、1.19 mmol) の溶液に、水酸化ナトリウム (0.095 g、2.38 mmol) を加えた。反応物を60℃まで加熱し、1時間攪拌した。水層を1N塩化水素水溶液でpH=3~5に調整した。混合溶液を濃縮乾固させて、1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸を白色固体として得た (0.130 g、粗製物)。LCMS (ESI) m/z: 155.1 [M+H]⁺。

【0557】

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

【化353】



30

20℃のテトラヒドロフラン (4 mL) 中の1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.100 g、0.649 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.252 g、1.95 mmol) の溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.370 g、0.974 mmol) を加えた。反応物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン (1.0 mL) 中の5-(3, 4, 5-トリフルオロベンジル) ピリジン-2-アミン (0.154 g、0.649 mmol) の溶液を加えた。溶液を20℃で16時間攪拌し、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製残渣をジクロロメタン (50 mL) 及び水 (50 mL) の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、1-メチル-6-オキソ-N-(5-(3, 4, 5-トリフルオロベンジル) ピリジン-2-イル)-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た (0.064 g、0.169 mmol、26%)。¹H NMR (400 MHz,

40

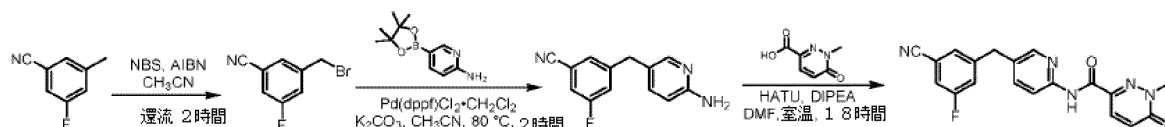
50

ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.76–7.79 (m, 1H), 7.27–7.31 (m, 2H), 7.06–7.09 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 375.1 $[M+H]^+$.

【0558】

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

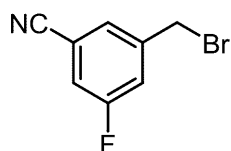
【化354】



【0559】

ステップ1: 3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゾニトリルの調製

【化355】

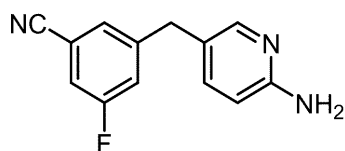


3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゾニトリルの合成は、実施例25と同様の手順に従った。化合物3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゾニトリル(17.0g、79.4mmol、107%)が無色の油として得られた。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 7.51 (s, 1H), 7.38 (dt, $J = 2.5, 11.0$ Hz, 1H), 7.32 (dt, $J = 1.5, 10.0$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H).

【0560】

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

【化356】



3-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)-5-フルオロベンゾニトリルの合成は、実施例23と同様の手順に従った。化合物3-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)-5-フルオロベンゾニトリル(0.800g、3.50mmol、50%)が薄黄色の油として得られた。LCMS (ESI) m/z : 228.1 $[M+H]^+$.

【0561】

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

10

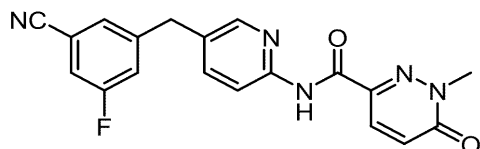
20

30

40

50

【化 3 5 7】

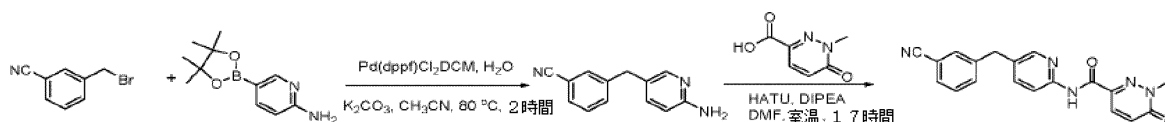


N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.203 g、1.32 mmol)、3-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)-5-フルオロベンズニトリル (0.300 g、1.32 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.752 g、1.98 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.511 g、3.96 mmol) の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れた。形成された沈殿物を濾過によって回収し、メタノール (25 mL) で洗浄して、N-(5-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.198 g、0.545 mmol、41%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (500 MHz, トリフルオロ酢酸-d) δ. 8.91-8.88 (m, 2H), 8.78 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.99-7.94 (m, 3H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.57 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 364.0 [M+H]⁺.

【0562】

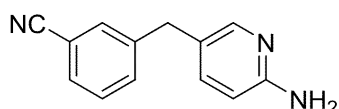
実施例 43. N-(5-(3-シアノベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (43) の調製

【化 3 5 8】



【0563】

ステップ 1: 3-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)ベンズニトリルの調製
【化 3 5 9】

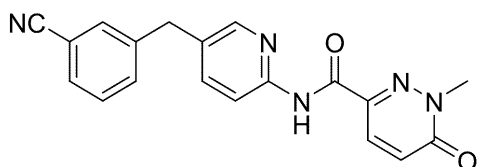


アセトニトリル (24 mL) 及び水 (6 mL) 中の 3-(ブロモメチル)ベンズニトリル (0.980 g、5 mmol)、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン (1.21 g、5.5 mmol)、炭酸カリウム (1.38 g、10 mmol) の溶液に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン (0.408 g、0.5 mmol) を加えた。反応物を 80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、(ジクロロメタン:メタノール=13/1) によって精製して、3-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)ベンズニトリル (0.900 g、4.31 mmol、86.1%) を褐色の液体として得た。LCMS (ESI) m/z: 210.1 [M+H]⁺.

【0564】

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

【化360】

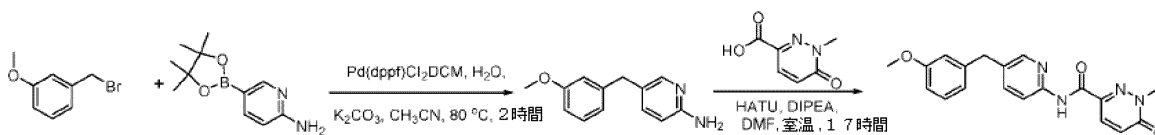


N, N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.100 g、0.65 mmol）、3-（（6-アミノピリジン-3-イル）メチル）ベンゾニトリル（0.163 g、0.78 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.371 g、0.975 mol）及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.252 g、1.95 mmol）の溶液を室温で17時間攪拌した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（3-シアノベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.0738 g、0.174 mmol、26.7%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.10（s, 1H）, 8.36（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 8.09（d, J = 8.5 Hz, 1H）, 7.95（d, J = 9.7 Hz, 1H）, 7.78 - 7.73（m, 2H）, 7.70（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 7.63（d, J = 7.9 Hz, 1H）, 7.53（t, J = 7.7 Hz, 1H）, 7.08（d, J = 9.7 Hz, 1H）, 4.03（s, 2H）, 3.78（s, 3H）；LCMS（ESI）m/z：346.1 [M+H]⁺.

【0565】

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

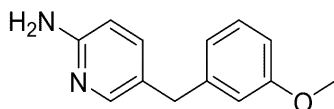
【化361】



【0566】

ステップ1：5-（3-メトキシベンジル）ピリジン-2-アミンの調製

【化362】



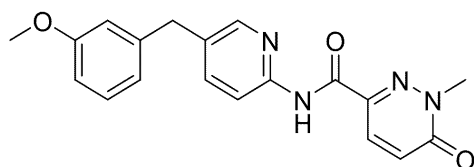
室温のアセトニトリル（24 mL）及び水（6 mL）中の1-（ブロモメチル）-3-メトキシベンゼン（1.00 g、5.00 mmol）、5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-アミン（1.21 g、5.50 mmol）、炭酸カリウム（1.38 g、10.0 mmol）の溶液に、〔1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン（0.408 g、0.500 mmol）を加えた。反応物を80℃で2時間攪拌した

。反応混合物を酢酸エチル（50 mL × 2）で抽出し、ブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、（ジクロロメタン／メタノール＝13／1）によって精製して、5-（3-メトキシベンジル）ピリジン-2-アミンを褐色液体として得た（0.740 g、3.46 mmol、69.2%）。LCMS（ESI） m/z ：215.1 $[M+H]^+$ 。

【0567】

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

【化363】

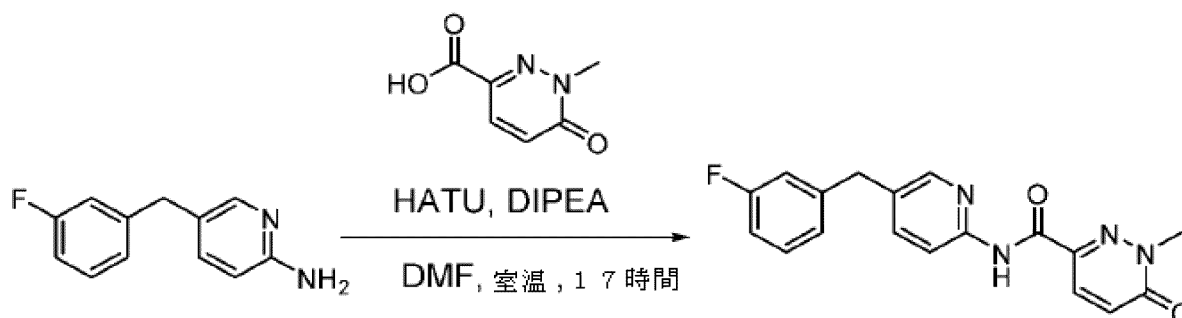


N, N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.100 g、0.65 mmol）、5-（3-メトキシベンジル）ピリジン-2-アミン（0.167 g、0.78 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.371 g、0.975 mmol）及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.252 g、1.95 mmol）の溶液を室温で2時間攪拌した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（3-メトキシベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.0787 g、0.221 mmol、34%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6 ） δ 8.31（s, 1H），8.07（d, J = 8.4 Hz, 1H），7.94（d, J = 9.7 Hz, 1H），7.73（d, J = 8.4 Hz, 1H），7.22（t, J = 7.8 Hz, 1H），7.07（d, J = 9.7 Hz, 1H），6.84 - 6.77（m, 3H），3.93（s, 2H），3.78（s, 3H），3.72（s, 3H）；LCMS（ESI） m/z ：351.1 $[M+H]^+$ 。

【0568】

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

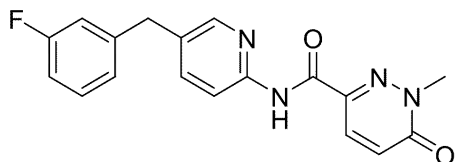
【化364】



【0569】

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

【化 3 6 5】

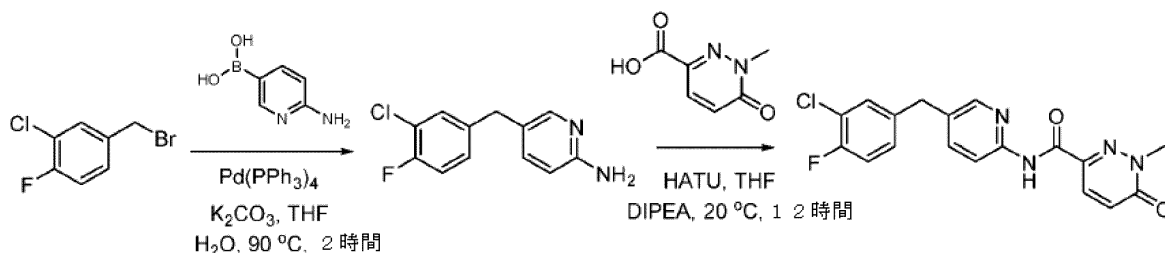


N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの合成は、実施例 43 に報告される合成手順に従った。粗製試料を最小限の N, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21×250mm 10 μm カラム; アセトニトリル/0.01% トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.0206 g、0.06 mmol、14.3%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5 Hz 2.0 Hz, 1H), 7.38–7.33 (m, 1H), 7.14–7.02 (m, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 339.1 [M+H]⁺.

【0570】

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

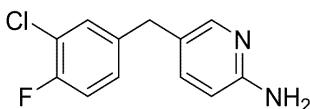
【化 3 6 6】



【0571】

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

【化 3 6 7】



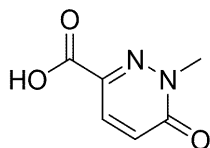
テトラヒドロフラン (8 mL) 及び水 (2 mL) 中の 4-(ブロモメチル)-1-クロロ-2-フルオロベンゼン (0.500 g、2.25 mmol)、6-アミノピリジン-3-イルボロン酸 (0.311 g、2.25 mmol)、炭酸カリウム (0.621 g、4.51 mmol) の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.260 g、0.225 mmol) を窒素下で加えた。混合物を 90 °C まで加熱し、2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を 1 N 塩化水素で pH = 1~3 に酸性化し、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で pH = 8~10 に調整し、ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(3-クロロ-4

ーフルオロベンジル) ピリジン-2-アミンを黄色の油として得た。(0.300 g、粗製物)。LCMS (ESI) m/z : 237.1 $[M+H]^+$. 追加で精製することなく、次のステップに使用した。

【0572】

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

【化368】



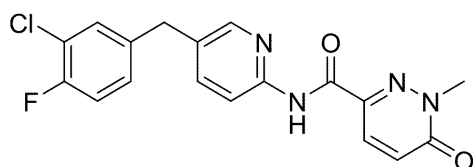
10

水(1.5 mL)中の1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル(0.200 g、1.19 mmol)の溶液に、水酸化ナトリウム(0.095 g、2.38 mmol)を加えた。反応物を60℃まで加熱し、1時間攪拌した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=8~10に調整し、全ての揮発性物質を除去して、1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸(0.130 g、粗製物)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 155.1 $[M+H]^+$. 更に精製することなく、次のステップに使用した。

【0573】

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

【化369】



20

20℃のテトラヒドロフラン(5 mL)中の1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸(0.130 g、0.844 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.327 g、2.53 mmol)の溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(0.481 g、1.23 mmol)を加えた。反応物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン(1.0 mL)中の5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン(0.199 g、0.844 mmol)の溶液を加えた。反応混合物を20℃で16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン(50 mL)及び水(50 mL)の混合物に加えた。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取HPLCによって精製することで、N-(5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た(0.0262 g、0.070 mmol、8.3%)。 ^1H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 373.0 $[M+H]^+$.

30

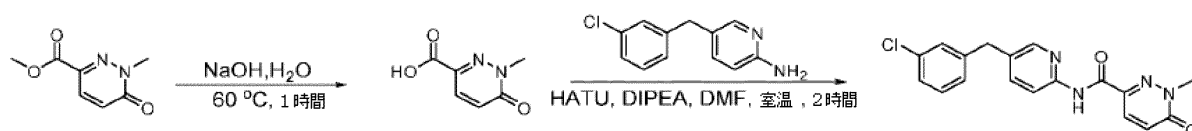
【0574】

実施例47. N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-

50

6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (47) の調製

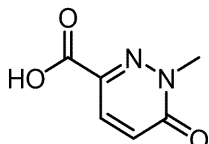
【化370】



【0575】

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

【化371】

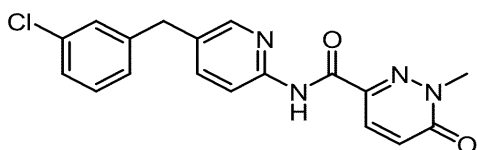


水 (1.2 mL) 中の1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル (0.100 g、0.60 mmol) の溶液に、水酸化ナトリウム (0.048 g、1.20 mmol) を加えた。混合物を60 °Cで1時間攪拌した。室温まで冷却したら、塩化水素 (1 N、1.2 mL) を加え、水相を酢酸エチル (20 mL × 5) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.045 g、0.29 mmol、48.7%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 155.1 [M+H]⁺。追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【0576】

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

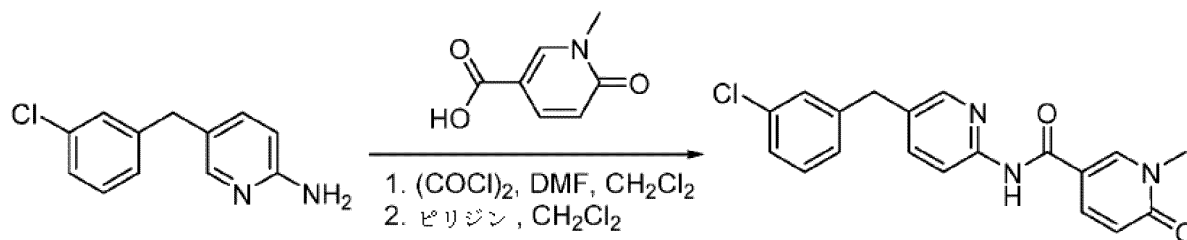
【化372】



N, N-ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.076 g、0.35 mmol)、1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.045 g、0.29 mmol) 及び1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキソヘキサフルオロホスフェート (0.133 g、0.35 mmol) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.112 g、0.87 mmol) を加えた。添加後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Sunfire prep C18 10 µm OBD 19 × 250 mm; 移動相: [水 (0.05% トリフルオロ酢酸) - アセトニトリル]; B%: 60% ~ 88%, 15分) を介して精製して、N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.010 g、0.028 mmol、9.74%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.44

— 7.31 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 16.1, 7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 355.0 [M+H]⁺.
【0577】

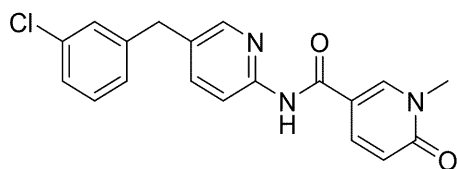
実施例48. N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(48)の調製
【化373】



10

【0578】

ステップ1: N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの調製
【化374】



20

0℃のジクロロメタン(30mL)中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(0.153g、1mmol)の溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド(2滴)及び塩化オキサリル(0.635g、5mmol)を滴下した。反応物を2時間かけて室温まで温めた後、濃縮した。粗製固体をジクロロメタン(5mL)中に溶解し、0℃のピリジン(6mL)中の5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-アミン(0.262g、1.2mmol)の溶液に加え、反応混合物を2時間かけて室温まで温めた。反応物を氷水中に注ぎ入れ、酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(60mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC(Sunfire prep C18 10μm OBD 19×250mm; 移動相: [水(0.05%トリフルオロ酢酸)-アセトニトリル]; B%: 60%~88%, 15分)を介して精製して、N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た(0.046g、0.13mmol、13%)。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.59 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 4.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 354.1 [M+H]⁺.
【0579】

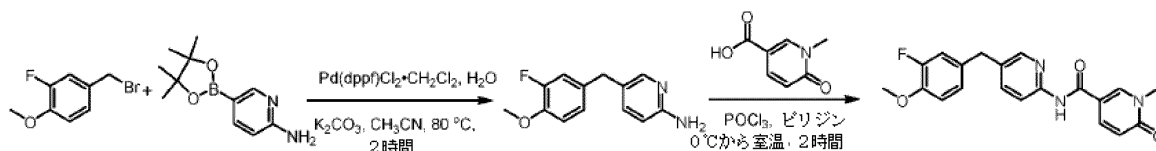
30

40

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

50

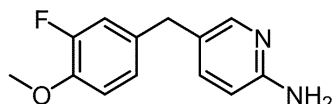
【化 3 7 5】



【0 5 8 0】

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

【化 3 7 6】



10

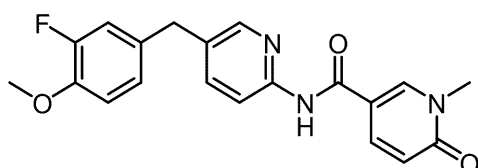
アセトニトリル（17 mL）及び水（4.2 mL）中の4－（ブロモメチル）－2－フルオロ－1－メトキシベンゼン（0.767 g、3.50 mmol）、5－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）ピリジン－2－アミン（0.847 g、3.68 mmol）、炭酸カリウム（0.966 g、7.00 mmol）の溶液に、[1，1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン（0.286 g、0.35 mmol）を加えた。反応混合物を80 °Cで3時間攪拌した後、濾過し、酢酸エチル（80 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（80 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝2／3）によって精製して、5－（3－フルオロ－4－メトキシベンジル）ピリジン－2－アミンを褐色の油として得た（0.380 g、1.27 mmol、36.4%）。LCMS（ESI） m/z： 233.2 [M+H]⁺。

20

【0 5 8 1】

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

【化 3 7 7】



30

0 °Cのピリジン（4.3 mL）中の1－メチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボン酸（0.086 g、0.56 mmol）及び5－（3－フルオロ－4－メトキシベンジル）ピリジン－2－アミン（0.130 g、0.56 mmol）の溶液に、オキシ塩化リン（V）（0.257 g、1.68 mmol）を加えた。反応混合物を2時間かけて室温まで温めた。反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（30 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN，N－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 µmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N－（5－（3－フルオロ－4－メトキシベンジル）ピリジン－2－イル）－1－メチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド（0.0058 g、0.0123 mmol、2.2%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.52（s，1H），8.66（d，J = 2.6 Hz，1H），8.27（d，J = 2.1 Hz，1H），8.04（d，J = 8.5 Hz，1H），7.98（dd，J = 9.5，2.6 Hz，1H）。

40

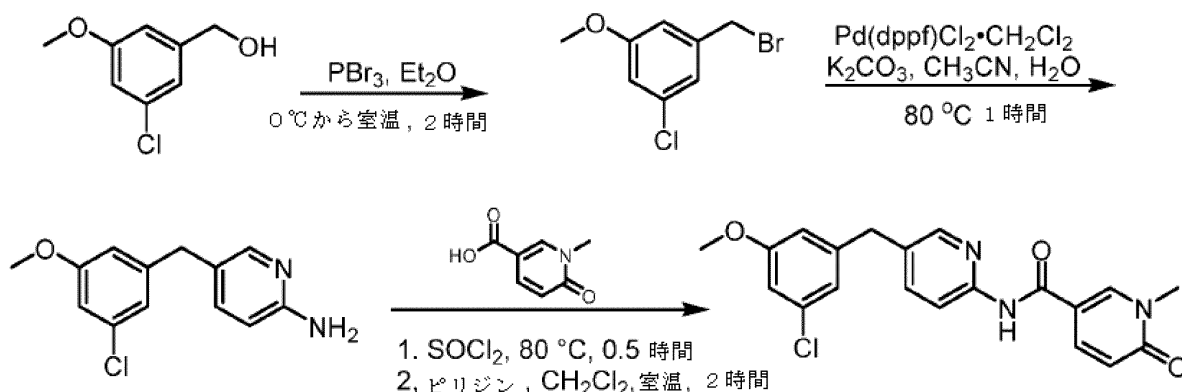
50

), 7.66 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 368.2 $[M+H]^+$.

【0582】

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

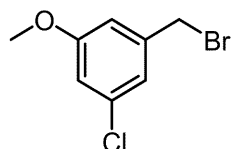
【化378】



【0583】

ステップ1: 1-(ブロモメチル)-3-クロロ-5-メトキシベンゼンの調製

【化379】

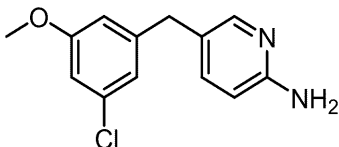


0°Cのジエチルエーテル(20 mL)中の(3-クロロ-5-メトキシフェニル)メタノール(2.0 g、11.6 mmol)の溶液に、三臭化リン(0.5 mL)を加えた。混合物を0°Cで2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150 mL)中に注ぎ入れ、酢酸エチル(200 mL×2)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-(ブロモメチル)-3-クロロ-5-メトキシベンゼン(2.15 g、9.16 mmol、79%)を薄黄色の固体として得た。追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【0584】

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

【化380】



5-(3-クロロ-5-メトキシベンジル)ピリジン-2-アミンの合成は、実施例23と同様の手順に従い、5-(3-クロロ-5-メトキシベンジル)ピリジン-2-アミン(1.1 g、4.40 mmol、79%)をオレンジ色の固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 249.1 $[M+H]^+$.

【0585】

10

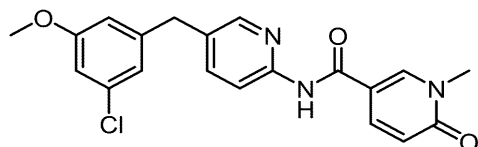
20

30

40

50

ステップ3：N-（5-（3-クロロ-5-メトキシベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの調製
【化381】

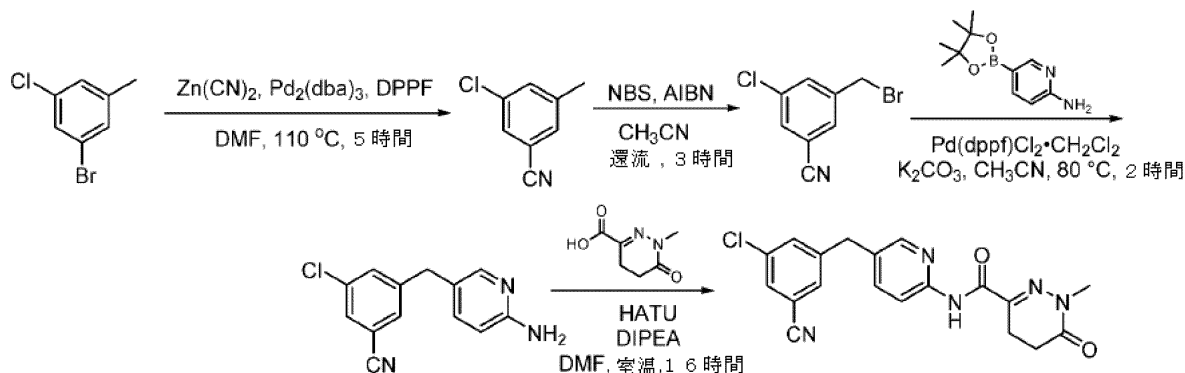


塩化チオニル（15 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（0.200 g、1.3 mmol）の溶液を80℃で1時間攪拌した。懸濁液が澄清になったら、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製残渣をジクロロメタン（5 mL）中に溶解し、ジクロロメタン（5 mL）中の5-（3-クロロ-5-メトキシベンジル）ピリジン-2-アミン（0.248 g、1.0 mmol）及びピリジン（0.240 g、3.0 mmol）の溶液に0℃でゆっくり加えた。得られた混合物を室温で更に2時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、ジクロロメタン（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル中10%メタノール）によって精製して、250 mgの褐色の油を得た。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、N-（5-（3-クロロ-5-メトキシベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（0.148 g、0.386 mmol、38.6%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ: 10.59 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 3.0, 9.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 6.90–6.84 (m, 3H), 6.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.50 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 384.1 [M+H]⁺.

【0586】

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

【化382】



【0587】

ステップ1：3-クロロ-5-メチルベンゾニトリルの調製

10

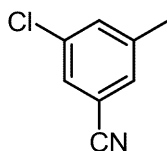
20

30

40

50

【化 3 8 3】



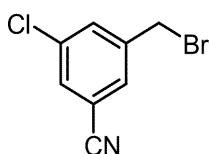
N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の 1-ブロモ-3-クロロ-5-メチルベンゼン (2.0 g、10.0 mmol)、シアン化亜鉛 (0.700 g、6.0 mmol)、1, 1'-フェロセンジイル-ビス (ジフェニルホスフィン) (1.1 g、2.0 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.900 g、1.0 mmol) の混合物を、窒素下、110℃で5時間攪拌した。反応物を水中に注ぎ入れ、水層を酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 60/1) によって精製して、3-クロロ-5-メチルベンゾニトリル (1.4 g、9.2 mmol、92%) を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ. 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 2.40 (s, 3H).

10

【0588】

ステップ2: 3-(ブロモメチル)-5-クロロベンゾニトリルの調製

【化 3 8 4】



20

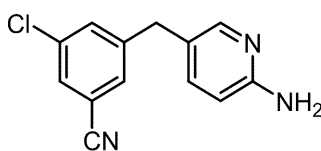
3-(ブロモメチル)-5-クロロベンゾニトリルの合成は、実施例25と同様の手順に従った。生成物 3-(ブロモメチル)-5-クロロベンゾニトリル (0.800 g、3.47 mmol、48%) が黄色固体として得られた。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ. 7.64 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 4.44 (s, 2H).

30

【0589】

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

【化 3 8 5】



3-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)-5-クロロベンゾニトリルの合成は、実施例23と同様の手順に従った。生成物 3-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)-5-クロロベンゾニトリル (0.190 g、純度56%; 260 mg、純度79%) が黄色の油として得られた。LCMS (ESI) m/z: 244.1 [M+H]⁺.

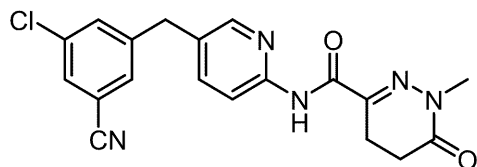
40

【0590】

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

50

【化 3 8 6】

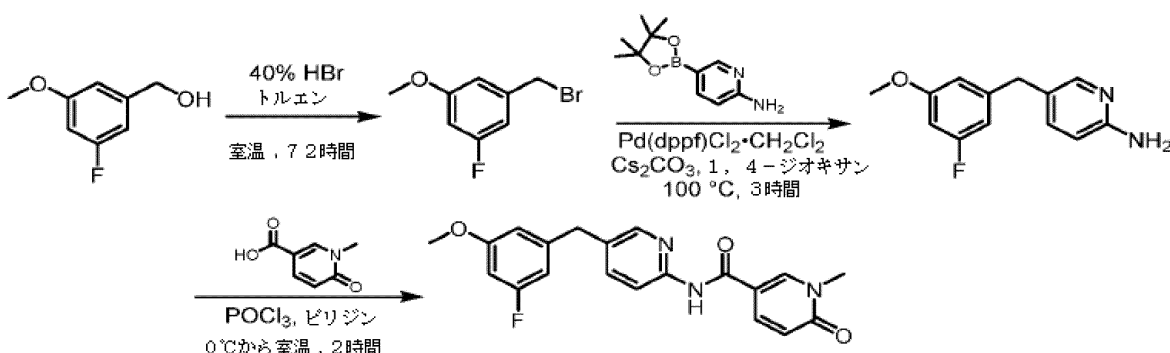


N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 3-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)-5-クロロベンズニトリル (0.190 g (純度 56%), 0.43 mmol)、1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.122 g, 0.78 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.445 g, 1.17 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.302 g, 2.34 mmol) の溶液を室温で 16 時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れた。形成された沈殿物を濾過によって回収し、キラル分取 HPLC によって精製して、化合物 N-(5-(3-クロロ-5-シアノベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.0794 g, 0.208 mmol, 45%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ: 9.73 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 382.0 [M+H]⁺.

【0591】

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

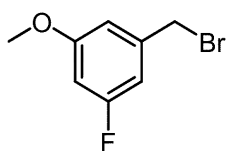
【化 3 8 7】



【0592】

ステップ 1: 1-(ブロモメチル)-3-フルオロ-5-メトキシベンゼンの調製

【化 3 8 8】

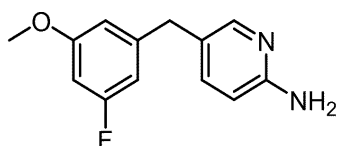


(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)メタノール (1.5 g, 6.88 mmol)、40%臭化水素 (6 mL) 及びトルエン (10 mL) の溶液を室温で 3 日間攪拌した。

反応混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（160 mL × 3）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝16／1）によって精製して、1-（ブロモメチル）-3-フルオロ-5-メトキシベンゼン（1.7 g、5.57 mmol、81%）を薄黄色の油として得た。¹H NMR（500 MHz，クロロホルム-d） δ 6.74-6.71（m，2H），6.58-6.55（m，1H），4.42（s，2H），3.82（s，3H）。

【0593】

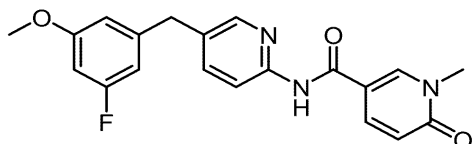
ステップ2：5-（3-フルオロ-5-メトキシベンジル）ピリジン-2-アミンの調製
【化389】



5-（3-フルオロ-5-メトキシベンジル）ピリジン-2-アミンの合成は、実施例25と同様の手順に従った。生成物5-（3-フルオロ-5-メトキシベンジル）ピリジン-2-アミン（0.600 g、2.57 mmol、70%）が褐色の油として得られた。LCMS（ESI） m/z ：233.1 [M+H]⁺。

【0594】

ステップ3：N-（5-（3-フルオロ-5-メトキシベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの調製
【化390】



N-（5-（3-フルオロ-5-メトキシベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの合成は、実施例25と同様の手順に従った。粗製試料を最小限のN，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、N-（5-（3-フルオロ-5-メトキシベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（0.0704 g、0.191 mmol、12.8%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.60（s，1H），8.67（s，1H），8.31（d，J = 2.5 Hz，1H），8.04-7.97（m，2H），7.73（d，J = 8.0 Hz，1H），6.71-6.68（m，3H），6.43（d，J = 9.5 Hz，1H），3.92（s，2H），3.74（s，3H），3.50（s，3H）；LCMS（ESI） m/z ：368.2 [M+H]⁺。

【0595】

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

10

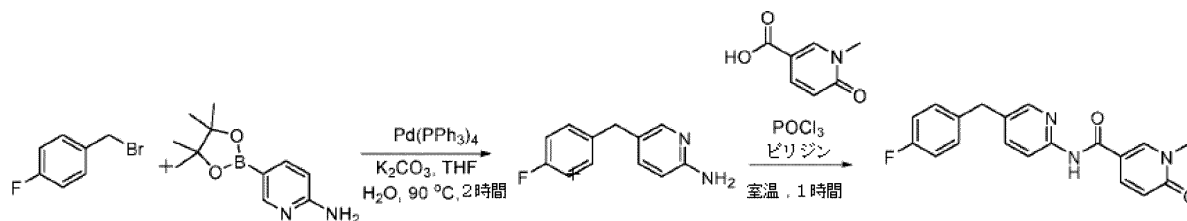
20

30

40

50

【化 3 9 1】

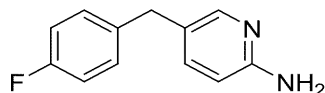


【0 5 9 6】

ステップ 1：5-（4-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミンの調製

10

【化 3 9 2】



テトラヒドロフラン（48 mL）及び水（12 mL）中の 1-（ブロモメチル）-4-フルオロベンゼン（3.0 g、16.0 mmol）、5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-アミン（3.51 g、16.0 mmol）、炭酸カリウム（4.4 g、31.9 mmol）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（1.84 g、1.60 mmol）を窒素下で加えた。反応混合物を 90 °C まで加熱し、2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を 1 N 塩化水素で pH = 1 ~ 3 に酸性化し、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で pH = 8 ~ 10 に調整し、ジクロロメタン（50 mL × 2）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル = 1 / 1）によって精製することで、5-（4-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（1.8 g、8.96 mmol、56 %）を黄色固体として得た。LCMS（ESI） m/z： 203.1 [M+H]⁺。

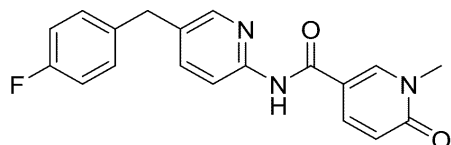
20

【0 5 9 7】

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

30

【化 3 9 3】



20 °C のピリジン（8 mL）中の 1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（0.200 g、1.31 mmol）、5-（4-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.264 g、1.31 mmol）の溶液に、オキシ塩化リン（V）（0.595 g、3.921 mmol）を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗製固体をジクロロメタン（10.0 mL）中に溶解し、ジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限の N,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC（Boston C18 21 × 250 mm 10 μm カラム；アセトニトリル／0.01 % トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（4-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドを薄黄色の固体として得た（0.170 g、0.503 mmol、38.4 %）。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.62（s, 1H）， 8.67（s, 1H）， 8.29

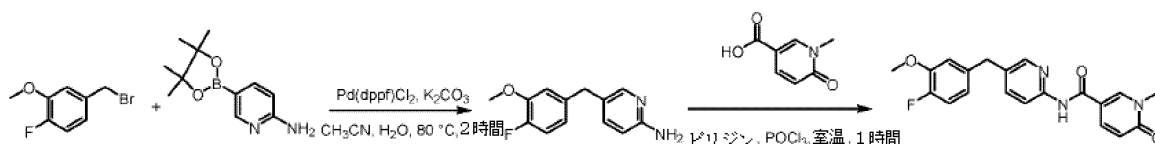
40

50

(s, 1H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 6 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 6.44 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 338.1 [M+H]⁺.
【0598】

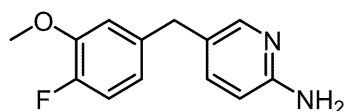
実施例54. N-(5-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(54)の調製

【化394】



【0599】

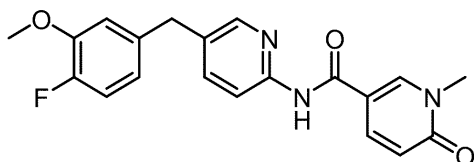
ステップ1: 5-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)ピリジン-2-アミンの調製
【化395】



アセトニトリル(20.0mL)及び水(5.00mL)中の4-(ブロモメチル)-1-フルオロ-2-メトキシベンゼン(0.5g、2.29mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン(0.56g、2.52mmol)、炭酸カリウム(0.63g、4.59mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.19g、0.23mmol)の混合物を、窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1)によって精製して、5-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)ピリジン-2-アミン(0.30g、1.29mmol、56.3%)を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 233.1 [M+H]⁺.

【0600】

ステップ2: N-(5-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの調製
【化396】



ピリジン(4.0mL)中の5-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)ピリジン-2-アミン(0.20g、0.86mmol)、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(0.15g、0.95mmol)の溶液に、オキシ塩化リン(V)(0.0681g、0.86mmol)を0℃で滴下した。反応混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)でクエンチし、水層を酢酸エチル(20mL)で抽出した。合わせた有機層を水(10mL×2)及びブライン(10mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試

10

20

30

40

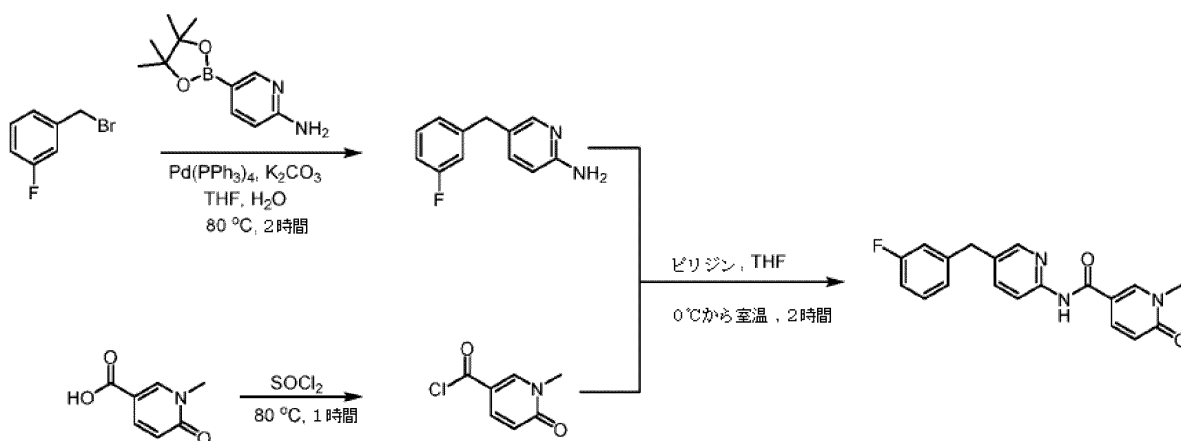
50

料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21×250mm 10μmカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (0.0324g, 0.09mmol, 10.5%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.07 – 7.92 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.17 – 7.02 (m, 2H), 6.83 – 6.71 (m, 1H), 6.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.50 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 368.2 [M+H]⁺.

【0601】

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

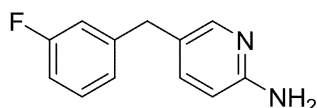
【化397】



【0602】

ステップ1: 5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミンの調製

【化398】

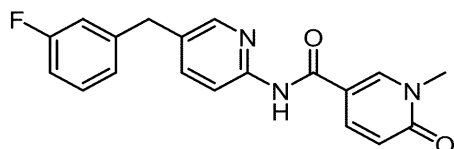


室温のテトラヒドロフラン (75 mL) 及び水 (19 mL) 中の5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン (5.0g, 22.72mmol) の溶液に、1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン (4.30g, 22.7mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (2.63g, 2.27mmol) 及び炭酸カリウム (6.27g, 45.4mmol) を窒素下に加えた。反応混合物を80°Cで2時間攪拌し、次いで、室温まで冷却し、水 (100 mL) で希釈した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を4N塩化水素でpH=2~3に酸性化し、酢酸エチル (80 mL×2) で抽出した。次いで、水層を炭酸ナトリウム水溶液でpH=9~10に調整し、ジクロロメタン (80 mL×2) で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (4.4g, 21.8mmol, 95.7%) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 203.2 [M+H]⁺.

【0603】

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

【化399】

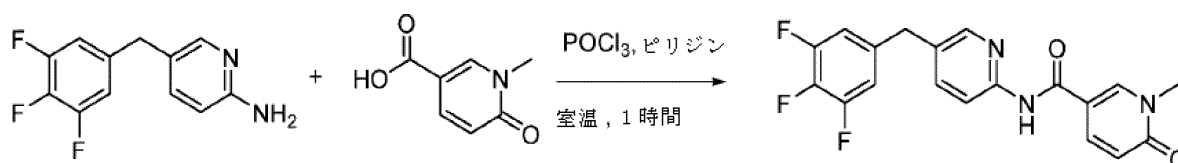


塩化チオニル（30 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（6.00 g、39.2 mmol）の懸濁液を80℃まで1時間加熱した。濃縮し、真空下で乾燥させたら、残渣を無水テトラヒドロフラン（60 mL）中に溶解した。この溶液を、無水テトラヒドロフラン（60 mL）中の5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（6.00 g、30.2 mmol）及びピリジン（7.20 mL、90.5 mmol）の混合物に、0℃で15分かけて滴下した。反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。白色固体の沈殿物を濾過によって回収し、濾過ケーキをエタノール（60 mL）及びtert-ブチルメチルエーテル（60 mL）で洗浄した。濾液を濃縮し、得られた固体をエタノール（60 mL）及びtert-ブチルメチルエーテル（60 mL）で洗浄した。合わせた固体を真空下で乾燥させて、粗製物のN-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（7.3 g）を得た。粗製物質（7.3 g）をエタノール（1.10 L）中に80℃で溶解した。濾過したら、濾液を約300 mLまで濃縮して、室温まで冷却した。固体を濾過によって回収し、濾過ケーキをエタノール（50 mL）及びtert-ブチルメチルエーテル（50 mL）で洗浄した。白色固体を真空下で乾燥させて、N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（5.05 g、15.0 mmol、49.7%）を得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 11.47（s, 1H）, 8.91（d, J = 2.4 Hz, 1H）, 8.36（d, J = 1.8 Hz, 1H）, 8.12（d, J = 8.7 Hz, 1H）, 8.06 - 7.94（m, 2H）, 7.42 - 7.28（m, 1H）, 7.14（t, J = 8.6 Hz, 2H）, 7.05（dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H）, 6.47（d, J = 9.6 Hz, 1H）, 4.04（s, 2H）, 3.52（s, 3H）; LCMS（ESI）m/z：338.0 [M+H]⁺.

【0604】

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

【化400】



【0605】

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

10

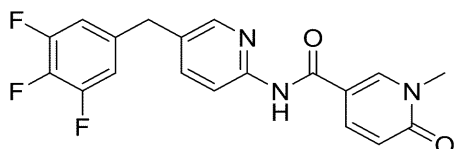
20

30

40

50

【化 4 0 1】

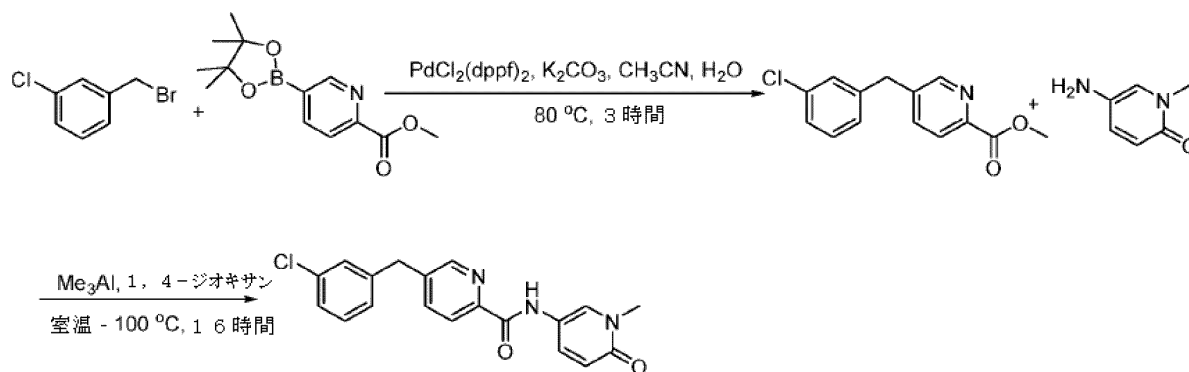


20℃のピリジン（4 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（0.100 g、0.653 mmol）、5-（3,4,5-トリフルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.155 g、0.653 mmol）の溶液に、オキシ塩化リン（V）（0.297 g、1.96 mmol）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体をジクロロメタン（10.0 mL）中に溶解した。得られた溶液をジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、1-メチル-6-オキソ-N-（5-（3,4,5-トリフルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドを薄黄色の固体として得た（0.0286 g、mmol、0.078 mmol、12%）。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.56（s, 1H）, 8.67（d, J = 2.5 Hz, 1H）, 8.32（d, J = 2 Hz, 1H）, 7.97–8.06（m, 2H）, 7.71–7.73（m, 1H）, 7.27–7.30（m, 2H）, 6.42–6.44（d, J = 10 Hz, 1H）, 3.95（s, 2H）, 3.50（s, 3H）。LCMS（ESI）m/z: 374.0 [M+H]⁺.

【0606】

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

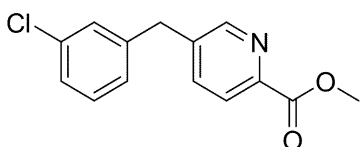
【化 4 0 2】



【0607】

ステップ1：5-（3-クロロベンジル）ピコリン酸メチルの調製

【化 4 0 3】



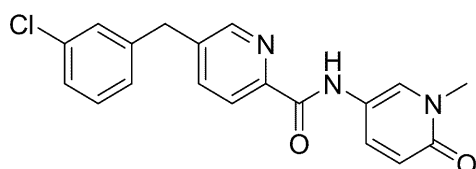
室温のアセトニトリル（80.0 mL）及び水（20 mL）中の1-（ブロモメチル）-3-クロロベンゼン（1.56 g、7.60 mmol）の溶液に、炭酸カリウム（2.10 g、15.2 mmol）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジ

クロロパラジウム (II) (0.434 g、0.532 mmol) 及び 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリン酸メチル (2.0 g、7.60 mmol) を窒素下で加えた。反応混合物を 80℃で 3 時間攪拌し、室温まで冷却し、水 (200 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (80 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル = 1/3) によって精製して、5-(3-クロロベンジル)ピコリン酸メチル (1.3 g、4.97 mmol、65.4%) を褐色の油として得た。LCMS (ESI) m/z: 262.1 [M+H]⁺.

【0608】

ステップ 2: (5-(3-クロロベンジル)-N-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピコリンアミドの調製

【化404】



無水 1,4-ジオキサン (8 mL) 中の 5-アミノ-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン (0.200 g、1.66 mmol) の溶液に、トリメチルアルミニウム (0.81 mL、1.62 mmol、トルエン中 2 M) を窒素下で加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、1,4-ジオキサン (3.0 mL) 中の 5-(3-クロロベンジル)ピコリン酸メチル (0.106 g、0.404 mmol) を加え、100℃で 16 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、水 (100 mL) でクエンチした。水層を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限の N,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Sunfire prep C18 10 μm OBD 19 × 250 mm; 移動相: [水 (0.05% トリフルオロ酢酸) - アセトニトリル]; B%: 60% ~ 88%, 15 分) を介して精製して、(5-(3-クロロベンジル)-N-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピコリンアミド (0.101 g、0.285 mmol、70.5%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 6.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.44 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 354.1 [M+H]⁺.

【0609】

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

10

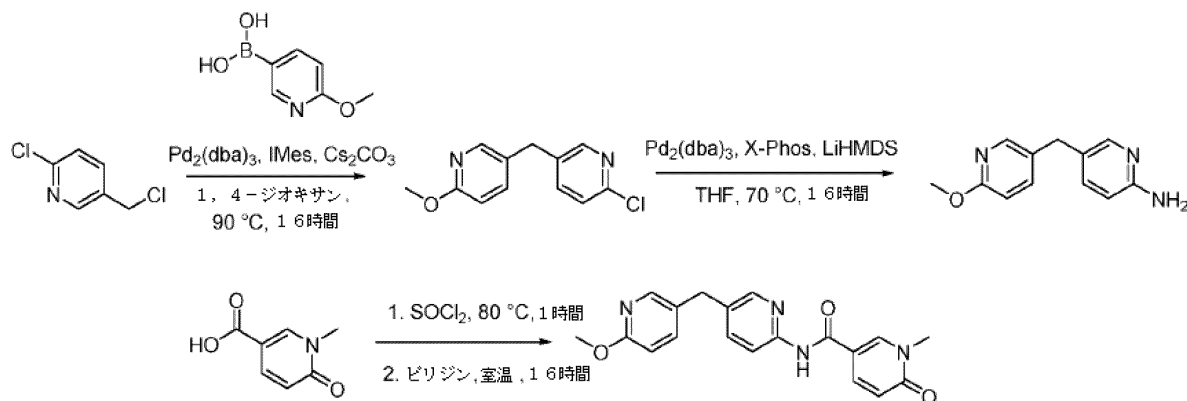
20

30

40

50

【化 4 0 5】

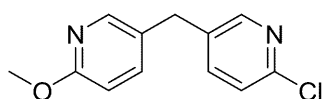


10

【0 6 1 0】

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

【化 4 0 6】



20

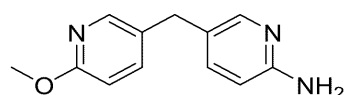
1, 4-ジオキサン (50 mL) 中の 2-クロロ-5-((クロロメチル)ピリジン (1 g、6.21 mmol)、6-メトキシピリジン-3-イルボロン酸 (1.12 g、7.45 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.28 g、0.31 mmol)、1, 3-ビス(2, 4, 6-トリメチルフェニル)イミダゾリウムクロリド (0.21 g、0.62 mmol) 及び炭酸セシウム (4 g、12.42 mmol) の混合物を排気し、アルゴン (3 x) を充填し、90 °C で 16 時間攪拌した。反応物を冷却し、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、シリカゲルのパッドに通して濾過し、濃縮した。残渣を Combi-Flash (Biotage、40 g シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテルを 20 %～30 % で用いて溶出) によって精製して、2-クロロ-5-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリジン (0.85 g、3.63 mmol、58.6 %) を黄色の油として得た。LCMS (ESI) m/z: 235.1 [M+H]⁺.

30

【0 6 1 1】

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

【化 4 0 7】



40

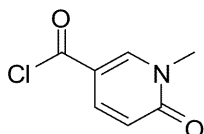
無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 2-クロロ-5-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリジン (0.5 g、2.13 mmol) の溶液を排気し、窒素 (2 x) を充填し、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.19 g、0.21 mmol)、X-Phos (0.2 g、0.42 mmol) 及び 1 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミドテトラヒドロフラン溶液 (6.4 mL、6.4 mmol) を投入した。混合物を再度排気し、窒素 (2 x) を充填し、70 °C で 16 時間攪拌した。揮発性物質を濃縮し、粗製残渣 Combi-Flash (Biotage、40 g シリカゲル、メタノール／ジクロロメタン=1/10 (メタノール中 0.5 % 7 N アンモニア含有) を 30 %～40 % で用いて溶出) によって精製して、5-((6-メトキシピリジ

50

ン-3-イル)メチル)ピリジン-2-アミン(0.22g、1.02mmol、48%)を黄色の油として得た。LCMS (ESI) m/z: 216.2 [M+H]⁺.
【0612】

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

【化408】



10

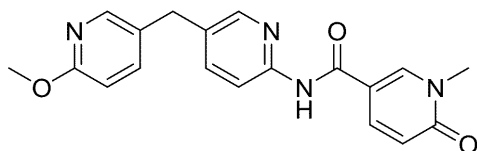
1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(0.6g、3.92mmol)及び塩化チオニル(5mL)の混合物を80℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニルクロリド(0.6g、粗製物)を白色固体として得た。更に精製することなく、次のステップに直接使用した。

【0613】

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

20

【化409】



0℃のテトラヒドロフラン(20mL)中の5-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリジン-2-アミン(0.17g、0.79mmol)の溶液に、ピリジン(0.2mL、2.37mL)を加え、続いて、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニルクロリド(0.2g、1.19mmol)を小分けにして加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。別分量の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニルクロリド(0.1g、0.79mmol)を加え、反応物を30℃で5時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC(Boston C18 21×250mm 10μmカラム;移動相はアセトニトリル/10mM酢酸アンモニウム水溶液であった)によって精製して、N-(5-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(0.088g、0.25mmol、32%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.27 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.97 (dd, 1H, J = 2.8 Hz, 9.6 Hz), 7.65 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.56 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.42 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 3.88 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.48 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 351.1 [M+H]⁺.

30

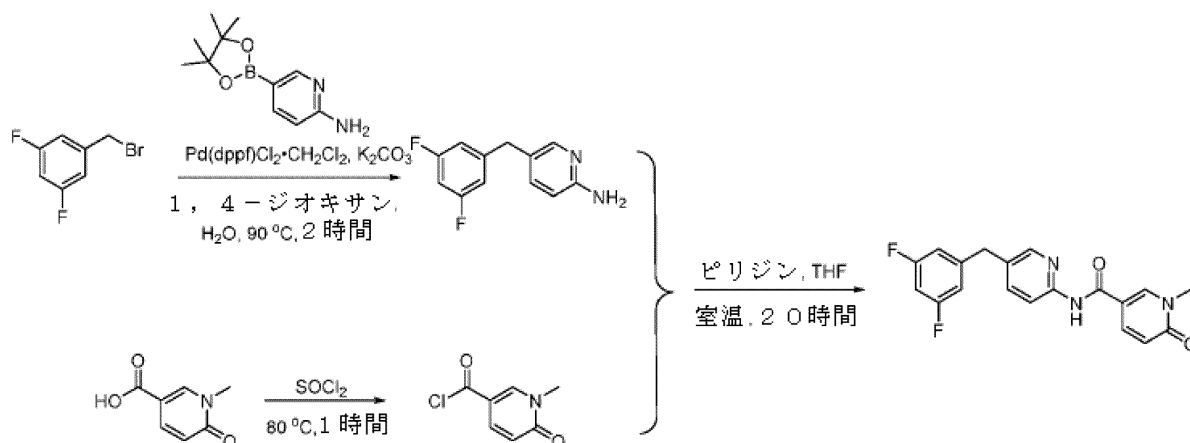
40

【0614】

実施例59. N-(5-(3,5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-

50

メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (59) の調製
【化410】

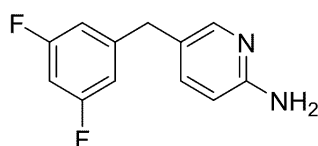


10

【0615】

ステップ1：5-(3,5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-アミンの調製

【化411】



20

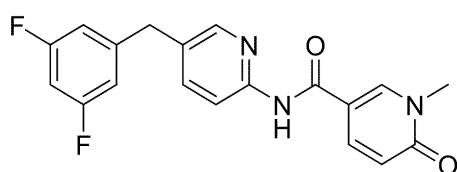
1,4-ジオキサン (240 mL) 中の1-(ブロモメチル)-3,5-ジフルオロベンゼン (10.4 g、50.2 mmol) 及び5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン (12.2 g、55.2 mmol) の溶液に、水 (80 mL) 中の炭酸カリウム (13.9 g、100 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を窒素で1分間脱気した後、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (2.04 g、2.50 mmol) を加え、混合物を窒素で1分間脱気した。反応混合物を90 °Cで2時間攪拌し、濃縮し、水 (250 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル、次いで、ジクロロメタン：酢酸エチル = 2 : 1) によって精製して、化合物5-(3,5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (8.02 g、36.4 mmol、72%) を淡黄色の固体として得た。淡黄色の固体 (4.6 g) をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール中アンモニア (7 N) = 20 / 1) によって再精製して、5-(3,5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (4.4 g、20 mmol、95%) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 221.1 [M+H]⁺.

30

【0616】

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

【化412】



40

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

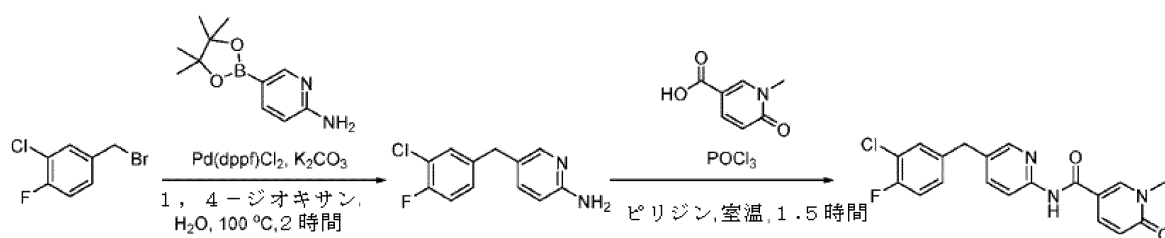
50

3-カルボン酸 (4.0 g、26 mmol) の懸濁液を 80℃まで1時間加熱した。濃縮し、真空下で乾燥させたら、残渣を無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中に溶解し、室温の無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中の 5-(3,5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (4.4 g、20 mmol) 及びピリジン (8.0 g、100 mmol) の混合物に1時間かけて加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した。反応溶液から黄色固体が沈殿し、これを濾過によって回収した。濾過ケーキをエタノール (50 mL) 及びtert-ブチルメチルエーテル (50 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をエタノール (20 mL) 及びtert-ブチルメチルエーテル (20 mL) で洗浄した。両方の固体を合わせ、真空下で乾燥させて、粗製物 N-(5-(3,5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (4.1 g) を得、これを、110℃のエタノール (500 mL) 中に溶解した。濾過したら、濾液を室温まで冷却した。固体を濾過によって回収し、ケーキをエタノール (50 mL) 及びtert-ブチルメチルエーテル (50 mL) で洗浄した。オフホワイトの固体を水中で3時間スラリー化した後、濾過し、真空下で乾燥させて、N-(5-(3,5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (2.9 g、8.17 mmol、41%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 9.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.8 Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 3H), 6.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.49 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 356.0 [M+H]⁺.

【0617】

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

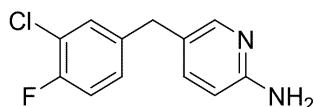
【化413】



【0618】

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

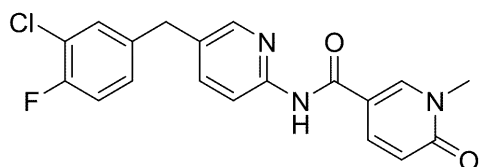
【化414】



1,4-ジオキサン (30 mL) 及び水 (10 mL) 中の 4-(ブロモメチル)-2-クロロ-1-フルオロベンゼン (1.12 g、5 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-2-アミン (1.34 g、6 mmol) 及び炭酸カリウム (1.38 g、10 mmol) の溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.366 g、0.5 mmol) を窒素下で加えた。反応混合物を 100℃で2時間攪拌した。反応混合物を

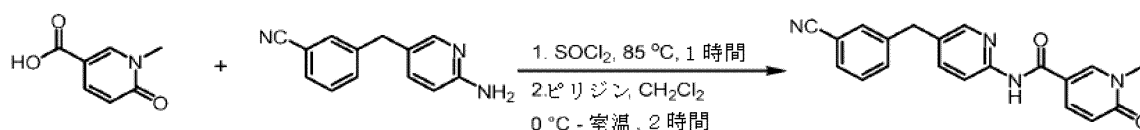
濃縮し、水（50 mL）を加えた。水相を酢酸エチル（80 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル、1／1～0／1）によって精製して、5-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（870 mg、7.4%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI） m/z ：237.1 $[M+H]^+$ 。【0619】

ステップ2：N-（5-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの調製【化415】



室温のピリジン（4 mL）中の5-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.142 g、0.6 mmol）及び1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（0.092 g、0.6 mmol）の溶液に、オキシ塩化リン（0.276 g、1.8 mmol）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水（30 mL）を加えた。水層をジクロロメタン（30 mL × 2）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21 × 250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、N-（5-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（14.3 mg、0.04 mmol、6.5%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.53（s, 1H），8.65（d, J = 2.8 Hz, 1H），8.30（d, J = 2.0 Hz, 1H），8.05（d, J = 8.8 Hz, 1H），7.96（dd, J_1 = 2.8 Hz, J_2 = 9.6 Hz, 1H），7.68（dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H），7.51（dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H），7.32 - 7.36（m, 1H），7.25 - 7.29（m, 1H），6.42（d, J = 9.2 Hz, 1H），3.94（s, 2H），3.48（s, 3H）；LCMS（ESI） m/z ：372.0 $[M+H]^+$ 。【0620】

実施例61．N-（5-（3-シアノベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（61）の調製【化416】



【0621】

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

10

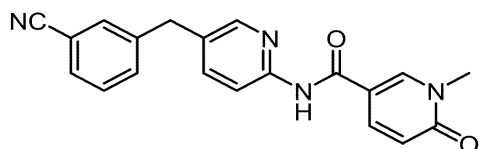
20

30

40

50

【化 4 1 7】

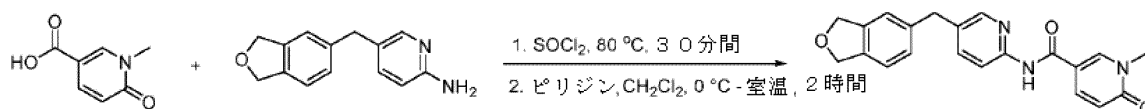


塩化チオニル（4 mL）中の 1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（0.184 g、1.2 mmol）の懸濁液を 85℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン（6 mL）中に溶解し、0℃のピリジン（6 mL）中の 3-（（6-アミノピリジン-3-イル）メチル）ベンゾニトリル（0.209 g、1 mmol）の溶液に加えた。反応混合物を 0℃～室温で 2 時間攪拌し、氷水中に注ぎ入れた。水層をジクロロメタン（20 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限の N,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μm カラム；移動相はアセトニトリル／0.01% トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、N-（5-（3-シアノベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（0.159 g、0.46 mmol、46%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.61（s, 1H），8.67（d, J = 3.0 Hz, 1H），8.33（d, J = 2.0 Hz, 1H），8.04（d, J = 8.5 Hz, 1H），7.98（dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H），7.78（s, 1H），7.74（dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H），7.69（d, J = 7.5 Hz, 1H），7.63（d, J = 8.5 Hz, 1H），7.52（t, J = 7.5 Hz, 1H），6.43（d, J = 9.5 Hz, 1H），4.02（s, 2H），3.50（s, 3H）；LCMS（ESI）m/z：345.1 [M+H]⁺.

【0622】

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

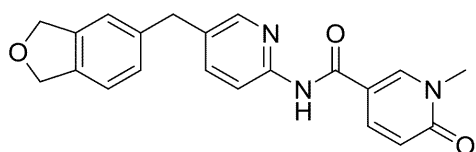
【化 4 1 8】



【0623】

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

【化 4 1 9】



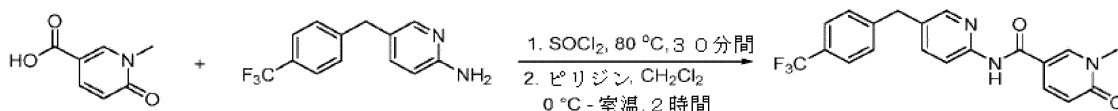
塩化チオニル（3 mL）中の 1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（0.081 g、0.531 mmol）の懸濁液を、窒素下、80℃で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン（3 mL）中に溶解し、0℃のピリジン（3 mL）中の 5-（（1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル）メチル）

ピリジン-2-アミン (0.100 g、0.442 mmol) の溶液に加えた。次いで、反応混合物を 0℃～室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を氷水中に注ぎ入れ、ジクロロメタン (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限の N, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21 × 250 mm 10 μm カラム; 移動相はアセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液であった) を介して精製して、N-(5-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (0.0885 g、0.245 mmol、55.3%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.61 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 362.1 [M+H]⁺.

【0624】

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

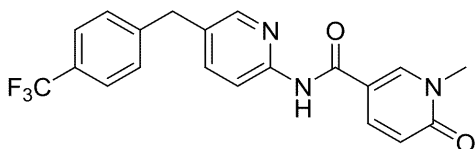
【化 420】



【0625】

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

【化 421】



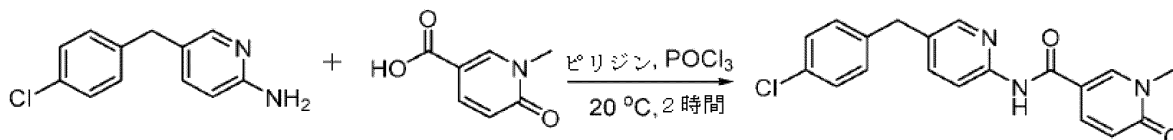
塩化チオニル (4 mL) 中の 1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (0.184 g、1.2 mmol) の懸濁液を、窒素下、80℃で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン (6 mL) 中に溶解し、0℃のピリジン (6 mL) 中の 5-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-アミン (0.252 g、1 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、氷水中に注ぎ入れた。水層をジクロロメタン (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限の N, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21 × 250 mm 10 μm カラム; 移動相はアセトニトリル / 0.01% トリフルオロ酢酸水溶液であった) を介して精製して、1-メチル-6-オキソ-N-(5-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (0.1955 g、0.51 mmol、50.5%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.60 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1

H), 7.97 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 388.1 [M+H]⁺.

【0626】

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

【化422】

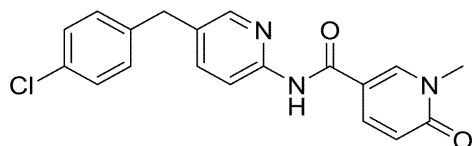


10

【0627】

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

【化423】



20

20°Cのピリジン(4mL)中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(0.100g、0.653mmol)、5-(4-クロロベンジル)ピリジン-2-アミン(0.142g、0.653mmol)の溶液に、オキシ塩化リン(0.297g、1.96mmol)を加えた。反応混合物を20°Cで2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗製固体をジクロロメタン(10.0mL)中に溶解し、ジクロロメタン(50mL)及び水(50mL)の混合物を加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC(Boston C18 21×250mm 10μmカラム; 移動相はアセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液であった)を介して精製して、N-(5-(4-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(29.6mg、0.084mmol、13%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.66-8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96-8.05 (m, 2H), 7.66-7.69 (q, J = 3.6 Hz, 1H), 7.27-7.38 (m, 4H), 6.42-6.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 354.1 [M+H]⁺.

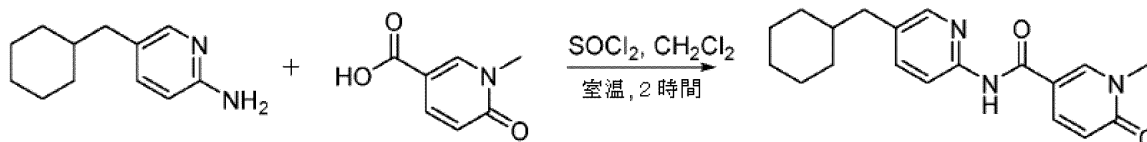
30

40

【0628】

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

【化424】

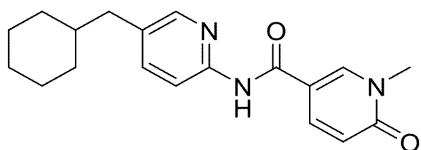


50

【0629】

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

【化425】

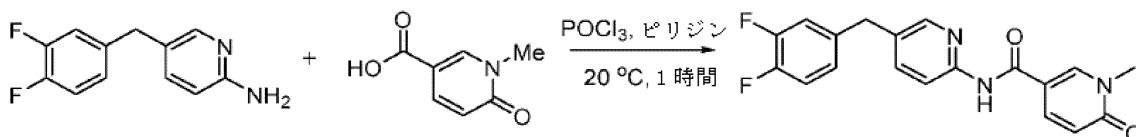


20℃のジクロロメタン（5mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（80mg、0.526mmol）の溶液に、塩化チオニル（5mL）を加えた。反応混合物を90℃まで加熱し、0.5時間還流した。揮発性物質を減圧下で除去し、固体をジクロロメタン（2mL）中に溶解し、ジクロロメタン（5mL）中の5-（シクロヘキシルメチル）ピリジン-2-アミン（50mg、0.263mmol）及びピリジン（62mg、0.789mmol）の溶液に加えた。反応溶液を20℃で2時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン（50mL）と水（50mL）に分割した。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250mm 10μmカラム；移動相はアセトニトリル／10mM酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、N-（5-（シクロヘキシルメチル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（25.6mg、0.079mmol、30%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.56（s, 1H）, 8.68（d, J = 4.0 Hz, 1H）, 8.16（s, 2H）, 8.02（t, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.64-7.67（m, 1H）, 6.44（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 3.50（s, 3H）, 2.46（d, J = 8.0 Hz, 2H）, 1.59-1.67（m, 5H）, 1.49-1.51（m, 1H）, 1.10-1.29（m, 3H）, 0.88-0.96（m, 2H）；LCMS（ESI） m/z：326.2 [M+H]⁺.

【0630】

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

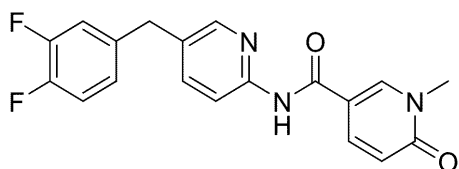
【化426】



【0631】

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

【化427】

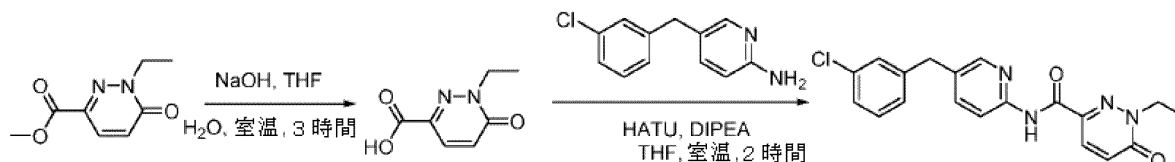


20℃のピリジン（4mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（100mg、0.653mmol）及び5-（3,4-ジフルオロベ

ンジル) ピリジン-2-アミン (144 mg、0.653 mmol) の溶液に、オキシ塩化リン (297 mg、1.96 mmol) を加えた。反応混合物を 20℃ で 4 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた粗製固体をジクロロメタン (10.0 mL) 中に溶解し、ジクロロメタン (50 mL) 及び水 (50 mL) の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限の N, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21×250 mm 10 µm カラム; アセトニトリル/0.01% トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-(3,4-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (39.8 mg、0.11 mmol、17%) を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.10-7.13 (m, 1H), 6.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 356.0 [M+H]⁺.

【0632】

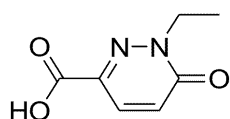
実施例 67. N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (67) の調製
【化 428】



【0633】

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

【化 429】



テトラヒドロフラン (5 mL) 及び水 (1.5 mL) 中の 1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (0.637 g、3.5 mmol) の溶液に、水酸化ナトリウム (0.280 g、7 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した後、1 N 塩化水素水溶液で pH = 6 に中和した。混合物を濃縮して、1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸を白色固体として得た (0.900 g、粗製物)。LCMS (ESI) m/z: 169.1 [M+H]⁺。追加で精製することなく、次のステップに使用した。

【0634】

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

10

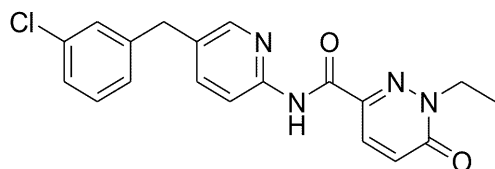
20

30

40

50

【化 4 3 0】

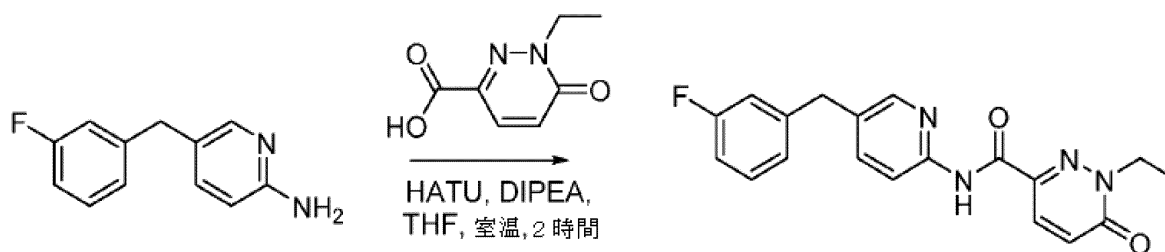


テトラヒドロフラン（4 mL）中の 1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.100 g、0.6 mmol）、5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.157 g、0.75 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.342 g、0.9 mmol）及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.232 mg、1.8 mmol）の溶液を室温で 2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗製試料を最小限の N,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC（Sunfire prep C18 10 µm OBD 19 × 250 mm；移動相：〔水（0.05% トリフルオロ酢酸）- アセトニトリル〕；B%：60%～88%、15 分）を介して精製して、N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た（0.050 g、0.136 mmol、22.6%）。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.23（s, 1H），8.35（d, J = 2.0 Hz, 1H），8.08（d, J = 8.4 Hz, 1H），7.93（d, J = 4.8 Hz, 1H），7.78（dd, J = 4.2, 4.0 Hz, 1H），7.36-7.32（m, 2H），7.28-7.23（m, 2H），7.07（d, J = 9.2 Hz, 1H），4.24-4.18（m, 2H），3.99（s, 2H），1.35（t, J = 7.2 Hz, 3H）；LCMS（ESI）369.1 [M + H]⁺.

【0635】

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

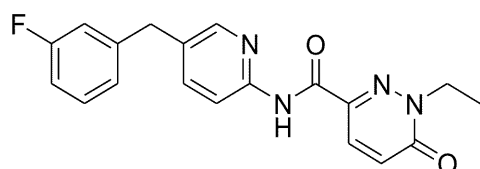
【化 4 3 1】



【0636】

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

【化 4 3 2】



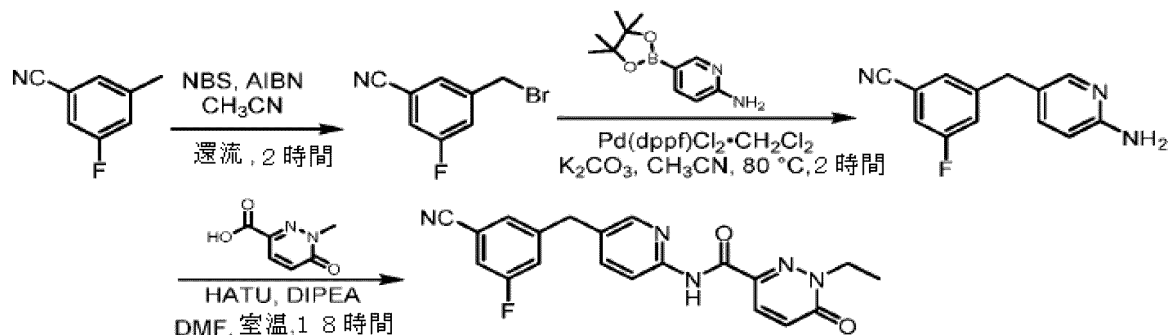
テトラヒドロフラン（4 mL）中の 1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダ

ジン-3-カルボン酸 (120 mg、0.71 mmol)、5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (162 mg、0.86 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (405 mg、1.065 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (275 mg、2.13 mmol) の溶液を室温で2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Sunfire prep C18 10 µm OBD 19 × 250 mm; 移動相: [水 (0.05% トリフルオロ酢酸) - アセトニトリル]; B% : 60% ~ 88%, 15分) を介して精製して、1-エチル-N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た (0.0973 g、0.275 mmol、38.8%)。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 4.2, 4.2 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.13-7.01 (m, 4H), 4.23-4.18 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 353.1 [M+H]⁺.

【0637】

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

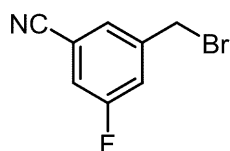
【化433】



【0638】

ステップ1: 3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゾニトリルの調製

【化434】

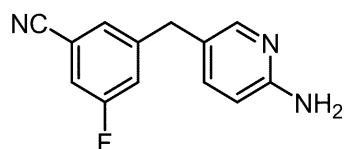


3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゾニトリルの合成は、実施例25と同様の手順を使用して実施した。生成物3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゾニトリル (17.0 g、79.4 mmol、107%) が無色の油として得られた。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.51 (s, 1H), 7.38 (dt, J = 2.5, 11.0 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 1.5, 10.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H).

【0639】

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

【化 4 3 5】

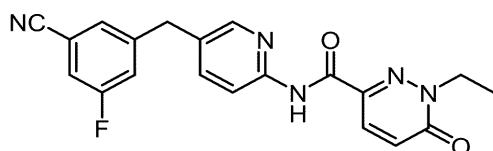


3-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)-5-フルオロベンゾニトリルの合成は、実施例 23 と同様の手順に従った。生成物 3-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)-5-フルオロベンゾニトリル (800 mg、3.5 mmol、50%) が薄黄色の油として得られた。LCMS (ESI) m/z : 228.1 $[M+H]^+$.

【0640】

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

【化 4 3 6】

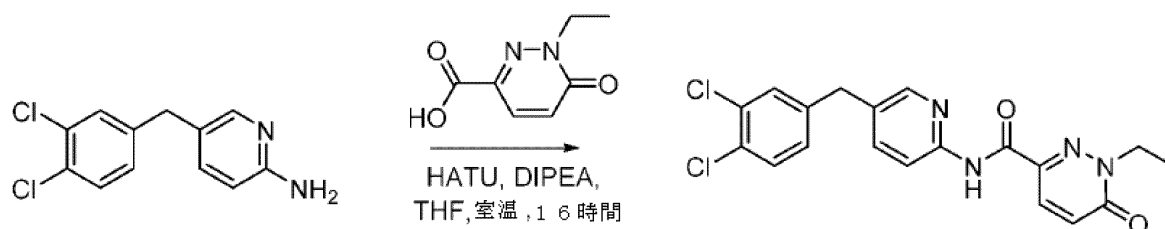


N-(5-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの合成は、実施例 42 と同様の手順に従った。化合物 N-(5-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.180 g、0.478 mmol、43.4%) がオフホワイトの固体として得られた。 ^1H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.19 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 378.1 $[M+H]^+$.

【0641】

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

【化 4 3 7】



【0642】

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

10

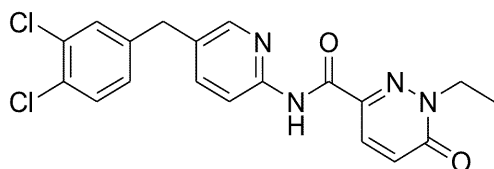
20

30

40

50

【化 4 3 8】

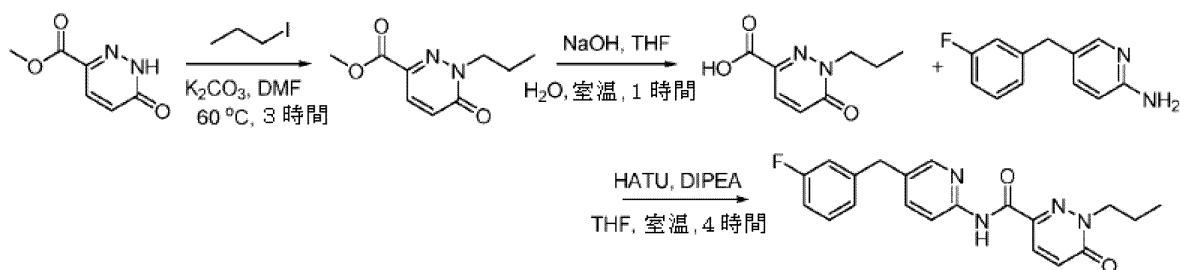


テトラヒドロフラン（4 mL）中の 1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.127 g、0.75 mmol）、5-（3,4-ジクロロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.230 g、0.90 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.427 g、1.125 mmol）及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.290 g、2.25 mmol）の溶液を室温で 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、粗製試料を最小限の N,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μm カラム；アセトニトリル／0.01% トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（3,4-ジクロロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た（0.0679 g、0.14118.8%）。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.20（s, 1H）, 8.35（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 8.09（d, J = 8.5 Hz, 1H）, 7.94（d, J = 9.7 Hz, 1H）, 7.76（dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H）, 7.57（t, J = 5.4 Hz, 2H）, 7.27（dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H）, 7.07（d, J = 9.7 Hz, 1H）, 4.21（t, J = 7.2 Hz, 2H）, 3.99（s, 2H）, 1.34（t, J = 7.2 Hz, 3H）；LCMS（ESI）m/z：403.0 [M+H]⁺.

【0643】

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

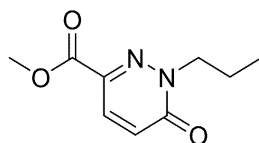
【化 4 3 9】



【0644】

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

【化 4 4 0】



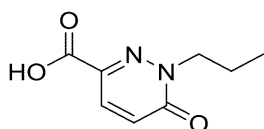
N,N-ジメチルホルムアミド（15.0 mL）中の 6-オキソ-1,6-ジヒドロピ

リダジン-3-カルボン酸メチル（1.0 g、6.49 mmol）、炭酸カリウム（2.68 g、19.5 mmol）の溶液に、1-ヨードプロパン（1.65 g、9.74 mmol）を加えた。反応混合物を60℃まで加熱し、3時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル（50 mL）中に溶解し、水（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）によって精製して、6-オキソ-1-プロピル-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル（0.700 g、3.57 mmol、55%）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z： 197.2 [M+H]⁺.

【0645】

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

【化441】

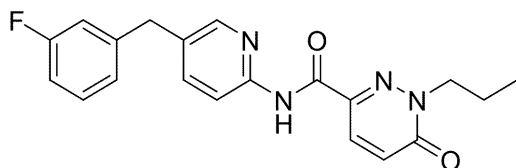


水酸化ナトリウム（81.6 mg、2.04 mmol）を6-オキソ-1-プロピル-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル（200 mg、1.02 mmol）、テトラヒドロフラン（4 mL）及び水（2 mL）の混合物に加えた後、反応物を60℃まで加熱し、1時間攪拌した。1 N塩酸を加えてpH値を3～5に調整した後、全ての溶媒を除去して、粗製物6-オキソ-1-プロピル-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（200 mg、粗製物）を得た。

【0646】

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

【化442】



20℃の6-オキソ-1-プロピル-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.120 g、0.659 mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（0.255 g、1.977 mmol）及びテトラヒドロフラン（5 mL）の混合物に、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.376 g、0.659 mmol）を加えた。反応溶液を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（1.0 mL）中の6-（3-クロロベンジル）ピリダジン-3-アミン（0.144 g、0.659 mmol）の溶液を加えた。反応溶液を20℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-6-オキソ-1-プロピル-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（178.0 mg、0.49 mmol、74%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.16（s, 1H）， 8.34（s, 1H）， 8.08–8.10（d, J = 8.4 Hz, 1H）， 7.92–7.95（d,

10

20

30

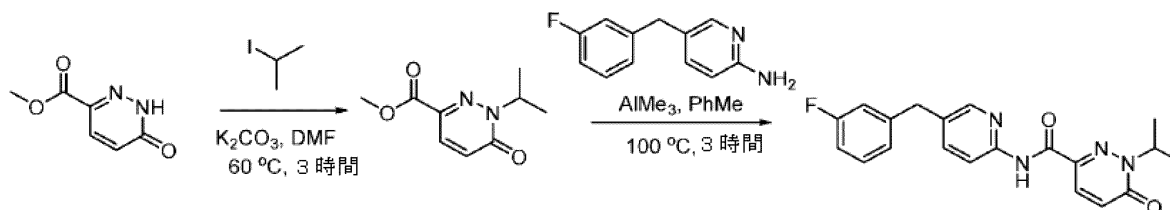
40

50

$J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), $7.75-7.78$ (m, 1H), $7.32-7.36$ (m, 1H), $7.04-7.14$ (m, 4H), $4.12-4.16$ (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.99 (s, 2H), $1.78-1.84$ (q, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), $0.90-0.94$ (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/z : 367.1 $[M+H]^+$.

【0647】

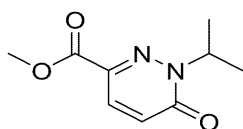
実施例72. N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(72)の調製
【化443】



【0648】

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

【化444】

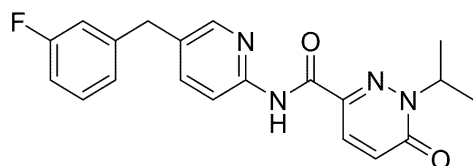


室温のN,N-ジメチルホルムアミド(15.0 mL)中の6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル(1.0 g、6.49 mmol)及び炭酸カリウム(2.68 g、19.47 mmol)の溶液に、2-ヨードプロパン(1.65 g、9.74 mmol)を加えた。反応混合物を60 °Cまで加熱し、1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(50 mL)中に溶解し、水(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1)によって精製して、1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルを白色固体として(0.500 g、2.55 mmol、39%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 197.1 $[M+H]^+$.

【0649】

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

【化445】

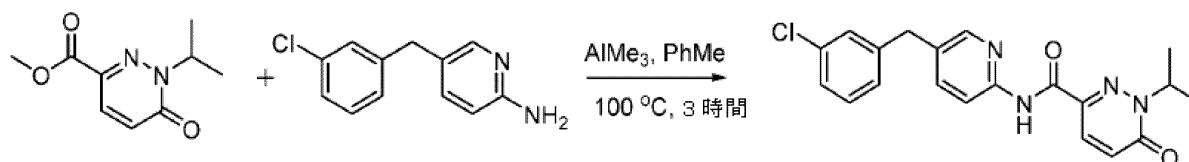


20 °Cのトルエン(10 mL)中の5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン(0.206 g、1.02 mmol)の溶液に、トリメチルアルミニウム(0.5 mL、1.02 mmol、トルエン中2 M)をアルゴン下に加えた。反応混合物を20 °Cで1時間攪拌した後、トルエン(5 mL)中の1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル(0.100 g、0.51 mmol)の溶液を加

えた。反応溶液を100℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を1N塩酸（5mL）及びメタノール（20mL）の混合物で処理した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物をジクロロメタン（50mL）及び水（50mL）中に溶解した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250mm 10μmカラム；移動相はアセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.0832g、0.23mmol、45%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.12（s，1H），8.35（s，1H），8.07-8.09（d，J = 8.4 Hz，1H），7.91-7.94（d，J = 9.6 Hz，1H），7.74-7.77（m，1H），7.32-7.38（m，1H），7.01-7.13（m，4H），5.15-5.19（t，J = 6.6 Hz，1H），3.99（s，2H），1.38-1.40（d，J = 6.4 Hz，6H）；LCMS（ESI）m/z：367.1 [M+H]⁺。

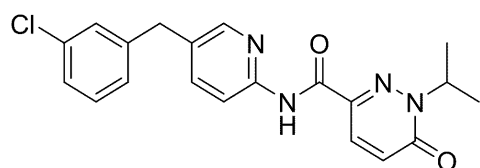
【0650】

実施例73. N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（73）の調製
【化446】



【0651】

ステップ1：N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化447】



20℃のトルエン（15mL）中の5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.222g、1.02mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（0.5mL、1.02mmol、トルエン中2M）をアルゴン下で加えた。反応混合物を20℃で1時間攪拌した後、トルエン（15mL）中の1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル（0.100g、0.51mmol）の溶液を加えた。反応溶液を100℃で2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水（50mL）でクエンチし、ジクロロメタン（50mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250mm 10μmカラム；移動相はアセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（107.8mg、0.28mmol、55%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.11（s，1H），8.36（s，1H），

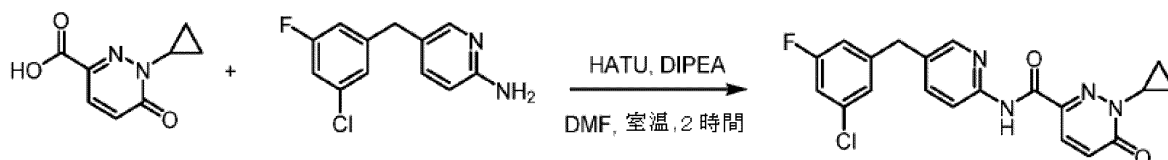
8.07–8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92–7.94 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.75–7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23–7.35 (m, 4H), 7.05–7.07 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.16–5.19 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 1.39–1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); LCMS (ESI) m/z : 383.1 $[M+H]^+$.

【0652】

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

10

【化448】

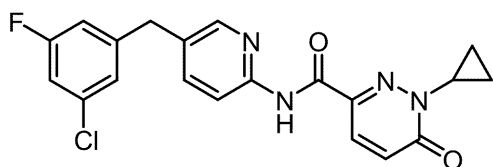


【0653】

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

20

【化449】



N, N-ジメチルホルムアミド (3.5 mL) 中の1-シクロプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.126 g、0.7 mmol)、5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.198 g、0.84 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.400 g、1.05 mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.271 g、2.1 mmol) の溶液を室温で2時間攪拌した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21*250mm 10 μ m カラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-シクロプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.104 g、0.262 mmol、37.4%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.5$, 2.3 Hz, 1H), 7.30–7.22 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.10–4.06 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 1.28–1.24 (m, 2H), 1.04–1.00 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 399.1 $[M+H]^+$.

30

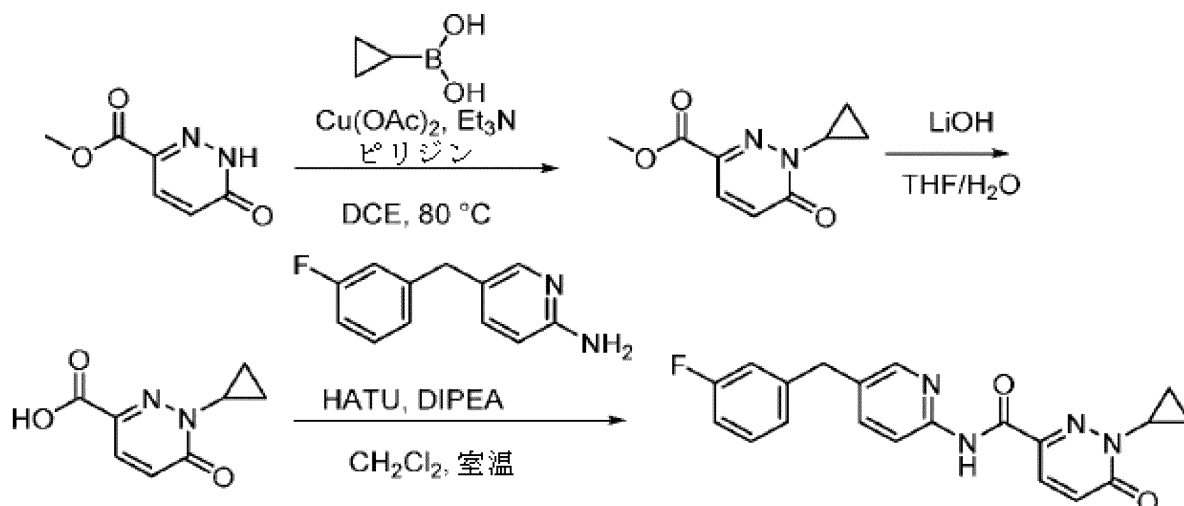
40

【0654】

実施例75. 1-シクロプロピル-N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2

50

－イル)－6－オキソ－1,6－ジヒドロピリダジン－3－カルボキサミド(75)の調製
【化450】



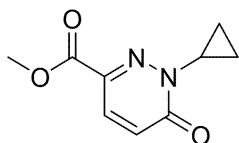
10

【0655】

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

20

【化451】



6－オキソ－1,6－ジヒドロピリダジン－3－カルボン酸メチル(0.400g、2.59mmol)をシクロプロピル硼酸(0.444g、5.18mmol)及び酢酸銅(II)(0.940g、5.18mmol)と合わせ、1,2－ジクロロエタン(8.63mL)中に懸濁した。トリエチルアミン(1.43mL、10.3mmol)及びピリジン(1.04mL、12.9mmol)を加えた。真空と窒素ガスのサイクルを3回繰り返すことによって、反応物を脱気した。80℃で16時間攪拌した。室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(15mL)でクエンチした。ジクロロメタン(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー(40gのシリカゲルに通して0～100%酢酸エチル／ヘキサンで溶出)によって精製して、1－シクロプロピル－6－オキソ－1,6－ジヒドロピリダジン－3－カルボン酸メチルを黄色固体として得た(155mg、0.798mmol、31%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.99 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.43 – 4.26 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.49 – 1.19 (m, 4H).

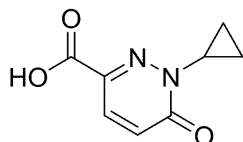
30

40

【0656】

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

【化452】



50

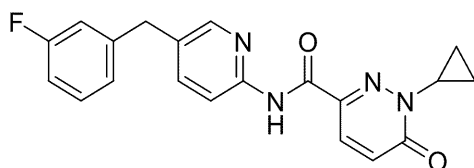
1-シクロプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル (0.135 g、0.6951 mmol) をテトラヒドロフラン (2.0 mL) 中に溶解し、水酸化リチウム水和物 (0.087 g、2.08 mmol) 及び水 (0.5 mL) を加えた。室温で16時間攪拌した。反応をLC/MSによってモニターした。完了したら、酸性 (pH 約3) になるまで10%塩酸水溶液 (7 mL) でクエンチした。酢酸エチル (15 mL) で抽出した。ブライン (10 mL) で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-シクロプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸をベージュの固体として得た (80 mg、0.444 mmol、64%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.90 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 1H), 1.26 - 1.09 (m, 4H).

10

【0657】

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

【化453】



20

25 mL 丸底フラスコ中で、5- [(3-フルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-アミン (0.076 g、0.3758 mmol) を、1-シクロプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.068 g、0.3758 mmol) 及び1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.121 g、0.3758 mmol) と合わせた。ジクロロメタン (4 mL) 中に懸濁し、エチルビス (プロパン-2-イル) アミン (98.1 µL、0.5637 mmol) を加えた。室温で16時間攪拌した。反応物を濃縮して、溶媒を除去した。反応物をカラムクロマトグラフィー (24 g のシリカゲルに通して0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、1-シクロプロピル-N- {5- [(3-フルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-イル} -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (48 mg、0.132 mmol、35%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 9.27 (s, 1H), 8.30 - 8.20 (m, 2H), 8.03 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 - 6.85 (m, 4H), 4.20 - 4.04 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 1.27 - 1.10 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z: 365.5 [M+H]⁺.

30

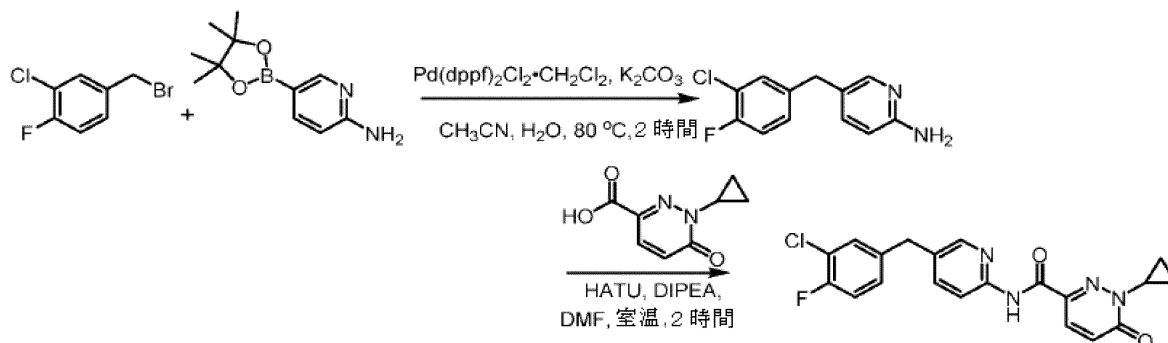
【0658】

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

40

50

【化 4 5 4】

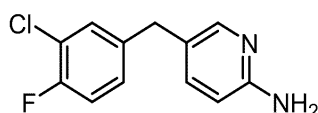


10

【0 6 5 9】

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

【化 4 5 5】



室温のアセトニトリル (24 mL) 及び水 (6 mL) 中の 4-(ブロモメチル)-2-クロロ-1-フルオロベンゼン (1.12 g、5 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン (1.32 g、6 mmol) 及び炭酸カリウム (1.38 g、10 mmol) の溶液に、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (0.408 g、0.5 mmol) をアルゴン下で加えた。反応混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 2/3) によって精製して、5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.8 g、3.4 mmol、67.8%) を褐色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 237.1 [M+H]⁺.

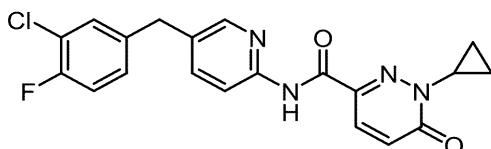
20

30

【0 6 6 0】

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

【化 4 5 6】



40

N,N-ジメチルホルムアミド (3.5 mL) 中の 5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.198 g、0.84 mmol)、1-シクロプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.126 g、0.7 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (400 mg、1.05 mmol) 及びエチルジイソプロピルアミン (271 mg、2.1 mmol) の溶液を室温で 2 時間攪拌した。

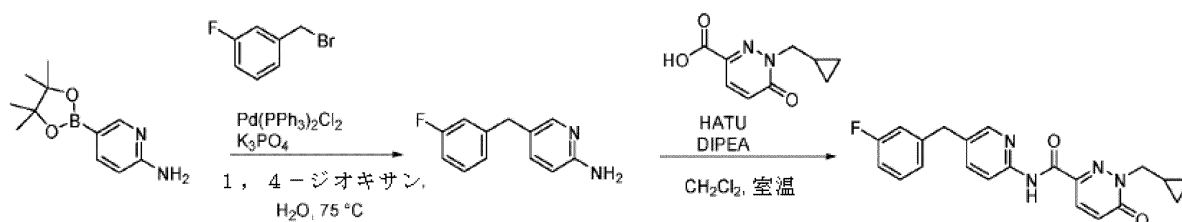
【0 6 6 1】

粗製試料を最小限の N,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21 × 250 mm 10 μm カラム; 移動相はアセトニトリル/0.01

50

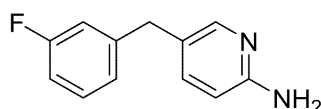
%トリフルオロ酢酸水溶液であった)を介して精製して、N-(5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-シクロプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(71.4mg、0.18mmol、25.7%)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.11 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.06 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 1.28 - 1.23 (m, 2H), 1.04 - 1.00 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 399.0 [M+H]⁺.
【0662】

実施例77. 1-(シクロプロピルメチル)-N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(77)の調製
【化457】



【0663】

ステップ1: 5-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-アミンの調製
【化458】

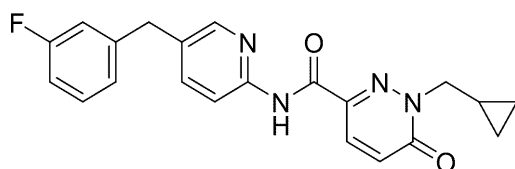


40 mL 反応バイアル中で、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン(0.500g、2.27mmol)、リン酸三カリウム(0.721g、3.40mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.080g、0.1135mmol)を合わせた。テトラヒドロフラン(3.0mL)及び水(1.0mL)を加え、1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン(278μL、2.27mmol)を加えた。真空と窒素ガスのサイクルを3回繰り返すことによって、反応物を脱気した。反応物を75°Cで16時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチル(15mL)で希釈した。有機層を水(10mL)で洗浄し、次いで、ブライン(10mL)で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー(24gのシリカゲルに通して0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出)によって精製して、5-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-アミン(33mg、0.163mmol、7%)を黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.31 - 8.17 (m, 2H), 8.04 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.02 - 6.87 (m, 2H), 3.99 (s, 2H).
【0664】

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

キサミドの調製

【化 4 5 9】

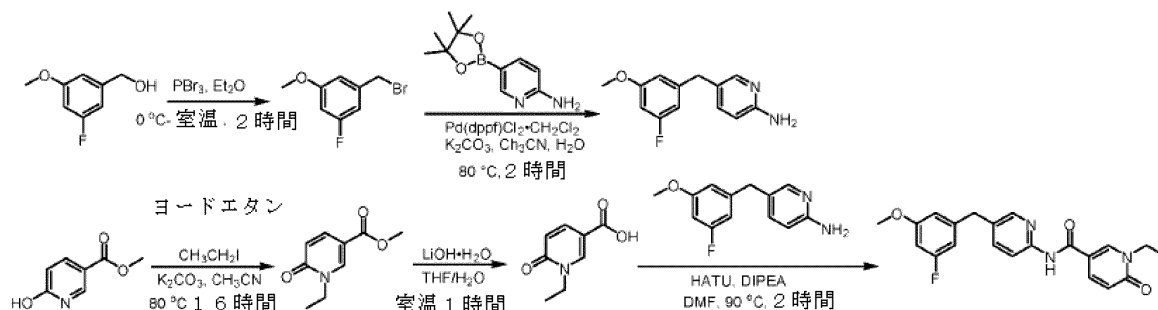


5-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-アミン (0.033 g、0.1631 mmol) を塩化メチレン (2.0 mL) 中に溶解し、1-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.032 g、0.1631 mmol)、[ビス(ジメチルアミノ)メチリデン] (3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル) オキシダニウム；テトラフルオロボラヌイド (0.053 mg、0.1631 mmol) 及びエチルビス(プロパン-2-イル)アミン (42.5 µL、0.2446 mmol) を加えた。室温で16時間攪拌した。反応物をカラムクロマトグラフィー (12 gのシリカゲルに通して0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって直接精製して、1-(シクロプロピルメチル)-N-{5-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (29 mg、0.077 mmol、47%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.38 - 8.21 (m, 2H), 8.06 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.05 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 4.13 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 1.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 0.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 0.50 (d, J = 5.1 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 379.3 [M+H]⁺.

【0665】

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

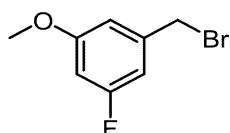
【化 4 6 0】



【0666】

ステップ 1: 1-(ブロモメチル)-3-フルオロ-5-メトキシベンゼンの調製

【化 4 6 1】

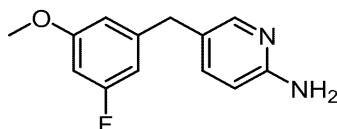


0°Cのエチルエーテル (30 mL) 中の (3-フルオロ-5-メトキシフェニル) メタ

ノール（2.0 g、12.8 mmol）の溶液に、三臭化リン（1.0 mL）をゆっくり加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（150 mL）でクエンチした。水層を酢酸エチル（200 mL×2）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-（ブロモメチル）-3-フルオロ-5-メトキシベンゼン（1.5 g、6.88 mmol、53%、粗製物）を薄黄色の油として得た。追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【0667】

ステップ2：5-（3-フルオロ-5-メトキシベンジル）ピリジン-2-アミンの調製
【化462】



10

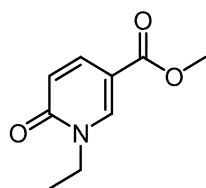
アセトニトリル（60 mL）中の1-（ブロモメチル）-3-フルオロ-5-メトキシベンゼン（1.5 g、6.88 mmol）、5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-アミン（1.51 g、6.88 mmol）の攪拌溶液に、水（20 mL）中の炭酸カリウム（1.9 g、13.76 mmol）の溶液を加え、続いて、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウム（II）ジクロリドジクロロメタン錯体（280 mg、0.34 mmol）を窒素下で加えた。混合物を80℃で2時間攪拌した。反応溶液を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（150 mL×2）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝1／2）によって精製して、5-（3-フルオロ-5-メトキシベンジル）ピリジン-2-アミン（0.9 g、3.88 mmol、56%）を赤色の油として得た。LCMS（ESI） m/z： 233.2 [M+H]⁺.

20

【0668】

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

【化463】



30

アセトニトリル（400 mL）中の6-ヒドロキシニコチン酸メチル（10.0 g、65.3 mmol）、ヨードエタン（10.1 g、65.3 mmol）、炭酸カリウム（18.0 g、130.6 mmol）の混合物を80℃で16時間攪拌した。沈殿物を濾去し、濾液を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝4／1～1／1）によって精製して、1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル（8.7 g、48.1 mmol、73%）を薄黄色の固体として得た。¹H NMR（500 MHz, クロロホルム-d） δ 8.19（d, J = 2.5 Hz, 1H）, 7.82（dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H）, 6.52（d, J = 9.0 Hz, 1H）, 4.03（q, J = 7.0 Hz, 2H）, 3.86（s, 3H）, 1.39（t, J = 7.0 Hz, 3H）; LCMS（ESI） m/z： 182.1 [M+H]⁺.

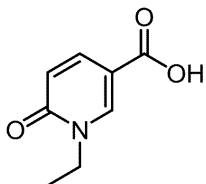
40

【0669】

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

50

【化 4 6 4】

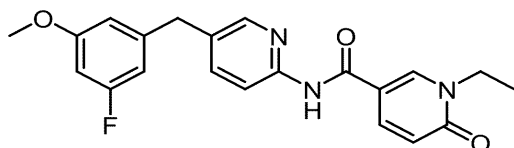


テトラヒドロフラン（100 mL）及び水（30 mL）中の1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル（5.4 g、29.8 mmol）、水酸化リチウム水和物（6.26 g、149.1 mmol）の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を希釈塩化水素酸でpH=1~2に酸性化し、酢酸エチル／テトラヒドロフラン（200 mL／50 mL×3）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（4.7 g、28.14 mmol、94%）をオフホワイトの固体として得た。LCMS（ESI）m/z：168.1 [M+H]⁺。追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【0670】

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

【化 4 6 5】

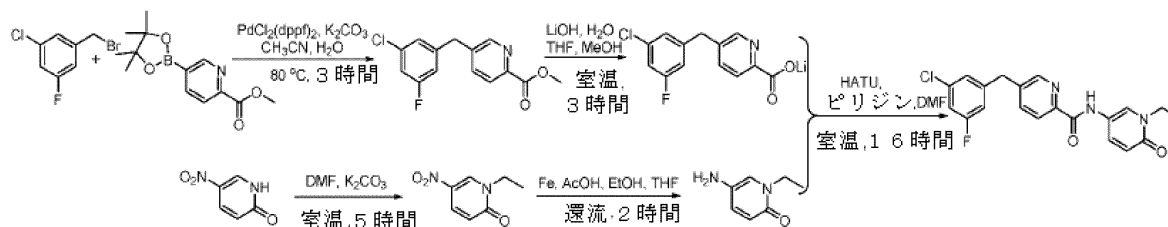


N,N-ジメチルホルムアミド（8 mL）中の5-（3-フルオロ-5-メトキシベンジル）ピリジン-2-アミン（232 mg、1.0 mmol）、1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（167 mg、1.0 mmol）、2-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（570 mg、1.5 mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（390 mg、3.0 mmol）の混合物を室温で0.5時間攪拌し、90℃で2時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（200 mL×3）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗製残渣をはじめにカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル=1／1）によって、次に、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、1-エチル-N-（5-（3-フルオロ-5-メトキシベンジル）ピリジン-2-イル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（0.0594 g、0.16 mmol、16%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.61（s, 1H），8.64（d, J = 2.5 Hz, 1H），8.31（d, J = 2.0 Hz, 1H），8.06（d, J = 8.5 Hz, 1H），7.94（dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H），7.70（dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H），6.71-6.65（m, 3H），6.43（d, J = 9.5 Hz, 1H），3.97（q, J = 7.0 Hz, 2H），3.91（s, 2H），3.74（s, 3H），1.28（t, J = 7.0 Hz, 3H）；LCMS（ESI）m/z：382.1 [M+H]⁺。

【0671】

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

【化 4 6 6】

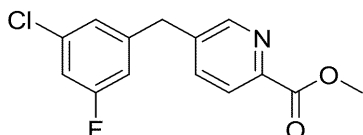


【0 6 7 2】

ステップ 1：5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ピコリン酸メチルの調製

10

【化 4 6 7】



室温のアセトニトリル (20 mL) 及び水 (5 mL) 中の 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリンメチル (1.0 g、3.8 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (1.05 g、7.6 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリド (0.310 g、0.38 mmol) 及び 1-(ブロモメチル)-3-クロロ-5-フルオロベンゼン (0.850 g、3.8 mmol) を窒素下で加えた。反応混合物を 80°C で 3 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水 (200 mL) で希釈し、水層を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 3/1) によって精製して、5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ピコリン酸メチル (0.550 g、1.97 mmol、52%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 280.0 [M+H]⁺。

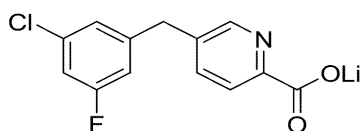
20

【0 6 7 3】

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

30

【化 4 6 8】



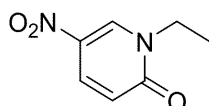
室温のテトラヒドロフラン (2.0 mL)、メタノール (2.0 mL) 及び水 (1.0 mL) の混合物中の 5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ピコリン酸メチル (0.550 g、1.97 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (0.083 g、1.97 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した後、濃縮して、5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ピコリン酸リチウム (0.610 g、1.97 mmol、粗製物) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 266.1 [M+H]⁺。追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

40

【0 6 7 4】

ステップ 3：1-エチル-5-ニトロピリジン-2(1H)-オンの調製

【化 4 6 9】



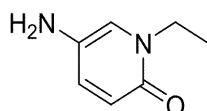
50

室温のN, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 中の5-ニトロピリジン-2 (1H)-オン (3.0 g、21.41 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (5.91 g、42.8 mmol) 及びヨードエタン (4.35 g、27.8 mmol) を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した後、水 (200 mL) で希釈した。水相を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 2/1) によって精製して、1-エチル-5-ニトロピリジン-2 (1H)-オン (2.3 g、13.7 mmol、64%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 169.1 [M+H]⁺.

【0675】

ステップ4: 5-アミノ-1-エチルピリジン-2 (1H)-オンの調製

【化470】

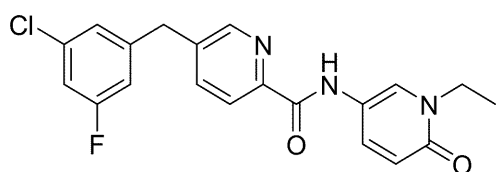


室温のエタノール (15 mL) 及びテトラヒドロフラン (15 mL) 中の1-エチル-5-ニトロピリジン-2 (1H)-オン (1.0 g、5.95 mmol) の溶液に、酢酸 (5.0 mL) 及び鉄 (1.67 g、29.8 mmol) を加えた。反応混合物を2時間還流した後、室温まで冷却し、濃縮して、残渣を得た。残渣を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) で処理し、エタノール (80 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21 × 250 mm 10 μm カラム; アセトニトリル/0.01% トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、5-アミノ-1-エチルピリジン-2 (1H)-オン (0.320 g、2.31 mmol、39%) を無色の油として得た。LCMS (ESI) m/z: 139.1 [M+H]⁺.

【0676】

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

【化471】



室温のN, N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 中の5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ピコリン酸リチウム (0.200 g、0.74 mmol) の溶液に、5-アミノ-1-エチルピリジン-2 (1H)-オン (0.129 g、0.74 mmol)、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.364 g、0.96 mmol) 及びピリジン (0.291 g、3.68 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21 × 250 mm 10 μm カラム; 移動相はアセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウム水溶液であった) を介して精製して、5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)-N-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピコリンアミド (0.065 g、0.17 mmol、23%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J₁ = 1.6

10

20

30

40

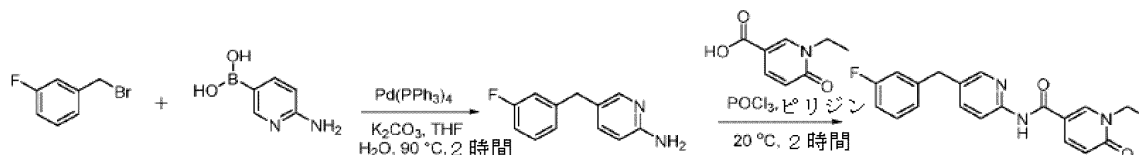
50

H z, $J_2 = 8.0$ H z, 1 H), 7.77 (dd, $J_1 = 2.8$ H z, $J_2 = 10.0$ H z, 1 H), 7.30 (d, $J = 4.8$ H z, 2 H), 7.22 (d, $J = 9.2$ H z, 1 H), 6.41 (d, $J = 9.6$ H z, 1 H), 4.13 (s, 2 H) 3.92 (q, $J = 7.2$ H z, 2 H), 1.22 (t, $J = 7.2$ H z, 4 H); LCMS (ESI) m/z : 386.1 $[M+H]^+$.

【0677】

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

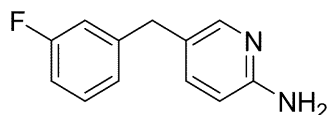
【化472】



【0678】

ステップ 1: 5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミンの調製

【化473】

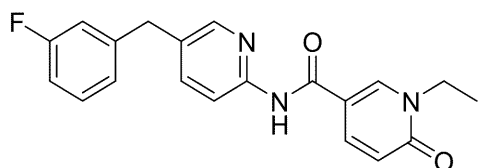


窒素下のテトラヒドロフラン (12 mL) 及び水 (3 mL) 中の 1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン (1.0 g、5.32 mmol)、6-アミノピリジン-3-イルボロン酸 (0.734 g、5.32 mmol)、炭酸カリウム (1.47 g、10.6 mmol) の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.614 g、0.532 mmol) を加えた。反応混合物を 90 °C まで加熱し、2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を 1 N 塩化水素で pH = 1 ~ 3 に酸性化し、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で pH = 8 ~ 10 に調整し、ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミンを黄色の油として得た (0.55 g)。LCMS (ESI) m/z : 203.1 $[M+H]^+$.

【0679】

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

【化474】

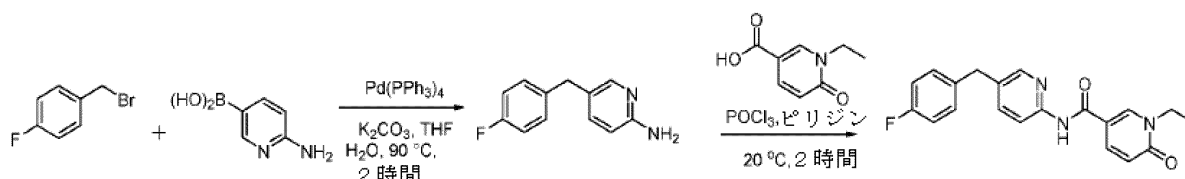


20 °C のピリジン (4 mL) 中の 1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (0.150 g、0.899 mmol)、5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.181 g、0.899 mmol) の溶液に、オキシ塩化リン (V) (0.410 g、2.70 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。得られた固体をジクロロメタン (10.0 mL) 中に溶

解し、ジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物を加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、1-エチル-N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（0.0750 g、0.216 mmol、24%）を薄黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.65（s，1H），8.64（d，J = 2.5 Hz，1H），8.31（d，J = 2.5 Hz，1H），8.05（d，J = 8.5 Hz，1H），7.93-7.95（m，1H），7.70-7.73（m，1H），7.35（d，J = 6.5 Hz，1H），7.04-7.13（m，3H），6.43（d，J = 9.5 Hz，1H），3.95-3.99（m，4H），1.27（t，J = 7.2 Hz，3H）；LCMS（ESI）m/z：352.1 [M+H]⁺。

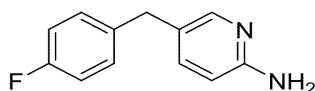
【0680】

実施例81. 1-エチル-N-（5-（4-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（81）の調製
【化475】



【0681】

ステップ1：5-（4-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミンの調製
【化476】



窒素下のテトラヒドロフラン（12 mL）及び水（3 mL）中の1-（ブロモメチル）-4-フルオロベンゼン（1.0 g、5.32 mmol）、6-アミノピリジン-3-イルボロン酸（0.735 g、5.32 mmol）、炭酸カリウム（1.47 g、10.6 mmol）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.614 g、0.532 mmol）を加えた。反応混合物を90 °Cまで加熱し、2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を1 N塩化水素でpH = 1～3に酸性化し、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH = 8～10に調整し、ジクロロメタン（50 mL×2）で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-（4-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.35 g、粗製物）を黄色の油として得た。LCMS（ESI）m/z：203.1 [M+H]⁺。更に精製することなく、次のステップに使用した。

【0682】

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

10

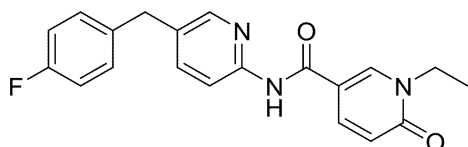
20

30

40

50

【化 4 7 7】

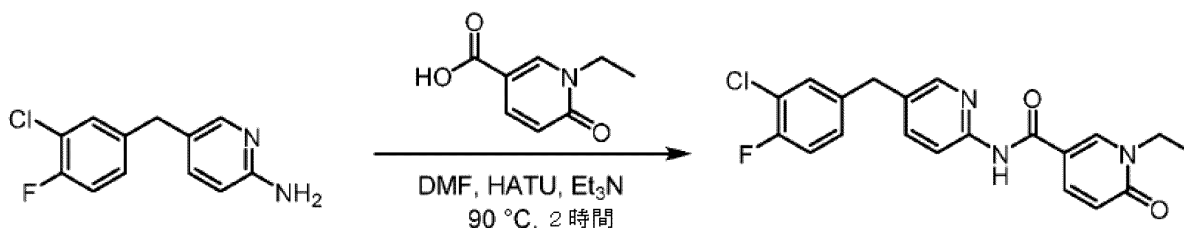


20℃のピリジン（4 mL）中の1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（0.150 g、0.899 mmol）、5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.181 g、0.899 mmol）の溶液に、オキシ塩化リン（V）（410 mg、2.697 mmol）を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、固体をジクロロメタン（10.0 mL）中に溶解し、ジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、1-エチル-N-（5-（4-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドを薄黄色の固体として得た（0.0340 g、0.099 mmol、11%）。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.59（s, 1H），8.64（d, J = 2.5 Hz, 1H），8.28（d, J = 2 Hz, 1H），8.05（d, J = 8.5 Hz, 1H），7.93-7.95（m, 1H），7.65-7.67（m, 1H），7.28-7.31（m, 2H），7.11-7.15（m, 2H），6.42（d, J = 9.5 Hz, 1H），3.94-3.99（m, 4H），1.27（t, J = 7.0 Hz, 3H）；LCMS（ESI）m/z：352.1 [M+H]⁺。

【0683】

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

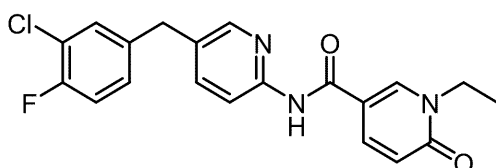
【化 4 7 8】



【0684】

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

【化 4 7 9】

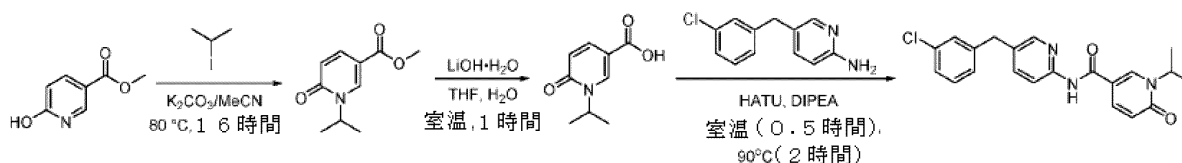


N,N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中の5-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.2 g、0.85 mmol）、1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（0.17 g、1.02 mmol）及び1-

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

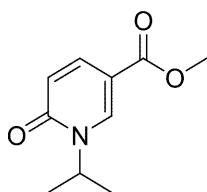
【０６８５】

実施例 ８３．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（８３）の調製
【化４８０】



【０６８６】

ステップ １：１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチルの調製
【化４８１】



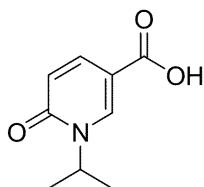
アセトニトリル（４５０ｍＬ）中の６－ヒドロキシニコチン酸メチル（１０．０ｇ、６５．３ｍｍｏｌ）、２－ヨードプロパン（１１．１ｇ、６５．３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１８．０ｇ、１３０．６ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１６時間攪拌した。沈殿物を濾過し、濾液を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝４／１～１／１）によって精製して、１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸メチル（６．５ｇ、３３．３ｍｍｏｌ、５１％）を白色固体として得た。¹H NMR（５００ MHz，クロロホルム－*d*） δ ８．２３（d，J＝３．０ Hz，１H），７．８２（dd，J＝９．０，３．０ Hz，１H），６．５４（d，J＝９．０ Hz，１H），５．２８－５．２３（m，１H），３．８８（s，３H），１．４１（d，J＝６．５ Hz，６H）；LCMS（ESI） *m/z*： １９６．２ [M+H]⁺．

【０６８７】

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

ン酸の調製

【化 4 8 2】

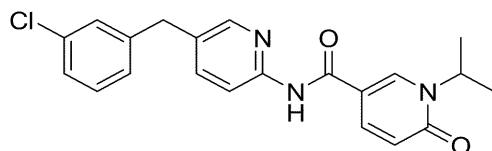


テトラヒドロフラン（100 mL）及び水（25 mL）中の1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル（4.0 g、20.5 mmol）、水酸化リチウム水和物（4.3 g、102.5 mmol）の混合物を室温で2時間攪拌した。反応溶液を希釈塩酸でpH=1~2に酸性化し、水層を酢酸エチル／テトラヒドロフラン（200 mL／50 mL×3）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（3.5 g、19.3 mmol、94.3%）をオフホワイトの固体として得た。LCMS（ESI） m/z： 182.2 [M+H]⁺。追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【0688】

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

【化 4 8 3】

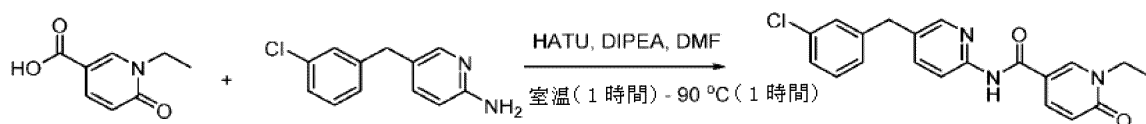


N,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中の5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-アミン（218 mg、1.0 mmol）、1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（181 mg、1.0 mmol）、2-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（570 mg、1.5 mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（390 mg、3.0 mmol）の混合物を室温で0.5時間攪拌し、90℃で2時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、水層を酢酸エチル（150 mL×2）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル=1／1）及び分取HPLC（粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、Boston C18 21×250 mm 10 μm カラムにロードした。移動相はアセトニトリル／10 mM 酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（0.056 g、0.15 mmol、14.6%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.83（s, 1H）， 8.58（d, J = 2.5 Hz, 1H）， 8.32（d, J = 2.0 Hz, 1H）， 8.07（d, J = 8.0 Hz, 1H）， 7.92（dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H）， 7.69（dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H）， 7.36-7.33（m, 2H）， 7.28-7.23（m, 2H）， 6.44（d, J = 9.5 Hz, 1H）， 5.09-5.03（m, 1H）， 3.97（s, 2H）， 1.37（d, J = 7.0 Hz, 6H）；LCMS（ESI） m/z： 382.1 [M+H]⁺。

【0689】

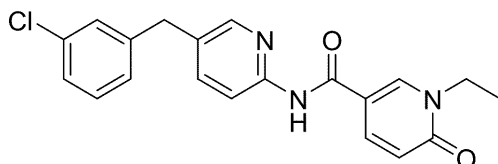
実施例84．N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-エチル-

6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (84) の調製
【化484】



【0690】

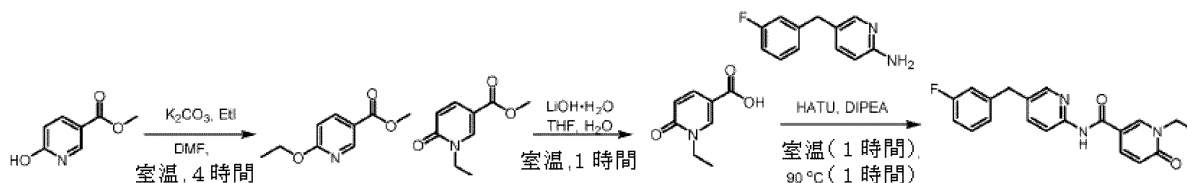
ステップ1: N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの調製
【化485】



N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (0.100 g、0.60 mmol)、5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.157 g、0.72 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.342 g、0.9 mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.232 g、1.8 mmol) の溶液を90 °Cで1時間攪拌した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21×250 mm 10 µmカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た (0.056 g、0.153 mmol、25.5%)。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.99-3.95 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 368.0 [M+H]⁺.

【0691】

実施例85. 1-エチル-N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (85) の調製
【化486】



【0692】

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

10

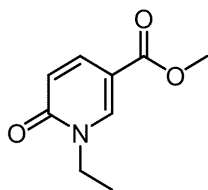
20

30

40

50

【化 4 8 7】

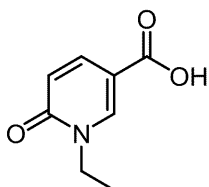


N, N-ジメチルホルムアミド (150 mL) 中の 6-ヒドロキシニコチン酸メチル (15.3 g、100 mmol)、炭酸カリウム (27.6 g、200 mmol) の混合物を室温で 10 分間攪拌した後、ヨードエタン (17.2 g、110 mmol) を加えた。反応混合物を室温で更に 4 時間攪拌し、水 (500 mL) でクエンチし、酢酸エチル (400 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル = 9 / 1 ~ 1 / 1) によって精製して、1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (6.0 g、N, N-ジメチルホルムアミドの残留物を含む) をオレンジ色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.22 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.38 (t, J = 9.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) 182.1 [M+H]⁺.

【0 6 9 3】

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

【化 4 8 8】



テトラヒドロフラン (60 mL) 及び水 (15 mL) 中の 1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (5.8 g、32.0 mmol)、水酸化リチウム (6.72 g、160.0 mmol) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。有機物を減圧下で除去した。水相を希釈塩化水素水溶液で pH = 1 ~ 2 に酸性化し、2-メチルフラン (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (2.8 g、52.3%) を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 12.80 (bs, 1H), 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 168.1 [M+H]⁺.

【0 6 9 4】

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

10

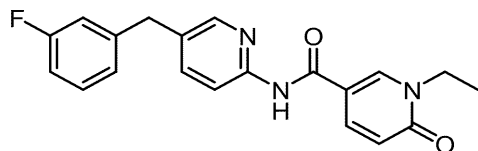
20

30

40

50

【化 4 8 9】

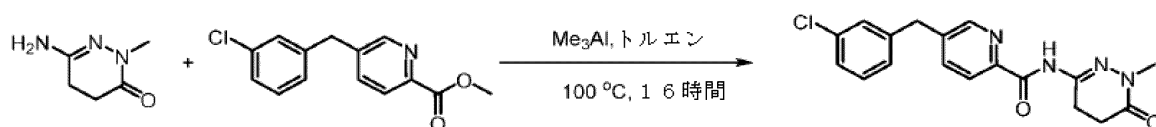


N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (0.098 g、0.59 mmol)、5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.120 g、0.59 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.342 g、0.900 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.155 g、1.2 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、90℃で1時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/4) によって精製し、次いで、分取HPLCによって2回 (1回目: 試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21×250 mm 10 µmカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製した。2回目: 粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21×250 mm 10 µmカラム; 移動相はアセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった) 精製して、化合物 1-エチル-N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (0.0179 g、0.0507 mmol、8.6%) を灰色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 14.0, 8.5 Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.04 (td, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.99-3.95 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 352.2 [M+H]⁺.

【0695】

実施例 86. 5-(3-クロロベンジル)-N-(1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-イル)ピコリンアミド (86) の調製

【化 4 9 0】



【0696】

ステップ 1: 5-(3-クロロベンジル)-N-(1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-イル)ピコリンアミドの調製

10

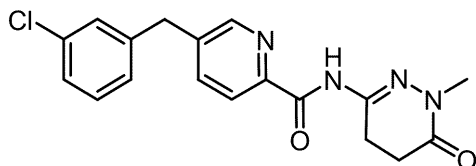
20

30

40

50

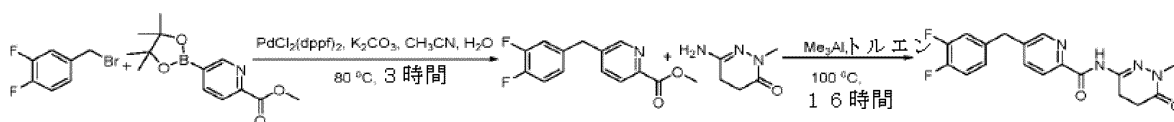
【化 4 9 1】



室温の無水トルエン（8 mL）中の6-アミノ-2-メチル-4,5-ジヒドロピリダジン-3（2H）-オン（0.127 g、1.0 mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（0.50 mL、1.0 mmol、トルエン中2 M）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、5-（3-クロロベンジル）ピコリン酸メチル（0.130 g、0.50 mmol）を加えた。反応混合物を100℃で16時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水（100 mL）でクエンチした。水層を酢酸エチル（50 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21 × 250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM 酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、5-（3-クロロベンジル）-N-（1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-イル）ピコリンアミド（35.0 mg、0.1 mmol、20%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.15（s, 1H）, 8.66（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 8.05（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.92（dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.0 Hz, 1H）, 7.40（s, 1H）, 7.37-7.33（m, 1H）, 7.30-7.26（m, 2H）, 4.12（s, 2H）, 3.21（t, J = 8.0 Hz, 2H）, 3.17（s, 3H）, 2.48（t, J = 8.0 Hz, 2H）；LCMS（ESI）m/z：357.1 [M+H]⁺.

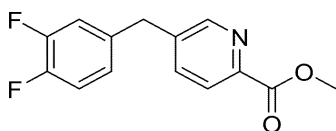
【0697】

実施例 87. 5-（3,4-ジフルオロベンジル）-N-（1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-イル）ピコリンアミド（87）の調製
【化 4 9 2】



【0698】

ステップ 1：5-（3,4-ジフルオロベンジル）ピコリン酸メチルの調製
【化 4 9 3】



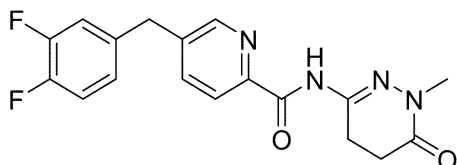
室温のアセトニトリル（20 mL）及び水（5 mL）中の5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピコリン酸メチル（1.0 g、3.8 mmol）の溶液に、炭酸カリウム（1.04 g、7.6 mmol）、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）ジクロリド（0.310 g、0.38 mmol）及び4-（プロモメチル）-1,2-ジフルオロベンゼン（0.787 g、3.8 mmol）を窒素下で加えた。反応混合物を80℃で3時間攪拌した。反応溶

液を室温まで冷却し、水（200 mL）で希釈した。水層を酢酸エチル（80 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝3／1）によって精製して、5-（3, 4-ジフルオロベンジル）ピコリン酸メチル（0.610 g、2.31 mmol、61%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI） m/z ：264.1 $[M+H]^+$ 。

【0699】

ステップ2：5-（3, 4-ジフルオロベンジル）-N-（1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-イル）ピコリンアミドの調製

【化494】

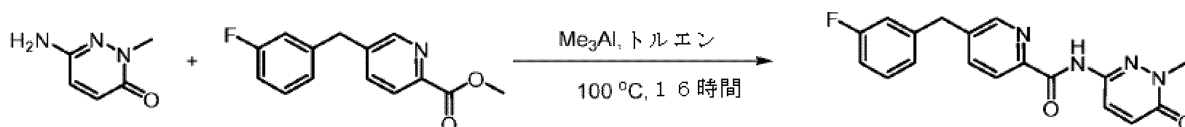


室温の無水トルエン（12 mL）中の6-アミノ-2-メチル-4, 5-ジヒドロピリダジン-3（2H）-オン（0.204 g、1.6 mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（0.8 mL、1.6 mmol、トルエン中2 M）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、5-（3-フルオロベンジル）ピコリン酸メチル（0.210 g、0.80 mmol）を加えた。反応混合物を100℃で16時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水（200 mL）で希釈した。水層を酢酸エチル（50 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、5-（3, 4-ジフルオロベンジル）-N-（1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-イル）ピコリンアミド（32 mg、0.09 mmol、11%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.17（s, 1H）, 8.65（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 8.04（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.92（dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1H）, 7.44-7.35（m, 2H）, 7.16-7.14（m, 1H）, 4.10（s, 2H）, 3.21（t, J = 7.5 Hz, 2H）, 3.17（s, 3H）, 2.48（t, J = 8.0 Hz, 2H）；LCMS（ESI） m/z ：359.1 $[M+H]^+$ 。

【0700】

実施例88. 5-（3-フルオロベンジル）-N-（1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル）ピコリンアミド（88）の調製

【化495】



【0701】

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

10

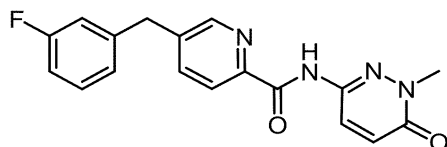
20

30

40

50

【化 4 9 6】

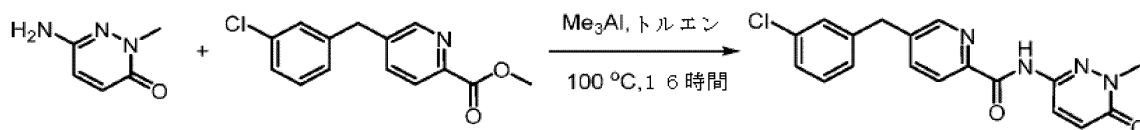


室温の無水トルエン（8 mL）中の6-アミノ-2-メチルピリダジン-3（2H）-オン（0.133 g、1.06 mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（0.53 mL、1.0 mmol、トルエン中2 M）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、5-（3-フルオロベンジル）ピコリン酸メチル（0.130 g、0.53 mmol）を加え、100℃で16時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水（100 mL）でクエンチした。水層を酢酸エチル（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、5-（3-フルオロベンジル）-N-（1-メチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリダジン-3-イル）ピコリンアミド（0.087 g、0.26 mmol、49%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.37（s，1H），8.68（d，J = 1.0 Hz，1H），8.09-8.06（m，2H），7.93（dd，J₁ = 2.0 Hz，J₂ = 8.0 Hz，1H），7.39-7.34（m，1H），7.19-7.08（m，2H），7.07-7.04（m，2H），4.13（s，2H），3.61（s，3H）；LC MS（ESI） m/z：339.1 [M+H]⁺。

【0702】

実施例89. 5-（3-クロロベンジル）-N-（1-メチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリダジン-3-イル）ピコリンアミド（89）の調製

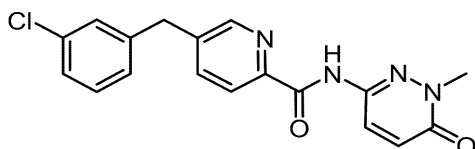
【化 4 9 7】



【0703】

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

【化 4 9 8】



室温の無水トルエン（8 mL）中の6-アミノ-2-メチルピリダジン-3（2H）-オン（0.125 g、1.0 mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（0.5 mL、1.0 mmol、トルエン中2 M）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、5-（3-フルオロベンジル）ピコリン酸メチル（0.130 g、0.50 mmol）を加え、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水（100 mL）でクエンチした。水層を酢酸エチル（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Bos

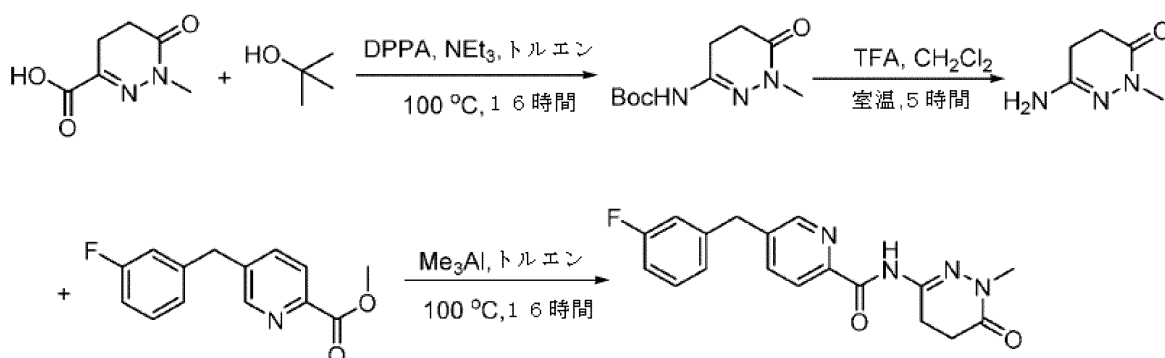
ton C18 21×250mm 10μmカラム；移動相はアセトニトリル／10mM 酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、5-（3-クロロベンジル）-N-（1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル）ピコリンアミド（0.050g、0.14mmol、28%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.03（s, 1H）, 8.69（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 8.09-8.06（m, 2H）, 7.93（dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.0 Hz, 1H）, 7.41（s, 1H）, 7.35（t, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.30-7.27（m, 2H）, 7.05（d, J = 10.0 Hz, 1H）, 4.13（s, 2H）, 3.61（s, 3H）。LCMS（ESI）m/z: 355.0 [M+H]⁺.

10

【0704】

実施例90. 5-（3-フルオロベンジル）-N-（1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-イル）ピコリンアミド（90）の調製

【化499】

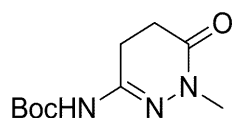


20

【0705】

ステップ1：（1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化500】



30

室温のトルエン（150mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（6.0g、38.4mmol）の溶液に、2-メチルプロパン-2-オール（28.5g、384mmol）、ジフェニルホスホリルアジド（12.7g、46.1mmol）及びトリエチルアミン（4.3g、42.3mmol）を順に加えた。反応混合物を100℃で16時間攪拌し、室温まで冷却し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝3／1）を通して精製することで、（1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル（6.1g、26.8mmol、69.9%）を白色固体として得た。LCMS（ESI）m/z: 228.1 [M+H]⁺.

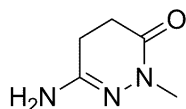
40

【0706】

ステップ2：6-アミノ-2-メチル-4,5-ジヒドロピリダジン-3（2H）-オンの調製

50

【化501】



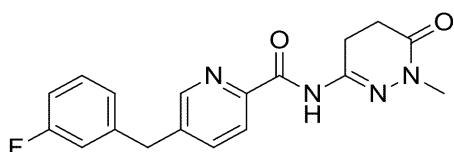
室温のジクロロメタン（10 mL）中の（1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル（0.500 g、2.20 mmol）の溶液に、トリフルオロ酢酸（10 mL）を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（200 mL）で希釈し、ジクロロメタン（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-アミノ-2-メチル-4,5-ジヒドロピリダジン-3（2H）-オン（0.200 g、1.57 mmol、71.4%）を白色固体として得た。LCMS（ESI）m/z：128.1 [M+H]⁺。

10

【0707】

ステップ3：5-（3-フルオロベンジル）-N-（1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-イル）ピコリンアミドの調製

【化502】



20

0℃の無水トルエン（15 mL）中の6-アミノ-2-メチル-4,5-ジヒドロピリダジン-3（2H）-オン（0.166 g、1.3 mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（0.65 mL、トルエン中2 M）を窒素下に加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後、5-（3-フルオロベンジル）ピコリン酸メチル（0.245 g、1.0 mmol）を加えた。反応物を100℃で16時間攪拌した。反応混合物を氷水（30 mL）でクエンチし、酢酸エチル（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、5-（3-フルオロベンジル）-N-（1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-イル）ピコリンアミド（0.170 g、0.50 mmol、50.0%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.17（s，1H），8.66（s，1H），8.05（d，J = 8.0 Hz，1H），7.93（dd，J = 8.0，1.8 Hz，1H），7.38-7.34（m，1H），7.18-7.13（m，2H），7.07-7.04（m，1H），4.13（s，2H），3.21（t，J = 8.2 Hz，2H），3.17（s，3H），2.48（d，J = 8.2 Hz，2H）；LCMS（ESI）m/z：341.1 [M+H]⁺。

30

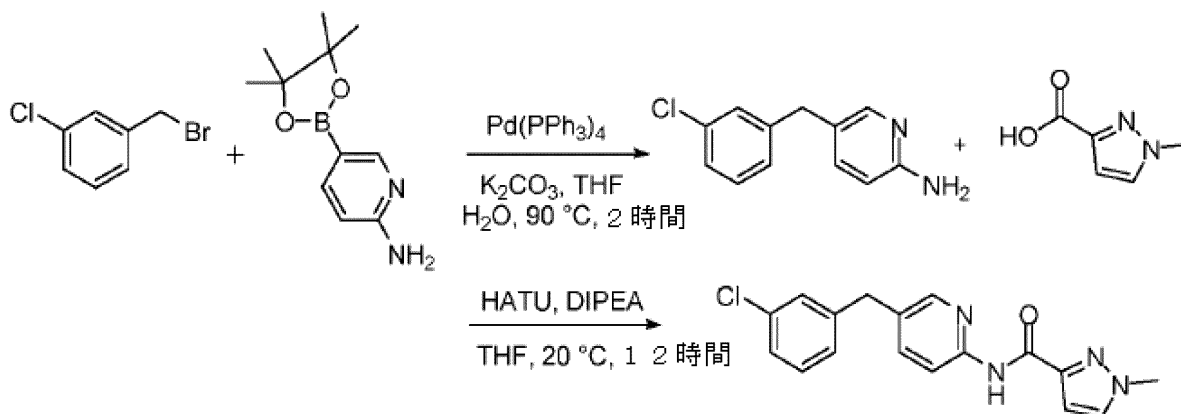
40

【0708】

実施例91．N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（91）の調製

50

【化503】

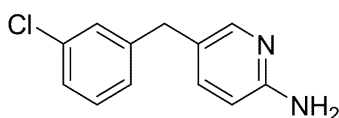


10

【0709】

ステップ1：5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-アミンの調製

【化504】



20

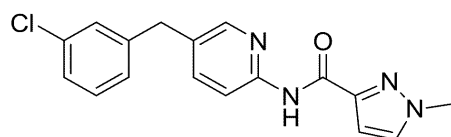
テトラヒドロフラン (40 mL) 及び水 (10 mL) 中の1-(ブロモメチル)-3-クロロベンゼン (10.0 g、49.0 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン (10.8 g、49.0 mmol)、炭酸カリウム (13.5 g、98.1 mmol) の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (5.65 g、4.9 mmol) を窒素下で加えた。反応混合物を90 °Cまで加熱し、2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を1 N塩化水素でpH = 1~3に酸性化し、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。次いで、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH = 8~10に調整し、ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-アミンを黄色の油として得た。(8.0 g、粗製物)。LCMS (ESI) m/z: 219.1 [M+H]⁺.

30

【0710】

ステップ2：N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

【化505】



40

20 °Cのテトラヒドロフラン (4 mL) 中の1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.100 g、0.793 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.307 g、2.38 mmol) の溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.452 g、1.19 mmol) を加えた。反応物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン (1.0 mL) 中の5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.173 g、0.793 mmol) の溶液を加えた。溶液を20 °Cで16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (50 mL) 及び水 (50 mL) の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃

50

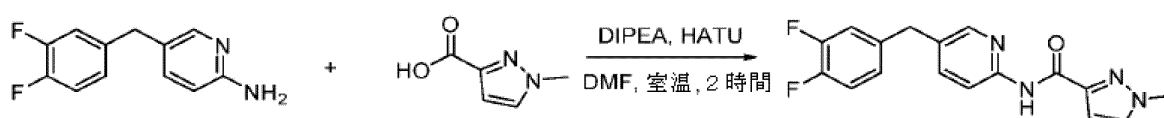
縮した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21*250mm 10 μ mカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.0927 g、0.285 mmol、36%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.23-7.35 (m, 4H), 6.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 5H); LCMS (ESI) m/z: 327.1 [M+H]⁺.

10

【0711】

実施例92. N-(5-(3,4-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (92) の調製

【化506】

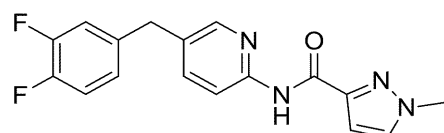


【0712】

20

ステップ1: N-(5-(3,4-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

【化507】



無水N, N-ジメチルホルムアミド (4.00 mL) 中の5-(3,4-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.100 g、0.45 mmol)、1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.048 g、0.38 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.173 g、0.45 mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.147 g、1.14 mmol) の混合物を20℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21*250mm 10 μ mカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-(3,4-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.0258 g、0.08 mmol、21%) を白色固体として得た。[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.03 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 24.1, 5.4 Hz, 1H), 7.56-7.23 (m, 2H), 7.23-7.01 (m, 1H), 6.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.14-3.77 (m, 5H); LCMS (ESI) m/z: 329.1

30

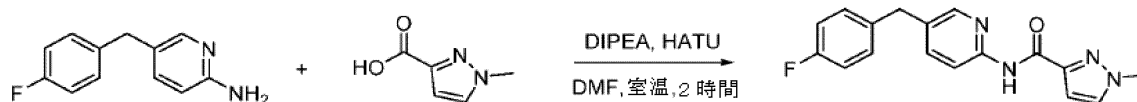
40

【0713】

実施例93. N-(5-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (93) の調製

50

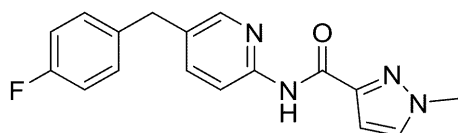
【化508】



【0714】

ステップ1：N-(5-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

【化509】

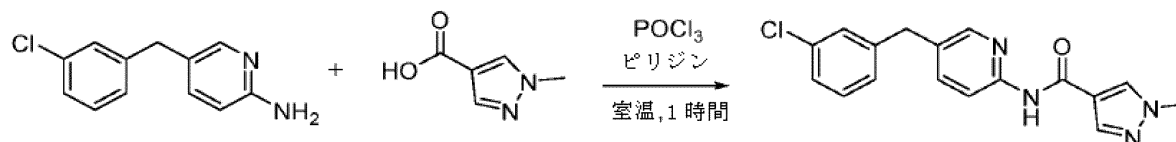


無水N,N-ジメチルホルムアミド(4.00mL)中の5-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン(0.100g、0.50mmol)、1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.069g、0.55mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(0.232g、0.61mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(213mg、1.65mmol)の混合物を20℃で2時間攪拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC(Boston C18 21×250mm 10μmカラム;移動相はアセトニトリル/10mM酢酸アンモニウム水溶液であった)によって精製して、N-(5-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(0.0437g、0.14mmol、28%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz,ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.50(s,1H), 8.26(d,J=2.1Hz,1H), 8.09(d,J=8.5Hz,1H), 7.88(d,J=2.3Hz,1H), 7.69(dd,J=8.5,2.3Hz,1H), 7.30(dd,J=8.5,5.6Hz,2H), 7.22-7.04(m,2H), 6.84(d,J=2.3Hz,1H), 4.10-3.73(m,5H);LCMS(ESI)m/z:311.1[M+H]⁺.

【0715】

実施例94.N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(94)の調製

【化510】



【0716】

ステップ1：N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの調製

10

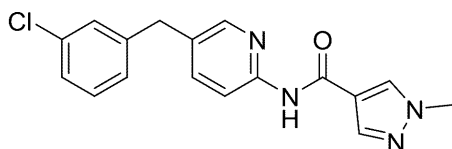
20

30

40

50

【化 5 1 1】

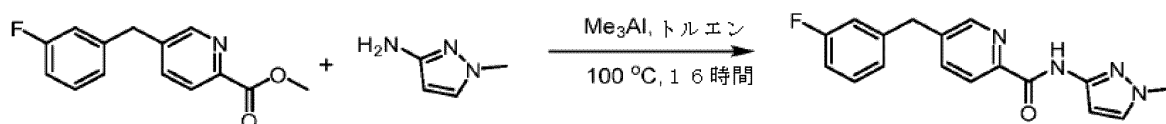


20℃のピリジン（4 mL）中の1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（0.100 g、0.793 mmol）、5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.173 g、0.793 mmol）の溶液に、オキシ塩化リン（0.361 g、2.38 mmol）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、固体をジクロロメタン（10.0 mL）中に溶解した。得られた溶液をジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（0.0504 g、0.15 mmol、19%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.53（s，1H），8.42（s，1H），8.29-8.29（d，J = 2.5 Hz，1H），8.12（s，1H），8.06-8.08（d，J = 9.0 Hz，1H），7.69-7.72（q，J = 3.6 Hz，1H），7.23-7.35（m，4H），3.96（s，2H），3.88（s，3H）；LCMS（ESI）m/z：327.1 [M+H]⁺。

【0 7 1 7】

実施例 95. 5-（3-フルオロベンジル）-N-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピコリンアミド（95）の調製

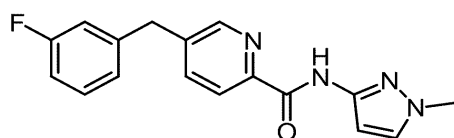
【化 5 1 2】



【0 7 1 8】

ステップ 1：5-（3-フルオロベンジル）-N-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピコリンアミドの調製

【化 5 1 3】



室温の無水トルエン（12 mL）中の1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン（0.159 g、1.63 mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（0.82 mL、1.63 mmol、トルエン中2 M）を窒素下に加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、5-（3-フルオロベンジル）ピコリン酸メチル（0.200 g、0.82 mmol）を加え、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水（200 mL）で希釈した。水相を酢酸エチル（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アン

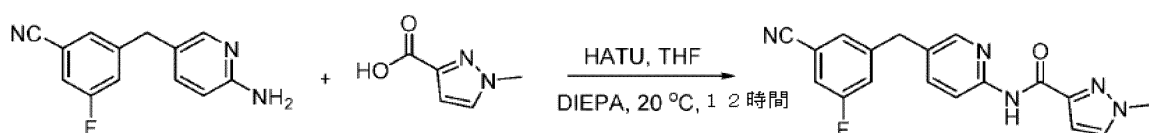
モニウム水溶液であった)を介して精製して、5-(3-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピコリンアミド(95.0mg、0.31mmol、37%)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J₁ = 2.5 Hz, J₂ = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 311.1 [M+H]⁺.

10

【0719】

実施例96. N-(5-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(96)の調製

【化514】

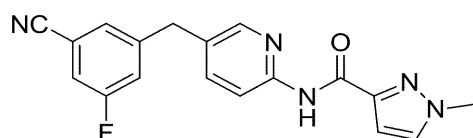


【0720】

20

ステップ1: N-(5-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

【化515】



20 °Cのテトラヒドロフラン(4.0mL)中の1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(50mg、0.397mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(154mg、1.19mmol)の溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(226mg、0.595mmol)を加えた。反応混合物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン(1.0mL)中の3-(6-アミノピリジン-3-イル)メチル-5-フルオロベンズニトリル(90mg、0.397mmol)の溶液を加えた。反応溶液を20 °Cで16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製残渣をジクロロメタン(50mL)及び水(50mL)の混合物に加えた。合わせた有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC(Boston C18 21*250mm 10µmカラム;アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液)を介して精製して、N-(5-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを白色固体として得た(29.3mg、0.087mmol、22%)。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.87 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 336.1 [M+H]⁺.

30

40

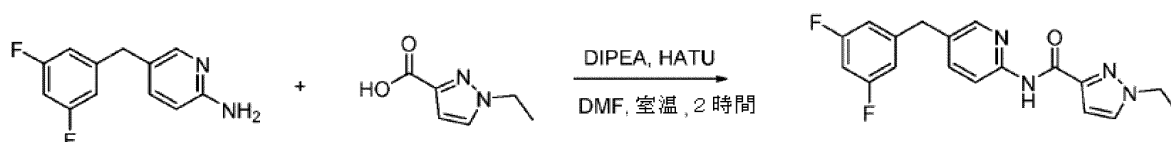
【0721】

実施例97. N-(5-(3,5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-

50

エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(97)の調製

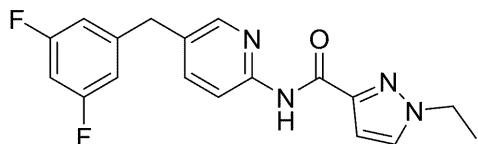
【化516】



【0722】

ステップ1：N-(5-(3,5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

【化517】

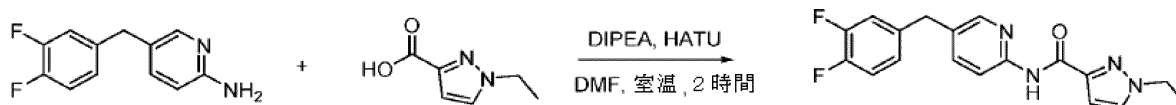


無水N,N-ジメチルホルムアミド(4.00mL)中の5-(3,5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-アミン(0.100g、0.45mmol)、1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.053g、0.38mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(0.173g、0.45mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.147g、1.14mmol)の混合物を20℃で2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル(20mL×20)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC(Boston C18 21×250mm 10µmカラム;アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液)を介して精製して、N-(5-(3,5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(0.0304g、0.09mmol、23%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz,ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.68(s,1H), 8.32(d,J=1.8Hz,1H), 8.10(d,J=8.5Hz,1H), 7.94(s,1H), 7.79(dd,J=8.5,2.2Hz,1H), 7.13-6.95(m,3H), 6.85(d,J=2.3Hz,1H), 4.26(q,J=7.3Hz,2H), 3.98(s,2H), 1.44(t,J=7.3Hz,3H);LCMS(ESI)m/z:343.1[M+H]⁺.

【0723】

実施例98.N-(5-(3,4-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(98)の調製

【化518】



【0724】

ステップ1：N-(5-(3,4-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

10

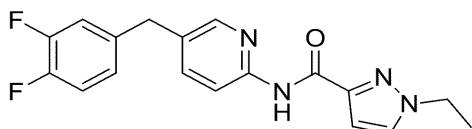
20

30

40

50

【化 5 1 9】

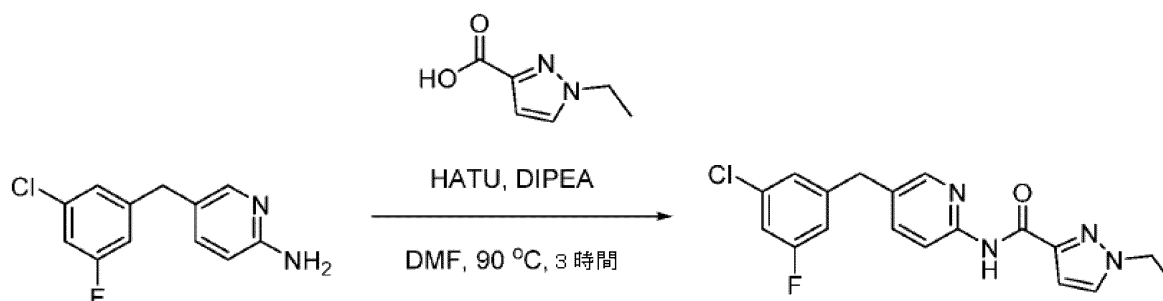


無水N,N-ジメチルホルムアミド(4.00mL)中の5-(3,4-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-アミン(0.100g、0.45mmol)、1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.053g、0.38mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(0.173g、0.45mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.147g、1.14mmol)の混合物を20℃で2時間攪拌した。反応物を酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC(Boston C18 21×250mm 10µmカラム;アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液)を介して精製して、N-(5-(3,4-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(28.7mg、0.08mmol、22%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 17.0, 9.3, 5.4 Hz, 2H), 7.21 – 7.06 (m, 1H), 6.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.62 – 1.23 (m, 3H); LCMS (ESI) m/z: 343.2 [M+H]⁺.

【0725】

実施例99. N-(5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(99)の調製

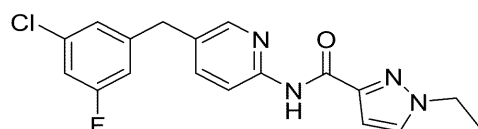
【化 5 2 0】



【0726】

ステップ1: N-(5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

【化 5 2 1】



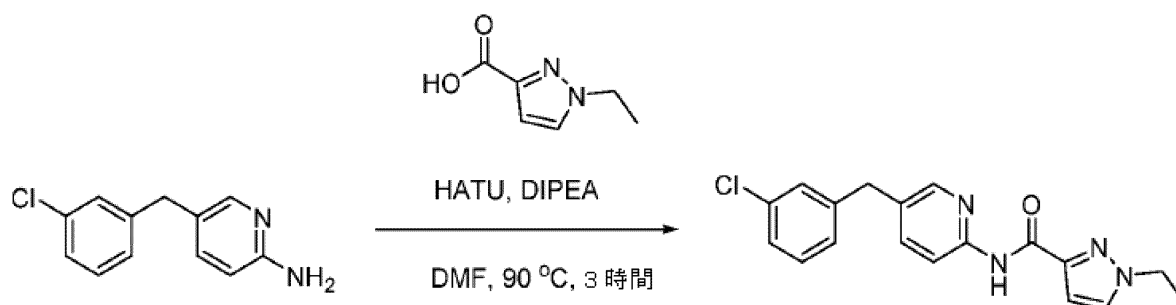
室温のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の5-(3-クロロ-5-フルオロ

ベンジル)ピリジン-2-アミン (0.189 g、0.8 mmol)、1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.168 g、1.2 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.310 g、2.4 mmol) の溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.456 g、1.2 mmol) を窒素下に加えた。反応混合物を 90 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (80 mL) で希釈し、ブライン (30 mL × 3) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限の N,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21 × 250 mm 10 µm カラム; 移動相はアセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウム水溶液であった) を介して精製して、N-(5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (44.7 mg、0.13 mmol、26%) を淡白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, J₁ = 7.0 Hz, J₂ = 14.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 359.1 [M+H]⁺.

【0727】

実施例 100. N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (100) の調製

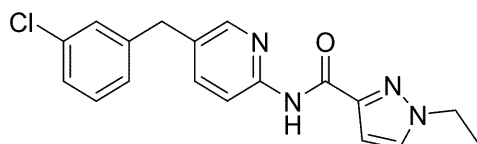
【化522】



【0728】

ステップ 1: N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

【化523】



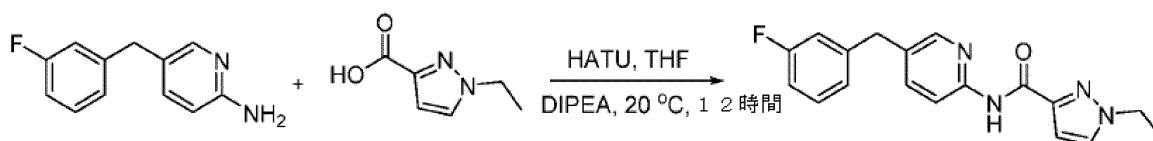
室温の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.110 g、0.5 mmol)、1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.105 g、0.75 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.194 g、1.5 mmol) の溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.285 g、0.75 mmol) を窒素下に加えた。反応混合物を 90 °C で 3 時間攪拌した後、酢酸エチル (80 mL) で希釈し、ブライン (30 mL × 3) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗

製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21×250mm 10μmカラム; 移動相はアセトニトリル/10mM酢酸アンモニウム水溶液であった) を介して精製して、N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (44.7mg、0.13mmol、26%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.54 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J₁ = 3.0 Hz, J₂ = 8.5 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 6.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.25 (dd, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 14.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 341.1 [M+H]⁺.

【0729】

実施例101. 1-エチル-N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (101) の調製

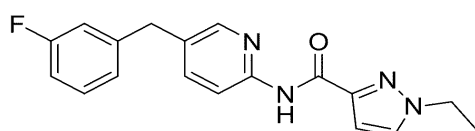
【化524】



【0730】

ステップ1: 1-エチル-N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

【化525】



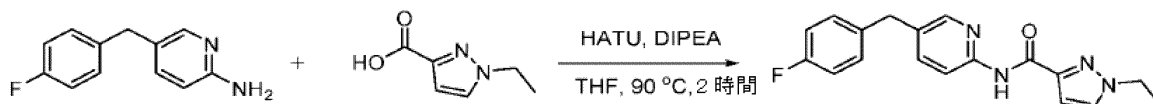
20°Cのテトラヒドロフラン (4.0mL) 中の1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (111mg、0.793mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (307mg、2.379mmol) の溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロスフェート (452mg、1.19mmol) を加えた。反応混合物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン (1.0mL) 中の5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (160mg、0.793mmol) の溶液を加えた。混合溶液を20°Cで16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (50mL) 及び水 (50mL) の混合物に加えた。合わせた有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21×250mm 10μmカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、1-エチル-N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (43.0mg、0.132mmol、16.7%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.71-7.70 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.33-7.30 (dd, J = 14.3, 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.08 (t, J

= 7.0 Hz, 2H), 7.02 – 7.01 (dd, J = 11.9, 5.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.23 – 4.21 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.41 – 1.40 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ; LCMS (ESI) m/z: 325.1 [M+H]⁺.

【0731】

実施例102. N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2-カルボキサミド(102)の調製

【化526】

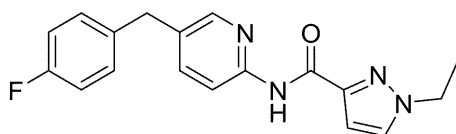


10

【0732】

ステップ1: 1-エチル-N-(5-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

【化527】



20

20 °Cのテトラヒドロフラン(4 mL)中の1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(104 mg, 0.742 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(288 mg, 2.226 mmol)の溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(423 mg, 1.113 mmol)を加えた。反応混合物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン(1.0 mL)中の5-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン(150 mg, 0.742 mmol)の溶液を加えた。反応溶液を90 °Cまで加熱し、2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン(50 mL)及び水(50 mL)の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC(Boston C18 21×250 mm 10 µmカラム; 移動相はアセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった)によって精製して、1-エチル-N-(5-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(89.9 mg, 0.28 mmol, 37%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.27 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.70 (q, J = 2.6 Hz, 1H), 7.30 (q, J = 2.6 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.25 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 1.43 (t, J = 8.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 325.1 [M+H]⁺.

30

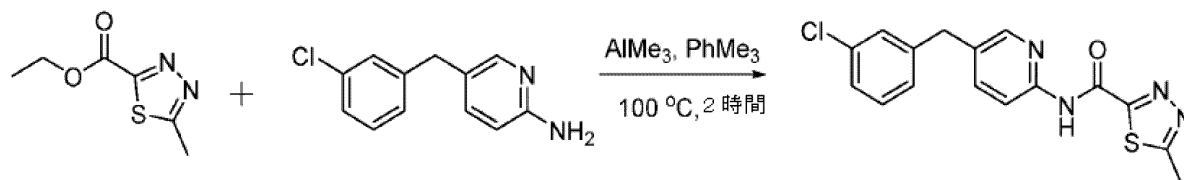
40

【0733】

実施例103. N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミド(103)の調製

50

【化 5 2 8】

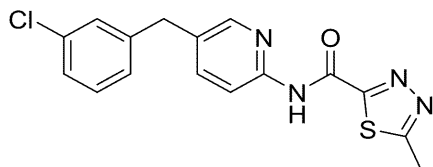


【0 7 3 4】

ステップ 1：N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミドの調製

10

【化 5 2 9】



20 °C のトルエン (10 mL) 中の 5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.253 g、1.16 mmol) の溶液に、トリメチルアルミニウム (0.58 mL、1.16 mmol、トルエン中 2 M) をアルゴン下で加えた。反応混合物を 20 °C で 1 時間攪拌した後、トルエン (15 mL) 中の 5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチル (0.100 g、0.581 mmol) の溶液を加えた。反応溶液を 100 °C で 2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、反応物を水 (50 mL) 及びジクロロメタン (50 mL) で希釈した。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限の N,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21×250 mm 10 μm カラム；移動はアセトニトリル/0.01% トリフルオロ酢酸水溶液であった) を介して精製して、N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミド (0.0731 g、0.21 mmol、37%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.96–7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75–7.78 (m, 1H), 7.24–7.36 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 2.83 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 345.1 [M+H]⁺.

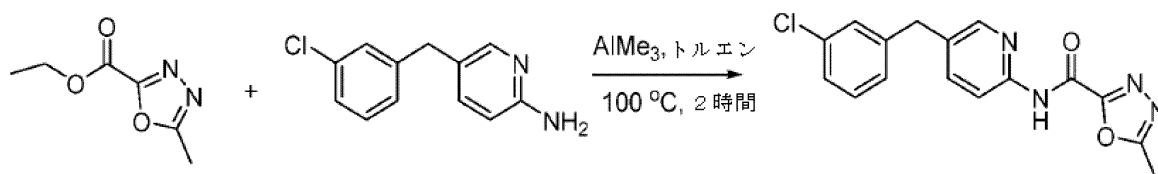
20

30

【0 7 3 5】

実施例 104. N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (104) の調製

【化 5 3 0】



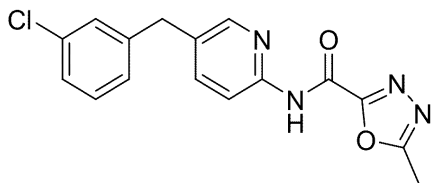
40

【0 7 3 6】

ステップ 1：N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミドの調製

50

【化 5 3 1】

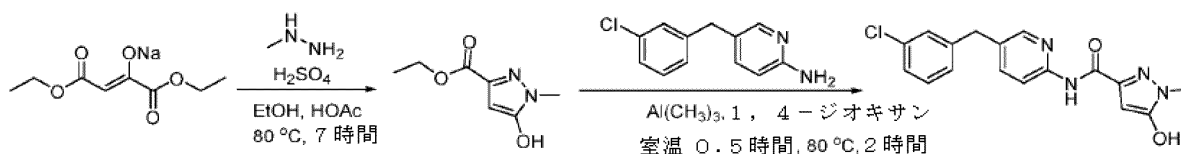


20℃のトルエン（10 mL）中の5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.279 g、1.28 mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（0.64 mL、1.02 mmol、トルエン中2 M）をアルゴン下で加えた。反応混合物を20℃で1時間攪拌した後、トルエン（15 mL）中の5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチル（100 mg、0.641 mmol）の溶液を加えた。反応溶液を100℃で1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水（50 mL）でクエンチし、ジクロロメタン（50 mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド（0.109 g、0.33 mmol、51%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 11.05（s, 1H）, 8.37（s, 1H）, 7.93-7.95（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.75-7.78（m, 1H）, 7.23-7.36（m, 4H）, 3.99（s, 2H）, 2.62（s, 3H）；LCMS（ESI）m/z：329.0 [M+H]⁺.

【0737】

実施例105. N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（105）の調製

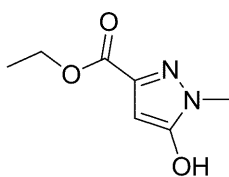
【化 5 3 2】



【0738】

ステップ1：5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルの調製

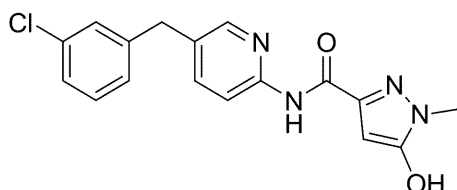
【化 5 3 3】



酢酸（50 mL）及びエタノール（100 mL）中のメチルヒドラジン硫酸塩（7.2 g、50.0 mmol）、オキサリ酢酸ジエチルナトリウム塩（10.5 g、50.0 mmol）の混合物を80℃で7時間攪拌した。エタノールを減圧下で除去し、残渣を水中に注ぎ入れた。水層を酢酸エチル（200 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）によって精製して、5-ヒドロキシ-1-

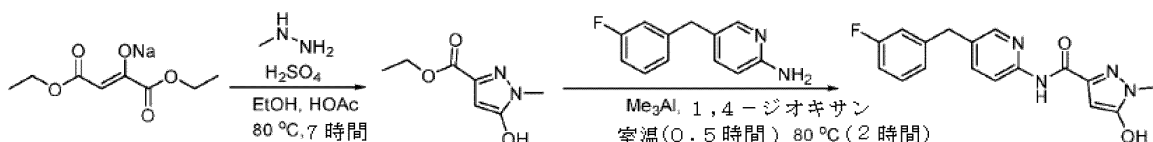
メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (5.20 g、30.6 mmol、61%) を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.40 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.20 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 171.1 [M+H]⁺.
【0739】

ステップ2: N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製
【化534】



窒素下の室温の1,4-ジオキサン (5 mL) 中の5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-アミン (218 mg、1.0 mmol) の攪拌溶液に、トリメチルアルミニウム (トルエン中2M、1.0 mL) を加えた。反応混合物を0.5時間攪拌した後、1,4-ジオキサン (5 mL) 中の5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (170 mg、1.0 mmol) を加えた。反応溶液を80℃で2時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、希釈塩酸でpHを1~2に調整した。溶液混合物を濃縮し、粗製残渣を分取HPLC x 2 (Boston C18 21*250mm 10μm カラム; 移動相はアセトニトリル/10mM酢酸アンモニウム水溶液であった) によって精製して、N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.0164 g、0.05 mmol、4.8%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.23 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 343.1/345.1 [M+H]⁺.
【0740】

実施例106. N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (106) の調製
【化535】



【0741】

ステップ1: 5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルの調製

10

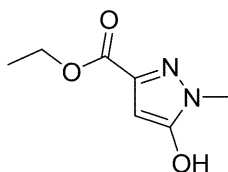
20

30

40

50

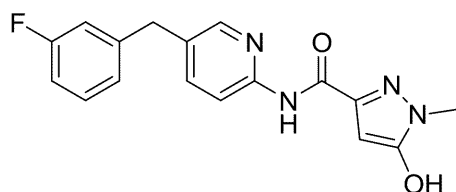
【化 5 3 6】



酢酸（50 mL）及びエタノール（100 mL）中のメチルヒドラジン硫酸塩（7.2 g、50.0 mmol）、オキサリ酢酸ジエチルナトリウム塩（10.5 g、50.0 mmol）の混合物を80℃で7時間攪拌した。エタノールを減圧下で除去し、残渣を水中に注ぎ入れた。水層を酢酸エチル（200 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）によって精製して、5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（5.20 g、30.6 mmol、61%）を薄黄色の固体として得た。¹H NMR（500 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆）δ 11.40（s, 1H）、5.76（s, 1H）、4.20（q, J = 7.0 Hz, 2H）、3.59（s, 3H）、1.25（t, J = 7.0 Hz, 3H）；LCMS（ESI）m/z：171.1 [M+H]⁺。
【0742】

ステップ2：N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

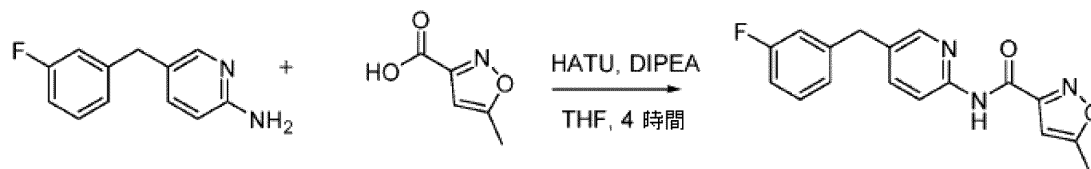
【化 5 3 7】



窒素下の室温の1,4-ジオキサン（5 mL）中の5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（202 mg、1.0 mmol）の攪拌溶液に、トリメチルアルミニウム（1.0 mL、トルエン中2 M）を滴下した。反応混合物を0.5時間攪拌した後、1,4-ジオキサン（5 mL）中の5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（170 mg、1.0 mmol）を加えた。反応溶液を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、希釈塩酸でpHを約1～2に調整し、濃縮乾固した。粗製残渣を分取HPLC×2（粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、Boston C18 21×250 mm 10 μmカラムにロードした。移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（0.052 g、0.16 mmol、16%）をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR（500 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆）δ 9.26（s, 1H）、8.25（d, J = 2.5 Hz, 1H）、8.07（d, J = 8.5 Hz, 1H）、7.69（dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H）、7.36-7.31（m, 1H）、7.12-7.09（m, 2H）、7.03（td, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H）、5.61（s, 1H）、3.95（s, 2H）、3.56（s, 3H）；LCMS（ESI）m/z：327.1 [M+H]⁺。
【0743】

実施例107. N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（107）の調製

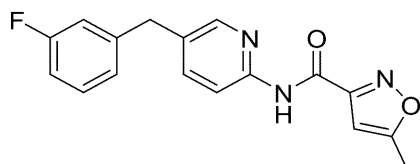
【化 5 3 8】



【0 7 4 4】

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

【化 5 3 9】

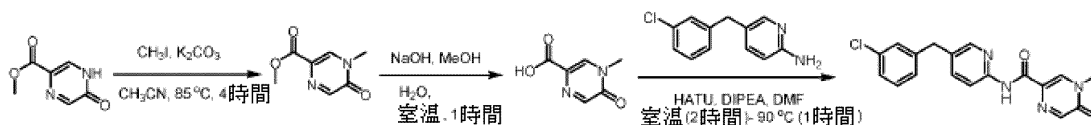


20℃のテトラヒドロフラン (5 mL) 中の 5-メチルイソオキサゾール-3-カルボン酸 (100 mg、0.787 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (305 mg、2.36 mmol) の溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキソヘキサフルオロホスフェート (449 mg、1.18 mmol) を加えた。反応混合物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン (1.0 mL) 中の 5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (159 mg、0.787 mmol) の溶液を加えた。反応溶液を20℃で4時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (50 mL) 及び水 (50 mL) の混合物に加えた。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を HPLC (粗製試料を最小限の N, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、Boston C18 21×250 mm 10 μm カラムにロードした。移動相はアセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウム水溶液であった) によって精製して、N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-メチルイソオキサゾール-3-カルボキサミド (42.8 mg、0.14 mmol、17%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキッド-d₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.75 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 7.35 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01–7.14 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.45 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 312.1 [M+H]⁺.

【0 7 4 5】

実施例 108. N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-カルボキサミド (108) の調製

【化 5 4 0】



【0 7 4 6】

ステップ 1：4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-カルボン酸メチルの調製

10

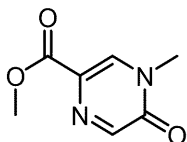
20

30

40

50

【化 5 4 1】

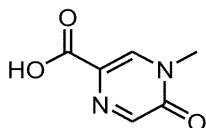


アセトニトリル（27 mL）中の5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-カルボン酸メチル（1.00 g、6.5 mmol）、ヨードメタン（0.767 g、5.4 mmol）及び炭酸カリウム（1.49 g、10.8 mmol）の溶液を85℃で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）によって精製することで、4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-カルボン酸メチル（0.480 g、2.97 mmol、45.7%）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z ： 169.1 $[M+H]^+$.

【0747】

ステップ2：4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-カルボン酸の調製

【化 5 4 2】

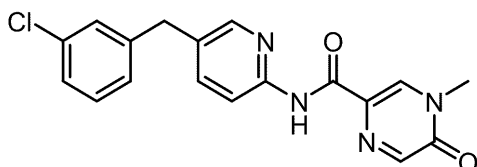


メタノール（9 mL）及び水（3 mL）中の4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-カルボン酸メチル（0.430 g、2.56 mmol）の溶液に、水酸化ナトリウム（0.205 g、5.12 mmol）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、1 N塩化水素水溶液を加え、pHを6に調整した。減圧下で濃縮して、4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-カルボン酸（0.660 g、粗製物）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z ： 155.1 $[M+H]^+$.

【0748】

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

【化 5 4 3】



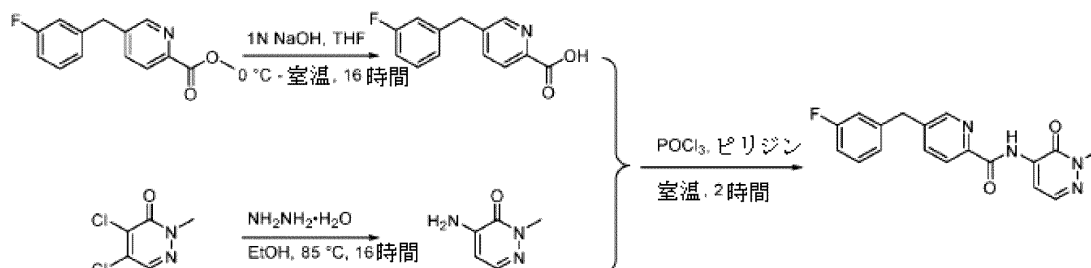
N,N-ジメチルホルムアミド（4 mL）中の4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-カルボン酸（0.154 g、1.0 mmol）、5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.260 g、1.2 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.570 g、1.5 mmol）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.387 g、3 mmol）の溶液を室温で2時間攪拌し、次いで、90℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄した。凍結乾燥することで、N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-カルボキサミド（0.0756 g、0.214 mmol、21.4%）を白色固体として得た。 ^1H N

MR (500 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.55 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 355.1 $[M+H]^+$.

【0749】

実施例109. 5-(3-フルオロベンジル)-N-(2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピコリンアミド(109)の調製

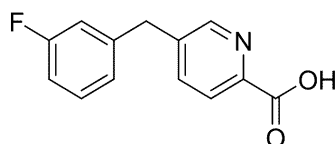
【化544】



【0750】

ステップ1: 5-(3-フルオロベンジル)ピコリン酸の調製

【化545】

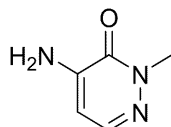


0°Cのテトラヒドロフラン(6 mL)中の5-(3-フルオロベンジル)ピコリン酸メチル(0.5 g、2.04 mmol)の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液(10 mL、10 mmol、1 M)を滴下した。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、酢酸エチル/水(20 mL/20 mL)混合物で希釈し、分離した。水層を1 M塩酸水溶液で酸性化し(pH 2~3)、酢酸エチル(20 mL×2)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(3-フルオロベンジル)ピコリン酸(0.41 g、1.77 mmol、87%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 232.1 $[M+H]^+$.

【0751】

ステップ2: 4-アミノ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オンの調製

【化546】

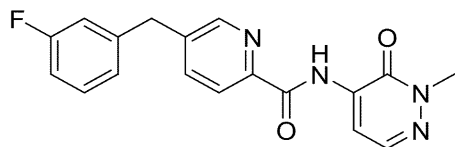


85°Cのエタノール(55 mL)中の4,5-ジクロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン(1.5 g、8.38 mmol)の溶液に、ヒドラジン水化物(4.2 g、83.8 mmol)を加えた。反応混合物を16時間攪拌した。揮発性物質を除去し、粗製残渣をCombi-Flash(Biotage、40 gシリカゲル、酢酸エチル/石油エーテルを40%~60%で用いて溶出)によって精製して、4-アミノ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン(0.63 g、5.04 mmol、60.2%)を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 126.2 $[M+H]^+$.

【0752】

ステップ3：5-（3-フルオロベンジル）-N-（2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル）ピコリンアミドの調製

【化547】

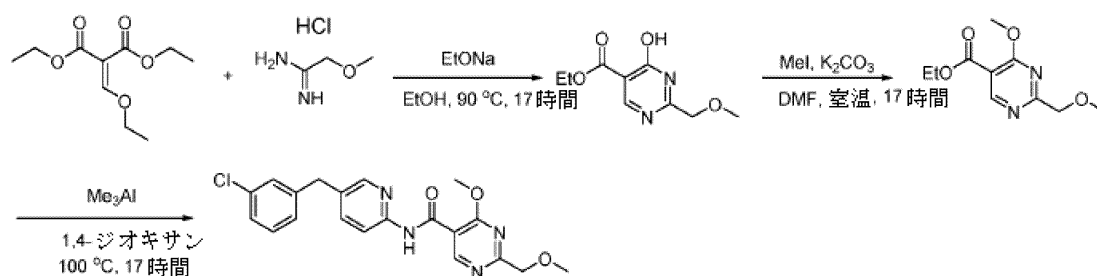


無水ピリジン（8 mL）中の5-（3-フルオロベンジル）ピコリン酸（0.2 g、0.86 mmol）及び4-アミノ-2-メチルピリダジン-3（2H）-オン（0.1 g、0.86 mmol）の混合物に、オキシ塩化リン（0.24 mL、2.60 mmol）を滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。揮発性物質を除去し、粗製残渣をジクロロメタン／水（20 mL／20 mL）混合物で希釈し、ジクロロメタン（20 mL×2）で2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、5-（3-フルオロベンジル）-N-（2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル）ピコリンアミド（0.095 g、0.28 mmol、32%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz，トリフルオロ酢酸-d）δ 9.42（s，1H），9.31（d，1H，J = 8.5 Hz），9.13（d，1H，J = 8 Hz），9.08（d，1H，J = 5 Hz），8.80（d，1H，J = 5 Hz），7.87-7.96（m，1H），7.52-7.61（m，2H），7.46（d，1H，J = 9 Hz），4.89（s，2H），4.60（s，3H）；LCMS（ESI）m/z：339.1 [M+H]⁺.

【0753】

実施例110．N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-4-メトキシ-2-（メトキシメチル）ピリミジン-5-カルボキサミド（110）の調製

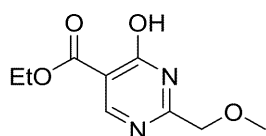
【化548】



【0754】

ステップ1：4-ヒドロキシ-2-（メトキシメチル）ピリミジン-5-カルボン酸エチルの調製

【化549】



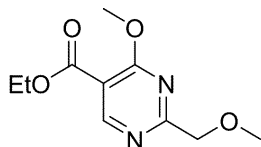
無水エタノール（200 mL）中の2-（エトキシメチレン）マロン酸ジエチル（5 g、23.2 mmol）、2-メトキシアセトアミジン塩酸塩（2.88 g、23.2 mmol）

ol) 及びナトリウムエトキシド (3.15 g、46.3 mmol) の混合物を 90℃で 17 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、4-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル (4 g、18.8 mmol、81%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 213.1 [M+H]⁺.

【0755】

ステップ2: 4-メトキシ-2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-カルボン酸エチルの調製

【化550】



10

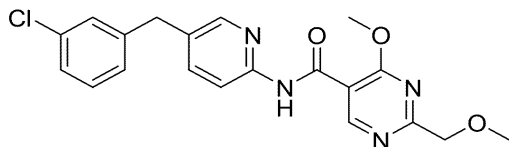
無水N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の4-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル (1.6 g、7.55 mmol)、ヨードメタン (1.61 g、11.32 mmol) 及び炭酸カリウム (2.08 g、15.1 mmol) の混合物を 20℃で 17 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (200 mL) 及びブライン (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21 × 250 mm 10 μmカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、4-メトキシ-2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル (0.380 g、1.67 mmol、22%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 227.1 [M+H]⁺.

20

【0756】

ステップ3: N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-4-メトキシ-2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-カルボキサミドの調製

【化551】



30

無水1,4-ジオキサン (2 mL) 中の5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.194 g、0.88 mmol) の混合物に、トリメチルアルミニウム (0.44 mL、0.88 mmol、トルエン中2 M) を加えた。混合物を 20℃で 0.5 時間攪拌した後、無水1,4-ジオキサン (2 mL) 中の4-メトキシ-2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル (0.050 g、0.22 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を 100℃で 17 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21 × 250 mm 10 μmカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-4-メトキシ-2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド (2.0 mg、0.005 mmol、2.2%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.68 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.17 (m, 4H), 4.63 (s, 2H), 3.98 (s, 2H),

40

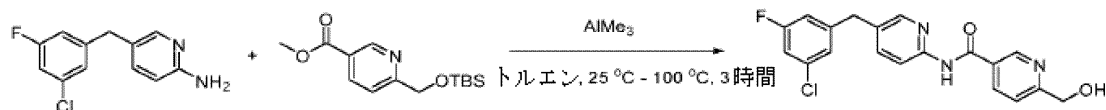
50

3.58 (s, 3H), 3.39 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 399.1 [M+H]⁺.

【0757】

実施例111. N-(5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-(ヒドロキシメチル)ニコチンアミド(111)の調製

【化552】

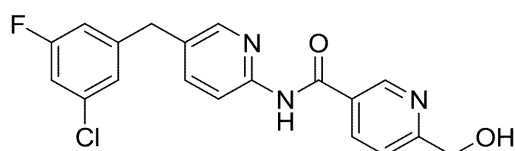


10

【0758】

ステップ1: N-(5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-(ヒドロキシメチル)ニコチンアミドの調製

【化553】



トルエン(室温で5 mL)中の5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン(0.227 g、0.96 mmol)の溶液に、トリメチルアルミニウム(0.5 mL、1.0 mmol、トルエン中2 M)をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、トルエン(5 mL)中の6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ニコチン酸メチル(0.225 g、0.8 mmol)を加えた。得られた混合物を100 °Cまで加熱し、3時間攪拌した。反応物をメタノール及び2 N 塩酸水溶液でクエンチした。揮発性物質を真空下で除去した。水(20 mL)を加え、混合物をジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC(Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム; 移動相はアセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液であった)を介して精製して、N-(5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-(ヒドロキシメチル)ニコチンアミド(0.113 g、0.30 mmol、38%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.41 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.99 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 372.1 [M+H]⁺.

20

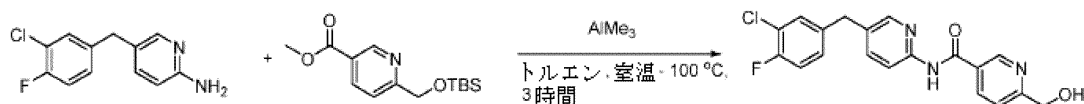
30

40

【0759】

実施例112. N-(5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-(ヒドロキシメチル)ニコチンアミド(112)の調製

【化554】



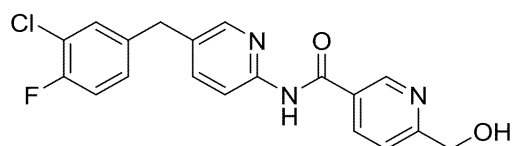
【0760】

ステップ1: N-(5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)

50

ー 6 (ヒドロキシメチル) ニコチンアミドの調製

【化 5 5 5】

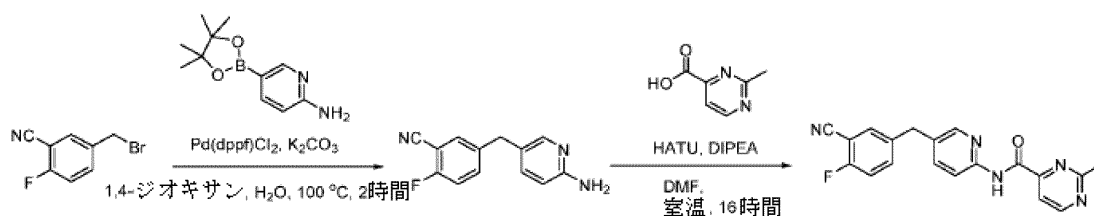


室温のトルエン (5 mL) 中のメチル 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) ピリジン - 2 - アミン (0.227 g、0.96 mmol) の溶液に、トリメチルアルミニウム (0.5 mL、1.0 mmol、トルエン中 2 M) をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、トルエン (5 mL) 中の 6 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) メチル) ニコチン酸メチル (0.225 g、0.8 mmol) を加えた。得られた混合物を 100 °C まで加熱し、3 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、メタノール及び 2 N 塩酸水溶液でクエンチした。揮発性物質を真空下で濃縮し、水 (20 mL) を加えた。水層をジクロロメタン (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限の N, N - ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21 × 250 mm 10 μm カラム; 移動相はアセトニトリル / 0.01 % トリフルオロ酢酸水溶液であった) を介して精製して、N - (5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) ニコチンアミド (0.159 g、0.42 mmol、53 %) を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド - d₆) δ 11.15 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.45 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.31 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.98 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 372.1 [M + H]⁺.

【0 7 6 1】

実施例 113. N - (5 - (3 - シアノ - 4 - フルオロベンジル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド (113) の調製

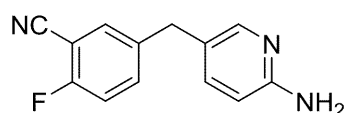
【化 5 5 6】



【0 7 6 2】

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

【化 5 5 7】



1, 4 - ジオキサン (30 mL) 及び水 (10 mL) 中の 5 - (ブromoメチル) - 2 -

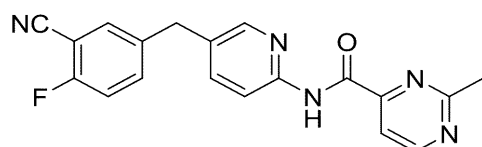
フルオロベンゾニトリル（１．０７ｇ、５ｍｍｏｌ）及び５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（１．３４ｇ、６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．３８ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に、〔１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（Ⅱ）ジクロリド（０．３６６ｇ、０．５ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。揮発性物質を濃縮し、水（５０ｍＬ）を加えた。水層を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル、１／１～０／１）によって精製して、５－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－２－フルオロベンゾニトリル（１．０１ｇ、４．４ｍｍｏｌ、８９％）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）
 m/z ： ２２８．１ $[M+H]^+$.

10

【０７６３】

ステップ２：Ｎ－（５－（３－シアノ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４－カルボキサミドの調製

【化５５８】



20

室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の５－（（６－アミノピリジン－３－イル）メチル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．２２７ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、２－メチルピリミジン－４－カルボン酸（２７６ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３８８ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）の溶液に、１－〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ〔４，５－ｂ〕ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．５７０ｇ、１．５ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（ＢostonＣ１８ ２１×２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、Ｎ－（５－（３－シアノ－４－フルオロベンジル）ピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４－カルボキサミド（０．１３３ｇ、０．３８ｍｍｏｌ、３８％）を白色固体として得た。¹H NMR（４００ MHz，ジメチルスルホキシド－ d_6 ） δ １０．３７（s，１H），９．０３（d， J ＝５．２ Hz，１H），８．３６（d， J ＝１．６ Hz，１H），８．１７（d， J ＝８．４ Hz，１H），７．９４（d， J ＝４．８ Hz，１H），７．８８（dd， J_1 ＝２．０ Hz， J_2 ＝７．６ Hz，１H），７．７９（dd， J_1 ＝２．０ Hz， J_2 ＝８．４ Hz，１H），７．６８－７．７２（m，１H），７．４６（t， J ＝８．８ Hz，１H），４．０２（s，２H），２．７７（s，３H）；LCMS（ESI） m/z ： ３４８．１ $[M+H]^+$.

30

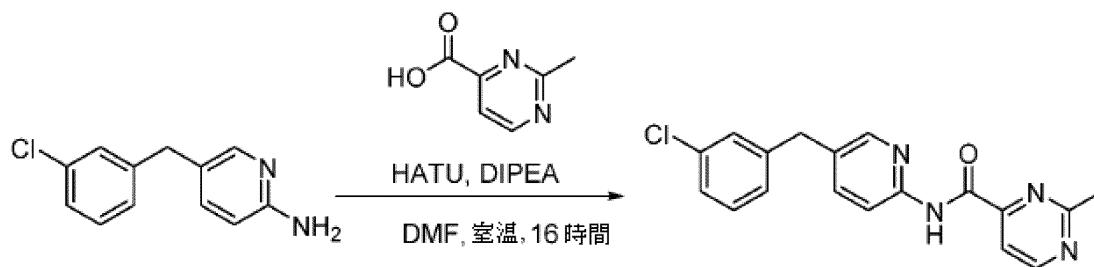
40

【０７６４】

実施例１１４．Ｎ－（５－（３－クロロベンジル）ピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４－カルボキサミド（１１４）の調製

50

【化 5 5 9】

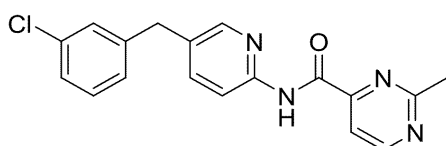


10

【0 7 6 5】

ステップ1：N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミドの調製

【化 5 6 0】



室温のN，N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中の5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.132 g、0.6 mmol）、2-メチルピリミジン-4-カルボン酸（0.166 g、1.2 mmol）及びN，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.233 g、1.8 mmol）の溶液に、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1，2，3-トリアゾロ〔4，5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.342 g、0.9 mmol）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物、混合物を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、ブライン（30 mL×3）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド（0.0496 g、0.15 mmol、24%）を黄色固体として得た。¹H NMR（500 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.39（s，1H），9.05（d，J = 5.0 Hz，1H），8.37（d，J = 2.0 Hz，1H），8.19（d，J = 9.0 Hz，1H），7.97（d，J = 5.0 Hz，1H），7.81（dd，J₁ = 2.5 Hz，J₂ = 8.5 Hz，1H），7.33 - 7.37（m，2H），7.25 - 7.29（m，2H），4.00（s，2H），2.79（s，3H）；LCMS（ESI）m/z：339.1 [M+H]⁺.

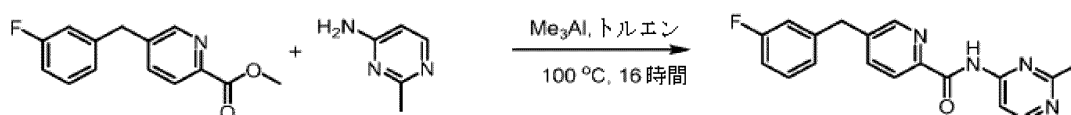
20

30

【0 7 6 6】

実施例115. 5-（3-フルオロベンジル）-N-（2-メチルピリミジン-4-イル）ピコリンアミド（115）の調製

【化 5 6 1】



40

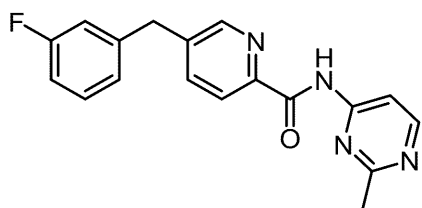
【0 7 6 7】

ステップ1：5-（3-フルオロベンジル）-N-（2-メチルピリミジン-4-イル

50

) ピコリンアミドの調製

【化562】

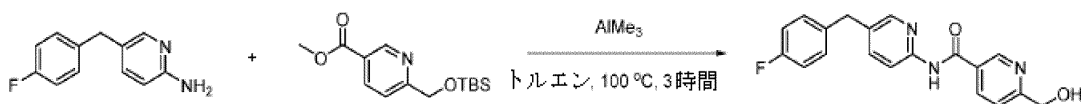


室温の無水トルエン（12 mL）中の2-メチルピリミジン-4-アミン（0.178 g、1.63 mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（0.81 mL、1.63 mmol、トルエン中2 M）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、5-(3-フルオロベンジル)ピコリン酸メチル（0.200 g、0.82 mmol）を加えた。反応混合物を100℃で16時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水（200 mL）で希釈した。水層を酢酸エチル（80 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、5-(3-フルオロベンジル)-N-(2-メチルピリミジン-4-イル)ピコリンアミド（0.099 g、0.31 mmol、37%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.43（s, 1H）, 8.72（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 8.66（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 8.14（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 8.04（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 7.97（dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.0 Hz, 1H）, 7.40–7.35（m, 1H）, 7.20–7.15（m, 2H）, 7.09–7.04（m, 1H）, 4.15（s, 2H）, 2.56（s, 3H）; LCMS（ESI）m/z: 323.0 [M+H]⁺.

【0768】

実施例116. N-(5-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-(ヒドロキシメチル)ニコチンアミド（116）の調製

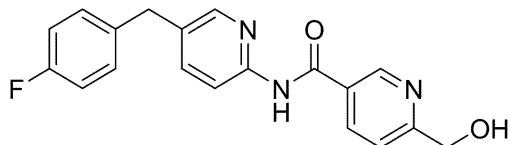
【化563】



【0769】

ステップ1: N-(5-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-(ヒドロキシメチル)ニコチンアミドの調製

【化564】



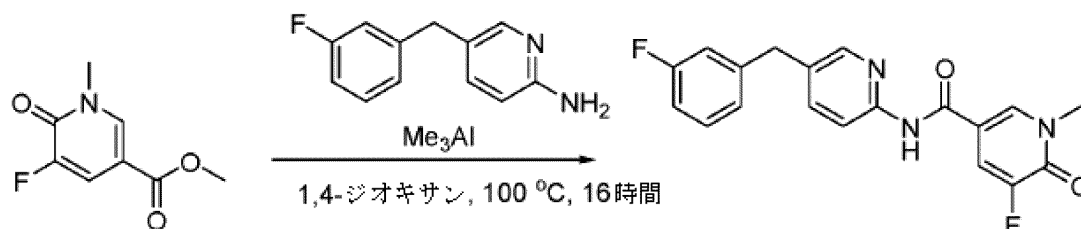
室温のトルエン（5 mL）中の5-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン（0.194 g、0.96 mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（0.5 mL、1.0 mmol、トルエン中2 M）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、トルエン（5 mL）中の6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチルニコチン酸メチル（0.225 g、0.8 mmol）を加えた。得られた溶

液を100℃まで加熱し、3時間攪拌した。反応混合物をメタノール及び2N塩酸水溶液でクエンチした。揮発性物質を真空下で除去し、水(20mL)を加えた。水層をジクロロメタン(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC(Boston C18 21×250mm 10μmカラム; 移動相はアセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液であった)を介して精製して、N-(5-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-(ヒドロキシメチル)ニコチンアミド(176.2mg、0.52mmol、65%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.44 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.96 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 338.0 [M+H]⁺.

【0770】

実施例117. 5-フルオロ-N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(117)の調製

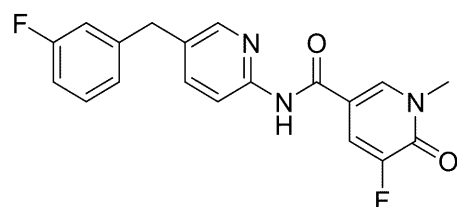
【化565】



【0771】

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

【化566】



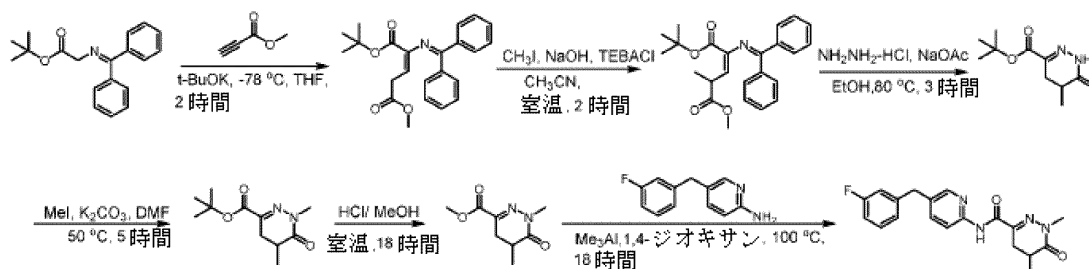
1,4-ジオキサン(6mL)中の5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン(300mg、1.48mmol)の溶液に、トリメチルアルミニウム(0.72mL、1.44mmol、トルエン中2M)を、アルゴン下、室温でゆっくり加えた。混合物を室温で30分間攪拌した後、1,4-ジオキサン(2mL)中の5-フルオロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(67mg、0.36mmol)を加えた。得られた混合物を100℃まで加熱し、16時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、塩酸(0.5N、25mL)及び酢酸エチル(50mL)でクエンチした。有機物を塩酸(0.5N、25mL×2)、及びブライン(25mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル=2/1)によって精製した。粗製試料を最小

限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Sunfire prep C18 10 μ m OBD 19*250mm; 移動相: [水 (0.05%トリフルオロ酢酸) - アセトニトリル]; B%: 60%~88%、15分) を介して精製して、5-フルオロ-N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (70mg、0.20mmol、54.8%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.58 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 356.0 [M+H]⁺.

【0772】

実施例118. N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1,5-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (118) の調製

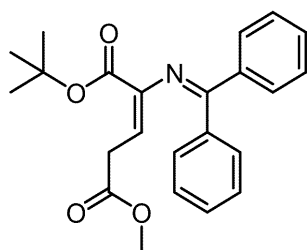
【化567】



【0773】

ステップ1: (E)-1-tert-ブチル5-メチル2-(ジフェニルメチレンアミノ)ペンター-2-エネジオエートの調製

【化568】

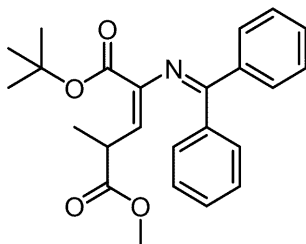


-78°Cのテトラヒドロフラン (100mL) 中の2-(ジフェニルメチレンアミノ)酢酸tert-ブチル (5.00g、16.9mmol) の溶液に、カリウムtert-ブトキシド (2.10g、18.7mmol) を加えた。反応混合物を10分間攪拌した後、プロピオール酸メチル (1.57g、18.7mmol) を窒素下で加えた。反応混合物を2時間攪拌した後、室温まで温め、氷水 (100mL) で希釈した。水相を酢酸エチル (200mL×3) で抽出した。合わせた有機層を水 (200mL×3) 及びブライン (200mL×3) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=20/1) によって精製して、(E)-1-tert-ブチル5-メチル2-(ジフェニルメチレンアミノ)ペンター-2-エネジオエート (4.90g、12.93mmol、76%) を黄色の油として得た。LCMS (ESI) m/z: 380.2 [M+H]⁺.

【0774】

ステップ2：(E)-1-tert-ブチル5-メチル2-(ジフェニルメチレンアミノ)-4-メチルペンタ-2-エネジオエートの調製

【化569】



10

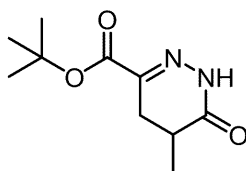
室温のアセトニトリル(75 mL)中の(E)-1-tert-ブチル5-メチル2-(ジフェニルメチレンアミノ)ペンタ-2-エネジオエート(3.00 g、7.92 mmol)の溶液に、水酸化ナトリウム(0.38 g、9.50 mmol)、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(0.22 g、0.95 mmol)及びヨードメタン(1.35 g、9.50 mmol)を順に加えた。反応混合物をこの温度で2時間攪拌した後、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=50/1)によって精製して、(E)-1-tert-ブチル5-メチル2-(ジフェニルメチレンアミノ)-4-メチルペンタ-2-エネジオエート(1.2 g、3.05 mmol、38.5%)を黄色の油として得た。LCMS (ESI) m/z: 394.1 [M+H]⁺.

20

【0775】

ステップ3：5-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化570】



30

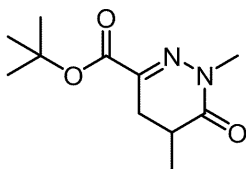
室温のエタノール(350 mL)中の(E)-1-tert-ブチル5-メチル2-(ジフェニルメチレンアミノ)-4-メチルペンタ-2-エネジオエート(2.64 g、6.72 mmol)の溶液に、ヒドラジン-塩酸塩(1.83 g、26.87 mmol)及び酢酸ナトリウム(2.20 g、26.87 mmol)を加えた。反応混合物を80℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=6/1)によって精製して、5-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸tert-ブチル(1.00 g、4.72 mmol、70.2%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 213.3 [M+H]⁺.

40

【0776】

ステップ4：1,5-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化571】



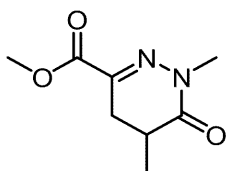
50

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 5-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (462 mg、2.18 mmol)、ヨードメタン (618 mg、4.36 mmol) 及び炭酸カリウム (903 mg、6.54 mmol) の混合物を 50℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。合わせた有機層を水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (478 mg、2.12 mmol、粗製物) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 227.2 [M+H]⁺.

【0777】

ステップ5: 1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルの調製

【化572】

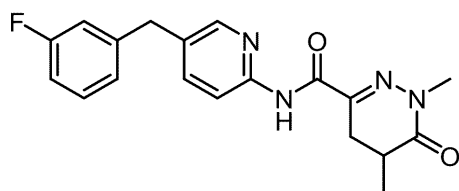


塩酸 (メタノール中 3 M、20 mL) 中の 1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (478 mg、2.12 mmol) の溶液を室温で18時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル=1/1) によって精製して、1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキシレート (258 mg、1.40 mmol、64.3%) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 185.2 [M+H]⁺.

【0778】

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

【化573】



1, 4-ジオキサン (4 mL) 中の 5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (152 mg、0.75 mmol) の溶液に、トリメチルアルミニウム (0.38 mL、0.75 mmol、トルエン中 2 M) を、アルゴン下、室温でゆっくり加えた。混合物を室温で30分間攪拌した後、1, 4-ジオキサン (1 mL) 中のメチル-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキシレート (92 mg、0.5 mmol) を加えた。得られた混合物を100℃まで加熱し、18時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、混合物を塩酸水溶液 (0.5 N、25 mL) 及び酢酸エチル (50 mL) でクエンチした。合わせた有機層を塩酸 (0.5 N、25 mL × 2)、及びブライン (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をはじめにカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル=2/1) によって、また、分取HPLC (Sunfire prep C18 10 µm OBD 19 × 250 mm; 移動相: [水 (0.05% トリフルオロ酢酸) - アセトニトリル]; B%: 60%~88%、15分) によって精製して、N-(5-(3-フルオ

10

20

30

40

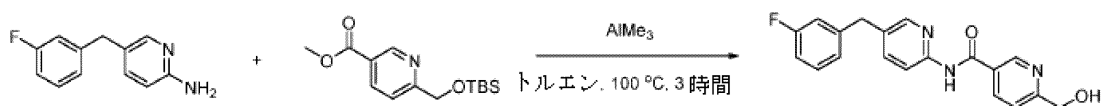
50

ロベンジル)ピリジン-2-イル)-1,5-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(11mg、0.031mmol、6.21%)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 10.5, 4.3 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.08 (dd, J = 17.3, 6.9 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 355.1 [M+H]⁺.

【0779】

実施例119. N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-(ヒドロキシメチル)ニコチンアミド(119)の調製

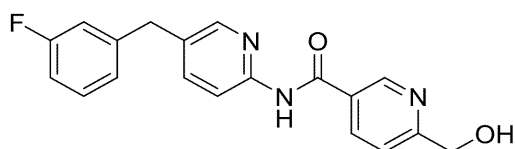
【化574】



【0780】

ステップ1: N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-(ヒドロキシメチル)ニコチンアミドの調製

【化575】



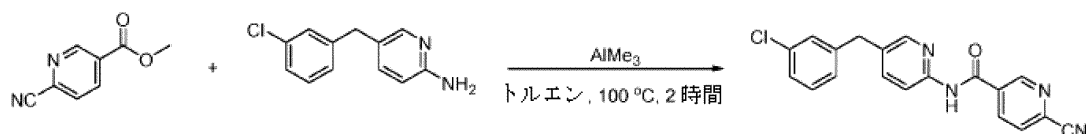
室温のトルエン(5mL)中のメチル5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン(0.194g、0.96mmol)の溶液に、トリメチルアルミニウム(0.5mL、1.0mmol、トルエン中2M)をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、トルエン(5mL)中の6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチルニコチン酸メチル(0.225g、0.8mmol)を加えた。反応溶液を100℃まで加熱し、3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、メタノール及び2N塩酸水溶液でクエンチし、溶媒を真空下で除去した。水(20mL)を加え、混合物をジクロロメタン(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN-N,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC(Boston C18 21×250mm 10μmカラム; 移動相はアセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液であった)を介して精製して、N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-(ヒドロキシメチル)ニコチンアミド(76mg、0.23mmol、28%)を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.24 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.52 (dd, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 14.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.13 (m, 2H), 7.00 - 7.05 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.99 (s, 2H); LCMS (ESI)

m/z : 338.0 [M+H]⁺.

【0781】

実施例120. N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-シアノニコチンアミド(120)の調製

【化576】

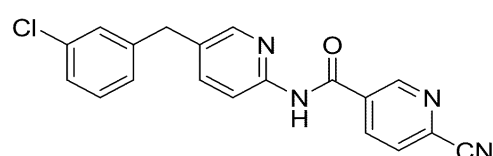


10

【0782】

ステップ1: N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-シアノニコチンアミドの調製

【化577】



トルエン(7mL)中のメチル5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-アミン(0.262g、1.2mmol)の溶液に、トリメチルアルミニウム(0.6mL、1.2mmol、トルエン中2M)を、アルゴン下、室温で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、トルエン(2mL)中の6-シアノニコチン酸メチル(0.162g、1mmol)の溶液を加えた。反応混合物を、アルゴン下、100°Cで2時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、メタノール(5mL)及び1N塩酸水溶液(5mL)でクエンチした。揮発性物質を濃縮し、水相をジクロロメタン(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC(Boston C18 21×250mm 10μmカラム; 移動相はアセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液であった)を介して精製して、N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-シアノニコチンアミド(70mg、0.20mmol、20.8%)を白色固体として得た。¹H NMR(500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.33 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 4.3, 2.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 4.3, 2.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 3.99 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 349.0 [M+H]⁺.

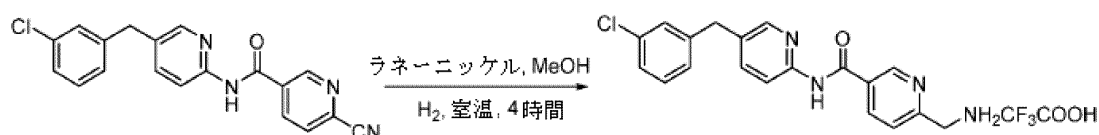
20

30

【0783】

実施例121. 6-(アミノメチル)-N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)ニコチンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート(121)の調製

【化578】



40

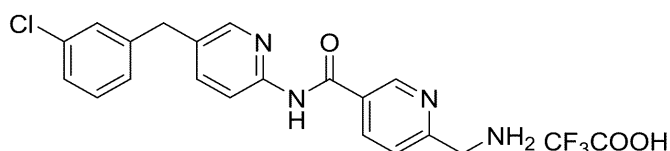
【0784】

ステップ1: 6-(アミノメチル)-N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2

50

ール)ニコチンアミドトリフルオロ酢酸の調製

【化579】

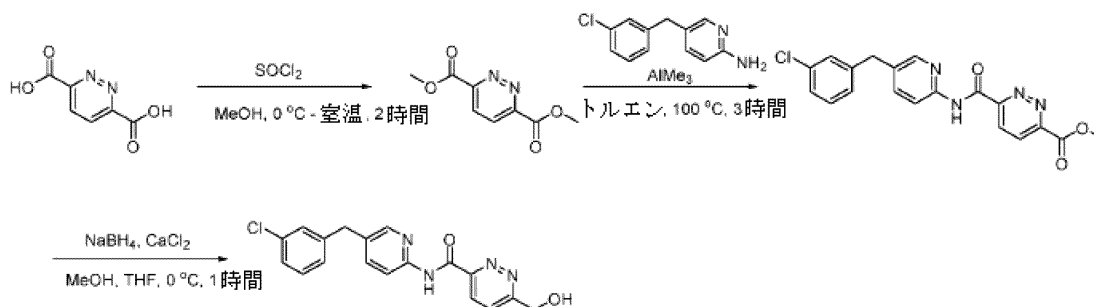


水素下の室温のメタノール(20 mL)中のN-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-シアノニコチンアミド(0.174 g、0.5 mmol)の溶液に、ラネーニッケル(0.200 g)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC(Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム; 移動相はアセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液であった)を介して精製して、6-(アミノメチル)-N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)ニコチンアミドトリフルオロ酢酸(36.7 mg、0.10 mmol、20.9%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 1.18 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 - 8.36 (m, 5H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 4.33-4.29 (m, 2H), 3.99 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 353.0 [M+H]⁺.

【0785】

実施例122. N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-(ヒドロキシメチル)ピリダジン-3-カルボキサミド(122)の調製

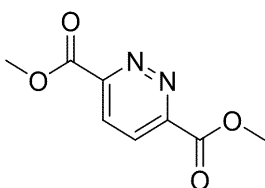
【化580】



【0786】

ステップ1: ピリダジン-3, 6-ジカルボン酸ジメチルの調製

【化581】



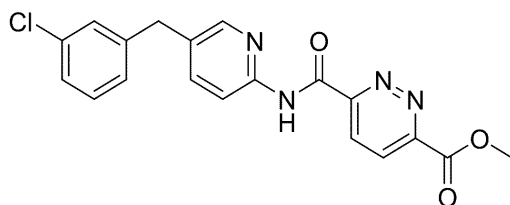
メタノール(125 mL)中のピリダジン-3, 6-ジカルボン酸(2.52 g、15 mmol)の溶液に、塩化チオニル(7.14 g、6.0 mmol)を0°Cで窒素下で滴下した。反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。揮発性物質を濃縮し、水(50 mL)を加えた。水層を酢酸エチル(80 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=20/1)によって精製して、ピリダジン-3, 6-

ージカルボン酸ジメチル（1.12 g、5.7 mmol、38%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI） m/z ：197.1 $[M+H]^+$ 。

【0787】

ステップ2：6-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イルカルバモイル）ピリダジン-3-カルボン酸メチルの調製

【化582】



10

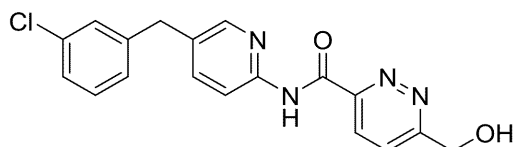
室温のトルエン（5 mL）中の5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.218 g、1.0 mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（0.5 mL、1.0 mmol、トルエン中2 M）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、トルエン（5 mL）中のピリダジン-3, 6-ジカルボン酸ジメチル（0.196 g、1.0 mmol）を加え、得られた混合物を100℃まで加熱し、3時間攪拌した。反応容器を室温まで冷却し、反応物をメタノール及び2 N塩酸水溶液でクエンチした。揮発性物質を真空下で除去し、残渣に水（20 mL）を加えた。水層をジクロロメタン（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル、1／1～0／1）によって精製して、6-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イルカルバモイル）ピリダジン-3-カルボン酸メチル（0.150 g、0.39 mmol、39%）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z ：383.2 $[M+H]^+$ 。

20

【0788】

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

【化583】



30

0℃のメタノール（20 mL）及びテトラヒドロフラン（10 mL）中の6-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イルカルバモイル）ピリダジン-3-カルボン酸メチル（0.148 g、0.39 mmol）及び塩化カルシウム（0.173 g、1.56 mmol）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（0.072 g、1.94 mmol）を窒素下でゆっくり加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した後、水でクエンチした。水層をジクロロメタン（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-6-（ヒドロキシメチル）ピリダジン-3-カルボキサミド（0.0628 g、0.18 mmol、46%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 8.37–8.38（m, 2H），8.19（d, J = 8.5 Hz, 1H），8.01（d, J = 8.0 Hz, 1H），7.81（dd, J_1 = 2.5 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1H），7.33–7.38（m, 2H），7

40

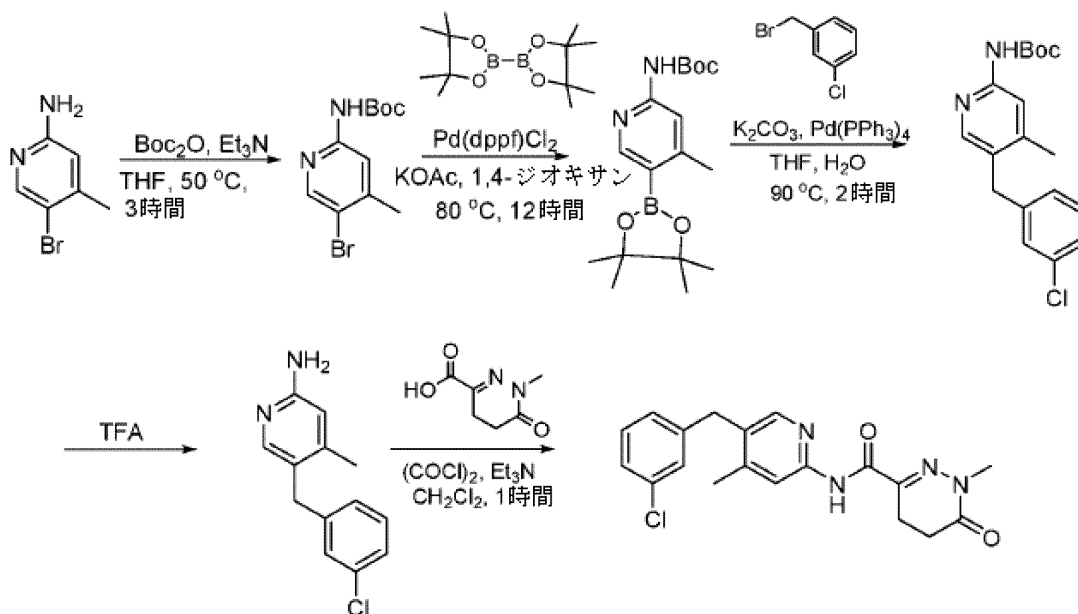
50

. 25-7.29 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.00 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 355.1 [M+H]⁺.

【0789】

実施例123. N-(5-(3-クロロベンジル)-4-メチルピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(123)の調製

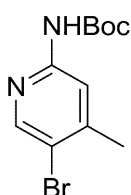
【化584】



【0790】

ステップ1: 5-ブロモ-4-メチルピリジン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

【化585】



テトラヒドロフラン(30 mL)中の5-ブロモ-4-メチルピリジン-2-アミン(5.0 g、27.0 mmol)及びトリエチルアミン(5.44 g、53.8 mmol)の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(5.86 g、27.0 mmol)をゆっくり加えた。反応物を60 °Cで2時間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、回収して、5-ブロモ-4-メチルピリジン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(4.2 g、14.6 mmol、54%)を薄黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 289.0 [M+H]⁺.

【0791】

ステップ2: 4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

10

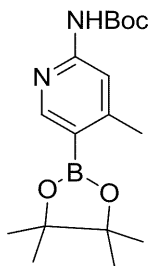
20

30

40

50

【化 5 8 6】

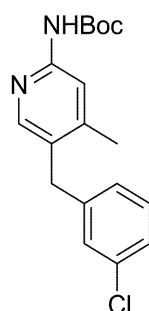


1, 4-ジオキサソ (8.0 mL) 中の 5-ブロモ-4-メチルピリジン-2-イルカルバミン酸 tert-ブチル (1.5 g、5.24 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (1.6 g、6.29 mmol) 及び酢酸カリウム (1.03 g、10.5 mmol) の溶液に、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.081 g、0.10 mmol) を窒素下で加えた。反応物を 80℃まで加熱し、12 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (100 mL) 及び水 (100 mL) の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=4/1) によって精製して、4-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-イルカルバミン酸 tert-ブチル (0.150 g、0.472 mmol、9%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 335.2 [M+H]⁺.

【0792】

ステップ 3: 5-(3-クロロベンジル)-4-メチルピリジン-2-イルカルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化 5 8 7】

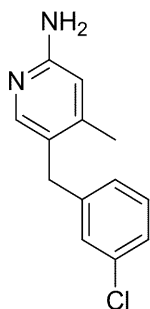


テトラヒドロフラン (4 mL) 及び水 (2 mL) 中の 4-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-イルカルバミン酸 tert-ブチル (0.140 g、0.419 mmol)、1-(プロモメチル)-3-クロロベンゼン (0.103 g、0.503 mmol)、炭酸カリウム (0.116 g、0.838 mmol) の溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.034 g、0.04 mmol) を窒素下で加えた。次いで、混合物を 80℃まで加熱し、2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた残渣を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=10/1) によって精製することで、5-(3-クロロベンジル)-4-メチルピリジン-2-イルカルバミン酸 tert-ブチル (0.120 g、0.360 mmol、86%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 333.1 [M+H]⁺.

【0793】

ステップ 4: 5-(3-クロロベンジル)-4-メチルピリジン-2-アミンの調製

【化 5 8 8】



10

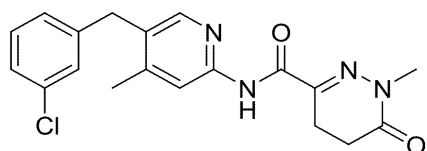
トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を 5-(3-クロロベンジル)-4-メチルピリジン-2-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル (0.070 mg、0.211 mmol) にゆっくり加えた。反応混合物を 20℃で 0.5 時間攪拌した後、トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタン (50 mL) 中に溶解し、水 (50 mL)、炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、5-(3-クロロベンジル)-4-メチルピリジン-2-アミン (0.050 g、粗製物) を黄色固体として得た。次のステップに直接使用した。LCMS (ESI) m/z : 233.1 $[M+H]^+$.

【0794】

20

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

【化 5 8 9】



20℃のジクロロメタン (2 mL) 中の 1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.034 g、0.215 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (1 mL) を加えた。反応物を 0℃で 0.5 時間攪拌し、真空下で濃縮した。粗製残渣をジクロロメタン (2 mL) 中に溶解し、ジクロロメタン (3.0 mL) 中の 5-(3-クロロベンジル)-4-メチルピリジン-2-アミン (0.050 g、0.215 mmol) 及びトリエチルアミン (0.065 g、0.645 mmol) の混合物に滴下した。反応物を更に 0.5 時間攪拌し、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタン (50 mL) 及び水 (50 mL) の混合物に加え、有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限の N,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21×250 mm 10 μm カラム; 移動相アセトニトリル/0.01% トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-(3-クロロベンジル)-4-メチルピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.0515 g、0.138 mmol、64%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-*d*₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.32–7.35 (m, 1H), 7.13–7.29 (m, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.84–2.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.52–2.55 (m, 2H), 2.23 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 371.1 $[M+H]^+$.

30

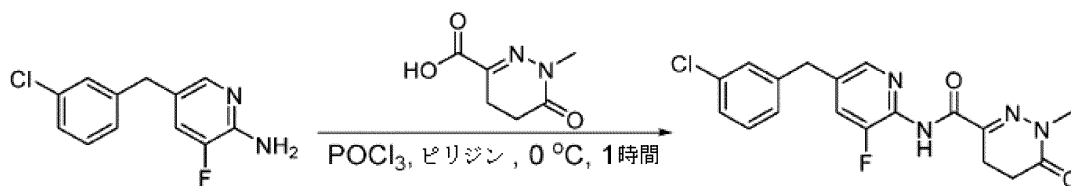
40

【0795】

50

実施例 124. N-(5-(3-クロロベンジル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(124)の調製

【化590】

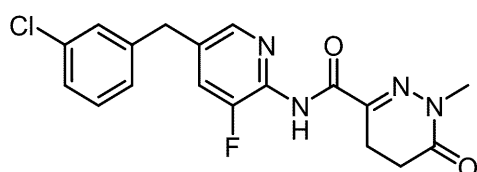


10

【0796】

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

【化591】



20

無水ピリジン(5.00 mL)中の5-(3-クロロベンジル)-3-フルオロピリジン-2-アミン(0.100 g、0.42 mmol)及び1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸(0.066 mg、0.42 mmol)の氷冷溶液に、オキシ塩化リン(V)(0.193 g、1.27 mmol)を滴下した。混合物を0 °Cで1時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25 mL)及びブライン(25 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC(Sunfire prep C18 10 µm OBD 19×250 mm; 移動相: [水(0.05%トリフルオロ酢酸)-アセトニトリル]; B%: 60%~88%、15分)を介して精製して、N-(5-(3-クロロベンジル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(0.060 g、0.16 mmol、38.2)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.81 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 375.1 [M+H]⁺.

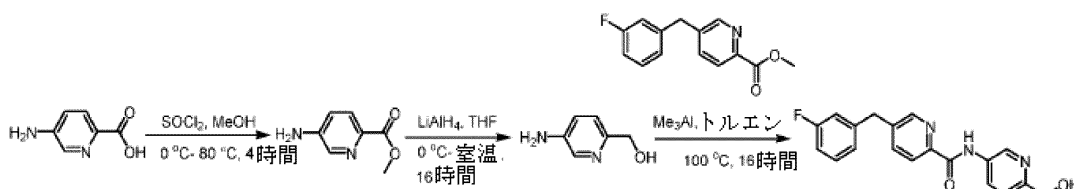
30

40

【0797】

実施例 125. 5-(3-フルオロベンジル)-N-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)ピコリンアミド(125)の調製

【化592】

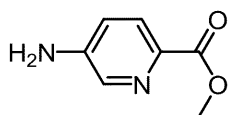


50

【0798】

ステップ1：5-アミノピコリン酸メチルの調製

【化593】



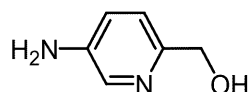
塩化チオニル（12.9 g、109 mmol）を0℃のメタノール（60 mL）に加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した後、5-アミノピコリン酸（3.0 g、21.7 mmol）を加えた。反応溶液を4時間還流した。反応溶液を室温まで冷却し、濃縮した。粗製残渣を水（100 mL）中に溶解し、和水溶液（30 mL）で処理した。水層を酢酸エチル（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-アミノピコリン酸メチル（2.6 g、17.1 mmol、78%）を黄色の油として得た。LCMS（ESI） m/z ：153.0 $[M+H]^+$ 。追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

10

【0799】

ステップ2：（5-アミノピリジン-2-イル）メタノールの調製

【化594】



無水テトラヒドロフラン（20 mL）中の5-アミノピコリン酸メチル（1.0 g、6.57 mmol）の溶液に、水素化リチウムアルミニウム（499 mg、13.14 mmol）を0℃に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、水（150 mL）でクエンチした。水層を2-メチルテトラヒドロフラン（80 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル（5-アミノピリジン-2-イル）メタノール（0.750 g、17.1 mmol、92%）を黄色の油として得た。LCMS（ESI） m/z ：125.1 $[M+H]^+$ 。

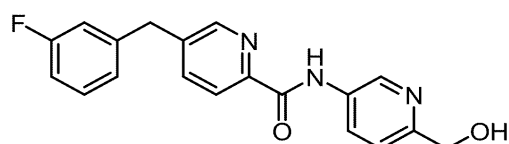
20

30

【0800】

ステップ3：5-（3-フルオロベンジル）-N-（6-（ヒドロキシメチル）ピリジン-3-イル）ピコリンアミドの調製

【化595】



室温の無水トルエン（15 mL）中の（5-アミノピリジン-2-イル）メタノール（0.248 g、2.0 mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（1.0 mL、2.0 mmol、トルエン中2 M）を窒素下に加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、5-（3-フルオロベンジル）ピコリン酸メチル（0.245 g、1.0 mmol）を加え、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水（200 mL）で希釈した。水層を酢酸エチル（80 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、5-（3-フルオロベンジル）-N-（6-（ヒ

40

50

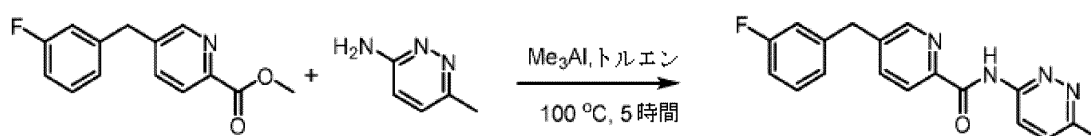
ドロキシメチル) ピリジン-3-イル) ピコリンアミド (38 mg、0.11 mmol、11%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.21 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.61 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39–7.35 (m, 1H), 7.18–7.14 (m, 2H), 7.08–7.04 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.15 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 338.1 [M+H]⁺.

10

【0801】

実施例126. 5-(3-フルオロベンジル)-N-(6-メチルピリダジン-3-イル) ピコリンアミド (126) の調製

【化596】

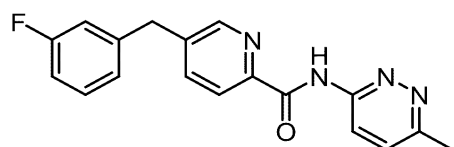


【0802】

20

ステップ1: 5-(3-フルオロベンジル)-N-(6-メチルピリダジン-3-イル) ピコリンアミドの調製

【化597】



室温で、無水トルエン (10 mL) 中の6-メチルピリダジン-3-アミン (178.0 mg、1.63 mmol) の溶液に、トリメチルアルミニウム (0.82 mL、1.63 mmol、トルエン中2M) を窒素下で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、5-(3-フルオロベンジル) ピコリン酸メチル (0.200 g、0.82 mmol) を加えた。反応混合物を100 °Cで5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで、水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (80 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21 × 250 mm 10 μmカラム; 移動相はアセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった) を介して精製して、5-(3-フルオロベンジル)-N-(6-メチルピリダジン-3-イル) ピコリンアミド (0.062 g、0.19 mmol、23%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39–7.35 (m, 1H), 7.20–7.15 (m, 2H), 7.08–7.04 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.60 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 323.1 [M+H]⁺.

30

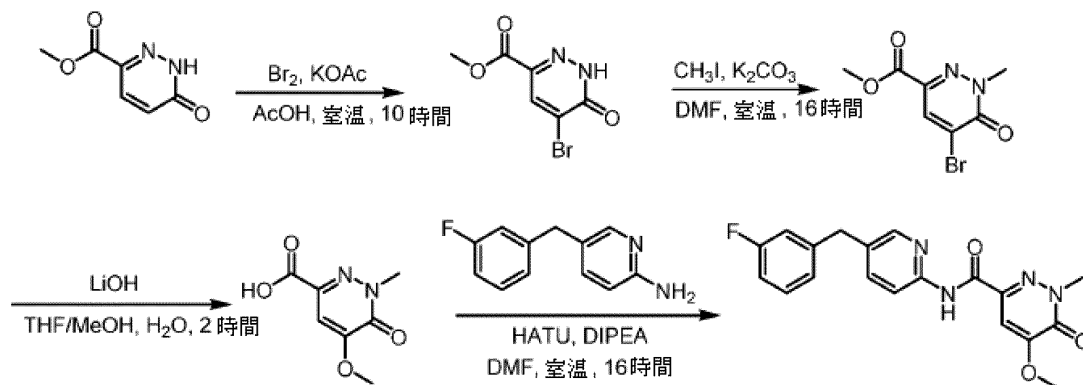
40

【0803】

実施例127. N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-(ヒドロキシメチル) ニコチンアミド (127) の調製

50

【化598】

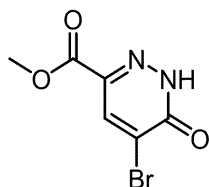


10

【0804】

ステップ1：5-ブロモ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルの調製

【化599】



20

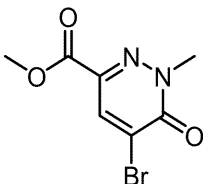
室温の酢酸（100 mL）中の6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル（9.0 g、58.4 mmol）の溶液に、酢酸カリウム（17.2 g、175 mmol）及び臭素（18.66 g、117 mmol）を加えた。得られた溶液を80℃で6時間攪拌した。反応混合物を硫酸水素ナトリウム水溶液（100 mL、3 mol/L）でクエンチした。水層を酢酸エチル（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-ブロモ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル（11.1 g、47.9 mmol、82%、粗製物）を薄黄色の固体として得た。LCMS（ESI） m/z：233.0 [M+H]⁺。追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

30

【0805】

ステップ2：5-ブロモ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルの調製

【化600】



40

N,N'-ジメチルホルムアミド（10.0 mL）中の6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル（2.0 g、8.58 mmol）、炭酸カリウム（2.38 g、17.16 mmol）の溶液に、1-ヨードメタン（0.73 g、5.15 mmol）を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶液を酢酸エチル（50 mL）中に溶解した。合わせた有機層を分離し、水（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1）によって精製して、5-ブロモ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル（1.60 g、6.50 mmol、76.2%）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z：247.0 [M

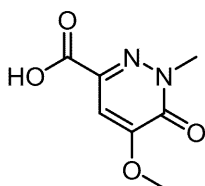
50

+ H]⁺.

【0806】

ステップ3：5-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸の調製

【化601】



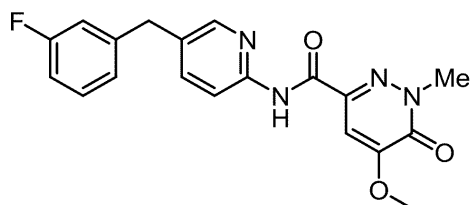
10

メタノール（4.0 mL）、テトラヒドロフラン（4.0 mL）及び水（1.0 mL）混合物中の5-ブロモ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル（300 mg、1.22 mmol）の溶液に、水酸化リチウム水和物（102 mg、2.44 mmol）を加えた。反応溶液を室温で1時間攪拌した後、1 N塩酸水溶液を加えて、pH値を3～5に調整した。揮発性物質を除去して、5-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（200 mg、1.09 mmol、89%、粗製物）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 13.66（s, 1H）, 8.26（s, 1H）, 3.88（s, 3H）, 3.78（s, 3H）; LCMS（ESI）m/z: 185.1 [M+H]⁺. 追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

20

【0807】

ステップ4：N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-5-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化602】



30

20℃のテトラヒドロフラン（5.0 mL）中の5-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（121 mg、0.659 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（255 mg、1.98 mmol）の溶液に、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（376 mg、0.659 mmol）を加えた。反応溶液を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（1.0 mL）中の5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（144 mg、0.659 mmol）の溶液を加えた。反応混合物を20℃で16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製物質をジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。合わせた有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-6-オキソ-1-プロピル-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（43.0 mg、0.117 mmol、22%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.05（s, 1H）, 8.33（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 8.09（d, J = 8.5 Hz, 1H）, 7.

40

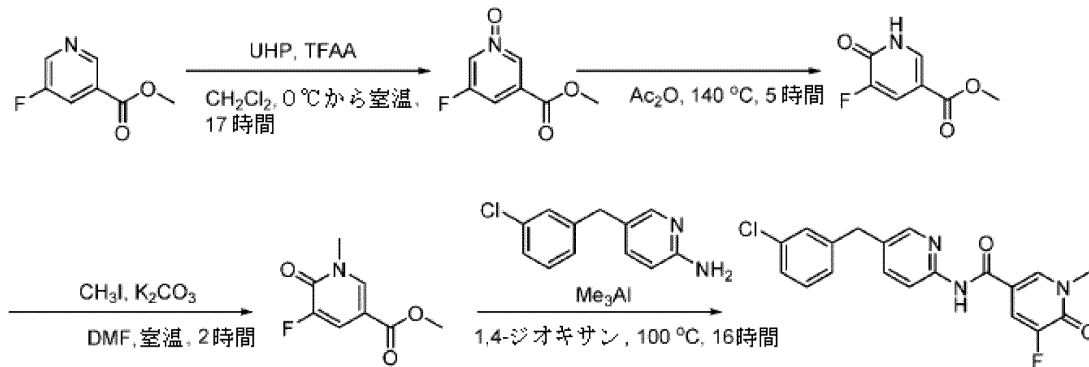
50

7.5 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 14.3, 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 369.1 $[M+H]^+$.

【0808】

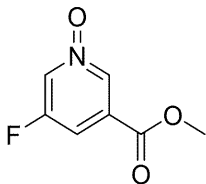
実施例128. N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (128) の調製

【化603】



【0809】

ステップ1: 3-フルオロ-5-(メトキシカルボニル)ピリジン1-オキシドの調製
【化604】

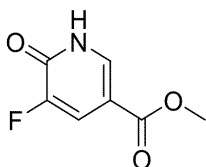


0 °Cのジクロロメタン (50 mL) 中の5-フルオロニコチン酸メチル (3.54 g、22.8 mmol) 及び過酸化水素尿素 (4.64 g、47.88 mmol) の溶液に、トリフルオロ無水酢酸 (6.4 mL、118 mmol) を窒素下で滴下した。反応混合物を室温で17時間攪拌した。反応容器を0 °Cまで冷却し、飽和硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。水層をジクロロメタン (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和硫酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、3-フルオロ-5-(メトキシカルボニル)ピリジン1-オキシドを薄黄色の固体として得た (3.78 g、22.1 mmol、97%)。LCMS (ESI) m/z : 172.1 $[M+H]^+$.

【0810】

ステップ2: 5-フルオロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルの調製

【化605】



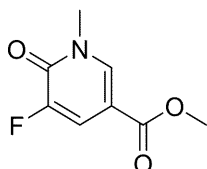
無水酢酸 (75 mL) 中の3-フルオロ-5-(メトキシカルボニル)ピリジン1-オ

キシド (2.5 g、14.6 mmol) を、窒素下、140℃で5時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣を50℃まで15分間加熱し、濃縮した。粗製の褐色固体をジクロロメタン中に懸濁し、濾過し、次いで、生成物を真空下で乾燥させて、5-フルオロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルを黄色固体として得た (880 mg、5.15 mmol、35%)。LCMS (ESI) m/z: 172.1 [M+H]⁺.

【0811】

ステップ3: 5-フルオロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルの調製

【化606】

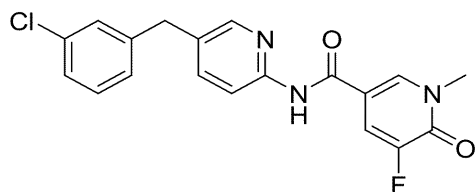


N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の5-フルオロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (838 mg、4.9 mmol) 及び炭酸カリウム (1.36 g、9.8 mmol) の溶液に、ヨードメタン (1.04 g、7.35 mmol) を、窒素下、室温で加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1) によって精製して、5-フルオロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルを黄色固体として得た (830 mg、4.5 mmol、91%)。LCMS (ESI) m/z: 186.1 [M+H]⁺.

【0812】

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

【化607】



室温の1,4-ジオキサン (6 mL) 中の5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-アミン (323 mg、1.48 mmol) の溶液に、トリメチルアルミニウム (0.72 mL、1.44 mmol、トルエン中2M) をアルゴン下でゆっくり加えた。混合物を室温で30分間攪拌した後、1,4-ジオキサン (2 mL) 中の5-フルオロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (67 mg、0.36 mmol) を加えた。得られた溶液を100℃まで加熱し、16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、塩酸 (0.5 N、25 mL) 及び酢酸エチル (50 mL) でクエンチした。合わせた有機層を塩酸 (0.5 N、25 mL × 2) 及びブライン (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をはじめにカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル=2/1) によって、また、分取HPLC (Sunfire prep C18 10 μm OBD 19 × 250 mm; 移動相: [水 (0.05% トリフルオロ酢酸) - アセトニトリル]; B%: 60% ~ 88%, 15分) によって精製して、N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-フルオロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (70 mg、0.19 mmol、52.4%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.66 (s, 1H), 8

10

20

30

40

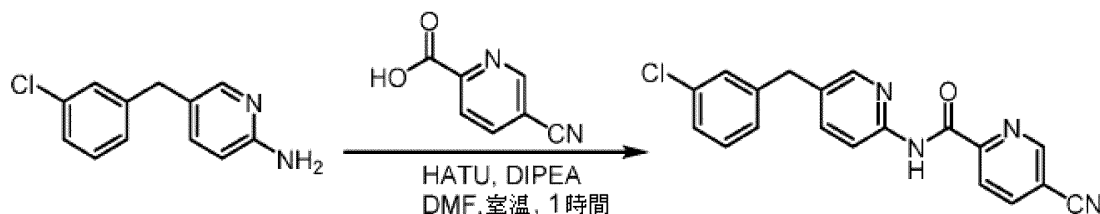
50

. 57 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 11.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.58 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 372.0 $[M+H]^+$.

【0813】

実施例129. N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-シアノピコリンアミド(129)の調製

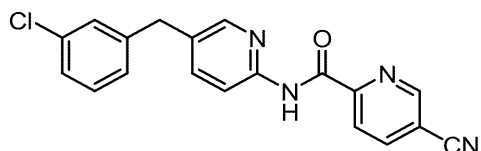
【化608】



【0814】

ステップ1: N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-シアノピコリンアミドの調製

【化609】



N, N-ジメチルホルムアミド(4 mL)中の5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-アミン(109 mg, 0.5 mmol)、5-シアノピコリン酸(74 mg, 0.5 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(285 mg, 0.75 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(194 mg, 1.5 mmol)の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、形成された沈殿物を濾過によって回収した。得られた固体をメタノール(20 mL)で洗浄して、N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-シアノピコリンアミド(0.144 g, 0.41 mmol, 82%)を灰色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.61 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.36–7.32 (m, 2H), 7.28–7.24 (m, 2H), 3.99 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 349.1 $[M+H]^+$.

【0815】

実施例130. N-(5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-シアノピコリンアミド(130)の調製

10

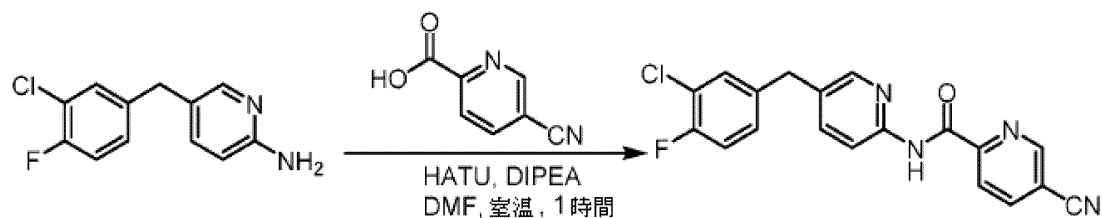
20

30

40

50

【化 6 1 0】

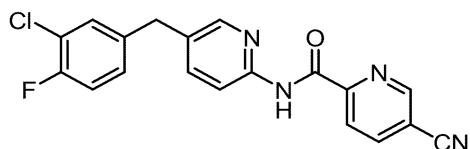


【0 8 1 6】

ステップ 1：N-（5-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-5-シアノピコリンアミドの調製

10

【化 6 1 1】



N, N-ジメチルホルムアミド（4 mL）中の 5-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（118 mg、0.5 mmol）、5-シアノピコリン酸（74 mg、0.5 mmol）、2-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（285 mg、0.75 mmol）及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン（194 mg、1.5 mmol）の混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を分取 HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μm カラム；移動相はアセトニトリル／10 mM 酢酸アンモニウム水溶液であった）によって直接精製して、N-（5-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-5-シアノピコリンアミド（0.0514 g、0.14 mmol、28%）を灰色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.41（s, 1H），9.22（d, J = 1.2 Hz, 1H），8.62（dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H），8.37（d, J = 1.6 Hz, 1H），8.32（d, J = 8.0 Hz, 1H），8.18（d, J = 8.4 Hz, 1H），7.80（dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H），7.54（dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H），7.38-7.28（m, 2H），3.98（s, 2H）；LCMS（ESI）m/z：367.0 [M+H]⁺.

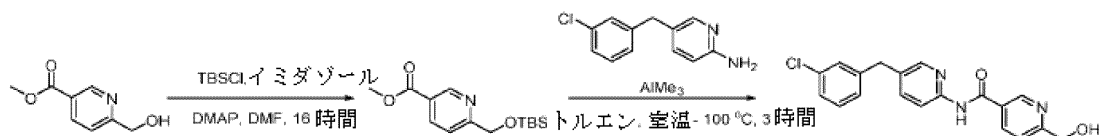
20

30

【0 8 1 7】

実施例 131. N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-6-（ヒドロキシメチル）ニコチンアミド（131）の調製

【化 6 1 2】



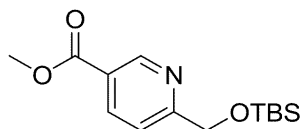
40

【0 8 1 8】

ステップ 1：6-（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）ニコチン酸メチルの調製

50

【化 6 1 3】

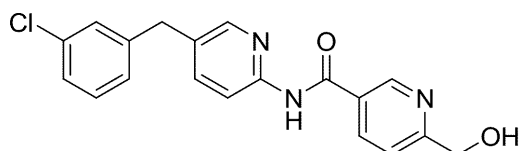


無水N，N-ジメチルホルムアミド（30 mL）中の6-（ヒドロキシメチル）ニコチン酸メチル（2 g、12 mmol）、イミダゾール（2.44 g、36 mmol）及び4-ジメチルアミンピリジン（0.020 g、0.16 mmol）の溶液に、ジメチル-tert-ブチルクロロシラン（2.17 g、14.4 mmol）をアルゴン下で加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、酢酸エチル（150 mL）で希釈した。有機層をブライン（50 mL×3）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝10／1）によって精製して、6-（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）ニコチン酸メチル（3.37 g、1.19 mmol、99%）を無色の油として得た。LCMS（ESI） m/z： 282.1 [M+H]⁺.

【0819】

ステップ2：N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-6-（ヒドロキシメチル）ニコチンアミドの調製

【化 6 1 4】

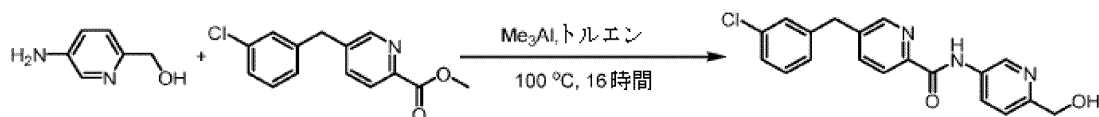


室温のトルエン（10 mL）中のメチル5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.218 g、1.0 mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（0.5 mL、1.0 mmol、トルエン中2 M）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、トルエン（2 mL）中の6-（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）ニコチン酸メチル（0.141 g、0.5 mmol）を加えた。反応容器を100℃まで加熱し、3時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、メタノール及び2 N塩酸水溶液を加えることによりクエンチした。揮発性物質を真空下で除去し、スラリー混合物に水（20 mL）を加えた。水相をジクロロメタン（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-6-（ヒドロキシメチル）ニコチンアミド（39.3 mg、0.11 mmol、22%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆） δ 11.08（s，1H），9.07（d，J = 2.0 Hz，1H），8.42（dd，J₁ = 2.5 Hz，J₂ = 8.5 Hz，1H），8.35（d，J = 2.0 Hz，1H），8.12（d，J = 8.5 Hz，1H），7.75（dd，J₁ = 2.5 Hz，J₂ = 8.5 Hz，1H），7.64（d，J = 8.0 Hz，1H），7.34 - 7.37（m，2H），7.25 - 7.29（m，2H），4.67（s，2H），3.99（s，2H）；LCMS（ESI） m/z： 354.1 [M+H]⁺.

【0820】

実施例132. 5-（3-クロロベンジル）-N-（6-（ヒドロキシメチル）ピリジン-3-イル）ピコリンアミド（132）の調製

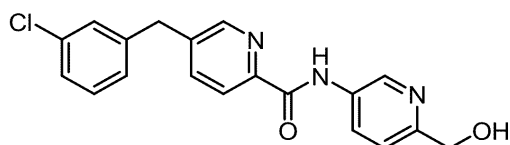
【化 6 1 5】



【0 8 2 1】

ステップ 1：5-(3-クロロベンジル)-N-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)ピコリンアミドの調製

【化 6 1 6】

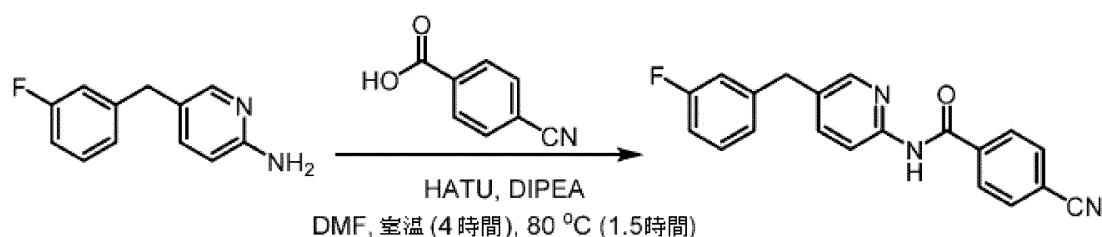


室温の無水トルエン（15 mL）中の（5-アミノピリジン-2-イル）メタノール（0.249 g、2.0 mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（1.0 mL、2.0 mmol、トルエン中 2 M）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、5-(3-クロロベンジル)ピコリン酸メチル（0.261 g、1.0 mmol）を加えた。反応混合物を 100 °C で 16 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水（200 mL）で希釈した。水層を酢酸エチル（80 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限の N, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC（Boston C18 21 × 250 mm 10 μm カラム；移動相はアセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、5-(3-クロロベンジル)-N-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)ピコリンアミド（0.047 g、0.13 mmol、13%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.83（s, 1H）, 8.96（s, 1H）, 8.72（s, 1H）, 8.29（d, J = 7.5 Hz, 1H）, 8.10（d, J = 7.5 Hz, 1H）, 7.92（d, J = 7.5 Hz, 1H）, 7.45–7.41（m, 2H）, 7.37–7.27（m, 3H）, 5.38（t, J = 6.0 Hz, 1H）, 4.54（d, J = 5.0 Hz, 2H）, 4.14（s, 2H）; LCMS（ESI）m/z: 354.1 [M+H]⁺.

【0 8 2 2】

実施例 133. 4-シアノ-N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド（133）の調製

【化 6 1 7】



【0 8 2 3】

ステップ 1：4-シアノ-N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの調製

10

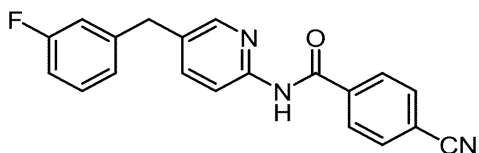
20

30

40

50

【化618】

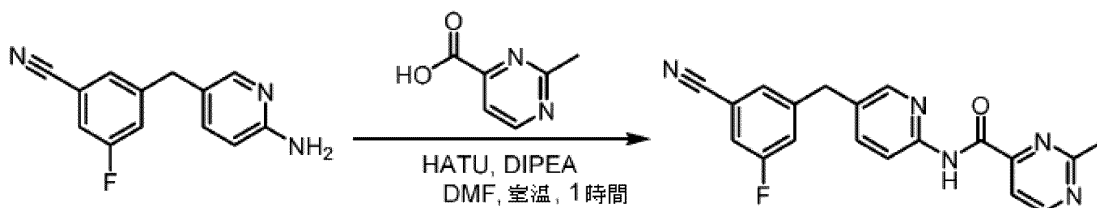


N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の 5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (80 mg、0.4 mmol)、4-シアノ安息香酸 (59 mg、0.5 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (228 mg、0.6 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (155 mg、1.2 mmol) の混合物を、室温で4時間、80℃で1.5時間攪拌した。混合物を分取HPLC (Boston C18 21×250 mm 10 µmカラム; 移動相はアセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウム水溶液であった) によって直接精製して、4-シアノ-N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド (0.0565 g、0.17 mmol、42.5%) を灰色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 9.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14–8.10 (m, 3H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.14–7.11 (m, 2H), 7.06–7.02 (m, 1H), 3.99 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 332.1 [M+H]⁺.

【0824】

実施例134. N-(5-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド (134) の調製

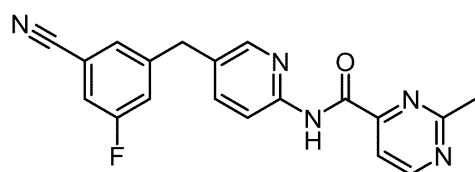
【化619】



【0825】

ステップ1: N-(5-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミドの調製

【化620】



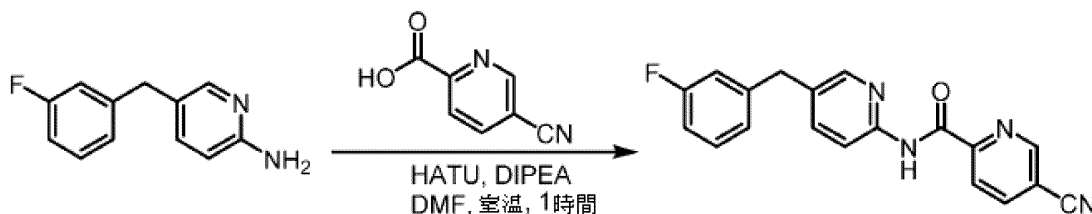
N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の 3-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)-5-フルオロベンズニトリル (227 mg、1.0 mmol)、2-メチルピリミジン-4-カルボン酸 (138 mg、1.0 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (570 mg、1.5 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (390 mg、3.0 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ入れた。形成された沈殿物を濾過によって回収し、得られた固体をメタノール (15 mL) で洗浄し

て、N-(5-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド (0.228 g、0.66 mmol、66%) を灰色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 9.05 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.60 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.78 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 348.1 [M+H]⁺.

【0826】

実施例135. 5-シアノ-N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミド (135) の調製

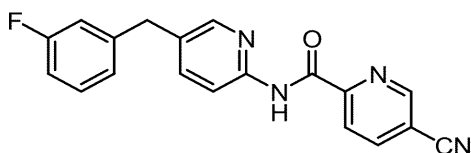
【化621】



【0827】

ステップ1: 5-シアノ-N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミドの調製

【化622】



N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (80 mg、0.4 mmol)、5-シアノピコリン酸 (74 mg、0.5 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (228 mg、0.6 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (155 mg、1.2 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を分取HPLC (Boston C18 21*250 mm 10 μmカラム; 移動相はアセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウム水溶液であった) によって直接精製して、5-シアノ-N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)ピコリンアミド (0.0317 g、0.095 mmol、23.8%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.34 (bs, 1H), 9.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.04 (td, dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 333.1 [M+H]⁺.

【0828】

実施例136. N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-6-(メトキシメチル)ニコチンアミド (136) の調製

10

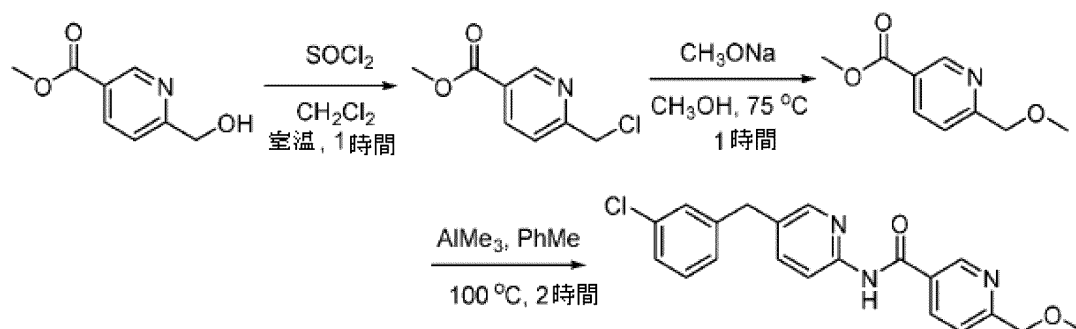
20

30

40

50

【化 6 2 3】

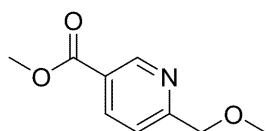


10

【0 8 2 9】

ステップ 1：6－（メトキシメチル）ニコチン酸メチルの調製

【化 6 2 4】



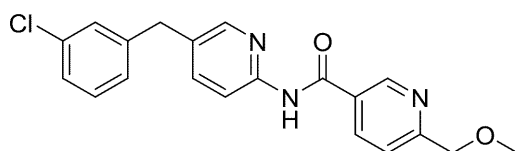
20 °C のジクロロメタン（5 mL）中の 6－（ヒドロキシメチル）ニコチン酸メチル（500 mg、2.99 mmol）の溶液に、塩化チオニル（529 mg、4.49 mmol）を加えた。残渣を 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。粗製物質をメタノール（15 mL）中に溶解し、ナトリウムメトキシド（1 mL）を加えた。反応溶液を 75 °C で 1 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝4／1）によって精製して、6－（メトキシメチル）ニコチン酸メチル（250 mg、1.38 mmol、46%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI） m/z： 182.1 [M+H]⁺。

20

【0 8 3 0】

ステップ 2：N－（5－（3－クロロベンジル）ピリジン－2－イル）－6－（メトキシメチル）ニコチンアミドの調製

【化 6 2 5】



20 °C のトルエン（10 mL）中の 5－（3－クロロベンジル）ピリジン－2－アミン（300 mg、1.376 mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（0.7 mL、1.376 mmol、トルエン中 2 M）をアルゴン下で加えた。反応混合物を 20 °C で 1 時間攪拌した後、トルエン（2 mL）中の 6－（メトキシメチル）ニコチン酸メチル（125 mg、0.688 mmol）の溶液を加えた。反応溶液を 90 °C で 2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水（50 mL）でクエンチした。水層をジクロロメタン（50 mL × 2）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を分取 HPLC（最小限の N，N－ジメチルホルムアミド中に溶解し、Boston C18 21 × 250 mm 10 μm カラムにロードし、アセトニトリル／0.01% トリフルオロ酢酸水溶液で溶出）によって精製して、N－（5－（3－クロロベンジル）ピリジン－2－イル）－6－（メトキシメチル）ニコチンアミド（35.5 mg、0.097 mmol、14%）を薄黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz，ジメチルスルホキシド－d₆） δ 11.05（s，1H），9.08（s，1H），8.35－8.37（m，2H），8.13（d，J =

40

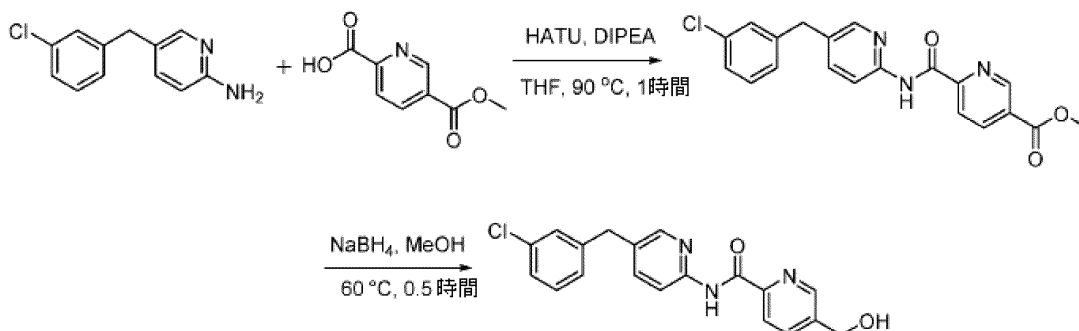
50

12.0 Hz, 1H), 7.72–7.75 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24–7.36 (m, 4H), 4.58 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.40 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 368.0 [M+H]⁺.

【0831】

実施例137. N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)ピコリンアミド(137)の調製

【化626】

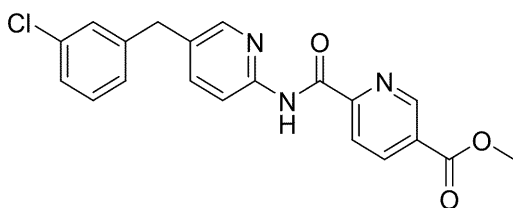


10

【0832】

ステップ1: 6-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イルカルバモイル)ニコチン酸メチルの調製

【化627】



20

20℃のテトラヒドロフラン(10 mL)中の5-(メトキシカルボニル)ピコリン酸(300 mg、1.657 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(643 mg、4.971 mmol)の混合物に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(945 mg、2.486 mmol)を加えた。反応溶液を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン(1.0 mL)中の5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-アミン(300 mg、1.657 mmol)の溶液を加えた。反応容器を90℃まで加熱し、2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン(50 mL)及び水(50 mL)の混合物に加えた。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=20/1)によって精製して、6-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イルカルバモイル)ニコチン酸メチル(410 mg、1.08 mmol、65%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 382.0 [M+H]⁺.

30

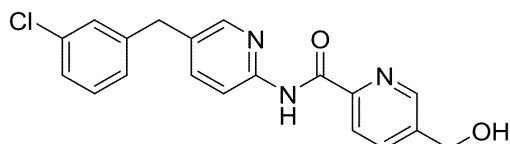
【0833】

ステップ2: N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)ピコリンアミドの調製

40

50

【化 6 2 8】

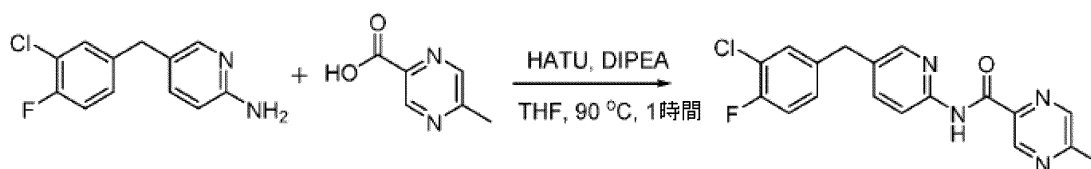


メタノール（15 mL）中の6-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イルカルバモイル）ニコチン酸メチル（200 mg、0.525 mmol）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（100 mg、2.624 mmol）を加えた。反応混合物を60℃まで1時間加熱した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）でクエンチした。水層をジクロロメタン（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-5-（ヒドロキシメチル）ピコリンアミド（58.1 mg、0.16 mmol、31%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.39（s, 1H）, 8.68（s, 1H）, 8.34（s, 1H）, 8.20（q, J = 6.6 Hz, 1H）, 8.02（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.78（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.32-7.37（m, 4H）, 5.55（t, J = 4.0 Hz, 1H）, 4.68（d, J = 4.0 Hz, 2H）, 3.98（s, 2H）; LCMS（ESI）m/z: 354.1 [M+H]⁺.

【0834】

実施例138. N-（5-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド（138）の調製

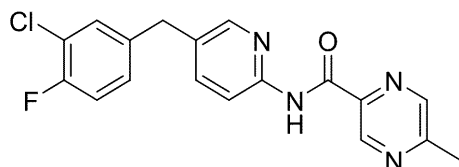
【化 6 2 9】



【0835】

ステップ1: N-（5-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-5-メチルピラジン-2-カルボキサミドの調製

【化 6 3 0】



20℃のテトラヒドロフラン（4 mL）中の5-メチルピラジン-2-カルボン酸（100 mg、0.635 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（246 mg、1.905 mmol）の溶液に、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（362 mg、0.953 mmol）を加えた。反応混合物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（1.0 mL）中の5-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（150 mg、0.635 mmol）の溶液を加えた。反応溶液を90℃まで加熱し、1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（50 mL

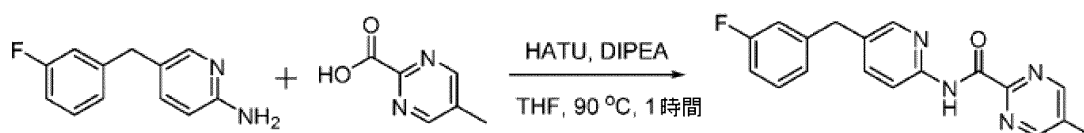
）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝20／1）によって精製して、N-（5-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド（120.0 mg、0.34 mmol、54%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.23（s, 1H）, 9.19（s, 1H）, 8.71（s, 1H）, 8.35（s, 1H）, 8.17（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.79（q, J = 2.6 Hz, 1H）, 7.53（q, J = 2.6 Hz, 1H）, 7.29-7.37（m, 2H）, 3.98（s, 2H）, 2.64（s, 3H）; LCMS（ESI） m/z: 357.1 [M+H]⁺.

10

【0836】

実施例139. N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-5-メチルピリミジン-2-カルボキサミド（139）の調製

【化631】

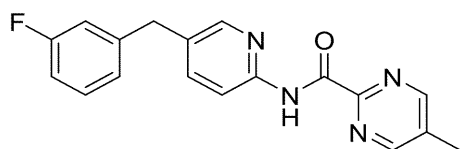


20

【0837】

ステップ1: N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-5-メチルピリミジン-2-カルボキサミドの調製

【化632】



20 °Cのテトラヒドロフラン（4 mL）中の5-メチルピリミジン-2-カルボン酸（102 mg、0.742 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（288 mg、2.226 mmol）の溶液に、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（423 mg、1.113 mmol）を加えた。反応混合物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（1.0 mL）中の5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（150 mg、0.742 mmol）の溶液を加えた。反応溶液を90 °Cまで加熱し、1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-5-メチルピリミジン-2-カルボキサミド（150 mg、0.47 mmol、63%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.44（s, 1H）, 8.90（s, 2H）, 8.34（s, 1H）, 8.19（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.79（q, J = 2.6 Hz, 1H）, 7.34（q, J = 2.6 Hz, 1H）, 7.01-7.14（m, 3H）, 3.99（s, 2H）, 2.40（s, 3H）; LCMS（ESI） m/z: 323.0 [M+H]⁺.

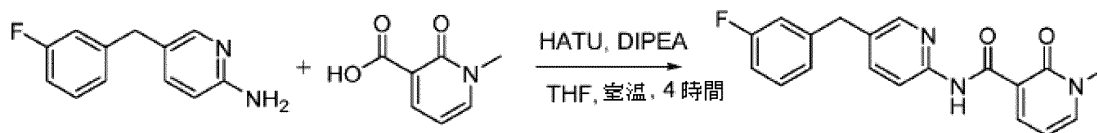
30

40

【0838】

50

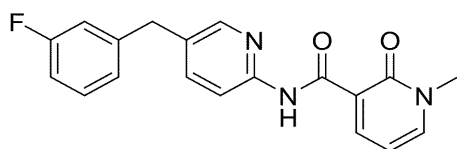
実施例 140. N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (140) の調製
【化 633】



【0839】

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

【化 634】

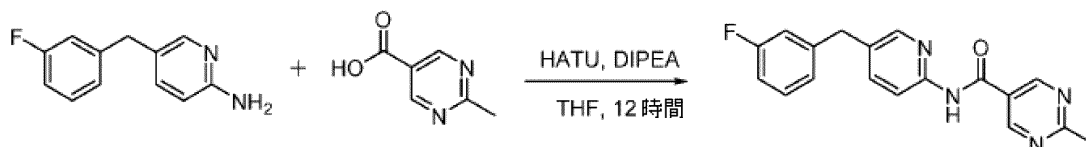


20℃のテトラヒドロフラン (5 mL) 中の 1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (100 mg、0.653 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン (253 mg、1.959 mmol) の混合物に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (372 mg、0.98 mmol) を加えた。反応溶液を 20 分間攪拌した後、テトラヒドロフラン (1.0 mL) 中の 5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (132 mg、0.653 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を 20℃で 4 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (50 mL) 及び水 (50 mL) の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=20/1) によって精製して、N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (89.6 mg、0.27 mmol、41%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 12.48 (s, 1H), 8.45-8.47 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17-8.19 (m, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.35 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 2H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.63 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 338.0 [M+H]⁺.

【0840】

実施例 141. N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-2-メチルピリミジン-5-カルボキサミド (141) の調製

【化 635】



【0841】

ステップ 1: N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-2-メチルピリミジン-5-カルボキサミドの調製

10

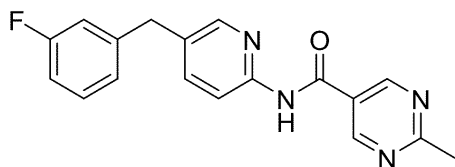
20

30

40

50

【化 6 3 6】

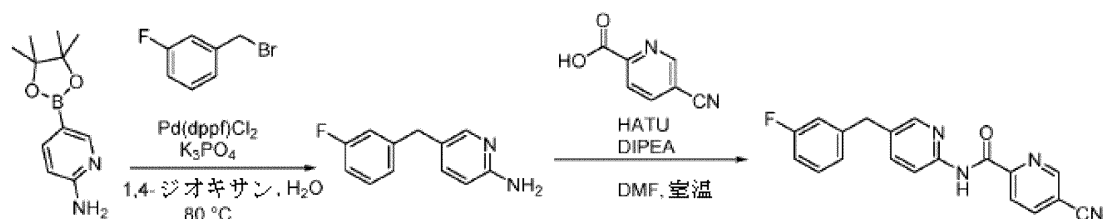


20℃のテトラヒドロフラン（4 mL）中の2-メチルピリミジン-5-カルボン酸（100 mg、0.724 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（281 mg、2.17 mmol）の溶液に、1-[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（413 mg、1.09 mmol）を加えた。反応混合物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（1.0 mL）中の5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（146 mg、0.724 mmol）の溶液を加えた。反応溶液を90℃まで加熱し、90℃で1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝20／1）によって精製して、N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-2-メチルピリミジン-5-カルボキサミド（93.1 mg、0.29 mmol、40%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 11.19（s, 1H）, 9.18（s, 2H）, 8.34（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 8.12（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 7.73-7.76（m, 1H）, 7.33-7.38（m, 1H）, 7.02-7.14（m, 3H）, 3.99（s, 2H）, 2.70（s, 3H）；LCMS（ESI） m/z：323.1 [M+H]⁺.

【0842】

実施例142. 5-シアノ-N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）ピコリンアミド（142）の調製

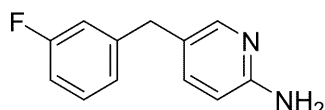
【化 6 3 7】



【0843】

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

【化 6 3 8】



40 mL 反応バイアル中で、5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-アミン（1 g、4.54 mmol）、リン酸三カリウム（0.963 g、4.54 mmol）及び[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（0.165 g、0.227 mmol）を合わせた。試薬を1,4-ジオキサン（6 mL）及び水（2 mL）中に懸濁し、1-（ブロモメチル）-3-フルオロベンゼン（556 μL、4.54 mmol）を加えた。真空

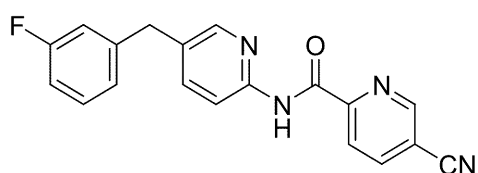
と窒素のサイクルを3回繰り返すことによって、反応物を脱気した。反応物を80℃で16時間攪拌した。室温まで冷却したら、反応物を酢酸エチル(15 mL)で希釈し、水(10 mL)及びブライン(10 mL)で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー(12 gのシリカゲルに通して0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出)によって精製して、5-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-アミン(90 mg、0.445 mmol、10%)を褐色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.07 - 6.83 (m, 3H), 6.47 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.84 (s, 2H).

10

【0844】

ステップ2: 5-シアノ-N- {5-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル}ピリジン-2-カルボキサミドの調製

【化639】



20

25 mL丸底フラスコ中で、5-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-アミン(90 mg、0.445 mmol)を、5-シアノピリジン-2-カルボン酸(0.065 g、0.445 mmol)及び1-[(ジメチルアミノ)(ジメチルイミニウム)メチル]-3-オキソ-1H, 2H, 3H-3λ⁵-[1, 2, 3]トリアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3-イリウム-2-イデ;ヘキサフルオロ-λ⁵-ホスファヌイド(0.169 g、0.445 mmol)と合わせた。試薬をN, N'-ジメチルホルムアミド(2 mL)中に懸濁し、エチルビス(プロパン-2-イル)アミン(116 μL、0.6675 mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。酢酸エチル(20 mL)で希釈し、水(10 mL×3)及びブライン(15 mL)で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー(24 gのシリカゲルに通して0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出)によって精製して、5-シアノ-N- {5-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル}ピリジン-2-カルボキサミド(41 mg、0.123 mmol、28%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 10.36 (s, 1H), 8.94 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 8.29 - 8.15 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 7.12 - 6.84 (m, 3H), 3.99 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 333.4 [M+H]⁺.

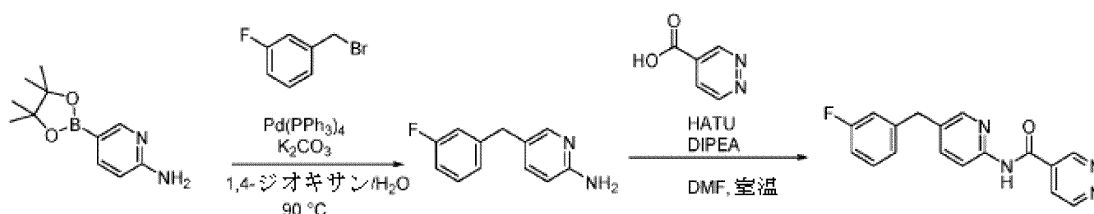
30

40

【0845】

実施例143. N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)ピリダジン-4-カルボキサミド(143)の調製

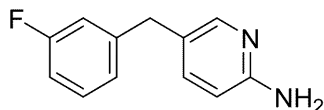
【化640】



50

【0846】

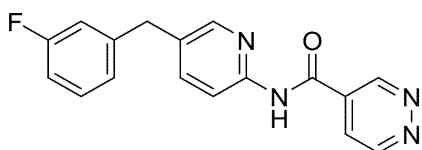
ステップ1：5-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-アミンの調製
【化641】



40 mL 反応バイアル中で、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン (0.5 g、2.27 mmol)、炭酸ニカリウム (0.627 g、4.54 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスファン)パラジウム (0.131 g、0.1135 mmol) を合わせ、攪拌子を加えた。1,4-ジオキサン (6 mL) 及び水 (2 mL) 及び1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン (278 μ L、2.27 mmol) を加えた。真空と窒素のサイクルを3回繰り返すことによって、反応物を脱気した。反応物を90℃で16時間攪拌した。酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄し、次いで、ブライン (10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (24 g のシリカゲルに通して0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、5-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-アミン (203 mg、1.00 mmol、44%) をオレンジ色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.96 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.13 (m, 2H), 7.04 - 6.79 (m, 3H), 6.47 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.84 (s, 2H).

【0847】

ステップ2：N-{5-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル}ピリダジン-4-カルボキサミドの調製
【化642】



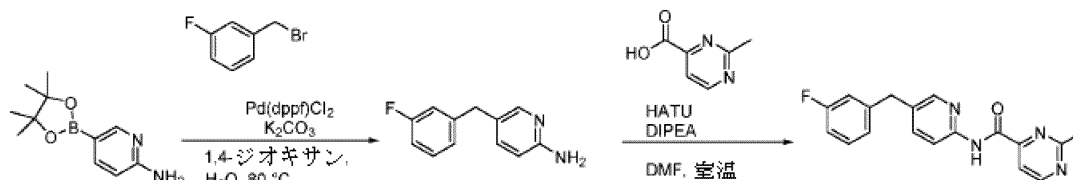
ピリダジン-4-カルボン酸 (0.061 g、0.4943 mmol) 及び1-[ビス(ジメチルアミノ)メタニル]-3-オキソ-1H,2H,3H-3 λ^5 -[1,2,3]トリアゾロ[5,4-b]ピリジン-1,4-ジウム-3-イリウム-2-イデ、ヘキサフルオロ- λ^5 -ホスファヌイド (0.188 g、0.4943 mmol) を40 mL 反応バイアル中で合わせ、4 mL のN,N,N'-ジメチルホルムアミド中の5-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-アミン (0.100 g、0.4944 mmol) の溶液を加えた。エチルビス(プロパン-2-イル)アミン (129 μ L、0.7416 mmol) を加え、次いで、室温で16時間攪拌した。酢酸エチル (15 mL) で希釈し、次いで、水 (3 $\times$ 10 mL) で洗浄し、次いで、ブライン (10 mL) で1回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (12 g のシリカゲルに通して0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、N-{5-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル}ピリダジン-4-カルボキサミド (24 mg、0.078 mmol、16%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 9.72 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 9.46 (dd, J = 5.3, 1.2 Hz, 1H), 8.45 - 8.30 (m, 1H), 8

． 15 (s, 1H), 8.14 – 7.97 (m, 1H), 7.75 – 7.61 (m, 1H), 7.60 – 7.41 (m, 1H), 7.28 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.04 – 6.91 (m, 2H), 6.87 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 309.3 [M+H]⁺.

【0848】

実施例144. N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド(144)の調製

【化643】

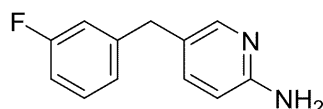


10

【0849】

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

【化644】



20

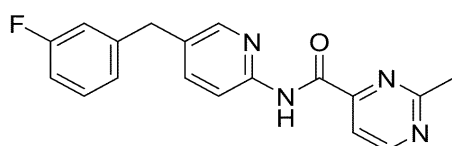
40 mL 反応バイアル中で、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン(0.500 g、2.27 mmol)、炭酸ニカリウム(0.375 g、2.72 mmol)及びλ²-鉄(2+)ビス(シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル)ジフェニル-λ⁴-ホスファン)パラジウムジクロリド(0.082 g、0.1135 mmol)を合わせた。1,4-ジオキサン(6 mL)及び水(2 mL)を加え、1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン(278 μL、2.27 mmol)を加えた。真空と窒素ガスのサイクルを3回繰り返すことによって、反応物を脱気した。反応物を80 °Cで16時間攪拌した。室温まで冷却し、酢酸エチル(15 mL)で希釈し、次いで、水(10 mL)で洗浄し、次いで、ブライン(10 mL)で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー(24 gのシリカゲルに通して0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出)によって精製して、5-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-アミンを褐色固体として得た(131 mg、0.648 mmol、28%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.02 – 7.94 (m, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 2H), 7.06 – 6.80 (m, 3H), 6.47 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.84 (s, 2H).

30

【0850】

ステップ2: N-{5-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミドの調製

【化645】



40

40 mL 反応バイアル中で、5-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-アミン(0.131 g、0.6477 mmol)を、2-メチルピリミジン-4-カルボ

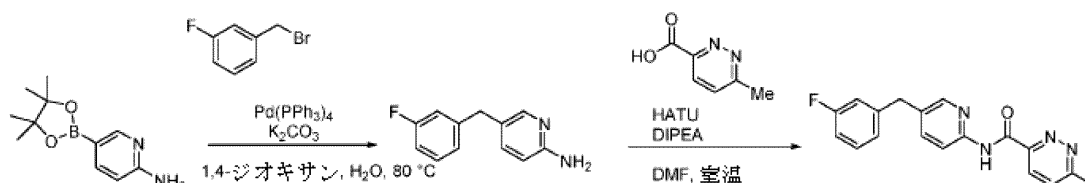
50

ン酸 (0.089 g、0.6477 mmol) 及び [ビス (ジメチルアミノ) メチリデン] ({3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-3-イル}) オキシダニウム; テトラフルオロボラヌイド (0.208 g、0.6477 mmol) と合わせた。N, N'-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中に溶解し、エチルビス (プロパン-2-イル) アミン (168 μ L、0.9715 mmol) を加えた。室温で16時間攪拌した。酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水 (10 mL) で3回洗浄し、次いで、ブライン (10 mL) で1回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (24 g のシリカゲルに通して0~100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、N- {5- [(3-フルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-イル} -2-メチルピリミジン-4-カルボキサミドを白色固体として得た (88 mg、0.273 mmol、42%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.41 - 8.32 (m, 1H), 8.27 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.05 - 6.84 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.85 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 323.4 [M+H]⁺.

【0851】

実施例145. N- (5- (3-フルオロベンジル) ピリジン-2-イル) -6-メチルピリダジン-3-カルボキサミド (145) の調製

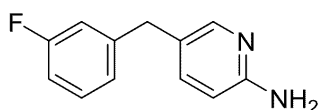
【化646】



【0852】

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

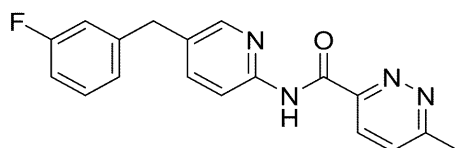
【化647】



40 mL 反応バイアル中で、5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-アミン (0.500 g、2.27 mmol)、炭酸ナトリウム (0.375 mg、2.72 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスファン) パラジウム (0.052 g、0.0454 mmol) を合わせた。1, 4-ジオキサン (6.0 mL) 及び水 (2.0 mL) を加え、1- (プロモメチル) -3-フルオロベンゼン (278 μ L、2.27 mmol) を加えた。真空と窒素ガスのサイクルを3回繰り返すことによって、反応物を脱気した。80°Cで16時間攪拌した。酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄し、次いで、ブライン (10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (24 g のシリカゲルに通して0~100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、5- [(3-フルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-アミンを褐色固体として得た (102 mg、0.504 mmol、22%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.81 (s, 1H), 7.34 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 7.11 - 6.78 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 3.85 (s, 2H).

【0853】

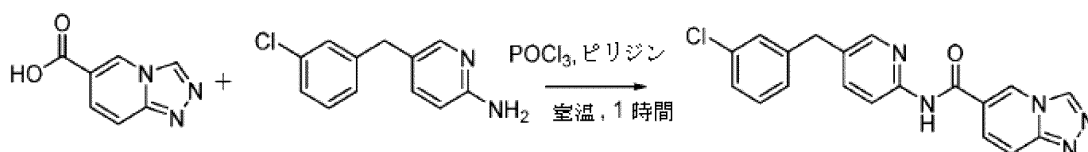
ステップ2：N－{5－[(3－フルオロフェニル)メチル]ピリジン－2－イル}－6－メチルピリダジン－3－カルボキサミドの調製
【化648】



25 mL 丸底フラスコ中で、5－[(3－フルオロフェニル)メチル]ピリジン－2－アミン (0.102 g、0.504 mmol) を、6－メチルピリダジン－3－カルボン酸 (0.070 g、0.504 mmol) 及び1－[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]－1H－1,2,3－トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3－オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.162 g、0.504 mmol) と合わせた。3.0 mL のN,N’-ジメチルホルムアミド中に溶解し、N,N－ジイソプロピルエチルアミン (131 µL、0.756 mmol) を加えた。室温で16時間攪拌した。酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水 (10 mL) で3回洗浄し、次いで、ブライン (15 mL) で1回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (24 g のシリカゲルに通して0～100%酢酸エチル／ヘキサンで溶出) によって精製して、N－{5－[(3－フルオロフェニル)メチル]ピリジン－2－イル}－6－メチルピリダジン－3－カルボキサミドを白色固体として得た (71 mg、0.220 mmol、44%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 10.54 (s, 1H), 8.39 – 8.20 (m, 3H), 7.63 – 7.51 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 18.6, 7.2 Hz, 3H), 3.99 (s, 2H), 2.86 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 323.4 [M+H]⁺.

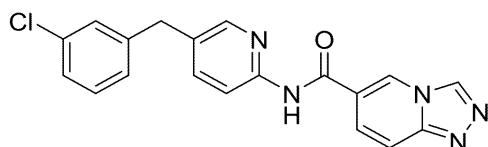
【0854】

実施例146．N－(5－(3－クロロベンジル)ピリジン－2－イル)－[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン－6－カルボキサミド (146) の調製
【化649】



【0855】

ステップ1：N－(5－(3－クロロベンジル)ピリジン－2－イル)－[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン－6－カルボキサミドの調製
【化650】

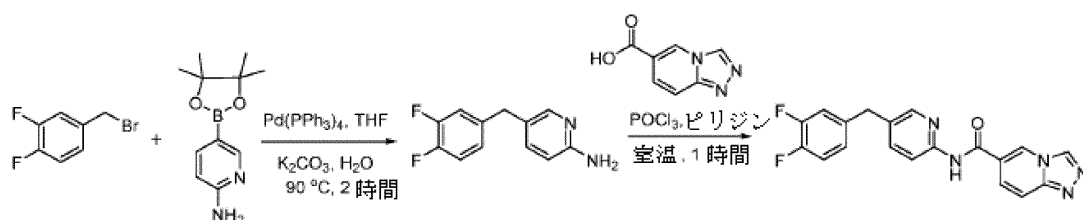


20℃のピリジン (4 mL) 中の [1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン－6－カルボン酸 (100 mg、0.613 mmol) 及び5－(3－クロロベンジル)ピリジン－2－アミン (134 mg、0.613 mmol) の溶液に、オキシ塩化リン (279 mg、1.839 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。得られた固体をジクロロメタン (10.0 mL) 中に溶解し、ジクロロメタン (50 mL) 及び水 (50 mL) の混合物を加えた。合わせた有機層を回収し

、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（3-クロロベンジル）ピリジン-2-イル）-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジン-6-カルボキサミド（34.0mg、0.09mmol、15%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆）δ 11.03（s，1H），9.38（s，1H），9.30（s，1H），8.33（d，J = 2.0 Hz，1H），8.09（d，J = 8.4 Hz，1H），7.83（s，2H），7.72-7.74（m，1H），7.22-7.35（m，4H），3.97（s，2H）；LCMS（ESI）m/z：364.0 [M+H]⁺。

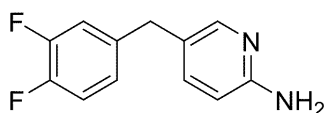
【0856】

実施例147. N-（5-（3，4-ジフルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジン-6-カルボキサミド（147）の調製【化651】



【0857】

ステップ1：5-（3，4-ジフルオロベンジル）ピリジン-2-アミンの調製【化652】



テトラヒドロフラン（20mL）及び水（5mL）中の4-（ブROMOMETHYL）-1，2-ジフルオロベンゼン（2.0g、9.71mmol）、5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-アミン（2.14g、9.71mmol）及び炭酸カリウム（2.7g、19.42mmol）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（1.12g、0.971mmol）を窒素下で加えた。反応混合物を90℃まで加熱し、2時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水層を1N塩酸で処理して、pH値を1～3に調整した。水層を酢酸エチル（50mL）で抽出した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、pH値を8～10に調整した。水層をジクロロメタン（50mL×2）で抽出した。合わせた有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝20／1）によって精製して、5-（3，4-ジフルオロベンジル）ピリジン-2-アミンを黄色の油として得た（800mg、3.64mmol、37%）。LCMS（ESI）m/z：221.1 [M+H]⁺。

【0858】

ステップ2：N-（5-（3，4-ジフルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジン-6-カルボキサミドの調製

10

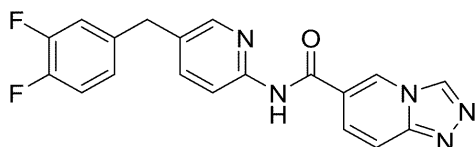
20

30

40

50

【化 6 5 3】

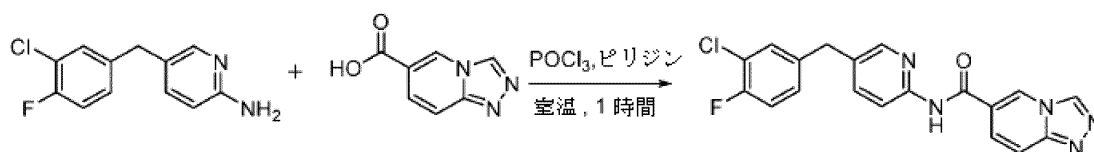


20℃のピリジン（4 mL）中の [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-カルボン酸（100 mg、0.613 mmol）及び 5-（3, 4-ジフルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（135 mg、0.613 mmol）の溶液に、オキシ塩化リン（279 mg、1.839 mmol）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、固体をジクロロメタン（10.0 mL）中に溶解し、ジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 µm カラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（3, 4-ジフルオロベンジル）ピリジン-2-イル）- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-カルボキサミド（23.7 mg、0.06 mmol、10%）を薄黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 11.12（s, 1H）, 9.46（s, 1H）, 9.38（s, 1H）, 8.41（d, J = 2.4 Hz, 1H）, 8.17（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.91（s, 2H）, 7.80-7.82（m, 1H）, 7.40-7.48（m, 2H）, 7.18-7.22（m, 1H）, 4.03（s, 2H）; LCMS（ESI）m/z: 366.1 [M+H]⁺.

【0859】

実施例148. N-（5-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-カルボキサミド（148）の調製

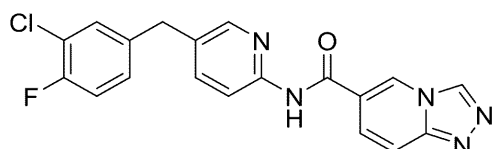
【化 6 5 4】



【0860】

ステップ1: N-（5-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-カルボキサミドの調製

【化 6 5 5】

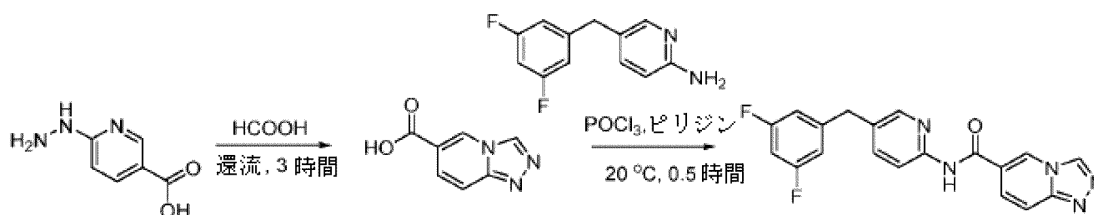


20℃のピリジン（4 mL）中の [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-カルボン酸（100 mg、0.613 mmol）及び 5-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（135 mg、0.613 mmol）の溶液に、オキシ塩化リン（279 mg、1.84 mmol）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、固体をジクロロメタン（10.0 mL）中に溶解し、ジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を回収し、

硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21×250mm 10μmカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-カルボキサミド (21.8mg、0.06mmol、9%) を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 2H), 3.96 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 382.0 [M+H]⁺.

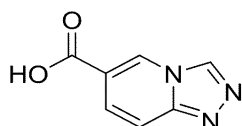
【0861】

実施例149. N-(5-(3, 5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-カルボキサミド (149) の調製【化656】



【0862】

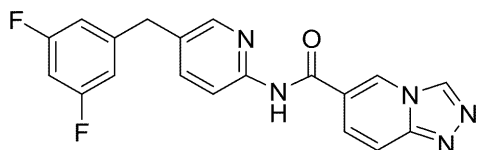
ステップ1: [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-カルボン酸の調製【化657】



ギ酸 (10 mL) 中の6-ヒドラジニルニコチン酸 (1.0 g、6.53 mmol) の溶液を100°Cまで加熱し、3時間還流した。揮発性物質を除去して、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-カルボン酸 (1.0 g、6.13 mmol、94%、粗製物) を白色固体として得、これを、更に精製することなく、次のステップに使用した。LCMS (ESI) m/z: 164.1 [M+H]⁺.

【0863】

ステップ2: N-(5-(3, 5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-カルボキサミドの調製【化658】

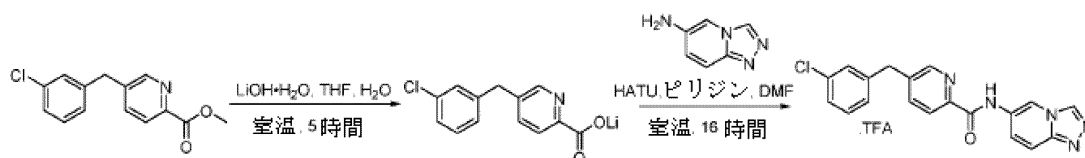


20°Cのピリジン (5 mL) 中の1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100 mg、0.613 mmol)、5-(3, 5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-アミン (135 mg、0.613 mmol) の溶液に、オキシ塩化リン (279 mg、1.839 mmol) を加えた。反応混合物を20°Cで1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、固体をジクロロメタン (10.0 mL) 中に溶解し、ジクロロメタン (50

mL) 及び水 (50 mL) の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21×250mm 10µmカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-(3, 5-ジフルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-カルボキサミド (23.6 mg、0.064 mmol、10%) を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.78 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 7.04-7.10 (m, 3H), 4.00 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 366.1 [M+H]⁺.

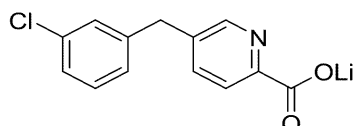
【0864】

実施例150. N-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-5-(3-クロロベンジル) ピコリンアミドトリフルオロ酢酸 (150 TFA) の調製
【化659】



【0865】

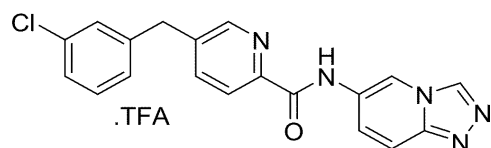
ステップ1: 5-(3-クロロベンジル) ピコリン酸リチウムの調製
【化660】



室温のテトラヒドロフラン (10 mL) 及び水 (1.0 mL) 中の5-(3-クロロベンジル) ピコリン酸メチル (0.300 g、1.15 mmol) の溶液に、水酸化リチウム一水和物 (51.0 mg、1.21 mmol) を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。揮発性物質を除去して、5-(3-クロロベンジル) ピコリン酸リチウム (0.365 g、1.15 mmol、粗製物) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 248.1 [M+H]⁺.

【0866】

ステップ2: 5-(3-クロロベンジル)-N-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル) ピコリンアミドトリフルオロアセートの調製
【化661】

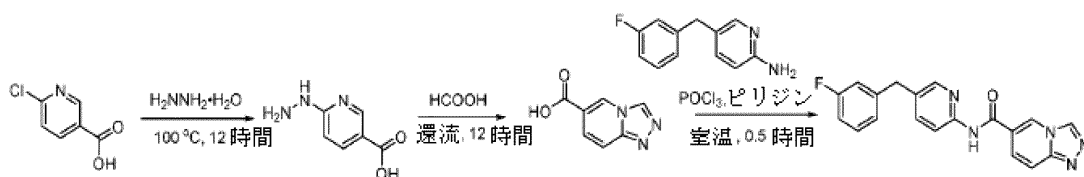


室温のN, N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 中の5-(3-クロロベンジル) ピコリン酸リチウム (0.300 g、1.18 mmol) の溶液に、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-アミン (0.174 g、1.30 mmol)、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.673 g、1.77 mmol) 及びN, N-ジイ

ソプロピルエチルアミン（0.762 g、5.9 mmol）を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。粗製試料を最小限のN，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液であった）を介して精製して、5-（3-クロロベンジル）-N-（6-（ヒドロキシメチル）ピリジン-3-イル）ピコリンアミドトリフルオロアセテート（0.102 g、0.21 mmol、18%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆）δ 11.09（s，1H），9.62（s，1H），9.48（s，1H），8.75（s，1H），8.12（d，J = 8.0 Hz，1H），8.02-7.92（m，3H），7.42（s，1H），7.38-7.27（m，3H），4.15（s，2H）；LCMS（ESI）m/z：364.0 [M+H]⁺.

【0867】

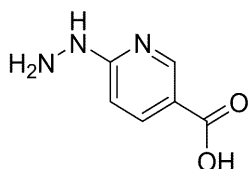
実施例151. N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボキサミド（151）の調製
【化662】



【0868】

ステップ1：6-ヒドラジニルニコチン酸の調製

【化663】

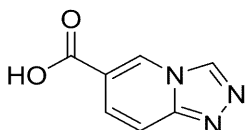


ヒドラジン水化物（8 mL）を6-クロロニコチン酸（3.0 g、19.1 mmol）に加えた。反応混合物を100℃まで加熱し、16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、エタノール（50 mL）を加えた。得られた沈殿物を濾過し、回収して、6-ヒドラジニルニコチン酸（2.8 g、粗製物）を白色固体として得た。更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LCMS（ESI）m/z：154.1 [M+H]⁺.

【0869】

ステップ2：[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボン酸の調製

【化664】

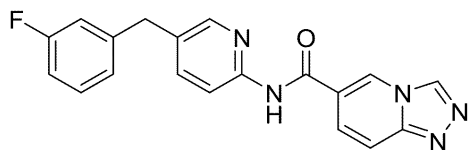


ギ酸（13 mL）中の6-ヒドラジニルニコチン酸（1.0 g、6.53 mmol）の溶液を105℃まで加熱し、16時間攪拌した。溶液を室温まで冷却し、揮発性物質を除去して、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボン酸（1.1 g、粗製物）を白色固体として得た。LCMS（ESI）m/z：164.1. [M+H]⁺. 更に精製することなく、次のステップに使用した。

【0870】

ステップ3：N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-6-カルボキサミドの調製

【化665】

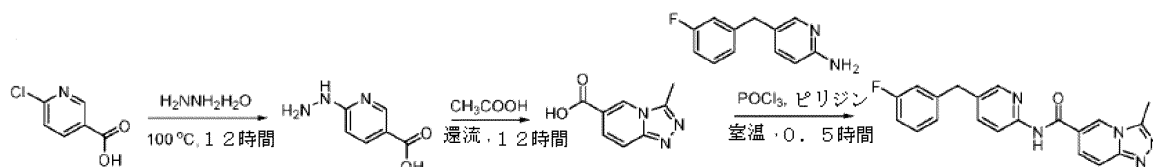


20℃の〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-6-カルボン酸（0.100g、0.613mmol）、5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.124g、0.613mmol）及びピリジン（5mL）の溶液に、オキシ塩化リン（V）（0.279g、1.84mmol）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗製固体をジクロロメタン（10.0mL）中に溶解し、ジクロロメタン（50mL）及び水（50mL）の混合物を加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250mm 10μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-6-カルボキサミドを薄黄色の固体として得た（0.0281g、0.0797mmol、13%）。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 11.06（s, 1H）, 9.41（s, 1H）, 9.33（s, 1H）, 8.35（d, J = 2 Hz, 1H）, 8.10（d, J = 8.5 Hz, 1H）, 7.86（d, J = 1.5 Hz, 2H）, 7.74-7.76（m, 1H）, 7.34-7.38（m, 1H）, 7.06-7.14（m, 2H）, 7.02-7.05（m, 1H）, 4.0（s, 2H）。LCMS（ESI）m/z：348.1 [M+H]⁺。

【0871】

実施例152。N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-3-メチルー〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-6-カルボキサミド（152）の調製

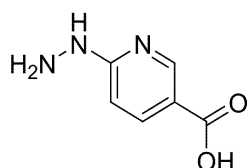
【化666】



【0872】

ステップ1：6-ヒドラジニルニコチン酸の調製

【化667】



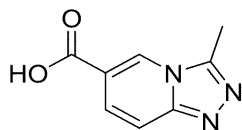
ヒドラジン水化物（8mL）及び6-クロロニコチン酸（3.0g、19.1mmol）の溶液を100℃まで加熱し、16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗製物質をエタノール（50mL）で処理して、固体を沈殿させた。濾過して、粗製物6-

ヒドラジニルニコチン酸（2.8 g、粗製物）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z ： 154.1 $[M+H]^+$ 。更に精製することなく、次のステップに使用した。

【0873】

ステップ2：3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-カルボン酸の調製

【化668】



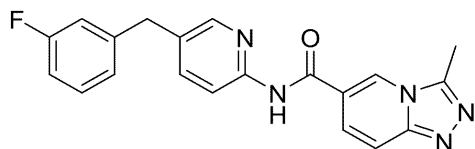
10

酢酸（13 mL）中の6-ヒドラジニルニコチン酸（1.0 g、6.53 mmol）の溶液を120℃まで加熱し、16時間攪拌した。溶液を室温まで冷却した。固体を濾過し、回収して、3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-カルボン酸を白色固体として得た（0.48 g、粗製物）。LCMS（ESI） m/z ： 178.1 $[M+H]^+$ 。更に精製することなく、次のステップに使用した。

【0874】

ステップ3：N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-カルボキサミドの調製

【化669】



20

20℃のピリジン（4 mL）中の3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-カルボン酸（0.100 g、0.565 mmol）、5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-アミン（0.114 g、0.565 mmol）の溶液に、オキシ塩化リン（V）（0.257 g、1.70 mmol）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、揮発性物質を減圧下で除去した。得られた粗製物質をジクロロメタン（10.0 mL）中に溶解し、ジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物を加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-カルボキサミドを薄赤色の固体として得た（0.067 g、0.186 mmol、33%）。¹H NMR（400 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆） δ 11.08（s，1H），9.29（s，1H），8.36（d，J = 2.0 Hz，1H），8.14（d，J = 8.5 Hz，1H），7.74-7.88（m，3H），7.34-7.38（m，1H），7.03-7.14（m，3H），4.00（s，2H），2.78（s，3H）；LCMS（ESI） m/z ： 362.1 $[M+H]^+$ 。

30

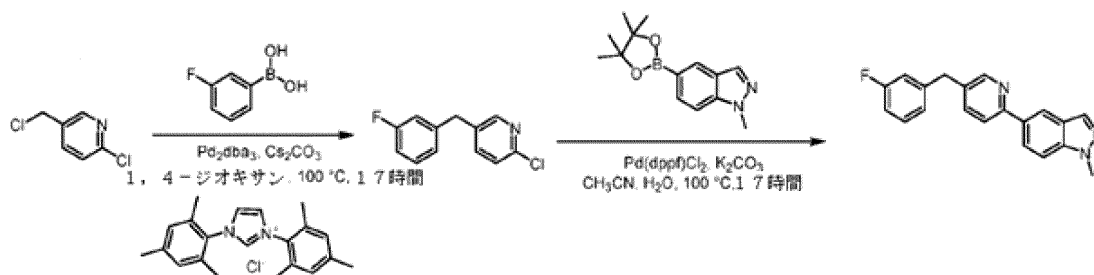
40

【0875】

実施例153. 5-（5-（3-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-インダゾール（153）の調製

50

【化 6 7 0】

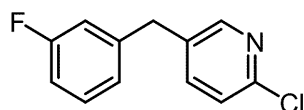


10

【0 8 7 6】

ステップ 1：2-クロロ-5-(3-フルオロベンジル)ピリジンの調製

【化 6 7 1】



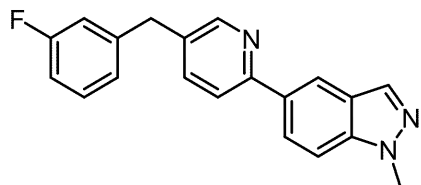
1, 4-ジオキサン (30.0 mL) 中の 2-クロロ-5-(クロロメチル)ピリジン (1.0 g、6.17 mmol)、3-フルオロフェニルボロン酸 (1.30 g、9.26 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.16 g、0.31 mmol)、1,3-ジメチル-1H-イミダゾール-3-イウムクロリド (0.10 g、0.31 mmol) 及び炭酸セシウム (4.0 g、12.3 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、100 °C で 17 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製固体をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1)によって精製して、2-クロロ-5-(3-フルオロベンジル)ピリジン (0.85 g、3.85 mmol、62.0%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 222.1 [M+H]⁺。

20

【0 8 7 7】

ステップ 2：5-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-インダゾールの調製

【化 6 7 2】



窒素雰囲気下のアセトニトリル (8.0 mL) 及び水 (2.0 mL) 中の 2-クロロ-5-(3-フルオロベンジル)ピリジン (0.2 g、0.90 mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール (0.26 g、0.99 mmol)、炭酸カリウム (0.25 g、1.81 mmol) 及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.074 g、0.09 mmol) の混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製試料を最小限の N-N,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21×250 mm 10 µm カラム; アセトニトリル/0.01% トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、5-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-インダゾール (0.0655 g、0.21 mmol、23.3%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ

40

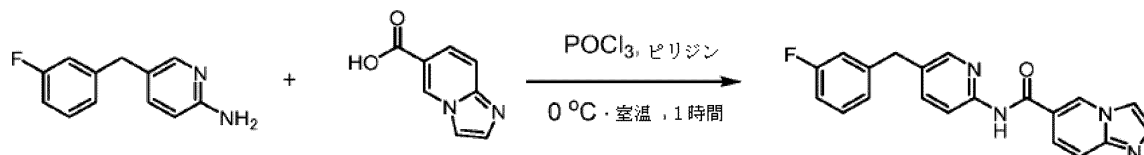
50

8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.84 – 7.68 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 14.3, 7.9 Hz, 1H), 7.21 – 7.00 (m, 3H), 4.08 (s, 3H) 4.05 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 318.1 [M+H]⁺.

【0878】

実施例154. N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(154)の調製

【化673】

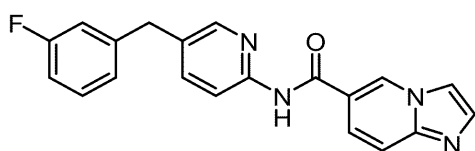


10

【0879】

ステップ1: N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミドの調製

【化674】



20

0°Cのピリジン(4mL)中のイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸(0.151g、0.75mmol)及び5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-アミン(0.120g、0.75mmol)の溶液に、オキシ塩化リン(V)(1.5mL)を加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC(Boston C18 21×250mm 10µmカラム;アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液)を介して精製して、N-(5-(3-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(0.0314g、0.0908mmol、12.1%)を黄色固体として得た。¹H NMR(500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.185–7.12 (m, 2H), 7.07–7.03 (m, 1H), 4.01 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 347.1 [M+H]⁺.

30

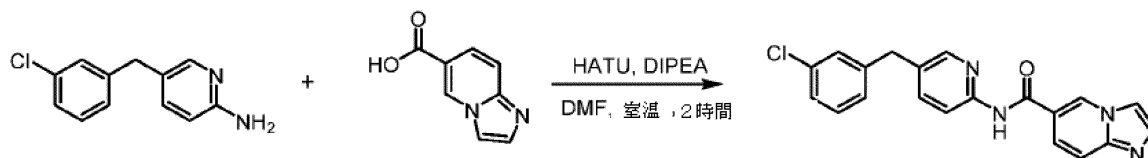
40

【0880】

実施例155. N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド(155)の調製

50

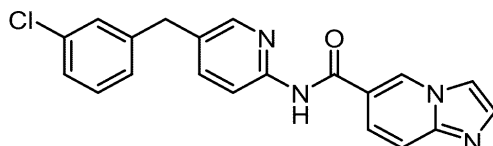
【化 6 7 5】



【0 8 8 1】

ステップ 1：N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボキサミドの調製

【化 6 7 6】

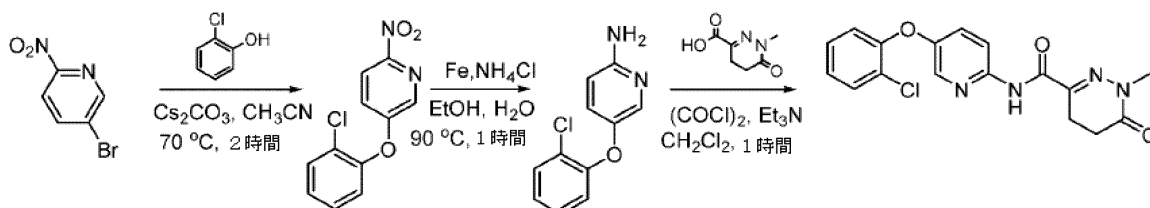


N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中のイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボン酸 (0.100 g、0.62 mmol)、5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-アミン (0.161 g、0.74 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.353 g、0.93 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.240 g、1.86 mmol) の溶液を室温で2時間攪拌した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21×250 mm 10 µmカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-(3-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボキサミド (0.048 g、0.112 mmol、18.0%) をかすかに黄色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.36–7.33 (m, 2H), 7.29–7.25 (m, 2H), 4.00 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 363.0 [M+H]⁺.

【0 8 8 2】

実施例 156. N-(5-(2-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (156) の調製

【化 6 7 7】



【0 8 8 3】

ステップ 1：5-(2-クロロフェノキシ)-2-ニトロピリジンの調製

10

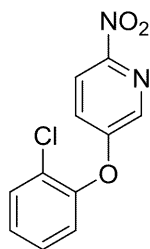
20

30

40

50

【化 6 7 8】



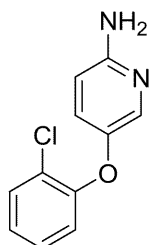
70℃のアセトニトリル（10 mL）中の5-ブロモ-2-ニトロピリジン（1.0 g、4.95 mmol）、炭酸セシウム（4.84 g、14.9 mmol）の溶液に、2-クロロフェノール（0.824 g、6.44 mmol）を滴下した。混合物を70℃で2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製物質を水（100 mL）で希釈した。水相をジクロロメタン（100 mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-（2-クロロフェノキシ）-2-ニトロピリジン（1.10 g、粗製物）を白色の油として得た。LCMS（ESI） m/z： 251.1 [M+H]⁺。次のステップに直接使用した。

10

【0884】

ステップ2：5-（2-クロロフェノキシ）ピリジン-2-アミンの調製

【化 6 7 9】



20

エタノール（15 mL）及び水（5 mL）中の5-（2-クロロフェノキシ）-2-ニトロピリジン（1.1 g、4.4 mmol）、塩化アンモニウム（0.466 g、8.8 mmol）の混合物に、鉄粉（0.738 g、13.2 mmol）を加えた。反応混合物を90℃まで加熱し、1時間攪拌した後、濾過して、鉄粉を除去した。濾液を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン（50 mL）を残渣に加えた。得られた沈殿物を濾過し、有機層を濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝4／1）を介して精製することで、5-（2-クロロフェノキシ）ピリジン-2-アミン（0.500 g、2.29 mmol、52%）を赤色の油として得た。LCMS（ESI） m/z： 221.2 [M+H]⁺。

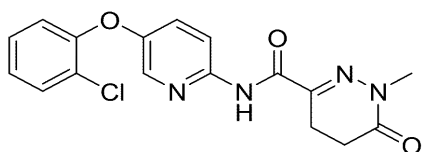
30

【0885】

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

40

【化 6 8 0】

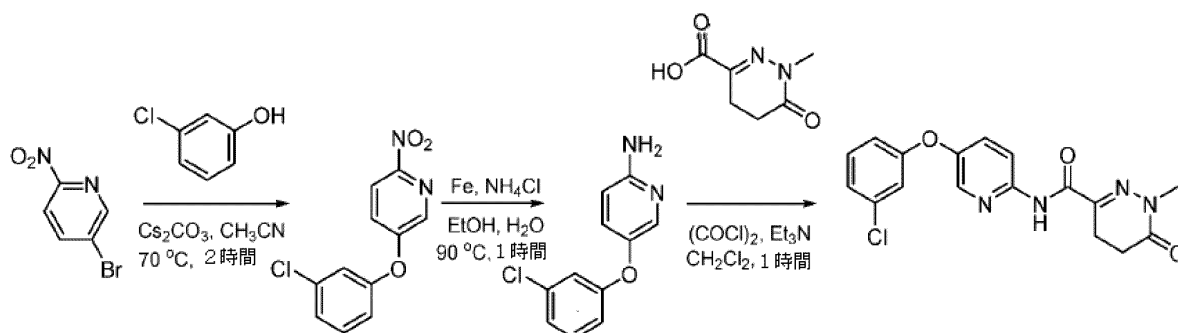


20℃のジクロロメタン（2 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.150 g、0.961 mmol）の溶液に、塩化オキサリル（2 mL）を加えた。反応物を0℃で0.5時間攪拌し、真空下で濃縮した。粗製固体をジクロロメタン（2 mL）中に溶解し、ジクロロメタン（5.0 mL）

50

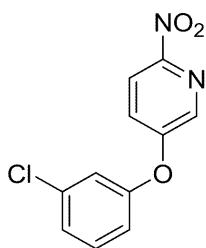
中の 5-(2-クロロフェノキシ)ピリジン-2-アミン (0.275 g、1.25 mmol) 及びトリエチルアミン (0.291 g、2.88 mmol) の混合物に滴下した。反応物を 0℃で 20 分間攪拌し、真空下で濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1) を介して精製して、N-(5-(2-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た (0.0275 g、0.0769 mmol、8%)。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.85 (s, 1H), 8.11–8.16 (m, 2H), 7.52–7.63 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.14–7.24 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.51–2.53 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 359.1 [M+H]⁺. 【0886】

実施例 157. N-(5-(3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (157) の調製
【化 681】



【0887】

ステップ 1: 5-(3-クロロフェノキシ)-2-ニトロピリジンの調製
【化 682】



70℃のアセトニトリル (10 mL) 中の 5-ブロモ-2-ニトロピリジン (1.0 g、4.95 mmol)、炭酸セシウム (4.84 g、14.9 mmol) の溶液に、3-クロロフェノール (0.825 g、6.44 mmol) を滴下した。混合物を 70℃で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗製物質を水 (100 mL) 及びジクロロメタン (100 mL) で分割した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(3-クロロフェノキシ)-2-ニトロピリジン (1.0 g、粗製物) を白色の油として得た。LCMS (ESI) m/z: 251.1 [M+H]⁺. 次のステップに直接使用した。

【0888】

ステップ 2: 5-(3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-アミンの調製

10

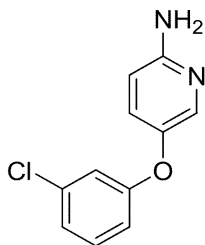
20

30

40

50

【化 6 8 3】



90℃のエタノール（15 mL）及び水（5 mL）中の5-（3-クロロフェノキシ）-2-ニトロピリジン（1.0 g、4.0 mmol）、塩化アンモニウム（0.424 g、8.0 mmol）の混合物に、鉄粉（0.671 g、12 mmol）を加えた。反応混合物を90℃で1時間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗製物質をジクロロメタン（50 mL）で処理し、得られた沈殿物を濾去した。次いで、有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝4／1）によって精製して、5-（3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-アミン（0.400 g、1.8 mmol、45%）を緑色の固体として得た。LCMS（ESI） m/z ：221.1 $[M+H]^+$ 。

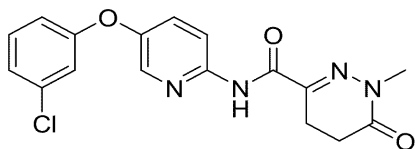
10

【0889】

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

20

【化 6 8 4】



20℃のジクロロメタン（2 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.150 g、0.961 mmol）の溶液に、塩化オキサリル（2 mL）を加えた。反応物を20℃で0.5時間攪拌し、真空下で濃縮した。粗製固体をジクロロメタン（4 mL）中に溶解し、ジクロロメタン（5.0 mL）中の5-（3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-アミン（0.275 g、1.25 mmol）及びトリエチルアミン（0.291 g、2.88 mmol）の混合物に滴下した。反応物を20℃で20分間攪拌し、真空下で濃縮した。粗製試料を分取TLC（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）によって精製して、N-（5-（3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.0119 g、0.0336 mmol、3.5%）を白色固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz，ジメチルスルホキシド- d_6 ） δ 9.88（s，1H），8.24（d， J ＝2.4 Hz，1H），8.15（d， J ＝7.6 Hz，1H），7.65-7.67（m，1H），7.41-7.44（m，1H），7.22-7.23（m，1H），7.13（s，1H），7.00-7.02（m，1H），3.37（s，3H），2.87（t， J ＝6.8 Hz，2H），2.54（d， J ＝6.4 Hz，2H）；LCMS（ESI） m/z ：359.1 $[M+H]^+$ 。

30

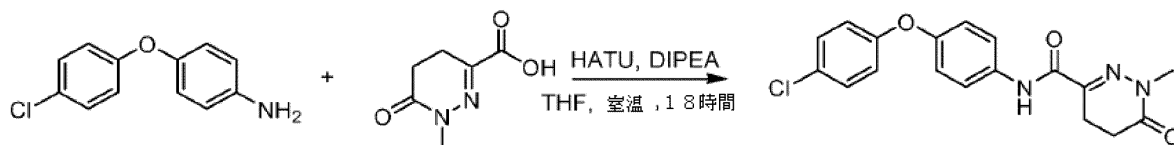
40

【0890】

実施例158．N-（4-（4-クロロフェノキシ）フェニル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（158）の調製

50

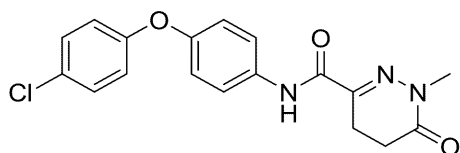
【化 6 8 5】



【0 8 9 1】

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

【化 6 8 6】

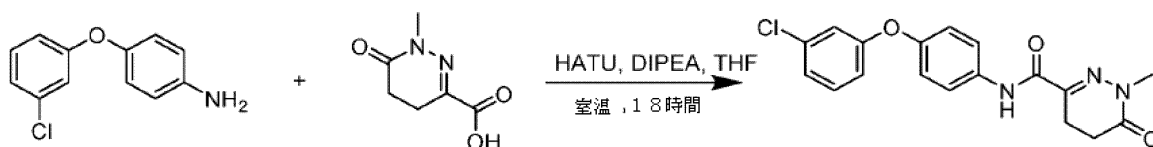


テトラヒドロフラン (2 mL) 中の 4-(4-クロロフェノキシ) アニリン (0.100 g、0.457 mmol) 及び 1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.072 mg、0.457 mmol) の混合物に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.208 g、0.548 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.118 g、0.914 mmol) を加えた。反応物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を別のバッチ (0.1 g) と合わせ、水 (20 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製試料を最小限の N,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21 × 250 mm 10 μm カラム; アセトニトリル / 0.01 % トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (122.2 mg、0.342 mmol、68 %) を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.75 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 2H), 7.30 (td, J = 6.5, 2.5 Hz, 2H), 7.06–6.99 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 6.0, 4.0 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.01 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 358.0 [M+H]⁺.

【0 8 9 2】

実施例 159. N-(4-(3-クロロフェノキシ)フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (159) の調製

【化 6 8 7】



【0 8 9 3】

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

10

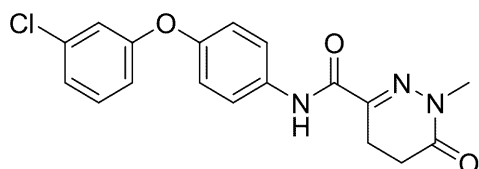
20

30

40

50

【化 6 8 8】

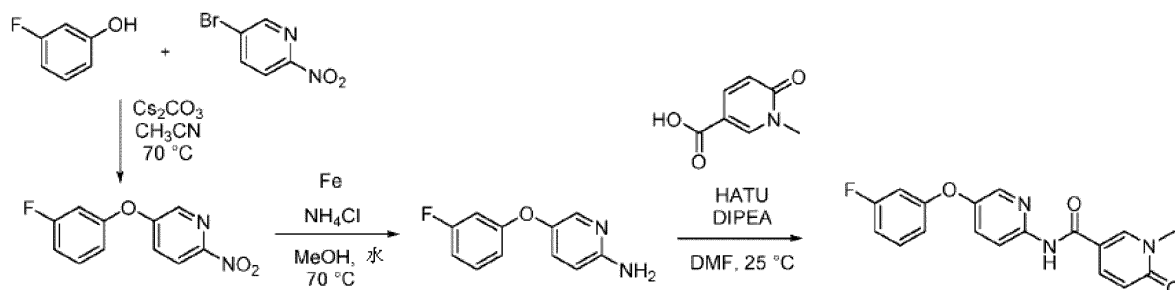


テトラヒドロフラン（2 mL）中の 4-（3-クロロフェノキシ）アニリン（0.100 g、0.457 mmol）及び 1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.072 g、0.457 mmol）の混合物に、1- [ビス（ジメチルアミノ）メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-b] ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.208 g、0.548 mmol）及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.118 g、0.914 mmol）を加えた。反応物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を別のバッチ（0.100 g）と合わせ、水（20 mL）で希釈した。水層を酢酸エチル（10 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料を最小限の N,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μm カラム；アセトニトリル／0.01% トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（4-（3-クロロフェノキシ）フェニル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.125 g、0.350 mmol、70%）を薄黄色の固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.10（s, 1H）, 7.84–7.76（m, 2H）, 7.40（t, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.18（ddd, J = 8.0, 2.0, 0.5 Hz, 1H）, 7.12–7.05（m, 2H）, 7.02（t, J = 2.0 Hz, 1H）, 6.95（ddd, J = 8.0, 2.5, 0.5 Hz, 1H）, 3.38（s, 3H）, 2.85（t, J = 8.5 Hz, 2H）, 2.56–2.50（m, 2H）；LCMS（ESI）m/z：358.1 [M+H]⁺.

【0894】

実施例 160. N- [5-（3-フルオロフェノキシ）ピリジン-2-イル]-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（160）の調製

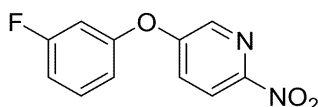
【化 6 8 9】



【0895】

ステップ 1：5-（3-フルオロフェノキシ）-2-ニトロピリジンの調製

【化 6 9 0】



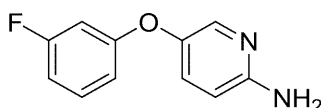
密封管に、3-フルオロフェノール（0.551 g、4.92 mmol）、5-ブromo

ー２－ニトロピリジン（１．０ｇ、４．９２mmol）、及び炭酸セシウム（２．４０ｇ、７．３７mmol）を加え、アセトニトリル（１０mL）中に懸濁した。反応物を７０℃まで２時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル（ISCO、４０ｇ、０～１５％酢酸エチル／ヘキサン、２５分間）で精製して、５－（３－フルオロフェノキシ）ー２－ニトロピリジン（６４４mg、２．７４mmol、５６％）を黄色固体として得た。¹H NMR（３００MHz、クロロホルム-d） δ ８．３７（d, J = ２．８Hz, １H），８．２９（d, J = ８．９Hz, １H），７．５３－７．３５（m, ２H），７．０３（tdd, J = ８．３, ２．４, ０．９Hz, １H），６．９７－６．７８（m, ２H）；LCMS（ESI）m/z：２３５．１ [M+H]⁺。

【０８９６】

ステップ２：５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジンー２－アミンの調製

【化６９１】

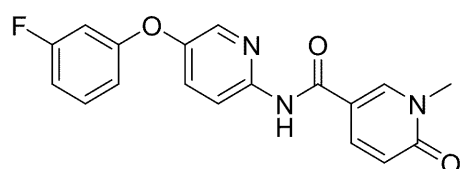


７０℃のメタノール（３．４５mL）及び水（０．８６mL）中の５－（３－フルオロフェノキシ）ー２－ニトロピリジン（０．３００ｇ、１．２８mmol）及び塩化アンモニウム（０．２７３ｇ、５．１２mmol）の熱溶液に、鉄（０．２８５ｇ、５．１２mmol）を一度に加えた。反応物を７０℃で１６時間攪拌加熱し、その後、反応物を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液（４０mL）で希釈した。反応混合物の総量を酢酸エチル（５０mL）で希釈し、Celite（登録商標）のパッドに通して濾過し、酢酸エチル（２０mL×３）で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチル（５０mL×２）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジンー２－アミン（０．２６１ｇ、１．２７mmol、１００％）を赤色の粗製固体として得た。粗製物質を更に精製することなく使用した。

【０８９７】

ステップ３：N-[5-(3-フルオロフェノキシ)ピリジンー２－イル]ー１－メチルー６－オキソー１，６－ジヒドロピリジンー３－カルボキサミドの調製

【化６９２】



室温のテトラヒドロフラン（１．１mL）中の１－メチルー６－オキソー１，６－ジヒドロピリジンー３－カルボン酸（０．０５０ｇ、０．３２７mmol）、５－（３－フルオロフェノキシ）ピリジンー２－アミン（０．０６６６ｇ、０．３２７mmol）及び[ビス（ジメチルアミノ）メチリデン]（{3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジンー３－イル}）オキシダニウム；ヘキサフルオロ-λ⁵-ホスファニド（０．１２４ｇ、０．３２７mmol）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（０．１１３mL、０．６５３mmol）を滴下した。反応物を室温で１６時間攪拌した。反応溶液を水（１mL）でクエンチした。水層を酢酸エチル（５mL×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO、１２ｇ、０～８０％酢酸エチル／ヘキサンで２０分間溶出）で精製して、N-[5-(3-フルオロフェノキシ)ピリジンー２－イル]ー１－メチルー６－オキソー１，６－ジヒドロピリジンー３－カルボキサミド（２７．７mg、０．０８１７mmol、２１％）を黄色固体として得た。¹H NMR（３００

10

20

30

40

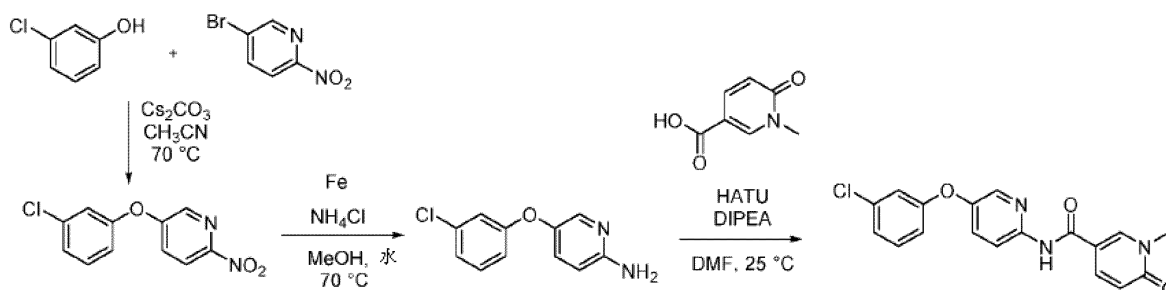
50

MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.31 – 8.12 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.43 (td, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.05 – 6.82 (m, 3H), 6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H); LCMS (ESI) m/z : 340.3 $[M+H]^+$.

【0898】

実施例161. N-[5-(3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(161)の調製

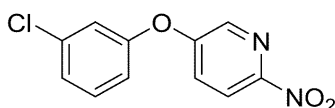
【化693】



【0899】

ステップ1: 5-(3-クロロフェノキシ)-2-ニトロピリジンの調製

【化694】

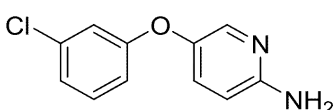


密封管に3-クロロフェノール(0.632g、4.92mmol)、5-ブロモ-2-ニトロピリジン(1.0g、4.92mmol)、炭酸セシウム(2.40g、7.37mmol)及びアセトニトリル(9.84mL)を投入した。反応物を70℃まで2時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO、40g、0~15%酢酸エチル/ヘキサン、25分間)で精製して、5-(3-クロロフェノキシ)-2-ニトロピリジン(0.807g、3.21mmol、65%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 1H), 7.15 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 2.4, 1.0 Hz, 1H); LCMS (ESI) m/z : 251.0 $[M+H]^+$.

【0900】

ステップ2: 5-(3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-アミンの調製

【化695】



メタノール(3.2mL)及び水(0.80mL)の4:1混合物中の5-(3-クロロフェノキシ)-2-ニトロピリジン(0.300g、1.19mmol)及び塩化アンモニウム(0.254g、4.76mmol)の加熱した70℃の溶液に、鉄(0.265g、4.76mmol)を一度に加えた。反応物を70℃で16時間攪拌し、その後、反応物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素塩(8mL)を加えた。反応混合物の総量を酢酸

10

20

30

40

50

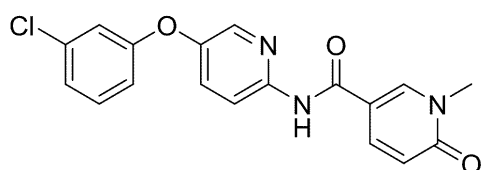
エチル（50 mL）で希釈し、Celite（登録商標）のパッドに通して濾過し、酢酸エチル（20 mL×3）で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチル（50 mL×2）で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、によって精製して、5-（3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-アミン（0.254 g、1.15 mmol）を褐色の粗製油として得た。¹H NMR（300 MHz，クロロホルム-d） δ 7.93（dd，J = 2.9，0.7 Hz，1H），7.31 - 7.12（m，2H），7.03（ddd，J = 8.0，2.0，0.9 Hz，1H），6.91（t，J = 2.2 Hz，1H），6.89 - 6.79（m，1H），6.55（dd，J = 8.8，0.7 Hz，1H），4.45（s，2H）。；LCMS（ESI）m/z：221.2 [M+H]⁺。更に精製することなく、次のステップに使用した。

10

【0901】

ステップ3：N-〔5-（3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-イル〕-1-メチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの調製

【化696】



20

室温のテトラヒドロフラン（1.1 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（0.050 g、0.327 mmol）、5-（3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-アミン（0.072 g、0.327 mmol）及び〔ビス（ジメチルアミノ）メチリデン〕（〔3H-〔1，2，3〕トリアゾロ〔4，5-b〕ピリジン-3-イル〕）オキシダニウム；ヘキサフルオロ- λ^5 -ホスファヌイド（0.124 g、0.327 mmol）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（0.113 mL、0.653 mmol）を滴下した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応溶液を水（1 mL）でクエンチした。水層を酢酸エチル（5 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィーによるシリカゲル（ISCO、12 g、0～80%酢酸エチル／ヘキサンで20分間溶出）で精製して、N-〔5-（3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-イル〕-1-メチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（24.0 mg、0.0675 mmol、20.6%）を黄色固体として得た。¹H NMR（300 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.68（s，1H），8.68（d，J = 2.7 Hz，1H），8.25（d，J = 3.0 Hz，1H），8.19（d，J = 9.0 Hz，1H），7.99（dd，J = 9.5，2.7 Hz，1H），7.64（dd，J = 9.1，2.9 Hz，1H），7.42（t，J = 8.2 Hz，1H），7.21（ddd，J = 8.0，2.0，0.9 Hz，1H），7.12（t，J = 2.2 Hz，1H），7.00（ddd，J = 8.3，2.4，1.0 Hz，1H），6.44（d，J = 9.5 Hz，1H）；LCMS（ESI）m/z：356. [M+H]⁺。

30

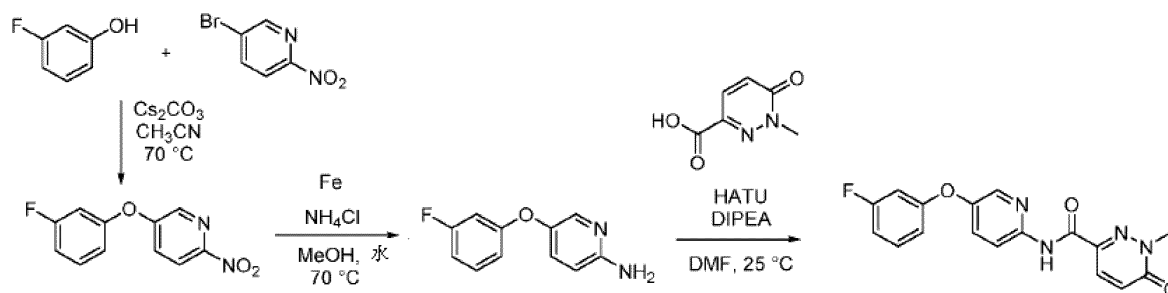
40

【0902】

実施例162。N-〔5-（3-フルオロフェノキシ）ピリジン-2-イル〕-1-メチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（162）の調製

50

【化 6 9 7】

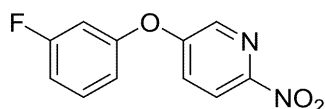


10

【0 9 0 3】

ステップ 1：5－（3－フルオロフェノキシ）－2－ニトロピリジンの調製

【化 6 9 8】



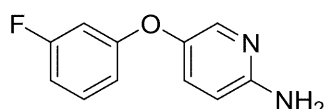
密封管に、3－フルオロフェノール（0.551 g、4.92 mmol）、5－ブromo－2－ニトロピリジン（1.0 g、4.92 mmol）、及び炭酸セシウム（2.40 g、7.37 mmol）を加え、アセトニトリル（10 mL）中に懸濁した。反応物を 70 °C まで 2 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO、40 g、0～15% 酢酸エチル／ヘキサン、25 分間）で精製して、5－（3－フルオロフェノキシ）－2－ニトロピリジン（0.644 g、2.74 mmol、56%）を黄色固体として得た。¹H NMR（300 MHz、クロロホルム-d） δ 8.37（d, J = 2.8 Hz, 1H），8.29（d, J = 8.9 Hz, 1H），7.53－7.35（m, 2H），7.03（tdd, J = 8.3, 2.4, 0.9 Hz, 1H），6.97－6.78（m, 2H）；LCMS（ESI）m/z：235.1 [M+H]⁺。

20

【0 9 0 4】

ステップ 2：5－（3－フルオロフェノキシ）ピリジン－2－アミンの調製

【化 6 9 9】



70 °C のメタノール（3.45 mL）及び水（0.864 mL）中の 5－（3－フルオロフェノキシ）－2－ニトロピリジン（0.300 g、1.28 mmol）及び塩化アンモニウム（0.273 g、5.12 mmol）の熱溶液に、鉄（0.285 g、5.12 mmol）を一度に加えた。反応物を 70 °C で 16 時間攪拌加熱し、その後、反応物を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液（40 mL）で希釈した。反応混合物の総量を酢酸エチル（50 mL）で希釈し、Celite（登録商標）のパッドに通して濾過し、酢酸エチル（20 mL × 3）で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチル（50 mL × 2）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5－（3－フルオロフェノキシ）ピリジン－2－アミン（0.261 g、1.27 mmol、100%）を赤色の粗製固体として得た。更に精製することなく、ステップに直接使用した。

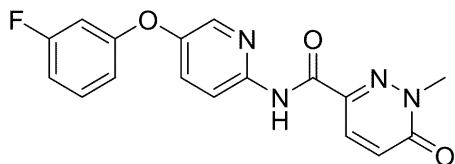
40

【0 9 0 5】

ステップ 3：N－[5－（3－フルオロフェノキシ）ピリジン－2－イル]－1－メチル－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリダジン－3－カルボキサミドの調製

50

【化700】

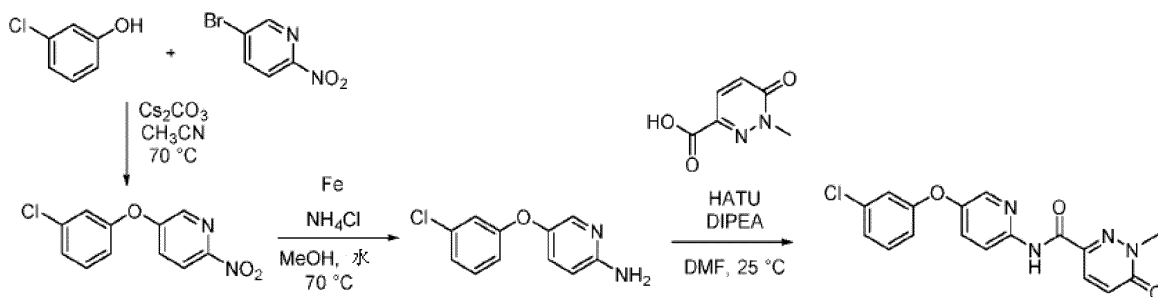


室温のテトラヒドロフラン（1.1 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.050 g、0.324 mmol）、5-（3-フルオロフェノキシ）ピリジン-2-アミン（0.0662 g、0.324 mmol）及び[ビス（ジメチルアミノ）メチリデン]（{3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル}）オキシダニウム；ヘキサフルオロ-λ⁵-ホスファヌイド（0.123 g、0.3244 mmol）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（0.112 mL、0.649 mmol）を滴下した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応溶液を水（1 mL）でクエンチした。水層を酢酸エチル（5 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO、12 g、0～80%酢酸エチル／ヘキサンで20分間溶出）で精製して、N-[5-（3-フルオロフェノキシ）ピリジン-2-イル]-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（59.8 mg、0.176 mmol、54.3%）を黄色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, クロロホルム-d）δ 9.49（s, 1H），8.36（dt, J = 9.1, 0.7 Hz, 1H），8.18（dt, J = 2.9, 0.7 Hz, 1H），8.08（d, J = 9.9 Hz, 1H），7.48（dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H），7.39 - 7.28（m, 1H），7.07（dt, J = 9.6, 0.7 Hz, 1H），6.93 - 6.67（m, 3H），3.91（d, J = 0.5 Hz, 3H）；LCMS（ESI）m/z：341.4 [M+H]⁺.

【0906】

実施例163. N-[5-（3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-イル]-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（163）の調製

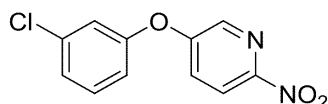
【化701】



【0907】

ステップ1：5-（3-クロロフェノキシ）-2-ニトロピリジンの調製

【化702】



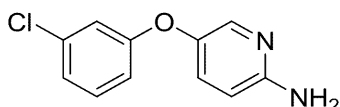
密封管に、3-クロロフェノール（0.632 g、4.92 mmol）、5-ブロモ-2-ニトロピリジン（1.0 g、4.92 mmol）、及び炭酸セシウム（2.40 g、7.37 mmol）を加え、アセトニトリル（9.84 mL）中に懸濁した。反応物を7

0℃まで2時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO、40g、0～15%酢酸エチル／ヘキサン、25分間）で精製して、5-（3-クロロフェノキシ）-2-ニトロピリジン（0.807g、3.21mmol、65%）を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, クロロホルム-d） δ 8.36（d, J = 2.8 Hz, 1H）, 8.29（d, J = 8.9 Hz, 1H）, 7.53 – 7.38（m, 2H）, 7.38 – 7.22（m, 1H）, 7.15（t, J = 2.1 Hz, 1H）, 7.03（ddd, J = 8.2, 2.4, 1.0 Hz, 1H）; LCMS（ESI）m/z: 251.0 [M+H]⁺.

【0908】

ステップ2：5-（3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-アミンの調製

【化703】

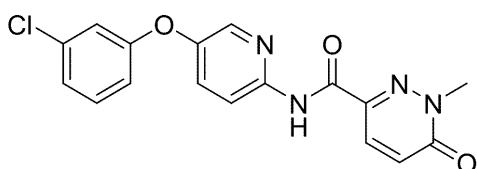


メタノール（3.21mL）及び水（0.80mL）の4：1混合物中の5-（3-クロロフェノキシ）-2-ニトロピリジン（0.300g、1.19mmol）及び塩化アンモニウム（0.254g、4.76mmol）の加熱した70℃の溶液に、鉄（0.265g、4.76mmol）を一度に加えた。反応物を70℃で16時間攪拌し、その後、反応物を室温まで冷却し、8mLの飽和炭酸水素塩を加えた。反応混合物の総量を酢酸エチル（50mL）で希釈し、Celite（登録商標）のパッドに通して濾過し、酢酸エチル（20mL×3）で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチル（50mL×2）で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、によって精製して、5-（3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-アミン（0.254g、1.15mmol）を褐色の粗製油として得た。¹H NMR（300 MHz, クロロホルム-d） δ 7.93（dd, J = 2.9, 0.7 Hz, 1H）, 7.31 – 7.12（m, 2H）, 7.03（ddd, J = 8.0, 2.0, 0.9 Hz, 1H）, 6.91（t, J = 2.2 Hz, 1H）, 6.89 – 6.79（m, 1H）, 6.55（dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H）, 4.45（s, 2H）. ; LCMS（ESI）m/z: 221.2 [M+H]⁺. 粗製物質を、更に精製することなく、次のステップに使用した。

【0909】

ステップ3：N-〔5-（3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-イル〕-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製

【化704】



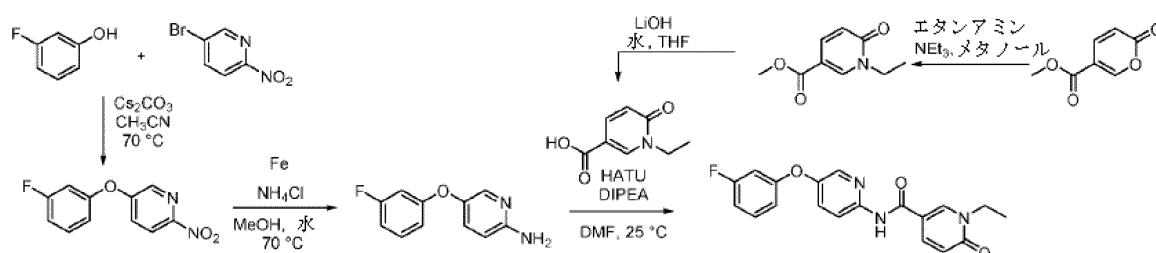
室温のテトラヒドロフラン（1.1mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.050g、0.3244mmol）、5-（3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-アミン（0.0712g、0.324mmol）及び〔ビス（ジメチルアミノ）メチリデン〕（{3H-〔1,2,3〕トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジン-3-イル}）オキシダニウム；ヘキサフルオロ- λ^5 -ホスファヌイド（0.123g、0.324mmol）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（0.112mL、0.649mmol）を滴下した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応溶液を水（1mL）でクエンチした。水層を酢酸エチル（5mL×3）で抽出した。合わせた

有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO、12 g、0～80%酢酸エチル／ヘキサンで20分間溶出）で精製して、N-[5-(3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（85.4 mg、0.239 mmol、77%）を黄色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, クロロホルム-d） δ 9.52（s, 1H）, 8.37（d, J = 9.0 Hz, 1H）, 8.17（dd, J = 2.9, 0.7 Hz, 1H）, 8.08（d, J = 9.7 Hz, 1H）, 7.48（dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H）, 7.31（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 7.18 – 6.83（m, 4H）, 3.91（s, 3H）; LCMS（ESI）m/z: 357.5 [M+H]⁺.

10

【0910】

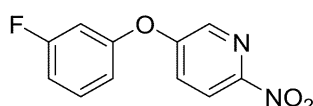
実施例164. 1-エチル-N-[5-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（164）の調製
【化705】



20

【0911】

ステップ1: 5-(3-フルオロフェノキシ)-2-ニトロピリジンの調製
【化706】



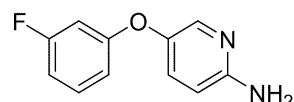
30

密封管に、3-フルオロフェノール（0.551 g、4.92 mmol）、5-ブロモ-2-ニトロピリジン（1.0 g、4.92 mmol）、及び炭酸セシウム（2.40 g、7.37 mmol）を加え、アセトニトリル（10 mL）中に懸濁した。反応物を70℃まで2時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO、40 g、0～15%酢酸エチル／ヘキサン、25分間）で精製して、5-(3-フルオロフェノキシ)-2-ニトロピリジン（0.644 g、2.74 mmol、56%）を黄色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, クロロホルム-d） δ 8.37（d, J = 2.8 Hz, 1H）, 8.29（d, J = 8.9 Hz, 1H）, 7.53 – 7.35（m, 2H）, 7.03（tdd, J = 8.3, 2.4, 0.9 Hz, 1H）, 6.97 – 6.78（m, 2H）; LCMS（ESI）m/z: 235.1 [M+H]⁺.

40

【0912】

ステップ2: 5-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-アミンの調製
【化707】



70℃のメタノール（3.45 mL）及び水（0.864 mL）中の5-(3-フルオロフェノキシ)-2-ニトロピリジン（0.300 g、1.28 mmol）及び塩化アン

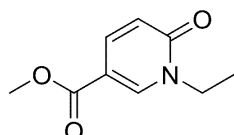
50

モニウム (0.273 g、5.12 mmol) の熱溶液に、鉄 (0.285 g、5.12 mmol) を一度に加えた。反応物を 70℃で16時間攪拌加熱し、その後、反応物を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (40 mL) で希釈し、加えた。反応混合物の総量を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、Celite (登録商標) のパッドに通して濾過した。パッドを酢酸エチル (20 mL × 3) で洗浄し、水層を酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-アミン (0.261 g、1.27 mmol、100%) を赤色の粗製固体として得た。粗製物質を更に精製することなく使用した。

【0913】

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

【化708】

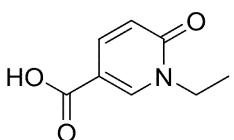


室温のメタノール (10.8 mL) 中の2-オキソ-2H-ピラン-5-カルボン酸メチル (0.500 g、3.24 mmol) の溶液に、エタンアミン (2.02 mL、4.05 mmol) 及びトリエチルアミン (0.796 mL、5.67 mmol) で処理した。反応混合物を1時間攪拌した後、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ISCO、酢酸エチル/ヘキサン、3:1、20分間) によって精製して、1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (0.380 g、2.09 mmol、64%) を褐色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.20 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 6.58 – 6.46 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ; LCMS (ESI) m/z: 182.2 [M+H]⁺.

【0914】

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

【化709】



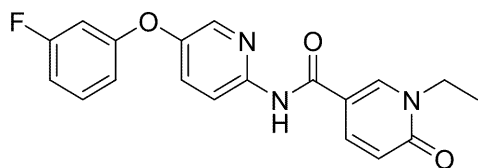
25℃のテトラヒドロフラン (3.31 mL) 及び水 (0.83 mL) 中の1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (0.180 g、0.9934 mmol) の溶液に、水酸化リチウム水和物 (0.0625 g、1.49 mmol) を一度に加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、蒸発乾固させ、水 (15 mL) で希釈し、1N塩化水素溶液でpH=2に調整した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (0.066 g、0.407 mmol、40.9%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 12.80 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.98

(q , $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 1.20 (q , $J = 6.7 \text{ Hz}$, 4H) ; LCMS (ESI) m/z : 168.2 $[M+H]^+$. 更に精製することなく、次のステップに使用した。

【0915】

ステップ5：1-エチル-N-[5-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの調製

【化710】



10

室温のテトラヒドロフラン (1 mL) 中の1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (0.050 g、0.2991 mmol)、5-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-アミン (0.061 g、0.299 mmol) 及び [ビス(ジメチルアミノ)メチリデン] ({3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル}) オキシダニウム；ヘキサフルオロ- λ^5 -ホスファヌイド (0.113 g、0.2991 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL、0.5982 mmol) を滴下した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応溶液を水 (1 mL) でクエンチした。水層を酢酸エチル (5 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO、12 g、0~80% 酢酸エチル/ヘキサンで20分間溶出) で精製して、1-エチル-N-[5-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (32.6 mg、0.0924 mmol、31%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 8.32 (dd, $J = 9.0, 0.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 2H), 8.13 (dd, $J = 2.9, 0.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J = 9.6, 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J = 9.0, 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 6.92 - 6.67 (m, 3H), 6.63 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.10 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.44 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H) ; LCMS (ESI) m/z : 354.4 $[M+H]^+$.

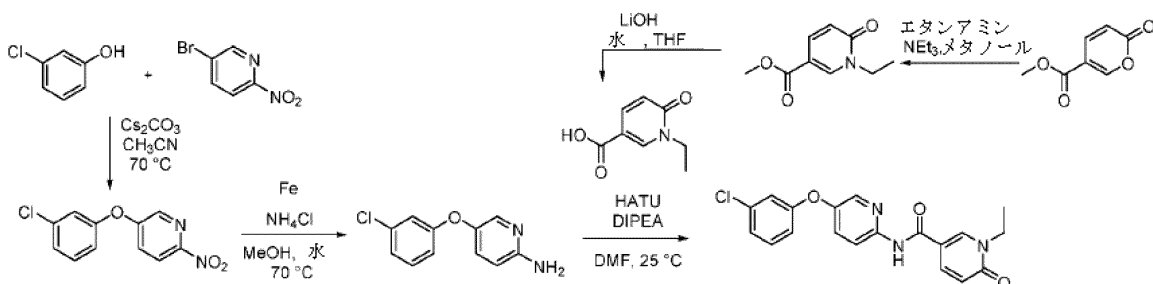
20

30

【0916】

実施例165. N-[5-(3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (165) の調製

【化711】



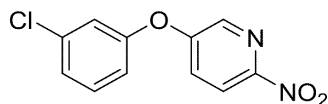
40

【0917】

ステップ1：5-(3-クロロフェノキシ)-2-ニトロピリジンの調製

50

【化 7 1 2】

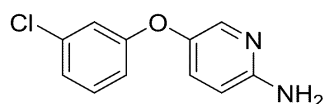


密封管に、3-クロロフェノール（0.632 g、4.92 mmol）、5-ブロモ-2-ニトロピリジン（1.0 g、4.92 mmol）、及び炭酸セシウム（2.40 g、7.37 mmol）を加え、アセトニトリル（9.84 mL）中に懸濁した。反応物を70℃まで2時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル（ISCO、40 g、0～15%酢酸エチル／ヘキサン、25分間）で精製して、5-（3-クロロフェノキシ）-2-ニトロピリジン（0.807 g、3.21 mmol、65%）を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz、クロロホルム-d） δ 8.36（d, J = 2.8 Hz, 1H）、8.29（d, J = 8.9 Hz, 1H）、7.53 - 7.38（m, 2H）、7.38 - 7.22（m, 1H）、7.15（t, J = 2.1 Hz, 1H）、7.03（ddd, J = 8.2, 2.4, 1.0 Hz, 1H）；LCMS（ESI）m/z：251.0 [M+H]⁺.

【0918】

ステップ2：5-（3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-アミンの調製

【化 7 1 3】

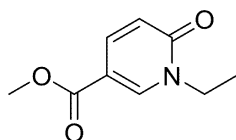


メタノール（3.21 mL）及び水（0.80 mL）の4：1混合物中の5-（3-クロロフェノキシ）-2-ニトロピリジン（0.300 g、1.19 mmol）及び塩化アンモニウム（0.254 g、4.76 mmol）の加熱した70℃の溶液に、鉄（0.265 g、4.76 mmol）を一度に加えた。反応物を70℃で16時間攪拌し、その後、反応物を室温まで冷却し、8 mLの飽和炭酸水素塩を加えた。反応混合物の総量を酢酸エチル（50 mL）で希釈し、Celite（登録商標）のパッドに通して濾過し、酢酸エチル（20 mL×3）で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチル（50 mL×2）で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-（3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-アミン（0.254 g、1.15 mmol）を褐色の粗製油として得た。粗製物質を、更に精製することなく、次のステップに使用した。¹H NMR（300 MHz、クロロホルム-d） δ 7.93（dd, J = 2.9, 0.7 Hz, 1H）、7.31 - 7.12（m, 2H）、7.03（ddd, J = 8.0, 2.0, 0.9 Hz, 1H）、6.91（t, J = 2.2 Hz, 1H）、6.89 - 6.79（m, 1H）、6.55（dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H）、4.45（s, 2H）。；LCMS（ESI）m/z：221.2 [M+H]⁺.

【0919】

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

【化 7 1 4】



室温のメタノール（10.8 mL）中の2-オキソ-2H-ピラン-5-カルボン酸メ

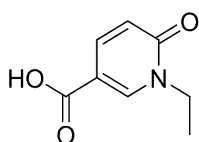
チル (0.500 g、3.24 mmol) の溶液を、エタンアミン (2.0 mL、4.05 mmol) 及びトリエチルアミン (0.796 mL、5.67 mmol) で処理した。反応混合物を1時間攪拌した後、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ISCO、酢酸エチル／ヘキサン、3：1、20分間) によって精製して、1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (380 mg、2.09 mmol、64%) を褐色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.20 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 6.58 – 6.46 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 182.2 [M+H]⁺.

10

【0920】

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

【化715】



20

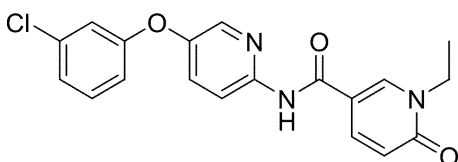
25℃のテトラヒドロフラン (3.31 mL) 及び水 (0.83 mL) 中の1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (0.180 g、0.9934 mmol) の溶液に、水酸化リチウム水和物 (62.5 mg、1.49 mmol) を一度に加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、蒸発乾固させ、水 (15 mL) で希釈し、1N塩化水素溶液でpH=2に調整した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (0.066 g、0.407 mmol、40.9%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 12.80 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.20 (q, J = 6.7 Hz, 4H); LCMS (ESI) m/z: 168.2 [M+H]⁺. 更に精製することなく、次のステップに使用した。

30

【0921】

ステップ5：N-[5-(3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの調製

【化716】



40

室温のテトラヒドロフラン (1.0 mL) 中の1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (0.050 g、0.2991 mmol)、5-(3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-アミン (0.066 g、0.299 mmol) 及び [ビス(ジメチルアミノ)メチリデン] ({3H-[1,2,3] トリアゾロ [4,5-b] ピリジン-3-イル }) オキシダニウム；ヘキサフルオロ- λ^5 -ホスファヌイド (0.113 g、0.299 mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.10 mL

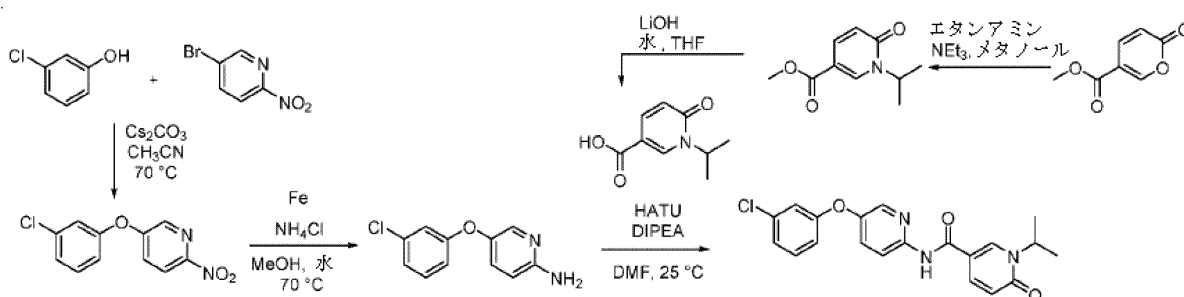
50

、0.598 mmol) を滴下した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応溶液を水(1 mL) でクエンチした。水層を酢酸エチル(5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO、12 g、0~80% 酢酸エチル/ヘキサンで20分間溶出)で精製して、N-[5-(3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(39.6 mg、0.107 mmol、36%)を得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 370.4 [M+H]⁺.

【0922】

実施例166. N-[5-(3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-6-オキソ-1-(プロパン-2-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(166)の調製

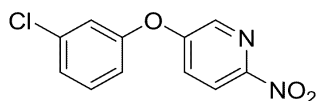
【化717】



【0923】

ステップ1: 5-(3-クロロフェノキシ)-2-ニトロピリジンの調製

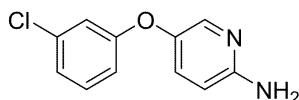
【化718】



密封管に、3-クロロフェノール(0.632 g、4.92 mmol)、5-ブロモ-2-ニトロピリジン(1.0 g、4.92 mmol)、及び炭酸セシウム(2.40 g、7.37 mmol)を加え、アセトニトリル(9.84 mL)中に懸濁した。反応物を70℃まで2時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル(ISCO、40 g、0~15% 酢酸エチル/ヘキサン、25分間)で精製して、5-(3-クロロフェノキシ)-2-ニトロピリジン(0.807 g、3.21 mmol、65%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.22 (m, 1H), 7.15 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.2, 2.4, 1.0 Hz, 1H); LCMS (ESI) m/z: 251. [M+H]⁺.

【0924】

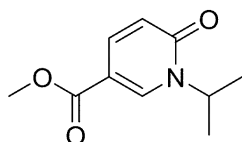
ステップ 2：5－（3－クロロフェノキシ）ピリジン－2－アミンの調製
【化 7 1 9】



メタノール（3.2 mL）及び水（0.80 mL）の 4：1 混合物中の 5－（3－クロロフェノキシ）－2－ニトロピリジン（0.300 g、1.19 mmol）及び塩化アンモニウム（0.254 g、4.76 mmol）の加熱した 70℃ の溶液に、鉄（0.265 g、4.76 mmol）を一度に加えた。反応物を 70℃ で 16 時間攪拌し、その後、反応物を室温まで冷却し、8 mL の飽和炭酸水素塩を加えた。反応混合物の総量を酢酸エチル（50 mL）で希釈し、Celite（登録商標）のパッドに通して濾過し、酢酸エチル（20 mL × 3）で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチル（50 mL × 2）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5－（3－クロロフェノキシ）ピリジン－2－アミン（0.254 g、1.15 mmol）を褐色の粗製油として得た。粗製物質を、更に精製することなく、次のステップに使用した。¹H NMR（300 MHz，クロロホルム-d） δ 7.93（dd，J = 2.9，0.7 Hz，1H），7.31－7.12（m，2H），7.03（ddd，J = 8.0，2.0，0.9 Hz，1H），6.91（t，J = 2.2 Hz，1H），6.89－6.79（m，1H），6.55（dd，J = 8.8，0.7 Hz，1H），4.45（s，2H）。；LCMS（ESI）m/z：221.2 [M+H]⁺。

【0925】

ステップ 3：6－オキソ－1－（プロパン－2－イル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボン酸メチルの調製
【化 7 2 0】



室温のメタノール（10.8 mL）中の 2－オキソ－2H－ピラン－5－カルボン酸メチル（0.500 g、3.24 mmol）の溶液を、プロパン－2－アミン（239 mg、4.05 mmol）及びトリエチルアミン（0.80 mL、5.67 mmol）で処理した。反応混合物を 1 時間攪拌した後、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ISCO、12 g、酢酸エチル／ヘキサン、3：1、20 分間）によって精製して、6－オキソ－1－（プロパン－2－イル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボン酸メチル（85.9 mg、0.441 mmol、13%）を褐色固体として得た。¹H NMR（300 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆） δ 8.34（dd，J = 2.6，0.6 Hz，1H），7.77（dd，J = 9.5，2.6 Hz，1H），6.44（dd，J = 9.5，0.5 Hz，1H），4.99（hept，J = 6.8 Hz，1H），3.79（s，3H），1.33（d，J = 6.8 Hz，6H）；LCMS（ESI）m/z：196.2 [M+H]⁺。

【0926】

ステップ 4：6－オキソ－1－（プロパン－2－イル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボン酸の調製

10

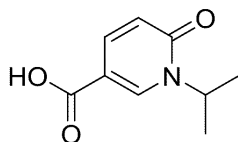
20

30

40

50

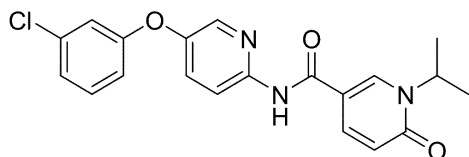
【化 7 2 1】



25℃のテトラヒドロフラン（1.5 mL）及び水（0.366 mL）中の6-オキソ-1-（プロパン-2-イル）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル（0.086 g、0.440 mmol）の溶液に、水酸化リチウム水和物（27.6 mg、0.66 mmol）を一度に加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、蒸発乾固させ、水（15 mL）で希釈し、1 N塩化水素溶液でpH 2に調整した。反応混合物を酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、6-オキソ-1-（プロパン-2-イル）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（0.064 g、0.353 mmol、80.3%）を黄色固体として得た。次のステップにそのまま使用する。

【0927】

ステップ5：N-〔5-（3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-イル〕-6-オキソ-1-（プロパン-2-イル）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの調製
【化 7 2 2】

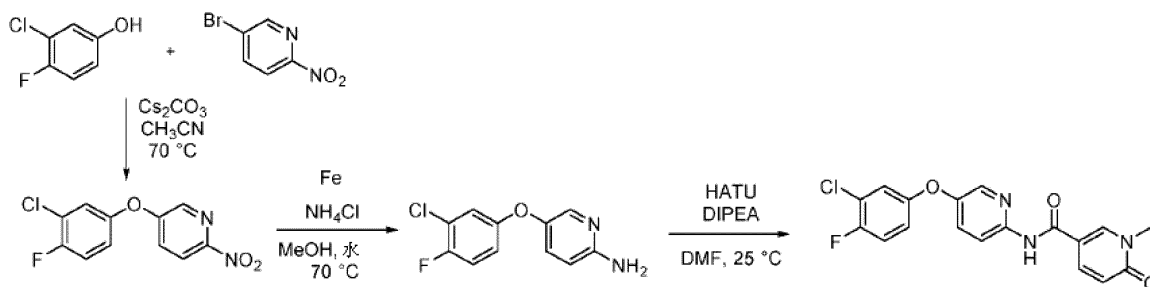


室温のテトラヒドロフラン（740 μL）中の6-オキソ-1-（プロパン-2-イル）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（0.0402 g、0.222 mmol）、5-（3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-アミン（0.049 g、0.2220 mmol）及び〔ビス（ジメチルアミノ）メチリデン〕（{3H-〔1, 2, 3〕トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリジン-3-イル}）オキシダニウム；ヘキサフルオロ-λ⁵-ホスファヌイド（0.0844 g、0.222 mmol）の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（77.2 μL、0.444 mmol）を滴下した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応溶液を水（1 mL）でクエンチした。水層を酢酸エチル（5 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO、12 g、0~80%酢酸エチル／ヘキサンで20分間溶出）で精製して、N-〔5-（3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-イル〕-6-オキソ-1-（プロパン-2-イル）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（14.7 mg、0.0383 mmol、17%）を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, クロロホルム-d） δ 8.36 - 8.18（m, 3H）, 8.13（d, J = 2.9 Hz, 1H）, 7.70（dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H）, 7.46（dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H）, 7.31（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 7.13（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.00（t, J = 2.1 Hz, 1H）, 6.98 - 6.88（m, 1H）, 6.63（d, J = 9.5 Hz, 1H）, 5.33 - 5.25（m, 1H）, 1.45（d, J = 6.8 Hz, 6H）；LCMS（ESI） m/z： 384.4 [M+H]⁺.

【0928】

実施例167. N-〔5-（3-クロロ-4-フルオロフェノキシ）ピリジン-2-イル〕-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（167）の調製

【化 7 2 3】

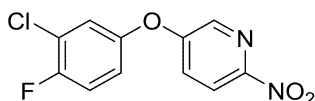


10

【0 9 2 9】

ステップ 1：5-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-2-ニトロピリジンの調製

【化 7 2 4】



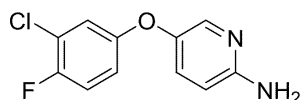
密封管に、4-クロロ-3-フルオロフェノール（0.597m、4.08mmol）、5-ブロモ-2-ニトロピリジン（0.830g、4.08mmol）、及び炭酸セシウム（1.99g、6.12mmol）を加え、アセトニトリル（10mL）中に懸濁した。反応物を70℃まで2時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル（ISCO、40g、0～15%酢酸エチル／ヘキサン、25分間）で精製して、5-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-2-ニトロピリジン（0.760g、2.82mmol、69.7%）を黄色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, メタノール-d₄） δ 8.44 – 8.18（m, 2H）, 7.47（ddt, J = 8.9, 2.8, 1.0 Hz, 1H）, 7.26（s, 2H）, 7.16 – 6.97（m, 1H）; LCMS（ESI） m/z: 269.2 [M+H]⁺.

20

【0 9 3 0】

ステップ 2：5-（3-クロロ-4-フルオロフェノキシ）ピリジン-2-アミンの調製

【化 7 2 5】



メタノール（7.62mL）及び水（1.90mL）の4：1混合物中の5-（3-クロロ-4-フルオロフェノキシ）-2-ニトロピリジン（0.760g、2.82mmol）及び塩化アンモニウム（0.599m、11.2mmol）の加熱した70℃の溶液に、鉄（625mg、11.2mmol）を一度に加えた。反応物を70℃で16時間攪拌し、その後、反応物を室温まで冷却し、8mLの飽和炭酸水素塩を加えた。反応混合物の総量を酢酸エチル（50mL）で希釈し、Celite（登録商標）のパッドに通して濾過し、酢酸エチル（20mL×3）で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチル（50mL×2）で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-（3-クロロ-4-フルオロフェノキシ）ピリジン-2-アミン（0.254g、1.06mmol、37.7%）を褐色の粗製油として得た。粗製物質を、更に精製することなく、次のステップに使用した。¹H NMR（300 MHz, クロロホルム-d） δ 7.91（d, J = 2.9 Hz, 1H）, 7.19（dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H）, 7.08（t, J = 8.8 Hz, 1H）, 6.96（dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H）, 6.82（ddd, J = 9.0, 3.8, 3.0 Hz, 1H）, 6.55（d, J = 8.8 Hz, 1

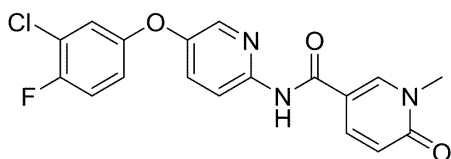
40

50

H), 4.44 (s, 2H).

【0931】

ステップ3：N-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの調製
【化726】



10

室温のテトラヒドロフラン (1.1 mL) 中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (0.050 g, 0.327 mmol)、5-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-アミン (0.0779 g, 0.327 mmol) 及び [ビス(ジメチルアミノ)メチリデン] (3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル) オキシダニウム；ヘキサフルオロ-λ⁵-ホスファヌイド (0.124 g, 0.327 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.113 mL, 0.653 mmol) を滴下した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応溶液を水 (1 mL) でクエンチした。水層を酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO、12 g、0~80% 酢酸エチル/ヘキサンで20分間溶出) で精製して、N-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (70.8 mg, 0.189 mmol, 58%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.29 – 8.12 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 6.2, 3.0 Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H); LCMS (ESI) m/z: 374.4 [M+H]⁺.

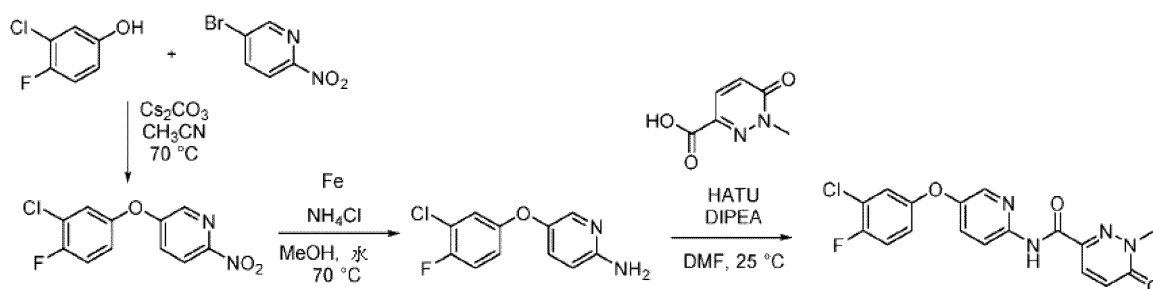
20

30

【0932】

実施例168。N-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (168) の調製

【化727】



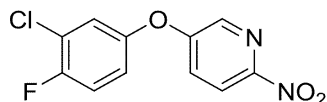
40

【0933】

ステップ1：5-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-2-ニトロピリジンの調製

50

【化 7 2 8】



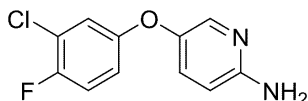
密封管に、4-クロロ-3-フルオロフェノール（0.597 g、4.08 mmol）、5-ブromo-2-ニトロピリジン（0.830 g、4.08 mmol）、及び炭酸セシウム（1.99 g、6.12 mmol）を加え、アセトニトリル（10 mL）中に懸濁した。反応物を70℃まで2時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO、40 g、0～15%酢酸エチル／ヘキサン、25分間）で精製して、5-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-2-ニトロピリジン（0.760 g、2.82 mmol、69.7%）を黄色固体として得た。¹H NMR（300 MHz、メタノール-d₄）δ 8.44 – 8.18（m, 2H），7.47（ddt, J = 8.9, 2.8, 1.0 Hz, 1H），7.26（s, 2H），7.16 – 6.97（m, 1H）；LCMS（ESI）m/z：269.2 [M+H]⁺.

10

【0934】

ステップ2：5-（3-クロロ-4-フルオロフェノキシ）ピリジン-2-アミンの調製

【化 7 2 9】



20

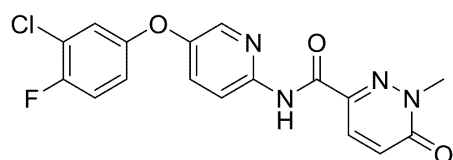
メタノール（7.62 mL）及び水（1.90 mL）の4：1混合物中の5-（3-クロロ-4-フルオロフェノキシ）-2-ニトロピリジン（0.760 g、2.82 mmol）及び塩化アンモニウム（0.599 g、11.2 mmol）の加熱した70℃の溶液に、鉄（0.625 g、11.2 mmol）を一度に加えた。反応物を70℃で16時間攪拌し、その後、反応物を室温まで冷却し、8 mLの飽和炭酸水素塩を加えた。反応混合物の総量を酢酸エチル（50 mL）で希釈し、Celite（登録商標）のパッドに通して濾過し、酢酸エチル（20 mL×3）で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチル（50 mL×2）で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-（3-クロロ-4-フルオロフェノキシ）ピリジン-2-アミン（0.254 g、1.06 mmol、37.7%）を褐色の粗製油として得た。粗製物質を、更に精製することなく、次のステップに使用した。¹H NMR（300 MHz、クロロホルム-d）δ 7.91（d, J = 2.9 Hz, 1H），7.19（dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H），7.08（t, J = 8.8 Hz, 1H），6.96（dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H），6.82（ddd, J = 9.0, 3.8, 3.0 Hz, 1H），6.55（d, J = 8.8 Hz, 1H），4.44（s, 2H）.

30

【0935】

ステップ3：N-〔5-（3-クロロ-4-フルオロフェノキシ）ピリジン-2-イル〕-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製

【化 7 3 0】



40

室温のテトラヒドロフラン（1.1 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒ

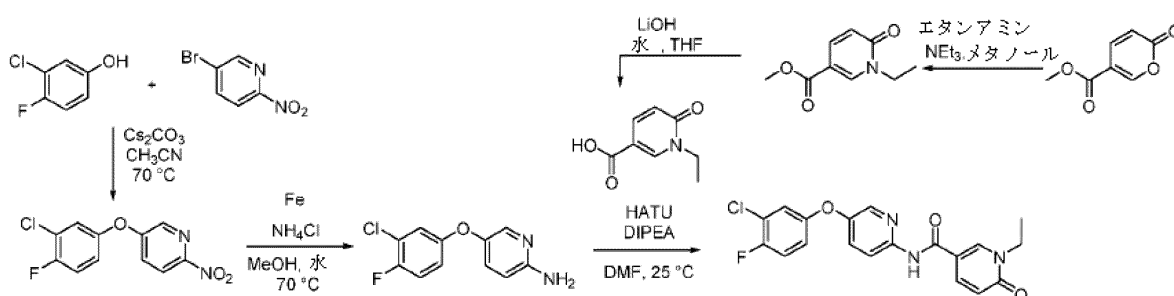
50

ドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.050 g、0.324 mmol)、5-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-アミン (0.0774 g、0.324 mmol) 及び [ビス(ジメチルアミノ)メチリデン] (3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル) オキシダニウム；ヘキサフルオロ-λ⁵-ホスファヌイド (0.123 g、0.324 mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.112 mL、0.649 mmol) を滴下した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応溶液を水 (1 mL) でクエンチした。水層を酢酸エチル (5 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO、12 g、0~80%酢酸エチル/ヘキサンで20分間溶出) で精製して、N-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (47.5 mg、0.127 mmol、39.2%) を得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 9.48 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.9, 0.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 9.0, 3.8, 3.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 4H); LCMS (ESI) m/z: 375.4 [M+H]⁺.

【0936】

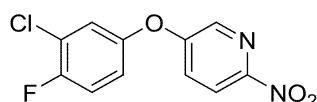
実施例169. N-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (169) の調製

【化731】



【0937】

ステップ1: 5-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-2-ニトロピリジンの調製
【化732】

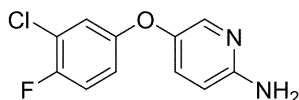


密封管に、4-クロロ-3-フルオロフェノール (0.597 g、4.08 mmol)、5-ブromo-2-ニトロピリジン (0.830 g、4.08 mmol)、及び炭酸セシウム (1.99 g、6.12 mmol) を加え、アセトニトリル (10 mL) 中に懸濁した。反応物を70℃まで2時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO、40 g、0~15%酢酸エチル/ヘキサン、25分間) で精製して、5-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-2-ニトロピリジン (0.760 g、2.82 mmol、69.7%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.44 - 8.18 (m, 2H), 7.47 (ddt, J = 8.9, 2.8, 1.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.16 - 6.97 (m, 1H); LCMS (ES

I) m/z : 269.2 $[M+H]^+$.

【0938】

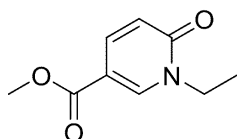
ステップ2: 5-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-アミンの調製
【化733】



メタノール (7.62 mL) 及び水 (1.90 mL) の4:1混合物中の5-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-2-ニトロピリジン (0.760 g、2.82 mmol) 及び塩化アンモニウム (0.599 g、11.2 mmol) の加熱した70℃の溶液に、鉄 (0.625 g、11.2 mmol) を一度に加えた。反応物を70℃で16時間攪拌し、その後、反応物を室温まで冷却し、8 mLの飽和炭酸水素塩を加えた。反応混合物の総量を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、Celite (登録商標) のパッドに通して濾過し、酢酸エチル (20 mL × 3) で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-アミン (0.254 g、1.06 mmol、37.7%) を褐色の粗製油として得た。粗製物質を、更に精製することなく、次のステップに使用した。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.91 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 3.8, 3.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H).

【0939】

ステップ3: 1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルの調製
【化734】



室温のメタノール (10.8 mL) 中の2-オキソ-2H-ピラン-5-カルボン酸メチル (0.500 g、3.24 mmol) の溶液を、エタンアミン (2.02 mL、4.05 mmol) 及びトリエチルアミン (0.796 mL、5.67 mmol) で処理した。反応混合物を1時間攪拌した後、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ISCO、酢酸エチル/ヘキサン、3/1、20分間) によって精製して、1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (0.380 g、2.09 mmol、64%) を褐色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.20 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 6.58 - 6.46 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ; LCMS (ESI) m/z : 182.2 $[M+H]^+$.

【0940】

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

10

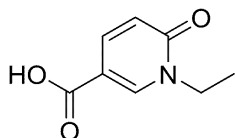
20

30

40

50

【化 7 3 5】

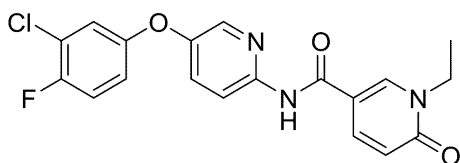


25℃のテトラヒドロフラン（3.31mL）及び水（0.83mL）中の1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル（0.180g、0.993mmol）の溶液に、水酸化リチウム水和物（0.0625g、1.49mmol）を一度に加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、蒸発乾固させ、水（15mL）で希釈し、1N塩化水素溶液でpH=2に調整した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した（3×20mL）。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（0.066g、0.407mmol、40.9%）を黄色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 12.80（s, 1H）, 8.46（d, J = 2.6 Hz, 1H）, 7.77（dt, J = 9.5, 1.8 Hz, 1H）, 6.39（d, J = 9.5 Hz, 1H）, 3.98（q, J = 7.1 Hz, 2H）, 1.20（q, J = 6.7 Hz, 4H）; LCMS（ESI） m/z: 168.2 [M+H]⁺. 更に精製することなく、次のステップに使用した。

【0941】

ステップ5：N-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの調製

【化 7 3 6】



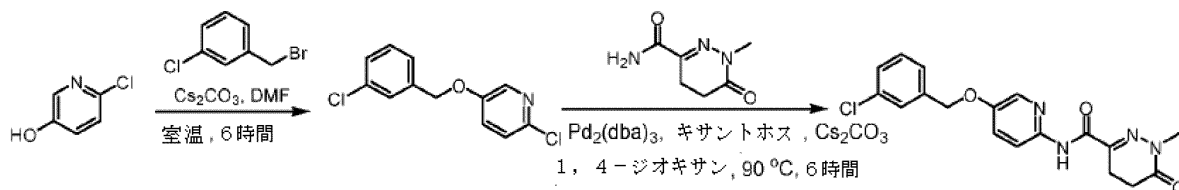
室温のテトラヒドロフラン（1.2mL）中の1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（0.060g、0.359mmol）、5-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-アミン（0.0856g、0.359mmol）及び[ビス(ジメチルアミノ)メチリデン]（{3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル}）オキシダニウム；ヘキサフルオロ-λ⁵-ホスファヌイド（0.136g、0.3589mmol）の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.124mL、0.718mmol）を滴下した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応溶液を水（1mL）でクエンチした。水層を酢酸エチル（5mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO、12g、0~80%酢酸エチル/ヘキサンで20分間溶出）で精製して、N-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（45.0mg、0.116mmol、32.2%）を得た。¹H NMR（300 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.73（s, 1H）, 8.65（d, J = 2.7 Hz, 1H）, 8.31 - 8.10（m, 2H）, 8.00 - 7.91（m, 1H）, 7.61（dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H）, 7.46（t, J = 9.1 Hz, 1H）, 7.36（dd, J = 6.2, 3.0 Hz, 1H）, 7.17 - 6.95（m, 1H）, 6.43（d, J = 9.5 Hz, 1H）, 3.97（q, J = 7.2 Hz, 2H）, 1.28（t, J = 7.1 Hz, 3

H) ; LCMS (ESI) m/z 388.1 $[M+H]^+$.

【0942】

実施例170. N-(5-(3-クロロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (170) の調製

【化737】

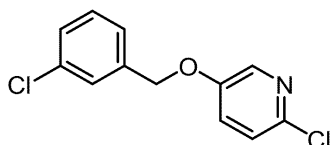


10

【0943】

ステップ1: 2-クロロ-5-(3-クロロベンジルオキシ)ピリジンの調製

【化738】



20

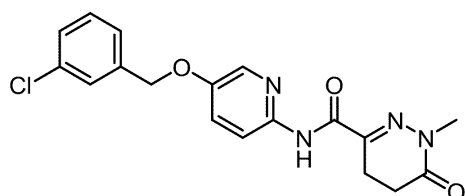
N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 6-クロロピリジン-3-オール (1.8 g、14 mmol)、1-(ブロモメチル)-3-クロロベンゼン (3.18 g、15.4 mmol) 及び炭酸セシウム (5.02 g、15.4 mmol) の懸濁液を室温で 6 時間攪拌した。固体を濾過し、濾液をジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) によって精製して、2-クロロ-5-(3-クロロベンジルオキシ)ピリジン (2.6 g、10.3 mmol、73.4%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 254.1 $[M+H]^+$.

30

【0944】

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

【化739】



40

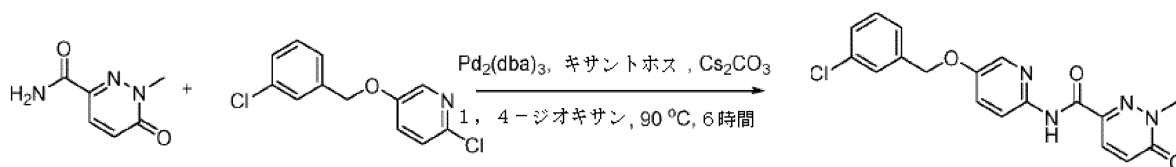
1,4-ジオキサン (6 mL) 中の 1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.248 g、1.6 mmol)、2-クロロ-5-(3-クロロベンジルオキシ)ピリジン (0.202 g、0.8 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (0.073 g、0.08 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (0.046 g、0.08 mmol) 及び炭酸セシウム (0.522 g、1.6 mmol) の懸濁液を、アルゴン下、90 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限の N, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し

50

、分取HPLC (Boston C18 21×250mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液であった)を介して精製して、N-(5-(3-クロロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.0686g、0.18mmol、23.1%)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.70 (s, 1H), 8.16 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.0 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 373.0 [M+H]⁺.

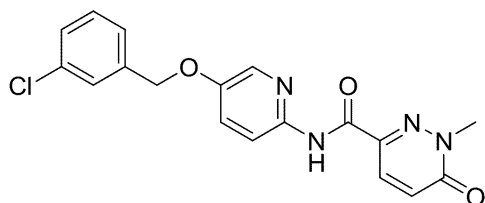
【0945】

実施例171. N-(5-(3-クロロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (171) の調製
【化740】



【0946】

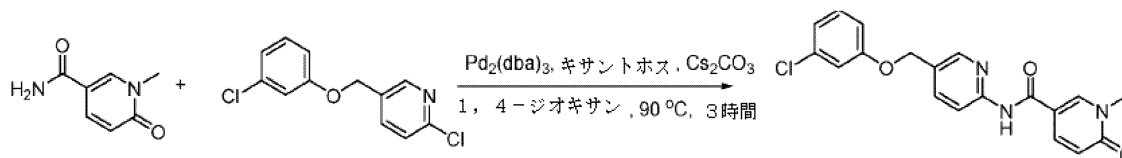
ステップ1: N-(5-(3-クロロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化741】



1. 4-ジオキサン (6mL) 中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.245g、1.6mmol)、2-クロロ-5-(3-クロロベンジルオキシ)ピリジン (0.202g、0.8mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (0.073g、0.08mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (0.046g、0.08mmol) 及び炭酸セシウム (0.522g、1.6mmol) の懸濁液を、アルゴン下、90℃で6時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をメタノール／アセトニトリル=1／2 (4.5mL) で洗浄して、N-(5-(3-クロロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.0574g、0.16mmol、19.4%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 3H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 371.0 [M+H]⁺.

【0947】

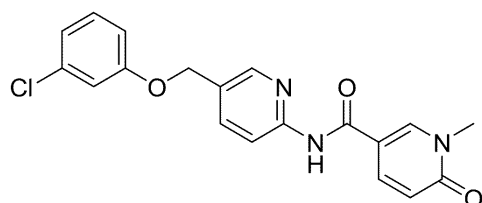
実施例172. N-(5-(3-クロロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(172)の調製【化742】



10

【0948】

ステップ1: N-(5-((3-クロロフェノキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの調製【化743】



20

1,4-ジオキサン(6mL)中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(0.243g、1.6mmol)、2-クロロ-5-((3-クロロフェノキシ)メチル)ピリジン(0.202g、0.8mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.073g、0.08mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(0.046g、0.08mmol)及び炭酸セシウム(0.522g、1.6mmol)の懸濁液を、アルゴン下、90℃で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=50/1)によって精製して、N-(5-((3-クロロフェノキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(0.0565g、0.15mmol、19.2%)をピンク色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 2H), 6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 370.1 [M+H]⁺.

30

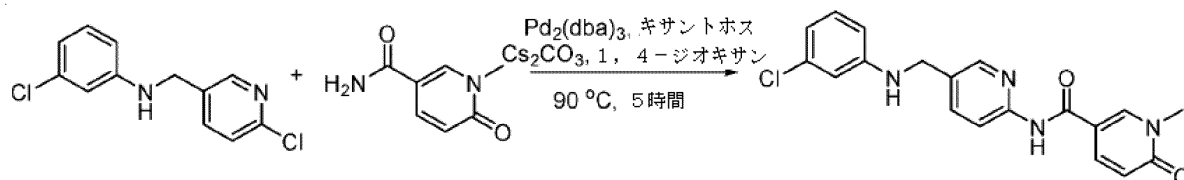
40

【0949】

実施例173. N-(5-((3-クロロフェニルアミノ)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(173)の調製

50

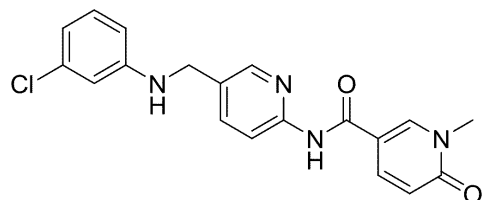
【化 7 4 4】



【0 9 5 0】

ステップ 1：N-(5-(3-クロロフェニルアミノ)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの調製

【化 7 4 5】



室温の無水 1,4-ジオキサン (15 mL) 中の 3-クロロ-N-(6-クロロピリジン-3-イル)メチル)アニリン (0.130 g、0.51 mmol) の溶液に、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (0.078 g、0.51 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (24 mg、0.03 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (0.030 g、0.05 mmol) 及び炭酸セシウム (0.251 g、0.77 mmol) を窒素下で加えた。反応混合物を 90 °C で 5 時間攪拌し、室温まで冷却し、水 (100 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (80 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限の N,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21 × 250 mm 10 μm カラム; 移動相はアセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウム水溶液であった) を介して精製して、N-(5-(3-クロロフェニルアミノ)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (0.127 g、0.34 mmol、67%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J₁ = 2.8 Hz, J₂ = 9.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.57–6.52 (m, 3H), 6.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 369.1 [M+H]⁺.

【0 9 5 1】

実施例 174. N-(5-(3-クロロフェニルアミノ)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (174) の調製

10

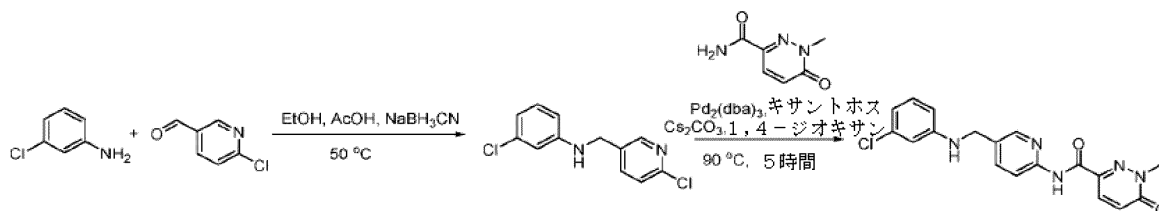
20

30

40

50

【化 7 4 6】

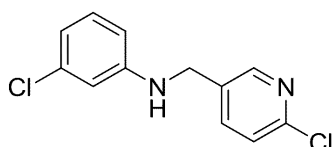


【0 9 5 2】

ステップ 1：3-クロロ-N-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)アニリンの調製

10

【化 7 4 7】



室温のエタノール（60 mL）中の3-クロロアニリン（3.0 g、23.5 mmol）の溶液に、6-クロロニコチンアルデヒド（3.33 g、23.5 mmol）、酢酸（0.141 g、2.35 mmol）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（4.43 g、70.55 mmol）を加えた。反応混合物を50 °Cで5時間攪拌した後、室温まで冷却し、水（200 mL）で希釈した。水層を酢酸エチル（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（200 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）によって精製して、3-クロロ-N-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)アニリン（4.5 g、17.8 mmol、75%）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z： 254.1 [M+H]⁺。

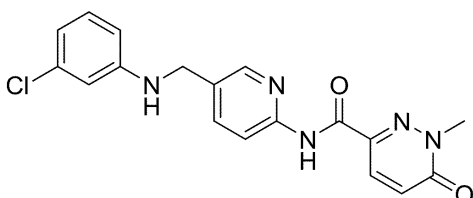
20

【0 9 5 3】

ステップ 2：N-(5-((3-クロロフェニルアミノ)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製

30

【化 7 4 8】



室温の無水1,4-ジオキサン（12 mL）中の3-クロロ-N-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)アニリン（0.100 g、0.40 mmol）の溶液に、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.061 g、0.40 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（0.018 g、0.02 mmol）、4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンテン（0.024 g、0.04 mmol）及び炭酸セシウム（0.194 g、0.60 mmol）を窒素下に加えた。反応混合物を90 °Cで5時間攪拌した後、室温まで冷却し、水（100 mL）で希釈した。水層を酢酸エチル（80 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、N-(5-((3-クロロフェニルアミノ)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た。

40

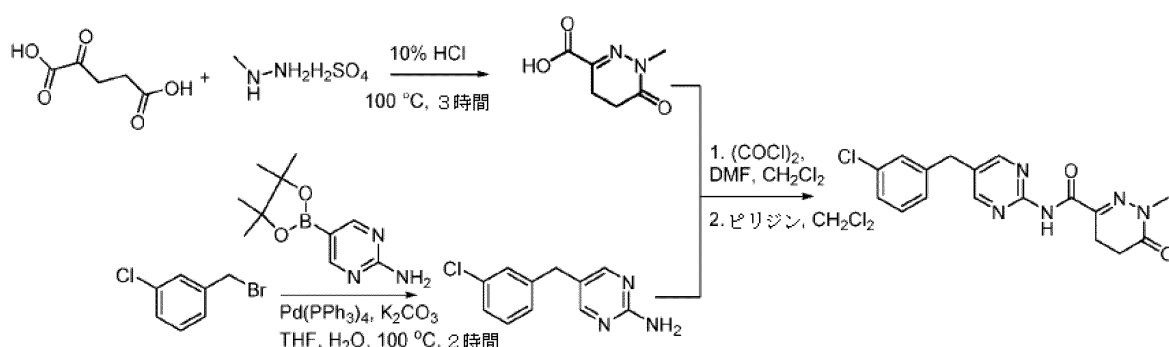
50

(3-クロロフェニルアミノ)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(0.105 g、0.28 mmol、71%)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 8.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J₁ = 2.5 Hz, J₂ = 8.5 Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.61-6.53 (m, 4H), 4.29 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 370.0 [M+H]⁺.

【0954】

実施例175. N-(5-(3-クロロベンジル)ピリミジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(175)の調製

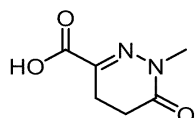
【化749】



【0955】

ステップ1: 1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸の調製

【化750】

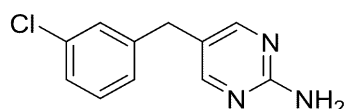


10%塩化水素(40 mL)中の2-オキソペンタン二酸(10 g、68 mmol)の溶液に、メチルヒドラジン硫酸塩(9.8 g、68 mmol)を3回にわけて加えた。反応物を100 °Cで3時間攪拌した後、室温まで冷却し、テトラヒドロフラン(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL×2)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製固体を石油エーテル(20 mL)で洗浄して、1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸を白色固体として得た(5.6 g、52.8%)。LCMS (ESI) m/z: 157.1 [M+H]⁺.

【0956】

ステップ2: 5-(3-クロロベンジル)ピリミジン-2-アミンの調製

【化751】



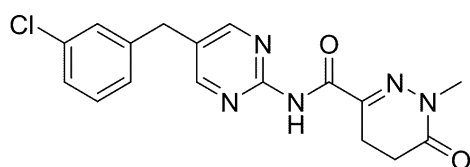
テトラヒドロフラン(6 mL)及び水(6 mL)中の炭酸カリウム(1.66 g、12 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.277 g、

0.24 mmol) の懸濁液を室温で 0.5 時間攪拌した。次いで、テトラヒドロフラン (16 mL) 中の 1-(ブロモメチル)-3-クロロベンゼン (0.812 g、4 mmol) 及び 5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミン (0.972 g、4.4 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を 100℃で 2 時間攪拌した後、冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出し、1 N 塩化水素水溶液 (30 mL × 2) で洗浄し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。得られた沈殿物を濾過し、酢酸エチル (50 mL) 中に溶解した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(3-クロロベンジル)ピリミジン-2-アミン (6.00 g、3.01 mmol、68.5%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 220.1 [M+H]⁺.

10

【0957】

ステップ 3: N-(5-(3-クロロベンジル)ピリミジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化 752】



20

0℃のジクロロメタン (20 mL) 中の 1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.120 g、0.75 mmol) の溶液に、N, N-ジメチルホルムアミド (1 滴) 及び塩化オキサリル (0.476 g、3.75 mmol) を滴下した。反応物を 2 時間かけて室温まで温めた後、濃縮した。粗製固体をジクロロメタン (5 mL) 中に再溶解し、0℃のピリジン (3 mL) 中の 5-(3-クロロベンジル)ピリミジン-2-アミン (0.197 g、0.9 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を 2 時間かけて室温まで温めた。反応物を氷水中に注ぎ入れ、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限の N, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Sunfire prep C18 10 μm OBD 19 × 250 mm; 移動相: [水 (0.05% トリフルオロ酢酸) - アセトニトリル]; B% : 60% ~ 88%, 15 分) を介して精製して、N-(5-(3-クロロベンジル)ピリミジン-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た (0.0656 g、0.191 mmol、25.4%)。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.08 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.82 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 6.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 358.1 [M+H]⁺.

30

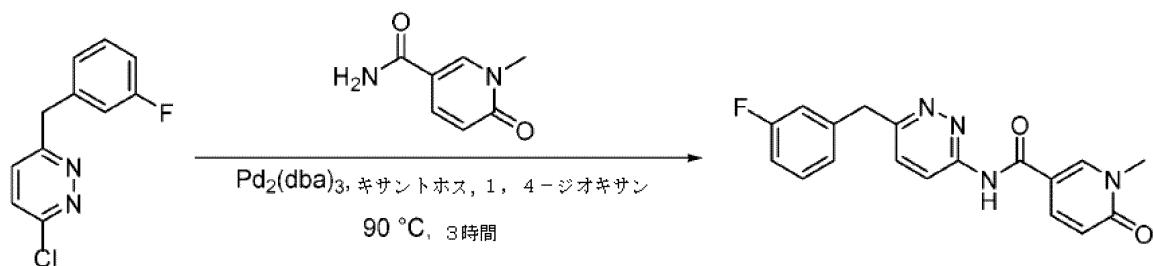
【0958】

実施例 176. N-(6-(3-フルオロベンジル)ピリダジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (176) の調製

40

50

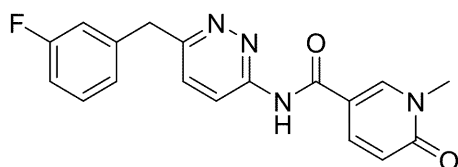
【化 7 5 3】



【0 9 5 9】

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

【化 7 5 4】



1, 4-ジオキサン（10.0 mL）中の3-クロロ-6-（3-フルオロベンジル）ピリダジン（0.25 g、1.13 mmol）、1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（0.34 g、2.25 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（0.10 g、0.11 mmol）、Xantphos（0.10 g、0.17 mmol）及び炭酸セシウム（0.73 g、2.25 mmol）の混合物を、窒素雰囲気下、90 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21*250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（6-（3-フルオロベンジル）ピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（0.0686 g、0.20 mmol、17.7 %）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 11.15（s, 1H），8.71（d, J = 2.5 Hz, 1H），8.25（d, J = 9.1 Hz, 1H），8.00（dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H），7.61（d, J = 9.5 Hz, 1H），7.36（dd, J = 14.3, 8.0 Hz, 1H），7.16 - 7.04（m, 3H），6.44（d, J = 9.5 Hz, 1H），4.29（s, 2H），3.51（s, 3H）；LCMS（ESI）m/z：339.1 [M+H]⁺.

【0 9 6 0】

実施例 177. N-（6-（5-クロロ-2-フルオロベンジル）ピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（177）の調製

10

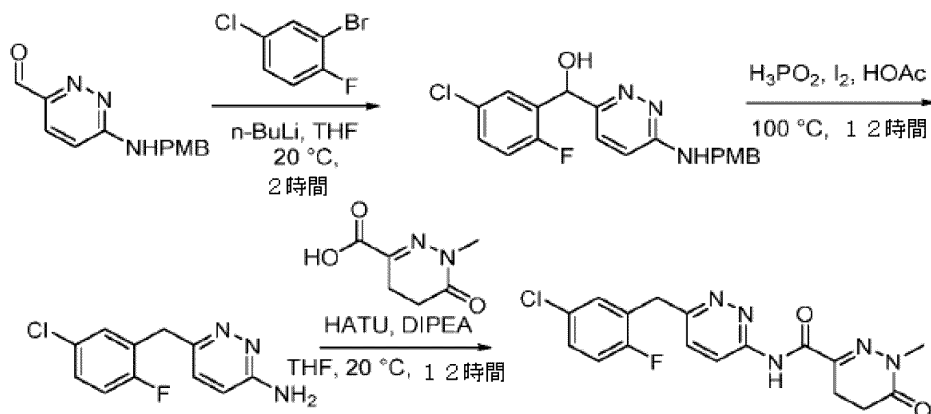
20

30

40

50

【化 7 5 5】

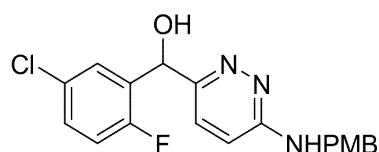


10

【0 9 6 1】

ステップ 1：（5-クロロ-2-フルオロフェニル）（6-（4-メトキシベンジルアミノ）ピリダジン-3-イル）メタノールの調製

【化 7 5 6】



20

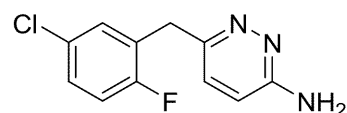
−78℃のテトラヒドロフラン（20 mL）中の2-ブロモ-4-クロロ-1-フルオロベンゼン（1.03 g、4.94 mmol）の溶液に、*n*-ブチルリチウム（4.0 mL、9.88 mmol）を窒素下に加えた。反応混合物を−78℃で2時間攪拌した後、テトラヒドロフラン（3 mL）中の6-（4-メトキシベンジルアミノ）ピリダジン-3-カルバルデヒド（0.800 g、3.29 mmol）の溶液を滴下した。反応混合物を更に2時間攪拌し、20℃まで温めた。塩化アンモニウム水溶液を加えて、反応物をクエンチし、揮発性物質を減圧下で除去した。水層をジクロロメタン（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝4／1～1／1）によって精製して、（5-クロロ-2-フルオロフェニル）（6-（4-メトキシベンジルアミノ）ピリダジン-3-イル）メタノール（0.330 g、0.888 mmol、27%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）*m/z*：374.0 [M+H]⁺。

30

【0 9 6 2】

ステップ 2：6-（5-クロロ-2-フルオロベンジル）ピリダジン-3-アミンの調製

【化 7 5 7】



40

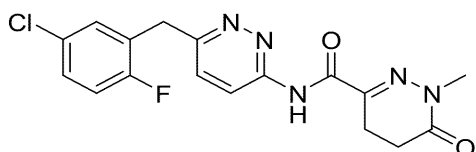
酢酸（4.0 mL）中の（5-クロロ-2-フルオロフェニル）（6-（4-メトキシベンジルアミノ）ピリダジン-3-イル）メタノール（0.330 g、0.885 mmol）及び次亜リン酸（0.973 g、7.08 mmol）の溶液に、ヨウ化物（0.337 g、1.33 mmol）を加えた。反応物を100℃まで加熱し、20時間攪拌した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液にゆっくり加え、ジクロロメタン（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-（5-クロロ-2-フルオロベンジル）ピリダジン-3-アミン（0.160 g、粗製物）を白色固体として得た。LCMS（ESI）*m/z*：238.1 [M+H]⁺。

50

【0963】

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

【化758】



10

20℃のテトラヒドロフラン（5 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.100 g、0.641 mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.249 g、1.92 mmol）の溶液に、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.366 g、0.962 mmol）を加えた。反応物を20分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（1.0 mL）中の6-（5-クロロ-2-フルオロベンジル）ピリダジン-3-アミン（0.152 g、0.641 mmol）の溶液を加えた。反応混合物を20℃で16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、スラリーをジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（6-（5-クロロ-2-フルオロベンジル）ピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.0233 g、0.0641 mmol、10%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.42（s, 1 H）, 8.25（d, J = 9.0 Hz, 1 H）, 7.64（d, J = 9.0 Hz, 1 H）, 7.47–7.49（m, 1 H）, 7.37–7.40（m, 1 H）, 7.24–7.28（m, 1 H）, 4.30（s, 2 H）, 3.38（s, 3 H）, 2.86（t, J = 8.5 Hz, 1 H）, 2.52–2.55（m, 2 H）; LCMS（ESI） m/z：376.0 [M+H]⁺.

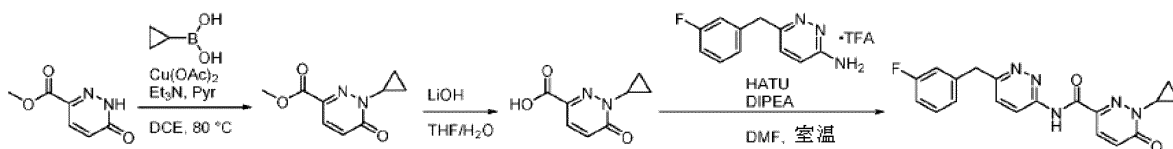
20

30

【0964】

実施例178. 1-シクロプロピル-N-〔6-〔（3-フルオロフェニル）メチル〕ピリダジン-3-イル〕-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（178）の調製

【化759】



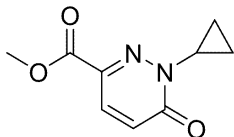
40

【0965】

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

50

【化 7 6 0】

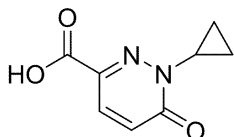


6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル (0.400 g、2.59 mmol) をシクロプロピルボロン酸 (0.444 g、5.18 mmol) 及び酢酸銅 (II) (0.940 g、5.18 mmol) と合わせ、1, 2-ジクロロエタン (8.63 mL) 中に懸濁した。トリエチルアミン (1.43 mL、10.3 mmol) 及びピリジン (1.04 mL、12.9 mmol) を加えた。真空と窒素のサイクルを3回繰り返すことによって、反応物を脱気した。80℃で16時間攪拌した。室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (24 g のシリカゲルに通して0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、1-シクロプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルを黄色固体として得た (160 mg、0.824 mmol、32%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.01 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.36 (td, J = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 2H)

【0966】

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

【化 7 6 1】



1-シクロプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル (0.160 g、0.8239 mmol) をテトラヒドロフラン (2.0 mL) 中に溶解し、水酸化リチウム水和物 (0.103 g、2.47 mmol) 及び水 (1.0 mL) を加えた。室温で16時間攪拌した。10%塩酸溶液 (5 mL) で酸性化し、酢酸エチル (15 mL) で抽出し、次いで、ブライン (10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-シクロプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (83 mg、0.461 mmol、56%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 1H), 1.27 - 1.00 (m, 4H).

【0967】

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

10

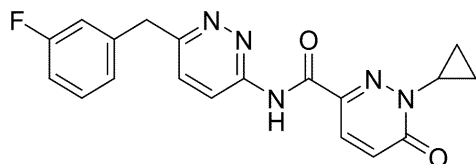
20

30

40

50

【化 7 6 2】

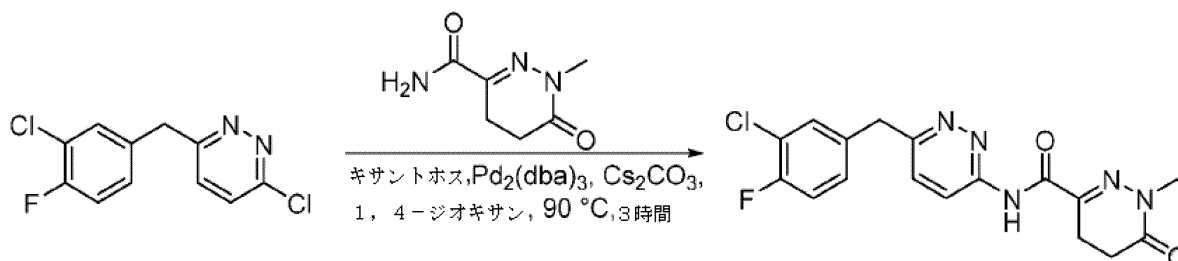


6-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピリダジン-3-アミン;トリフルオロ酢酸 (0.146 g、0.4606 mmol) をN, N'-ジメチルホルムアミド (1.53 mL) 中に溶解し、1-シクロプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.083 g、0.4606 mmol) 及び [ビス(ジメチルアミノ)メチリデン] ({3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-3-イル }) オキシダニウム; テトラフルオロボラヌイド (0.148 g、0.4606 mmol) を加えた。エチルビス(プロパン-2-イル)アミン (239 μ L、1.38 mmol) を慎重に加え、室温で16時間攪拌した。酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水 (10 mL) で3回洗浄し、次いで、ブライン (15 mL) で1回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (24 g のシリカゲルに通して0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、1-シクロプロピル-N-{6-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピリダジン-3-イル}-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドをベージュのろう様固体として得た (40 mg、0.109 mmol、24%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 9.73 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.16 - 6.90 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 4.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.31 - 1.08 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z: 366.3 [M+H]⁺.

【0968】

実施例 179. N-(6-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)ピリダジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (179) の調製

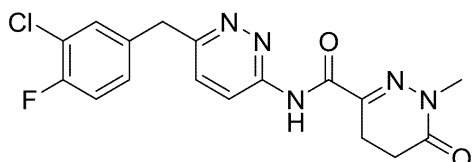
【化 7 6 3】



【0969】

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

【化 7 6 4】

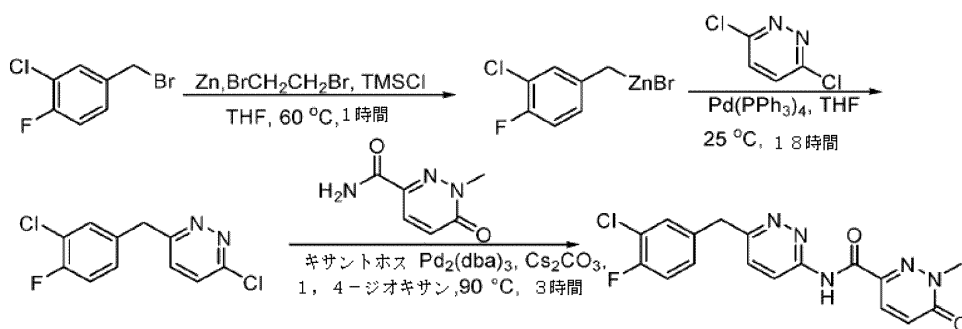


無水1, 4-ジオキサン (4 mL) 中の3-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)ピリダジン (103 mg、0.40 mmol)、1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (122 mg、0.80 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (35 mg、0.04 mmol)、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン (35 mg、0.06 mmol) 及び炭酸セシウム (261 mg、0.80 mmol) の混合物を、アルゴン下、90℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈した。合わせた有機層を水 (25 mL) 及びブライン (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をはじめにカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル=2/1)によって、また、分取HPLC (Sunfire prep C18 10 µm OBD 19*250 mm; 移動相: [水 (0.05% トリフルオロ酢酸) - アセトニトリル]; B%: 60%~88%, 15分)によって精製して、N-(6-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)ピリダジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (36 mg、0.096 mmol、24.0%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 21.6, 5.7 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 376.0 [M+H]⁺.

【0970】

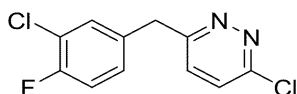
実施例180. N-(6-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)ピリダジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (180) の調製

【化765】



【0971】

ステップ1: 3-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)ピリダジンの調製
【化766】

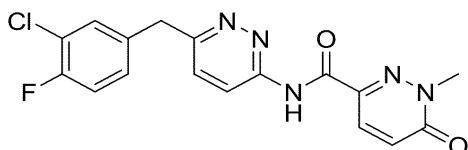


磁気攪拌子及び冷却管を備えた二口フラスコに、塩化リチウム (535 mg、12.75 mmol) を投入した。フラスコをヒートガン (400℃) で高真空下で10分間加熱した。25℃まで冷却したら、フラスコをアルゴン (3x) でフラッシュした後、活性亜鉛末 (1815 mg、12.75 mmol) を加え、続いて、テトラヒドロフラン (10 mL) を加えた。テトラヒドロフラン (1 mL) 中の1, 2-ジブromoエタン (0.14 mL、1.57 mmol) の溶液を5分かけて滴下した。反応混合物を60℃まで5分

間加熱した。25℃まで冷却したら、テトラヒドロフラン（1 mL）中のトリメチルシリルクロリド（0.2 mL、2.32 mmol）の溶液を5分かけて滴下した。反応溶液を60℃まで30分間加熱した後、テトラヒドロフラン（3 mL）中の4-（ブロモメチル）-2-クロロ-1-フルオロベンゼン（2.17 g、9.80 mmol）の溶液に、20分かけて滴下した。得られた溶液を60℃で1時間攪拌した後、室温まで冷却し、テトラヒドロフラン（10 mL）中の3,6-ジクロロピリダジン（906 mg、6.13 mmol）及びテトラフェニルパラジウム（304 mg、0.29 mmol）の溶液に5分かけて滴下した。反応混合物を23℃で18時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（25 mL）でクエンチした。水層を酢酸エチル（25 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（25 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝1／1）によって精製して、3-クロロ-6-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリダジン（650 mg、2.54 mmol、41.4%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI） m/z： 257.0 [M+H]⁺。

【0972】

ステップ2：N-（6-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化767】



無水1,4-ジオキサン（4 mL）中の3-クロロ-6-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリダジン（103 mg、0.40 mmol）、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（122 mg、0.80 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（35 mg、0.04 mmol）、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（35 mg、0.06 mmol）及び炭酸セシウム（261 mg、0.80 mmol）の混合物を、アルゴン下、90℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（50 mL）で希釈した。合わせた有機層を水（25 mL）及びブライン（25 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をはじめにカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝2／1）によって、また、分取HPLC（Sunfire prep C18 10 μm OBD 19×250 mm；移動相：[水（0.05%トリフルオロ酢酸）-アセトニトリル]；B%：60%～88%、15分）によって精製して、N-（6-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（35 mg、0.094 mmol、23.5%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.89（s, 1H）， 8.30（d, J = 9.1 Hz, 1H）， 7.95（d, J = 9.7 Hz, 1H）， 7.70（d, J = 9.1 Hz, 1H）， 7.57（dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H）， 7.44 - 7.25（m, 2H）， 7.09（d, J = 9.7 Hz, 1H）， 4.29（s, 2H）， 3.81（s, 3H）；LCMS（ESI） m/z： 374.1 [M+H]⁺。

【0973】

実施例181．N-（6-（（3-クロロフェノキシ）メチル）ピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（181）の調製

10

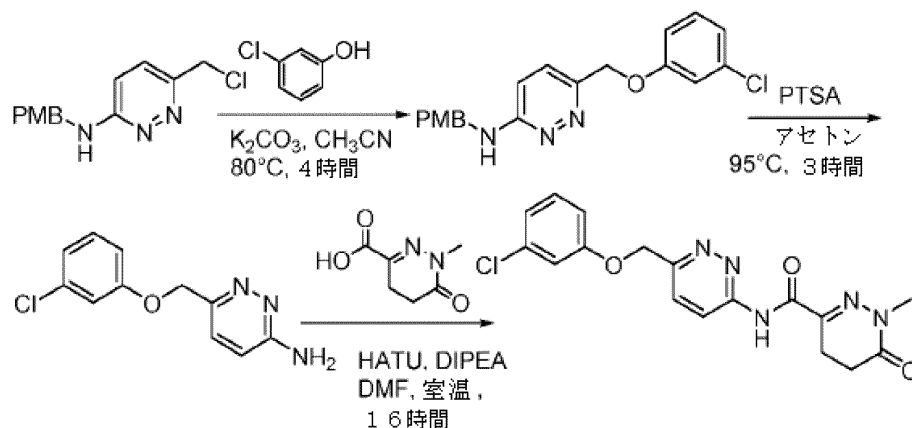
20

30

40

50

【化 7 6 8】

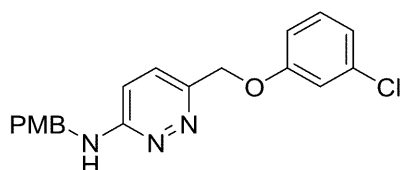


10

【0 9 7 4】

ステップ 1：6-((3-クロロフェノキシ)メチル)-N-(4-メトキシベンジル)ピリダジン-3-アミンの調製

【化 7 6 9】



20

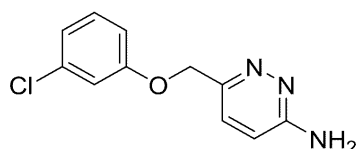
アセトニトリル (45 mL) 中の 6-(クロロメチル)-N-(4-メトキシベンジル)ピリダジン-3-アミン (0.58 g、2.2 mmol)、3-クロロフェノール (0.28 g、2.2 mmol) 及び炭酸カリウム (0.6 g、4.4 mmol) の混合物を 80°C で 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル/水 (20 mL/20 mL) 混合物で希釈し、酢酸エチル (25 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質を Combi-Flash (Biotage、40 g シリカゲル、石油エーテル中のメタノール/酢酸エチル = 1/20 を 40% ~ 50% で用いて溶出) によって精製して、6-((3-クロロフェノキシ)メチル)-N-(4-メトキシベンジル)ピリダジン-3-アミン (0.33 g、0.93 mmol、42.3%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 356.1 [M+H]⁺.

30

【0 9 7 5】

ステップ 2：6-((3-クロロフェノキシ)メチル)ピリダジン-3-アミンの調製

【化 7 7 0】



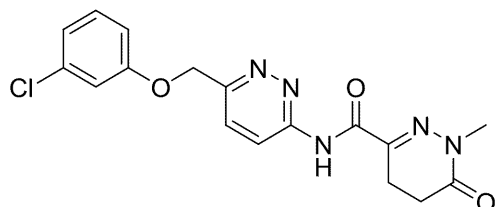
40

無水トルエン (20 mL) 中の 6-((3-クロロフェノキシ)メチル)-N-(4-メトキシベンジル)ピリダジン-3-アミン (0.3 g、0.84 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸 (0.58 g、3.38 mmol) を加え、反応物を 95°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチル/水 (20 mL/20 mL) で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル (25 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質を Combi-Flash (Biotage、25 g シリカゲル、ジ

50

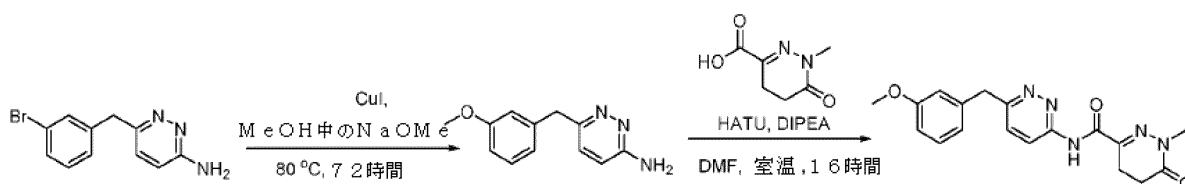
クロロメタン中のメタノール／ジクロロメタン（１：１０、０．５％ ７Ｎアンモニアメタノール含有）を４０％～５０％で用いて溶出）によって精製して、６－（（３－クロロフェノキシ）メチル）ピリダジン－３－アミン（０．１５ｇ、０．６４ｍｍｏｌ、７５．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） m/z ：２３６．１ $[M+H]^+$ 。【０９７６】

ステップ３：Ｎ－（６－（（３－クロロフェノキシ）メチル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドの調製
【化７７１】



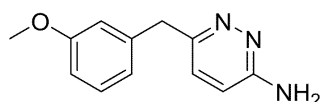
室温のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０４４ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、１－〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ〔４，５－ｂ〕ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．１１７ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６７ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を２０分間攪拌し、６－（（３－クロロフェノキシ）メチル）ピリダジン－３－アミン（０．０６０ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応物を酢酸エチル／水（２０ｍＬ／２０ｍＬ）で希釈し、分離し、水層を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｂoston Ｃ１８ ２１×２５０ｍｍ １０μｍカラム；移動相はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、Ｎ－（６－（（３－クロロフェノキシ）メチル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（０．０３０ｇ、０．０８ｍｍｏｌ、３１．５％）を白色固体として得た。 ^1H NMR（５００ MHz，ジメチルスルホキシド- d_6 ） δ １０．５８（s，１H），８．３８（d，１H， J ＝９ Hz），７．９０（d，１H， J ＝９．５ Hz），７．３５（t，１H， J ＝８ Hz），７．１７－７．２１（m，１H），７．０１－７．０８（m，２H），５．４０（s，２H），３．３９（s，３H），２．８７（t，２H， J ＝８．５ Hz），２．５５（t，２H， J ＝８．５ Hz）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） m/z ：３７４．１ $[M+H]^+$ 。【０９７７】

実施例１８２．Ｎ－（６－（３－メトキシベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１８２）の調製
【化７７２】



【０９７８】

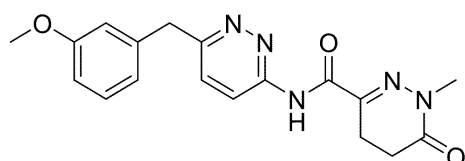
ステップ1：6-（3-メトキシベンジル）ピリダジン-3-アミンの調製
【化773】



ナトリウムメトキシド（5 mL、メタノール）中の6-（3-ブロモベンジル）ピリダジン-3-アミン（0.264 g、1.0 mmol）及びヨウ化銅（I）（0.095 g、0.5 mmol）の混合物を、密封管中、80℃で72時間撹拌した。水（30 mL）を加えて、反応物をクエンチした。水層を酢酸エチル（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質を分取TLC（ジクロロメタン／メタノール中アンモニア（7 N）= 15／1）によって精製して、6-（3-メトキシベンジル）ピリダジン-3-アミン（0.086 g、0.60 mmol、40%）を白色固体として得た。LCMS（ESI）m/z：216.1 [M+H]⁺.
【0979】

10

ステップ2：N-（6-（3-メトキシベンジル）ピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化774】



20

N,N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.071 g、0.45 mmol）及び1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.171 g、0.45 mmol）の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.116 g、0.9 mmol）を、窒素下、室温で加えた。混合物を室温で30分間撹拌した後、6-（3-メトキシベンジル）ピリダジン-3-アミン（0.064 g、0.3 mmol）を加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌した後、酢酸エチル（80 mL）で希釈した。有機層をブライン（40 mL×3）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取TLC（ジクロロメタン／メタノール中アンモニア（7 N）= 35／1）によって精製して、N-（6-（3-メトキシベンジル）ピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.0573 g、mmol、41%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.42（s, 1H）, 8.23（d, J = 9.0 Hz, 1H）, 7.63（d, J = 9.0 Hz, 1H）, 7.23（t, J = 8.0 Hz, 1H）, 6.88-6.89（m, 1H）, 6.85（d, J = 7.5 Hz, 1H）, 6.80（dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.0 Hz, 1H）, 4.23（s, 2H）, 3.73（s, 3H）, 3.39（s, 3H）, 2.86（t, J = 7.5 Hz, 2H）, 2.51-2.56（m, 2H）; LCMS（ESI）m/z：354.2 [M+H]⁺.
【0980】

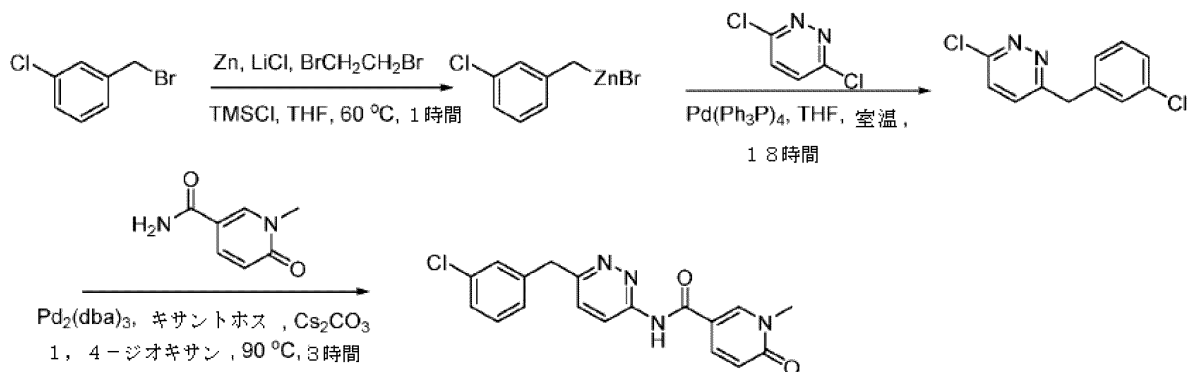
30

40

実施例183. N-（6-（3-クロロベンジル）ピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（183）の調製

50

【化 7 7 5】

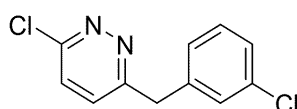


10

【0 9 8 1】

ステップ 1 : 3-クロロ-6-(3-クロロベンジル)ピリダジンの調製

【化 7 7 6】



磁気攪拌子及び冷却管を備えた二つ口フラスコに、塩化リチウム（1.07 g、25.5 mmol）を投入した。フラスコをヒートガン（400 °C）で高真空下で10分間加熱した。反応容器を25 °Cまで冷却し、アルゴン（3 x）でフラッシュし、活性亜鉛末（1.63 g、25.5 mmol）続いて、テトラヒドロフラン（20 mL）。テトラヒドロフラン（2 mL）中の1,2-ジブromoエタン（0.27 mL、3.13 mmol）の溶液を5分かけて滴下し、反応混合物を60 °Cまで加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、テトラヒドロフラン（2 mL）中のトリメチルシリルクロリド（0.40 mL、4.63 mmol）の溶液に、5分かけて滴下し、混合物を60 °Cまで30分間加熱した後、テトラヒドロフラン（6 mL）中の1-(ブロモメチル)-3-クロロベンゼン（4.00 g、19.6 mmol）の溶液に20分間かけて加えた。得られた混合物を60 °Cで1時間攪拌した。混合物を室温まで冷却した後、テトラヒドロフラン（20 mL）中の3,6-ジクロロピリダジン（1.82 g、12.3 mmol）及びテトラフェニルパラジウム（0.710 g、0.62 mmol）の溶液を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウムの飽和水溶液（50 mL）でクエンチし、酢酸エチル（50 mL x 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝1／1）によって精製して、3-クロロ-6-(3-クロロベンジル)ピリダジン（1.77 g、7.44 mmol、60.5 %）を淡黄色の固体として得た。LCMS（ESI） m/z : 239.1 [M+H]⁺.

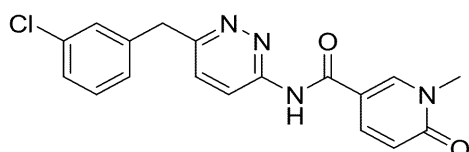
20

30

【0 9 8 2】

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

【化 7 7 7】



無水1,4-ジオキサン（2 mL）中の3-クロロ-6-(3-クロロベンジル)ピリダジン（0.050 g、0.21 mmol）、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（0.064 g、0.42 mmol）、トリス（ジベン

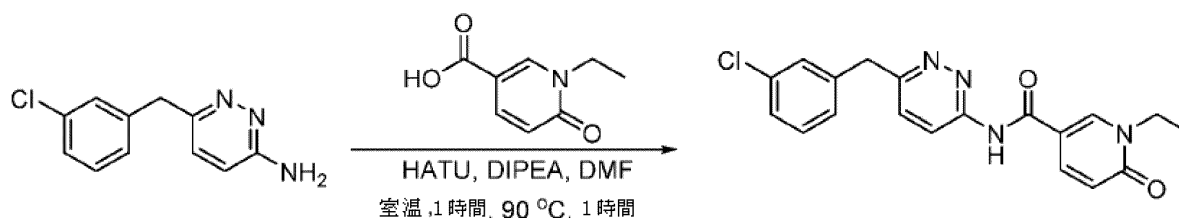
40

50

ジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.019 g、0.021 mmol)、XantPhos (0.018 g、0.0315 mmol) 及び炭酸セシウム (0.137 g、0.42 mmol) の混合物を、アルゴン下、90℃で3時間攪拌した。反応容器を室温まで冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。有機層を水 (25 mL) 及びブライン (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100% 酢酸エチル) によって精製して、N-(6-(3-クロロベンジル)ピリダジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (0.020 g、0.056 mmol、26.9%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.5, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.19 (m, 4H), 6.45 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 355.1 [M+H]⁺.

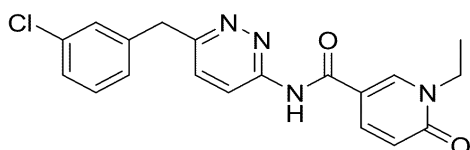
【0983】

実施例 184. N-(6-(3-クロロベンジル)ピリダジン-3-イル)-1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (184) の調製
【化 778】



【0984】

ステップ 1: N-(6-(3-クロロベンジル)ピリダジン-3-イル)-1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの調製
【化 779】

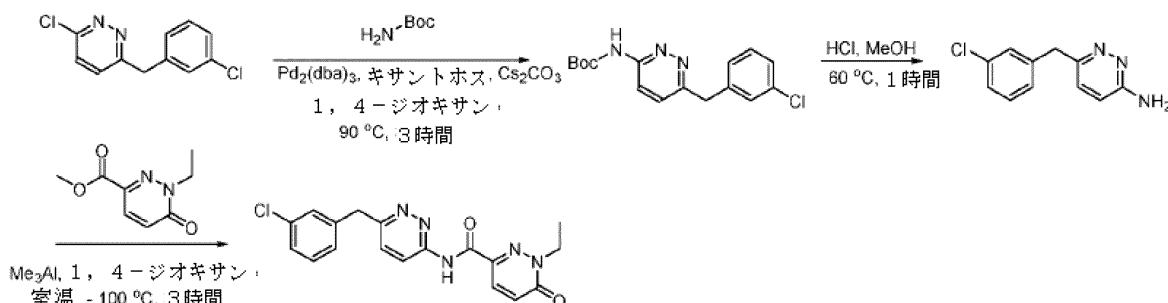


N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 6-(3-クロロベンジル)ピリダジン-3-アミン (0.066 g、0.30 mmol)、1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (0.066 g、0.39 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.150 g、0.39 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.120 g、0.90 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、90℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、分取 HPLC (カラム: Sunfire prep C18 10 µm OBD 19×250 mm; 移動相: [水 (0.05% トリフルオロ酢酸) - アセトニトリル]; B%: 60% ~ 88%, 15 分) によって直接精製して、N-(6-(3-クロロベンジル)ピリダジン-3-イル)-1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (0.040 g、0.11 mmol、36.2%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.23 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H),

7.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.32 (ddd, $J = 4.2, 1.8, 8.9$ Hz, 4H), 6.45 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.99 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 369.1 $[M+H]^+$.

【0985】

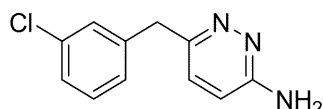
実施例185. N-(6-(3-クロロベンジル)ピリダジン-3-イル)-1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(185)の調製
【化780】



【0986】

ステップ1: 6-(3-クロロベンジル)ピリダジン-3-アミンの調製

【化781】

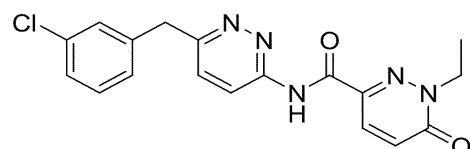


無水1,4-ジオキサン(50 mL)中の3-クロロ-6-(3-クロロベンジル)ピリダジン(1.50 g, 6.30 mmol)、カルバミン酸tert-ブチル(1.48 g, 12.6 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.577 g, 0.63 mmol)、XantPhos(0.547 g, 0.95 mmol)及び炭酸セシウム(4.46 g, 12.61 mmol)の混合物を、アルゴン下、90 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、混合物を酢酸エチル(300 mL)で希釈した。有機層を水(100 mL)及びブライン(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をメタノール(30 mL)中に取り、塩酸(メタノール中3 M, 30 mL)を加えた。混合物を60 °Cで1時間攪拌し、次いで、室温まで冷却し、真空中で濃縮した。粗製残渣を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、0.5 N塩酸(50 mL×3)で洗浄した。合わせた水層を固形の炭酸カリウムでpH=8に調整し、酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機物をブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-(3-クロロベンジル)ピリダジン-3-アミン(0.750 g, 3.42 mmol, 54.4%)をオフホワイトの固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 220.1 $[M+H]^+$.

【0987】

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

【化782】



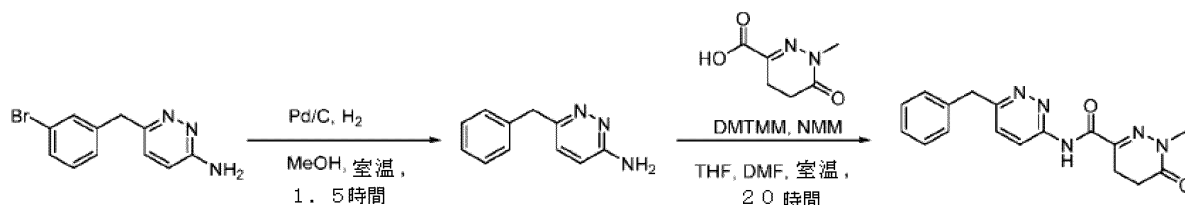
無水1,4-ジオキサン(2 mL)中の6-(3-クロロベンジル)ピリダジン-3-

アミン（0.180 g、0.82 mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（0.40 mL、0.80 mmol、トルエン中 2 M）をアルゴン下で滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、無水 1, 4-ジオキサン（1 mL）中の 1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル（0.036 g、0.2 mmol）の溶液を上記溶液に滴下した。混合物を 100℃で 3 時間攪拌した。室温まで冷却したら、混合物を 0.5 N 塩酸（25 mL）及び酢酸エチル（50 mL）でクエンチした。有機層を 0.5 N 塩酸（25 mL × 2）、及びブライン（25 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝2／1）によって精製して、N-（6-（3-クロロベンジル）ピリダジン-3-イル）-1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（30 mg、0.081 mmol、40.7%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 10.93（s, 1H）, 8.30（d, J = 9.1 Hz, 1H）, 7.93（d, J = 9.7 Hz, 1H）, 7.70（d, J = 9.1 Hz, 1H）, 7.45 - 7.20（m, 4H）, 7.08（d, J = 9.7 Hz, 1H）, 4.30（s, 2H）, 4.25 - 4.16（m, 2H）, 1.37（t, J = 7.1 Hz, 3H）。LCMS（ESI）m/z: 370.0 [M+H]⁺.
【0988】

10

実施例 186. N-（6-ベンジルピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（186）の調製
【化783】

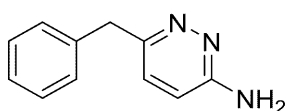
20



【0989】

ステップ 1: 6-ベンジルピリダジン-3-アミンの調製
【化784】

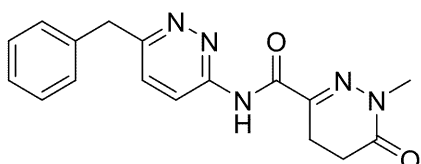
30



メタノール（30 mL）中の 6-（3-ブロモベンジル）ピリダジン-3-アミン（0.264 g、1 mmol）の溶液に、パラジウム炭素（0.106 mg、0.5 mmol）を、水素バルーン下、室温で加えた。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した後、Celite（登録商標）に通して濾過し、メタノール（30 mL）で洗浄した。濾液を濃縮して、6-ベンジルピリダジン-3-アミン（0.260 g、粗製物）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）m/z: 186.2 [M+H]⁺.
【0990】

40

ステップ 2: N-（6-ベンジルピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化785】



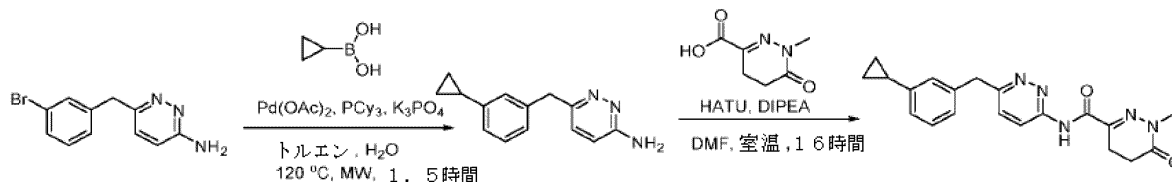
50

テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中の６－ベンジルピリダジン－３－アミン（０．１３０ｇ粗製物、０．５ｍｍｏｌ）、１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボン酸（０．０９４ｇ、０．６ｍｍｏｌ）及びＮ－メチルモルホリン（０．１５２ｇ、１．５ｍｍｏｌ）の溶液に、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド（０．１４７ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を、アルゴン下、室温で加えた。混合物を室温で２０時間攪拌した後、酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール中アンモニア（７Ｎ）＝３５／１）によって精製して、Ｎ－（６－ベンジルピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た（０．０８０ｇ、０．２４５ｍｍｏｌ、４９％）。¹H NMR（５００ MHz，ジメチルスルホキシド－d₆） δ １０．４２（s，１H），８．２４（d，J＝９．５ Hz，１H），７．６３（d，J＝９．５ Hz，１H），７．２９－７．３４（m，４H），７．２３（t，J＝７ Hz，１H），４．２７（s，２H），３．３９（s，３H），２．８５（t，J＝８．５ Hz，２H），２．４６－２．５６（m，２H）。LCMS（ESI） m/z：３２４．２ [M+H]⁺。

【０９９１】

実施例１８７．Ｎ－（６－（３－シクロプロピルベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（１８７）の調製

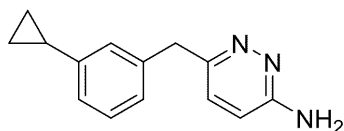
【化７８６】



【０９９２】

ステップ１：６－（３－シクロプロピルベンジル）ピリダジン－３－アミンの調製

【化７８７】

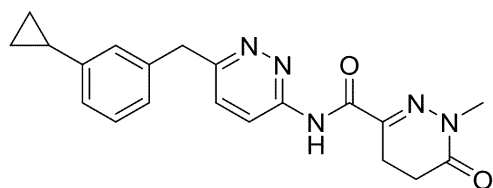


トルエン（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（３－ブロモベンジル）ピリダジン－３－アミン（０．２６４ｇ、１ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（０．２５８ｇ、３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボラート（０．０３７ｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びリン酸カリウム（０．４２４ｇ、２ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸パラジウム（II）（０．０２３ｇ、０．１ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。混合物をマイクロ波中１２０℃で１．５時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈した。有機層を水（３０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール中アンモニア（７Ｎ）＝２０／１）によって精製して、Ｎ－（６－（３－シクロプロピルベンジル）ピリダジン－３－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，４，５，６－テトラヒドロピリダジン－３－カルボキサミドを薄黄色の固体として得た（０．１１０ｇ、０．４９ｍｍｏｌ、４９％）。LCMS（ESI） ２２６．２ [M+H]⁺。

【０９９３】

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

【化788】

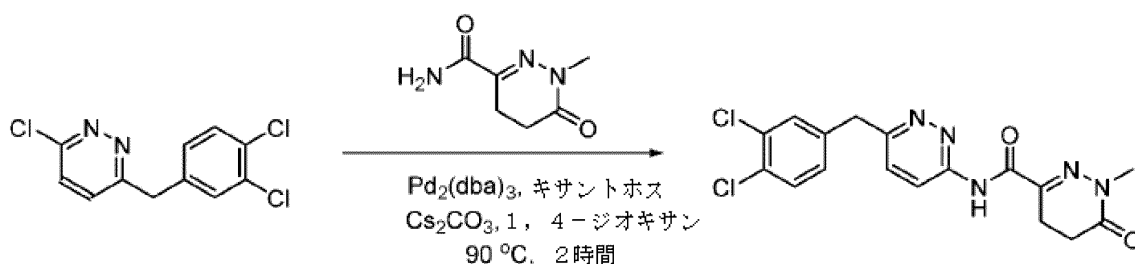


N, N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.059 g、0.375 mmol）及び1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.143 g、0.375 mmol）の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.097 g、0.75 mmol）を、窒素下、室温で加えた。混合物を室温で30分間攪拌した後、6-（3-シクロプロピルベンジル）ピリダジン-3-アミン（0.057 g、0.25 mmol）を加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌し、酢酸エチル（80 mL）で希釈した。有機層をブライン（30 mL×3）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Bos-ton C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（6-（3-シクロプロピルベンジル）ピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（67.1 mg、0.132 mmol、53%）を無色の油として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.42（s, 1H）, 8.23（d, J = 9 Hz, 1H）, 7.61（d, J = 9 Hz, 1H）, 7.18（t, J = 7.5 Hz, 1H）, 7.02-7.04（m, 2H）, 6.91（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 4.21（s, 2H）, 3.39（s, 3H）, 2.85（t, J = 8.5 Hz, 2H）, 2.51-2.56（m, 2H）, 1.85-1.90（m, 1H）, 0.91-0.94（m, 2H）, 0.62-0.65（m, 2H）。LCMS（ESI）m/z：364.2 [M+H]⁺。

【0994】

実施例188. N-（6-（3,4-ジクロロベンジル）ピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（188）の調製

【化789】



【0995】

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

10

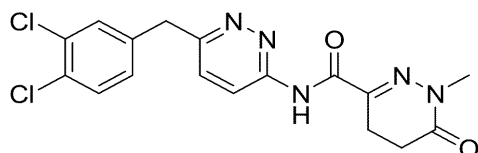
20

30

40

50

【化 790】

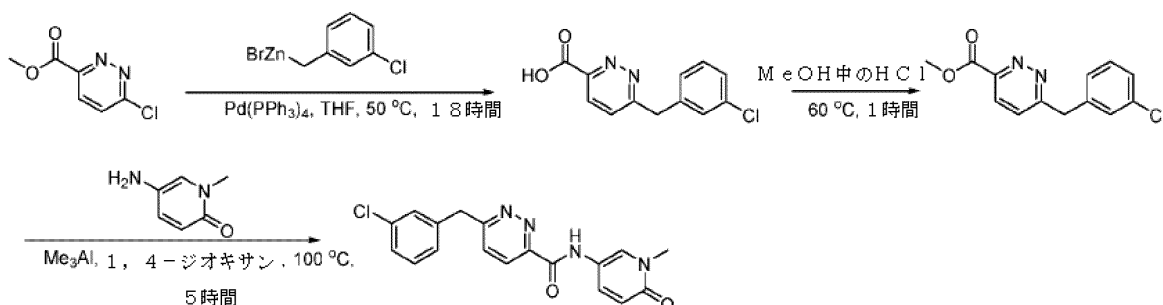


無水 1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の 3-クロロ-6-(3, 4-ジクロロベンジル) ピリダジン (0. 150 g、0. 55 mmol)、1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0. 171 g、1. 10 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (50 mg、0. 055 mmol)、XantPhos (48 mg、0. 083 mmol) 及び炭酸セシウム (0. 358 g、1. 10 mmol) の混合物を、アルゴン下、90℃で2時間攪拌した。室温まで冷却したら、混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (25 mL) 及びブライン (25 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル=2/1) によって精製し、続いて、分取HPLC (カラム: Sunfire prep C18 10µm OBD 19×250 mm; 移動相: [水 (0. 05%トリフルオロ酢酸) - アセトニトリル]; B%: 60%~88%、15分) によって精製して、N-(6-(3, 4-ジクロロベンジル) ピリダジン-3-イル) -1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (45 mg、0. 12 mmol、21. 8%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10. 44 (s, 1H), 8. 25 (d, J = 9. 1 Hz, 1H), 7. 68 (d, J = 9. 1 Hz, 1H), 7. 60 (dd, J = 16. 9, 5. 1 Hz, 2H), 7. 29 (dd, J = 8. 3, 2. 0 Hz, 1H), 4. 28 (s, 2H), 3. 38 (s, 3H), 2. 85 (t, J = 8. 5 Hz, 2H), 2. 54 (t, J = 8. 5 Hz, 2H); LC MS (ESI) m/z: 392. 0 [M+H]⁺.

【0996】

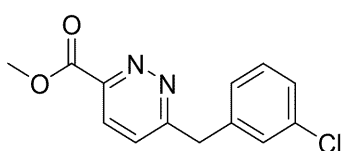
実施例 189. 6-(3-クロロベンジル) -N-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) ピリダジン-3-カルボキサミド (189) の調製

【化 791】



【0997】

ステップ 1: 6-(3-クロロベンジル) ピリダジン-3-カルボン酸メチルの調製
【化 792】



(3-クロロベンジル) 亜鉛 (II) ブロミドの溶液 (60 mL、39. 2 mmol) を、テトラヒドロフラン (40 mL) 中の 6-クロロピリダジン-3-カルボン酸メチル

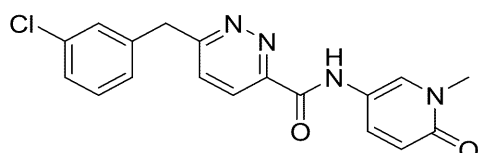
(4.23 g、24.60 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.42 g、1.23 mmol) の溶液に滴下した。反応混合物を 50℃で 18 時間攪拌した後、塩化アンモニウムの飽和水溶液(50 mL)でクエンチした。水層を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をメタノール(100 mL)中に取り、塩酸(3.0 M、10 mL)を加えた。混合物を 60℃で 1 時間攪拌した。濃縮し、続いて、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル = 1/1)を介して精製することで、6-(3-クロロベンジル)ピリダジン-3-カルボキシレート(1.78 g、6.79 mmol、27.6%)を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 263.0 [M+H]⁺.

10

【0998】

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

【化793】



無水1, 4-ジオキサン(5 mL)中の5-アミノ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(0.194 g、1.56 mmol)の溶液に、トリメチルアルミニウム(0.76 mL、1.52 mmol、トルエン中2 M)をアルゴン下に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、無水1, 4-ジオキサン(3 mL)中の6-(3-クロロベンジル)ピリダジン-3-カルボキシレート(0.100 g、0.38 mmol)の溶液を滴下した。混合物を 100℃で 5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、0.5 N 塩酸(25 mL)でクエンチした。水層を酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機層を 0.5 N 塩酸(25 mL×2)、ブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール = 20/1)及び分取 HPLC (カラム: Sunfire prep C18 10 µm OBD 19×250 mm; 移動相: [水(0.05%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル]; B%: 60%~88%、15分)によって精製して、6-(3-クロロベンジル)-N-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド(75 mg、0.21 mmol、55.8%)を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 3H), 6.44 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.46 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 355.1 [M+H]⁺.

20

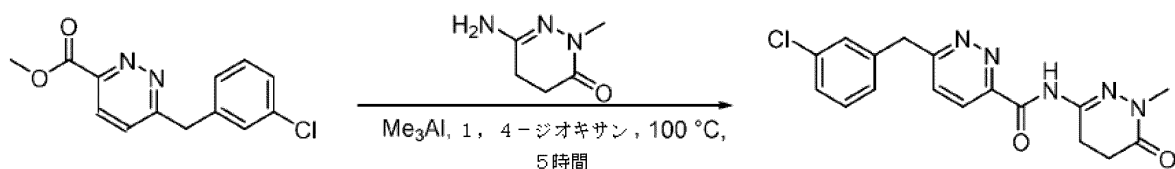
30

40

【0999】

実施例190. 6-(3-クロロベンジル)-N-(1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド(190)の調製

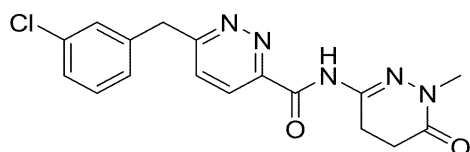
【化794】



50

【1000】

ステップ1：6-（3-クロロベンジル）-N-（1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-イル）ピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化795】

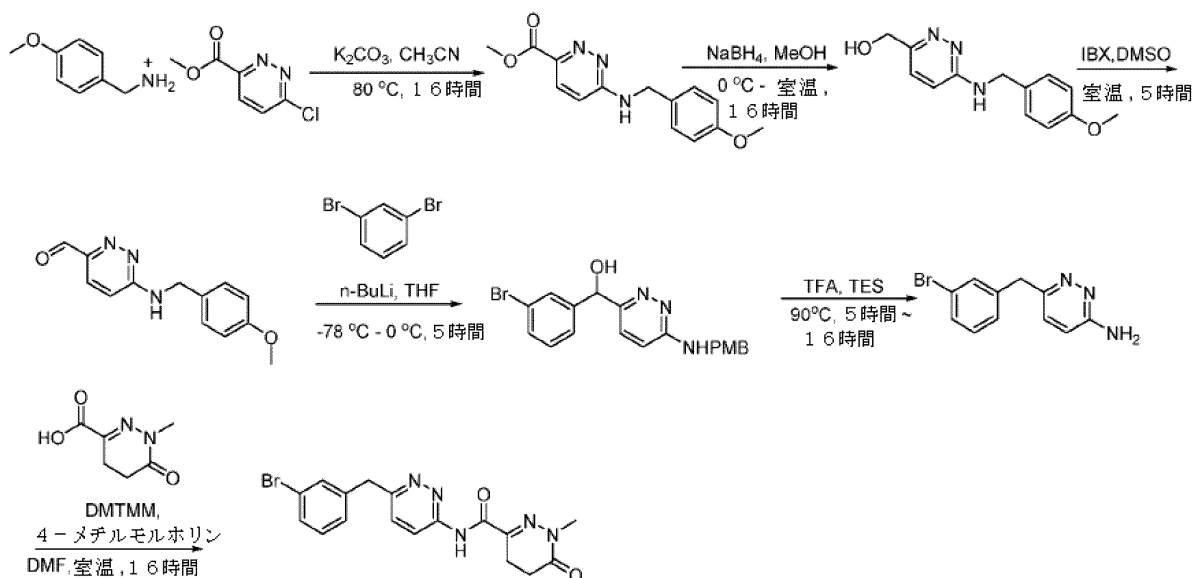


無水1,4-ジオキサン（3 mL）中の6-アミノ-2-メチル-4,5-ジヒドロピリダジン-3（2H）-オン（0.100 g、0.78 mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（0.38 mL、0.76 mmol、トルエン中2.0 M）をアルゴン下で滴下した。混合物を室温で1時間攪拌した後、無水1,4-ジオキサン（1 mL）中の6-（3-クロロベンジル）ピリダジン-3-カルボキシレート（0.050 g、0.19 mmol）の溶液を滴下した。反応混合物を100℃で5時間攪拌した。反応容器を室温まで冷却し、0.5 N塩酸（25 mL）でクエンチした。水層を酢酸エチル（100 mL）で抽出した。有機層を0.5 N塩酸（25 mL×2）、ブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール＝20／1）及び分取HPLC（カラム：Sunfire prep C18 10 μm OBD 19×250 mm；移動相：[水（0.05%トリフルオロ酢酸）-アセトニトリル]；B%：60%～88%、15分）によって精製して、6-（3-クロロベンジル）-N-（1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-イル）ピリダジン-3-カルボキサミド（13 mg、0.036 mmol、19.2%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.59（s, 1H），8.19（d, J = 8.6 Hz, 1H），7.88（d, J = 8.7 Hz, 1H），7.45（s, 1H），7.40 - 7.22（m, 3H），4.44（s, 2H），3.25 - 3.03（m, 5H），2.49（d, J = 8.7 Hz, 2H）；LCMS（ESI）m/z：358.1 [M+H]⁺。

【1001】

実施例191．N-（6-（3-ブロモベンジル）ピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（191）の調製

【化796】



10

20

30

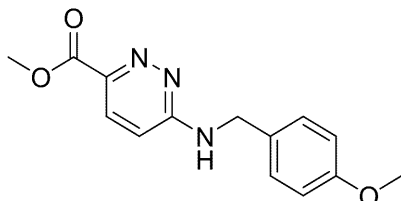
40

50

【1002】

ステップ1：6-（4-メトキシベンジルアミノ）ピリダジン-3-カルボン酸メチルの調製

【化797】



10

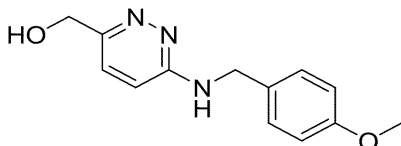
室温のアセトニトリル（150 mL）中の（4-メトキシフェニル）メタンアミン（19.9 g、145 mmol）の溶液に、炭酸カリウム（20.0 g、145 mmol）及び6-クロロピリダジン-3-カルボン酸メチル（12.5 g、72.4 mmol）を加えた。反応混合物を80℃で16時間攪拌した後、室温まで冷却し、水（300 mL）で希釈した。水層を酢酸エチル（200 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝1／3）によって精製して、6-（4-メトキシベンジルアミノ）ピリダジン-3-カルボン酸メチル（28.0 g、粗製物）を薄黄色の油として得た。（LCMS（ESI） m/z： 274.1 [M+H]⁺）追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

20

【1003】

ステップ2：（6-（4-メトキシベンジルアミノ）ピリダジン-3-イル）メタノールの調製

【化798】



30

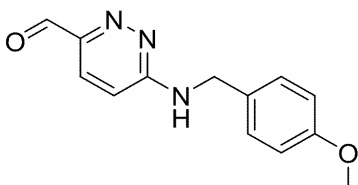
0℃のメタノール（336 mL）中の6-（4-メトキシベンジルアミノ）ピリダジン-3-カルボン酸メチル（9.2 g、33.7 mmol）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（2.56 g、67.3 mmol）を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した後、氷水（200 mL）でクエンチした。水層をジクロロメタン（200 mL×4）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝3／1）によって精製して、（6-（4-メトキシベンジルアミノ）ピリダジン-3-イル）メタノール（4.3 g、17.5 mmol、52.1%）を白色固体として得た。（LCMS（ESI） m/z： 246.1 [M+H]⁺）。

40

【1004】

ステップ3：6-（4-メトキシベンジルアミノ）ピリダジン-3-カルバルデヒドの調製

【化799】



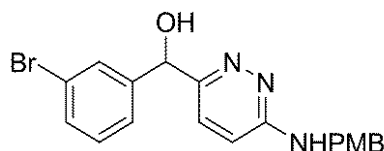
0℃のジメチルスルホキシド（175 mL）中の（6-（4-メトキシベンジルアミノ

50

）ピリダジン-3-イル）メタノール（4.3 g、17.5 mmol）の溶液に、2-ヨードキシ安息香酸（7.36 g、26.3 mmol）を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した後、水（300 mL）でクエンチした。水層を酢酸エチル（150 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液（100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル＝2／1）によって精製して、6-（4-メトキシベンジルアミノ）ピリダジン-3-カルバルデヒド（4.0 g、16.4 mmol、93.8%）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z： 244.1 [M+H]⁺.
【1005】

ステップ4：（3-ブロモフェニル）（6-（4-メトキシベンジルアミノ）ピリダジン-3-イル）メタノールの調製

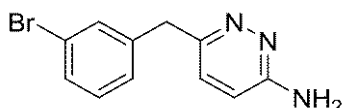
【化800】



－78℃の無水テトラヒドロフラン（86 mL）中の1,3-ジブロモベンゼン（6.11 g、25.9 mmol）の溶液に、n-ブチリチウム（10.4 mL、25.9 mmol、ヘキサン中2.5 M）を窒素下に加えた。反応混合物を－78℃で1時間攪拌した後、6-（4-メトキシベンジルアミノ）ピリダジン-3-カルバルデヒド（2.1 g、8.63 mmol）を加えた。反応物を5時間かけて0℃まで温めた後、氷水（300 mL）でクエンチした。水層を酢酸エチル（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝10／1）によって精製して、（3-ブロモフェニル）（6-（4-メトキシベンジルアミノ）ピリダジン-3-イル）メタノール（3.8 g、粗製物）を白色固体として得た。（LCMS（ESI） m/z： 400.0 [M+H]⁺.
【1006】

ステップ5：6-（3-ブロモベンジル）ピリダジン-3-アミンの調製

【化801】



酢酸（82 mL）中の（3-ブロモフェニル）（6-（4-メトキシベンジルアミノ）ピリダジン-3-イル）メタノール（3.3 g、8.27 mmol）の溶液に、次亜リン酸（48%、9.10 g、66.2 mmol）及びヨウ素（3.15 g、12.41 mmol）を加えた。混合物を100℃で32時間攪拌した後、室温まで冷却し、濃縮した。残渣を水（200 mL）及び炭酸水素ナトリウムの水溶液（100 mL）で希釈した。水層をジクロロメタン（100 mL×4）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール＝10／1）によって精製することで、6-（3-ブロモベンジル）ピリダジン-3-アミン（2.6 g、粗製物）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z： 264.1 [M+H]⁺.
【1007】

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

10

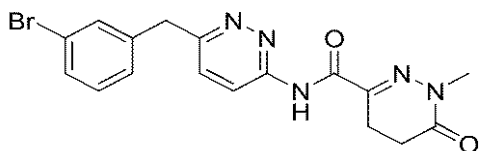
20

30

40

50

【化 8 0 2】

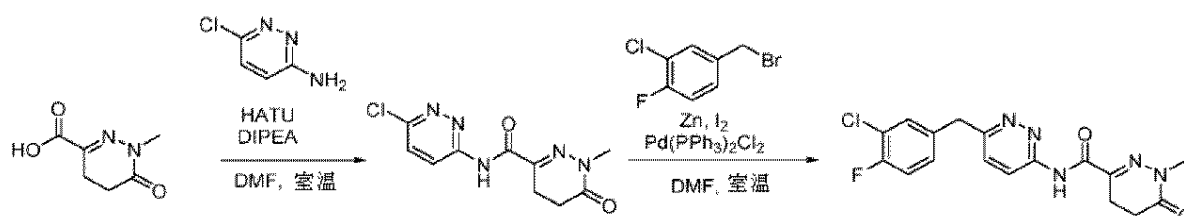


室温のN，N-ジメチルホルムアミド（4 mL）中の6-（3-ブロモベンジル）ピリダジン-3-アミン（0.100 g、0.378 mmol）の溶液に、1-メチル-6-オキソ-1，4，5，6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.060 g、0.454 mmol）、4-（4，6-ジメトキシ-1，3，5-トリアジン-2-イル）-4-メチルモルホリニウムクロリド（0.134 g、0.454 mmol）及び4-メチルモルホリン（0.192 g、1.89 mmol）を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、水（100 mL）で希釈した。水層を酢酸エチル（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（6-（3-ブロモベンジル）ピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1，4，5，6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（30.0 mg、0.074 mmol、19.6%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.44（s，1H），8.25（d，J = 9.2 Hz，1H），7.67（d，J = 9.2 Hz，1H），7.53（s，1H），7.45-7.42（m，1H），7.31-7.26（m，2H），4.27（s，2H），3.38（s，3H），2.85（t，J = 20.0 Hz，2H），2.54（t，J = 20.0 Hz，2H）；LCMS（ESI）m/z：402.1 [M+H]⁺.

【1008】

実施例192. N-（6-（3-クロロ-4-フルオロベンジル）ピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1，4，5，6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（192）の調製

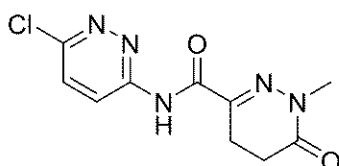
【化 8 0 3】



【1009】

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

【化 8 0 4】



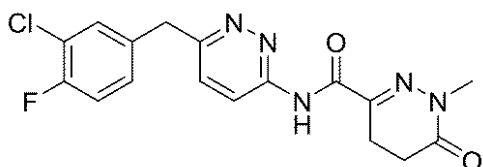
40 mL 反応バイアル中で、1-メチル-6-オキソ-1，4，5，6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.5 g、3.20 mmol）を、6-クロロピリダジン

−3−アミン (0.414 g、3.20 mmol) 及び 2-(3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン−3-イル) −1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (1.03 g、3.20 mmol) と合わせた。バイアルに N, N'-ジメチルホルムアミド (16.0 mL) を加え、続いて、N-N-N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.835 mL、4.80 mmol) を加えた。反応物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を酢酸エチル (25 mL) で希釈し、水 (10 mL) で 3 回洗浄し、ブライン (15 mL) で 1 回洗浄した。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (24 g のシリカゲルに通して 0~100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、N-(6-クロロピリダジン−3-イル) −1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン−3-カルボキサミド (381 mg、1.42 mmol、44%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 9.84 (s, 1H), 8.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.09 − 2.93 (m, 2H), 2.63 (t, J = 8.6 Hz, 2H).

【1010】

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

【化 805】

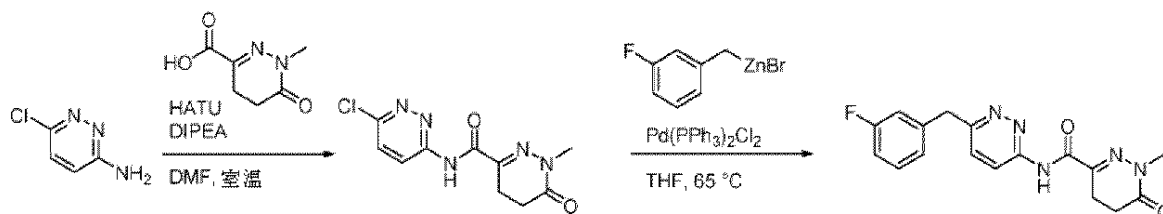


40 mL 反応バイアル中で、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (0.050 mg、0.071 mmol) を N, N'-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) 中に懸濁した。真空と窒素ガスのサイクルを 3 回繰り返すことによって、反応物を脱気した。ヨウ素 (0.018 g、0.071 mmol) を加え、室温で 5 分間攪拌した。4-(プロモメチル)-2-クロロ-1-フルオロベンゼン (191 µL、1.42 mmol) を加え、80°C で 3 時間攪拌した。室温まで冷却し、亜鉛末 (0.185 g、2.84 mmol) 及び N-(6-クロロピリダジン−3-イル) −1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン−3-カルボキサミド (0.381 g、1.42 mmol) を加え、次いで、室温で 16 時間攪拌した。酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水 (10 mL × 3) で洗浄し、次いで、ブライン (10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (24 g のシリカゲルに通して 0~100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、N-(6-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)ピリダジン−3-イル) −1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン−3-カルボキサミドを白色固体として得た (59 mg、0.157 mmol、11%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 9.79 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 − 7.25 (m, 3H), 7.25 − 7.04 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.98 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 376.206 [M+H]⁺.

【1011】

実施例 193. N-(6-(3-フルオロベンジル)ピリダジン−3-イル) −1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン−3-カルボキサミド (193) の調製

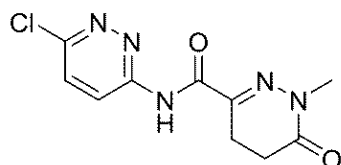
【化 8 0 6】



【1 0 1 2】

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

【化 8 0 7】

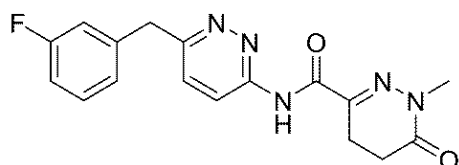


40 mL 反応バイアル中で、1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.5 g、3.20 mmol）を、6-クロロピリダジン-3-アミン（0.414 g、3.20 mmol）及び2-（3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート（1.03 g、3.20 mmol）と合わせた。バイアルにN,N'-ジメチルホルムアミド（16.0 mL）を加え、続いて、N,N,N,N'-ジイソプロピルエチルアミン（835 μ L、4.80 mmol）を加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。反応物を酢酸エチル（20 mL）で希釈し、水（10 mL $\times$ 3）で洗浄し、次いで、ブライン（10 mL）で1回洗浄した。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（24 gのシリカゲルに通して0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出）によって精製して、N-（6-クロロピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを黄色固体として得た（381 mg、1.42 mmol、44%）。¹H NMR（300 MHz、クロロホルム-d） δ 9.84（s, 1H），8.55（d, J = 9.3 Hz, 1H），7.56（dd, J = 9.3, 0.7 Hz, 1H），3.51（s, 3H），3.09 - 2.93（m, 2H），2.63（t, J = 8.6 Hz, 2H）。

【1 0 1 3】

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

【化 8 0 8】



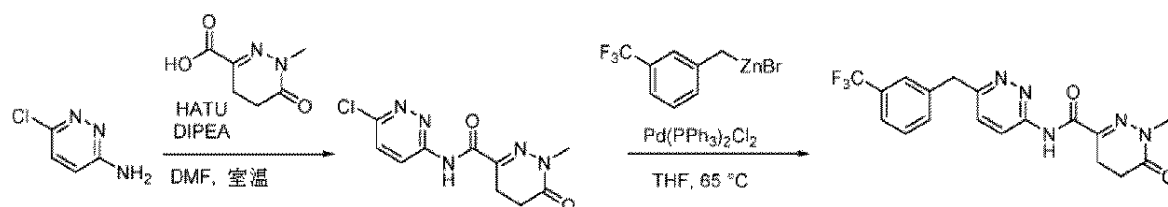
N-（6-クロロピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.381 g、1.42 mmol）をテトラヒドロフラン（8.0 mL）中に懸濁し、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（0.050 mg、0.07100 mmol）を加えた。真空と

窒素ガスのサイクルを3回繰り返すことによって、反応物を脱気した。3-フルオロベンジル亜鉛クロリド（テトラヒドロフラン中0.5 M、8.52 mL、4.26 mmol）をゆっくり加え、65℃で16時間攪拌した。室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液（20 mL）でクエンチした。酢酸エチル（20 mL）で希釈し、次いで、水（10 mL）で洗浄し、次いで、ブライン（10 mL）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（24 gのシリカゲルに通して0～100%酢酸エチル／ヘキサンで溶出によって精製した。精製を2回繰り返して、きれいな生成物を得た。単離して、N-（6-（3-フルオロベンジル）ピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た（85 mg、0.249 mmol、18%）。¹H NMR（300 MHz, クロロホルム-d） δ 9.79（s, 1H）, 8.42（d, J = 9.2 Hz, 1H）, 7.39 – 7.27（m, 3H）, 7.07（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 6.98（d, J = 10.0 Hz, 2H）, 4.33（s, 2H）, 3.51（s, 3H）, 2.98（t, J = 8.6 Hz, 2H）, 2.62（t, J = 8.5 Hz, 2H）; LCMS（ESI）m/z: 342.2 [M+H]⁺.

【1014】

実施例194. 1-メチル-6-オキソ-N-（6-（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリダジン-3-イル）-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（194）の調製

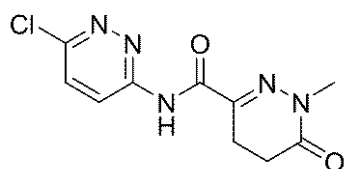
【化809】



【1015】

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

【化810】



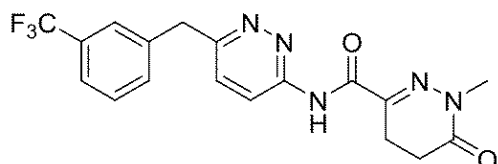
40 mL 反応バイアル中で、1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.500 g、3.20 mmol）を、6-クロロピリダジン-3-アミン（0.414 g、3.20 mmol）及び2-（3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート（1.03 g、3.20 mmol）と合わせた。バイアルにN,N'-ジメチルホルムアミド（16.0 mL）を加え、続いて、N-N,N,N'-ジイソプロピルエチルアミン（835 μ L、4.80 mmol）を加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。反応物を酢酸エチル（15 mL $\times$ 3）、水（10 mL）、次いで、ブライン（10 mL）で希釈した。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（24 gのシリカゲルに通して0～100%酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、N-（6-クロロピリダジン-3-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド

を黄色固体として得た (156 mg、0.583 mmol、18%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 9.84 (s, 1H), 8.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.09 – 2.93 (m, 2H), 2.63 (t, J = 8.6 Hz, 2H)。

【1016】

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

【化811】

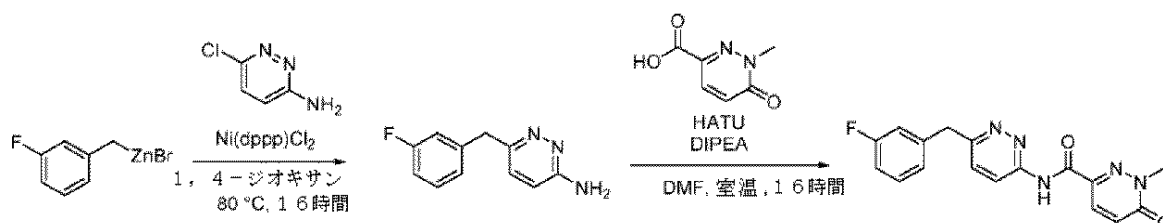


40 mL 反応バイアル中で、亜鉛末 (0.121 g、1.86 mmol) を N, N'-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 中に懸濁し、ヨウ素 (0.008 g、0.029 mmol) を慎重に加えた。室温で5分間攪拌した。1-(プロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (269 μL、1.74 mmol) をゆっくり加え、85℃で4時間攪拌した。室温まで冷却し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (0.020 g、0.02914 mmol) 及び N-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.156 g、0.5828 mmol) を加えた。真空と窒素のサイクルを3回繰り返すことによって、反応物を脱気した。反応物を室温で16時間攪拌した。酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水 (10 mL × 3) で洗浄し、次いで、ブライン (15 mL) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (24 g のシリカゲルに通して0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、1-メチル-6-オキソ-N-(6-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリダジン-3-イル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを淡黄色の固体として得た (25 mg、0.064 mmol、11%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 9.79 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 – 7.43 (m, 4H), 7.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.04 – 2.92 (m, 2H), 2.62 (t, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 392.2 [M+H]⁺。

【1017】

実施例195。N-(6-(3-フルオロベンジル)ピリダジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (195) の調製

【化812】



【1018】

ステップ1：6-(3-フルオロベンジル)ピリダジン-3-アミンの調製

10

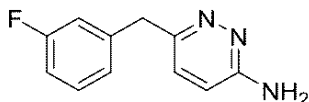
20

30

40

50

【化 8 1 3】



40 mL 反応バイアル中で、6-クロロピリダジン-3-アミン (0.200 g、1.54 mmol) 及び [1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ジクロロニッケル (II) (0.166 g、0.308 mmol) を 1, 4-ジオキサン (7.70 mL) 中に懸濁した。真空と窒素ガスのサイクルを 3 回繰り返すことによって、反応物を脱気した。(3-フルオロベンジル) 亜鉛 (II) クロリド (9.24 mL、4.62 mmol) を慎重に加え、次いで、80℃で 16 時間攪拌した。室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) で希釈した。酢酸エチル (20 mL) で抽出し、次いで、水 (10 mL) で洗浄し、次いで、ブライン (15 mL) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (12 g のシリカゲルに通して 0~100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、6-(3-フルオロベンジル) ピリダジン-3-アミンを黄色の油として得た。(249 mg、1.22 mmol、80%)。 (LCMS (ESI) m/z: 204.1 [M+H]⁺).

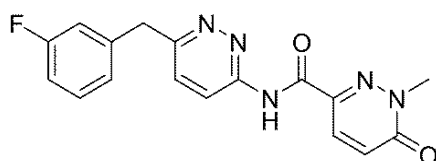
10

【1019】

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

20

【化 8 1 4】



40 mL 反応バイアル中で、6-(3-フルオロベンジル)ピリダジン-3-アミン (0.249 g、1.22 mmol) 及び 1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.188 g、1.22 mmol) を、2-(3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (0.392 g、1.22 mmol) と合わせた。5.0 mL の N, N'-ジメチルホルムアミド中に懸濁し、N-N-N, N-ジイソプロピルエチルアミン (318 µL、1.83 mmol) を加えた。室温で 16 時間攪拌した。酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水 (10 mL × 3) で洗浄し、次いで、ブライン (15 mL) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (24 g のシリカゲルに通して 0~100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、N-(6-(3-フルオロベンジル)ピリダジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを黄色固体として得た (61 mg、0.18 mmol、15%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.07 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.94 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 340.2 [M+H]⁺.

30

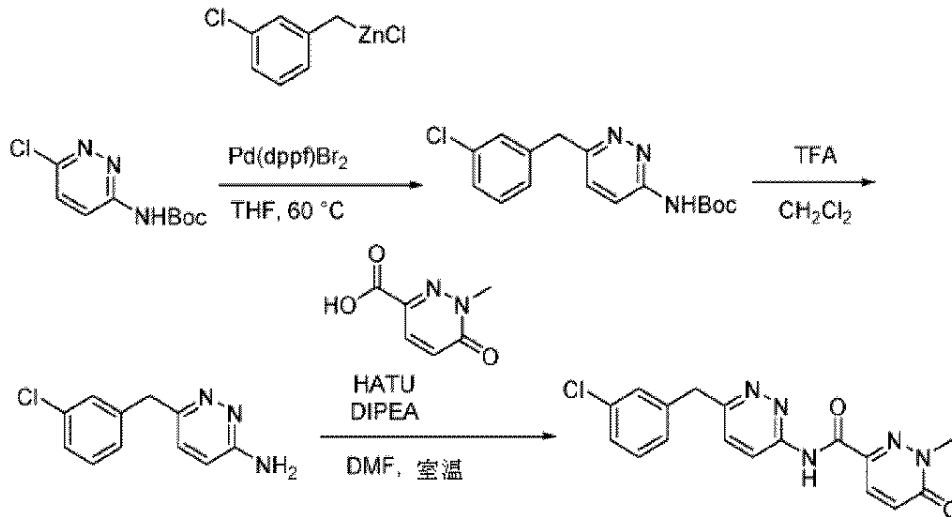
40

【1020】

実施例 196. N-(6-(3-クロロベンジル)ピリダジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (196) の調製

50

【化 8 1 5】



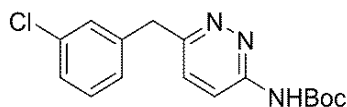
10

【1 0 2 1】

ステップ1：N-〔6-〔(3-クロロフェニル)メチル〕ピリダジン-3-イル〕カルバミン酸tert-ブチルの調製

20

【化 8 1 6】



40 mL バイアル中で、N-〔6-クロロピリダジン-3-イル〕カルバミン酸tert-ブチル (0.400 g、1.74 mmol) を〔(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)〕パラジウム (II) メタンスルホネート (0.027 g、0.0348 mmol) と合わせ、次いで、テトラヒドロフラン (3.48 mL) 中に懸濁した。真空と窒素ガスのサイクルを3回繰り返すことによって、反応物を脱気した。3-クロロベンジル亜鉛クロリド (テトラヒドロフラン中 0.5 M、6.96 mL、3.48 mmol) をゆっくり加え、60 °C で16時間攪拌した。ジブromo〔1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン〕パラジウム (II) (0.025 g、0.030 mmol) を加え、70 °C で16時間攪拌した。室温まで冷却し、酢酸エチル (20 mL) で希釈した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) で洗浄し、水 (10 mL) で洗浄し、次いで、ブライン (15 mL) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (24 g のシリカゲルに通して0~100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、N-〔6-〔(3-クロロフェニル)メチル〕ピリダジン-3-イル〕カルバミン酸tert-ブチルを白色固体として得た (162 mg、0.506 mmol、29%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 1.54 (s, 9H)。

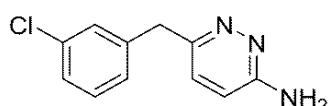
30

40

【1 0 2 2】

ステップ2：6-〔(3-クロロフェニル)メチル〕ピリダジン-3-アミンの調製

【化 8 1 7】

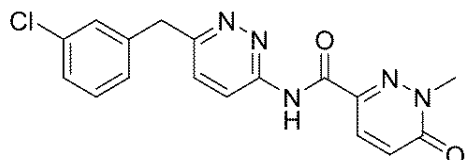


50

N- {6- [(3-クロロフェニル) メチル] ピリダジン-3-イル} カルバミン酸 tert-ブチル (162 mg、0.5065 mmol) をジクロロメタン中に溶解し、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0.25 mL、0.507 mmol) を加えた。室温で16時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、粗製物で次の反応に用いる。

【1023】

ステップ3: N- {6- [(3-クロロフェニル) メチル] ピリダジン-3-イル} -1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化818】



10

6- [(3-クロロフェニル) メチル] ピリダジン-3-アミン (0.111 g、0.5053 mmol)、1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.078 g、0.5053 mmol)、及び [ビス (ジメチルアミノ) メチリデン] ({3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-3-イル}) オキシダニウム; テトラフルオロボラヌイド (0.162 g、0.5053 mmol) を25 mL 丸底フラスコ中で合わせ、2.0 mL のN, N'-ジメチルホルムアミド中に溶解した。エチルビス (プロパン-2-イル) アミン (131 µL、0.7579 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。酢酸エチル (15 mL) で希釈し、次いで、水 (10 mL × 3) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (24 g のシリカゲルに通して0~100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、N- {6- [(3-クロロフェニル) メチル] ピリダジン-3-イル} -1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た (57 mg、0.16 mmol、32%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 4H), 7.07 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.95 (d, J = 0.8 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 356.2 [M+H]⁺。

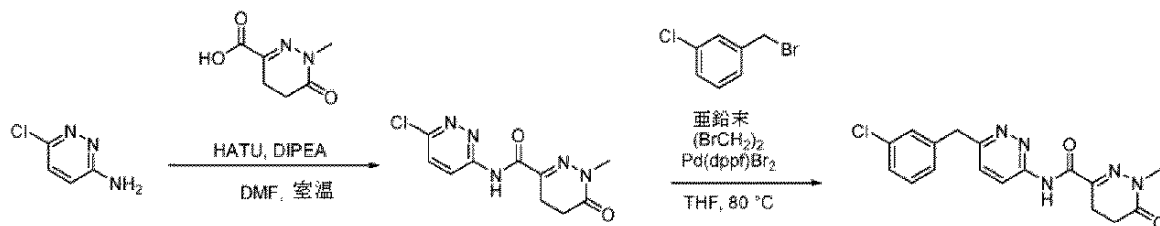
20

30

【1024】

実施例197. N- (6- (3-クロロベンジル) ピリダジン-3-イル) -1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (197) の調製

【化819】



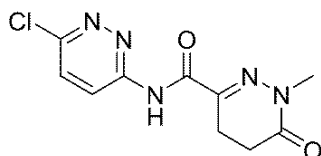
40

【1025】

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

50

【化 8 2 0】

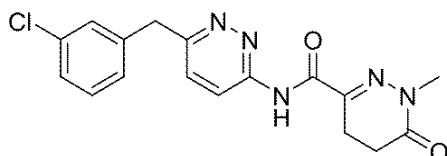


40 mL 反応バイアル中で、1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.5 g、3.20 mmol) を、6-クロロピリダジン-3-アミン (0.414 g、3.20 mmol) 及び 2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (1.03 g、3.20 mmol) と合わせた。バイアルに N, N'-ジメチルホルムアミド (16.0 mL) を加え、続いて、N-N-N, N-ジイソプロピルエチルアミン (835 μ L、4.80 mmol) を加えた。反応物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (10 mL $\times$ 3) で洗浄し、次いで、ブライン (15 mL) で洗浄した。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (24 g のシリカゲルに通して 0~100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、N-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た (140 mg、0.523 mmol、16%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.63 (t, J = 8.5 Hz, 2H)。

【1026】

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

【化 8 2 1】



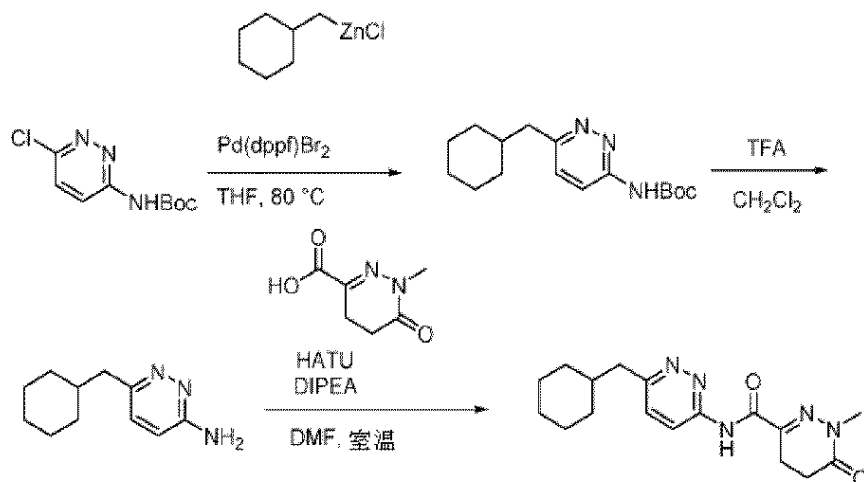
亜鉛末 (0.048 g、0.7322 mmol) をテトラヒドロフラン (2.61 mL) 中に懸濁し、1,2-ジブromoエタン (18.0 μ L、0.2092 mmol) を加えた。65℃まで 5 分間加熱した。0℃まで冷却し、1-(ブromoメチル)-3-クロロベンゼン (81.7 μ L、0.6275 mmol) を加えた。0℃で 1 時間攪拌した。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジブromoパラジウム(II) (0.021 mg、0.02615 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。N-(6-クロロピリダジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.140 g、0.523 mmol) を加え、80℃で 16 時間攪拌した。室温まで冷却し、酢酸エチル (15 mL) で希釈した。1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄し、水 (10 mL) で洗浄し、次いで、ブライン (10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (24 g のシリカゲルに通して 0~100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、N-(6-(3-クロロベンジル)ピリダジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た (17 mg、0.047 mmol、9%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 9.80 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.98 (t, J =

8.5 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 8.6 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z 358.4 [M+H]⁺.

【1027】

実施例198. N-(6-(シクロヘキシルメチル)ピリダジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(198)の調製

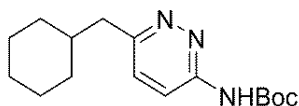
【化822】



【1028】

ステップ1: N-[6-(シクロヘキシルメチル)ピリダジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化823】



N-(6-クロロピリダジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.200 g、0.8708 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジブROMOPARAZIUM(II)(0.036 g、0.04354 mmol)を40 mL反応バイアル中で合わせ、テトラヒドロフラン(2.0 mL)中に懸濁した。真空と窒素ガスのサイクルを3回繰り返すことによって、反応物を脱気した。クロロ(シクロヘキシルメチル)亜鉛末(テトラヒドロフラン中0.5 M、5.22 mL、2.61 mmol)をシリンジで慎重に加え、次いで、80℃で16時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(15 mL)でクエンチした。混合物を酢酸エチル(20 mL)で抽出し、次いで、水(10 mL)で洗浄し、次いで、ブライン(10 mL)で洗浄した。反応物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー(24 gのシリカゲルに通して0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出)によって精製して、N-[6-(シクロヘキシルメチル)ピリダジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルを白色固体として得た(170 mg、0.583 mmol、67%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.79 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.92 - 1.58 (m, 6H), 1.55 (s, 9H), 1.19 (m, 3H), 1.02 (m, 3H).

【1029】

ステップ2: 6-(シクロヘキシルメチル)ピリダジン-3-アミンの調製

10

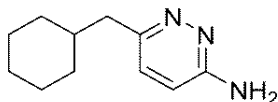
20

30

40

50

【化 8 2 4】



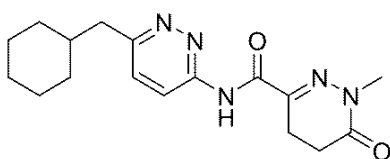
反応物をジクロロメタン（5.0 mL）中に溶解し、0℃まで冷却した。2, 2, 2-トリフルオロ酢酸（0.4 mL、0.5834 mmol）をゆっくり加え、0℃で室温まで3時間かけて攪拌した。真空下で濃縮し、反応物を粗製物で次のステップに用いた。¹H NMR（300 MHz, クロロホルム-d） δ 7.49（d, J = 9.4 Hz, 1H）, 7.28（d, J = 5.2 Hz, 2H）, 2.65（d, J = 6.9 Hz, 2H）, 1.70（d, J = 10.8 Hz, 8H）, 1.21（d, J = 9.7 Hz, 4H）, 1.01（d, J = 12.0 Hz, 3H）。

10

【1030】

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

【化 8 2 5】



20

6-(シクロヘキシルメチル)ピリダジン-3-アミン（0.111 g、0.5803 mmol）、1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.091 g、0.5803 mmol）及び1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.186 g、0.5803 mmol）を25 mL 丸底フラスコ中で合わせ、N, N'-ジメチルホルムアミド（3.0 mL）中に溶解した。エチルピス（プロパン-2-イル）アミン（150 μ L、0.8704 mmol）を加え、室温で16時間攪拌した。酢酸エチル（15 mL）で希釈し、水（10 mL）で3回洗浄し、次いで、ブライン（10 mL）で1回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（24 g のシリカゲルに通して0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出）によって精製して、N-[6-(シクロヘキシルメチル)ピリダジン-3-イル]-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た（27 mg、0.082 mmol、14%）。¹H NMR（300 MHz, クロロホルム-d） δ 8.58（d, J = 8.9 Hz, 1H）, 7.48（d, J = 9.2 Hz, 1H）, 3.53（s, 3H）, 2.99（t, J = 8.5 Hz, 2H）, 2.89（d, J = 7.1 Hz, 2H）, 2.63（t, J = 8.5 Hz, 2H）, 1.69（d, J = 13.5 Hz, 8H）, 1.21（d, J = 9.4 Hz, 3H）; LCMS（ESI）m/z: 330.2 [M+H]⁺

30

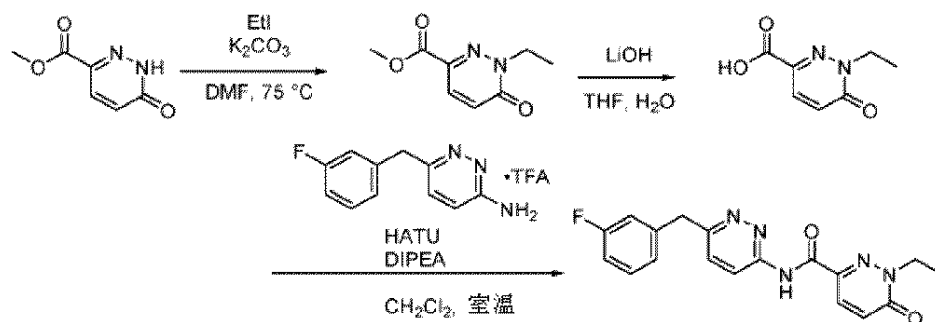
40

【1031】

実施例199. 1-エチル-N-(6-(3-フルオロベンジル)ピリダジン-3-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（199）の調製

50

【化 8 2 6】

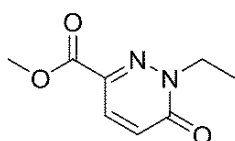


10

【1 0 3 2】

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

【化 8 2 7】



20

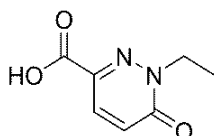
6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル (0.500 g、3.24 mmol) を N,N'-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) 中に溶解し、炭酸カリウム (0.671 g、4.86 mmol) 及びヨードエタン (390 μ L、4.86 mmol) を加えた。75 °C で 16 時間攪拌した。室温まで冷却し、酢酸エチル (20 mL) で希釈した。水 (10 mL $\times$ 3) で洗浄し、次いで、ブライン (15 mL) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (24 g のシリカゲルに通して 0~50% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル (211 mg、1.15 mmol、36%) を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.86 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

30

【1 0 3 3】

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

【化 8 2 8】



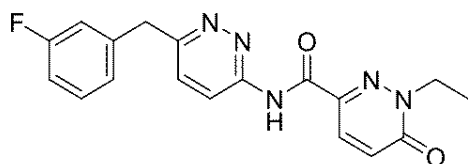
40

1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル (0.211 g、1.15 mmol) をテトラヒドロフラン (2.0 mL) 及び水 (1.0 mL) 中に溶解した。水酸化リチウム水和物 (0.144 g、3.44 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。10% 塩酸溶液 (6 mL) で酸性化し、次いで、酢酸エチル (15 mL) で抽出した。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、濃縮して、1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (106 mg、0.630 mmol、55%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.93 (d, J =

50

9.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
【1034】

ステップ3：1-エチル-N- {6- [(3-フルオロフェニル) メチル] ピリダジン-3-イル} -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化829】

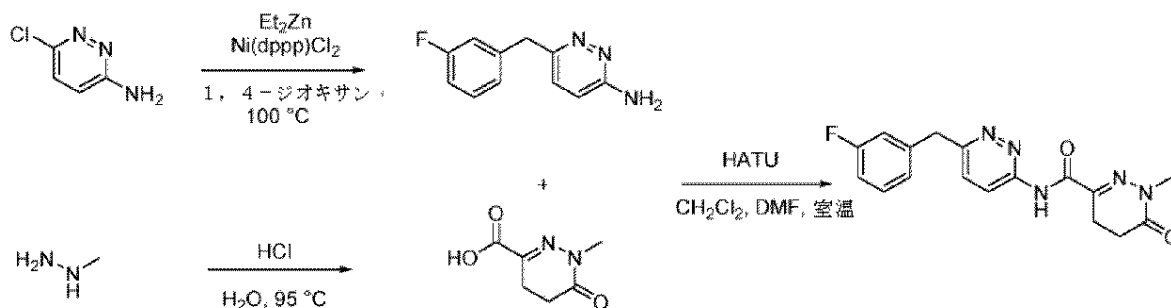


6- [(3-フルオロフェニル) メチル] ピリダジン-3-アミン; トリフルオロ酢酸 (0.100 g、0.3152 mmol) 及び1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.053 g、0.3152 mmol) を [ビス (ジメチルアミノ) メチリデン] ({3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-3-イル}) オキシダニウム; テトラフルオロボラヌイド (0.101 g、0.3152 mmol) と合わせた。塩化メチレン (2.0 mL) 中に溶解し、エチルビス (プロパン-2-イル) アミン (136 µL、0.7879 mmol) を加えた。室温で16時間攪拌した。反応物をカラムクロマトグラフィー (12 g のシリカゲルに通して0~100 % 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって直接精製して、1-エチル-N- {6- [(3-フルオロフェニル) メチル] ピリダジン-3-イル} -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (18 mg、0.051 mmol、16 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.57 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 9.7, 0.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 7.14 - 6.92 (m, 4H), 4.37 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC MS (ESI) m/z: 354.2 [M+H]⁺.

【1035】

実施例200. N- (6- (3-フルオロベンジル) ピリダジン-3-イル) -1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (200) の調製

【化830】



【1036】

ステップ1：1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸の調製

10

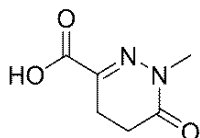
20

30

40

50

【化 8 3 1】

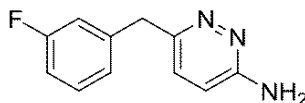


40 mL 反応バイアル中で、2-オキソペンタン二酸 (3.0 g、20.5 mmol) を 15.0 mL の 10% 塩酸中に溶解した。完全に溶解するまで攪拌した。メチルヒドラジン (1.07 mL、20.5 mmol) を反応物に慎重に加え、次いで、95℃で3時間攪拌した。室温まで冷却し、水 (15 mL) で希釈した。ジクロロメタン (30 mL) で2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸を白色固体として得た (1.47 g、9.41 mmol、46%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 3.48 (s, 3H), 2.95 (d, J = 8.6, 2H), 2.62 (t, J = 8.6 Hz, 2H)。

【1037】

ステップ2：6-(3-フルオロベンジル)ピリダジン-3-アミンの調製

【化 8 3 2】

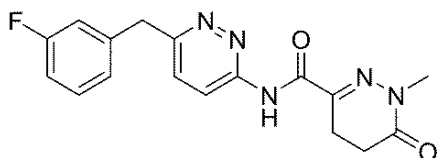


40 mL 反応バイアル中で、[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン] ジクロロニッケル(II) (0.166 g、0.3080 mmol) を 1,4-ジオキサン (8.0 mL) 中に溶解し、窒素雰囲気にした。ジエチル亜鉛末 (テトラヒドロフラン中 1.0 M、7.70 mL、7.70 mmol) を慎重に加え、室温で10分間攪拌した。1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン (1.12 mL、9.24 mmol) をゆっくり加え、100℃で4時間攪拌した。2.0 mL のテトラヒドロフラン中の 6-クロロピリダジン-3-アミン (0.2 g、1.54 mmol) の溶液をシリンジにより加え、100℃で2時間攪拌した。室温まで冷却し、メタノール (5 mL) 及び濃塩酸 (2 mL) でクエンチした。1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) で塩基性化 (pH 約 10) し、次いで、酢酸エチル (20 mL) で抽出し、次いで、ブライン (10 mL × 2) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (12 g のシリカゲルに通して 0~100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、6-(3-フルオロベンジル)ピリダジン-3-アミンを白色固体として得た (86 mg、0.423 mmol、27%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.24 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.18 - 6.85 (m, 4H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.20 (s, 2H)。

【1038】

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

【化 8 3 3】

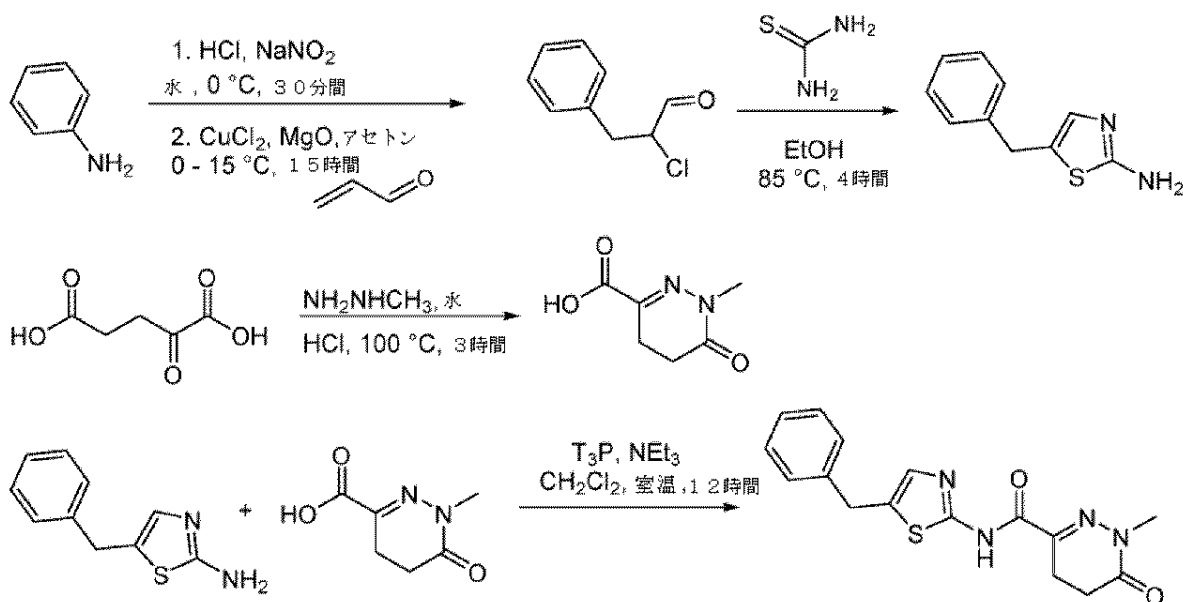


6-(3-フルオロベンジル)ピリダジン-3-アミン (0.086 g、0.4231 mmol) 及び 1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-

ーカルボン酸 (0.066 g、0.4231 mmol) を合わせ、2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (0.135 g、0.4231 mmol) を加えた。1.0 mL のジクロロメタンを加え、続いて、0.50 mL のN,N'-ジメチルホルムアミドを加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水 (10 mL) で3回洗浄し、ブライン (10 mL) で1回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (12 g のシリカゲルに通して0~50%酢酸エチル/ジクロロメタンで溶出) によって精製して、N-(6-(3-フルオロベンジル)ピリダジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た (22 mg、0.064 mmol、15%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.43 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.14 - 6.87 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.98 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 342.3 [M+H]⁺.

【1039】

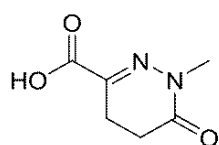
実施例201. N-(5-ベンジルチアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (201) の調製
【化834】



【1040】

ステップ1: 1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸の調製

【化835】



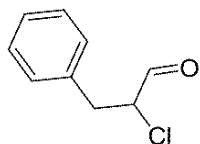
塩化水素水溶液 (50 mL、10%) 中の2-オキソペンタン二酸 (4.99 g、34.1 mmol) の溶液に、メチルヒドラジン (3.93 g、34.1 mmol、水中50%) を滴下した。混合物を100 °Cで3時間攪拌した。混合物をジクロロメタン (10 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空下で濃縮して、残渣を得た。残

渣をエタノール（20 mL）から再結晶させて、濾過して、1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（2.5 g、16.0 mmol、47%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 9.63（br. s, 1H）, 3.46（s, 3H）, 2.98 – 2.83（m, 2H）, 2.67 – 2.54（m, 2H）.

【1041】

ステップ2：2-クロロ-3-フェニルプロパナールの調製

【化836】



10

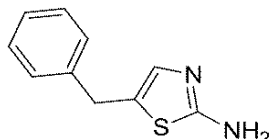
0℃の水（15 mL）中のアニリン（2.61 g、28 mmol）の混合物に、塩化水素（4 mL、12 M）を加え、続いて、水（4 mL）中の硝酸ナトリウム（2.13 g、30.8 mmol）の溶液を滴下した。添加後、混合物を0～15℃で30分間攪拌し、混合物を固形の炭酸水素ナトリウムで処理して、0℃でpH=6に調整した。別の三ツ口底中で、アセトン（10 mL）中の塩化銅（II）（1.51 g、11.2 mmol）、酸化マグネシウム（0.282 g、7.00 mmol）及びプロパー-2-エナール（1.57 g、28.0 mmol）を攪拌した。上記溶液に、0℃の先の溶液を滴下した。添加後、混合物を15℃までゆっくり温め、15時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、2-クロロ-3-フェニルプロパナール（5.0 g、粗製物）を黄色の油として得た。追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

20

【1042】

ステップ3：5-ベンジルチアゾール-2-アミンの調製

【化837】



30

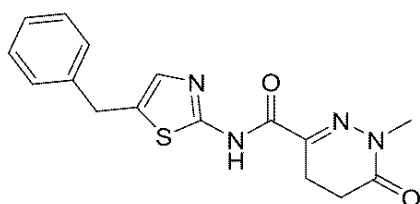
85℃のエタノール（100 mL）中の2-クロロ-3-フェニルプロパナール（4 g、7.12 mmol）の混合物に、イソチオ尿素（2 g、26.3 mmol）を加えた。反応混合物を85℃で4時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、残渣を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ISCO、40 g シリカ、0～20% 酢酸エチル／石油エーテル、30分のグラジエント）によって精製して、5-ベンジルチアゾール-2-アミン（0.4 g、2.10 mmol、30%）を濃い赤色固体として得た。

【1043】

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

40

【化838】



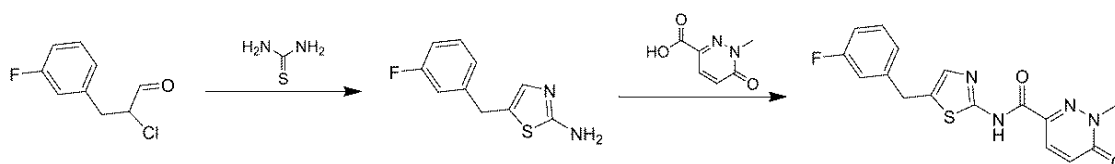
ジクロロメタン（15 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.150 g、0.961 mmol）及び5-ベンジルチアゾール-2-アミン（0.365 g、1.92 mmol）の溶液に、トリエチルア

50

ミン (0.291 g、2.88 mmol) 及び酢酸エチル中のプロピルホスホン酸無水物溶液 (1.22 g、1.92 mmol、純度50%) を加えた。混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を氷水 (10 mL) 中に注ぎ入れ、ジクロロメタン (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。粗製物質を分取HPLC (Waters Xbridge 150 × 25 μMカラム; 45~65%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウム水溶液、12分のグラジエント) によって精製して、N-(5-ベンジルチアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.190 g、0.558 mmol、58%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.80 (br. s, 1H), 7.37-7.13 (m, 6H), 4.09 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.52-2.49 (m, 2H). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 9.97 (br. s, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 329.1 [M+H]⁺.

【1044】

実施例202. N-(5-(3-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (202) の調製
【化839】

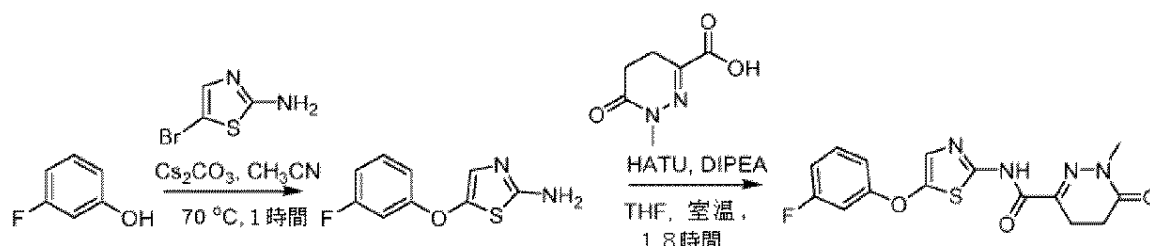


【1045】

化合物202は、化合物201の調製について報告される合成手順に従って合成した。N-(5-(3-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.033 g、0.094 mmol、10%) が黄色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.19 (br. s, 1H), 7.90 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 345.0 [M+H]⁺.

【1046】

実施例203. N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (203) の調製
【化840】



10

20

30

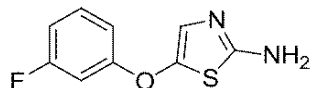
40

50

【1047】

ステップ1：5-（3-フルオロフェノキシ）チアゾール-2-アミンの調製

【化841】

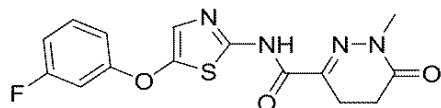


70℃のアセトニトリル（2mL）中の5-ブロモチアゾール-2-アミン（0.100g、0.562mmol）及び炭酸セシウム（0.275g、0.843mmol）の混合物に、アセトニトリル（1mL）中の3-フルオロフェノール（0.082g、0.731mmol）の溶液に滴下した。次いで、反応物を70℃で1時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、水（30mL）で希釈した。水層を酢酸エチル（20mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、5-（3-フルオロフェノキシ）チアゾール-2-アミン（0.100g、粗製物）を褐色の油として得、これを次のステップに直接使用した。LCMS（ESI）m/z：211.1 [M+H]⁺.

【1048】

ステップ2：N-（5-（3-フルオロフェノキシ）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製

【化842】



室温のテトラヒドロフラン（1mL）中の5-（3-フルオロフェノキシ）チアゾール-2-アミン（0.090g、0.428mmol）及び1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.067g、0.428mmol）の混合物に、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.195g、0.514mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（0.110g、0.856mmol）を加えた。反応物を室温で16時間攪拌し、別のバッチ（90mg）と合わせた。反応混合物を水（20mL）で希釈し、水層を酢酸エチル（10mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250mm 10μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（3-フルオロフェノキシ）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（20.1mg、0.058mmol、12%）を薄黄色の固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 12.10（s, 1H），7.45（dd, J = 15.0, 8.0 Hz, 1H），7.39（s, 1H），7.09-6.93（m, 3H），3.37（s, 3H），2.84（t, J = 8.5 Hz, 2H），2.59-2.57（m, 2H）；LCMS（ESI）m/z：349.0 [M+H]⁺.

【1049】

実施例204．N-（5-（（3-フルオロフェニル）（メトキシ）メチル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（204）の調製

10

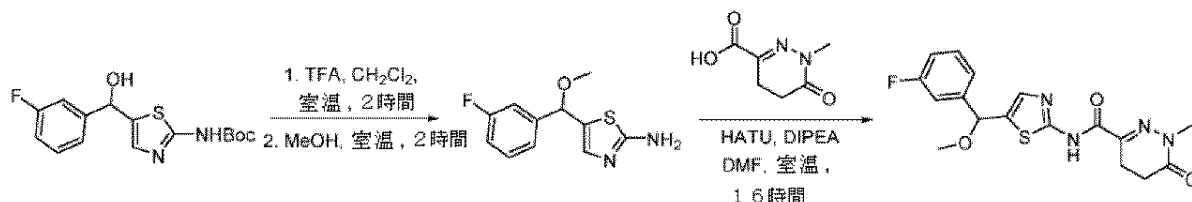
20

30

40

50

【化 8 4 3】

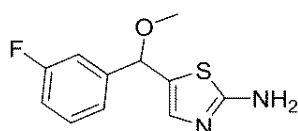


【1050】

ステップ1：5-((3-フルオロフェニル)(メトキシ)メチル)チアゾール-2-アミンの調製

10

【化 8 4 4】



ジクロロメタン（2 mL）中の5-((3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル（0.200 g、0.62 mmol）及びトリフルオロ酢酸（2 mL）の混合物を室温で1時間攪拌した。メタノール（2 mL）を加え、反応物を室温で更に1時間攪拌し続けた。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル（60 mL）中に溶解した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（60 mL）及びブライン（60 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）によって精製して、5-((3-フルオロフェニル)(メトキシ)メチル)チアゾール-2-アミン（0.120 g、0.50 mmol、81%、）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）m/z：239.1 [M+H]⁺。

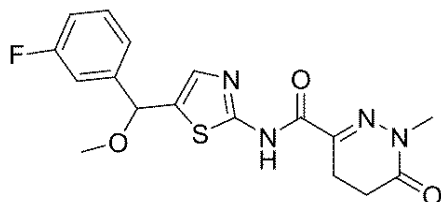
20

【1051】

ステップ2：N-(5-((3-フルオロフェニル)(メトキシ)メチル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製

30

【化 8 4 5】



N, N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の5-((3-フルオロフェニル)(メトキシ)メチル)チアゾール-2-アミン（0.110 g、0.46 mmol）、1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.108 g、0.69 mmol）及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.297 g、2.30 mmol）の攪拌溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.262 g、0.69 mmol）を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、50℃まで更に16時間加熱した。反応混合物を水（60 mL）中に注ぎ入れ、酢酸エチル（40 mL×2）で抽出した。合わせた有機物をブライン（80 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）によっ

40

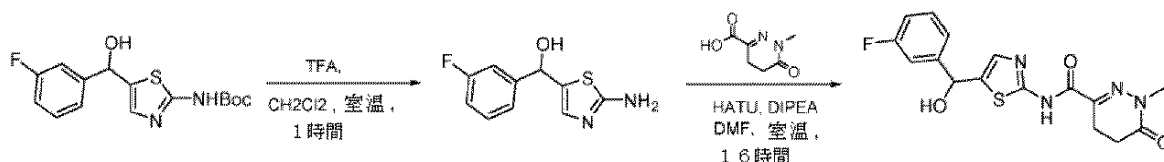
50

て精製して、N-（5-（（3-フルオロフェニル）（メトキシ）メチル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.085 g、0.23 mmol、49%、）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆） δ 12.01（s, 1H）、7.50 - 7.38（m, 2H）、7.28 - 7.10（m, 3H）、5.67（s, 1H）、3.32（s, 3H）、3.29（s, 3H）、2.89 - 2.77（m, 2H）、2.53 - 2.47（m, 2H）；LCMS（ESI）m/z：377.0 [M+H]⁺.

【1052】

実施例205. N-（5-（（3-フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（205）の調製

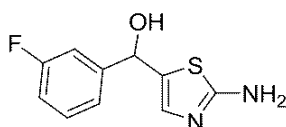
【化846】



【1053】

ステップ1：（2-アミノチアゾール-5-イル）（3-フルオロフェニル）メタノールの調製

【化847】

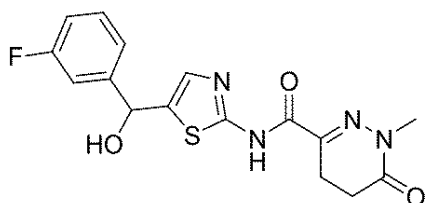


ジクロロメタン（3 mL）中の5-（（3-フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル（0.300 g、0.93 mmol）及びトリフルオロ酢酸（1 mL）の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル（100 mL）中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（60 mL）及びブライン（100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（2-アミノチアゾール-5-イル）（3-フルオロフェニル）メタノール（0.207 g、0.93 mmol、100%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）m/z：225.1 [M+H]⁺.

【1054】

ステップ2：N-（5-（（3-フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製

【化848】



N,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の（2-アミノチアゾール-5-イル）（3-フルオロフェニル）メタノール（0.207 g、0.93 mmol）、1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（145 mg、0.93 mmol）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.361 g、2.79 mmol）の攪拌溶液に、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3

10

20

30

40

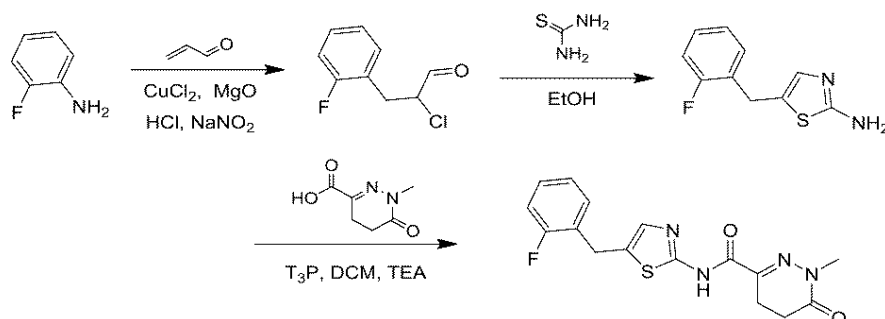
50

ートリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.389 g、1.02 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (60 mL) 中に注ぎ入れ、酢酸エチル (40 mL × 2) で抽出した。合わせた有機物をブライン (80 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製試料を最小限の N, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21 × 250 mm 10 μm カラム; アセトニトリル / 0.01 % トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-(3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (40 mg、0.11 mmol、12 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.93 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 6.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.89 - 2.78 (m, 2H), 2.53 - 2.48 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 363.1 [M+H]⁺.

【1055】

実施例 206. N-(5-(2-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (206) の調製

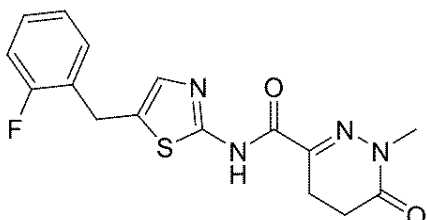
【化 849】



【1056】

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

【化 850】



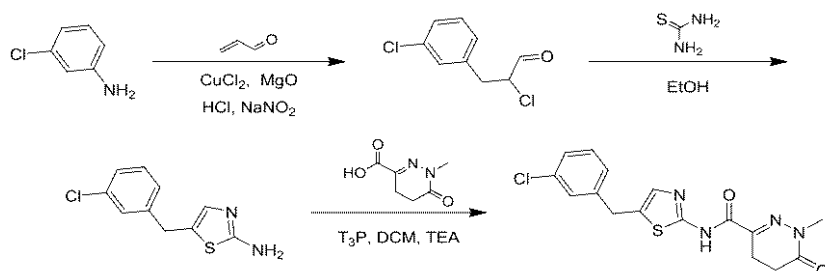
N-(5-(2-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドは、化合物 201 の調製について報告される合成手順に従って合成した。化合物 N-(5-(2-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.177 g、0.505 mmol、61 %) が淡黄色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.12 (br. s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 3H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.43 (s,

3 H), 2.97 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 8.8 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 347.0 [M+H]⁺.

【1057】

実施例207. N-(5-(3-クロロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(207)の調製

【化851】

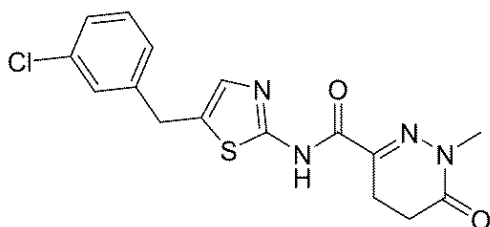


10

【1058】

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

【化852】



20

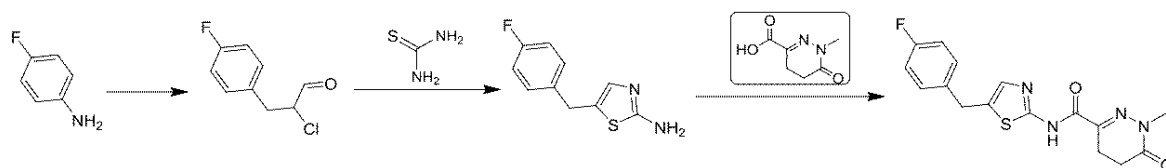
N-(5-(3-クロロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドは、化合物201の調製について報告される合成手順に従って合成した。化合物N-(5-(3-クロロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(0.231g、0.631mmol、66%)が黄色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.87 (br. s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.51 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 363.0 [M+H]⁺.

30

【1059】

実施例208. N-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(208)の調製

【化853】



40

【1060】

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

50

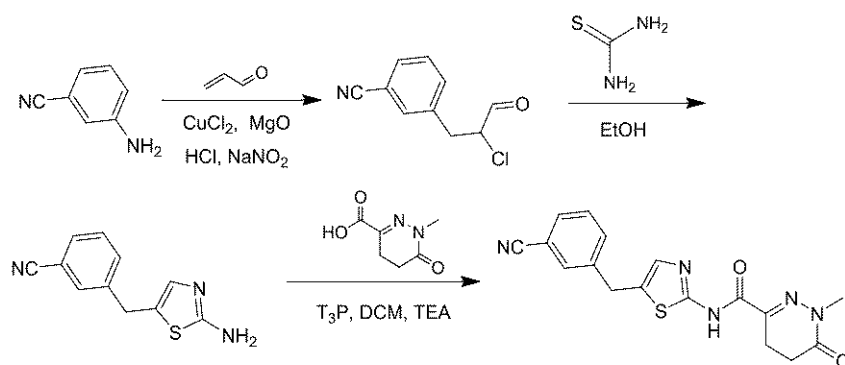
N-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドは、化合物201の調製について報告される合成手順に従って合成した。化合物N-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(0.113g、0.322mmol、33%)が黄色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.10 (br. s, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 7.02 – 6.98 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.01 – 2.92 (m, 2H), 2.66 – 2.54 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 347.0 [M+H]⁺.

10

【1061】

実施例209. N-(5-(3-シアノベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(209)の調製

【化854】

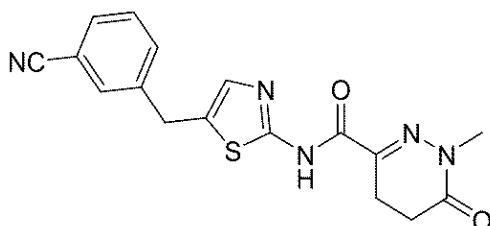


20

【1062】

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

【化855】



30

N-(5-(3-シアノベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドは、化合物201の調製について報告される合成手順に従って合成した。化合物N-(5-(3-シアノベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(0.206g、0.563mmol、73%)が白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.05 (br. s, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.97 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 8.8 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 354.1 [M+H]⁺.

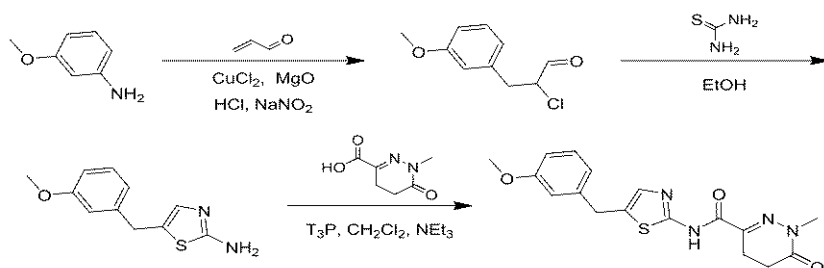
40

【1063】

実施例210. N-(5-(3-メトキシベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メ

50

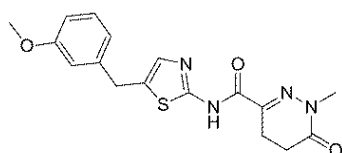
チル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (210) の調製
【化856】



10

【1064】

ステップ1: N-(5-(3-メトキシベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化857】



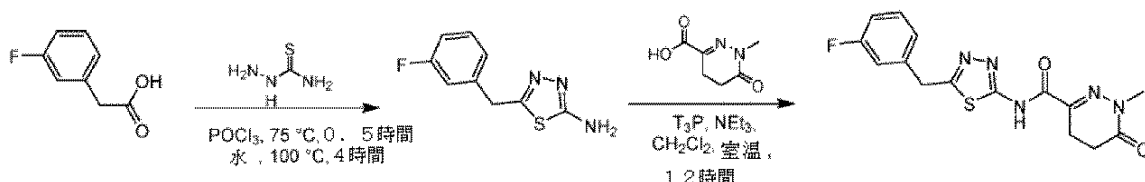
20

化合物N-(5-(3-メトキシベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドは、化合物201の調製について報告される合成手順に従って合成した。N-(5-(3-メトキシベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.162 g, 0.452 mmol, 54%) が黄色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.06 (br. s, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82 – 6.75 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.97 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 8.4 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 359.0 [M+H]⁺.

30

【1065】

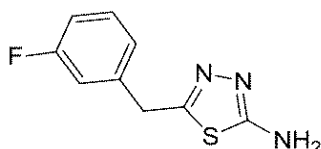
実施例211. N-(5-(3-フルオロベンジル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (211) の調製
【化858】



40

【1066】

ステップ1: 5-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-アミンの調製
【化859】



50

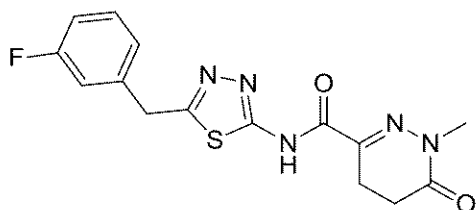
オキシ塩化リン(V) (3 mL) 中の 2-(3-フルオロフェニル)酢酸 (2.00 g、13.0 mmol) 及びアミノチオ尿素 (1.18 g、13.0 mmol) の混合物を攪拌し、75℃まで0.5時間攪拌及び加熱した。混合物を15℃まで冷却し、水(10 mL)を滴下した。次いで、混合物を100℃で4時間攪拌した。次いで、反応物を15℃まで冷却し、50%水酸化ナトリウム水溶液でpH=8に塩基性化した。沈殿物を濾過し、ケーキを真空下で乾燥させて、5-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン (2.0 g、7.46 mmol、57%) を白色固体として得た。固体を次のステップに直接使用した。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 7.43 – 7.32 (m, 1H), 7.21 – 7.02 (m, 5H), 4.19 (s, 2H).

10

【1067】

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

【化860】



20

25℃のジクロロメタン (15 mL) 中の 1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.15 g、0.961 mmol) 及び 5-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン (0.201 g、0.961 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.194 g、1.92 mmol) 及び酢酸エチル中プロピルホスホン酸無水物 (0.917 g、1.44 mmol、純度50%) を順に加えた。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応物を氷水(10 mL)中に注ぎ入れ、ジクロロメタン(10 mL×2)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取HPLC (Waters Xbridge 150×25 5 μMカラム; 15~45%アセトニトリル/10 mM炭酸水素アンモニウム水溶液、12分のグラジエント) を介して精製して、N-(5-(3-フルオロベンジル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.240 g、0.676 mmol、70%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.55 (br. s, 1H), 7.31 (dt, J = 6.1, 7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.96 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 348.0 [M+H]⁺.

30

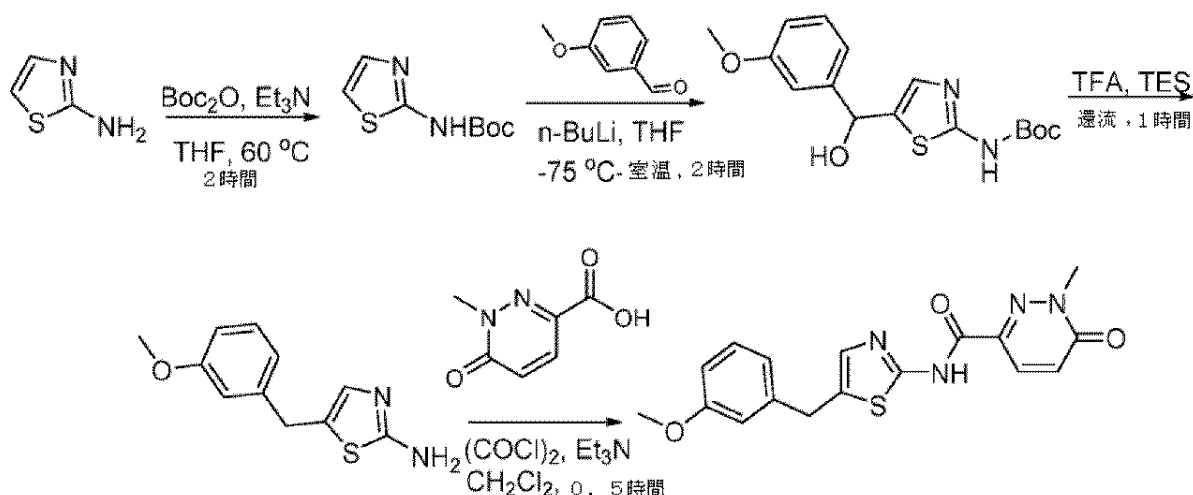
【1068】

実施例212. N-(5-(3-メトキシベンジル)チアジアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(212)の調製

40

50

【化 8 6 1】

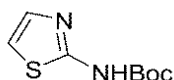


10

【1 0 6 9】

ステップ1：チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 8 6 2】



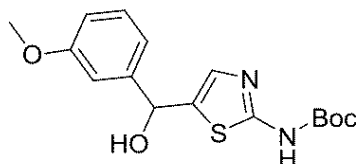
20

二炭酸ジ-tert-ブチル (6.54 g、30.0 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) 中のチアゾール-2-アミン (3.0 g、30.0 mmol) 及びトリエチルアミン (6.07 g、60.0 mmol) の混合物にゆっくり加えた。混合物を 60°C まで加熱し、2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗製残渣を石油エーテル／酢酸エチル = 50 : 1 の混合物に加え、混合物を2時間攪拌した。濾過して、粗製物チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル (4.4 g、粗製物) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 201.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1 0 7 0】

ステップ2：5-(ヒドロキシ(3-メトキシフェニル)メチル)チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 8 6 3】



30

-70°C のテトラヒドロフラン (20 mL) 中のチアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル (1.2 g、6.0 mmol) の溶液をn-ブチルリチウム (5.3 mL、13.2 mmol) でゆっくり処理した。反応物を -70°C で2時間攪拌した後、テトラヒドロフラン (5 mL) 中の3-メトキシベンズアルデヒド (1.22 g、9.0 mmol) の溶液を反応混合物にゆっくり加えた。水を加えて、反応物をクエンチした。揮発性物質を減圧下で除去した。水層をジクロロメタン (100 mL) で抽出し、次いで、有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル = 1 / 1) によって精製して、5-(ヒドロキシ(3-メトキシフェニル)メチル)チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル (1.22 g、61%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 337.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

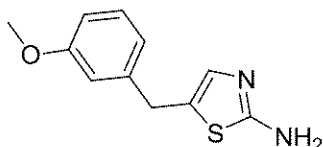
40

50

【1071】

ステップ3：5-（3-メトキシベンジル）チアゾール-2-アミンの調製

【化864】



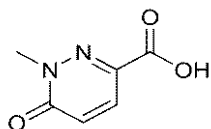
トリフルオロ酢酸（10.0 mL）中の5-（ヒドロキシ（3-メトキシフェニル）メチル）チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル（1.2 g、3.57 mmol）の溶液を、トリエチルシラン（1.66 g、14.28 mmol）で処理し、90℃まで1時間加熱した。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去し、粗製残渣をジクロロメタン（50 mL）中に溶解した。有機層を炭酸水素ナトリウム（50 mL）、ブライン（50 mL × 1）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）によって精製して、5-（3-メトキシベンジル）チアゾール-2-アミン（0.700 g、3.18 mmol、89%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）m/z：221.1 [M+H]⁺.

10

【1072】

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

【化865】



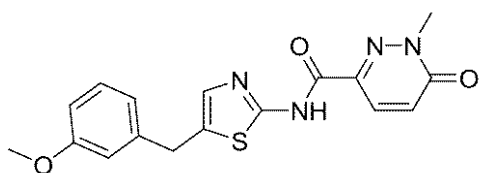
水（1.5 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル（0.15 g、0.892 mmol）の溶液に、水酸化ナトリウム（0.071 g、1.79 mmol）を加えた。混合物を60℃まで加熱し、1時間攪拌した。溶液を1 N塩化水素でpH値1～3に酸性化し、次いで、全ての揮発性物質を除去して、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.100 g、粗製物）を白色固体として得た。LCMS（ESI）m/z：155.1 [M+H]⁺.

30

【1073】

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

【化866】



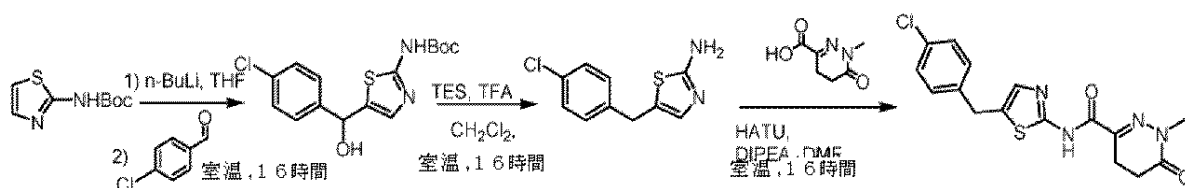
40

20℃のジクロロメタン（2 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.100 g、0.649 mmol）の溶液に、塩化オキサリル（1 mL）を加えた。反応混合物を20℃で0.5時間攪拌し、真空下で濃縮した。粗製固体をジクロロメタン（4.0 mL）中に溶解し、ジクロロメタン（5.0 mL）中の5-（3-メトキシベンジル）チアゾール-2-アミン（0.186 g、0.844 mmol）及びトリエチルアミン（0.256 g、2.53 mmol）の混合物に滴下した

50

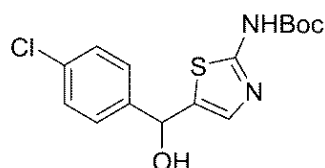
。反応物を 0℃で 20 分間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタン (50 mL) 及び水 (50 mL) の混合物に加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製試料を最小限の N, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21×250 mm 10 μm カラム; 移動相 アセトニトリル/0.01% トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-(3-メトキシベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た (0.0692 g, 0.195 mmol, 30%)。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 12.28 (s, 1H), 7.89–7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.24–7.26 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.04–7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80–6.86 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.745 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 357.1 [M+H]⁺.
【1074】

実施例 213. N-(5-(4-クロロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (213) の調製
【化 867】



【1075】

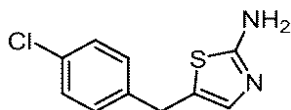
ステップ 1: 5-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イルカルバミン酸 tert-ブチルの調製
【化 868】



−78℃のテトラヒドロフラン (40 mL) 中のチアゾール-2-イルカルバミン酸 tert-ブチル (1.00 g, 5.00 mmol) の溶液に、n-ブチルリチウム (4.4 mL, 11 mmol, ヘキサン中 2.5 M) を窒素下で滴下した。反応物を −78℃で 1 時間攪拌し、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 4-クロロベンズアルデヒド (0.66 g, 4.75 mmol) の溶液を −78℃で滴下した。次いで、反応混合物を −78℃で 30 分間攪拌し、室温まで 16 時間温めた。反応物を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル (40 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (40 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (Biotage, 40 g シリカゲル, 酢酸エチル/石油エーテルを 40%~50% で用いて溶出) によって精製して、5-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イルカルバミン酸 tert-ブチル (0.6 g, 1.76 mmol, 35%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 341.1 [M+H]⁺.
【1076】

ステップ 2: 5-(4-クロロベンジル)チアゾール-2-アミンの調製

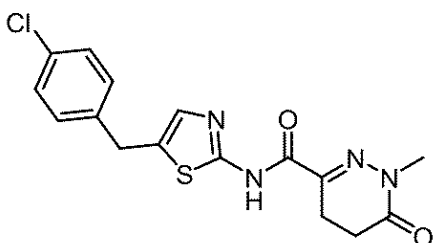
【化 8 6 9】



室温のジクロロメタン（20 mL）中の5-（（4-クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル（0.55 g、1.62 mmol）の溶液に、トリエチルシラン（2 mL、12.9 mmol）を加えた。反応混合物を0℃まで冷却し、次いで、トリフルオロ酢酸（1.65 mL、21.8 mmol）を滴下した。添加後、反応物を室温で16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン（10 mL）で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、ジクロロメタン（20 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料をCombi-Flash（Biotage、40 gシリカゲル、メタノール：ジクロロメタン=1：15で溶出）によって精製して、5-（4-クロロベンジル）チアゾール-2-アミン（0.17 g、0.76 mmol、47%）を白色固体として得た。LCMS（ESI）m/z：225.1 [M+H]⁺.

【1077】

ステップ3：N-（5-（4-クロロベンジル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化 8 7 0】



N, N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.110 g、0.72 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキソヘキサフルオロホスフェート（0.3 g、0.08 mmol）及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.22 mL、1.33 mmol）の溶液を室温で30分間攪拌した。次いで、5-（4-クロロベンジル）チアゾール-2-アミン（0.15 g、0.67 mmol）を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル／水（20 mL／20 mL）で希釈し、酢酸エチル（20 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 µmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）によって精製して、N-（5-（4-クロロベンジル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.140 g、0.38 mmol、57.8%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, メタノール-d₄）δ 7.25-7.35（m, 4H）, 7.24（s, 1H）, 4.13（s, 2H）, 3.46（s, 3H）, 2.94（t, J = 8.5 Hz, 2H）, 2.60（t, J = 8.5 Hz, 2H）；LCMS（ESI）m/z：363.0 [M+H]⁺.

【1078】

10

20

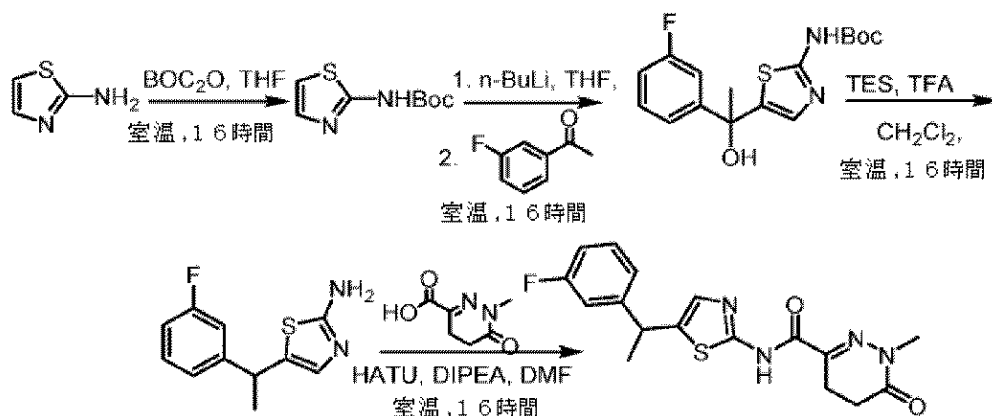
30

40

50

実施例 214. N-(5-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (214) の調製

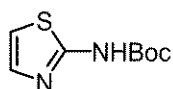
【化 871】



【1079】

ステップ 1: チアゾール-2-イルカルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化 872】

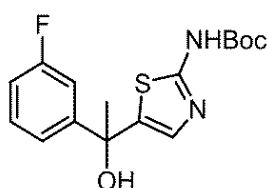


室温のテトラヒドロフラン (30 mL) 中のチアゾール-2-アミン (10.0 g、100 mmol) の溶液に、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の二炭酸ジ-tert-ブチル (26.2 g、120 mmol) の溶液をゆっくり加えた。添加後、反応物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を濃縮し、得られた残渣を 100 mL / 2 mL の石油エーテル / 酢酸エチルの混合溶液中に分散させ、濾過し、真空下で乾燥させて、チアゾール-2-イルカルバミン酸 tert-ブチル (18 g、90 mmol、90%) を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆): δ 11.41 (s, 1H), 7.35 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 4 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H); LCMS (ESI) m/z: 145.0 [M-55]⁺. 追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【1080】

ステップ 2: 5-(1-(3-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシエチル)チアゾール-2-イルカルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化 873】

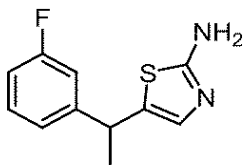


化合物 213 の合成と同じ手順を使用した。化合物 5-(1-(3-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシエチル)チアゾール-2-イルカルバミン酸 tert-ブチル (0.9 g、2.66 mmol、53%) が黄色固体として得られた。LCMS (ESI) m/z: 339.1 [M+H]⁺. 追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【1081】

ステップ3：5-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-2-アミンの調製

【化874】



10

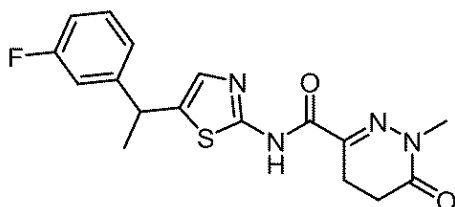
5-(1-(3-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシエチル)チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(0.4g、1.18mmol)を使用して、化合物213の5-(4-クロロベンジル)チアゾール-2-アミンの合成と同じ手順を使用した。化合物5-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-2-アミン(0.15g、0.67mmol、57%)が白色固体として得られた。LCMS (ESI) m/z: 223.1 [M+H]⁺. 追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【1082】

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

20

【化875】



5-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-2-アミン(0.13g、0.58mmol)を使用して、化合物213のN-(5-(4-クロロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの合成と同じ手順を使用した。化合物N-(5-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(0.131g、0.36mmol、62%)が白色固体として得られた。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.36 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.94 (t, J = 9 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 9 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 7.5 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 361.1 [M+H]⁺.

30

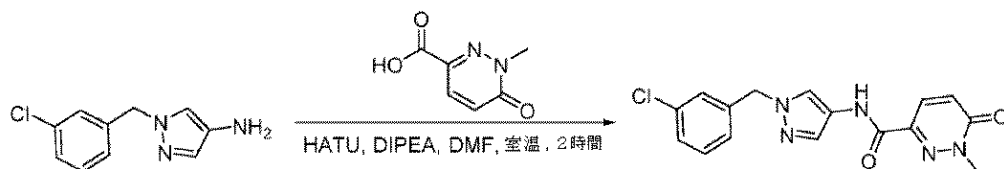
40

【1083】

実施例215. N-(1-(3-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(215)の調製

50

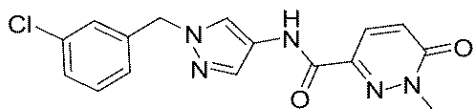
【化 8 7 6】



【1 0 8 4】

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

【化 8 7 7】



N, N-ジメチルホルムアミド（5.00 mL）中の1-（3-クロロベンジル）-1H-ピラゾール-4-アミン（0.090 g、0.44 mmol）、1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.080 g、0.52 mmol）及び1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.198 g、0.52 mmol）の攪拌溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.168 g、1.31 mmol）を加えた。添加後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC Sunfire prep C18 10 μm OBD 19×250 mm；移動相：〔水（0.05%トリフルオロ酢酸）-アセトニトリル〕；B%：60%～88%、15分n）を介して精製して、N-（1-（3-クロロベンジル）-1H-ピラゾール-4-イル）-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.040 g、0.12 mmol、26.8%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 10.60（s, 1H）, 8.19（s, 1H）, 7.91（d, J = 9.7 Hz, 1H）, 7.72（s, 1H）, 7.38（d, J = 7.4 Hz, 2H）, 7.28（s, 1H）, 7.20（d, J = 6.7 Hz, 1H）, 7.05（d, J = 9.7 Hz, 1H）, 5.34（s, 2H）, 3.78（s, 3H）；LCMS（ESI）m/z：344.0 [M+H]⁺.

【1 0 8 5】

実施例 216. N-（5-（3-クロロ-5-フルオロベンジル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（216）の調製

10

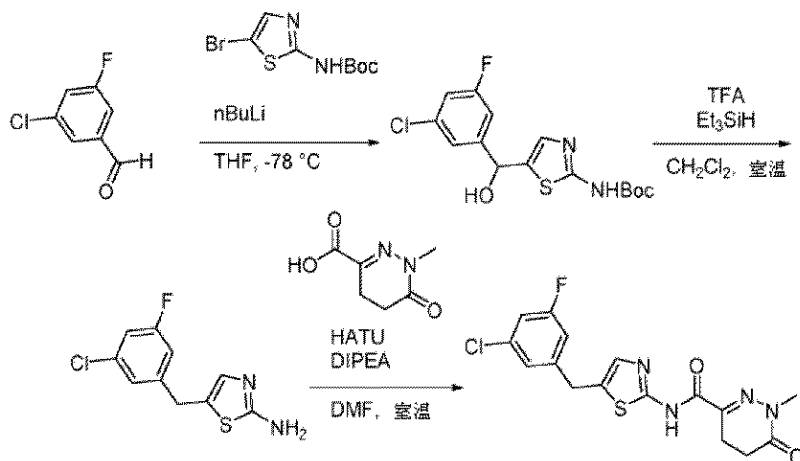
20

30

40

50

【化 8 7 8】

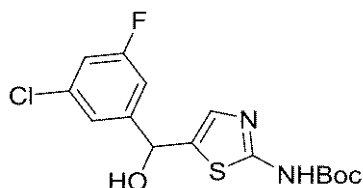


10

【1 0 8 6】

ステップ 1：（5－（（3－クロロ－5－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－2－イル）カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

【化 8 7 9】



20

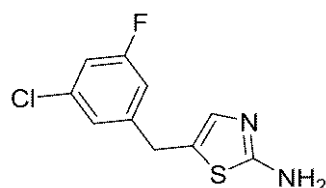
（5－ブROMOチアゾール－2－イル）カルバミン酸 *tert*-ブチル（0.5 g、2.49 mmol）をテトラヒドロフラン（12.4 mL）中に溶解し、 -78°C まで冷却した。n-ブチルリチウム（ヘキサン中1.6 M、1.59 mL、3.98 mmol）を慎重に加え、10分間攪拌し、続いて、3-クロロ－5-フルオロベンズアルデヒド（424 μL 、3.48 mmol）を加えた。飽和塩化アンモニウム水溶液（15 mL）でクエンチし、酢酸エチル（20 mL）で抽出した。ブライン（15 mL）で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、次いで、真空中で濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（40 gのシリカゲルに通して0～50%酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、*t*（5－（（3－クロロ－5－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－2－イル）カルバミン酸 *tert*-ブチルをオレンジ色の油として得た（138 mg、0.384 mmol、15%）。 ^1H NMR（300 MHz，クロロホルム-*d*） δ 7.25 – 6.95（m，4H），5.99（s，1H），1.54（s，9H）。

30

【1 0 8 7】

ステップ 2：5－（（3－クロロ－5－フルオロベンジル）チアゾール－2－アミンの調製

【化 8 8 0】



40

（5－（（3－クロロ－5－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール－2－イル）カルバミン酸 *tert*-ブチル（0.138 g、0.3845 mmol）を塩化メチレン（1.92 mL）中に溶解し、トリエチルシラン（306 μL 、1.92 mmol）及び2，2，2-トリフルオロ酢酸（235 μL 、3.07 mmol）を加えた。

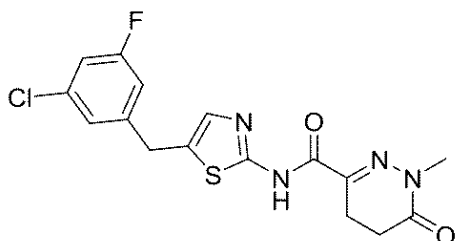
50

室温で16時間攪拌した。濃縮して、溶媒を除去した。酢酸エチル（15 mL）で希釈し、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）、で洗浄し、次いで、ブライン（10 mL）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。物質を粗製物で次のステップに用いた。

【1088】

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

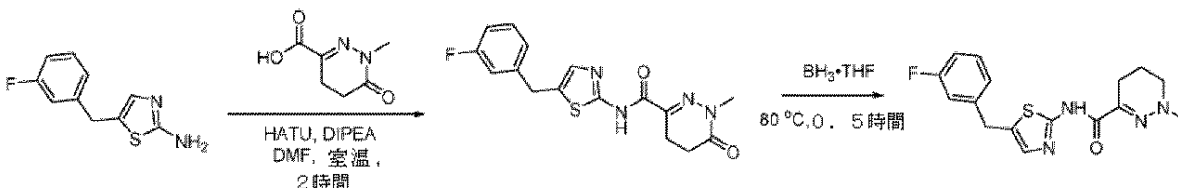
【化881】



5-（3-クロロ-5-フルオロベンジル）チアゾール-2-アミン（0.093 g、0.383 mmol）及び1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.060 g、0.383 mmol）を25 mL 丸底フラスコ中で合わせ、2-（3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート（0.123 g、0.383 mmol）を加えた。N,N'-ジメチルホルムアミド（1.91 mL）中に溶解し、N,N,N,N'-ジイソプロピルエチルアミン（100 µL、0.5746 mmol）を加えた。室温で16時間攪拌した。酢酸エチル（15 mL）で希釈し、水（10 mL）で洗浄し、次いで、ブライン（10 mL）で3回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー（24 gのシリカゲルに通して0~100%酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、N-（5-（3-クロロ-5-フルオロベンジル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドカルボキサミドを淡黄色の固体として得た（29 mg、0.076 mmol、20%）。¹H NMR（300 MHz, クロロホルム-d） δ 7.24（s, 1H）, 7.05（s, 1H）, 7.00（d, J = 8.3 Hz, 1H）, 6.87（d, J = 9.0 Hz, 1H）, 4.09（s, 2H）, 3.47（s, 3H）, 2.99（t, J = 8.6 Hz, 2H）, 2.61（t, J = 8.6 Hz, 2H）; LCMS（ESI） m/z 381.4 [M+H]⁺.

【1089】

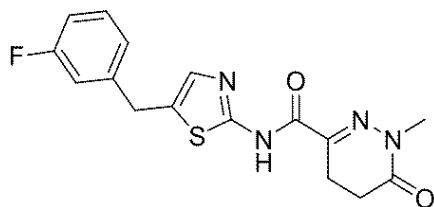
実施例217. N-（5-（3-フルオロベンジル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（217）の調製
【化882】



【1090】

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

【化 8 8 3】

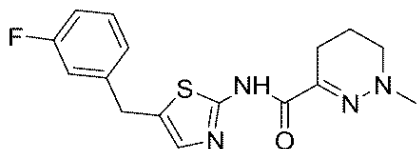


N, N-ジメチルホルムアミド (5.00 mL) 中の 5-(3-フルオロベンジル) チアゾール-2-アミン (0.208 g、1.00 mmol)、1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.172 g、1.10 mmol) 及び 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.418 g、1.10 mmol) の攪拌溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.387 g、3.00 mmol) を加えた。添加後、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。粗製試料を最小限の N, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Sunfire prep C18 10 µm OBD 19*250 mm; 移動相: [水 (0.05% トリフルオロ酢酸) - アセトニトリル]; B%: 60%~88%、15 分) を介して精製して、(5-(3-フルオロベンジル) チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.240 g、0.69 mmol、69.4%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 347.0 [M+H]⁺.

【1091】

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

【化 8 8 4】

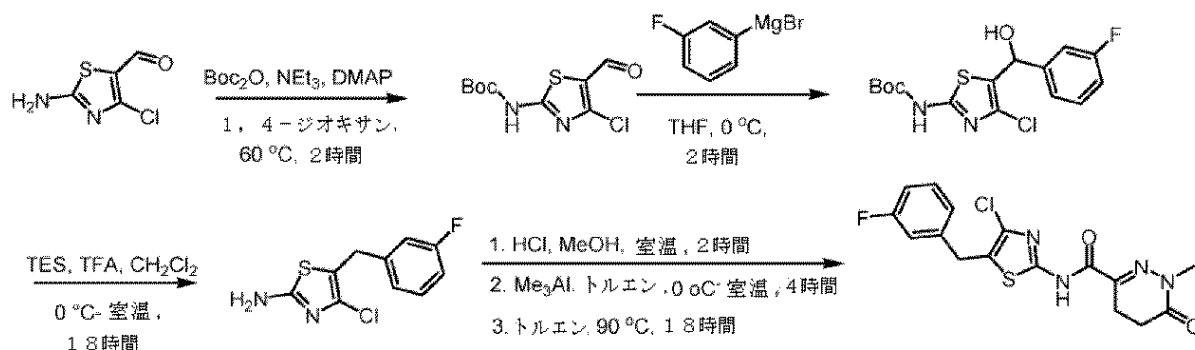


テトラヒドロフラン (10.0 mL) 中の (5-(3-フルオロベンジル) チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.140 g、0.40 mmol) の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン (4.00 mL、4.00 mmol、1 M) を加えた。混合物を 80℃ で 0.5 時間攪拌した。0℃ まで冷却したら、混合物をメタノール (10.0 mL) でクエンチし、1 N 塩化水素水溶液で pH 2 に調整した。得られた混合物を 80℃ で 30 分間攪拌した。濃縮したら、残渣を酢酸エチル (50 mL) 中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (25 mL) 及びブライン (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限の N, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Sunfire prep C18 10 µm OBD 19*250 mm; 移動相: [水 (0.05% トリフルオロ酢酸) - アセトニトリル]; B%: 60%~88%、15 分) を介して精製して、N-(5-(3-フルオロベンジル) チアゾール-2-イル)-1-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.070 g、0.21 mmol、52.7%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 7.36 (td, J = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 - 6.99 (m, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.18 - 2.96 (m, 5H), 2.26 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.86

— 1.70 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 333.1 $[M+H]^+$.
【1092】

実施例218. N-(4-クロロ-5-(3-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(218)の調製

【化885】

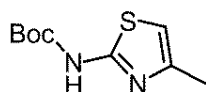


10

【1093】

ステップ1: 4-クロロ-5-ホルミルチアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

【化886】



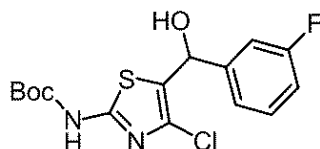
無水1,4-ジオキサン(15 mL)中の2-アミノ-4-クロロチアゾール-5-カルバルデヒド(1.00 g、6.17 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.6 g、7.40 mmol)及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.076 g、0.62 mmol)の溶液を 60°C で2時間攪拌した。濃縮したら、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=4/1)によって精製した。化合物4-クロロ-5-ホルミルチアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(1.30 g、4.96 mmol、80.4%)が褐色固体として得られた。LCMS (ESI) m/z : 263.0 $[M+H]^+$.

30

【1094】

ステップ2: 4-クロロ-5-((3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

【化887】



40

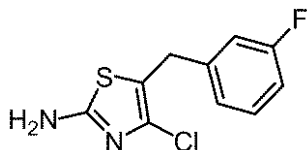
テトラヒドロフラン(20 mL)中の4-クロロ-5-ホルミルチアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(1.12 g、4.27 mmol)の氷冷溶液に、3-フルオロフェニル)マグネシウムブロミド溶液(8.55 mL、8.55 mmol、テトラヒドロフラン中1 M)を滴下した。混合物を 0°C で1時間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL)でクエンチし、酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=4/1)によって精製して、4-クロロ-5-((3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ

50

) メチル) チアゾール-2-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル (1.01 g、2.82 mmol、66.1%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 359.0 $[M+H]^+$.

【1095】

ステップ3: 4-クロロ-5-(3-フルオロベンジル) チアゾール-2-アミンの調製
【化888】



10

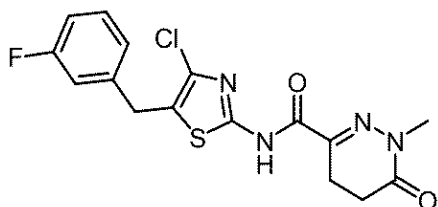
ジクロロメタン (10.0 mL) 中の4-クロロ-5-(3-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) チアゾール-2-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル (1.00 g、2.79 mmol) 及びトリエチルシラン (3.60 mL、22.32 mmol) の氷冷溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.90 mL、39.1 mmol) を滴下した。混合物を室温まで温め、18時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=3/1) によって精製して、4-クロロ-5-(3-フルオロベンジル) チアゾール-2-アミン (0.650 g、2.69 mmol、96.3%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 243.1 $[M+H]^+$.

20

【1096】

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

【化889】



30

メタノール (5.00 mL) 中の4-クロロ-5-(3-フルオロベンジル) チアゾール-2-アミン (0.557 g、2.30 mmol) の溶液に、塩化水素 (1.15 mL、3.45 mmol、メタノール中3.0 M) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた残渣を無水トルエン (5.00 mL) 中に溶解した。トリメチルアルミニウム (1.15 mL、2.30 mmol、トルエン中2.0 M) を0℃で滴下した。反応混合物を室温まで温め、4時間攪拌した。この溶液をトルエン (1.00 mL) 中の1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル (0.326 g、1.92 mmol) の溶液に滴下した。混合物を、密封管中、90℃で18時間攪拌した。室温まで冷却したら、混合物を水 (25 mL) でクエンチし、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を1 N 塩化水素水溶液 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21 × 250 mm 10 μmカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製すると、N-(4-クロロ-5-(3-フルオロベンジル) チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.100 g、0.26 mmol、31.3%) が白色固体として得られた。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 12.38 (s, 1H), 7.39 (d, J = 6

40

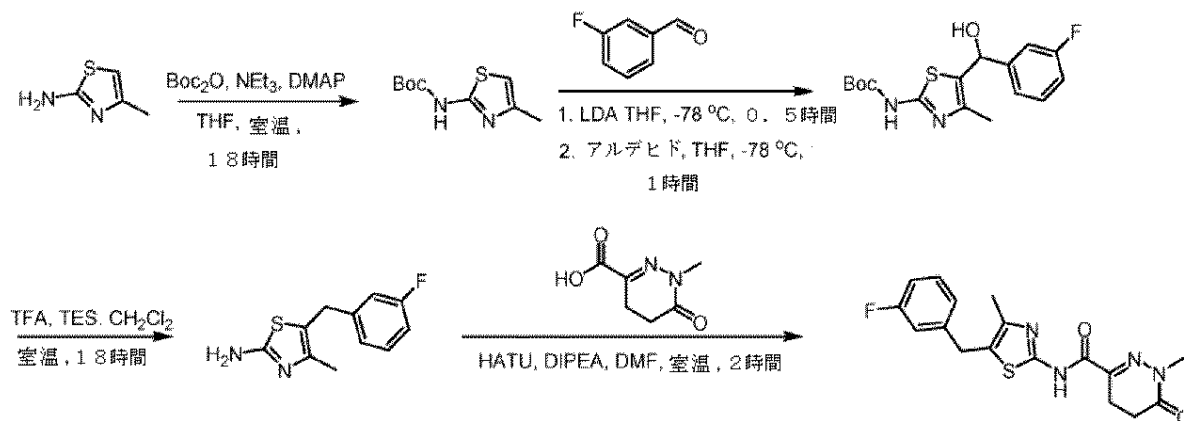
50

. 3 Hz, 1H), 7.20 – 6.95 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.81 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 381.0 [M+H]⁺.

【1097】

実施例219. N-(5-(3-フルオロベンジル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(219)の調製

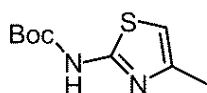
【化890】



【1098】

ステップ1: 4-メチルチアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

【化891】

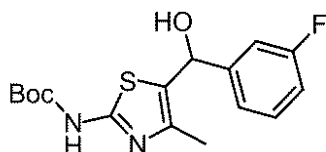


無水テトラヒドロフラン(50 mL)中の4-メチルチアゾール-2-アミン(2.50 g、21.9 mmol)、二炭酸ジtert-ブチル(5.26 g、24.1 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.025 g、10重量%)及びトリエチルアミン(3.95 mL、28.5 mmol)の溶液を室温で18時間攪拌した。濾過したら、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=10/1)によって精製して、4-メチルチアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(2.70 g、12.6 mmol、57.6%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 215.1 [M+H]⁺.

【1099】

ステップ2: 5-((3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-4-メチルチアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

【化892】

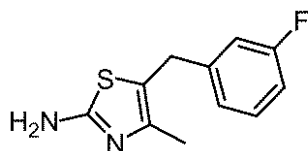


テトラヒドロフラン(15 mL)中の4-メチルチアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(1.07 g、5.00 mmol)の溶液に、リチウムジイソプロピルアミド(6.25 mL、12.5 mmol、2.0 M)を -78°C で滴下した。混合物を -78°C で30分間攪拌した後、3-フルオロベンズアルデヒド(0.744 g、6.00 mmol)の溶液を滴下した。混合物を -78°C で更に1時間攪拌し、飽和塩化アンモニ

ウム水溶液（50 mL）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（50 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）によって精製して、5－（（3－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－4－メチルチアゾール－2－イルカルバミン酸tert－ブチル（1.30 g、3.85 mmol、76.9%）を無色の油として得た。LCMS（ESI）m/z：339.1 [M+H]⁺.

【1100】

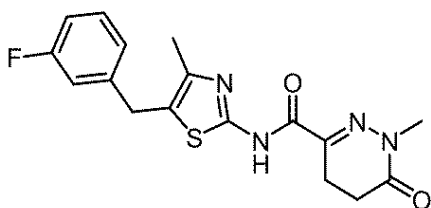
ステップ3：5－（3－フルオロベンジル）－4－メチルチアゾール－2－アミンの調製
【化893】



ジクロロメタン（5.00 mL）中の5－（（3－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－4－メチルチアゾール－2－イルカルバミン酸tert－ブチル（0.338 g、1.00 mmol）及びトリエチルシラン（0.930 g、8.00 mmol）の氷冷溶液に、トリフルオロ酢酸（1.60 g、14.0 mmol）を滴下した。混合物を室温まで温め、18時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）によって精製して、5－（3－フルオロベンジル）－4－メチルチアゾール－2－アミン（0.206 g、0.93 mmol、92.8%）を白色固体として得た。LCMS（ESI）m/z：223/1 [M+H]⁺.

【1101】

ステップ4：N－（5－（3－フルオロベンジル）－4－メチルチアゾール－2－イル）－1－メチル－6－オキソ－1,4,5,6－テトラヒドロピリダジン－3－カルボキサミドの調製
【化894】



N,N－ジメチルホルムアミド（5.00 mL）中の5－（3－フルオロベンジル）－4－メチルチアゾール－2－アミン（0.180 g、0.81 mmol）、1－メチル－6－オキソ－1,4,5,6－テトラヒドロピリダジン－3－カルボン酸（0.151 g、0.97 mmol）及び1－[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]－1H－1,2,3－トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3－オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.369 g、0.97 mmol）の攪拌溶液に、N,N－ジイソプロピルエチルアミン（0.313 g、2.43 mmol）を加えた。添加後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗製試料を最小限のN,N－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21 × 250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N－（5－（3－フルオロベンジル）－4－メチルチアゾール－2－イル）－1－メチル－6－オキソ－1,4,5,6－テトラヒドロピリダジン－3－カルボキサミド（0.066 mg、0.18 mmol、22.6%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 11.83（s, 1H），7.36（dd, J = 14.9, 7.4 Hz

10

20

30

40

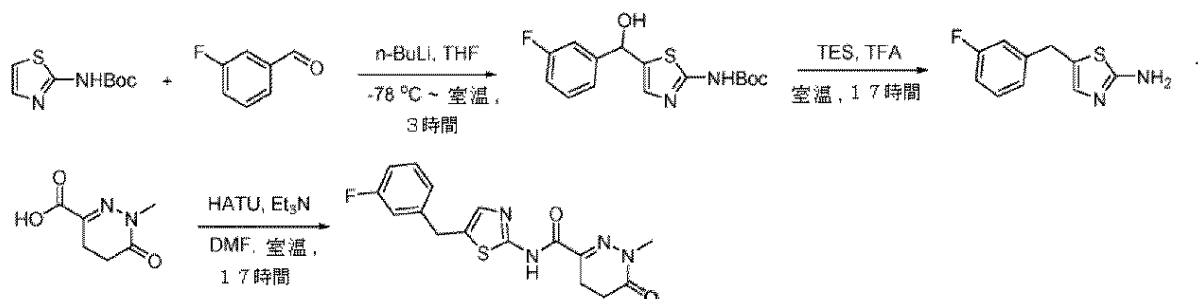
50

z, 1H), 7.06 (dd, J = 18.6, 8.6 Hz, 3H), 4.07 (s, 2H), 2.81 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.59 – 2.41 (m, 6H), 2.27 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 361.1 [M+H]⁺.

【1102】

実施例220. N-(5-(3-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-N,1-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(220)の調製

【化895】

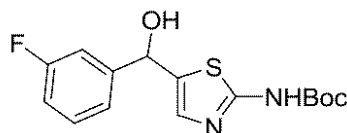


10

【1103】

ステップ1: 5-((3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

【化896】



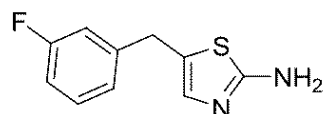
-78 °Cのテトラヒドロフラン(100 mL)中のチアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(5.0 g、25.0 mmol)の攪拌溶液に、n-ブチリチウム(22 mL、55 mmol、2.5 M)を窒素下で5分かけて滴下した。30分間攪拌した後、3-フルオロベンズアルデヒド(4.65 g、37.5 mmol)を加えた。溶液を2時間かけて室温まで温め、次いで、氷水(100 mL)中に注ぎ入れた。溶液を1 M塩化水素(20 mL)でpH=6~7に調整し、酢酸エチル(100 mL×2)で抽出し、ブライン(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料をtert-ブチルメチルエーテル(50 mL)で処理して、5-((3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(6.5 g、20.0 mmol、80%)を褐色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 325.1 [M+H]⁺.

30

【1104】

ステップ2: 5-(3-フルオロベンジル)チアゾール-2-アミンの調製

【化897】



40

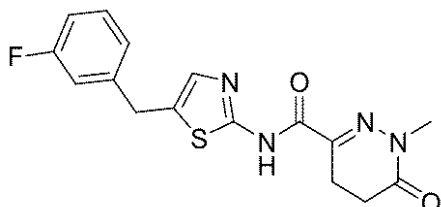
0 °Cのトリフルオロ酢酸(15.0 mL)中の5-((3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(1.0 g、3.1 mmol)の攪拌溶液に、トリエチルシラン(1.39 g、12.4 mmol)を加えた。溶液を室温で17時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製試料を飽和炭酸

50

水素ナトリウム水溶液（100 mL）で希釈し、酢酸エチル（50 mL × 2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製試料を *tert*-ブチルメチルエーテル（10 mL）で処理して、5-（3-フルオロベンジル）チアゾール-2-アミン（0.6 g、2.88 mmol、93%）を褐色固体として得た。LCMS（ESI） m/z ：209.1 [M+H]⁺.

【1105】

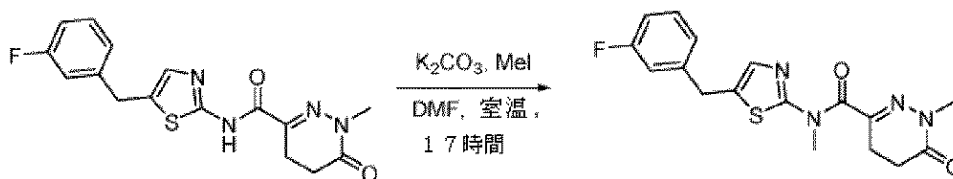
ステップ3：N-（5-（3-フルオロベンジル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化898】



N,N-ジメチルホルムアミド（5.00 mL）中の5-（3-フルオロベンジル）チアゾール-2-アミン（0.3 g、1.44 mmol）、1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.270 g、1.73 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.657 g、1.73 mmol）及びトリエチルアミン（0.727 g、7.2 mmol）の溶液を室温で17時間攪拌した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Sunfire prep C18 10 μm OBD 19 × 250 mm；移動相：〔水（0.05%炭酸水素ナトリウム）-アセトニトリル〕；B%：40%～50%、7分）を介して精製して、N-（5-（3-フルオロベンジル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.300 g、0.87 mmol、60%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 9.98（s, 1H），7.25-7.31（m, 1H），7.21（s, 1H），7.04（d, J = 8.0 Hz, 1H），6.94（t, J = 6.0 Hz, 2H），4.10（s, 2H），3.45（s, 3H），2.97（t, J = 8.8 Hz, 2H），2.59（t, J = 8.8 Hz, 2H）；LCMS（ESI） m/z ：347.0 [M+H]⁺.

【1106】

実施例221. N-（5-（3-フルオロベンジル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（221）の調製
【化899】

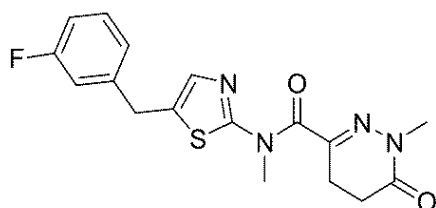


【1107】

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

の調製

【化900】

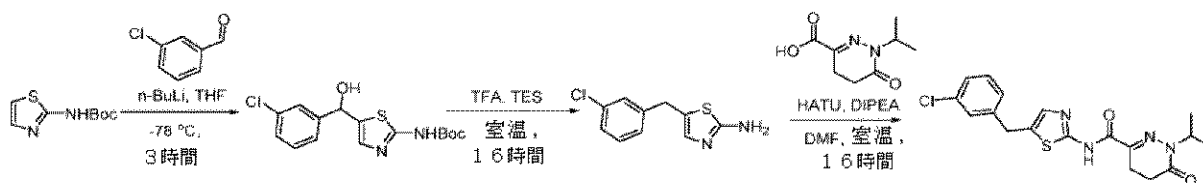


N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) 中の N-(5-(3-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.200 g、0.58 mmol) 及び炭酸カリウム (0.120 g、0.87 mmol) の攪拌溶液に、ヨードメタン (0.246 g、1.73 mmol) を室温で 17 時間加えた。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗製試料を最小限の N, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Sunfire prep C18 10 μm OBD 19*250 mm; 移動相: [水 (0.05% 炭酸水素ナトリウム)-アセトニトリル]; B%: 40%~50%, 7 分) を介して精製して、N-(5-(3-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-N, 1-ジメチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.0625 g、0.17 mmol、30%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 361.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.32 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 9.0 Hz, J = 2.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.92 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 8.5 Hz, 2H).

【1108】

実施例 222. N-(5-(3-クロロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (222) の調製

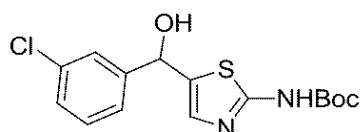
【化901】



【1109】

ステップ 1: (5-(3-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化902】



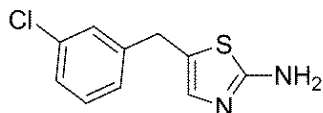
無水テトラヒドロフラン (80 mL) 中のチアゾール-2-イルカルバミン酸 tert-ブチル (2.8 g、14.0 mmol) の溶液に、n-ブチルリチウム (8.4 mL、21.0 mmol、テトラヒドロフラン中 2.5 M) を、窒素下、-78 °C で加えた。反応混合物を -78 °C で 1 時間攪拌した後、3-クロロベンズアルデヒド (2.95 g、2

1.0 mmol)を加えた。反応物を0℃まで3時間温め、塩化アンモニウムの水溶液(20 mL)でクエンチし、酢酸エチル(80 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=2:1)によって精製して、(5-((3-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(2.8 g、8.2 mmol、58.6%)を褐色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 341.1 [M+H]⁺.

【1110】

ステップ2: 5-(3-クロロベンジル)チアゾール-2-アミンの調製

【化903】

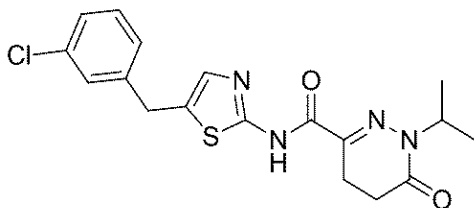


室温のトリエチルシラン(10 mL)中の(5-((3-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(1.0 g、2.93 mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(1.67 g、14.7 mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/1)によって精製して、5-(3-クロロベンジル)チアゾール-2-アミン(580 mg、2.58 mmol、88%)を褐色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 225.1 [M+H]⁺.

【1111】

ステップ3: N-(5-(3-クロロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-イソプロピル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製

【化904】



N,N-ジメチルホルムアミド(6 mL)中の5-(3-クロロベンジル)チアゾール-2-アミン(0.098 g、0.53 mmol)、1-イソプロピル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸(0.120 g、0.53 mmol)及び1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(0.263 g、0.69 mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.276 g、2.14 mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC(Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液)を介して精製して、N-(5-(3-クロロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-イソプロピル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(0.098 g、0.25 mmol、47.2%)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 12.07 (s, 1H), 7.44 – 7.16 (m, 5H), 4.84 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.86 – 2.70 (m, 2H), 2.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.24 (d, J =

10

20

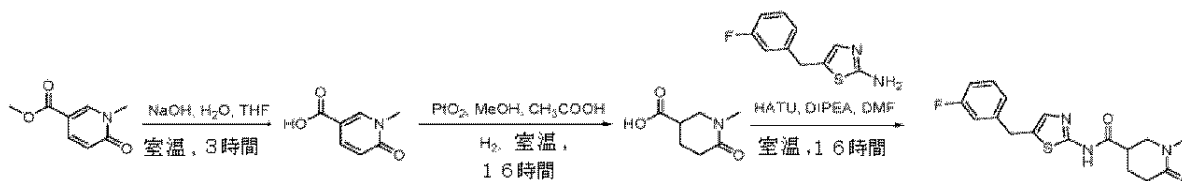
30

40

50

6.6 Hz, 6H); LCMS (ESI) m/z : 391.1 $[M+H]^+$.
【1112】

実施例223. N-(5-(3-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソピペリジン-3-カルボキサミド(223)の調製
【化905】

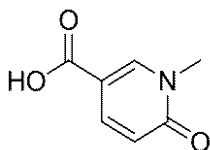


10

【1113】

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

【化906】



20

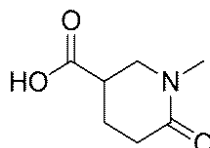
室温のテトラヒドロフラン(10.0 mL)中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(1.5 g, 8.97 mmol)の溶液に、水酸化ナトリウム(1.44 g, 35.9 mmol)及び水(10.0 mL)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、水(100 mL)で希釈し、2 M塩化水素水溶液でpH = 3~4に調整し、酢酸エチル(80 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(1.1 g, 7.18 mmol, 80.0%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 154.1 $[M+H]^+$.

【1114】

30

ステップ2: 1-メチル-6-オキソピペリジン-3-カルボン酸の調製

【化907】



室温のメタノール(8 mL)及び酢酸(2.0 mL)中の1-メチル-6-オキソピペリジン-3-カルボン酸(0.130 g, 0.85 mmol)の溶液に、酸化白金(IV)(0.100 g)を加えた。反応混合物を、水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応溶液を濾過し、濃縮して、1-メチル-6-オキソピペリジン-3-カルボン酸(0.135 g, 粗製物)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 158.2 $[M+H]^+$.

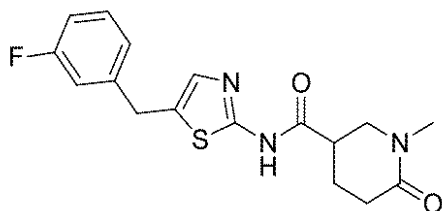
40

【1115】

ステップ3: N-(5-(3-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソピペリジン-3-カルボキサミドの調製

50

【化 9 0 8】

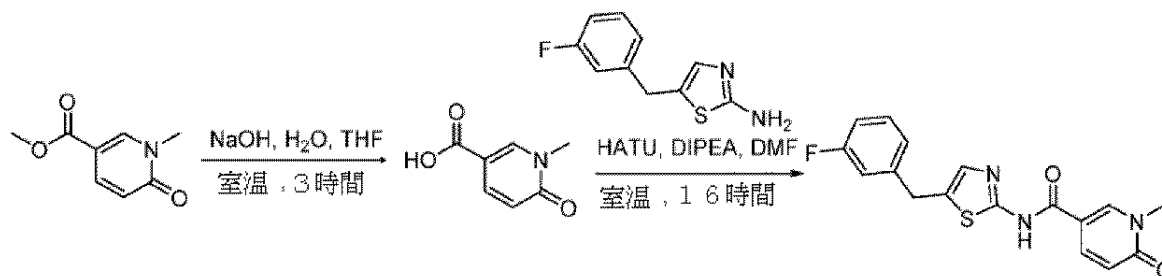


室温のN, N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 中の1-メチル-6-オキソピペリジン-3-カルボン酸 (0.135 g、0.85 mmol)、5-(3-フルオロベンジル)チアゾール-2-アミン (0.177 g、0.85 mmol) 及び1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.422 g、1.11 mmol) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.440 g、3.4 mmol) を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC (Boston C18 21×250 mm 10 µmカラム; アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-(3-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソピペリジン-3-カルボキサミド (0.135 g、0.388 mmol、45.6%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 12.15 (s, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.11–7.03 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.43 (dd, J = 11.9, 9.0 Hz, 2H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.82 (d, J = 16.3 Hz, 3H), 2.31 – 2.17 (m, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 1H); LCMS (ESI) m/z: 348.1 [M+H]⁺.

【1116】

実施例224. N-(5-(3-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (214) の調製

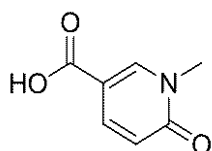
【化 9 0 9】



【1117】

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

【化 9 1 0】



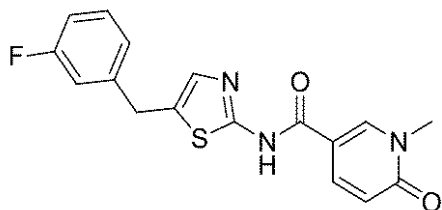
室温のテトラヒドロフラン (10 mL) 及び水 (10 mL) 中の1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (1.5 g、8.97 mmol)

の溶液に、水酸化ナトリウム（１．４４ｇ、３５．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間攪拌した。混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、２Ｍ塩化水素水溶液でｐＨを約３～４に調整し、酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１．１ｇ、７．１８ｍｍｏｌ、８０．０％）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z ： １５４．１ $[M+H]^+$ 。

【１１１８】

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

【化９１１】

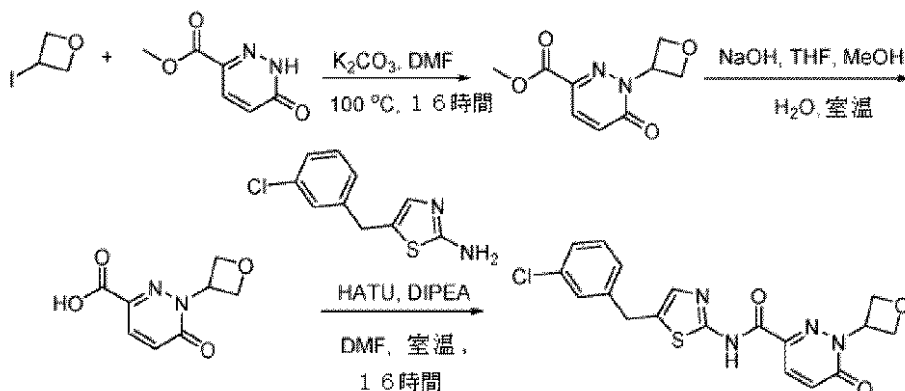


N，N－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）中の１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．３６７ｇ、２．４ｍｍｏｌ）、５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－アミン（０．５００ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）及び１－[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ[４，５－ｂ]ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（１．１９ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（１．２４ｇ、９．６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１６時間攪拌した。粗製試料を最小限のN，N－ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250mm 10μmカラム；アセトニトリル／０．０１％トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N－（５－（３－フルオロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．４５０ｇ、１．３１ｍｍｏｌ、５４．６％）を白色固体として得た。¹H NMR（５００ MHz，ジメチルスルホキシド－ d_6 ） δ １２．２２（s，１H），８．６８（d， J ＝２．４ Hz，１H），７．９９（dd， J ＝９．５，２．７ Hz，１H），７．４０－７．３２（m，２H），７．１４－７．０４（m，３H），６．４４（d， J ＝９．６ Hz，１H），４．１３（s，２H），３．５０（s，３H）；LCMS（ESI） m/z ： ３３４．０ $[M+H]^+$ 。

【１１１９】

実施例２２５．N－（５－（３－クロロベンジル）チアゾール－２－イル）－１－（オキセタン－３－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－カルボキサミド（２２５）の調製

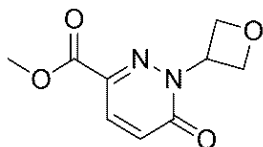
【化９１２】



【1120】

ステップ1：1-(オキセタン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルの調製

【化913】

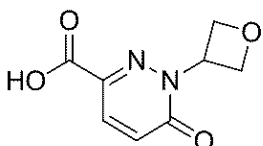


室温のN,N-ジメチルホルムアミド(60 mL)中の6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル(2.0 g、13.0 mmol)の溶液に、3-ヨードオキセタン(4.77 g、26.0 mmol)及び炭酸カリウム(3.58 g、26.0 mmol)を加えた。反応混合物を100℃で16時間攪拌し、室温まで冷却し、水(300 mL)で希釈し、酢酸エチル(80 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル=3:1)によって精製して、1-(オキセタン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル(1.5 g、7.14 mmol、55%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 211.1 [M+H]⁺.

【1121】

ステップ2：1-(オキセタン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸の調製

【化914】

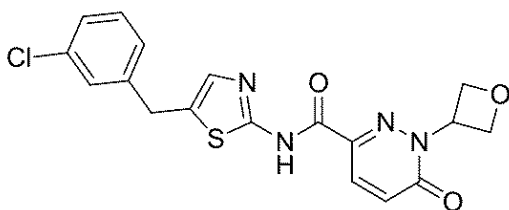


テトラヒドロフラン(8 mL)及び水(8 mL)中の1-(オキセタン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル(0.200 g、0.95 mmol)の溶液に、水酸化ナトリウム(0.152 g、3.80 mmol)を室温で加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。濃縮して、1-(オキセタン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸(0.370 g、粗製物)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 197.1 [M+H]⁺.

【1122】

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

【化915】



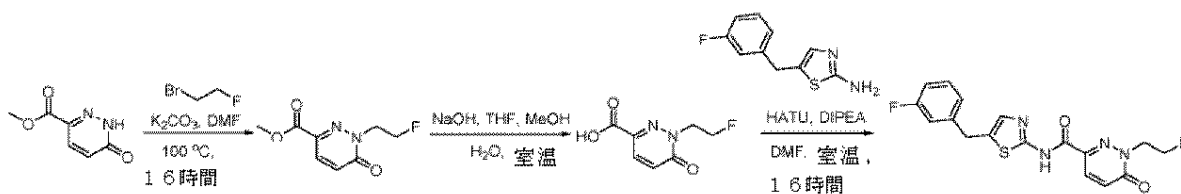
室温のN,N-ジメチルホルムアミド(8 mL)中の1-(オキセタン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸(0.370 g、0.95 mmol)、5-(3-クロロベンジル)チアゾール-2-アミン(0.213 g、0.95 mmol)及び1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリア

ゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.471 g、1.24 mmol) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.491 g、3.80 mmol) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。粗製試料を最小限の N, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21×250 mm 10 μm カラム; アセトニトリル/0.01% トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-(3-クロロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.042 g、0.10 mmol、10.5%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 12.61 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 15.5, 7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.85–5.79 (m, 1H), 5.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.83 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 403.0 [M+H]⁺.

【1123】

実施例 226. N-(5-(3-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-(2-フルオロエチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (226) の調製

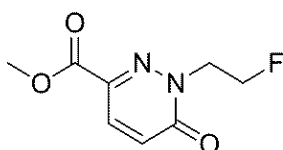
【化 916】



【1124】

ステップ 1: 1-(2-フルオロエチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチルの調製

【化 917】



N, N-ジメチルホルムアミド (60.0 mL) 中の 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル (2.5 g、16.2 mmol) の溶液に、1-ブロモ-2-フルオロエタン (4.12 g、32.4 mmol) 及び炭酸カリウム (4.48 g、32.4 mmol) を加えた。反応混合物を 100 °C で 16 時間攪拌し、室温まで冷却し、水 (300 mL) で希釈し、酢酸エチル (80 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 2/1) によって精製して、1-(2-フルオロエチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル (2.2 g、11.0 mmol、67.8%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 201.1 [M+H]⁺.

【1125】

ステップ 2: 1-(2-フルオロエチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸の調製

10

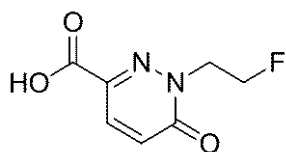
20

30

40

50

【化 9 1 8】

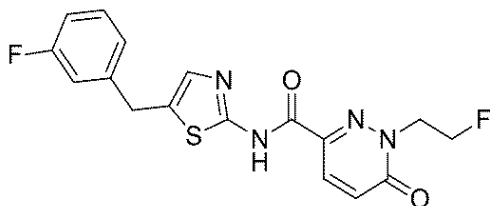


テトラヒドロフラン（8 mL）及び水（8 mL）中の 1-（2-フルオロエチル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル（0.200 g、1.0 mmol）の溶液に、水酸化ナトリウム（0.016 g、4.0 mmol）を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。濃縮して、1-（2-フルオロエチル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.400 g、粗製物）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z ： 187.1 $[M+H]^+$.

【1126】

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

【化 9 1 9】



室温の N,N-ジメチルホルムアミド（6 mL）中の 1-（2-フルオロエチル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.400 g、粗製物）の溶液に、5-（3-フルオロベンジル）チアゾール-2-アミン（0.208 g、1.0 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.494 g、1.3 mmol）及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.517 g、4.0 mmol）を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。粗製試料を最小限の N,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μ m カラム；アセトニトリル／0.01% トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（3-フルオロベンジル）チアゾール-2-イル）-1-（2-フルオロエチル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.230 g、0.227 mmol、22.7%）を白色固体として得た。 ^1H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6 ） δ 12.42（s, 1H），7.91（d, J = 9.7 Hz, 1H），7.40 – 7.35（m, 2H），7.15 – 7.12（m, 2H），7.10 – 7.04（m, 2H），4.99（t, J = 4.9 Hz, 1H），4.90（t, J = 4.9 Hz, 1H），4.51（t, J = 4.9 Hz, 1H），4.46（t, J = 4.9 Hz, 1H），4.16（s, 2H）；LCMS（ESI） m/z ： 377.0 $[M+H]^+$.

【1127】

実施例 227. 1-エチル-N-（5-（3-フルオロベンジル）チアゾール-2-イル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（227）の調製

10

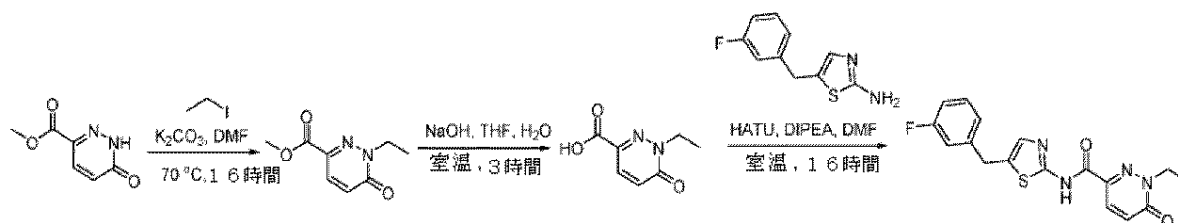
20

30

40

50

【化 9 2 0】

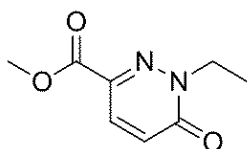


【1 1 2 8】

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

10

【化 9 2 1】



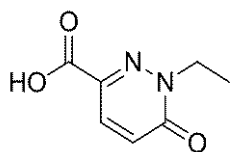
室温の N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル (1.1 g、7.14 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (1.97 g、14.3 mmol) 及びヨードエタン (2.23 g、14.3 mmol) を加えた。反応混合物を 70°C で 16 時間攪拌し、室温まで冷却し、水 (300 mL) で希釈し、酢酸エチル (80 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル (1.0 g、5.49 mmol、76.9%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 183.1 [M+H]⁺.

20

【1 1 2 9】

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

【化 9 2 2】



室温のテトラヒドロフラン (15 mL) 及び水 (2 mL) 中の 1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル (0.410 g、2.25 mmol) の溶液に、水酸化ナトリウム (0.180 g、4.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、2 M 塩化水素水溶液で pH = 6~7 に調整した。混合物を濃縮して、1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.660 g、粗製物) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 169.1 [M+H]⁺.

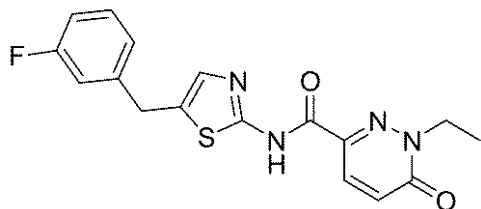
40

【1 1 3 0】

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

50

【化 9 2 3】

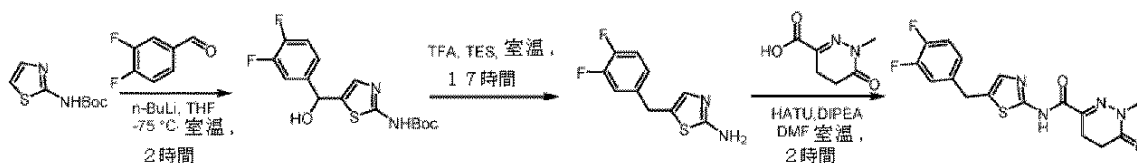


N, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の 1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.660 mg、2.25 mmol)、5-(3-フル
 10
 ルオロベンジル) チアゾール-2-アミン (0.360 g、1.73 mmol) 及び 1-
 [ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピ
 リジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.921 g、2.42 mmol)
) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.894 g、6.92 mmol)
 を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。粗製試料を最小限の N, N-ジメチル
 ホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21×250 mm 10
 μm カラム; アセトニトリル/0.01% トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、
 1-エチル-N-(5-(3-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-6-オキソ-
 20
 1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (0.201 g、0.56 mmol
 、32.4%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスル
 ホキシド-d₆) δ 12.37 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.7
 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.18 – 7.11
 (m, 2H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 4.22 – 4.13
 (m, 4H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 359.0 [M+H]⁺.

【1131】

実施例 228. N-(5-(3, 4-ジフルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-
 1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミ
 ド (228) の調製

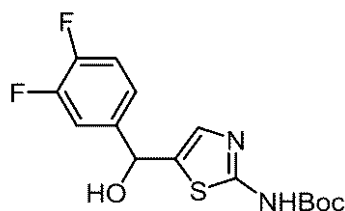
【化 9 2 4】



【1132】

ステップ 1: 5-((3, 4-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾ
 ル-2-イルカルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化 9 2 5】



-75 °C のテトラヒドロフラン (30 mL) 中のチアゾール-2-イルカルバミン酸 tert-
 40
 ert-ブチル (1.5 g、7.5 mmol) の溶液に、n-ブチルリチウム (6.6 mL、
 16.5 mmol) を滴下した。反応混合物を 30 分間攪拌した後、3, 4-ジフル

10

20

30

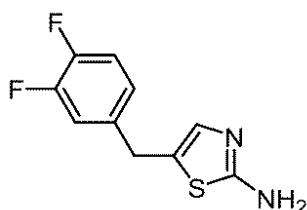
40

50

オロベンズアルデヒド（1.6 g、11.3 mmol）をゆっくり加えた。反応物を2時間かけて室温まで温めた。反応溶液を氷水（50 mL）中に注ぎ入れ、1 N 塩化水素水溶液で6～7に調整した。水層を酢酸エチル（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をtert-ブチルメチルエーテル（5 mL）で処理することで、5-（（3，4-ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル（0.930 g、2.72 mmol、36.3%）を白色固体として得た。LCMS（ESI）m/z：343.1 [M+H]⁺。追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【1133】

ステップ2：5-（（3，4-ジフルオロベンジル）チアゾール-2-アミンの調製
【化926】

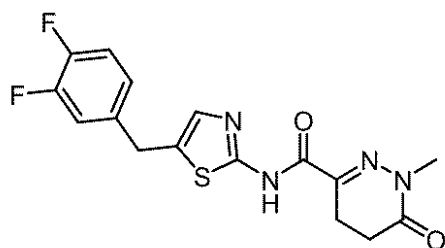


0℃のトリフルオロ酢酸（12 mL）中の5-（（3，4-ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル（0.830 g、2.43 mmol）の溶液に、トリエチルシラン（1.13 g、9.7 mmol）を加えた。反応物を室温まで温め、5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 mL）で希釈した。水相を酢酸エチル（30 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をtert-ブチルメチルエーテル（2 mL）で処理することで、5-（（3，4-ジフルオロベンジル）チアゾール-2-アミン（0.250 g、1.11 mmol、45.5%）を白色固体として得た。LCMS（ESI）m/z：227.1 [M+H]⁺。

【1134】

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

【化927】



N，N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1，4，5，6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.070 g、0.448 mmol）、5-（（3，4-ジフルオロベンジル）チアゾール-2-アミン（0.121 g、0.54 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1，2，3-トリアゾロ〔4，5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.255 g、0.67 mmol）及びN，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.173 g、1.34 mmol）の溶液を室温で2時間攪拌した。粗製試料を最小限のN，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカ

10

20

30

40

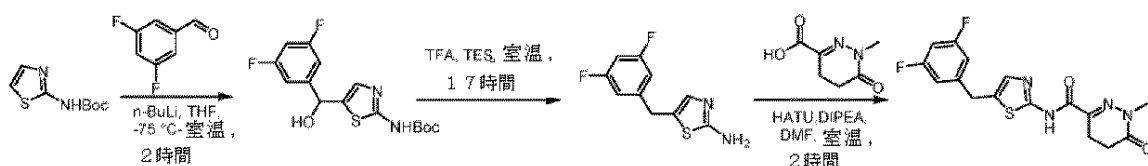
50

ラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（3,4-ジフルオロベンジル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.119 g、0.327 mmol、73%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 11.90（s, 1H）, 7.45 – 7.35（m, 2H）, 7.33（s, 1H）, 7.14 – 7.12（m, 1H）, 4.24（s, 2H）, 3.35（s, 3H）, 2.82（t, J = 8.5 Hz, 2H）, 2.51（t, J = 5.75 Hz, 2H）；LCMS（ESI）m/z：364.37 [M+H]⁺.

【1135】

実施例229. N-（5-（3,5-ジフルオロベンジル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（229）の調製

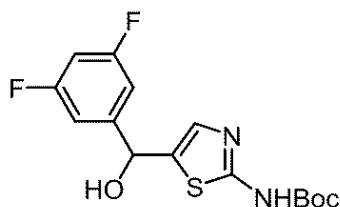
【化928】



【1136】

ステップ1：5-（（3,5-ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

【化929】



−78℃のテトラヒドロフラン（30 mL）中のチアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル（1.5 g、7.5 mmol）の溶液に、n-ブチリチウム（6.6 mL、16.5 mmol）を滴下した。反応物をこの温度で30分間攪拌した後、3,4-ジフルオロベンズアルデヒド（1.6 g、11.3 mmol）を加えた。反応物を2時間かけて室温まで温めた。反応溶液を氷水（50 mL）中に注ぎ入れ、1 N塩化水素水溶液でpHを6～7に調整した。水層を酢酸エチル（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をtert-ブチルメチルエーテル（5 mL）で処理することで、5-（（3,5-ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル（0.650 g、1.90 mmol、25.3%）を褐色固体として得た。LCMS（ESI）m/z：343.1 [M+H]⁺. 追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【1137】

ステップ2：5-（3,5-ジフルオロベンジル）チアゾール-2-アミンの調製

10

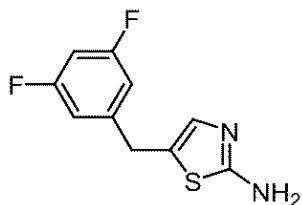
20

30

40

50

【化 9 3 0】



0℃のトリフルオロ酢酸（8 mL）中の5-（3，5-ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール-2-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル（0.590 g、1.73 mmol）の溶液に、トリエチルシラン（0.8 g、6.9 mmol）を加えた。反応物を室温まで温め、5時間攪拌した。揮発性物質を除去し、粗製残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（30 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質を *tert*-ブチルメチルエーテル（2 mL）で処理することで、5-（3，5-ジフルオロベンジル）チアゾール-2-アミン（0.340 g、0.513 mmol、87%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI） 227.1 [M+H]⁺。

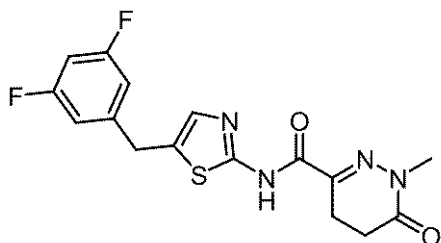
10

【1138】

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

20

【化 9 3 1】



30

N，N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1，4，5，6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.100 g、0.464 mmol）、5-（3，5-ジフルオロベンジル）チアゾール-2-アミン（0.174 g、0.77 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1，2，3-トリアゾロ〔4，5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.365 g、0.96 mmol）及びN，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.248 g、1.92 mmol）の溶液を室温で2時間攪拌した。粗製試料を最小限のN，N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（3，5-ジフルオロベンジル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1，4，5，6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.132 g、0.263 mmol、56.6%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz，ジメチルスルホキシド-*d*₆） δ 11.92（s，1H），7.36（s，1H），7.12-7.08（m，1H），7.04（d，J = 6.5 Hz，2H），4.15（s，2H），3.35（s，3H），2.82（t，J = 8.5 Hz，2H），2.51（t，J = 6.5 Hz，2H）；LCMS（ESI） m/z： 364.4 [M+H]⁺。

40

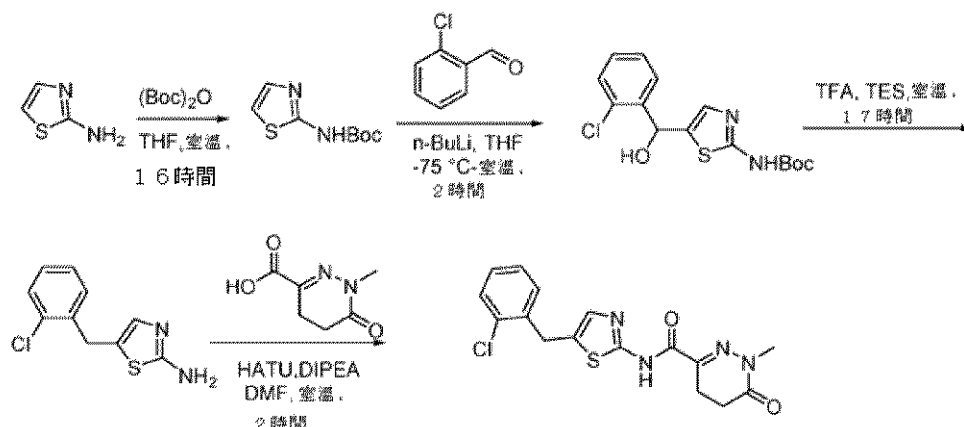
【1139】

実施例230．N-（5-（2-クロロベンジル）チアゾール-2-イル）-1-メチ

50

ルー 6 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン - 3 - カルボキサミド (230) の調製

【化 9 3 2】

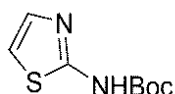


10

【1140】

ステップ 1：チアゾール - 2 - イルカルバミン酸 tert - ブチルの調製

【化 9 3 3】



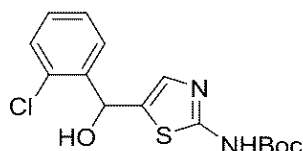
20

0℃のテトラヒドロフラン (5 mL) 中のチアゾール - 2 - アミン (11 g、100 mmol) の溶液に、二炭酸ジ - tert - ブチル (26.2 g、120 mmol) を加えた。反応物を室温で 17 時間攪拌した。濃縮し、続いて、得られた固体を石油エーテル / 酢酸エチル = 100 : 2 (100 mL) で処理することで、チアゾール - 2 - イルカルバミン酸 tert - ブチルをかすかに黄色の固体として得た (16.9 g、84.5 mmol、84.5%)。LCMS (ESI) m/z : 145.1 $[\text{M} - 56]^+$ 。追加で精製することなく、次のステップに直接使用した。

【1141】

ステップ 2：5 - ((2 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) チアゾール - 2 - イルカルバミン酸 tert - ブチルの調製

【化 9 3 4】



30

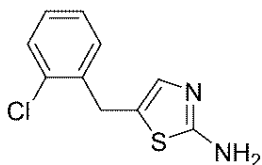
-78°C のテトラヒドロフラン (20 mL) 中のチアゾール - 2 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (1 g、5.00 mmol) の溶液に、 n - ブチリチウム (4.4 mL、11.0 mmol) を滴下した。反応物を 30 分間攪拌した後、2 - クロロベンズアルデヒド (1.05 g、7.50 mmol) を -78°C で加えた。反応混合物を 2 時間かけて室温まで温めた。溶液を氷水 (50 mL) 中に注ぎ入れ、1 N 塩化水素水溶液で中和し、酢酸エチル (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を tert - ブチルメチルエーテル (5 mL) で処理することで、5 - ((2 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) チアゾール - 2 - イルカルバミン酸 tert - ブチルを白色固体として得た (0.340 g、1.00 mmol、20%) ; LCMS (ESI) m/z : 341.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

【1142】

50

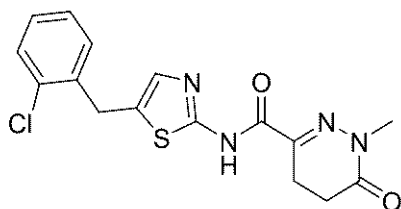
ステップ 3：5-（2-クロロベンジル）チアゾール-2-アミンの調製
【化 9 3 5】



0℃のテトラヒドロフラン（6 mL）中の5-（（2-クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール-2-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル（0.300 g、0.88 mmol）の溶液に、トリエチルシラン（0.409 g、3.56 mmol）を加えた。反応混合物を室温まで温め、17時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（20 mL）で希釈し、酢酸エチルで抽出した（30 mL×2）。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、*tert*-ブチルメチルエーテル（1 mL）でトリチュレートして、5-（2-クロロベンジル）チアゾール-2-アミン（0.140 g、0.412 mmol、46.8%）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z ： 225.1 $[M+H]^+$ 。

【1143】

ステップ 4：N-（5-（2-クロロベンジル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化 9 3 6】



N,N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.070 g、0.35 mmol）、5-（2-クロロベンジル）チアゾール-2-アミン（0.120 g、0.54 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.257 g、0.675 mmol）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.174 g、1.35 mmol）の溶液を室温で2時間攪拌した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μ mカラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（2-クロロベンジル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.160 g、0.343 mmol、98%）を白色固体として得た。 ^1H NMR（500 MHz，ジメチルスルホキシド- d_6 ） δ 11.89（s，1H），7.47–7.42（m，2H），7.34–7.27（m，3H），4.22（s，2H），3.34（s，3H），2.82（t， J = 8.5 Hz，2H），2.51–2.49（m，2H）；LCMS（ESI） m/z ： 363.0 $[M+H]^+$ 。

【1144】

実施例 231. N-（5-（（5-クロロピリジン-3-イル）メチル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（231）の調製

10

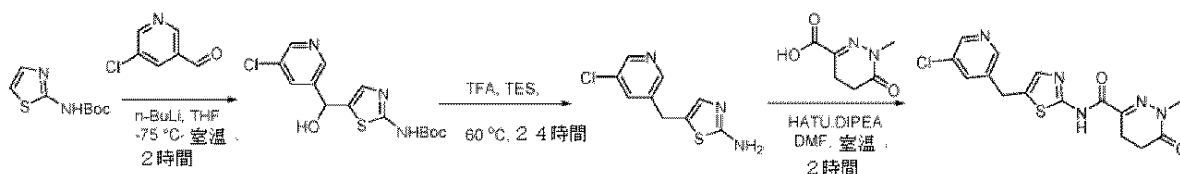
20

30

40

50

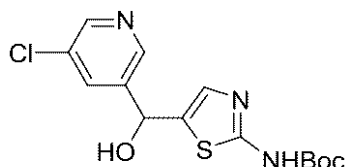
【化 9 3 7】



【1 1 4 5】

ステップ 1：5-((5-クロロピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 9 3 8】

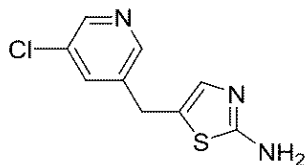


−78 °C のテトラヒドロフラン (54 mL) 中のチアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル (1.8 g、9 mmol) の溶液に、n-ブチルリチウム (7.9 mL、19.8 mmol) を滴下した。反応物を −78 °C で 1 時間攪拌した後、テトラヒドロフラン (5 mL) 中の 5-クロロニコチンアルデヒド (1.9 g、13.5 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を 2 時間かけて室温まで温めた。混合物を氷水 (50 mL) 中に注ぎ入れ、1 N 塩化水素水溶液で pH を 6~7 に調整し、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 10 ~ 1 / 2) によって精製することで、5-((5-クロロピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル (1.7 g、55.4%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 342.1 [M+H]⁺.

【1 1 4 6】

ステップ 2：5-((5-クロロピリジン-3-イル)メチル)チアゾール-2-アミンの調製

【化 9 3 9】



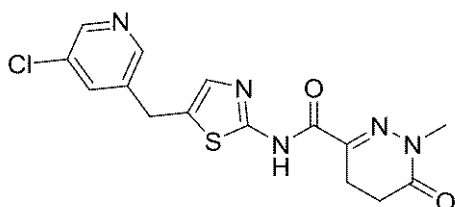
0 °C のトリフルオロ酢酸 (22 mL) 中の 5-((5-クロロピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル (1.5 g、4.4 mmol) の溶液に、トリエチルシラン (2.04 g、17.6 mmol) を加えた。反応物を 60 °C で 24 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈すると、沈殿物を形成した。沈殿物を濾過し、石油エーテルで洗浄して、5-((5-クロロピリジン-3-イル)メチル)チアゾール-2-アミン (0.900 g、3.54 mmol、80.4%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z : 226.0 [M+H]⁺.

【1 1 4 7】

ステップ 3：N-(5-((5-クロロピリジン-3-イル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カ

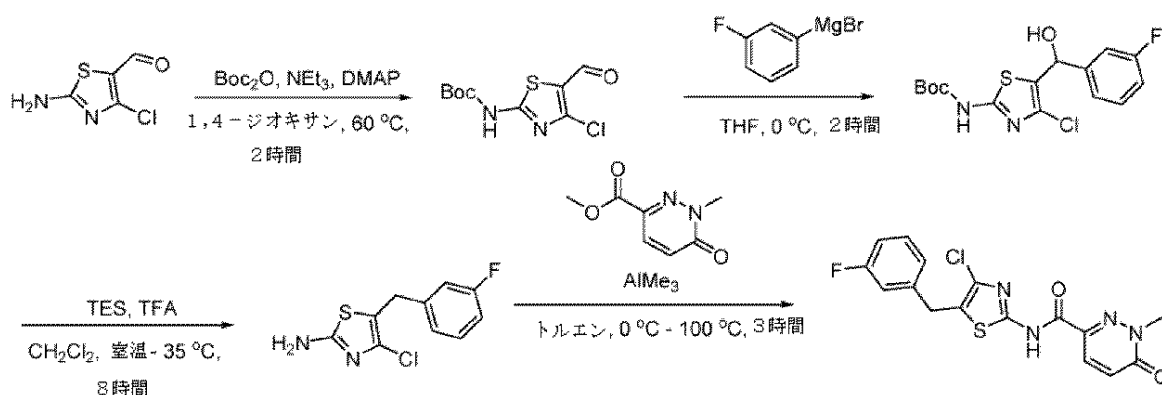
ルボキサミドの調製

【化 9 4 0】



N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (0.080 g、0.51 mmol)、5-((5-クロロピリジン-3-イル)メチル)チアゾール-2-アミン (0.138 g、0.62 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.291 g、0.765 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.197 g、1.53 mmol) の溶液を室温で 8 時間攪拌した。粗製試料を最小限の N, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC (Boston C18 21*250 mm 10 µm カラム; アセトニトリル/0.01% トリフルオロ酢酸水溶液) を介して精製して、N-(5-((5-クロロピリジン-3-イル)メチル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを黄色固体として得た (0.0697 g、0.158 mmol、31%)。¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.94 (s, 1H), 8.52 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 7.88 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.82 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 5.3 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 363.8 [M+H]⁺.
【1148】

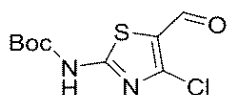
実施例 232. N-(4-クロロ-5-(3-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (232) の調製
【化 9 4 1】



【1149】

ステップ 1: 4-クロロ-5-ホルミルチアゾール-2-イルカルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化 9 4 2】



10

20

30

40

50

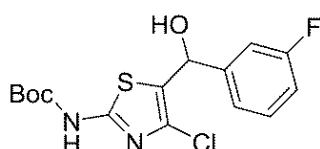
室温の1, 4-ジオキサン (25 mL) 中の2-アミノ-4-クロロチアゾール-5-カルバルデヒド (0.838 g、5.15 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (1.35 g、6.18 mmol) の溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (0.063 g、0.52 mmol) を窒素下で加えた。反応混合物を60℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、1 N塩酸水溶液 (30 mL × 2) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=4/1) によって精製して、4-クロロ-5-ホルミルチアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル (1.17 g、4.45 mmol、87%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 207.1 [M-56+H]⁺.

10

【1150】

ステップ2: 4-クロロ-5-((3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

【化943】

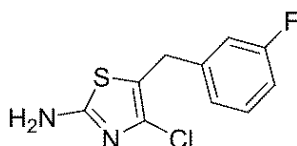


0℃のテトラヒドロフラン (40 mL) 中の4-クロロ-5-ホルミルチアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル (1.14 g、4.3 mmol) の溶液に、(3-フルオロフェニル) マグネシウムブロミド (5.4 mL、10.8 mmol) をアルゴン下で滴下した。反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応物を塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=3/1) によって精製して、4-クロロ-5-((3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル (1.51 g、4.2 mmol、97%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 303.0 [M-56+H]⁺.

20

【1151】

ステップ3: 4-クロロ-5-((3-フルオロベンジル)チアゾール-2-アミン)の調製
【化944】



30

ジクロロメタン (50 mL) 中の4-クロロ-5-((3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル (1.49 g、4.16 mmol) 及びトリエトキシシラン (5.46 g、58.24 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (6.64 g、58.2 mmol) を、窒素下、室温で加えた。反応混合物を35℃で8時間攪拌した。揮発性物質を濃縮し、スラリーを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH9に調整した。水層をジクロロメタン (80 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=3/1) によって精製して、4-クロロ-5-((3-フルオロベンジル)チアゾール-2-アミン (800 mg、3.3 mmol、80%) を薄黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 243.1 [M+H]⁺.

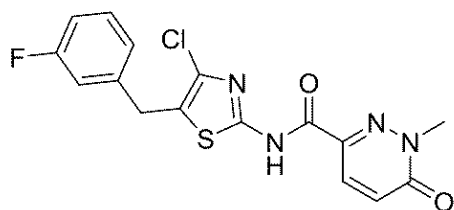
40

【1152】

ステップ4: N-(4-クロロ-5-((3-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル

50

)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製
【化945】

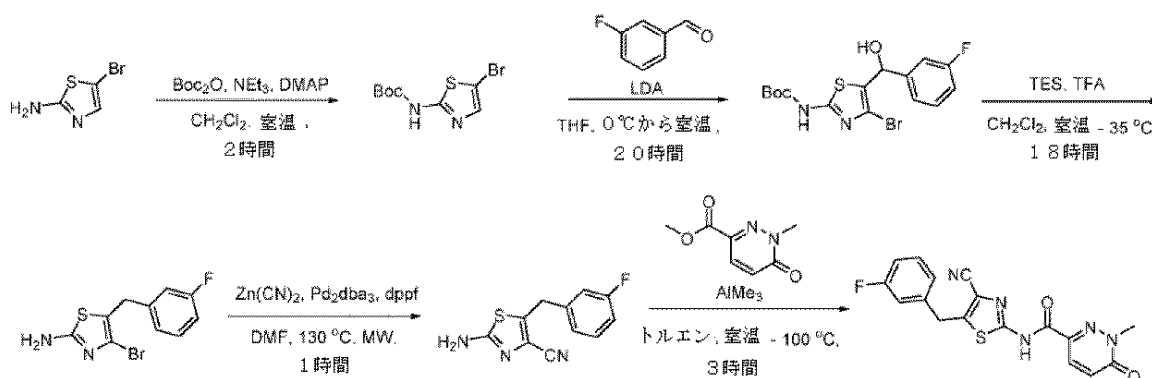


室温のトルエン（5 mL）中の4-クロロ-5-（3-フルオロベンジル）チアゾール-2-アミン（0.291 g、1.2 mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（0.6 mL、1.2 mmol、トルエン中2 M）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、トルエン（5 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル（0.168 g、1.0 mmol）を加えた。得られた溶液を100℃まで加熱し、3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、メタノール及び2 N塩酸水溶液でクエンチした。揮発性物質を真空下で除去し、水（20 mL）を加えた。水層をジクロロメタン（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μmカラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、N-（4-クロロ-5-（3-フルオロベンジル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.200 g、0.53 mmol、53%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 12.75（s, 1H）, 7.89（d, J = 9.5 Hz, 1H）, 7.37-7.42（m, 1H）, 7.10-7.14（m, 3H）, 7.05-7.08（m, 1H）, 4.13（s, 2H）, 3.78（s, 3H）；LCMS（ESI）m/z：379.0 [M+H]⁺.

【1153】

実施例233. N-（4-シアノ-5-（3-フルオロベンジル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（233）の調製

【化946】



【1154】

ステップ1：5-ブromoチアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

10

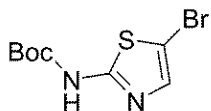
20

30

40

50

【化 9 4 7】

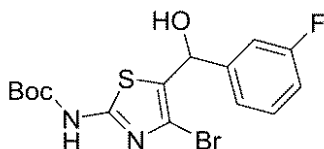


室温のジクロロメタン（120 mL）中の5-ブロモチアゾール-2-アミン（4.46 g、24.9 mmol）、二炭酸ジ-tert-ブチル（6.52 g、30 mmol）及び4-ジメチルアミノピリジン（0.304 g、2.5 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（6.3 g、62.3 mmol）を窒素下で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン（200 mL）で希釈し、1 N塩酸溶液（50 mL×2）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝10／1）によって精製して、5-ブロモチアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチルを白色固体として得た（4.04 g、18.1 mmol、73%）。LCMS（ESI） m/z： 223.0 [M+H]⁺.

【1155】

ステップ2：メチル4-ブロモ-5-（（3-フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 9 4 8】

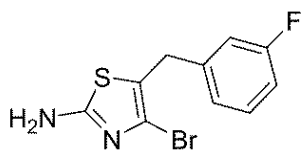


0℃のテトラヒドロフラン（20 mL）中のリチウムジイソプロピルアミド（16.5 mL、33 mmol）の溶液に、5-ブロモチアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル（2.8 g、10.0 mmol）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した後、テトラヒドロフラン（10 mL）中の3-フルオロベンズアルデヒド（4.1 g、33.0 mmol）の溶液を加えた。反応溶液を室温まで温め、20時間攪拌した。反応混合物を水（30 mL）で希釈し、酢酸エチル（150 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝4／1）によって精製して、4-ブロモ-5-（（3-フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチルを黄色固体として得た（2.5 g、6.2 mmol、62%）。LCMS（ESI） m/z： 346.9 [M-56+H]⁺.

【1156】

ステップ3：4-ブロモ-5-（（3-フルオロベンジル）チアゾール-2-アミンの調製

【化 9 4 9】



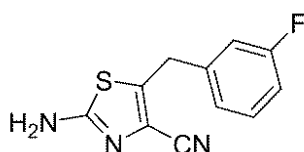
室温のジクロロメタン（20 mL）中の4-ブロモ-5-（（3-フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル（2.0 g、5 mmol）及びトリエチルシラン（6.57 g、40 mmol）の溶液に、トリフルオロ酢酸（8 g、70 mmol）を窒素下に加えた。反応混合物を35℃で18時間攪拌した。揮発性物質を濃縮し、スラリーを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 9に調整し

た。水層をジクロロメタン（100 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝3／1）によって精製して、4-ブロモ-5-（3-フルオロベンジル）チアゾール-2-アミン（1.09 g、3.8 mmol、76%）を薄黄色の固体として得た。LCMS（ESI） m/z ：287.0 $[M+H]^+$ 。

【1157】

ステップ4：2-アミノ-5-（3-フルオロベンジル）チアゾール-4-カルボニトリルの調製

【化950】

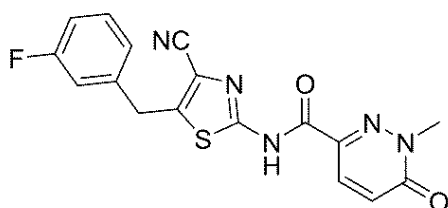


室温のN,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中の4-ブロモ-5-（3-フルオロベンジル）チアゾール-2-アミン（0.824 g、2.87 mmol）及びシアン化亜鉛（0.253 g、2.15 mmol）及び1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フエロセン（0.078 g、0.14 mmol）の溶液に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（0.082 g、0.14 mmol）を窒素下で加えた。反応混合物をマイクロ波中130℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（150 mL）で希釈した。合わせた有機層をブライン（50 mL × 3）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝3／1）によって精製して、2-アミノ-5-（3-フルオロベンジル）チアゾール-4-カルボニトリルを褐色固体として得た（0.210 g、0.9 mmol、30%）。LCMS（ESI） m/z ：234.1 $[M+H]^+$ 。

【1158】

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

【化951】



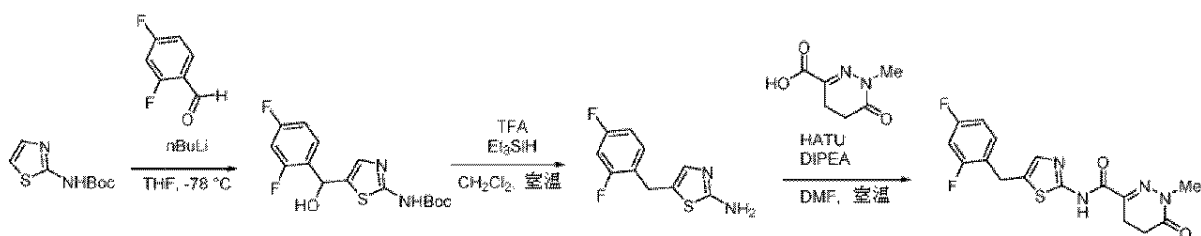
室温のトルエン（5 mL）中の2-アミノ-5-（3-フルオロベンジル）チアゾール-4-カルボニトリル（0.100 g、0.43 mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（0.25 mL、0.5 mmol、トルエン中2 M）をアルゴン下でゆっくり加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、トルエン（5 mL）中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル（0.072 mg、0.43 mmol）を加えた。反応混合物を100℃まで加熱し、3時間攪拌した後、室温まで冷却し、メタノール及び2 N塩酸水溶液でクエンチした。揮発性物質を除去し、水（20 mL）を加えた。水層をジクロロメタン（50 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製試料を最小限のN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21 × 250 mm 10 μm カラム；移動相はアセトニトリル／10 mM酢酸アンモニウム水溶液であった）を介して精製して、N-（4-シアノ-5-（3-フルオロベンジル）チアゾール-2-イル）-1

ーメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (3.1 mg、0.01 mmol、2%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 12.93 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J₁ = 6.4 Hz, J₂ = 7.6 Hz, 1H), 7.14 – 7.23 (m, 3H), 7.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 370.0 [M+H]⁺.

【1159】

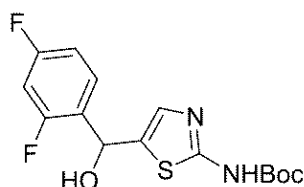
実施例234. N-(5-(2,4-ジフルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (234) の調製

【化952】



ステップ1: (5-(2,4-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化953】



チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル (0.5 g、2.49 mmol) をテトラヒドロフラン (12.4 mL) 中に溶解し、-78 °Cまで冷却した。n-ブチリチウム (ヘキサン中1.6 M、1.39 mL、3.48 mmol) を慎重に加え、10分間攪拌し、続いて、2,4-ジフルオロベンズアルデヒド (325 μL、2.98 mmol) を加えた。飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) でクエンチし、酢酸エチル (20 mL) で抽出した。ブライン (10 mL) で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、真空中で濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (24 gのシリカゲルに通して0~50%酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、(5-(2,4-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルをオレンジ色の固体として得た (165 mg、0.482 mmol、19%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.96 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 6.88 – 6.75 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 1.53 (s, 9H).

【1160】

ステップ2: 5-(2,4-ジフルオロベンジル)チアゾール-2-アミンの調製

10

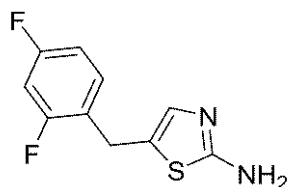
20

30

40

50

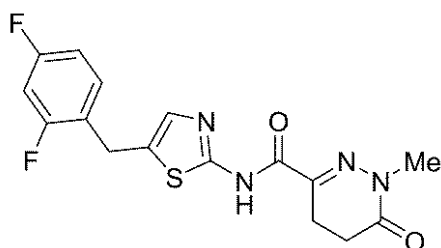
【化 9 5 4】



50 mL 丸底フラスコ中で、(5-(2,4-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.165 g、0.4819 mmol)を塩化メチレン(2.40 mL)中に溶解し、トリエチルシラン(383 μL、2.40 mmol)及び2,2,2-トリフルオロ酢酸(294 μL、3.85 mmol)を加えた。室温で16時間攪拌した。9時間後、0.1 mL以上の2,2,2-トリフルオロ酢酸を加え、再び16時間攪拌した。濃縮して溶媒を除去し、次いで、酢酸エチル(15 mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄し、次いで、ブライン(15 mL)で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。5-(2,4-ジフルオロベンジル)チアゾール-2-アミンを粗製物で次のステップに用いた。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.18 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 2H), 6.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H)。
【1161】

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

【化 9 5 5】

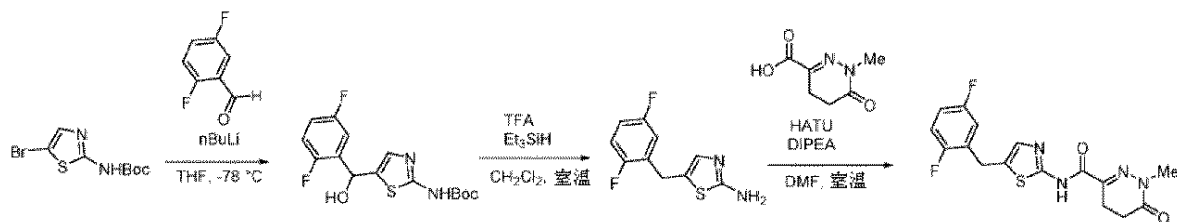


5-(2,4-ジフルオロベンジル)チアゾール-2-アミン(0.158 g、0.6983 mmol)及び1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸(0.109 g、0.6983 mmol)を25 mL 丸底フラスコ中で合わせ、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(0.224 g、0.6983 mmol)を加えた。N,N'-ジメチルホルムアミド(3.49 mL)中に溶解し、N,N,N,N'-ジイソプロピルエチルアミン(180 μL、1.04 mmol)を加えた。室温で16時間攪拌した。酢酸エチル(15 mL)で希釈し、水(10 mL)で3回洗浄し、次いで、ブライン(15 mL)で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー(24 gのシリカゲルに通して0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出)によって精製して、N-(5-(2,4-ジフルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドを淡黄色の固体として得た(93 mg、0.255 mmol、37%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.26 – 7.15 (m, 2H), 6.84 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.98 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 8.6 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z 365.4 [M+H]⁺.

【1162】

実施例235. N-(5-(2,5-ジフルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド(235)の調製

【化956】

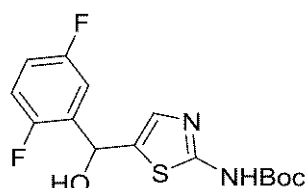


10

【1163】

ステップ1: (5-((2,5-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化957】



20

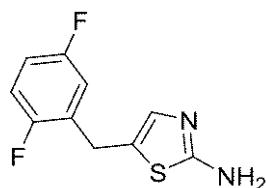
(5-プロモチアゾール-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.5g、1.79mmol)をテトラヒドロフラン(8.95mL)中に溶解し、 -78°C まで冷却した。n-ブチリチウム(ヘキサン中1.6M、1.14mL、2.86mmol)を慎重に加え、10分間攪拌し、続いて、2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(271 μL 、2.50mmol)を加えた。 -78°C で3時間攪拌した。室温まで温め、飽和塩化アンモニウム水溶液(15mL)でクエンチした。酢酸エチル(20mL)で抽出し、ブライン(15mL)で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー(24gのシリカゲルに通して0~50%酢酸エチル/ヘキサンで溶出)によって精製して、(5-((2,5-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルを黄色固体として得た(150mg、0.438mmol、24%)。 ^1H NMR (300MHz, クロロホルム-d) δ 7.37 (d, $J = 3.0\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 - 6.92 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 1.53 (s, 9H)。

30

【1164】

ステップ2: 5-(2,5-ジフルオロベンジル)チアゾール-2-アミンの調製

【化958】



40

(5-((2,5-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.150g、0.4381mmol)を5mLのジクロロメタン中に溶解し、2,2,2-トリフルオロ酢酸(267 μL 、3.50mmol)及びトリエチルシラン(348 μL 、2.19mmol)を加えた。室温で16時

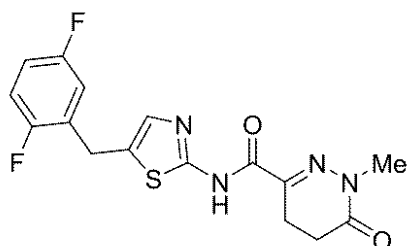
50

間攪拌した。第2の投入量の2, 2, 2, -トリフルオロ酢酸 (267 μ L、3.50 mmol) 及びトリエチルシラン (348 μ L、2.19 mmol) を加えた。反応物を室温で更に一晩攪拌した。濃縮して溶媒を除去し、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸、次いで、ジクロロメタン (20 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を次のステップに用いた。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 6.99 – 6.84 (m, 2H), 6.84 – 6.74 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.83 (s, 2H)。

【1165】

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

【化959】



25 mL 丸底フラスコ中で、5-(2, 5-ジフルオロベンジル)チアゾール-2-アミン (0.088 g、0.3889 mmol) 及び1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (60.7 mg、0.3889 mmol) を、2-(3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (0.137 g、0.4277 mmol) と合わせ、N, N'-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 中に溶解した。N-N-N, N'-ジイソプロピルエチルアミン (101 μ L、0.5833 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水 (10 mL) で3回洗浄し、ブライン (10 mL) で1回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物をカラムクロマトグラフィー (24 gのシリカゲルに通して0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、N-(5-(2, 5-ジフルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドをわずかに黄色の固体として得た (32 mg、0.088 mmol、23%)。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.28 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.46 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.99 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 8.6 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z 365.5 [M+H]⁺。

【1166】

実施例236. N-(5-(3-クロロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド (236) の調製

10

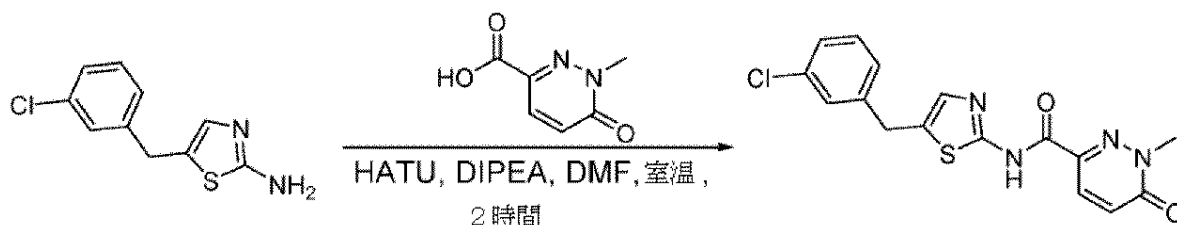
20

30

40

50

【化 9 6 0】

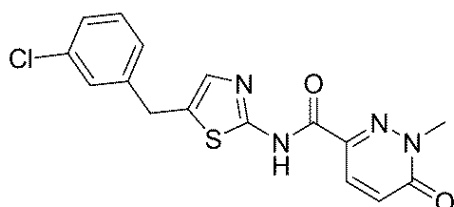


【1167】

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

10

【化 9 6 1】



N, N-ジメチルホルムアミド（5.00 mL）中の 5-（3-クロロベンジル）チアゾール-2-アミン（0.100 g、0.45 mmol）、1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.083 g、0.54 mmol）及び 1- [ビス（ジメチルアミノ）メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.200 g、0.54 mmol）の攪拌溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.170 g、1.34 mmol）を加えた。添加後、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。粗製試料を最小限の N, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取 HPLC（Sunfire prep C18 10 μm OBD 19×250 mm；移動相：[水（0.05% トリフルオロ酢酸）-アセトニトリル]；B%：60%～88%、15 分）を介して精製して、N-（5-（3-クロロベンジル）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ

ピリダジン-3-カルボキサミド（0.070 g、0.19 mmol、43.2%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 12.30（s, 1H）, 7.90（d, J = 9.7 Hz, 1H）, 7.45 - 7.33（m, 3H）, 7.29（dd, J = 16.6, 7.9 Hz, 2H）, 7.05（d, J = 9.7 Hz, 1H）, 4.15（s, 2H）, 3.77（s, 3H）；LCMS（ESI）m/z：361.0 [M+H]⁺.

20

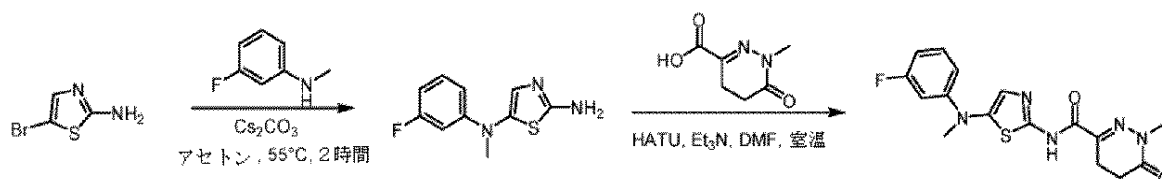
30

【1168】

実施例 237. N-（5-（（3-フルオロフェニル）（メチル）アミノ）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（237）の調製

40

【化 9 6 2】



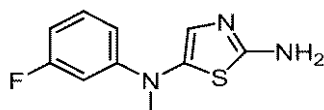
【1169】

ステップ 1：N-（3-フルオロフェニル）-N-メチルチアゾール-2, 5-ジアミ

50

ンの調製

【化 9 6 3】

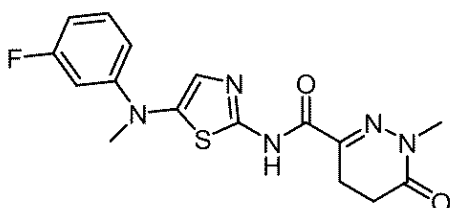


室温のアセトン（10.0 mL）中の5-ブロモチアゾール-2-アミン（0.30 g、1.68 mmol）の攪拌溶液に、3-フルオロ-N-メチルベンゼンアミン（0.31 g、2.51 mmol）及び炭酸セシウム（0.66 g、2.01 mmol）を加えた。反応混合物を55℃まで加熱し、この温度で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を濃縮した。残渣を水（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（30 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL×2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝4／1）によって精製して、N-（3-フルオロフェニル）-N-メチルチアゾール-2, 5-ジアミン（0.26 g、1.17 mmol、69.6%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI） m/z： 224.1 [M+H]⁺.

【1170】

ステップ2：N-（5-（（3-フルオロフェニル）（メチル）アミノ）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミドの調製

【化 9 6 4】



N, N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中のN-（3-フルオロフェニル）-N-メチルチアゾール-2, 5-ジアミン（0.25 g、1.12 mmol）、1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボン酸（0.21 g、1.35 mmol）及び1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.51 g、1.35 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（0.34 g、3.36 mmol）を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。粗製試料を最小限のN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解し、分取HPLC（Boston C18 21×250 mm 10 μm カラム；アセトニトリル／0.01%トリフルオロ酢酸水溶液）を介して精製して、N-（5-（（3-フルオロフェニル）（メチル）アミノ）チアゾール-2-イル）-1-メチル-6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキサミド（0.228 g、0.63 mmol、56.2%）を白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） δ 11.99（s, 1H）, 7.38（s, 1H）, 7.24（dd, J = 15.2, 9.0 Hz, 1H）, 6.66 – 6.60（m, 3H）, 3.37（s, 3H）, 3.27（s, 3H）, 2.83（t, J = 8.5 Hz, 2H）, 2.53（t, J = 8.5 Hz, 2H）；LCMS（ESI） m/z： 362.0 [M+H]⁺.

【1171】

実施例 238. 本発明の化合物の特性評価データ

以下の化合物を上記の方法と同様の方法によって合成した。

【1172】

化合物238: ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 8.09 – 7.93 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.37 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 349.2 [M+H]⁺.

【1173】

化合物239: ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 10.45 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.33 – 8.20 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.10 – 6.84 (m, 3H), 3.99 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 337.4 [M+H]⁺.

10

【1174】

化合物240: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.33 (dd, $J = 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 8.0, 6.3$ Hz, 1H), 7.27 – 6.96 (m, 4H), 6.93 (dd, $J = 2.0, 0.6$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.45 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 338.4 [M+H]⁺.

20

【1175】

化合物241: ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 10.54 (s, 1H), 8.43 – 8.17 (m, 3H), 7.65 – 7.45 (m, 2H), 7.11 (dt, $J = 10.2, 8.3$ Hz, 1H), 7.03 – 6.82 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.85 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 341.4 [M+H]⁺.

【1176】

化合物242: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.04 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.25 – 6.88 (m, 3H), 4.01 (s, 2H), 2.78 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 341.4 [M+H]⁺.

30

【1177】

化合物243: ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 10.54 (s, 1H), 8.43 – 8.20 (m, 3H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.33 – 7.13 (m, 3H), 7.13 – 7.00 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.86 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 339.3 [M+H]⁺.

40

【1178】

化合物244: ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 10.44 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.09 – 7.92 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 7.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.86 (s,

50

3 H) ; LCMS (ESI) m/z : 357.4 [M+H]⁺.

[1179]

化合物245: ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 7.17 – 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 – 7.11 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.02 – 7.00 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.53 – 3.42 (m, 3H), 3.04 – 2.93 (m, 2H), 2.62 – 2.60 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 343.1 [M+H]⁺.

[1180]

化合物246: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 29.5, 23.6, 12.8 Hz, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.21 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 372.1 [M+H]⁺.

[1181]

化合物247: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.85 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 364.0 [M+H]⁺.

[1182]

化合物248: ¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.62 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 6 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 6.44 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 338.1 [M+H]⁺.

[1183]

化合物249: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37 – 7.19 (m, 4H), 6.11 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.14 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.01 – 3.87 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z : 368.0 [M+H]⁺.

[1184]

化合物250: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (dd, J = 29.7, 5.2 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.10 (m, 3H), 7.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.81 (s, 4H), 4.23 (s, 4H), 3.88 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 344.0 [M+H]⁺.

[1185]

化合物251: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 – 8.06 (d, J =

10

20

30

40

50

8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 – 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 1H), 7.12 – 7.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.04 – 7.01 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 353.0 [M+H]⁺.
[1186]

化合物252: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 14.5, 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.64 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 323.1 [M+H]⁺.

[1187]

化合物253: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.33–7.21 (m, 5H), 4.26 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 324.1 [M+H]⁺.

[1188]

化合物254: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38–7.35 (m, 1H), 7.32–7.30 (m, 2H), 7.06 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.62 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 356.0 [M+H]⁺.

[1189]

化合物255: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28–7.25 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.16 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 8.4 Hz, 2H);

[1190]

化合物256: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.34–8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04–8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89–7.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.73–7.75 (m, 1H), 7.32–7.34 (m, 2H), 7.22–7.28 (m, 2H), 7.05–7.07 (m, 1H), 4.08–4.09 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 381.1 [M+H]⁺.

[1191]

化合物257: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40–7.26 (m, 3H), 7.08 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.16 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88–1.79 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

) ; LCMS (ESI) m/z : 384.1 [M+H]⁺.

[1192]

化合物258: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 (s, 1H), 8.40–8.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.02–8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89–7.91 (m, 1H), 7.71–7.73 (m, 1H), 7.32–7.36 (m, 2H), 7.10–7.12 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.42–6.46 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.39 (m, 1H); LCMS (ESI) m/z : 364.1 [M+H]⁺.

10

[1193]

化合物259: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10–6.99 (m, 2H), 6.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.52 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 371.1 [M+H]⁺.

[1194]

20

化合物260: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 15.6, 8.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 24.8, 9.7 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.86 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.61–2.52 (m, 2H).

[1195]

化合物261: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.84 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.06–6.96 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.86 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 373.0 [M+H]⁺.

30

[1196]

化合物262: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03–7.90 (m, 2H), 7.33 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17–6.98 (m, 4H), 5.16 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 371.1 [M+H]⁺.

40

[1197]

化合物263: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J = 10.9, 9.0, 2.5 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.06–6.97 (m, 2H), 6.44 (d, J = 9.5

50

Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 370.0 [M+H]⁺.

[1198]

化合物264: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.01-3.95 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 384.1 [M+H]⁺.

10

[1199]

化合物265: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.95 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.86 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 391.1 [M+H]⁺.

20

[1200]

化合物266: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 388.0 [M+H]⁺.

30

[1201]

化合物267: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.17 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 2H), 6.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 375.1 [M+H]⁺.

[1202]

化合物268: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 417.0/419.0 [M+H]⁺.

40

[1203]

化合物269: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (

50

s, 1H), 8.18 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.87–7.85 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 382.1 [M+H]⁺.
[1204]

化合物270: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 7.0 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 382.0 [M+H]⁺.

10

[1205]

化合物271: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 9.0 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 330.1 [M+H]⁺.

20

[1206]

化合物272: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 21.8, 15.3 Hz, 3H), 6.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 3.98 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 380.0 [M+H]⁺.

30

[1207]

化合物273: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 22.2, 10.8, 5.7 Hz, 4H), 6.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.67–5.46 (m, 1H), 4.89 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 3.97 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 396.1 [M+H]⁺.

40

[1208]

化合物274: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (s, 1H), 8.59–8.45 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 358.0 [M+H]⁺.

[1209]

50

化合物275: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 10.9, 2.0 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 356.1 [M+H] $^+$.
[1210]

化合物276: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 11.3, 2.0 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 355.0 [M+H] $^+$.
[1211]

化合物277: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 392.0 [M+H] $^+$.
[1212]

化合物278: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 390.1 [M+H] $^+$.
[1213]

化合物279: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93-7.99 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 1H), 6.41 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.48 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 389.1 [M+H] $^+$.
[1214]

化合物280: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.34-8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.07-8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.12-7.10 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04-7.01 (m, 5.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 416.9 [M+H] $^+$.
[1215]

化合物281: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (

10

20

30

40

50

d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.40–7.34 (m, 1H), 7.22–7.16 (m, 3H), 7.08–7.04 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.81 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.52–2.49 (m, 5H); LCMS (ESI) m/z : 356.2 [M+H]⁺.

【1216】

化合物282: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87–6.85 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 385.1 [M+H]⁺.

【1217】

化合物283: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 7.08 – 6.99 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.35 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 328.1 [M+H]⁺.

【1218】

化合物284: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.97–7.93 (m, 2H), 7.93–7.91 (m, 1H), 7.42–7.41 (m, 3H), 7.37–7.34 (m, 1H), 7.30–7.27 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.96 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 394.2 [M+H]⁺.

【1219】

化合物285: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.07–8.09 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.76–7.78 (m, 1H), 7.32–7.37 (m, 1H), 7.10–7.13 (m, 2H), 7.01–7.05 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.86–3.89 (m, 1H), 1.15–1.18 (m, 2H), 1.01–1.05 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 337.1 [M+H]⁺.

【1220】

化合物286: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.14 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 38.0, 5.9$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (ddd, $J = 22.5, 15.0, 7.5$ Hz, 3H), 7.20 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 370.0 [M+H]⁺.

【1221】

化合物287: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.10 – 8.02 (m, 2H), 7.89

(t, $J = 59.4$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.5$, 2.4 Hz, 1H), 7.40–7.29 (m, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 7.06 – 6.99 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 374.1 [M+H]⁺.

[1222]

化合物288: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 21.1$, 4.6 Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.22 (dd, $J = 8.9$, 6.7 Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 370.1 [M+H]⁺.

[1223]

化合物289: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.19 (s, 1H), 9.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.43 (dd, $J = 8.4$, 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.4$, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37–7.33 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 4.42 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.67 (t, $J = 5.2$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 367.0 [M+H]⁺.

[1224]

化合物290: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14–11.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.20–8.23 (dd, $J = 12.0$, 1.5 Hz, 1H), 8.11–8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.73–7.75 (dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.28–7.36 (m, 2H), 7.23–7.27 (m, 2H), 5.46–5.48 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.64–4.65 (d, $J = 6.0$, 1.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 372.0 [M+H]⁺.

[1225]

化合物291: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.42–8.46 (m, 2H), 8.14–8.16 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.88–7.92 (m, 2H), 7.34–7.38 (m, 1H), 7.30–7.34 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.99–7.02 (m, 2H), 6.41–6.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.35–3.39 (m, 1H), 1.00–1.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H); LCMS (ESI) m/z : 396.1 [M+H]⁺.

[1226]

化合物292: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 9.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 8.0$, 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 2$

. 0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 5.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.63 (d, J = 6.4 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 370.1 [M+H]⁺.

[1227]

化合物293: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 5.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.65 (d, J = 6.0 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 388.1 [M+H]⁺.

10

[1228]

化合物294: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 4H), 7.00 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 373.1 [M+H]⁺.

20

[1229]

化合物295: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 9.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.06 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 374.0 [M+H]⁺.

30

[1230]

化合物296: ¹H NMR (400 MHz, TFA) δ 8.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.80-7.64 (m, 2H), 7.64-7.41 (m, 2H), 4.09 (d, J = 18.2 Hz, 3H), 3.59 (ddd, J = 20.6, 13.1, 7.0 Hz, 6H), 3.34 (t, J = 8.7 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 371.1 [M+H]⁺.

[1231]

化合物297: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.91 (s, 4H); LCMS (ESI) m/z: 369.1 [M+H]⁺.

40

[1232]

化合物298: ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.61 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 9.5, 2.6

50

Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 6.63 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.35 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.70 – 1.51 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 346.1 [M+H]⁺.

[1233]

化合物299: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 2.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.21–7.38 (m, 4H), 3.99 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 402.0, 404.0 [M+H]⁺.

[1234]

化合物300: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.28–7.23 (m, 1H), 7.08 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.80–6.77 (m, 1H), 6.63–6.60 (m, 1H), 3.79 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 340.1 [M+H]⁺.

[1235]

化合物301: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.25–7.23 (m, 1H), 7.08 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.70 – 6.65 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.30 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 354.1 [M+H]⁺.

[1236]

化合物302: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.68 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 6.68 – 6.61 (m, 3H), 6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.29 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 353.0 [M+H]⁺.

[1237]

化合物303: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04–8.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.90–7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.65–7.68 (m, 1H), 7.22–7.26 (m, 1H), 7.05–7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.97–6.99 (m, 2H), 6.83–6.85 (m, 1H), 4.09–4.10 (m, 1H), 1.27–1.28 (m, 2H), 1.01–1.03 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 382.0 [M+H]⁺.

[1238]

化合物304: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.20–8.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04–8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90–7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.66–7.69 (m, 1H), 7.24–7.26 (m, 1H), 7.05–7.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.83–6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76–6.78 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.59–6.62 (m, 1H), 4.08–4.11 (m, 1H), 1.27–1.28 (m, 2H), 1.00–1.04 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 366.1 [M+H] $^+$.

10

[1239]

化合物305: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 22.5, 10.2, 2.0 Hz, 3H), 6.36 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.70–4.60 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.30–3.13 (m, 2H), 1.95 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.64–1.40 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 362.0 [M+H] $^+$.

20

[1240]

化合物306: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11–7.10 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.03–6.94 (m, 2H), 6.36–6.34 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.77–4.64 (m, 1H), 3.77–3.75 (d, J = 55.8 Hz, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.36–3.19 (m, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.64–1.62 (d, J = 10.2 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 363.1 [M+H] $^+$.

30

[1241]

化合物307: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.02–6.95 (m, 2H), 4.78–4.56 (m, 1H), 3.76 (d, J = 48.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.50–3.31 (m, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.67 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 364.0 [M+H] $^+$.

[1242]

化合物308: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J_1 = 2.5 Hz, J_2 = 9.0 Hz, 1H), 7.31–7.34 (m, 1H), 7.25–7.27 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.01–4.04 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.70 (t, J = 12 Hz, 2H), 2.50–2.55 (m, 2H), 1.70–1.75 (m, 1H), 1.54–1.56 (m, 2H), 1.04–1.12 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 360.1 [M+H] $^+$.

40

[1243]

化合物309: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (

50

s, 1H), 7.61 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.31–7.34 (m, 1H), 7.25–7.27 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.04–4.07 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.72 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.50–2.55 (m, 2H), 1.70–1.76 (m, 1H), 1.52–1.55 (m, 2H), 1.03–1.14 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 361.1 [M+H]⁺.

[1244]

化合物310: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.09–8.05 (m, 2H), 7.97–7.95 (m, 1H), 7.12–7.04 (m, 4H), 4.14 (s, 2H), 3.61 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 357.1 [M+H]⁺.

10

[1245]

化合物311: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93–7.91 (m, 1H), 7.79–7.76 (m, 1H), 7.12–7.07 (m, 3H), 6.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.44 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 356.0 [M+H]⁺.

20

[1246]

化合物312: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45–7.34 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.60 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 357.1 [M+H]⁺.

[1247]

化合物313: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90–7.88 (m, 1H), 7.79–7.76 (m, 1H), 7.45–7.35 (m, 2H), 7.16–7.13 (m, 1H), 6.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.44 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 356.0 [M+H]⁺.

30

[1248]

化合物314: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06–8.03 (m, 1H), 7.71 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.38–7.34 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 329.0 [M+H]⁺.

40

[1249]

化合物315: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.61 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10–7.03 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.88 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 329.0 [M+H]⁺.

50

【1250】

化合物316: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 7.69 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.27–7.23 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 345.1 [M+H] $^+$.

【1251】

化合物317: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.77 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.37–7.43 (m, 1H), 7.05–7.15 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 423.0 [M+H] $^+$.

10

【1252】

化合物319: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.21 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.45–8.48 (m, 1H), 8.36 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.09–8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74–7.76 (m, 1H), 7.29–7.36 (m, 2H), 7.23–7.29 (m, 2H), 3.98 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 376.0 [M+H] $^+$.

20

【1253】

化合物320: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.09 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.31–8.43 (m, 2H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.19–7.39 (m, 4H), 5.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.92–4.03 (m, 4H), 1.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 394.1 [M+H] $^+$.

【1254】

化合物321: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.20–8.17 (m, 3H), 8.03–8.01 (m, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.54 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.66–1.60 (m, 5H), 1.55–1.48 (m, 1H), 1.23–1.10 (m, 3H), 0.97–0.88 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 326.2 [M+H] $^+$.

30

【1255】

化合物322: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.30–7.34 (m, 2H), 7.24–7.26 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.50–2.54 (m, 2H), 1.62–1.65 (m, 3H), 1.47–1.52 (m, 4H), 1.15–1.20 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 375.2 [M+H] $^+$.

40

【1256】

化合物323: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (bs, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.30–7.26 (m,

50

1H), 5.90 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.64 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 361.0 [M+H]⁺.

[1257]

化合物324: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (bs, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.39–7.35 (m, 2H), 7.12–7.10 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.64 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 345.1 [M+H]⁺.

[1258]

化合物325: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (bs, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.10–7.04 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.65 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 345.1 [M+H]⁺.

化合物326: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.67–1.60 (m, 5H), 1.51–1.47 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.21–1.07 (m, 3H), 0.96–0.89 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 340.1 [M+H]⁺.

[1259]

化合物327: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 9.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.22–8.20 (m, 2H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.67–1.60 (m, 5H), 1.52–1.47 (m, 1H), 1.21–1.10 (m, 3H), 0.96–0.89 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 321.1 [M+H]⁺.

[1260]

化合物328: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.49 (s, 1H), 8.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 13.0, 7.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 19.0, 9.0 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.60 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.63 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 356.0 [M+H]⁺.

[1261]

化合物329: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.49 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22–8.17 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.08–7.03 (m, 3H), 6.60 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.63 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 327.1

[M+H]⁺.

[1262]

化合物330: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.48 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.22–8.17 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.39–7.31 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 2H), 6.60 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.63 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 354.1 [M+H]⁺.

[1263]

化合物331: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.49 (s, 1H), 8.46 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30–7.27 (m, 1H), 6.60 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.63 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 372.0 [M+H]⁺.

[1264]

化合物332: ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 8.48–8.46 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72–7.70 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 352.1 [M+H]⁺.

[1265]

化合物333: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27–8.29 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.11–8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73–7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33–7.36 (m, 2H), 7.23–7.28 (m, 2H), 7.01–7.07 (m, 1H), 6.47–6.50 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.74–5.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 368.0 [M+H]⁺.

[1266]

化合物334: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.19–7.96 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 391.9, 393.9 [M+H]⁺.

[1267]

化合物335: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72–7.84 (m, 1H), 7.28–7.42 (m, 1H), 6.92–7.18 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.54 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 339.1 [M+H]⁺.

【1268】

化合物336: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 2.5$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, 1H), 7.30–7.33 (m, 1H), 7.24–7.25 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.64–3.68 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.49–2.51 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.65 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.46–1.50 (m, 1H), 1.24 (dd, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 23.0$ Hz, 2H), 1.06 (dd, $J_1 = 11.0$ Hz, $J_2 = 24.5$ Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 359.1 [M+H] $^+$.

10

【1269】

化合物337: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 2.4$, 0.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.7$, 0.9 Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 9.5$, 2.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.7$, 2.3 Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.62–1.50 (m, 1H), 0.95–0.85 (m, 2H), 0.79–0.71 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 294.2 [M+H] $^+$.

20

【1270】

化合物338: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.08 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.45–7.35 (m, 2H), 7.33–7.27 (m, 2H), 7.12–7.03 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 355.1 [M+H] $^+$.

【1271】

化合物339: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.80–7.77 (m, 1H), 7.56–7.52 (m, 1H), 7.38–7.33 (m, 1H), 7.17–7.13 (m, 2H), 7.07–7.03 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.69–3.67 (m, 1H), 3.60–3.58 (m, 2H), 3.46 (s, 1H), 3.39–3.37 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 329.1 [M+H] $^+$.

30

【1272】

化合物340: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.93 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64–7.52 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.53 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 397.0 [M+H] $^+$.

40

【1273】

化合物341: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.49–11.25 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 354.1 [M+H] $^+$.

50

【1274】

化合物342: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 – 7.95 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 355.0 [M+H] $^+$.

【1275】

化合物343: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.21 (s, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.11–7.03 (m, 3H), 6.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.81 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 3.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 346.1 [M+H] $^+$.

【1276】

化合物344: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.48 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08–7.03 (m, 1H), 4.03 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 348.1 [M+H] $^+$.

【1277】

化合物345: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.83 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.43–7.39 (m, 1H), 7.24–7.21 (m, 2H), 7.14–7.11 (m, 1H), 7.06 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 346.1 [M+H] $^+$.

【1278】

化合物346: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.88 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.38–7.35 (m, 2H), 7.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 380.1 [M+H] $^+$.

【1279】

化合物347: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.85 (bs, 1H), 7.91 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.41–7.39 (m, 2H), 7.06 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 380.0 [M+H] $^+$.

【1280】

化合物348: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.34–8.33 (m, 2H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 5H), 4.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.90 (s,

10

20

30

40

50

3 H), 1.44 (s, 4.2 H), 1.29 (s, 4.8 H); LCMS (ESI) m/z : 467.0 [M+H]⁺.

[1281]

化合物349: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.74-6.58 (m, 1H), 6.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 339.1 [M+H]⁺.

10

[1282]

化合物350: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (bs, 1H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 6.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 379.1 [M+H]⁺.

20

[1283]

化合物351: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 7.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.16 (m, 4H), 7.09 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 356.0 [M+H]⁺.

[1284]

化合物352: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.12-7.01 (m, 3H), 6.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.29 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 324.1 [M+H]⁺.

30

[1285]

化合物353: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J₁ = 2.8 Hz, J₂ = 9.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 14.4 Hz, 1H), 7.11-7.21 (m, 3H), 6.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 369.0 [M+H]⁺.

40

[1286]

化合物354: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 2.4 Hz, 8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.40 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 2.68 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 366.1 [M+H]⁺.

[1287]

50

化合物355: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.13–8.10 (m, 2H), 7.67 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 14.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.13–7.10 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 325.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1288]

化合物356: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 14.4, 8.0$ Hz, 1H), 7.12–7.09 (m, 2H), 7.05–7.00 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 311.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1289]

化合物357: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.90–7.88 (m, 1H), 7.78–7.76 (m, 1H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.17–7.12 (m, 2H), 7.07–7.03 (m, 1H), 6.41 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.44 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 338.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1290]

化合物358: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 9.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.34–7.39 (m, 1H), 7.12–7.15 (m, 2H), 7.05 (td, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.01 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 366.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1291]

化合物359: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 9.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 14.4, 7.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.53 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 339.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1292]

化合物360: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.28 (dt, $J = 24.9, 12.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.90 – 6.65 (m, 3H), 4.23 (t, $J = 6.6$

Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.06 (t, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 369.1 [M+H]⁺.

[1293]

化合物361: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.57–7.54 (m, 2H), 7.45–7.42 (m, 3H), 6.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 370.1 [M+H]⁺.

10

[1294]

化合物362: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.00–7.81 (m, 2H), 7.36–7.19 (m, 2H), 7.08 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 12.1, 5.1 Hz, 3H), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.06 (t, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 351.1 [M+H]⁺.

[1295]

化合物363: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.10–8.13 (m, 2H), 7.91–7.97 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.23–7.36 (m, 3H), 4.12 (s, 2H), 3.73 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 355.1 [M+H]⁺.

20

[1296]

化合物364: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.32 (s, 1H), 8.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72–7.84 (m, 2H), 7.30–7.40 (m, 1H), 6.98–7.17 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 339.1 [M+H]⁺.

30

[1297]

化合物365: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43–8.46 (m, 2H), 8.15–8.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.89–7.92 (m, 2H), 7.34–7.38 (m, 1H), 7.30–7.31 (m, 1H), 7.03–7.06 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.37–3.41 (m, 1H), 1.02–1.03 (d, J = 5.5 Hz, 4H); LCMS (ESI) m/z: 414.0 [M+H]⁺.

[1298]

化合物366: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2 Hz, 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 2 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19–7.38 (m, 4H), 4.71 (brs, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 368.1 [M+H]⁺.

40

[1299]

化合物367: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.6 Hz,

50

1H), 8.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 356.0 [M+H]⁺.

【1300】

化合物369: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05–6.95 (m, 4H), 4.63 (s, 1H), 3.90–3.84 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.95–1.93 (m, 2H), 1.80–1.73 (m, 2H), 1.69–1.60 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z: 362.0 [M+H]⁺.

【1301】

化合物370: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.85 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.66–1.58 (m, 5H), 1.54–1.43 (m, 1H), 1.24–1.08 (m, 3H), 0.96–0.87 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 329.2 [M+H]⁺.

【1302】

化合物371: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.03 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 17.0, 9.3, 5.3 Hz, 2H), 7.19–7.08 (m, 1H), 6.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 5H); LCMS (ESI) m/z: 329.1 [M+H]⁺.

【1303】

化合物372: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.40–7.30 (m, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.8, 4.5 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 365.0 [M+H]⁺.

【1304】

化合物373: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.61 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10–7.03 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.88 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 341.0 [M+H]⁺.

【1305】

化合物374: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (brs, 1H), 9.04 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.28–8.

10

20

30

40

50

3.8 (m, 2H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.68–7.80 (m, 2H), 7.19–7.40 (m, 4H), 5.38 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 1.46 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 382.1 [M+H]⁺.

【1306】

化合物375: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.42 (dd, $J = 8.0$, 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71–7.64 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.68–1.61 (m, 5H), 1.53–1.48 (m, 1H), 1.24–1.10 (m, 3H), 0.98–0.89 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 326.2 [M+H]⁺.

10

【1307】

化合物376: ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.54–1.36 (m, 1H), 0.68–0.57 (m, 2H), 0.52 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 380.3 [M+H]⁺.

20

【1308】

化合物377: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.17 (s, 1H), 7.37–7.33 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.11–7.03 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.57 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.44–3.36 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.54–2.48 (m, 1H), 2.46–2.41 (m, 1H); LCMS (ESI) m/z : 334.1 [M+H]⁺.

【1309】

化合物378: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.81 (s, 1H), 7.32–7.22 (m, 2H), 7.17–7.06 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.83 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 347.1 [M+H]⁺.

30

【1310】

化合物379: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.23 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 9.5$, 2.6 Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.36–7.32 (m, 2H), 7.20–7.07 (m, 2H), 6.45 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.99 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 353.1 [M+H]⁺.

40

【1311】

化合物380: ¹H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.96 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.68 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.57 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.32 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.82 (t, 2H

50

, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 2.51 (t, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$); LCMS (ESI) m/z : 354.1 [M+H]⁺.

[1312]

化合物381: ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 8.56 – 8.40 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.0, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 2H), 7.04 – 6.80 (m, 3H), 4.64 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.00 – 2.85 (m, 2H), 2.53 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H); LCMS (ESI) m/z : 355.4 [M+H]⁺.

10

[1313]

化合物382: ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.36 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J = 5.8, 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.91 (t, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.57 (t, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H); LCMS (ESI) m/z : 357.1 [M+H]⁺.

[1314]

化合物383: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.68–7.70 (m, 1H), 7.16 (s, 4H), 3.90 (s, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.82–2.86 (m, 2H), 2.52–2.54 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/z : 365.2 [M+H]⁺.

20

[1315]

化合物384: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 374.1 [M+H]⁺.

30

[1316]

化合物385: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.73 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.28 – 7.15 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.4, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.52 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H); LCMS (ESI) m/z : 379.0 [M+H]⁺.

40

[1317]

化合物386: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.06 (s, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 7.07 (td, $J = 8.5, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.80 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.71 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.09 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 2.84 (q, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.56 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H); LCMS (ESI) m/z : 379.0 [M+H]⁺.

[1318]

50

化合物387: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 7.94–7.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.28–7.40 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.80–2.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.51–2.53 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 387.1 [M+H] $^+$.

[1319]

化合物388: ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ = 9.23 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 – 6.93 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.03 – 2.92 (m, 2H), 2.60 (t, J = 8.6 Hz, 2H); LCMS (ESI) 347.1 [M+H] $^+$.

[1320]

化合物389: ^1H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 12.34 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.06 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); LCMS (ESI) 352.0 [M+H] $^+$.

[1321]

化合物390: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 2H), 7.41 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 2.89 (t, J = 8.25 Hz, 5H), 2.31 (t, J = 8.4 Hz, 2H); LCMS (ESI) 380.0 [M+H] $^+$.

[1322]

化合物391: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 – 8.29 (m, 2H), 8.15 – 8.11 (m, 2H), 7.84 – 7.73 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 7.17 – 6.99 (m, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.30 (s, 3H); LCMS (ESI) 385.0 [M+H] $^+$.

[1323]

化合物392: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.05 – 2.02 (m, 1H), 0.92 – 0.84 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z 364.1 [M+H] $^+$.

[1324]

化合物393: ^1H NMR (500 MHz, CH $_3$ OD) δ 8.14 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 40.7, 24.1, 7.6 Hz, 4H), 4.

10

20

30

40

50

5.1 (s, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.70 – 3.49 (m, 4H), 2.04 – 1.88 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z : 372.1 [M+H]⁺.

[1325]

化合物394: ¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 11.20 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.79 (s, 1H), 7.62–7.70 (m, 2H), 7.37–7.56 (m, 3H), 2.17 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 274.0 [M+H]⁺.

[1326]

化合物395: ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.89 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 6H); LCMS (ESI) m/z : 288.2 [M+H]⁺.

[1327]

化合物396: ¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.86 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.60 – 2.51 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 0.78 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 0.45 (q, J = 4.9 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 317.2 [M+H]⁺.

[1328]

化合物397: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.26–7.34 (m, 2H), 6.95–7.09 (m, 3H), 6.71 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.45 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 8 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 327.1 [M+H]⁺.

[1329]

化合物398: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (br s, 1H), 8.46 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.74 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (br dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 6.60 (br s, 1H), 4.99 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.99 – 2.92 (m, 2H), 2.61 (br t, J = 8.6 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 330.0 [M+H]⁺.

[1330]

化合物399: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (dd, J = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.97 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 331.1 [M+H]⁺.

[1331]

化合物400: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.36

10

20

30

40

50

(s, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.12 – 7.03 (m, 3H), 4.34 – 4.32 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.30 – 2.18 (m, 3H), 1.92 – 1.87 (m, 1H); LCMS (ESI) m/z: 334.1 [M+H]⁺.
[1332]

化合物401: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.22 (m, 2H), 7.17 – 7.06 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.83 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 9.8 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 341.1 [M+H]⁺.

10

[1333]

化合物402: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 344.0 [M+H]⁺.

20

[1334]

化合物403: ¹H NMR (500 MHz, CH₃OD) δ 8.11 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 41.7, 24.7, 7.7 Hz, 4H), 4.31 (dd, J = 22.0, 13.1 Hz, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.73 (dq, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 344.0 [M+H]⁺.

[1335]

化合物404: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.37 (s, 1H), 8.17–8.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43–7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37–7.39 (m, 2H), 7.13–7.16 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.15 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 345.1 [M+H]⁺.

30

[1336]

化合物405: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44–7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.82 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 346.1 [M+H]⁺.

40

[1337]

化合物406: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (s, 1H), 7.34 (td, J = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.84 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 347.0 [M+H]⁺.

[1338]

化合物407: ¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ

50

11.03 (s, 1H), 7.36 – 7.20 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.81 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 347.0 [M+H]⁺.

【1339】

化合物408: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.30 (br s, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (br d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.01 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.71 – 2.57 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 348.0 [M+H]⁺.

10

【1340】

化合物409: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1H), 7.38–7.44 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.50–2.53 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 348.1 [M+H]⁺.

【1341】

化合物410: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 7.19 – 7.02 (m, 3H), 6.45 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 353.1 [M+H]⁺.

20

【1342】

化合物411: ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.46 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (s, 5H), 7.04 – 6.90 (m, 3H), 6.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 353.5 [M+H]⁺.

30

【1343】

化合物412: ¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.86 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 4H), 1.31 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 0.88 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 358.3 [M+H]⁺.

40

【1344】

化合物413: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 2H), 7.54 (td, J = 8.4, 2.7, 1.1 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.89 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 361.0 [M+H]⁺.

50

【1345】

化合物414: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (br s, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.93 – 3.80 (m, 2H), 2.95 (dt, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 2H), 2.58 (dt, $J = 2.2, 8.5$ Hz, 2H), 1.25 (dt, $J = 2.3, 7.0$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 361.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1346】

化合物415: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.45 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37–8.38 (m, 2H), 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.80–7.86 (m, 2H), 7.25–7.38 (m, 4H), 4.00 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 364.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

【1347】

化合物416: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.18–7.10 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.99 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 365.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

【1348】

化合物417: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.11 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14–8.35 (m, 3H), 7.77–7.79 (m, 1H), 7.33–7.37 (m, 1H), 7.02–7.14 (m, 3H), 3.80 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 366.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1349】

化合物418: ^1H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.51 (brs, 1H), 8.35 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7.82 (s, 1H), 7.65–7.74 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 7.40–7.49 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.88 (t, 2H, $J = 8.5$ Hz), 2.56 (t, 2H, $J = 8.5$ Hz); LCMS (ESI) m/z : 370.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【1350】

化合物419: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.84 (s, 1H), 7.25–7.41 (m, 4H), 7.02–7.09 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.77–2.86 (m, 2H), 2.50–2.56 (m, 2H), 1.89 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 377.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

【1351】

化合物420: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.23 (s, 1H), 7.27–7.30 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.92–6.95 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.04 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.59 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 377.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1352】

50

化合物421: ^1H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.37–7.33 (m, 1H), 7.12–7.10 (m, 2H), 7.05–7.02 (m, 2H), 5.33–5.30 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.63–2.55 (m, 2H), 2.33–2.28 (m, 2H), 1.87–1.80 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 379.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1353]

化合物422: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.77–7.73 (m, 1H), 7.61–7.58 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 379.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1354]

化合物423: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.25–8.19 (m, 2H), 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.76 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.39–7.32 (m, 1H), 7.16–7.00 (m, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.30 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 385.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1355]

化合物424: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.98 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32–7.44 (m, 2H), 7.08–7.25 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.78–2.84 (m, 2H), 2.48–2.54 (m, 2H), 1.89 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 391.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1356]

化合物425: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (brs, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 2$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.29–7.39 (m, 1H), 7.08–7.18 (m, 2H), 6.98–7.07 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 325.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1357]

化合物426: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (bs, 1H), 8.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.02 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.39–7.32 (m, 2H), 7.31–7.27 (m, 1H), 7.27–7.21 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 355.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1358]

化合物427: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.19 (d,

10

20

30

40

50

$J = 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.98 (dd, $J = 9.2$, 2.4 Hz , 1H), 7.86 (dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz , 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 10.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.8$, 2.8 Hz , 1H), 6.43 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 379.0 $[M+H]^+$.

【1359】

化合物428: ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.53 (s, 1H), 9.23 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.58 (d, $J = 8.4$, 2.0 Hz , 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 14.0$, 8.0 Hz , 2H), 8.02 (dd, $J = 8.4$, 2.0 Hz , 1H), 7.37 (t, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J = 6.0$, 2.8 Hz , 1H), $7.08-7.04$ (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 416.0 $[M+H]^+$.

【1360】

化合物429: ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.17 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.4$, 2.0 Hz , 1H), $7.45-7.25$ (m, 5H), 4.00 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 364.0 $[M+H]^+$.

【1361】

化合物430: ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.33 (s, 1H), 7.89 (dd, $J_1 = 4.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), $7.31-7.39$ (m, 2H), $7.17-7.19$ (m, 2H), $7.05-7.09$ (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 388.0 $[M+H]^+$.

【1362】

化合物431: ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.66 (bs, 1H), 8.73 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J = 9.6$, 2.4 Hz , 1H), 7.36 (dt, $J = 8.8$, 2.4 Hz , 1H), 7.32 (s, 1H), $7.25-7.22$ (m, 1H), 6.45 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.49 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 379.0 $[M+H]^+$.

【1363】

化合物432: ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.59 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), $7.30-7.28$ (t, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), $7.10-7.08$ (t, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), $6.93-6.03$ (m, 3H), $4.79-4.68$ (m, 1H), $4.01-3.89$ (m, 1H), 3.80 (d, $J = 14.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.65 (s, 3H), $3.46-3.44$ (m, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.63 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 348.1 $[M+H]^+$.

【1364】

化合物433: ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.31 (tdd, $J = 20.0$, 13.0 , 6.9 Hz , 3H), 7.15 (dd, $J = 17.6$, 8.9 Hz , 1H), $6.93-6.03$ (m, 3H), $4.79-4.68$ (m, 1H), $4.01-3.89$ (m, 1H), 3.80 (d, $J = 14.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.65 (s, 3H), $3.46-3.44$ (m, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.63 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 348.1 $[M+H]^+$.

z, 2H), 7.05 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 357.1 [M+H]⁺.

【1365】

化合物434: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.72 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.29–7.33 (m, 1H), 7.24–7.25 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.38–3.42 (m, 1H), 2.48–2.51 (m, 2H), 1.86–1.89 (m, 2H), 1.62–1.65 (m, 2H), 1.48–1.53 (m, 1H), 1.02–1.14 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z: 375.1 [M+H]⁺.

【1366】

化合物435: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.66–9.75 (m, 1H), 8.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.83 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.45–2.56 (m, 2H), 2.40 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 338.1 [M+H]⁺.

【1367】

化合物436: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.23–7.26 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10–7.14 (m, 2H), 5.13 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.84 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.50–2.53 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 353.2 [M+H]⁺.

【1368】

化合物437: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.29–8.32 (m, 2H), 8.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.84 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.48–2.53 (m, 2H), 2.24 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 338.1 [M+H]⁺.

【1369】

化合物438: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.8 Hz, 1H), 7.30–7.35 (m, 1H), 7.06–7.10 (m, 2H), 6.99–7.04 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.85 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.19–3.23 (m, 1H),

3.14 (s, 3H), 3.00 (dd, J1 = 4.8 Hz, J2 = 10.0 Hz, 1H), 2.40–2.43 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.84 (dd, J1 = 4.4 Hz, J2 = 13.6 Hz, 1H); LCMS (ESI) m/z: 344.2 [M+H]⁺.

[1370]

化合物439: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68–7.72 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.50–7.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.12–7.15 (m, 1H), 6.54–6.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.51–4.52 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.32–3.34 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.78–2.82 (m, 2H), 2.46–2.48 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 381.1 [M+H]⁺.

[1371]

化合物440: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72–7.77 (m, 3H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53–7.56 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.84 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.49–2.53 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 351.1 [M+H]⁺.

[1372]

化合物441: ¹H NMR (400 MHz, TFA) δ 8.80 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.58 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 380.0 [M+H]⁺.

[1373]

化合物442: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.71 (s, 1H), 8.60–8.38 (m, 3H), 8.22 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.96 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 8.6 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 342.1 [M+H]⁺.

[1374]

化合物443: ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.41 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 7.42–7.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.84 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 358.1 [M+H]⁺.

[1375]

化合物444: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.68–7.74 (m, 1H), 5.77–5.88 (m, 1H), 4.93–5.06 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.86 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.51–2.56 (m, 2H), 2.30–2.38 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 287.1 [M+H]⁺.

[1376]

化合物445: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.00–8.10 (m, 2H), 7.70–7.81 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 392.2 [M+H] $^+$.

[1377]

化合物446: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.08–10.20 (m, 1H), 8.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.98–8.01 (m, 1H), 7.65–7.68 (m, 1H), 7.33 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 15.0$ Hz, 1H), 7.09–7.11 (m, 2H), 7.02–7.05 (m, 1H), 4.29–4.34 (m, 1H), 3.97–3.97 (m, 3H), 3.62 (dd, $J_1 = 5.5$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz, 1H), 3.26–3.35 (m, 1H), 3.18–3.24 (m, 3H), 2.45–2.51 (m, 1H), 1.87–1.89 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.25–1.28 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z : 430.2 [M+H] $^+$.

[1378]

化合物447: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, 1H), 7.32–7.36 (m, 1H), 7.08–7.11 (m, 2H), 7.01–7.05 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.85–3.87 (m, 1H), 3.73–3.75 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.00–3.03 (m, 1H), 2.90–2.92 (m, 1H), 2.10–2.15 (m, 1H), 2.02–2.05 (s, 1H); LCMS (ESI) m/z : 330.2 [M+H] $^+$.

[1379]

化合物448: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.5$, 4.0 Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 14.5$, 8.0 Hz, 1H), 7.14–7.02 (m, 3H), 3.99 (s, 2H), 2.59 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 340.1 [M+H] $^+$.

[1380]

化合物449: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51–10.52 (m, 1H), 8.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 335.1 [M+H] $^+$.

[1381]

化合物450: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.31–8.

3.4 (m, 2H), 8.27 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J_1 = 3.0$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.43 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 335.1 [M+H]⁺.

[1382]

化合物451: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33–7.38 (m, 2H), 7.25–7.29 (m, 2H), 4.00 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 369.2 [M+H]⁺.

[1383]

化合物452: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 9.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.20–7.10 (m, 2H), 7.08–7.00 (m, 2H), 6.44 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 354.1 [M+H]⁺.

[1384]

化合物453: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.52–8.43 (m, 2H), 8.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.06–7.96 (m, 2H), 7.80 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 339.1 [M+H]⁺.

[1385]

化合物454: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.73 (s, 1H), 8.49 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 19.0$ Hz, 2H), 8.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H), 7.34–7.38 (m, 2H), 7.26–7.30 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.01 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 383.2 [M+H]⁺.

[1386]

化合物455: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.76 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.72–7.70 (m, 1H), 7.35–7.33 (m, 1H), 7.12–7.10 (m, 3H), 7.04–7.01 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 447.2 [M+H]⁺.

[1387]

化合物456: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.76 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.72–7.70 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.39

- 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85 - 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 463.1 [M+H]⁺.

【1388】

化合物457: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 - 7.92 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.02 (m, 3H), 6.49 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 338.1 [M+H]⁺.

【1389】

化合物458: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.44 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.75 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 330.1 [M+H]⁺.

【1390】

化合物459: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.44 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 341.0 [M+H]⁺.

【1391】

化合物460: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.48 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 357.1 [M+H]⁺.

【1392】

化合物461: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 14.0, 3.0 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.12 (td, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 345.1 [M+H]⁺.

【1393】

化合物462: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65

(bs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41–7.32 (m, 3H), 6.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 361.1 [M+H]⁺.
[1394]

化合物463: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz, 1H), 7.33–7.37 (m, 1H), 7.11–7.13 (m, 2H), 7.03 (td, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z: 365.0 [M+H]⁺.

[1395]

化合物464: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50–7.48 (m, 1H), 7.31–7.30 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10–7.08 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.04–6.91 (m, 2H), 6.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.86–4.60 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.40–3.25 (m, 2H), 1.97–1.95 (m, 2H), 1.69–1.48 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 347.0 [M+H]⁺.

[1396]

化合物465: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J₁ = 2.5 Hz, J₂ = 9.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.31–7.34 (m, 1H), 7.25–7.26 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, J₁ = 3.5 Hz, J₂ = 7.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.51–2.61 (m, 2H), 1.72–1.75 (m, 1H), 1.65–1.70 (m, 2H), 1.51–1.55 (m, 2H), 1.41–1.48 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z: 359.1 [M+H]⁺.

[1397]

化合物466: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03–6.93 (m, 3H), 6.39 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.94 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.66 (t, J = 11.0 Hz, 6H); LCMS (ESI) m/z: 361.1 [M+H]⁺.

[1398]

化合物467: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.08–7.04 (m, 1H), 6.54

(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 338.0 [M+H]⁺.

【1399】

化合物468: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.62 – 2.38 (m, 5H), 1.07 – 0.87 (m, 1H), 0.58 – 0.39 (m, 2H), 0.21 (q, $J = 4.7$ Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 287.2 [M+H]⁺.

10

【1400】

化合物469: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 338.2 [M+H]⁺.

20

【1401】

化合物470: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 366.1 [M+H]⁺.

【1402】

化合物471: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.88 (s, 1H), 7.92–7.78 (m, 4H), 7.40–7.26 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 2.78 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); (ESI) m/z : 372.1 [M-TFA+H]⁺.

30

【1403】

化合物472: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.40 – 7.18 (m, 4H), 4.07 – 3.82 (m, 5H), 3.83 – 3.65 (m, 2H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 1.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 346.1 [M+H]⁺.

40

【1404】

化合物474: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78–7.80 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.83–2.86 (m, 2H), 2.52–2.54 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z :

50

392.1 [M+H]⁺
[1405]

化合物475：¹H NMR (500 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.46 – 7.16 (m, 4H), 4.14 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.86 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 8.4 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 358.1 [M+H]⁺.
[1406]

実施例239. 本発明の化合物の特性評価データ

以下の化合物を上記の方法と同様の方法によって合成した。

【表3】

化合物 番号	特性評価データ	
476	LCMS (ESI) m/z: 315.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.63 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.47 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.63 (dd, J = 25.7, 11.7 Hz, 5H), 1.54 – 1.44 (m, 1H), 1.22 – 1.08 (m, 3H), 0.92 (q, J = 12.0 Hz, 2H).
477	LCMS (ESI) m/z: 327.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 2.86 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.34 – 2.29 (m, 2H), 2.26 – 2.25 (m, 2H), 1.66 – 1.44 (m, 6H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
478	LCMS (ESI) m/z: 351.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.36 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.17 – 7.00 (m, 3H), 4.01 (s, 2H).
479	LCMS (ESI) C ₁₉ H ₁₇ Cl N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ : 369.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.29 (s, 1H), 9.27 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.15 (m, 4H), 4.66 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.40 (s, 3H).
480	LCMS (ESI) m/z: 341.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.40 (s, 1H), 8.21 – 8.11 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.05 – 6.83 (m, 4H), 5.57 – 5.52 (m, 1H), 4.14 (d, J = 4 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.97 (s, 3H).
481	LCMS (ESI) m/z: 338.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.20 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.53 – 8.31 (m, 2H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.00 (s, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
482	LCMS (ESI) m/z : 3 64.0 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.36 (s, 1H), 9.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.54 (d d, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.57–6.53 (m, 2 H), 4.31 (s, 2H).
483	LCMS (ESI) m/z : 3 54.1 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.28 (s, 1H), 9.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 12.7, 4.7 Hz, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.9 9 (s, 2H).
484	LCMS (ESI) m/z : 3 41.5 [M+H] +.	¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 10.55 (s, 1H), 8.41 – 8.20 (m, 3H), 7.58 (dd d, J = 8.6, 3.0, 0.6 Hz, 2 H), 6.81 – 6.57 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 2.86 (s, 3 H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
485	LCMS (ESI) m/z : 3 41.5 [M+H] +.	¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 10.42 (s, 1H), 8.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 8.25 (dt, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.5, 2.4, 0.6 Hz, 1H), 7.20 – 6.84 (m, 3H), 3.96 (s, 2H), 2.85 (d, J = 0.6 Hz, 3H).
486	LCMS (ESI) m/z : 3 57.5 [M+H] +.	¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 10.17 (s, 1H), 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.20 – 6.83 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.95 (s, 2H).
487	LCMS (ESI) m/z : 3 70.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.20 – 7.97 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.45 (s, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
488	LCMS (ESI) m/z: 388.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (dt, J = 8.1, 4.9 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.29 (m, 2H), 7.08 (dt, J = 9.1, 3.5 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.45 (s, 3H).
489	LCMS (ESI) m/z: 357.1/359.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.60 (bs, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36–7.32 (m, 2H), 7.28–7.23 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.02–3.97 (m, 4H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H);
490	LCMS (ESI) m/z: 389.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.26 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 12.0, 5.0 Hz, 2H), 7.04 (td, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H).
491	LCMS (ESI) m/z: 391.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.14 (s, 1H), 9.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 – 7.78 (m, 2H), 7.22–7.38 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 1.74 (s, 6H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
492	LCMS (ESI) m/z : 3 65.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.43 (s, 1H), 9.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.66 – 8.45 (m, 2H), 8.23 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.3 4 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7. 20 – 6.93 (m, 3H), 5.17 (s, 2H).
493	LCMS (ESI) m/z : 3 51.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.40 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.62 (d d, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 2.2 H z, 1H), 7.11 – 6.99 (m, 3 H), 4.00 (s, 2H).
494	LCMS (ESI) m/z : 3 55.0/3 57.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.25 (s, 2H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J ₁ = 2.0 Hz, J ₂ = 8.5 Hz, 1H), 7.36–7.33 (m, 2H), 7.28– 7.23 (m, 2H), 5.47 (bs, 1 H), 4.68 (s, 2H), 3.99 (s, 2H);
495	LCMS (ESI) m/z : 3 39.1 [M+H] +.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.12 – 8.02 (m, 2H), 7.93 – 7.82 (m, 1H), 7.33 – 7.30 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 2H), 7.14 – 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 – 7.01 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.60 (s, 3 H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
496	LCMS (ESI) m/z : 3 38.0 [M+H] +.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 1H), 7.76 – 7.73 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.30 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 2H), 7.14 – 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.06 – 4.03 (d, J = 24.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H).
497	LCMS (ESI) m/z : 3 38.0 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz, 2H), 7.06 – 7.03 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.00 (m, 2H).
498	LCMS (ESI) m/z : 3 64.0 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 – 6.46 (m, 4H), 4.31 (s, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
499	LCMS (ESI) m/z : 4 18.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.15 (s, 1H), 9.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.22–7.28 (m, 2 H), 6.76 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.99 (s, 2H).
500	LCMS (ESI) m/z : 3 34.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.63 (s, 1H), 9.54 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 14.5, 7.8 Hz, 1 H), 7.13 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 12.7, 4.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H).
501	LCMS (ESI) m/z : 3 79.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.82 – 7.63 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.14 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.92 – 5.68 (m, 2H), 3.98 (s, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
502	LCMS (ESI) m/z : 3 66.1 / 3 68.0 [M+H] +.	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.55 (d d, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.36–7.32 (m, 2H), 7.28–7.24 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.7 (s, 3H);
503	LCMS (ESI) m/z : 3 56.0 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.25 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 1H), 7.47 – 7.32 (m, 3H), 7.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.98 (s, 2 H).
504	LCMS (ESI) m/z : 3 27.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.46 – 7.30 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 12.0, 4.9 Hz, 2H), 7.04 (td, J = 8. 7, 2.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H).
505	LCMS (ESI) m/z : 3 08.3 [M+H] +.	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.84 – 8.63 (m, 2H), 8.35 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1 H), 8.01 – 7.82 (m, 2H), 7.83 – 7.48 (m, 4H), 7.35 (td, J = 8.0, 6.3 Hz, 1 H), 7.21 – 6.97 (m, 3H), 3.99 (s, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
506	LCMS (ESI) m/z: 3 49.3 [M+H] +.	¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 10.32 (s, 1H), 8.85 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.42 – 8.31 (m, 1H), 8.27 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 2H), 7.09 – 6.80 (m, 3H), 2.46 – 2.28 (m, 1H), 1.33 – 1.11 (m, 4H).
507	LCMS (ESI) m/z: 3 68.1 [M+H] +	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.70 (s, 3H); .
508	LCMS (ESI) m/z: 3 46.1 [M+H] +.	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.35 (s, 3H).
509	LCMS (ESI) m/z: 3 46.1 [M+H] +.	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.35 (s, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
510	LCMS (ESI) m/z : 3 68.1/3 70.1 [M+H] +.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2 H), 5.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 3. 98 (s, 2H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H);
511	LCMS (ESI) m/z : 3 70.2 [M+H] +.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 5.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.95 -4.89 (m, 1H), 3.97 (s, 2 H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H);
512	LCMS (ESI) m/z : 3 69.1/3 71.1 [M+H] +.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.38-8.35 (m, 2H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.2 9-7.25 (m, 2H), 5.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.14-5.1 1 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z : 369.1/37 1.1 [M+H] ⁺ .

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
513	LCMS (ESI) m/z : 3 70.0 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 5.2, 2H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 3H), 5.54 (s, 1H), 4.82-4.77 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 1.3 9 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
514	LCMS (ESI) m/z : 3 70.0 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.47 - 8.29 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.6 3 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7. 47 - 7.29 (m, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 5.54 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.88 - 4.6 5 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
515	LCMS (ESI) m/z : 3 56.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (d, J = 40.6 Hz, 2H), 7.3 7 (s, 2H), 7.03 (d, J = 6 8.1 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.40 (s, 3 H).
516	LCMS (ESI) m/z : 3 69.1 [M+H] +.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.66 (bs, 1H), 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.1 5-7.13 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.85 (s, 3H);

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
517	LCMS (ESI) m/z : 3 67.0 / 3 69.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.75 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d d, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.38–7.33 (m, 2H), 7.29– 7.25 (m, 2H), 4.01 (s, 2 H), 2.85 (s, 3H);.
518	LCMS (ESI) m/z : 4 05.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1 H), 7.38 (ddd, J = 19.4, 7.6, 5.3 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H).
519	LCMS (ESI) m/z : 3 68.0 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.36–8.4 0 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75–7.72 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37–7.33 (m, 2H), 7.29–7.24 (m, 2H), 5.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.81 – 4.78 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
520	LCMS (ESI) m/z: 3 68.0 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.36–8.40 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75–7.72 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37–7.33 (m, 2H), 7.29–7.24 (m, 2H), 5.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.81–4.78 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
521	LCMS (ESI) m/z: 3 64.9 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.27 (s, 1H), 9.47 (s, 2H), 9.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.38–7.33 (m, 2H), 7.30–7.28 (m, 2H), 4.01 (s, 2H).
522	LCMS (ESI) m/z: 3 85.9 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42–7.20 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
523	LCMS (ESI) m/z : 371.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.17 (d, J = 1.1 Hz, 3H).
524	LCMS (ESI) m/z : 371.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.07 (s, 1H), 8.35 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.14 – 6.96 (m, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.17 (d, J = 1.1 Hz, 3H).
525	LCMS (ESI) m/z : 352.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.43 (s, 2H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J ₁ = 2.0 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.13 – 7.12 (m, 1H), 3.97 (s, 2H);
526	LCMS (ESI) m/z : 351.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.30 (s, 1H), 9.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.56 – 8.59 (q, J = 3.6 Hz, 1H), 7.96 – 8.14 (m, 3H), 7.08 – 7.12 (m, 3H), 4.16 (s, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
527	LCMS (ESI) m/z : 399.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.64 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H).
528	LCMS (ESI) m/z : 391.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
529	LCMS (ESI) m/z : 352.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.06 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 – 8.33 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 2H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.80 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
530	LCMS (ESI) m/z : 371.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.58 (s, 1H), 8.38–8.35 (m, 2H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.42–7.34 (m, 2H), 7.15–7.12 (m, 1H), 5.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.13–5.11 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H);
531	LCMS (ESI) m/z : 367.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.07 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 2H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.57 – 2.53 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
532	LCMS (ESI) m/z : 357.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.15 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (dt, J = 14.0, 6.4 Hz, 3H), 7.78 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.13 – 7.00 (m, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).
533	LCMS (ESI) m/z : 356.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.14 – 7.00 (m, 3H), 6.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.47 (s, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
534	LCMS (ESI) m/z : 3 58.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.40 (s, 1H), 9.21 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.62 (d d, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 6.2, 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8. 5, 2.0 Hz, 1H), 7.77 – 7. 64 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H).
535	LCMS (ESI) m/z : 3 58.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.34 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 8.0, 2. 0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 2H), 7.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 2 H);
536	LCMS (ESI) m/z : 3 58.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.22 (d d, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.4, 0. 8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.70 (m, 2H), 7.61 – 7.58 (m, 1H), 4.06 (s, 2H);

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
537	LCMS (ESI) m/z : 3 57.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.70 (d d, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 15.4, 8.7 H z, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 1 H), 7.06 (dd, J = 13.5, 6.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
538	LCMS (ESI) m/z : 3 56.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.58 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 – 7.89 (m, 2H), 7.73 – 7.58 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 15.5, 8.6 Hz, 1 H), 7.29 – 7.18 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.50 (s, 3 H).
539	LCMS (ESI) m/z : 3 57.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.14 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.9, 4.8 Hz, 2H), 7.19 – 7.00 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.7 9 (s, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
540	LCMS (ESI) m/z : 341.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.74 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 14.3, 8.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (s, 2H).
541	LCMS (ESI) m/z : 351.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.32 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (dd, J ₁ = 2.0 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, J ₁ = 0.4 Hz, J ₂ = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J ₁ = 2.4 Hz, J ₂ = 8.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.13 – 7.10 (m, 1H), 3.97 (s, 2H);
542	LCMS (ESI) m/z : 351.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.29 (s, 1H), 8.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.47 – 7.28 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.98 (s, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
543	LCMS (ESI) m/z : 3 90.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d d, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 1 2.9, 6.5, 1.8 Hz, 2H), 6. 43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.50 (s, 3 H).
544	LCMS (ESI) m/z : 3 39.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J ₁ = 2.0 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.38–7.32 (m, 1H), 7.14–7.11 (m, 2H), 7.04 (td, J ₁ = 2.4 Hz, J ₂ = 8.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.00 (s, 2H);
545	LCMS (ESI) m/z : 3 70.2 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 4H), 7.00 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.5 0 (s, 3H), 3.50 (s, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
546	LCMS (ESI) m/z: 339.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.12 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.25 – 8.20 (m, 2H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 14.3, 8.0 Hz, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 7.04 (td, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).
547	LCMS (ESI) m/z: 357.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.13 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (q, J = 4.3 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).
548	LCMS (ESI) m/z: 357.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.54 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 2H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 7.04 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.54 (s, 3H).
549	LCMS (ESI) m/z: 352.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.62 (s, 1H), 9.54 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 19.4, 5.6 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.98 (s, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
550	LCMS (ESI) m/z : 3 63.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d d, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 6.3, 2.2 H z, 1H), 7.70 (dd, J = 8. 0, 2.2 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).
551	LCMS (ESI) m/z : 3 57.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.14 (s, 1H), 8.30 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1 H), 7.31 (dt, J = 7.7, 6. 8 Hz, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 7.08 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.7 9 (s, 3H).
552	LCMS (ESI) m/z : 3 56.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d d, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 2.2 H z, 1H), 7.42 – 7.25 (m, 1 H), 7.24 – 7.08 (m, 2H), 6.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.50 (s, 3 H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
553	LCMS (ESI) m/z: 353.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J ₁ = 2.0 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.09–7.04 (m, 3H), 6.87 (dd, J ₁ = 11.6 Hz, J ₂ = 18.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H);
554	LCMS (ESI) m/z: 371.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.54 – 9.07 (m, 3H), 8.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 2H), 7.13 (br s, 1H), 3.98 (s, 2H).
555	LCMS (ESI) m/z: 365.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 10.4, 4.3 Hz, 2H), 7.05 (td, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H).
556	LCMS (ESI) m/z: 381.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.53 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 4.01 (s, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
557	LCMS (ESI) m/z: 380.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 – 8.22 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.10–7.25 (m, 4H), 4.01 (s, 2H), 1.45 (dd, J = 7.5, 4.4 Hz, 2H), 1.28 (dd, J = 7.5, 4.4 Hz, 2H).
558	LCMS (ESI) m/z: 382.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.14 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 2H), 7.08 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
559	LCMS (ESI) m/z: 357.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J ₁ = 2.0 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.06–7.04 (m, 3H), 5.63 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H);
560	LCMS (ESI) m/z: 341.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 14.3, 8.0 Hz, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 7.06–7.02 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
561	LCMS (ESI) m/z : 371.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.12 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 4H), 7.15 – 6.82 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
562	LCMS (ESI) m/z : 388.9 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 1H), 7.36 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16–6.88 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
563	LCMS (ESI) m/z : 351.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.29 (s, 1H), 8.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.47 – 7.28 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.98 (s, 2H).
564	LCMS (ESI) m/z : 364.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
565	LCMS (ESI) m/z : 3 56.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 14.1, 7.1, 3.9 Hz, 2H), 7.14 (td, J = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).
566	LCMS (ESI) m/z : 3 56.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.49 (s, 3H).
567	LCMS (ESI) m/z : 3 65.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.77-8.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50-8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.15-8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.34-7.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.06-7.09 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.81-2.82 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
568	LCMS (ESI) m/z : 353.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J ₁ = 2.0 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.40–7.33 (m, 2H), 7.14–7.11 (m, 1H), 6.87 (dd, J ₁ = 11.2 Hz, J ₂ = 17.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H);
569	LCMS (ESI) m/z : 336.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.23 – 8.03 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 7.19 – 6.90 (m, 3H), 6.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 17.1 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H).
570	LCMS (ESI) m/z : 366.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 7.04 (td, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

10

20

30

40

化合物 番号	特性評価データ	
571	LCMS (ESI) m/z : 3 91.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 17.8, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
572	LCMS (ESI) m/z : 3 90.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 18.3, 8.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 6.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).
573	LCMS (ESI) m/z : 3 59.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.1, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 9.7, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.17 - 6.93 (m, 2H), 6.83 (dt, J = 8.6, 2.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H);
574	LCMS (ESI) m/z : 3 81.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 6.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
575	LCMS (ESI) m/z : 389.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 11.6, 6.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
576	LCMS (ESI) m/z : 351.9 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.79 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 3.99 (s, 2H).
577	LCMS (ESI) m/z : 374.9 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.29 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 10.6, 1.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.12 (m, 1H), 7.06 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
578	LCMS (ESI) m/z : 365.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.88 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 1H), 7.13 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H).
579	LCMS (ESI) m/z : 333.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.24 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 14.3, 6.5 Hz, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 2H), 7.04 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.0 (s, 2H).
580	LCMS (ESI) m/z : 356.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.18 (s, 1H), 9.08 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 25.3, 11.2 Hz, 2H), 8.10 (dd, J = 12.6, 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 3H), 4.65 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 12.4 Hz, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
581	LCMS (ESI) m/z : 3 41.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.21 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.5, 4.5 Hz, 3H), 4.00 (s, 2H), 2.70 (s, 3H).
582	LCMS (ESI) m/z : 3 70.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 2H), 7.19 – 7.00 (m, 1H), 6.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 13.4, 6.2 Hz, 4H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
583	LCMS (ESI) m/z : 3 70.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 12.9, 4.5 Hz, 3H), 6.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.05 – 3.91 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
584	LCMS (ESI) m/z : 3 37.3 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.48 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08 – 7.85 (m, 2H), 7.45 – 7.20 (m, 2H), 7.14 – 6.88 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
585	LCMS (ESI) m/z : 3 61.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.61 (s, 1H), 8.37 (d d, J = 5.5, 3.3 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (ddt, J = 1 4.0, 11.0, 5.3 Hz, 2H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 3.98 (s, 2H).
586	LCMS (ESI) m/z : 3 59.2 [M+H] +.	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.37 – 8.30 (m, 1H), 8.30 – 8.16 (m, 1H), 7.96 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.24 (dt, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.99 (dt, J = 8.5, 2.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H);
587	LCMS (ESI) m/z : 3 58.2 [M+H] +.	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.27 – 8. 11 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.60 (d d, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7. 47 (dt, J = 10.5, 9.2 Hz, 1 H), 7.28 (ddd, J = 11.8, 6. 8, 3.0 Hz, 1H), 6.90 (dt d, J = 9.2, 3.3, 1.8 Hz, 1 H), 6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.50 (s, 3H);

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
588	LCMS (ESI) m/z: 3 58.3 [M+H] +.	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 3.0, 0.6 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.03 (tt, J = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 6.87 – 6.75 (m, 2H), 6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.50 (s, 3H).
589	LCMS (ESI) m/z: 3 74.1 [M+H] +.	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 9.1, 0.7 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.22 (dt, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.04 – 6.90 (m, 2H), 6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H);
590	LCMS (ESI) m/z: 3 57.1 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.55 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.16 – 6.93 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.54 (s, 3 H).
591	LCMS (ESI) m/z: 3 52.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J ₁ = 2.4 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 1 H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 3.98 (s, 2H);

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
592	LCMS (ESI) m/z: 361.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.20 (s, 1H), 9.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.14 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H).
593	LCMS (ESI) m/z: 383.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.22 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.94 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 18.9, 8.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.85 (d, J = 4.5 Hz, 3H).
594	LCMS (ESI) m/z: 350.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, CF ₃ COOD) δ 9.01 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.46–8.42 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55–7.50 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.67 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 1.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H);
595	LCMS (ESI) m/z: 348.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.20 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.72–7.69 (m, 2H), 7.60–7.57 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.70 (s, 3H);

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
596	LCMS (ESI) m/z : 3 87.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 – 7.03 (m, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).
597	LCMS (ESI) m/z : 3 69.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.11 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.00 (m, 3H), 6.83 – 6.77 (m, 1H), 3.95 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).
598	LCMS (ESI) m/z : 3 75.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 – 7.77 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 19.7, 9.6 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 12.5, 6.9, 3.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.86 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H).
599	LCMS (ESI) m/z : 3 55.3 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.1, 3.3 Hz, 2H), 7.35 – 6.85 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

10

20

30

40

化合物 番号	特性評価データ	
600	LCMS (ESI) m/z : 3 36.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 – 7.79 (m, 2H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16 – 6.89 (m, 3H), 6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.51 (s, 3H).
601	LCMS (ESI) m/z : 3 94.0 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.23 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d d, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.22 – 6.86 (m, 3H), 4.00 (s, 2H).
602	LCMS (ESI) m/z : 3 61.0/3 63.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.28 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40–7.32 (m, 2H), 7.1 3 (bs, 1H), 3.97 (s, 2H);
603	LCMS (ESI) m/z : 3 57.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J ₁ = 2.0 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.40–7.32 (m, 2H), 7.13–7.10 (m, 1H), 5.63 (bs, 1H), 4.68 (s, 2 H), 3.97 (s, 2H);

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
604	LCMS (ESI) m/z : 371.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J ₁ = 2.0 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.40–7.32 (m, 2H), 7.13–7.10 (m, 1H), 5.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.96–4.93 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.97 (s, 2H);
605	LCMS (ESI) m/z : 384.0/386.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, J ₁ = 2.0 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J ₁ = 2.4 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36–7.32 (m, 2H), 7.28–7.23 (m, 2H), 5.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.66–4.64 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.73–3.70 (m, 1H), 3.54–3.50 (m, 1H);
606	LCMS (ESI) m/z : 362.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, TFA) δ 9.15 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
607	LCMS (ESI) m/z : 375.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (dt, J = 8.8, 7.4 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.86 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H).
608	LCMS (ESI) m/z : 385.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.37 (s, 1H), 9.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.20 – 6.98 (m, 3H), 4.01 (s, 2H).
609	LCMS (ESI) m/z : 378.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.05 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.70 – 7.68 (m, 2H), 7.58 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).
610	LCMS (ESI) m/z : 378.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 – 7.85 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
611	LCMS (ESI) m/z : 359.9 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30–8.40 (m, 2H), 8.09–8.16 (m, 1H), 7.70–7.81 (m, 1H), 7.30–7.41 (m, 1H), 7.00–7.18 (m, 3H), 3.99 (s, 2H).
612	LCMS (ESI) m/z : 376.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.44 (s, 1H), 9.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (t, J = 14.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.20 – 7.00 (m, 3H), 4.01 (s, 2H).
613	LCMS (ESI) m/z : 351.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 – 8.03 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.96 – 6.84 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.50 (s, 3H).
614	LCMS (ESI) m/z : 364.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 11.2, 4.2 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
615	LCMS (ESI) m/z: 371.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 12.4, 5.9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 2H), 7.09 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 10.6, 4.3 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).
616	LCMS (ESI) m/z: 365.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.25 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 – 8.03 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 14.7, 8.8 Hz, 3H), 4.27 – 3.81 (m, 2H), 2.57 (s, 3H).
617	LCMS (ESI) m/z: 379.0/381.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J ₁ = 2.8 Hz, J ₂ = 9.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 3H), 8.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.49 (s, 3H);
618	LCMS (ESI) m/z: 379.0/381.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J ₁ = 2.4 Hz, J ₂ = 9.6 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 2H), 6.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.49 (s, 3H);

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
619	LCMS (ESI) m/z : 374.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 – 6.96 (m, 3H), 4.00 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).
620	LCMS (ESI) m/z : 363.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 2H), 7.58 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.46 (s, 3H).
621	LCMS (ESI) m/z : 327.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 9.68 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 9.48 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 5.3, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.24 – 6.80 (m, 2H), 3.96 (s, 2H).
622	LCMS (ESI) m/z : 327.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 9.68 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 9.48 (dd, J = 5.3, 1.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.24 – 8.14 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 5.3, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (ddt, J = 10.1, 4.5, 2.3 Hz, 3H), 3.98 (s, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
6 2 3	LCMS (ESI) m/z : 3 52.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 – 7.88 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.3 0–7.36 (m, 1H), 7.10–7.16 (m, 2H), 6.95–7.08 (m, 1 H), 3.97 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).
6 2 4	LCMS (ESI) m/z : 3 53.1 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.21 – 8.14 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 8. 0, 6.3 Hz, 1H), 7.15 – 7. 08 (m, 2H), 7.03 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.4 0 (s, 3H).
6 2 5	LCMS (ESI) m/z : 3 57.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.70 (d d, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 15.4, 8.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 1 H), 7.06 (dd, J = 13.5, 6.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
6 2 6	LCMS (ESI) m/z : 3 80.0/3 82.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.47 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.55–7.52 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.04 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.89 (s, 3H);

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
6 2 7	LCMS (ESI) m/z : 3 34.0 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.29 – 9.16 (m, 2H), 8.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.4 5–7.32 (m, 1H), 7.25 – 7. 13 (m, 2H), 7.09–7.04 (m, 1H), 4.15 (s, 2H).
6 2 8	LCMS (ESI) m/z : 3 63.1 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d d, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.05 (s, 2H).
6 2 9	LCMS (ESI) m/z : 3 51.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.32 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (dd, J ₁ = 2.4 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J ₁ = 2.4 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.28–7.21 (m, 2H), 7.15–7.12 (m, 1H), 3.99 (s, 2H);

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
630	LCMS (ESI) m/z : 356.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.19 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.46 (s, 3H).
631	LCMS (ESI) m/z : 389.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.72 (s, 1H), 8.91 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 4.14 (s, 2H).
632	LCMS (ESI) m/z : 393.9 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 14.4, 7.9 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 11.9, 5.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
633	LCMS (ESI) m/z: 314.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.90 (s, 1H), 9.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 14.3, 7.9 Hz, 1H), 7.23 – 7.08 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H).
634	LCMS (ESI) m/z: 373.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.28 (s, 1H), 9.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.20 – 7.03 (m, 2H), 6.86 – 6.71 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).
635	LCMS (ESI) m/z: 361.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.30 (s, 1H), 9.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.16 – 6.97 (m, 3H), 4.00 (s, 2H).
636	LCMS (ESI) m/z: 351.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.87 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.67 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 14.4, 7.9 Hz, 1H), 7.19 – 6.96 (m, 3H), 3.99 (s, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
637	LCMS (ESI) m/z : 3 26.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 9.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (d d, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.6 1 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.69 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 5.0 Hz, 2H).
638	LCMS (ESI) m/z : 3 64.1 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d d, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.80 (m, 1 H), 3.95 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).
639	LCMS (ESI) m/z : 3 52.0 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 4.01 (s, 2H).
640	LCMS (ESI) m/z : 3 39.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.27 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 14.3, 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
6 4 1	LCMS (ESI) m/z : 3 64.0 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 – 7. 96 (m, 1H), 7.95 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8. 5, 2.2 Hz, 1H), 7.50 – 7. 39 (m, 1H), 7.08 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
6 4 2	LCMS (ESI) m/z : 3 41.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.6 6 (dd, J ₁ = 2.4 Hz, J ₂ = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J ₁ = 7.6 Hz, J ₂ = 14.0 Hz, 1H), 7.10 – 7.13 (m, 2H), 7.01 – 7.06 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (s, 3H);.
6 4 3	LCMS (ESI) m/z : 3 59.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.6 5 (dd, J ₁ = 2.0 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.39 (m, 2H), 7.09 – 7.12 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (s, 3 H);
6 4 4	LCMS (ESI) m/z : 3 59.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.6 9 (dd, J ₁ = 2.0 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.03 – 7.10 (m, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (s, 3H);

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
6 4 5	LCMS (ESI) m/z : 3 32.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.08 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 10.5, 4.4 Hz, 2H), 7.04 (td, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H).
6 4 6	LCMS (ESI) m/z : 3 68.1 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.30 (s, 1H), 9.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.70–7.72 (m, 2H), 7.58 – 7.61 (m, 1H), 4.01 (s, 2H).
6 4 7	LCMS (ESI) m/z : 3 82.0 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.24 (m, 2H), 7.09 (brs, 1H), 6.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.31 (s, 4H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
648	LCMS (ESI) m/z : 3 63.1 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 2H), 7.85 – 7.72 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 8. 6, 2.3 Hz, 1H), 7.48 – 7. 40 (m, 1H), 6.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).
649	LCMS (ESI) m/z : 3 55.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.06 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.4, 6.0 Hz, 2H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 2H).
650	LCMS (ESI) m/z : 3 26.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.60 (bs, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36–7.32 (m, 2H), 7.28–7.23 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.02–3.97 (m, 4 H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H);
651	LCMS (ESI) m/z : 3 26.2 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 9.08 – 8.77 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.88 – 7.68 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (dq, J = 7. 2, 3.1, 2.4 Hz, 3H), 3.96 (s, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
652	LCMS (ESI) m/z: 355.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.73 (s, 1H), 9.06 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.27 (ddd, J = 13.7, 7.8, 4.3 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.51 (s, 3H).
653	LCMS (ESI) m/z: 383.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 7.05 – 7.12 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.32 (s, 4H).
654	LCMS (ESI) m/z: 359.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H).
655	LCMS (ESI) m/z: 359.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.51 (s, 1H), 9.44 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 7.66 – 7.53 (m, 1H), 4.06 (s, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
656	LCMS (ESI) m/z : 334.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.41 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.14–8.12 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73–7.70 (m, 2H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H);
657	LCMS (ESI) m/z : 361.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.43 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.10–7.04 (m, 3H), 4.01 (s, 2H).
658	LCMS (ESI) m/z : 373.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.05–7.87 (m, 2H), 7.09 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.98–6.69 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).
659	LCMS (ESI) m/z : 377.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.30 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.26–7.29 (m, 2H), 7.18 (d, J = 10.0, 1H), 4.00 (s, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
660	LCMS (ESI) m/z : 4 11.1 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d d, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1 H), 6.98 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.25–5.19 (m, 1H), 4.39 – 4.35 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H).
661	LCMS (ESI) m/z : 3 68.1 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.51 (s, 1H), 9.44 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d d, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 1H), 4.01 (s, 2H).
662	LCMS (ESI) m/z : 3 52.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.50 (s, 1H), 9.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d d, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.22 – 6.90 (m, 3H), 4.01 (s, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
6 6 3	LCMS (ESI) m/z : 3 72.1 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.26 (s, 1H), 9.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d d, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.59 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).
6 6 4	LCMS (ESI) m/z : 3 72.9 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 - 7.84 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 19.8, 9.4 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 12.3, 6.6, 2.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.94 - 6.82 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).
6 6 5	LCMS (ESI) m/z : 3 81.1 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.37 (d d, J = 9.5, 1.9 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.4 1 (s, 3H).
6 6 6	LCMS (ESI) m/z : 3 68.1/3 70.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 - 8.13 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 1H), 4.07 (s, 2H);

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
667	LCMS (ESI) m/z : 388.9 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 – 7.88 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).
668	LCMS (ESI) m/z : 375.0/377.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (dd, J ₁ = 2.4 Hz, J ₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (dt, J ₁ = 2.4 Hz, J ₂ = 8.8 Hz, 1H), 7.24 – (s, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (s, 3H);
669	LCMS (ESI) m/z : 350.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.40 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.47 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.3, 3.6 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (t, J = 10.2 Hz, 3H), 4.05 (s, 2H).
670	LCMS (ESI) m/z : 371.2 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 9.1, 3.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.28 (m, 2H), 7.18 – 6.92 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
671	LCMS (ESI) m/z : 3 96.0 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.27 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 – 7.53 (m, 3H), 7.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).
672	LCMS (ESI) m/z : 3 57.1 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 14.7, 8.8 Hz, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.55 (s, 3H).
673	LCMS (ESI) m/z : 3 57.1 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 19.3, 8.6 Hz, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.55 (s, 3H).
674	LCMS (ESI) m/z : 3 84.0 [M +H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.31 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 – 7.91 (m, 4H), 4.05 (s, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
675	LCMS (ESI) m/z: 383.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 8.10 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H).
676	LCMS (ESI) m/z: 370.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 12.5, 4.6 Hz, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).
677	LCMS (ESI) m/z: 374.9 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 - 7.74 (m, 4H), 4.06 (s, 2H).
678	LCMS (ESI) m/z: 383.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 8.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 14.9, 7.2 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 4.4 Hz, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
679	LCMS (ESI) m/z : 370.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.6, 8.5 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).
680	LCMS (ESI) m/z : 391.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.17 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
681	LCMS (ESI) m/z : 383.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.58 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.47 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.16 (m, 2H), 4.00 (s, 2H).
682	LCMS (ESI) m/z : 401.0 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.82 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 3.99 (s, 2H).

10

20

30

40

50

化合物 番号	特性評価データ	
683	LCMS (ESI) m/z : 3 41.1 [M+H] ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.6, 4.4 Hz, 3H), 3.99 (s, 2H).

10

【1407】

実施例240. ステアロイル-CoAデサチュラーゼ (SCD) は、本発明の化合物の標的である。

【1408】

材料及び方法：化合物のプロファイリング方法

唯一のデサチュラーゼとしてヒトSCD1及びSCD5遺伝子のSCD1またはSCD5を発現する株を使用し、成長の低下をSCD阻害の代わりとして用いて、SCD1/SCD5の阻害を評価した。これらの酵母株は、株内に含まれるプラスミドからヒトSCD1またはSCD5を発現し、酵母OLE1遺伝子が欠失されている。

20

【1409】

全ての化合物プロファイリング実験は、同じ基本プロトコルを使用して実施した。酵母は、標準的な技術を使用し、ウラシルを含まず、酵母窒素原を含有し、2% (w/v) グルコースが添加された完全合成培地 (SD-Ura) 中で培養した。スターター培養物を0.01% Tween (登録商標) ならびに0.2mMのパルミトレイン酸及びオレイン酸を含有する3mLのSD-Ura培地中に播種した。培養物を30℃の振盪インキュベーター (225 rpm) で一晩インキュベートした。翌朝の飽和培養液を遠心分離にかけ、TWEEN (登録商標) -20及び脂肪酸を含まないSD-Ura培地で洗浄し、次いで、同じくTWEEN (登録商標) -20及び脂肪酸を含まない新しいSD-Ura培地で1:20に希釈した。細胞を、振盪させながら、30℃で、OD₆₀₀ (光学密度) が約0.4~0.8になるまで6時間成長させた。

30

【1410】

化合物ストック (100% DMSO中10mM) を384丸ウェルv底ポリプロピレンプレート中にアレイし、指定の希釈係数に従って希釈した。化合物の投与を2段階のステップで実施した。はじめに、15µLのSD-Uraを、MULTIDROP (商標) Comb i 試薬ディスペンサーを使用して、空の384ウェルアッセイプレートに分注した。次いで、希釈した化合物ストックプレートを、100nLの化合物を移送するスロット付きピンを有する384ピンツールを備えた自動ワークステーション (Perkin Elmer JANUS (商標)) を使用して、アッセイプレートにアプライした。上記の培養物を遠心分離にかけ、TWEEN (登録商標) -20またはオレイン酸及びパルミトレイン酸を含まない培地で洗浄した。次いで、培養物をSD-Ura中に2倍濃縮した0.02のOD₆₀₀ (0.001の最終OD₆₀₀) で再懸濁した。次いで、15µLの希釈培養物を、ピンを固定したアッセイプレートに分注し、30µLの1×OD₆₀₀培養物 (0.01) 及び33.3µMの上部薬物濃度を達成した。

40

【1411】

酵母の移送後、アッセイプレートを、加湿条件下、30℃で40時間インキュベートした。酵母成長を、マイクロプレートリーダー (Perkin Elmer EnVisio

50

n（商標））を使用して、各ウェルのOD₆₀₀を読み取ることによってモニタリングした。データは、次のとおりに解析した。バックグラウンドを差し引き、値を当該株の未処理状態に対するパーセントに変換することによって未加工データを処理した $[(EXP - 0.035) / (DMSO - 0.035) \times 100\%]$ 。

【1412】

B．結果

上記の方法を使用して、SCD1及びSCD5の阻害を、本発明の化合物について試験した。結果を表3に示す。

【1413】

【表4】

表3．本発明の化合物によるSCD1及びSCD5の阻害

化合物番号	SCD1 IC ₅₀ (μ M)	SCD5 IC ₅₀ (μ M)
1	>45.00	5.16
2	>45.00	2.65
3	0.99	0.45
4	1.73	0.58
5	3.34	1.87
6	>45.00	1.02
7	2.07	0.02
8	>45.00	4.20
9	3.04	0.56
10	9.54	0.50
11	2.74	0.08
12	1.60	0.21
13	>45.00	1.54
14	17.28	3.74
15	>45.00	0.45
16	>45.00	13.28
17	>45.00	0.77
18	8.57	1.60
19	>45.00	4.69
20	0.22	0.03
21	>45.00	1.78

10

20

30

40

50

化合物番号	SCD1 IC50 (μ M)	SCD5 IC50 (μ M)
22	>45.00	0.46
23	>45.00	2.49
24	10.80	0.29
25	4.03	0.53
26	>45.00	1.95
27	>45.00	0.39
28	1.95	0.02
29	11.86	0.05
30	>45.00	3.53
31	6.28	0.05
32	26.43	0.31
33	>45.00	17.98
34	>45.00	0.71
35	>45.00	0.30
36	16.89	0.38
37	10.25	0.05
38	15.66	0.89
39	>45.00	0.92
40	0.11	0.01
41	0.19	0.01
42	2.41	0.08
43	4.06	0.21
44	14.12	0.78
45	15.39	0.43
46	0.06	0.01
47	1.10	0.13
48	0.15	0.01
49	>45.00	21.22
50	1.53	0.02
51	>45.00	1.56
52	8.21	0.13
53	0.28	0.01
54	12.02	0.58
55	1.21	0.16
56	0.02	0.01

10

20

30

40

50

化合物番号	SCD 1 I C 5 0 (μ M)	SCD 5 I C 5 0 (μ M)
5 7	0. 5 6	0. 0 1
5 8	> 4 5. 0 0	3 5. 6 5
5 9	0. 3 1	0. 0 1
6 0	4. 3 8	0. 6 5
6 1	7. 5 2	0. 6 0
6 2	2. 3 4	2. 0 6
6 3	0. 3 8	0. 3 2
6 4	0. 5 6	0. 0 6
6 5	1. 2 1	0. 1 4
6 6	1. 4 4	0. 0 1
6 7	0. 4 4	0. 1 2
6 8	1. 6 5	0. 2 6
6 9	> 4 5. 0 0	0. 2 7
7 0	2. 9 0	0. 4 9
7 1	> 4 5. 0 0	3. 9 1
7 2	4. 7 0	0. 3 9
7 3	8. 0 8	0. 1 7
7 4	0. 2 5	0. 0 1
7 5	1. 4 9	0. 0 1
7 6	0. 0 1	0. 0 1
7 7	> 4 5. 0 0	6. 7 3
7 8	> 4 5. 0 0	0. 6 4
7 9	5. 1 9	0. 0 1
8 0	2 7. 8 8	1. 5 7
8 1	> 4 5. 0 0	2. 4 2
8 2	> 4 5. 0 0	0. 0 3
8 3	> 4 5. 0 0	0. 4 2
8 4	6. 6 6	0. 3 7
8 5	3. 2 1	0. 3 0
8 6	9. 6 9	0. 0 7
8 7	> 4 5. 0 0	0. 2 8
8 8	0. 6 5	0. 0 2
8 9	0. 1 1	0. 0 1
9 0	1 8. 0 2	0. 6 2
9 1	0. 0 1	0. 0 1

10

20

30

40

50

化合物番号	S C D 1 I C 5 0 (μ M)	S C D 5 I C 5 0 (μ M)
9 2	0. 1 1	0. 0 2
9 3	0. 5 5	0. 0 2
9 4	0. 0 3	0. 0 1
9 5	> 4 5. 0 0	0. 0 1
9 6	1. 0 8	0. 1 3
9 7	1. 1 0	0. 0 2
9 8	2. 9 6	0. 0 4
9 9	0. 1 4	0. 0 1
1 0 0	1. 7 4	0. 0 2
1 0 1	1. 0 8	0. 0 2
1 0 2	1 0. 3 5	0. 0 8
1 0 3	0. 1 6	0. 0 8
1 0 4	0. 0 4	0. 0 4
1 0 5	> 4 5. 0 0	0. 8 3
1 0 6	> 4 5. 0 0	1. 2 4
1 0 7	> 4 5. 0 0	1. 0 6
1 0 8	7. 6 1	1. 4 0
1 0 9	0. 3 7	0. 2 8
1 1 0	3. 9 4	0. 2 2
1 1 1	0. 0 1	0. 0 1
1 1 2	0. 0 1	0. 0 1
1 1 3	0. 0 8	0. 0 1
1 1 4	0. 0 5	0. 0 1
1 1 5	> 4 5. 0 0	0. 0 5
1 1 6	0. 0 1	0. 0 1
1 1 7	0. 6 3	0. 0 7
1 1 8	> 4 5. 0 0	0. 4 4
1 1 9	0. 0 1	0. 0 1
1 2 0	> 4 5. 0 0	0. 0 3
1 2 1	0. 0 2	0. 0 2
1 2 2	0. 0 1	0. 0 1
1 2 3	> 4 5. 0 0	8. 9 4
1 2 4	> 4 5. 0 0	1 0. 0 5
1 2 5	0. 0 1	0. 0 1
1 2 6	0. 8 3	0. 2 3

10

20

30

40

50

化合物番号	S C D 1 I C 5 0 (μ M)	S C D 5 I C 5 0 (μ M)
1 2 7	3. 1 2	0. 2 2
1 2 8	0. 1 8	0. 0 1
1 2 9	> 4 5. 0 0	0. 0 5
1 3 0	> 4 5. 0 0	0. 0 4
1 3 1	0. 0 1	0. 0 1
1 3 2	0. 0 1	0. 0 1
1 3 3	> 4 5. 0 0	0. 2 3
1 3 4	0. 0 9	0. 0 1
1 3 5	1 4. 1 4	0. 1 5
1 3 6	1. 2 6	0. 4 9
1 3 7	0. 0 1	0. 0 1
1 3 8	0. 5 5	0. 0 8
1 3 9	4. 9 3	0. 0 6
1 4 0	0. 2 9	0. 0 1
1 4 1	> 4 5. 0 0	0. 1 6
1 4 2	> 4 5. 0 0	0. 0 1
1 4 3	0. 5 1	0. 3 7
1 4 4	0. 0 1	0. 0 1
1 4 5	1. 7 1	0. 1 0
1 4 6	0. 1 9	0. 0 1
1 4 7	0. 3 1	0. 0 4
1 4 8	0. 0 1	0. 0 1
1 4 9	0. 2 3	0. 0 1
1 5 0	0. 0 2	0. 0 1
1 5 1	1. 3 4	0. 0 8
1 5 2	> 4 5. 0 0	1. 9 9
1 5 3	5. 3 0	7. 6 0
1 5 4	> 4 5. 0 0	1 4. 6 4
1 5 5	2 4. 7 0	7. 8 0
1 5 6	> 4 5. 0 0	2 8. 1 5
1 5 7	> 4 5. 0 0	6. 6 5
1 5 8	1 0. 4 8	6. 1 9
1 5 9	> 4 5. 0 0	8. 0 4
1 6 0	> 4 5. 0 0	3. 0 7
1 6 1	> 4 5. 0 0	1. 6 4

10

20

30

40

50

化合物番号	SCD1 IC50 (μ M)	SCD5 IC50 (μ M)
162	>45.00	1.79
163	>45.00	0.24
164	>45.00	6.22
165	14.15	3.31
166	14.73	9.36
167	25.90	0.93
168	>45.00	1.72
169	>45.00	2.48
170	>45.00	1.07
171	>45.00	0.86
172	2.29	0.37
173	1.72	0.15
174	7.56	0.08
175	>45.00	20.08
176	>45.00	2.66
177	>45.00	5.49
178	6.67	0.77
179	>45.00	1.03
180	6.02	0.91
181	>45.00	1.22
182	>45.00	13.26
183	10.67	1.41
184	>45.00	28.93
185	>45.00	8.59
186	>45.00	12.59
187	>45.00	6.51
188	4.40	0.19
189	>45.00	5.07
190	>45.00	33.00
191	>45.00	2.68
192	11.87	1.31
193	>45.00	2.29
194	>45.00	1.54
195	15.91	2.31
196	5.58	1.56

10

20

30

40

50

化合物番号	SCD1 IC50 (μ M)	SCD5 IC50 (μ M)
197	2.75	0.37
198	>45.00	7.18
199	>45.00	5.80
200	>45.00	0.44
201	0.59	0.19
202	0.02	0.02
203	4.24	3.72
204	>45.00	27.91
205	>45.00	29.42
206	3.36	2.51
207	0.09	0.01
208	0.13	0.05
209	1.69	2.45
210	0.38	1.31
211	14.56	2.94
212	0.15	0.04
213	0.39	0.38
214	14.54	1.75
215	1.28	4.02
216	0.01	0.02
217	3.69	2.38
218	2.73	0.36
219	1.58	1.35
220	0.66	0.52
221	>45.00	>45.00
222	7.45	2.51
223	>45.00	11.28
224	0.31	0.22
225	2.07	1.96
226	7.27	5.71
227	0.44	0.36
228	0.34	0.32
229	0.14	0.11
230	2.88	3.80
231	8.93	3.17

10

20

30

40

50

化合物番号	S C D 1 I C 5 0 (μ M)	S C D 5 I C 5 0 (μ M)
2 3 2	0 . 1 4	0 . 0 7
2 3 3	1 . 6 3	0 . 8 7
2 3 4	6 . 3 0	1 . 4 4
2 3 5	1 . 8 8	1 . 7 7
2 3 6	0 . 0 1	0 . 0 1
2 3 7	7 . 2 1	3 . 2 0
2 3 8	4 . 0 6	3 . 9 6
2 3 9	0 . 2 5	0 . 0 1
2 4 0	4 . 3 9	0 . 3 1
2 4 1	2 . 0 3	0 . 0 7
2 4 2	0 . 0 5	0 . 0 1
2 4 3	0 . 0 6	0 . 0 1
2 4 4	0 . 0 1	0 . 0 1
2 4 5	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
2 4 6	6 . 4 5	1 . 5 9
2 4 7	> 4 5 . 0 0	2 . 0 2
2 4 8	0 . 2 0	0 . 0 1
2 4 9	> 4 5 . 0 0	6 . 7 5
2 5 0	> 4 5 . 0 0	9 . 7 5
2 5 1	> 4 5 . 0 0	0 . 1 5
2 5 2	0 . 6 9	0 . 1 3
2 5 3	> 4 5 . 0 0	4 . 7 5
2 5 4	> 4 5 . 0 0	3 . 5 3
2 5 5	> 4 5 . 0 0	4 . 7 4
2 5 6	0 . 7 5	0 . 0 4
2 5 7	> 4 5 . 0 0	4 . 3 6
2 5 8	3 . 8 6	0 . 1 8
2 5 9	5 . 3 7	0 . 5 7
2 6 0	4 . 5 8	0 . 1 7
2 6 1	1 . 4 2	0 . 0 5
2 6 2	3 . 9 8	0 . 2 6
2 6 3	> 4 5 . 0 0	0 . 1 7
2 6 4	> 4 5 . 0 0	8 . 8 4
2 6 5	2 3 . 2 5	0 . 3 5
2 6 6	1 . 8 5	0 . 4 0

10

20

30

40

50

化合物番号	SCD1 IC50 (μ M)	SCD5 IC50 (μ M)
267	>45.00	10.56
268	>45.00	3.04
269	>45.00	0.03
270	>45.00	6.88
271	>45.00	14.78
272	>45.00	12.96
273	>45.00	3.25
274	>45.00	0.76
275	>45.00	3.02
276	>45.00	0.95
277	>45.00	13.40
278	39.92	2.03
279	21.48	1.96
280	0.13	0.02
281	>45.00	2.75
282	0.21	0.02
283	2.96	0.27
284	>45.00	4.52
285	9.41	1.43
286	4.00	0.24
287	0.86	0.14
288	>45.00	2.52
289	>45.00	9.20
290	0.01	0.01
291	22.53	4.91
292	2.07	0.01
293	0.08	0.04
294	>45.00	0.30
295	22.49	0.34
296	>45.00	0.86
297	>45.00	1.20
298	2.75	0.34
299	>45.00	3.79
300	>45.00	5.60
301	>45.00	5.22

10

20

30

40

50

化合物番号	S C D 1 I C 5 0 (μ M)	S C D 5 I C 5 0 (μ M)
3 0 2	> 4 5 . 0 0	3 . 3 4
3 0 3	4 . 1 8	0 . 9 7
3 0 4	> 4 5 . 0 0	2 . 7 0
3 0 5	2 7 . 0 5	6 . 9 4
3 0 6	3 . 8 6	2 . 1 1
3 0 7	1 . 1 7	0 . 5 7
3 0 8	2 2 . 8 4	3 . 1 2
3 0 9	0 . 5 4	0 . 0 5
3 1 0	0 . 1 4	0 . 0 1
3 1 1	1 . 0 2	0 . 0 1
3 1 2	1 . 8 2	0 . 0 3
3 1 3	1 . 8 6	0 . 0 2
3 1 4	0 . 1 0	0 . 0 2
3 1 5	0 . 0 1	0 . 0 1
3 1 6	0 . 0 1	0 . 0 1
3 1 7	0 . 9 8	0 . 1 0
3 1 8	0 . 1 3	0 . 0 5
3 1 9	> 4 5 . 0 0	0 . 4 6
3 2 0	> 4 5 . 0 0	1 . 5 8
3 2 1	0 . 0 1	0 . 0 1
3 2 2	1 2 . 6 5	6 . 0 7
3 2 3	1 0 . 6 8	0 . 8 1
3 2 4	> 4 5 . 0 0	1 . 1 3
3 2 5	1 6 . 4 5	0 . 6 6
3 2 6	> 4 5 . 0 0	4 . 7 1
3 2 7	> 4 5 . 0 0	1 . 3 2
3 2 8	1 . 7 6	0 . 0 1
3 2 9	0 . 1 0	0 . 0 1
3 3 0	0 . 5 7	0 . 0 1
3 3 1	0 . 1 3	0 . 0 1
3 3 2	1 . 6 8	0 . 4 8
3 3 3	0 . 1 1	0 . 1 8
3 3 4	> 4 5 . 0 0	9 . 3 9
3 3 5	1 5 . 4 0	0 . 6 9
3 3 6	> 4 5 . 0 0	4 . 2 7

10

20

30

40

50

化合物番号	S C D 1 I C 5 0 (μ M)	S C D 5 I C 5 0 (μ M)
3 3 7	> 4 5 . 0 0	9 . 8 7
3 3 8	> 4 5 . 0 0	1 6 . 3 0
3 3 9	> 4 5 . 0 0	1 7 . 7 4
3 4 0	0 . 0 9	0 . 1 2
3 4 1	> 4 5 . 0 0	2 . 7 0
3 4 2	> 4 5 . 0 0	2 0 . 9 4
3 4 3	3 . 1 4	3 . 4 2
3 4 4	> 4 5 . 0 0	2 6 . 3 1
3 4 5	3 . 9 5	2 . 5 2
3 4 6	0 . 3 4	0 . 5 5
3 4 7	0 . 6 8	0 . 7 1
3 4 8	7 . 3 7	4 . 9 6
3 4 9	> 4 5 . 0 0	3 2 . 3 0
3 5 0	2 . 6 0	5 . 4 2
3 5 1	> 4 5 . 0 0	3 5 . 4 5
3 5 2	> 4 5 . 0 0	3 5 . 4 6
3 5 3	1 . 9 4	1 . 3 6
3 5 4	6 . 7 8	0 . 2 8
3 5 5	0 . 5 4	0 . 1 6
3 5 6	0 . 1 2	0 . 0 4
3 5 7	4 . 0 6	0 . 0 5
3 5 8	6 . 0 5	0 . 1 7
3 5 9	1 8 . 6 6	3 . 2 7
3 6 0	3 2 . 5 6	6 . 5 9
3 6 1	> 4 5 . 0 0	2 . 6 3
3 6 2	> 4 5 . 0 0	1 4 . 5 3
3 6 3	3 . 1 6	0 . 1 3
3 6 4	0 . 7 1	0 . 0 2
3 6 5	2 5 . 8 1	4 . 0 0
3 6 6	0 . 0 2	0 . 0 2
3 6 7	2 5 . 8 4	2 . 9 8
3 6 8	1 . 3 7	0 . 2 4
3 6 9	> 4 5 . 0 0	1 4 . 0 2
3 7 0	> 4 5 . 0 0	6 . 6 5
3 7 1	0 . 1 2	0 . 0 1

10

20

30

40

50

化合物番号	SCD 1 I C 5 0 (μ M)	SCD 5 I C 5 0 (μ M)
3 7 2	> 4 5 . 0 0	0 . 7 7
3 7 3	0 . 3 0	0 . 0 3
3 7 4	3 8 . 4 6	7 . 0 4
3 7 5	0 . 0 1	0 . 0 1
3 7 6	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 7 7	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 7 8	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 7 9	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 8 0	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 8 1	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 8 2	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 8 3	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 8 4	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 8 5	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 8 6	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 8 7	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 8 8	1 7 . 6 3	> 4 5 . 0 0
3 8 9	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 9 0	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 9 1	1 . 2 4	> 4 5 . 0 0
3 9 2	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 9 3	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 9 4	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 9 5	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 9 6	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 9 7	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 9 8	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
3 9 9	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 0 0	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 0 1	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 0 2	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 0 3	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 0 4	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 0 5	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 0 6	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0

10

20

30

40

50

化合物番号	SCD 1 I C 5 0 (μ M)	SCD 5 I C 5 0 (μ M)
4 0 7	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 0 8	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 0 9	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 1 0	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 1 1	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 1 2	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 1 3	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 1 4	2 5 . 0 2	> 4 5 . 0 0
4 1 5	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 1 6	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 1 7	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 1 8	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 1 9	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 2 0	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 2 1	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 2 2	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 2 3	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 2 4	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 2 5	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 2 6	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 2 7	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 2 8	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 2 9	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 3 0	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 3 1	1 . 0 7	> 4 5 . 0 0
4 3 2	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 3 3	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 3 4	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 3 5	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 3 6	6 . 2 4	> 4 5 . 0 0
4 3 7	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 3 8	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 3 9	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 4 0	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 4 1	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0

10

20

30

40

50

化合物番号	S C D 1 I C 5 0 (μ M)	S C D 5 I C 5 0 (μ M)
4 4 2	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 4 3	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 4 4	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 4 5	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 4 6	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 4 7	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 4 8	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 4 9	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 5 0	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 5 1	1 . 4 0	> 4 5 . 0 0
4 5 2	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 5 3	0 . 1 8	> 4 5 . 0 0
4 5 4	1 . 9 3	> 4 5 . 0 0
4 5 5	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 5 6	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 5 7	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 5 8	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 5 9	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 6 0	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 6 1	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 6 2	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 6 3	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 6 4	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 6 5	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 6 6	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 6 7	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 6 8	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 6 9	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 7 0	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 7 1	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 7 2	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 7 3	> 4 5 . 0 0	> 4 5 . 0 0
4 7 4	N T	N T
4 7 5	N T	N T
4 7 6	> 4 5 . 0 0	7 . 6

10

20

30

40

50

化合物番号	SCD1 IC50 (μ M)	SCD5 IC50 (μ M)
477	>45.00	18
478	2.1	0.019
479	12	0.68
480	3.5	0.23
481	0.12	0.027
482	4.8	0.62
483	0.075	0.017
484	0.53	0.014
485	0.21	0.021
486	7.8	0.11
487	4.6	0.31
488	5.8	0.109
489	>45.00	0.544
490	>45.00	2.2
491	25	6.5
492	>45.00	5.8
493	32	0.043
494	0.01	0.01
495	0.56	0.015
496	0.222	0.01
497	0.01	0.01
498	2.7	5.2
499	10	0.82
500	>45.00	0.01
501	0.01	0.01
502	>45.00	0.01
503	0.012	0.01
504	2.8	0.26
505	NT	NT
506	1.5	0.014
507	0.98	1.2
508	2.6	0.45
509	0.43	0.12
510	0.1	0.077
511	0.143	0.19

10

20

30

40

50

化合物番号	SCD1 IC50 (μ M)	SCD5 IC50 (μ M)
512	0.049	0.06
513	0.77	0.17
514	2.6	0.32
515	5.9	0.32
516	0.96	0.77
517	0.18	0.14
518	>45.00	1.7
519	0.88	0.22
520	0.36	0.09
521	2.5	5.3
522	0.36	0.06
523	>45.00	0.11
524	>45.00	0.029
525	>45.00	0.55
526	0.099	0.01
527	>45.00	1.3
528	0.06	0.01
529	1.1	0.67
530	0.16	0.19
531	1.3	0.34
532	0.01	0.01
533	0.22	0.01
534	6	0.2
535	>45.00	0.48
536	1	0.11
537	17	0.49
538	1.6	0.18
539	3.5	0.17
540	0.06	0.01
541	6.6	0.22
542	18	0.01
543	0.037	0.01
544	0.01	0.96
545	0.71	0.1
546	0.32	0.027

10

20

30

40

50

化合物番号	S C D 1 I C 5 0 (μ M)	S C D 5 I C 5 0 (μ M)
5 4 7	0. 2 4	0. 0 1
5 4 8	> 4 5. 0 0	3
5 4 9	> 4 5. 0 0	0. 8 9
5 5 0	2. 4	0. 3 7
5 5 1	> 4 5. 0 0	1. 2
5 5 2	1. 9	0. 3 6
5 5 3	N T	N T
5 5 4	3. 2	8. 8
5 5 5	0. 7 4	0. 0 1
5 5 6	2. 3	0. 0 1
5 5 7	> 4 5. 0 0	1. 9
5 5 8	4 3	0. 0 6 4
5 5 9	0. 0 1	0. 0 1
5 6 0	0. 2 5	0. 0 2 2
5 6 1	6. 7	0. 2
5 6 2	1	0. 0 1
5 6 3	1. 1	0. 5 7
5 6 4	1. 4	0. 0 6 2
5 6 5	2. 7	0. 0 2
5 6 6	> 4 5. 0 0	5. 6
5 6 7	0. 0 1	0. 0 1
5 6 8	3. 9	0. 8 8
5 6 9	> 4 5. 0 0	1. 2
5 7 0	1 0	0. 4 3
5 7 1	0. 5 2	0. 0 1
5 7 2	0. 0 1 7	0. 0 1
5 7 3	> 4 5. 0 0	2. 3
5 7 4	N T	N T
5 7 5	0. 3 7	0. 0 1
5 7 6	> 4 5. 0 0	0. 4
5 7 7	2 3	6. 4
5 7 8	> 4 5. 0 0	0. 3 7
5 7 9	> 4 5. 0 0	0. 7 4
5 8 0	0. 0 1 9	0. 0 1
5 8 1	0. 6 8	0. 0 6 2

10

20

30

40

50

化合物番号	SCD1 IC50 (μ M)	SCD5 IC50 (μ M)
582	4.3	0.28
583	NT	NT
584	>45.00	1.2
585	>45.00	0.38
586	>45.00	1.3
587	17	1.1
588	6.2	0.53
589	2.3	0.15
590	30	0.47
591	2.2	0.018
592	>45.00	0.276
593	>45.00	0.43
594	3.1	0.12
595	35	0.42
596	1.08	0.026
597	2.6	0.07
598	39	0.15
599	>45.00	0.94
600	28	1.6
601	>45.00	0.034
602	>45.00	0.066
603	0.01	0.01
604	0.037	0.042
605	0.28	0.32
606	0.61	0.17
607	>45.00	0.58
608	0.91	0.027
609	>45.00	0.284
610	3.4	0.6
611	>45.00	0.371
612	4.4	1.2
613	3.4	0.6
614	>45.00	2.5
615	>45.00	0.079
616	0.522	0.01

10

20

30

40

50

化合物番号	S C D 1 I C 5 0 (μ M)	S C D 5 I C 5 0 (μ M)
6 1 7	0. 2 2	0. 0 3 9
6 1 8	0. 5 1	0. 0 2 2
6 1 9	2 8	0. 1 5
6 2 0	0. 2	0. 2
6 2 1	0. 0 3 5	0. 0 2 5
6 2 2	0. 0 2 3	0. 0 1 6
6 2 3	0. 2 3 2	0. 0 1 9
6 2 4	> 4 5. 0 0	0. 0 5 4
6 2 5	4. 8	0. 3 1
6 2 6	> 4 5. 0 0	0. 0 1 4
6 2 7	0. 3 2 7	0. 0 1
6 2 8	0. 1 9	0. 0 3
6 2 9	3. 3	0. 2 5
6 3 0	1. 1	0. 3 2
6 3 1	0. 6 5	2. 2
6 3 2	> 4 5. 0 0	0. 0 7
6 3 3	1. 8	0. 2 7
6 3 4	> 4 5. 0 0	0. 2 8
6 3 5	> 4 5. 0 0	0. 0 6 2
6 3 6	> 4 5. 0 0	0. 1 4 2
6 3 7	1 2	8. 1
6 3 8	3. 2	0. 0 9 8
6 3 9	0. 4 9	0. 0 3 9
6 4 0	3. 2	1. 3
6 4 1	> 4 5. 0 0	0. 5 4
6 4 2	0. 0 9 2	0. 0 1
6 4 3	0. 0 7 2	0. 0 1
6 4 4	0. 0 4 2	0. 0 1
6 4 5	1. 3	0. 2 1
6 4 6	> 4 5. 0 0	0. 1 4
6 4 7	9. 3	2. 4
6 4 8	> 4 5. 0 0	0. 9 9
6 4 9	1. 4	0. 4 8
6 5 0	0. 1 7	0. 0 5 6
6 5 1	0. 0 9	0. 0 2 4

10

20

30

40

50

化合物番号	S C D 1 I C 5 0 (μ M)	S C D 5 I C 5 0 (μ M)
6 5 2	1. 9	0. 0 8 6
6 5 3	> 4 5. 0 0	1. 4
6 5 4	1. 9	0. 0 5 6
6 5 5	0. 3 6	0. 0 3 5
6 5 6	0. 2 2	0. 1 1
6 5 7	0. 0 1	0. 0 1
6 5 8	1. 6	0. 1 8
6 5 9	0. 3 5	0. 0 5 5
6 6 0	> 4 5. 0 0	8. 9
6 6 1	0. 1 8	0. 0 1
6 6 2	0. 3	0. 1 8
6 6 3	> 4 5. 0 0	0. 0 3 9
6 6 4	3 1	0. 9
6 6 5	> 4 5. 0 0	0. 4 9
6 6 6	3. 6	0. 2 9
6 6 7	> 4 5. 0 0	0. 3 1
6 6 8	0. 0 1	0. 0 1
6 6 9	0. 2 2	0. 0 7 3
6 7 0	> 4 5. 0 0	1. 8
6 7 1	> 4 5. 0 0	2
6 7 2	0. 5	0. 4 2
6 7 3	3. 1	0. 3 6
6 7 4	N T	N T
6 7 5	> 4 5. 0 0	1 2
6 7 6	0. 0 8 3	0. 0 1
6 7 7	> 4 5. 0 0	0. 0 7 9
6 7 8	0. 3 2	0. 3 8
6 7 9	0. 5 7	0. 0 1
6 8 0	2. 7	0. 0 2 5
6 8 1	> 4 5. 0 0	2. 1
6 8 2	0. 1	0. 2
6 8 3	8. 1	3. 9

10

20

30

「N T」は、試験していないことを示す。

40

【1 4 1 4】

他の実施形態

本発明について、現時点で好ましい例と思われるものを参照して説明してきたが、本発明は、開示されている例に限定されないことを理解されたい。反対に、本発明は、添付の特許請求の範囲の趣旨及び範囲内に含まれる様々な変更及び同等の構成を網羅することが意図される。

【1 4 1 5】

全ての公開物、特許及び特許出願は、それぞれ個々の公開物、特許または特許出願について、その全体が参照により援用されることが具体的かつ個別に示されている場合と同様

50

に、その全体が参照により本明細書に援用される。本出願中のある用語が、参照により本明細書に援用される文書において異なる定義がなされていることが認められる場合、本明細書で提供されている定義がその用語に対する定義になるものとする。

【1416】

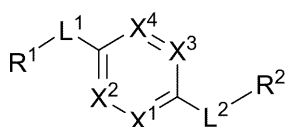
他の実施形態は、特許請求の範囲内である。

本発明の態様として、例えば以下を挙げることができる。

〔項1〕

式Iの構造：

【化965】



式 I

10

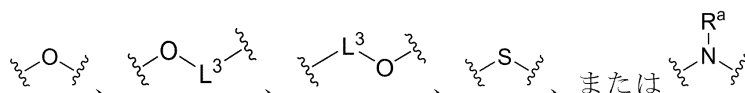
(式中、

R^1 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルであり、

L^1 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニレン、任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレン、

20

【化966】



であり、

R^a は、Hまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

30

L^3 は、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリレンであり、

X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 のそれぞれは、独立して、NまたはCHであり、

L^2 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレンであり、

R^2 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールである)

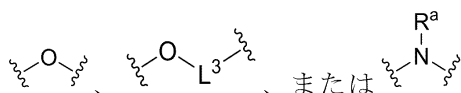
を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項2〕

L^1 が、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニレン、任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレン、

40

【化967】



である、項1に記載の化合物。

〔項3〕

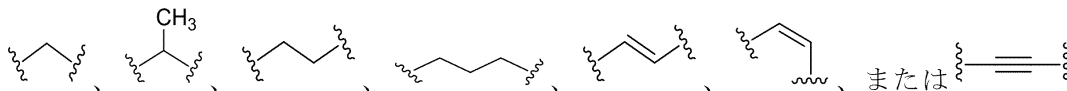
50

L¹が、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキレン、任意選択で置換されたC₂～C₆アルケニレン、または任意選択で置換されたC₂～C₆アルキニレンである、項2に記載の化合物。

[項4]

L¹が、

【化968】



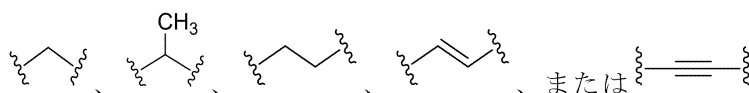
10

である、項3に記載の化合物。

[項5]

L¹が、

【化969】



である、項4に記載の化合物。

[項6]

L¹が、

【化970】



20

である、項5に記載の化合物。

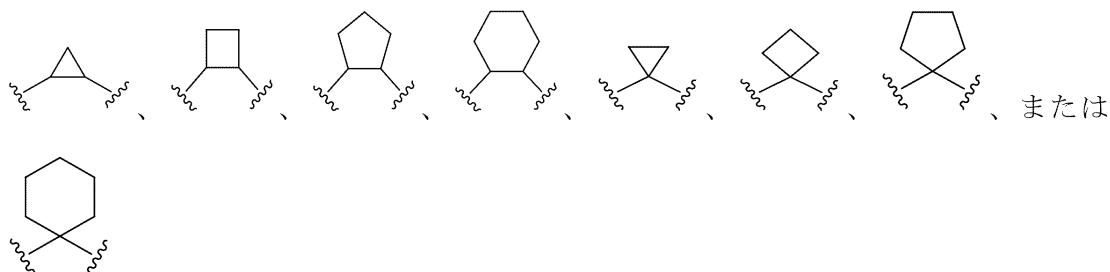
[項7]

L¹が、任意選択で置換されたC₃～C₆カルボシクリレンである、項2に記載の化合物。

[項8]

L¹が、

【化971】



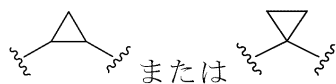
30

である、項7に記載の化合物。

[項9]

L¹が、

【化972】



40

である、項8に記載の化合物。

[項10]

50

L¹が、
【化 9 7 3】



である、項 2 に記載の化合物。

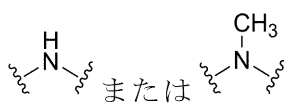
【項 1 1】
L¹が、
【化 9 7 4】



10

である、項 2 に記載の化合物。

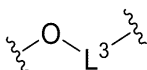
【項 1 2】
L¹が、
【化 9 7 5】



20

である、項 1 1 に記載の化合物。

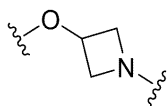
【項 1 3】
L¹が、
【化 9 7 6】



である、項 2 に記載の化合物。

30

【項 1 4】
L¹が、
【化 9 7 7】



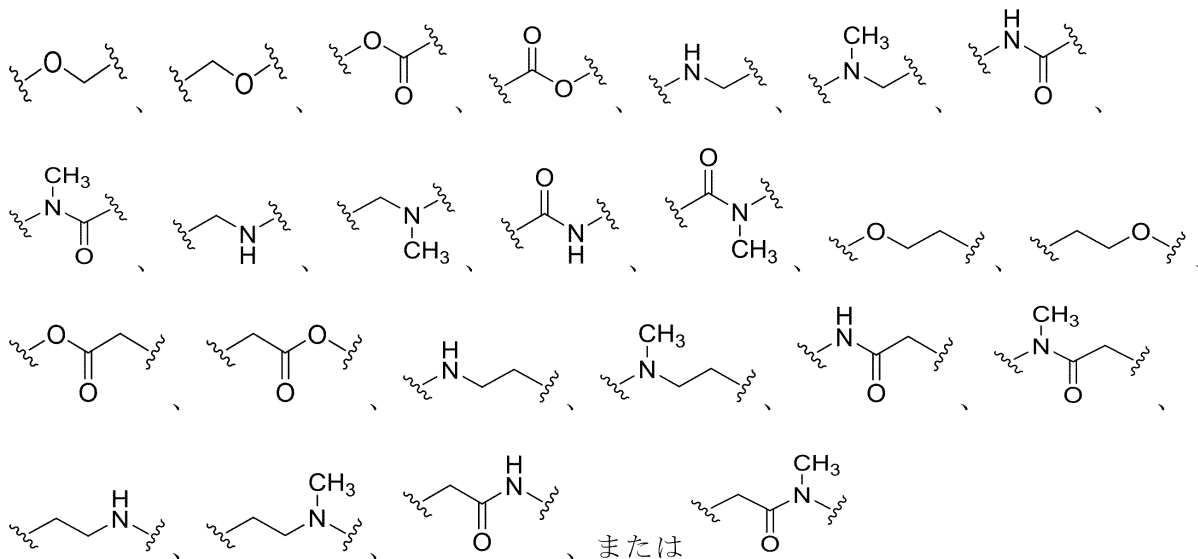
である、項 1 3 に記載の化合物。

【項 1 5】
L¹が、任意選択で置換された C₁ ~ C₆ ヘテロアルキレンである、項 2 に記載の化合物。
【項 1 6】
L¹が、

40

50

【化 9 7 8】



10

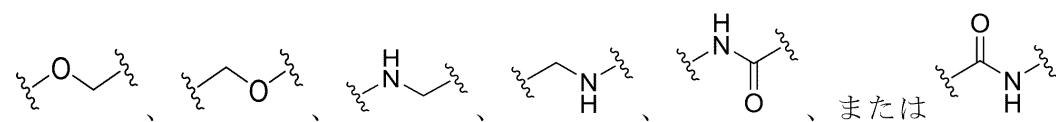
である、項 1 5 に記載の化合物。

【項 1 7】

L¹が、

20

【化 9 7 9】



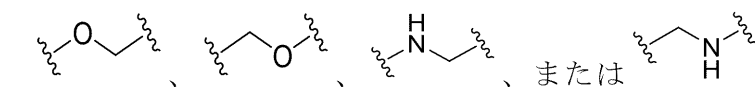
である、項 1 6 に記載の化合物。

【項 1 8】

L¹が、

【化 9 8 0】

30



である、項 1 7 に記載の化合物。

【項 1 9】

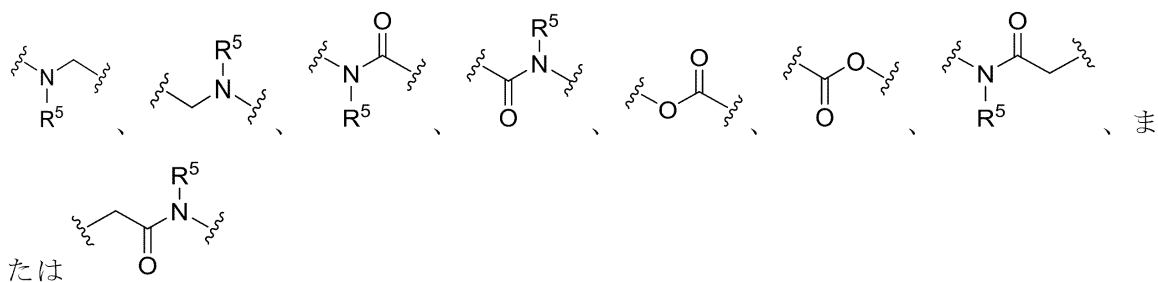
L²が、任意選択で置換された C₁ ~ C₆ ヘテロアルキルである、項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【項 2 0】

L²が、

40

【化 9 8 1】



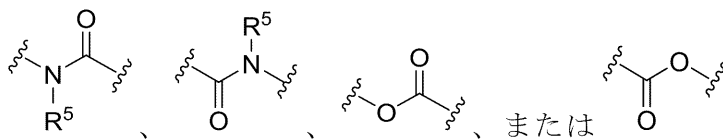
50

であり、式中、 R^5 は、Hまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項19に記載の化合物。

[項21]

L^2 が、

【化982】



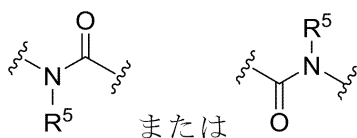
10

である、項20に記載の化合物。

[項22]

L^2 が、

【化983】



である、項21に記載の化合物。

20

[項23]

R^5 が、Hまたは CH_3 である、項19～22のいずれか1項に記載の化合物。

[項24]

R^5 が、Hである、項23に記載の化合物。

[項25]

X^1 が、Nである、項1～24のいずれか1項に記載の化合物。

[項26]

X^1 が、CHである、項1～24のいずれか1項に記載の化合物。

[項27]

X^2 が、Nである、項1～26のいずれか1項に記載の化合物。

30

[項28]

X^2 が、CHである、項1～26のいずれか1項に記載の化合物。

[項29]

X^3 が、Nである、項1～28のいずれか1項に記載の化合物。

[項30]

X^3 が、CHである、項1～28のいずれか1項に記載の化合物。

[項31]

X^4 が、CHである、項1～30のいずれか1項に記載の化合物。

[項32]

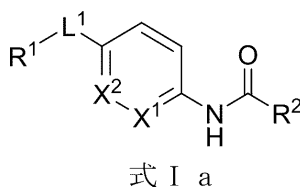
X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 の多くとも2つが、Nである、項1～31のいずれか1項に記載の化合物。

40

[項33]

前記化合物が、式Iaの構造：

【化984】



式 Ia

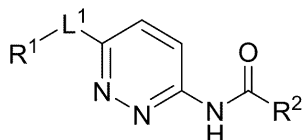
50

を有する、項 1 ～ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項 3 4]

前記化合物が、式 I b の構造：

【化 9 8 5】



式 I b

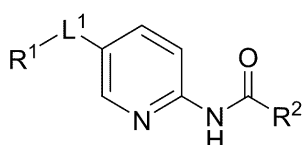
10

を有する、項 3 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項 3 5]

前記化合物が、式 I c の構造：

【化 9 8 6】



式 I c

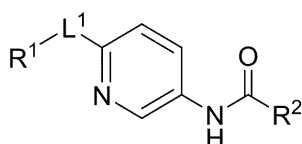
20

を有する、項 3 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項 3 6]

前記化合物が、式 I d の構造：

【化 9 8 7】



式 I d

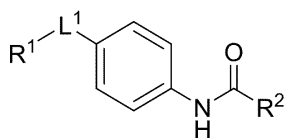
30

を有する、項 3 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項 3 7]

前記化合物が、式 I e の構造：

【化 9 8 8】



式 I e

40

を有する、項 3 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項 3 8]

R^2 が、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルまたは任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールである、項 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 3 9]

R^2 が、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルである、項 1 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 4 0]

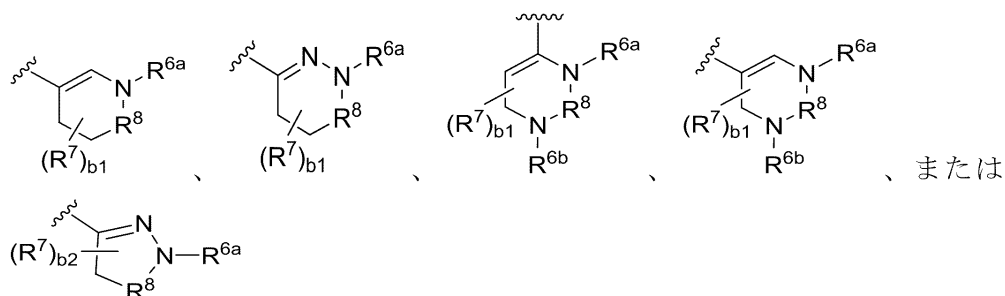
50

R^2 が、任意選択で置換された $C_2 \sim C_5$ ヘテロシクリルである、項 39 に記載の化合物。

[項 41]

R^2 が、

【化 989】



10

であり、

式中、 b_1 は、0、1、2、3、または4であり、

b_2 は、0、1、または2であり、

R^{6a} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルであり、

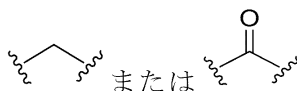
R^{6b} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルであり、

20

各 R^7 は、独立して、ハロまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^8 は、

【化 990】



である、

項 40 に記載の化合物。

[項 42]

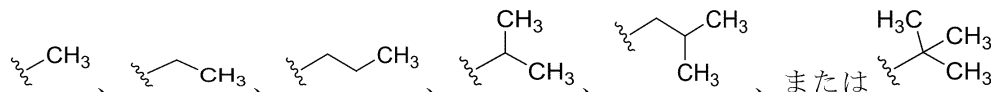
R^{6a} が、Hまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項 41 に記載の化合物。

30

[項 43]

R^{6a} が、H、

【化 991】



である、項 42 に記載の化合物。

40

[項 44]

R^{6a} が、Hまたは

【化 992】



である、項 43 に記載の化合物。

[項 45]

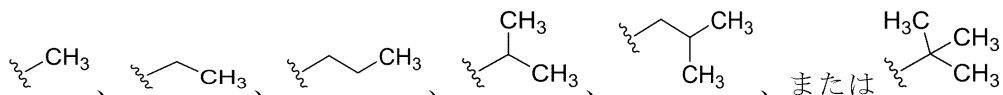
R^{6b} が、Hまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項 41 ～ 44 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

[項 4 6]

R^{6b}が、H、

【化 9 9 3】



である、項 4 5 に記載の化合物。

[項 4 7]

R^{6b}が、Hまたは

【化 9 9 4】

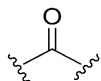


である、項 4 6 に記載の化合物。

[項 4 8]

R⁸が、

【化 9 9 5】

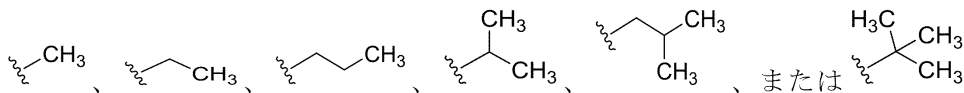


である、項 4 1 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 4 9]

各 R⁷が、独立して、F、Cl、Br、I、

【化 9 9 6】

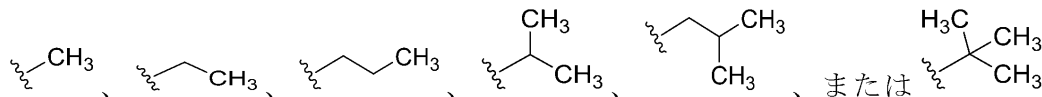


である、項 4 1 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 5 0]

各 R⁷が、独立して、

【化 9 9 7】



である、項 4 9 に記載の化合物。

[項 5 1]

b 1 が、0 である、項 4 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 5 2]

b 1 が、1 である、項 4 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 5 3]

b 2 が、0 である、項 4 1 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 5 4]

b 2 が、1 である、項 4 1 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 5 5]

R²が、

10

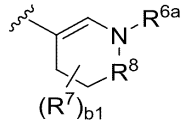
20

30

40

50

【化 9 9 8】

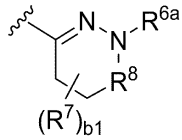


である、項 4 1 ～ 5 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 5 6]

R²が、

【化 9 9 9】

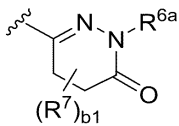


である、項 4 1 ～ 5 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 5 7]

R²が、

【化 1 0 0 0】

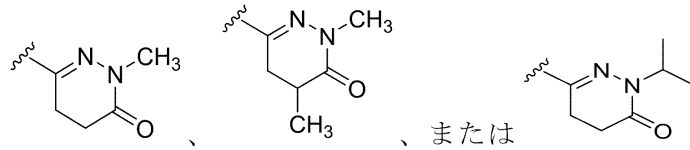


である、項 5 6 に記載の化合物。

[項 5 8]

R²が、

【化 1 0 0 1】

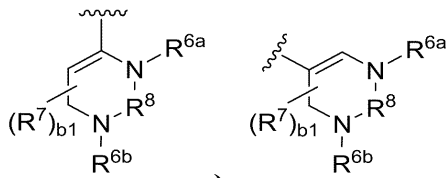


である、項 5 7 に記載の化合物。

[項 5 9]

R²が、

【化 1 0 0 2】



である、項 4 1 ～ 5 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 6 0]

R²が、

10

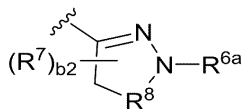
20

30

40

50

【化 1 0 0 3】

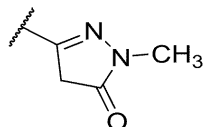


である、項 4 1 ～ 5 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔項 6 1〕

R²が、

【化 1 0 0 4】



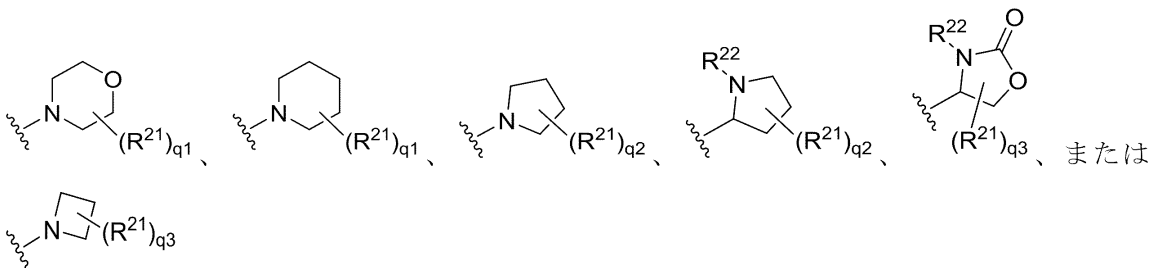
10

である、項 6 0 に記載の化合物。

〔項 6 2〕

R²が、

【化 1 0 0 5】



20

であり、

式中、

q₁は、0、1、2、3、4、5、または6であり、q₂は、0、1、2、3、または4であり、q₃は、0、1、または2であり、

各 R²¹は、独立して、ヒドロキシル、任意選択で置換された C₁～C₆アルキル、もしくは任意選択で置換された C₁～C₆ヘテロアルキルであるか、または R²¹基のうちの2つは、それぞれが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された C₃～C₁₀カルボシクリルもしくは任意選択で置換された C₂～C₉ヘテロシクリルを形成するように結合し、

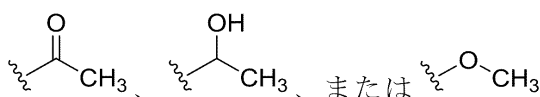
R²²は、Hまたは任意選択で置換された C₁～C₆アルキルである、

項 4 0 に記載の化合物。

〔項 6 3〕

各 R²¹が、独立して、

【化 1 0 0 6】



40

である、項 6 2 に記載の化合物。

〔項 6 4〕

R²²が、Hまたは

50

【化1007】

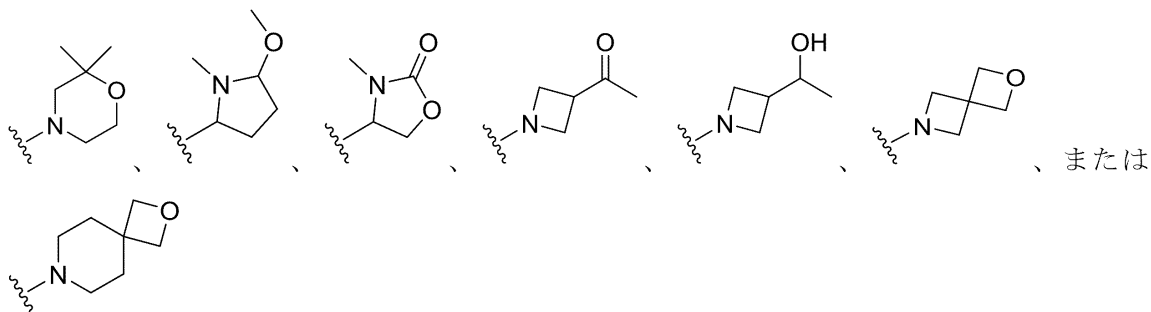


である、項62または63に記載の化合物。

[項65]

R²が、

【化1008】



10

である、項62～64のいずれか1項に記載の化合物。

[項66]

R²が、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロアリールである、項1～38のいずれか1項に記載の化合物。

20

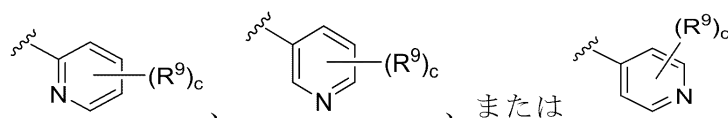
[項67]

R²が、任意選択で置換されたC₂～C₅ヘテロアリールである、項66に記載の化合物。

[項68]

R²が、

【化1009】



30

であり、

式中、

cは、0、1、2、3、または4であり、

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

40

項67に記載の化合物。

[項69]

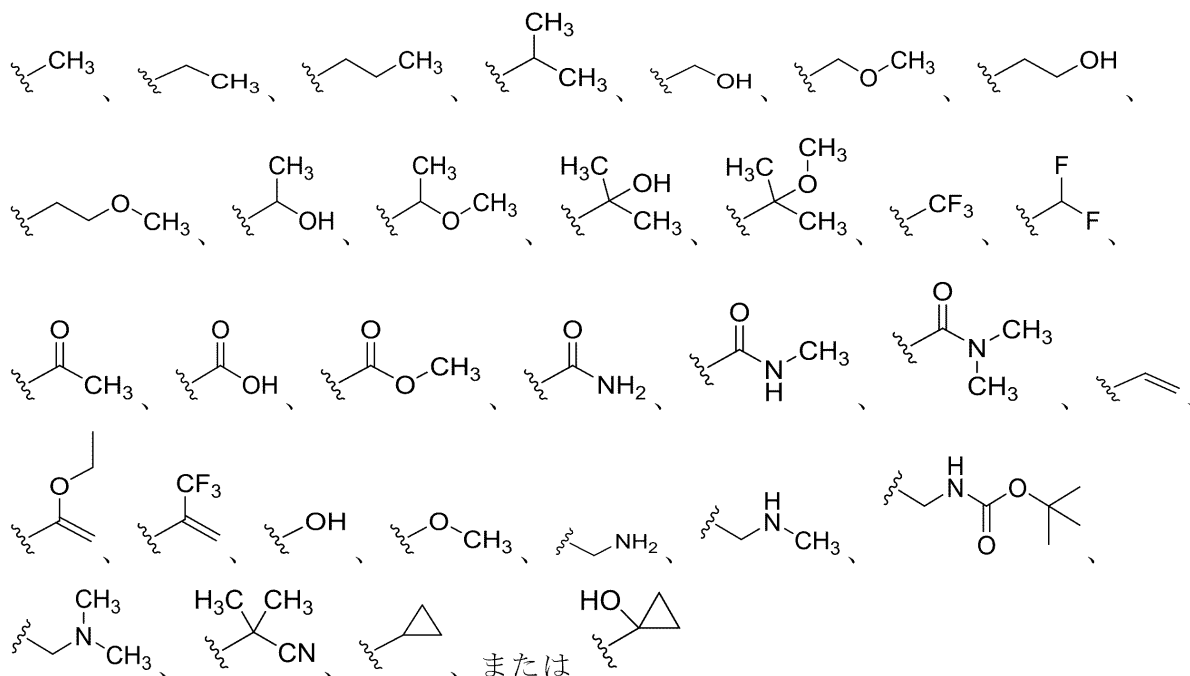
各R⁹が、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆アルケン、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、OH、またはNH₂である、項68に記載の化合物。

[項70]

各R⁹が、独立して、F、Cl、Br、I、CN、

50

【化 1 0 1 0】



10

20

である、項 69 に記載の化合物。

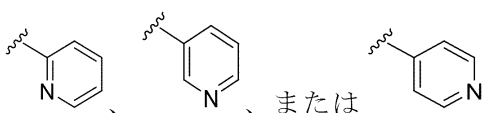
[項 7 1]

c が、0、1、または2である、項68～70のいずれか1項に記載の化合物。

[項 7 2]

R²が、

【化 1 0 1 1】



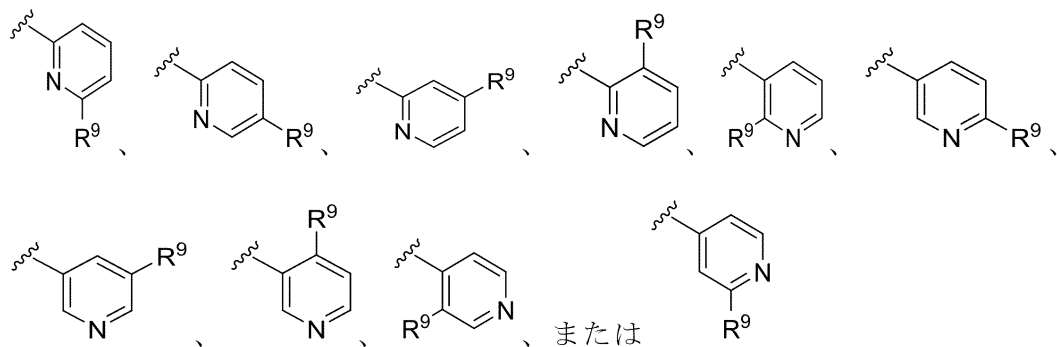
30

である、項 7 1 に記載の化合物。

[項 7 3]

R₂が、

【化 1 0 1 2】



40

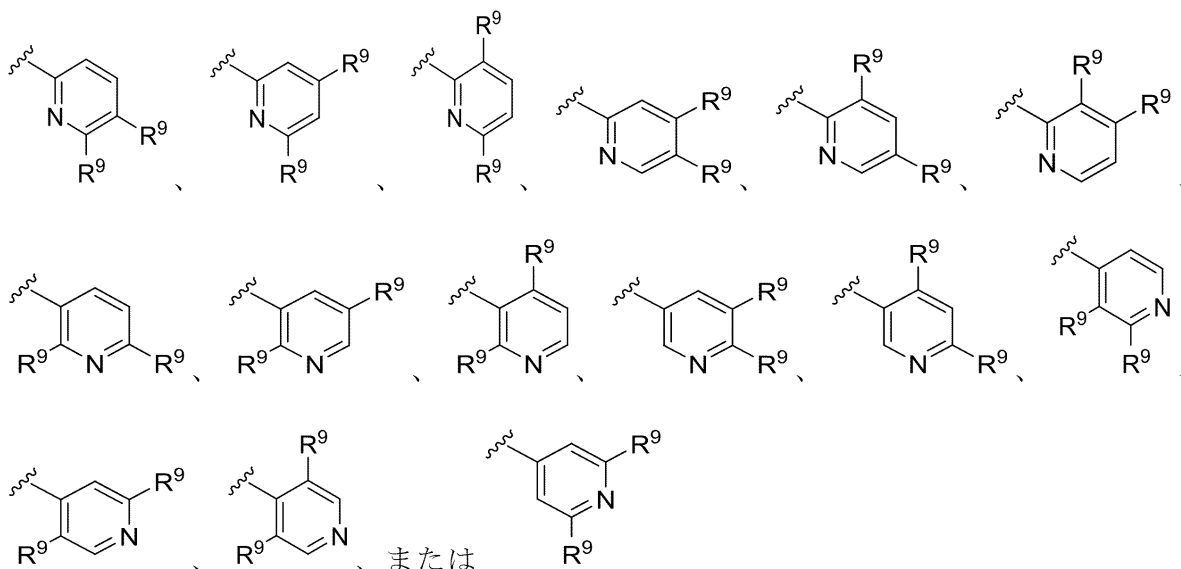
である、項 7 1 に記載の化合物。

[項 7 4]

R₂が、

50

【化 1 0 1 3】



10

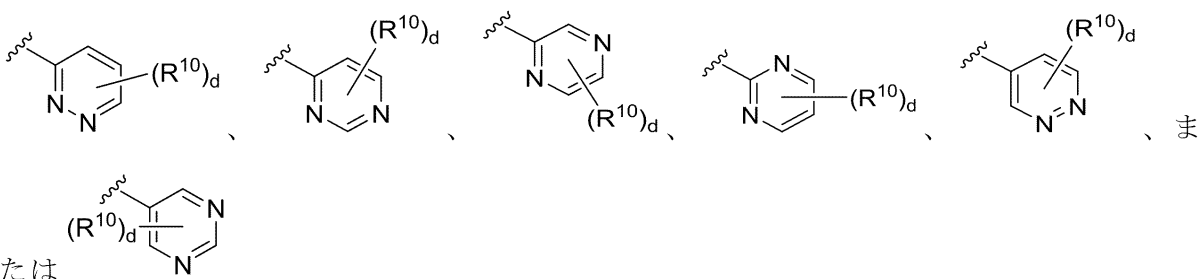
である、項 7 1 に記載の化合物。

[項 7 5]

R^2 が、

20

【化 1 0 1 4】



30

であり、

式中、

d は、0、1、2、または 3 であり、

各 R^{10} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケニル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリル、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリール、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロアリール、SH、OH、または NH₂ である、

項 6 7 に記載の化合物。

40

[項 7 6]

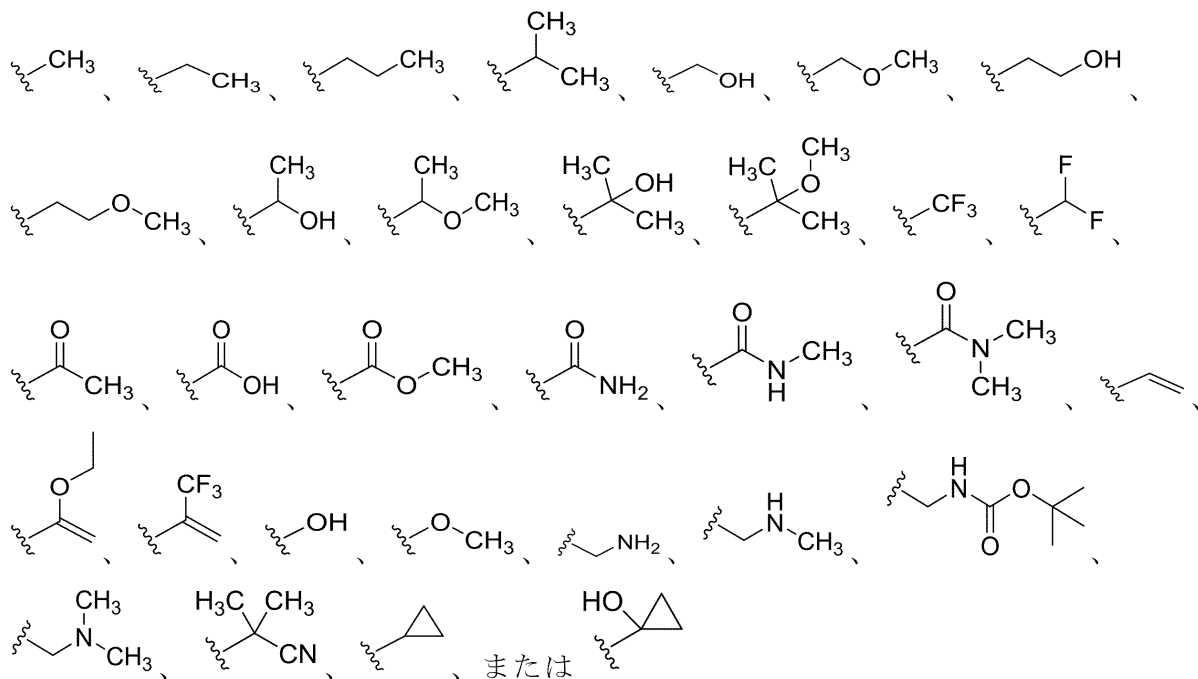
各 R^{10} が、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケン、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、OH、または NH₂ である、項 7 5 に記載の化合物。

[項 7 7]

各 R^{10} が、独立して、F、Cl、Br、I、CN、

50

【化 1 0 1 5】



10

20

である、項 7 6 に記載の化合物。

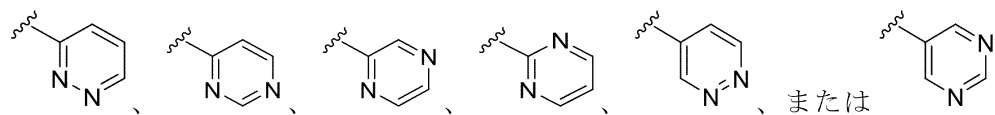
【項 7 8】

d が、0、1、または 2 である、項 7 5 ~ 7 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【項 7 9】

R² が、

【化 1 0 1 6】



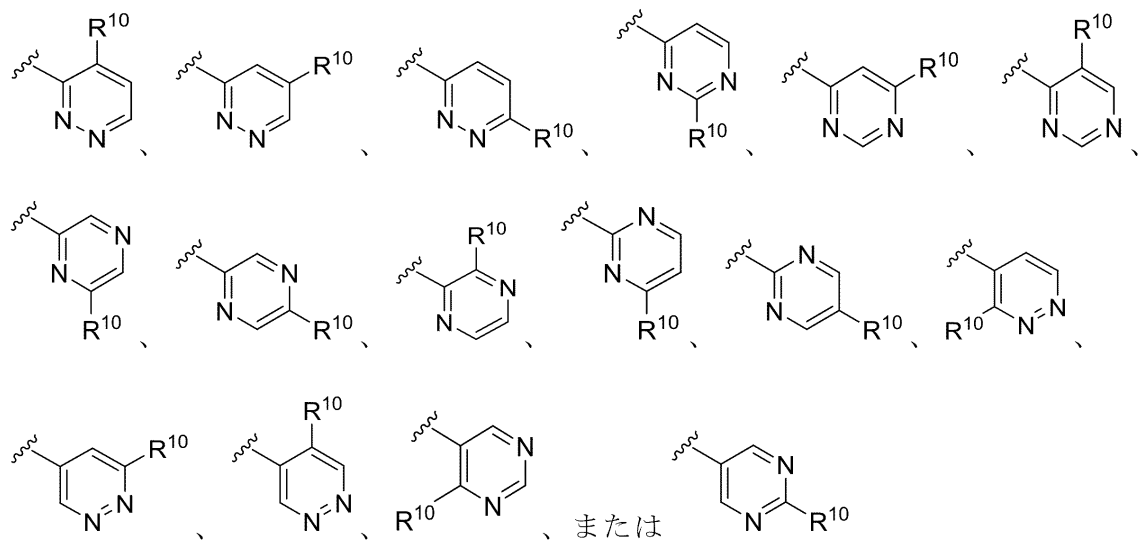
30

である、項 7 8 に記載の化合物。

【項 8 0】

R² が、

【化 1 0 1 7】



40

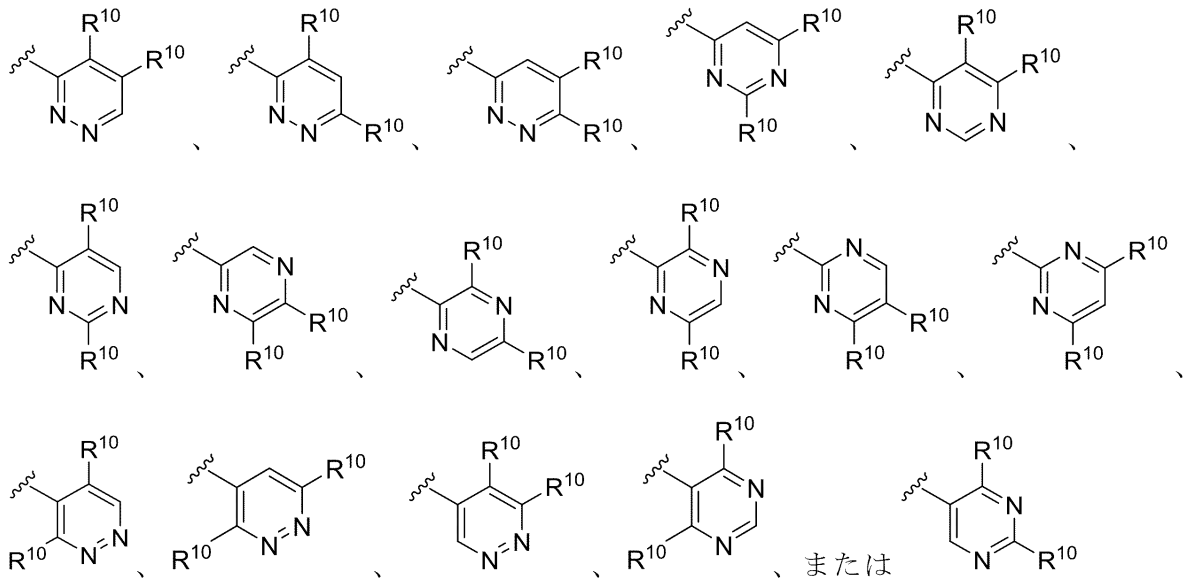
50

である、項 7 8 に記載の化合物。

[項 8 1]

R² が、

【化 1 0 1 8】



10

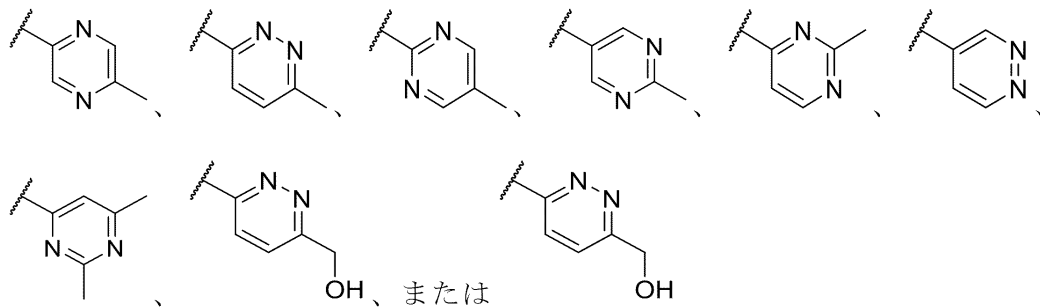
20

である、項 7 8 に記載の化合物。

[項 8 2]

R² が、

【化 1 0 1 9】



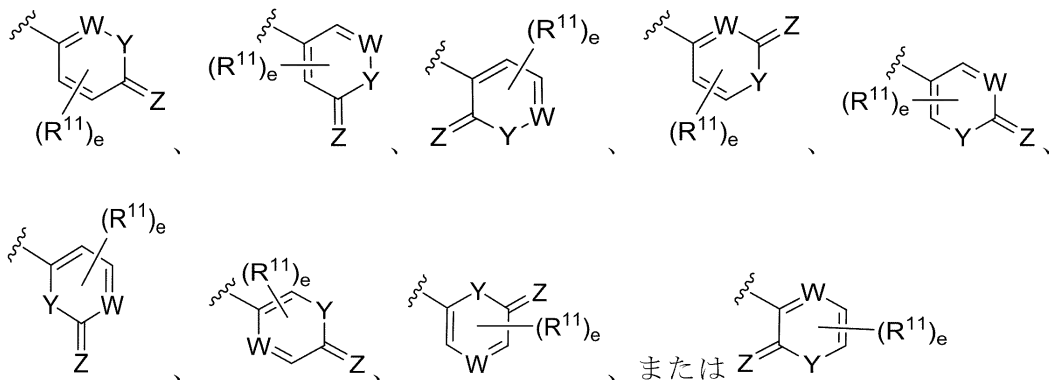
30

である、項 7 5 ～ 8 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 8 3]

R² が、

【化 1 0 2 0】



40

50

であり、

式中、

e は、0、1、または2であり、

各 R^{11} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケニル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリル、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリール、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロアリール、SH、OH、または NH₂ であり、

W は、CH または N であり、

Y は、O、S、または NR^{Y1} であり、

R^{Y1} は、H、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、または任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリルであり、

Z は、O、S、または NR^{Z1} であり、

R^{Z1} は、H または任意選択で置換された C₁～C₆ アルキルである、

項 67 に記載の化合物。

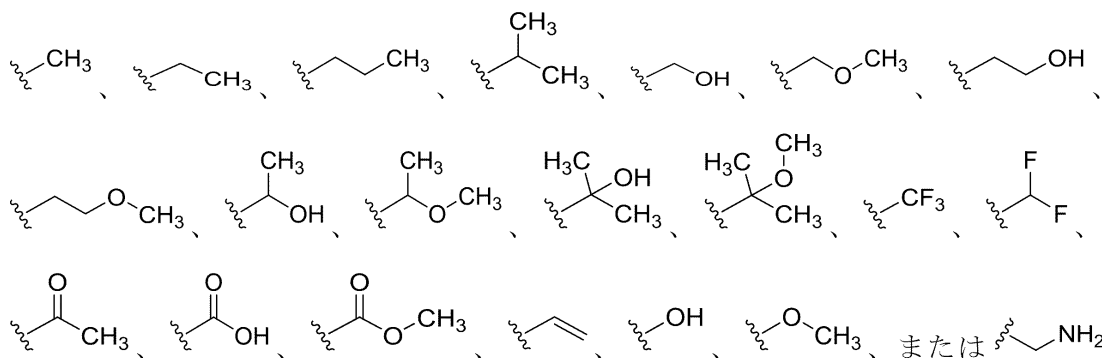
[項 84]

各 R^{11} が、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケン、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、OH、または NH₂ である、項 83 に記載の化合物。

[項 85]

各 R^{11} が、独立して、F、Cl、Br、I、CN、

[化 1021]



である、項 84 に記載の化合物。

[項 86]

W が、CH である、項 83～85 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 87]

W が、N である、項 83～85 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 88]

Y が、NR^{Y1} である、項 83～87 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 89]

R^{Y1} が、H、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、または任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリルである、項 88 に記載の化合物。

[項 90]

R^{Y1} が、H である、項 89 に記載の化合物。

[項 91]

R^{Y1} が、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキルである、項 89 に記載の化合物。

10

20

30

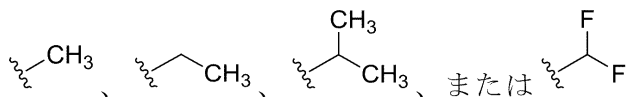
40

50

[項 9 2]

R^{Y1} が、

【化 1 0 2 2】



である、項 9 1 に記載の化合物。

[項 9 3]

R^{Y1} が、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルである、項 8 9 に記載の化合物。

10

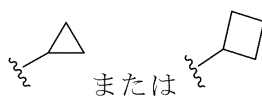
[項 9 4]

R^{Y1} が、任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルである、項 9 3 に記載の化合物。

[項 9 5]

R^{Y1} が、

【化 1 0 2 3】



20

である、項 9 4 に記載の化合物。

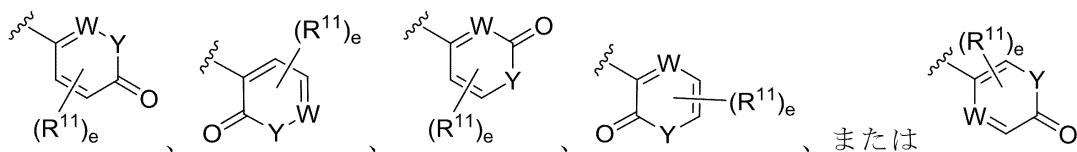
[項 9 6]

Zが、Oである、項 8 3 ～ 9 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 9 7]

R^2 が、

【化 1 0 2 4】



30

である、項 8 3 ～ 9 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 9 8]

eが、0 または 1 である、項 8 3 ～ 9 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

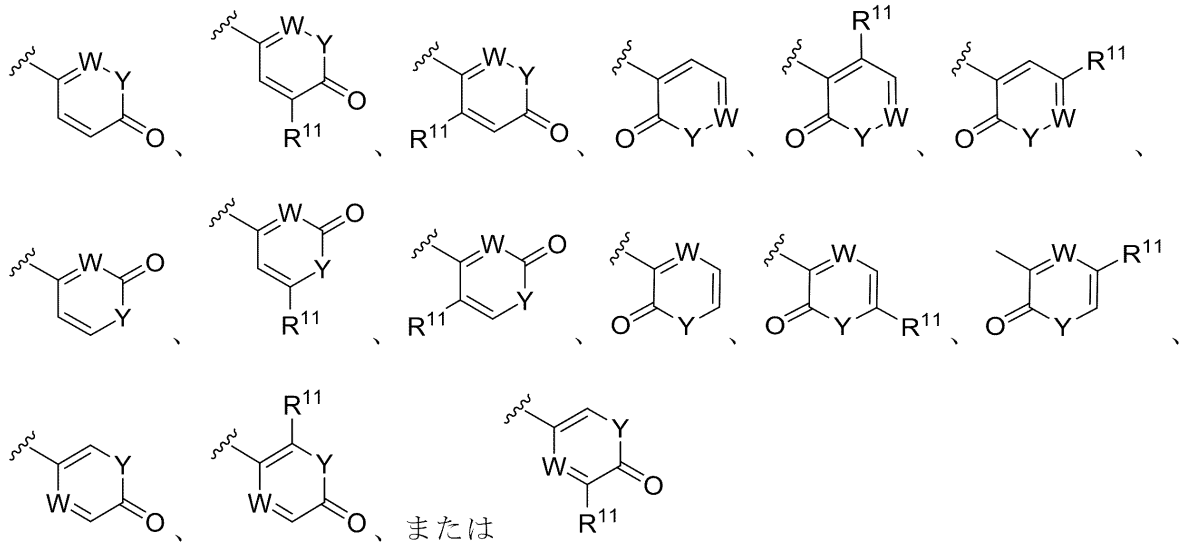
[項 9 9]

R^2 が、

40

50

【化 1 0 2 5】



10

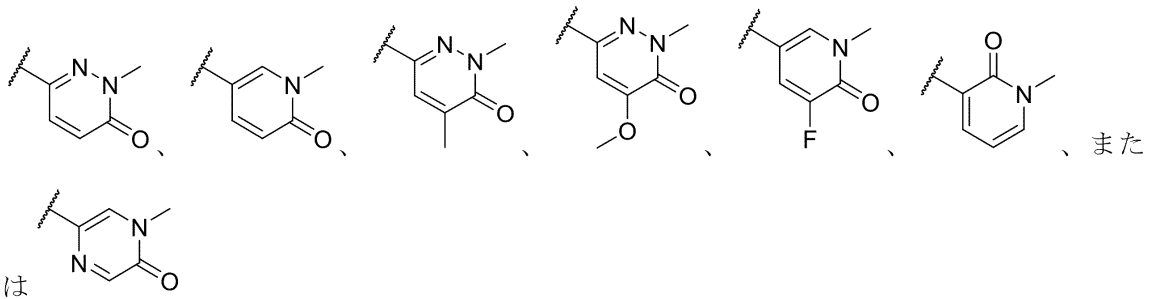
である、項 8 3 ～ 9 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【項 1 0 0】

R²が、

20

【化 1 0 2 6】



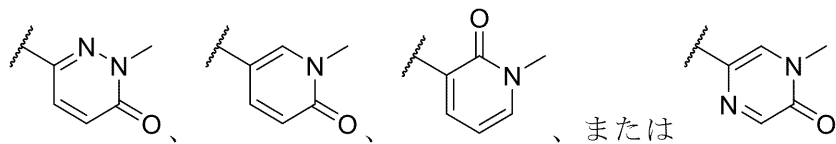
30

である、項 9 9 に記載の化合物。

【項 1 0 1】

R²が、

【化 1 0 2 7】



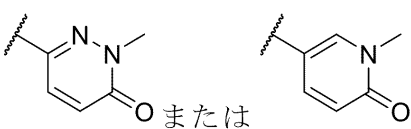
である、項 1 0 0 に記載の化合物。

40

【項 1 0 2】

R²が、

【化 1 0 2 8】

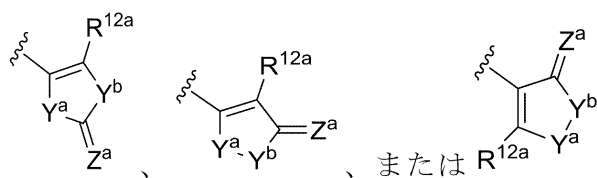


である、項 1 0 1 に記載の化合物。

【項 1 0 3】

50

R²が、
【化1029】



であり、

式中、

R^{12a}は、H、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆アルケニル、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロシクリル、任意選択で置換されたC₆～C₁₀アリール、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロアリール、SH、OH、またはNH₂であり、

Y^a及びY^bのそれぞれは、独立して、O、S、またはNR^{Y2}であり、

R^{Y2}は、H、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、または任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロシクリルであり、

Z^aは、O、S、またはNR^{Z2}であり、

R^{Z2}は、Hまたは任意選択で置換されたC₁～C₆アルキルである、

項67に記載の化合物。

【項104】

R^{12a}が、Hである、項103に記載の化合物。

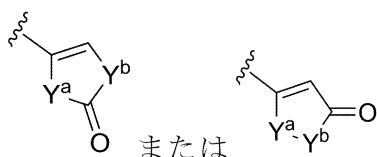
【項105】

Z^aが、Oである、項103または104に記載の化合物。

【項106】

R²が、

【化1030】



である、項105に記載の化合物。

【項107】

Y^a及びY^bのそれぞれが、NR^{Y2}である、項103～106のいずれか1項に記載の化合物。

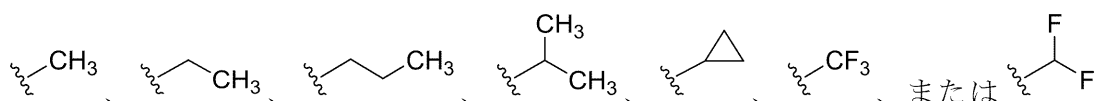
【項108】

R^{Y2}が、H、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、または任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリルである、項107に記載の化合物。

【項109】

R^{Y2}が、H、

【化1031】



10

20

30

40

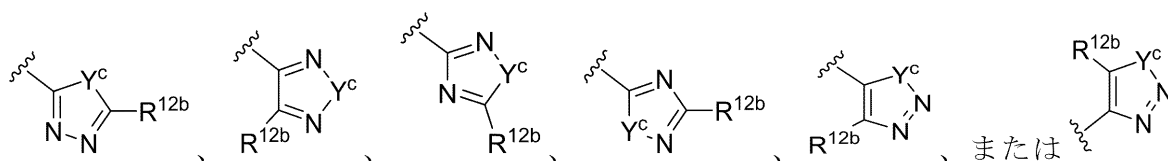
50

である、項 1 0 8 に記載の化合物。

[項 1 1 0]

R^{12b} が、

【化 1 0 3 2】



10

であり、

式中、

R^{12b} は、H、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケニル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリル、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリール、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロアリール、SH、OH、または NH₂ であり、

Y^c は、O、S、または NR^{Y3} であり、

R^{Y3} は、H、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、または任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリルである、

20

項 6 7 に記載の化合物。

[項 1 1 1]

R^{12b} が、H である、項 1 1 0 に記載の化合物。

[項 1 1 2]

Y^c が、NR^{Y3} である、項 1 1 0 または 1 1 1 に記載の化合物。

[項 1 1 3]

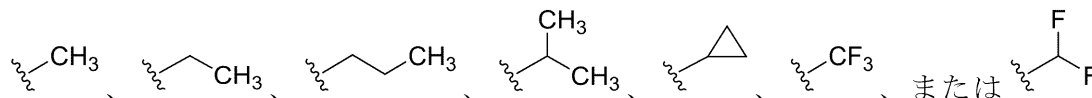
R^{Y3} が、H、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、または任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリルである、項 1 1 2 に記載の化合物。

30

[項 1 1 4]

R^{Y3} が、H、

【化 1 0 3 3】

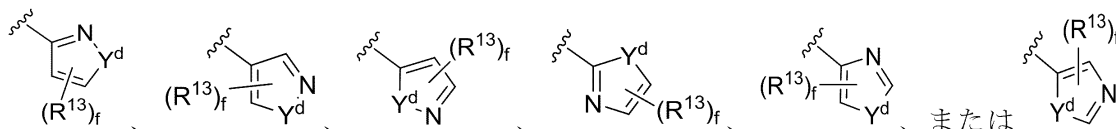


である、項 1 1 3 に記載の化合物。

[項 1 1 5]

R^2 が、

【化 1 0 3 4】



40

であり、

式中、

f は、0、1、または 2 であり、

各 R^{13} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、

50

任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 であり、

Y^d は、O、S、または NR^{Y4} であり、

R^{Y4} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルである、

項 67 に記載の化合物。

10

[項 116]

各 R^{13} が、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、OH、または NH_2 である、項 115 に記載の化合物。

[項 117]

各 R^{13} が、独立して、ハロ、CN、または任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項 116 に記載の化合物。

[項 118]

f が、0 または 1 である、項 115 ～ 117 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

[項 119]

f が、0 である、項 118 に記載の化合物。

[項 120]

Y^d が、 NR^{Y4} である、項 115 ～ 119 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 121]

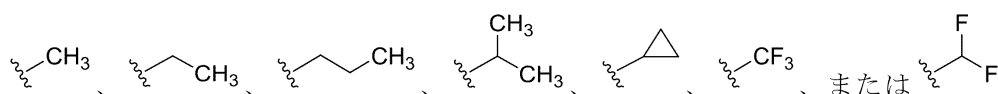
R^{Y4} が、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルである、項 120 に記載の化合物。

[項 122]

R^{Y4} が、H、

[化 1035]

30



である、項 121 に記載の化合物。

[項 123]

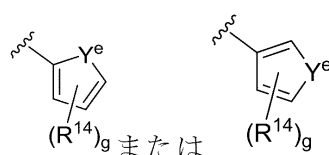
Y^d が、O である、項 115 ～ 122 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 124]

R^2 が、

[化 1036]

40



であり、

式中、

g は、0、1、2、3 または 4 であり、

各 R^{14} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

50

任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 であり、

Y^e は、O、S、または NR^{Y5} であり、

R^{Y5} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルである、

項 67 に記載の化合物。

10

[項 125]

R^{14} が、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、OH、または NH_2 である、項 124 に記載の化合物。

[項 126]

R^{14} が、ハロ、CN、または任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項 125 に記載の化合物。

[項 127]

g が、0、1、または 2 である、項 124 ～ 126 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

[項 128]

g が、0 である、項 127 に記載の化合物。

[項 129]

Y^e が、 NR^{Y5} である、項 124 ～ 128 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 130]

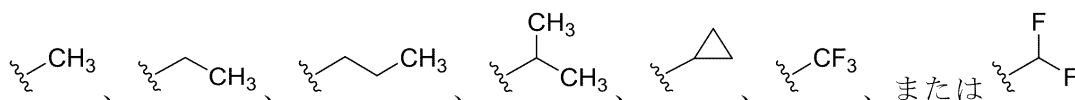
R^{Y5} が、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルである、項 129 に記載の化合物。

[項 131]

R^{Y5} が、

[化 1037]

30



である、項 130 に記載の化合物。

[項 132]

Y^e が、O である、項 124 ～ 131 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 133]

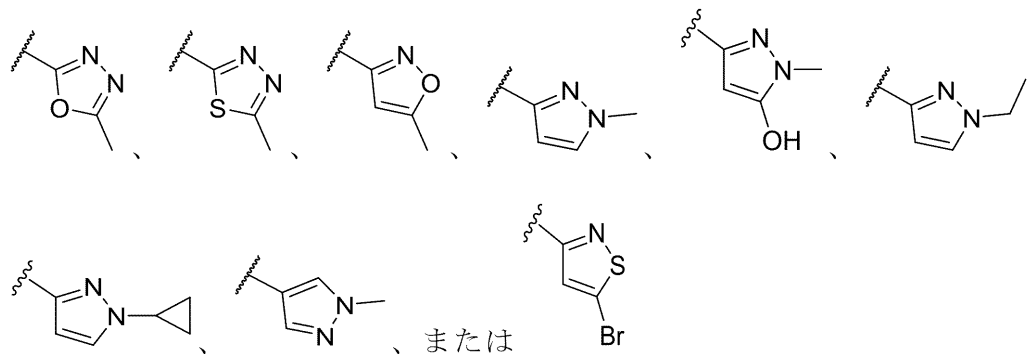
Y^e が、S である、項 124 ～ 131 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 134]

40

R^2 が、

【化 1 0 3 8】



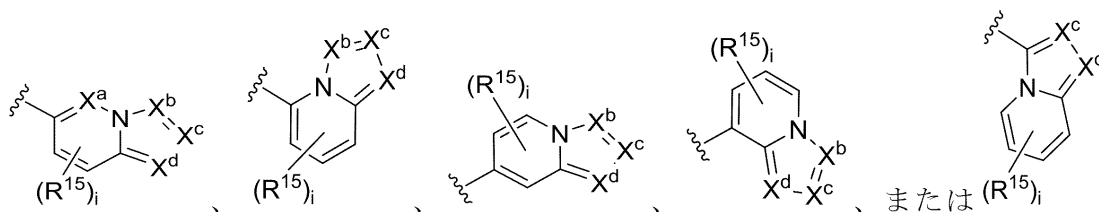
10

である、項 1 1 0 ～ 1 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【項 1 3 5】

R^2 が、

【化 1 0 3 9】



20

であり、

式中、

X^a 、 X^b 、 X^c 、及び X^d のそれぞれは、独立して、N または CR^{17} であり、

各 R^{17} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 であり、

30

i は、0、1、2、または 3 であり、

各 R^{15} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 である、

項 6 7 に記載の化合物。

40

【項 1 3 6】

各 R^{15} が、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である、項 1 3 5 に記載の化合物。

【項 1 3 7】

i が、0 または 1 である、項 1 3 5 または 1 3 6 に記載の化合物。

【項 1 3 8】

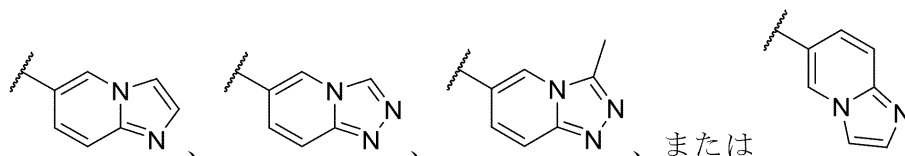
i が、0 である、項 1 3 7 に記載の化合物。

【項 1 3 9】

R^2 が、

50

【化1040】

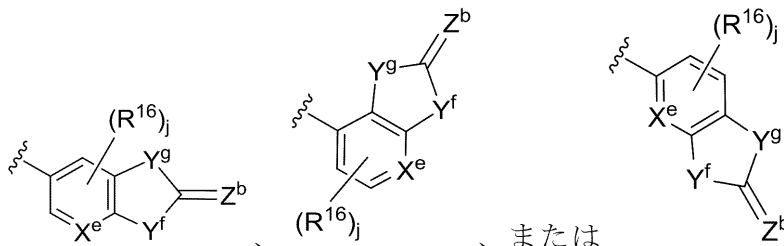


である、項135～138のいずれか1項に記載の化合物。

[項140]

R^2 が、

【化1041】



であり、

式中、

X^e は、Nまたは CR^{18} であり、

R^{18} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1\sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2\sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2\sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3\sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2\sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6\sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2\sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 であり、

j は、0、1、または2であり、

各 R^{16} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1\sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2\sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2\sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3\sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2\sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6\sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2\sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 であり、

Y^f 及び Y^g のそれぞれは、独立して、O、S、または NR^{Y6} であり、

R^{Y6} は、H、任意選択で置換された $C_1\sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3\sim C_{10}$ カルボシクリル、または任意選択で置換された $C_2\sim C_9$ ヘテロシクリルであり、

Z^b は、O、S、または NR^{Z3} であり、

R^{Z3} は、Hまたは任意選択で置換された $C_1\sim C_6$ アルキルである、

項67に記載の化合物。

[項141]

各 R^{16} が、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1\sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2\sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である、項140に記載の化合物。

[項142]

j が、0または1である、項140または141に記載の化合物。

[項143]

j が、0である、項142に記載の化合物。

10

20

30

40

50

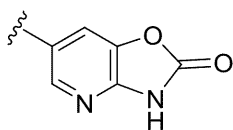
[項 1 4 4]

Z が、O である、項 1 4 0 ～ 1 4 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 1 4 5]

R² が、

【化 1 0 4 2】



である、請求項 1 4 4 に記載の化合物。

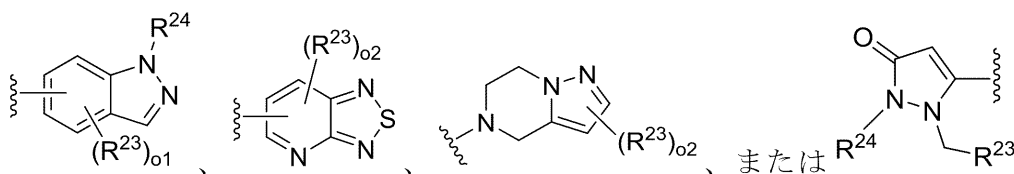
10

である、項 1 4 4 に記載の化合物。

[項 1 4 6]

R² が、

【化 1 0 4 3】



20

であり、

式中、

o 1 は、0、1、2、または 3 であり、

o 2 は、0、1、または 2 であり、

各 R^{2 3} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁ ～ C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂ ～ C₆ アルケン、任意選択で置換された C₁ ～ C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂ ～ C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃ ～ C₁₀ カルボシクリル、任意選択で置換された C₂ ～ C₉ ヘテロシクリル、任意選択で置換された C₆ ～ C₁₀ アリール、任意選択で置換された C₂ ～ C₉ ヘテロアリール、SH、OH、または NH₂ であり、

30

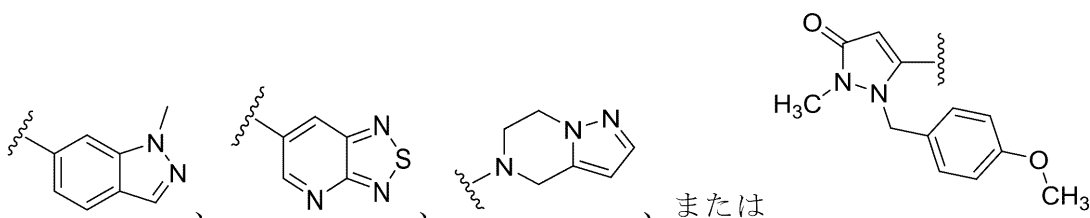
R^{2 4} は、H または任意選択で置換された C₁ ～ C₆ アルキルである、

項 6 7 に記載の化合物。

[項 1 4 7]

R² が、

【化 1 0 4 4】



40

である、項 1 4 6 に記載の化合物。

[項 1 4 8]

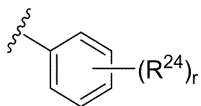
R² が、任意選択で置換された C₆ ～ C₁₀ アリールである、項 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 1 4 9]

R² が、

50

【化 1 0 4 5】



であり、

式中、

r は、0、1、2、3、または4であり、

各 R^{24} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケン、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリル、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリール、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロアリール、SH、OH、またはNH₂である、

項 1 4 8 に記載の化合物。

〔項 1 5 0〕

各 R^{24} が、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、SH、OH、またはNH₂である、項 1 4 9 に記載の化合物。

〔項 1 5 1〕

r が、0、1、または2である、項 1 4 9 または 1 5 0 に記載の化合物。

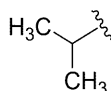
〔項 1 5 2〕

R^1 が、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキルである、項 1～1 5 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔項 1 5 3〕

R^1 が、

【化 1 0 4 6】



である、項 1 5 2 に記載の化合物。

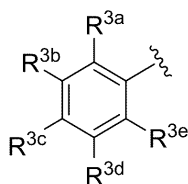
〔項 1 5 4〕

R^1 が、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリールである、項 1～1 5 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔項 1 5 5〕

R^1 が、

【化 1 0 4 7】



であり、

式中、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} のそれぞれは、独立して、H、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケン、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、任意選択で置換さ

10

20

30

40

50

れたC₂～C₉ヘテロシクリル、任意選択で置換されたC₆～C₁₀アリール、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロアリール、SH、OH、もしくはNH₂であるか、またはR^{3a}及びR^{3b}、R^{3b}及びR^{3c}、R^{3c}及びR^{3d}、もしくはR^{3d}及びR^{3e}は、それぞれが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリルもしくは任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロシクリルを形成するように結合する、項154に記載の化合物。

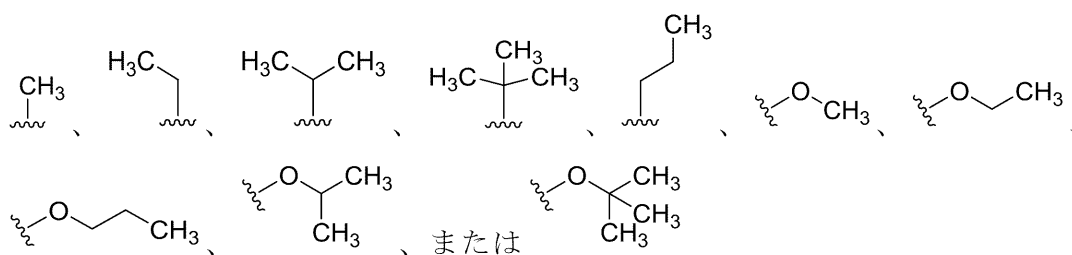
[項156]

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}のそれぞれが、独立して、H、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル、SH、OH、またはNH₂である、項155に記載の化合物。

[項157]

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、及びR^{3e}のそれぞれが、独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、

【化1048】

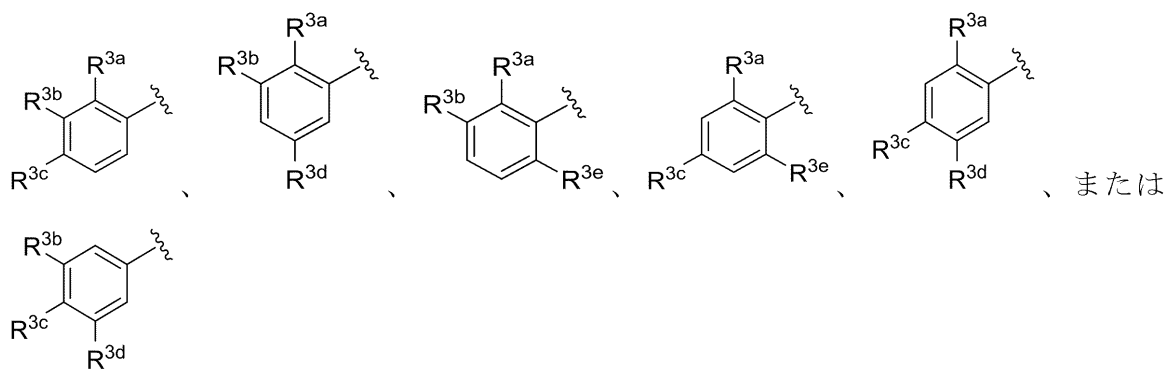


である、項156に記載の化合物。

[項158]

R¹が、

【化1049】

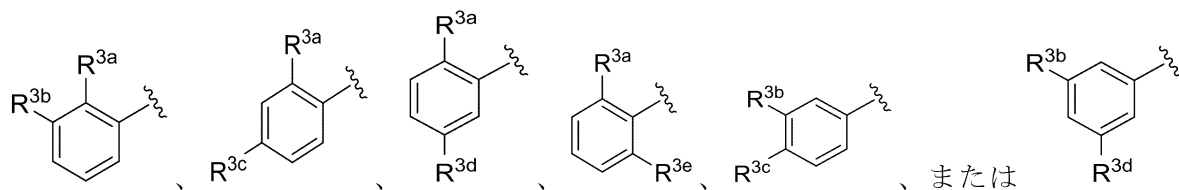


である、項155～157のいずれか1項に記載の化合物。

[項159]

R¹が、

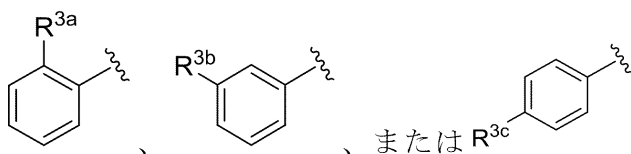
【化1050】



である、項155～158のいずれか1項に記載の化合物。

[項160]

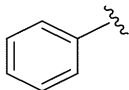
R¹が、
【化1051】



である、項155～159のいずれか1項に記載の化合物。

【項161】

R¹が、
【化1052】



である、項155～160のいずれか1項に記載の化合物。

【項162】

R¹が、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-4-ニトリルフェニル、3-ニトリル-4-フルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-ブromoフェニル、3-シクロプロピルフェニル、3-シアノ-5-フルオロフェニル、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3-クロロ-5-シアノフェニル、3-クロロ-5-メトキシフェニル、または1,3-ジヒドロイソベンゾフランである、項154～161のいずれか1項に記載の化合物。

【項163】

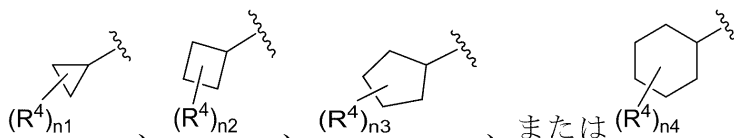
R¹が、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリルである、項1～151のいずれか1項に記載の化合物。

【項164】

R¹が、任意選択で置換されたC₃～C₁₀シクロアルキルである、項163に記載の化合物。

【項165】

R¹が、
【化1053】



であり、

式中、

n₁は、0、1、2、または3であり、

n₂は、0、1、2、3、または4であり、

n₃は、0、1、2、3、4、または5であり、

n₄は、0、1、2、3、4、5、または6であり、

各R⁴は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆アルケン、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル

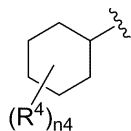
、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 である、

項 164 に記載の化合物。

[項 166]

R^1 が、

【化 1054】



10

である、項 165 に記載の化合物。

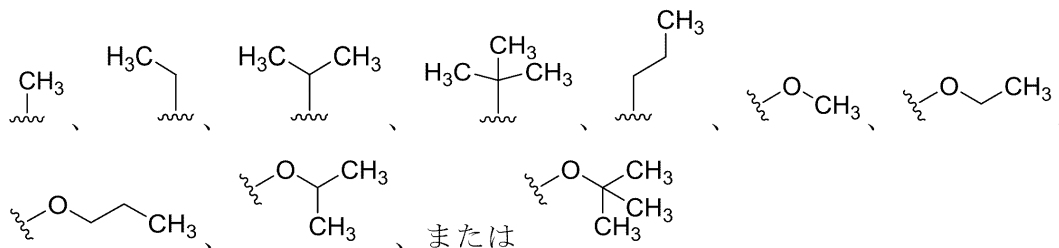
[項 167]

各 R^4 が、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である、項 165 または 166 に記載の化合物。

[項 168]

各 R^4 が、独立して、F、Cl、Br、I、CN、

【化 1055】



20

である、項 167 に記載の化合物。

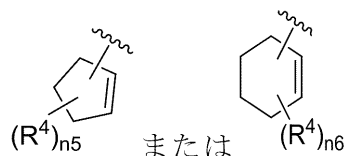
[項 169]

R^1 が、任意選択で置換されたシクロアルケニルである、項 163 に記載の化合物。

[項 170]

R^1 が、

【化 1056】



30

40

であり、

式中、

n_5 は、0、1、2、3、または 4 であり、

n_6 は、0、1、2、3、4、または 5 であり、

各 R^4 は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、

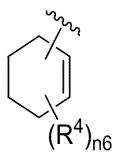
50

または NH_2 である、
 項 1 6 9 に記載の化合物。

[項 1 7 1]

R^1 が、

【化 1 0 5 7】



10

である、項 1 7 0 に記載の化合物。

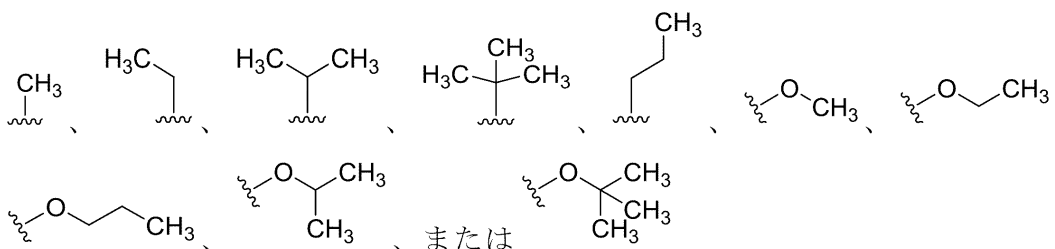
[項 1 7 2]

各 R^4 が、独立して、ハロ、 CN 、任意選択で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、任意選択で置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケン、任意選択で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヘテロアルキル、 SH 、 OH 、または NH_2 である、項 1 7 0 または 1 7 1 に記載の化合物。

[項 1 7 3]

各 R^4 が、独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、

【化 1 0 5 8】



20

である、項 1 7 2 に記載の化合物。

[項 1 7 4]

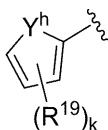
R^1 が、任意選択で置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ ヘテロアリールである、項 1 ～ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

[項 1 7 5]

R^1 が、

【化 1 0 5 9】



であり、

式中、 k は、0、1、2、または 3 であり、

40

各 R^{19} は、独立して、ハロ、 CN 、 NO_2 、任意選択で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、任意選択で置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケン、任意選択で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、任意選択で置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_9$ ヘテロアリール、 SH 、 OH 、または NH_2 であり、

Y^h は、 O 、 S 、または $\text{NR}^{\text{Y}7}$ であり、

$\text{R}^{\text{Y}7}$ は、 H 、任意選択で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、任意選択で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ カルボシクリル、または任意選択で置換された $\text{C}_2 \sim \text{C}_9$ ヘテロシクリルである、

50

項 1 7 4 に記載の化合物。

[項 1 7 6]

各 R^{19} が、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である、項 1 7 5 に記載の化合物。

[項 1 7 7]

各 R^{19} が、独立して、F、Cl、Br、I、CN、または

【化 1 0 6 0】



10

である、項 1 7 6 に記載の化合物。

[項 1 7 8]

Y^h が、S である、項 1 7 5 ～ 1 7 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

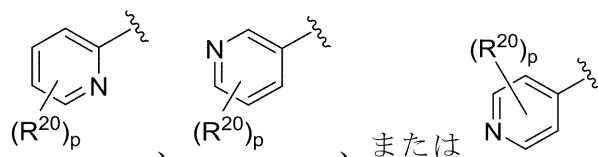
[項 1 7 9]

k が、0 または 1 である、項 1 7 5 ～ 1 7 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 1 8 0]

R^1 が、

【化 1 0 6 1】



20

であり、

式中、p は、0、1、2、3、または 4 であり、

各 R^{20} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 である、

30

項 1 7 4 に記載の化合物。

[項 1 8 1]

各 R^{20} が、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である、項 1 8 0 に記載の化合物。

[項 1 8 2]

各 R^{20} が、独立して、F、Cl、Br、I、CN、または

【化 1 0 6 2】



40

である、項 1 8 1 に記載の化合物。

[項 1 8 3]

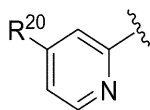
p が、0 または 1 である、項 1 8 0 ～ 1 8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 1 8 4]

R^1 が、

50

【化 1 0 6 3】



である、項 1 8 0 ～ 1 8 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

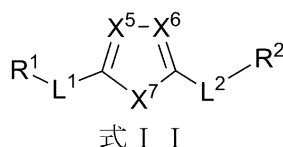
[項 1 8 5]

R^1 が、5-クロロピリジン-3-イル、5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル、4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル、5-フルオロピリジン-3-イル、または 5-フルオロピリジン-3-イルである、項 1 8 0 ～ 1 8 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 1 8 6]

式 I I の構造：

【化 1 0 6 4】

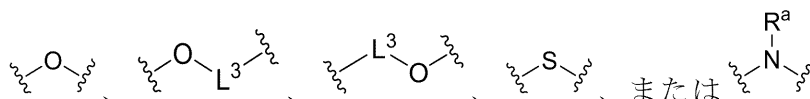


(式中、

R^1 は、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルであり、

L^1 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニレン、任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレン、

【化 1 0 6 5】



であり、

R^a は、H または任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

L^3 は、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリレンであり、

X^5 及び X^6 のそれぞれは、独立して、N または CH であり、

X^7 は、O、S、または NR^b であり、

R^b は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルであり、

L^2 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレンであり、

R^2 は、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールである)

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項 1 8 7]

L^1 が、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニレン、任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレン、

L¹が、
【化1071】



である、項193に記載の化合物。

【項195】

L¹が、
【化1072】



10

である、項187に記載の化合物。

【項196】

L¹が、
【化1073】

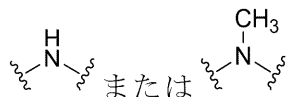


20

である、項187に記載の化合物。

【項197】

L¹が、
【化1074】

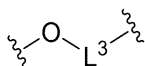


である、項196に記載の化合物。

30

【項198】

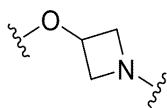
L¹が、
【化1075】



である、項187に記載の化合物。

【項199】

L¹が、
【化1076】



40

である、項198に記載の化合物。

【項200】

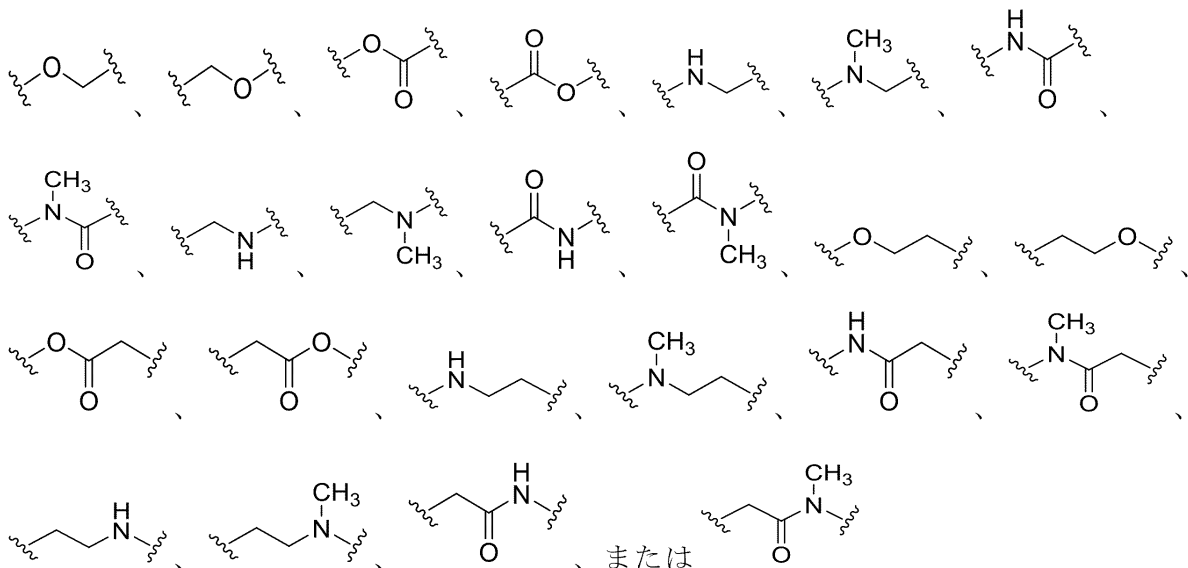
L¹が、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキレンである、項199に記載の化合物。

【項201】

L¹が、

50

【化 1 0 7 7】

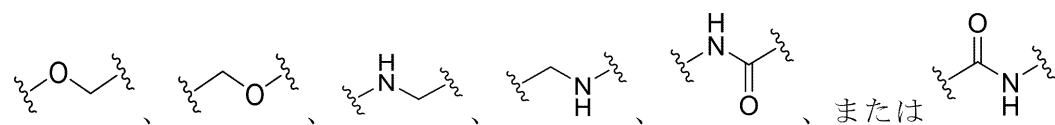


である、項 2 0 0 に記載の化合物。

[項 2 0 2]

L¹が、

【化 1 0 7 8】

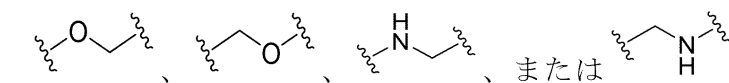


である、項 2 0 1 に記載の化合物。

[項 2 0 3]

L¹が、

【化 1 0 7 9】



である、項 2 0 2 に記載の化合物。

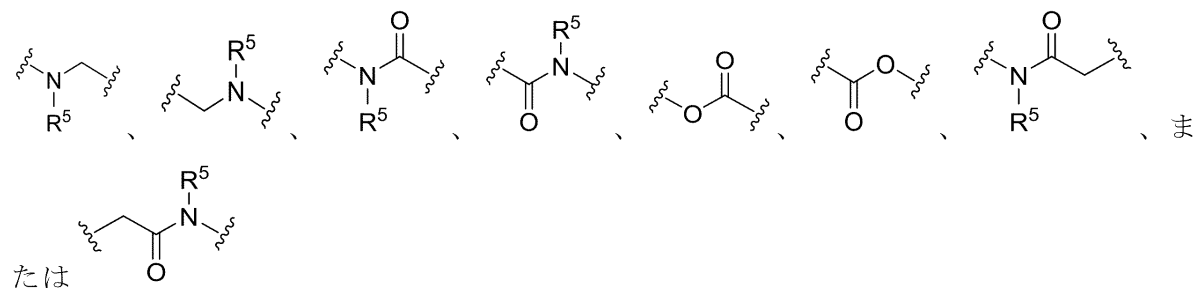
[項 2 0 4]

L²が、任意選択で置換された C₁ ~ C₆ ヘテロアルキルである、項 1 8 6 ~ 2 0 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 2 0 5]

L²が、

【化 1 0 8 0】

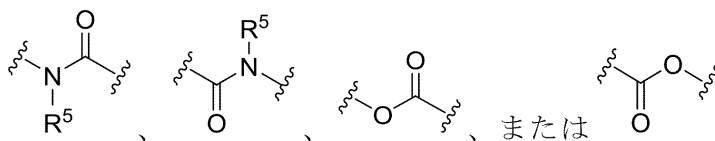


であり、式中、 R^5 は、Hまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項204に記載の化合物。

[項206]

L^2 が、

【化1081】



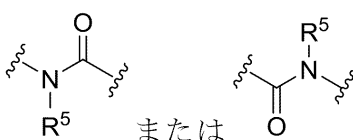
10

である、項205に記載の化合物。

[項207]

L^2 が、

【化1082】



20

である、項206に記載の化合物。

[項208]

R^5 が、Hまたは CH_3 である、項204～207のいずれか1項に記載の化合物。

[項209]

R^5 が、Hである、項208に記載の化合物。

[項210]

X^5 が、CHである、項186～209のいずれか1項に記載の化合物。

[項211]

X^5 が、Nである、項186～209のいずれか1項に記載の化合物。

[項212]

X^6 が、Nである、項186～211のいずれか1項に記載の化合物。

30

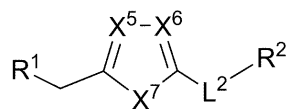
[項213]

X^7 が、Sである、項186～212のいずれか1項に記載の化合物。

[項214]

前記化合物が、式IIaの構造：

【化1083】



式IIa

40

を有する、項186～213のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項215]

R^2 が、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルまたは任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールである、項186～214のいずれか1項に記載の化合物。

[項216]

R^2 が、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルである、項186～215のいずれか1項に記載の化合物。

[項217]

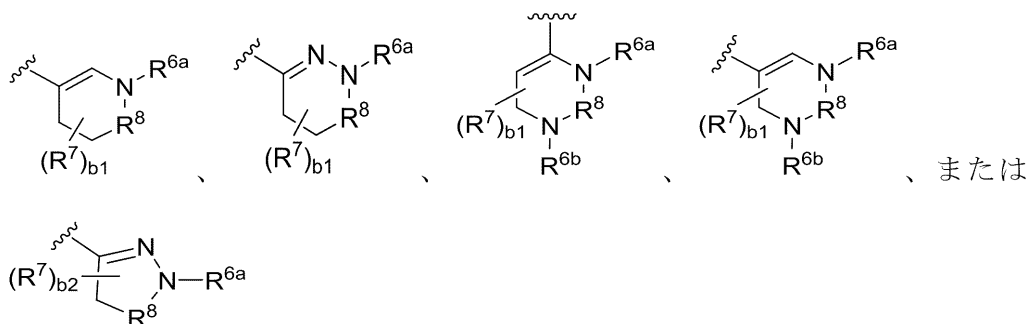
50

R^2 が、任意選択で置換された $C_2 \sim C_5$ ヘテロシクリルである、項 2 1 6 に記載の化合物。

[項 2 1 8]

R^2 が、

【化 1 0 8 4】



10

であり、

式中、 b_1 は、0、1、2、3、または4であり、

b_2 は、0、1、または2であり、

R^{6a} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルであり、

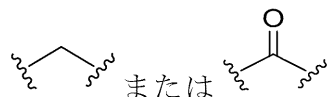
20

R^{6b} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、または任意選択で置換された $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルであり、

各 R^7 は、独立して、ハロまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^8 は、

【化 1 0 8 5】



である、

30

項 2 1 7 に記載の化合物。

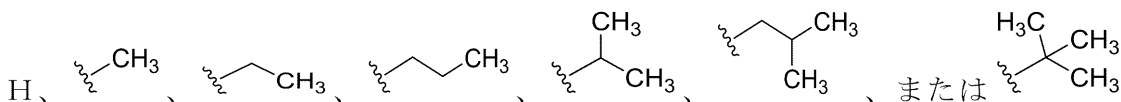
[項 2 1 9]

R^{6a} が、Hまたは任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項 2 1 8 に記載の化合物。

[項 2 2 0]

R^{6a} が、

【化 1 0 8 6】



40

である、項 2 1 9 に記載の化合物。

[項 2 2 1]

R^{6a} が、Hまたは

【化 1 0 8 7】



である、項 2 2 0 に記載の化合物。

[項 2 2 2]

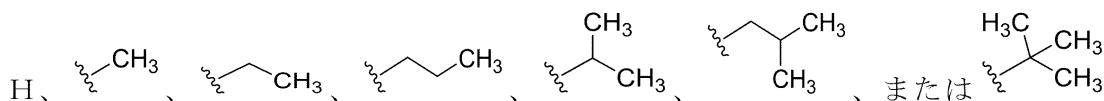
50

R^{6b}が、Hまたは任意選択で置換されたC₁～C₆アルキルである、項218～221のいずれか1項に記載の化合物。

[項223]

R^{6b}が、

【化1088】



である、項222に記載の化合物。

10

[項224]

R^{6b}が、Hまたは

【化1089】

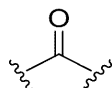


である、項223に記載の化合物。

[項225]

R⁸が、

【化1090】

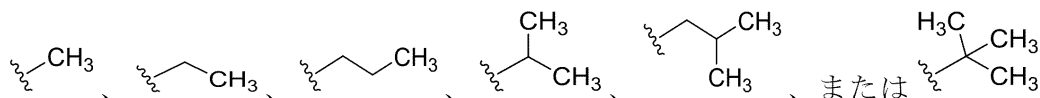


である、項218～224のいずれか1項に記載の化合物。

[項226]

各R⁷が、独立して、F、Cl、Br、I、

【化1091】



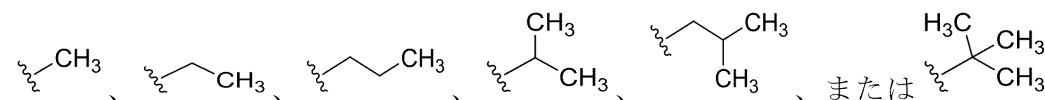
30

である、項218～225のいずれか1項に記載の化合物。

[項227]

各R⁷が、独立して、

【化1092】



40

である、項226に記載の化合物。

[項228]

b₁が、0である、項218～227のいずれか1項に記載の化合物。

[項229]

b₁が、1である、項218～227のいずれか1項に記載の化合物。

[項230]

b₂が、0である、項218～229のいずれか1項に記載の化合物。

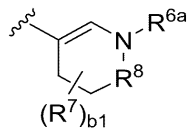
[項231]

b₂が、1である、項218～229のいずれか1項に記載の化合物。

[項232]

50

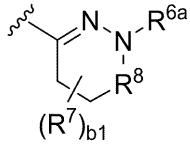
R²が、
【化1093】



である、項218～231のいずれか1項に記載の化合物。

【項233】

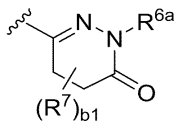
R²が、
【化1094】



である、項218～231のいずれか1項に記載の化合物。

【項234】

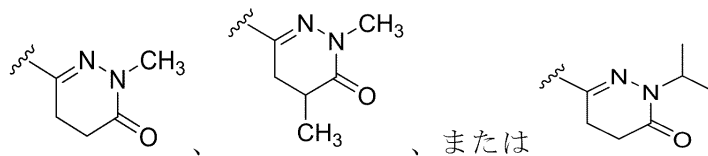
R²が、
【化1095】



である、項233に記載の化合物。

【項235】

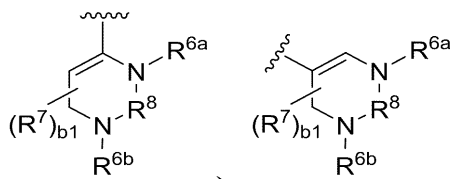
R²が、
【化1096】



である、項234に記載の化合物。

【項236】

R²が、
【化1097】



である、項218～231のいずれか1項に記載の化合物。

【項237】

R²が、

10

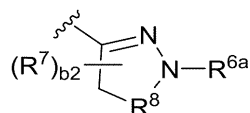
20

30

40

50

【化 1 0 9 8】



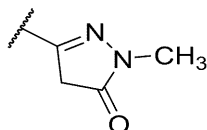
である、項 2 1 8 ～ 2 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 2 3 8]

R²が、

【化 1 0 9 9】

10



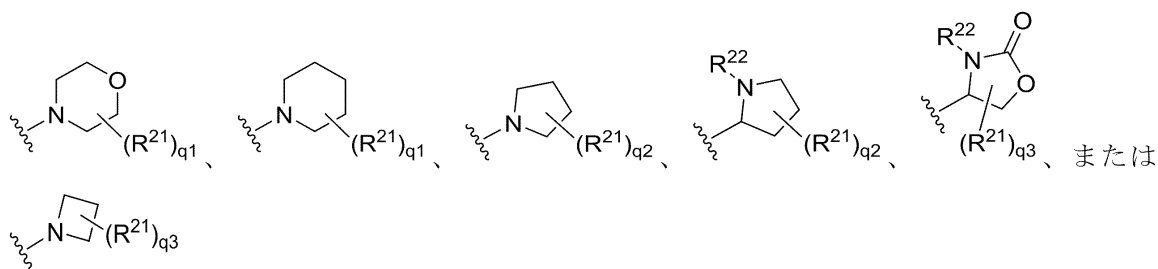
である、項 2 3 7 に記載の化合物。

[項 2 3 9]

R²が、

【化 1 1 0 0】

20



であり、

式中、

30

q₁は、0、1、2、3、4、5、または6であり、q₂は、0、1、2、3、または4であり、q₃は、0、1、または2であり、

各 R²¹は、独立して、ヒドロキシル、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、もしくは任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキルであるか、または R²¹基のうちの2つは、それぞれが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリルもしくは任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリルを形成するように結合し、

R²²は、Hまたは任意選択で置換された C₁～C₆ アルキルである、

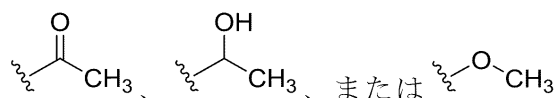
項 2 1 7 に記載の化合物。

40

[項 2 4 0]

各 R²¹が、独立して、

【化 1 1 0 1】



である、項 2 3 9 に記載の化合物。

[項 2 4 1]

R²²が、Hまたは

50

【化 1 1 0 2】

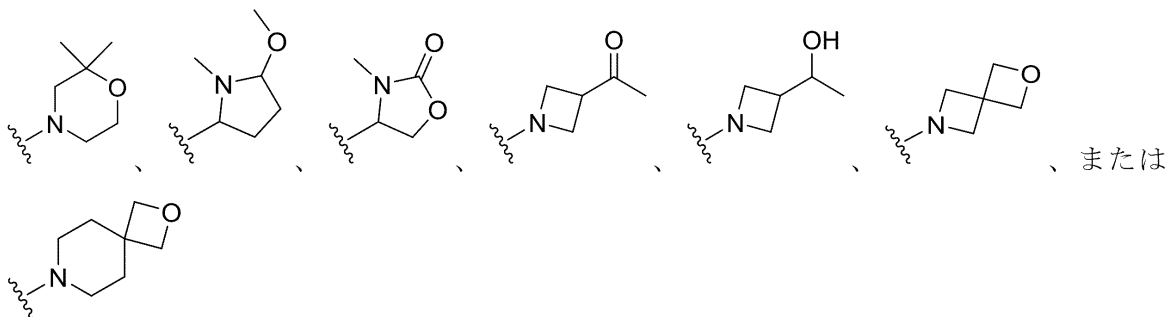


である、項 2 3 9 または 2 4 0 に記載の化合物。

〔項 2 4 2〕

 R^2 が、

【化 1 1 0 3】



10

である、項 2 3 9 ～ 2 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔項 2 4 3〕

R^2 が、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールである、項 1 8 6 ～ 2 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

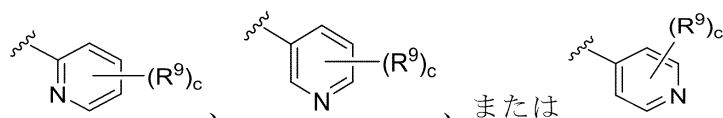
〔項 2 4 4〕

R^2 が、任意選択で置換された $C_2 \sim C_5$ ヘテロアリールである、項 2 4 3 に記載の化合物。

〔項 2 4 5〕

 R^2 が、

【化 1 1 0 4】



30

であり、

式中、

 c は、0、1、2、3、または 4 であり、

各 R^9 は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH₂ である、

40

項 2 4 4 に記載の化合物。

〔項 2 4 6〕

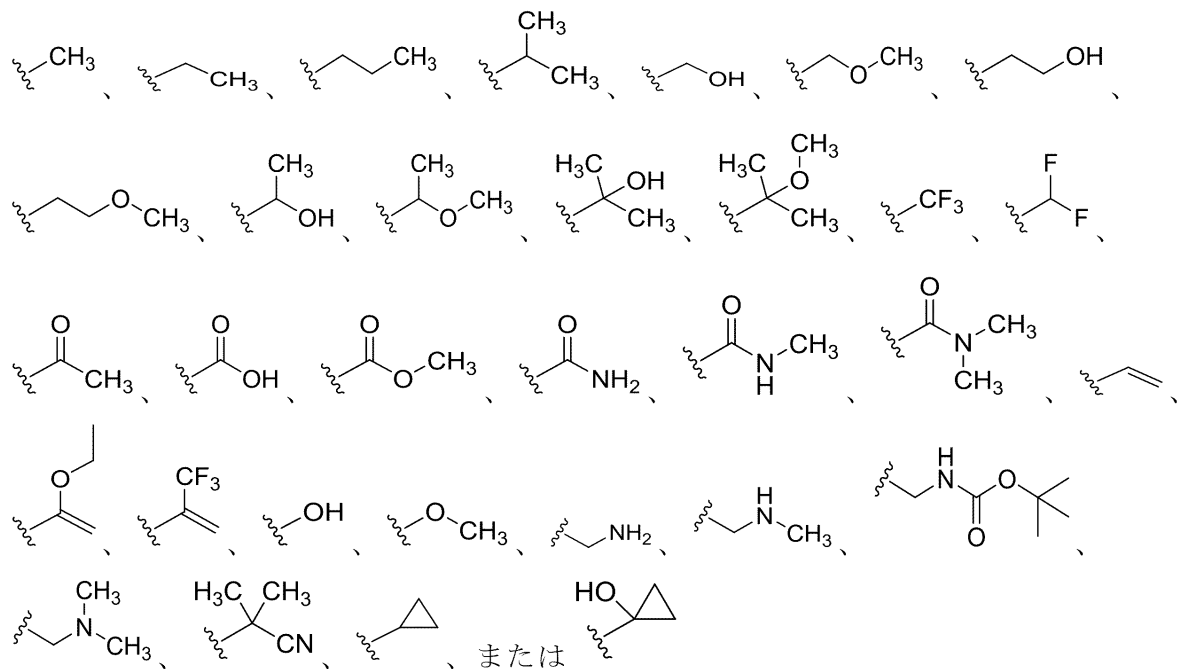
各 R^9 が、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、OH、または NH₂ である、項 2 4 5 に記載の化合物。

〔項 2 4 7〕

各 R^9 が、独立して、F、Cl、Br、I、CN、

50

【化 1 1 0 5】



10

20

である、項 2 4 6 に記載の化合物。

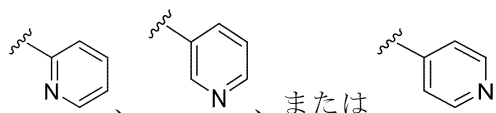
〔項 2 4 8〕

c が、0、1、または 2 である、項 2 4 5 ~ 2 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔項 2 4 9〕

R² が、

【化 1 1 0 6】



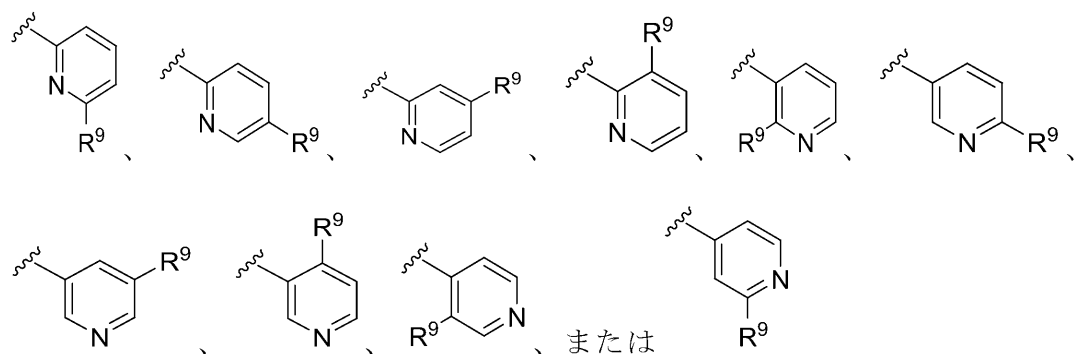
30

である、項 2 4 8 に記載の化合物。

〔項 2 5 0〕

R² が、

【化 1 1 0 7】



40

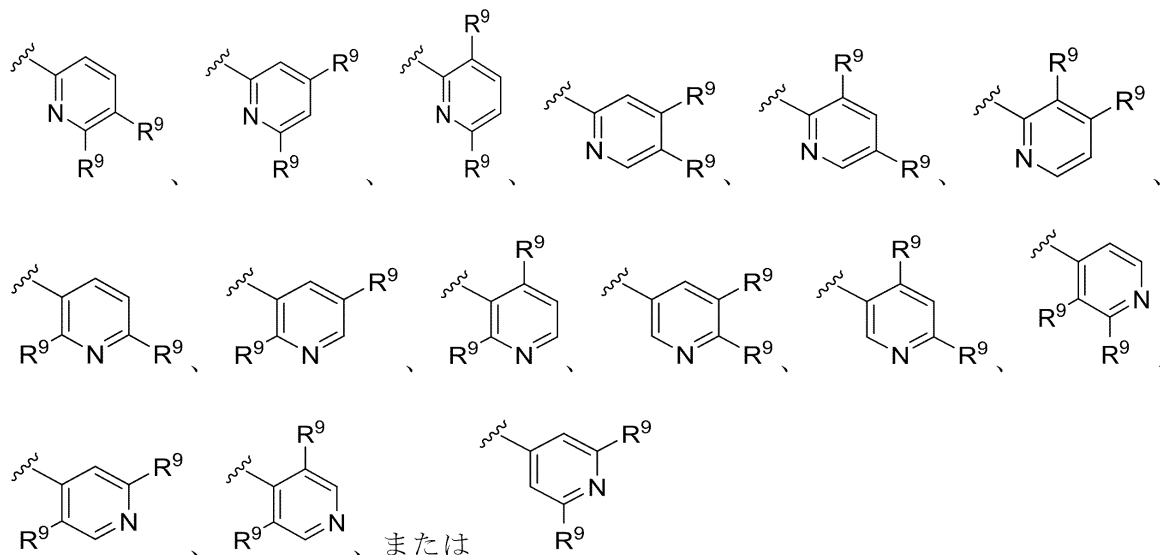
である、項 2 4 8 に記載の化合物。

〔項 2 5 1〕

R² が、

50

【化 1 1 0 8】



10

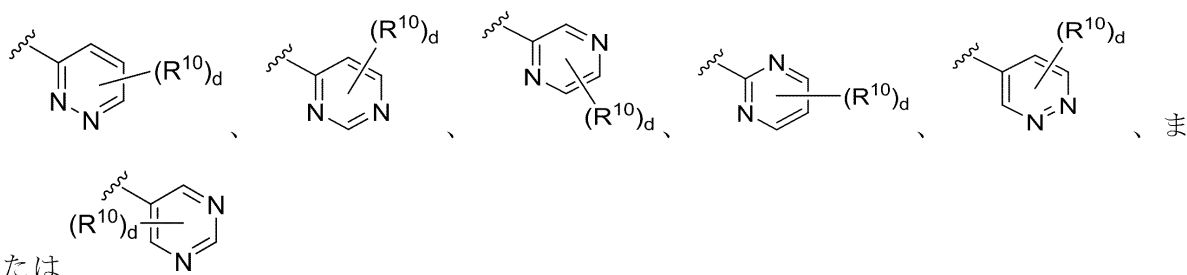
である、項 2 4 8 に記載の化合物。

[項 2 5 2]

R^2 が、

20

【化 1 1 0 9】



30

であり、

式中、

d は、0、1、2、または 3 であり、

各 R^{10} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケニル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリル、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリール、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロアリール、SH、OH、または NH₂ である、

項 2 4 4 に記載の化合物。

40

[項 2 5 3]

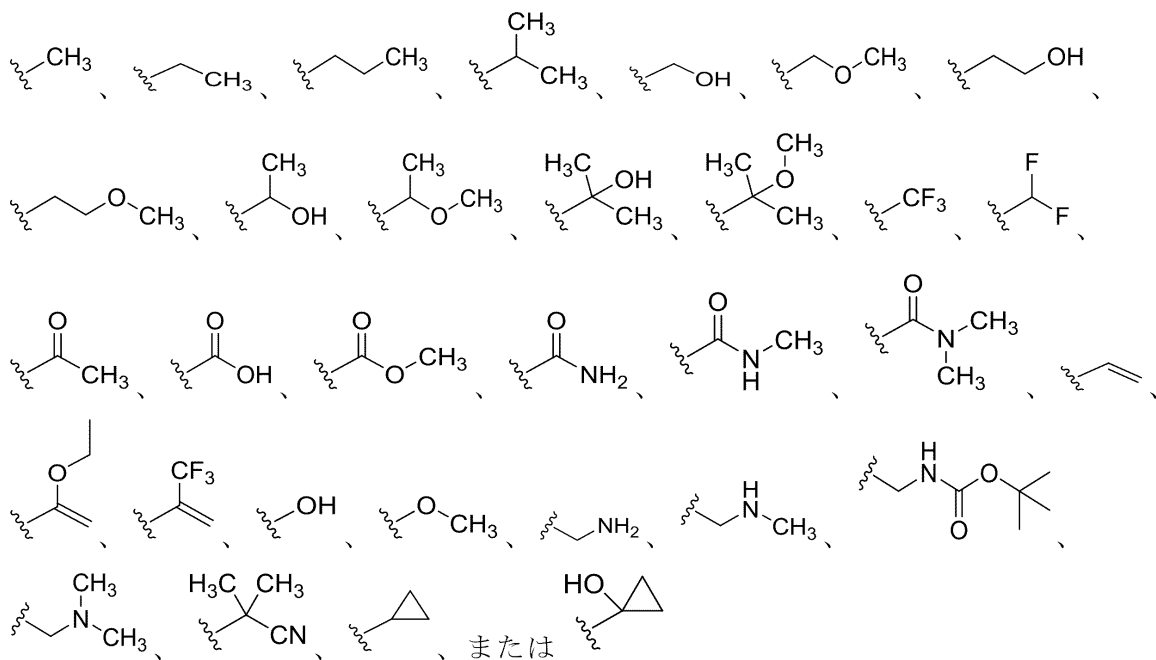
各 R^{10} が、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケン、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、OH、または NH₂ である、項 2 5 2 に記載の化合物。

[項 2 5 4]

各 R^{10} が、独立して、F、Cl、Br、I、CN、

50

【化 1 1 1 0】



10

である、項 2 5 3 に記載の化合物。

20

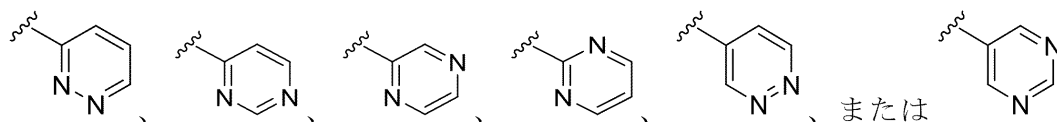
【項 2 5 5】

d が、0、1、または 2 である、項 2 5 2 ~ 2 5 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【項 2 5 6】

R² が、

【化 1 1 1 1】



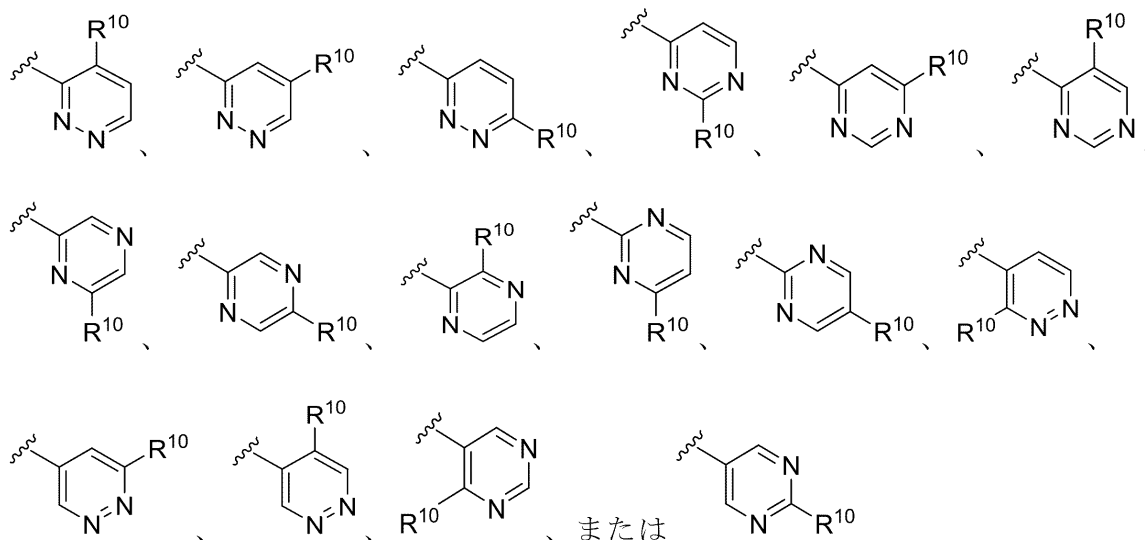
30

である、項 2 5 5 に記載の化合物。

【項 2 5 7】

R² が、

【化 1 1 1 2】



40

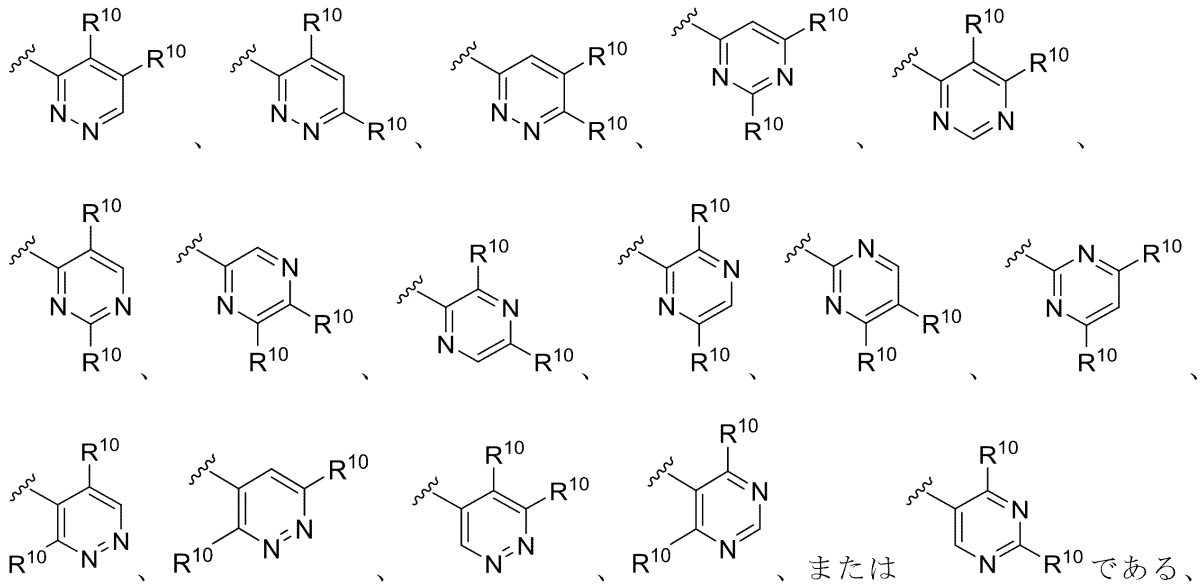
50

である、項 2 5 5 に記載の化合物。

[項 2 5 8]

R²が、

【化 1 1 1 3】



10

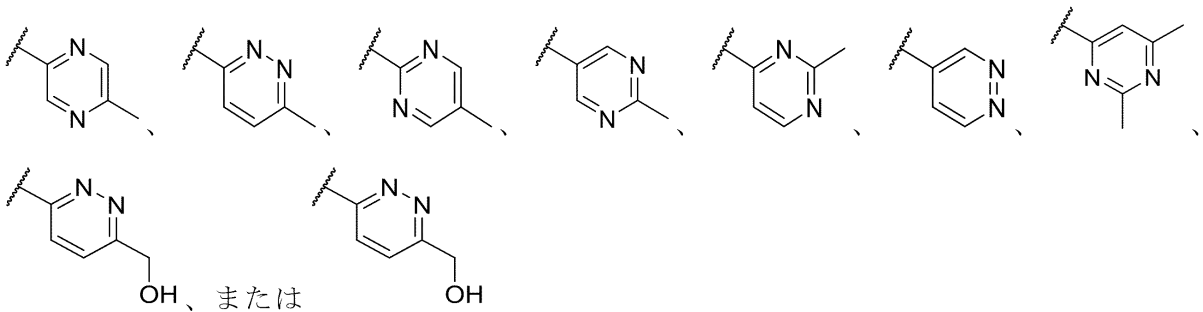
20

項 2 5 5 に記載の化合物。

[項 2 5 9]

R²が、

【化 1 1 1 4】



30

である、項 2 5 2 ~ 2 5 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

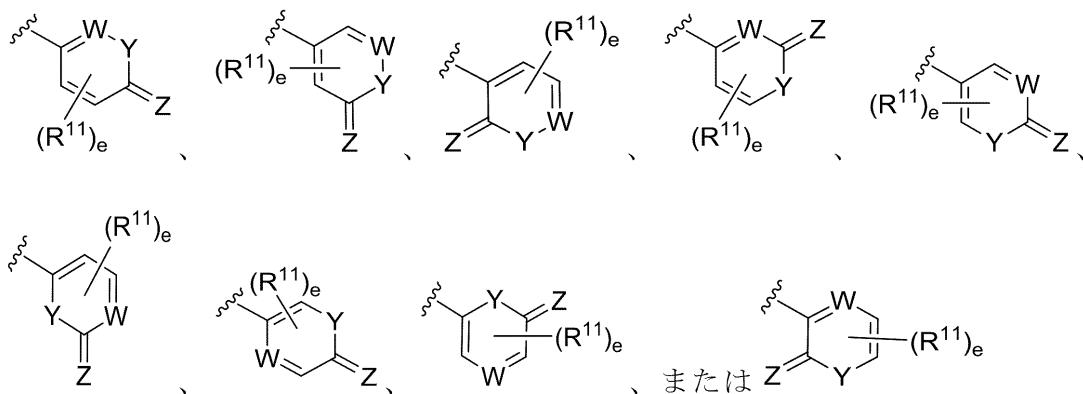
[項 2 6 0]

R²が、

40

50

【化 1 1 1 5】



であり、

式中、

e は、0、1、または2であり、

各 R¹¹は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆アルケニル、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₂～C₆ヘテロアルケニル、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロシクリル、任意選択で置換されたC₆～C₁₀アリール、任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロアリール、SH、OH、またはNH₂であり、

Wは、CHまたはNであり、

Y は、O、S、または N R Y 1 であり、

R^{Y1}は、H、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択で置換されたC₁～C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、または任意選択で置換されたC₂～C₉ヘテロシクリルであり、

Z は、O、S、または $\mathbb{N} \setminus \mathbb{Z}$ であり、

R^{Z1}は、Hまたは任意選択で置換されたC₁～C₆アルキルである、

項 2 4 4 に記載の化合物。

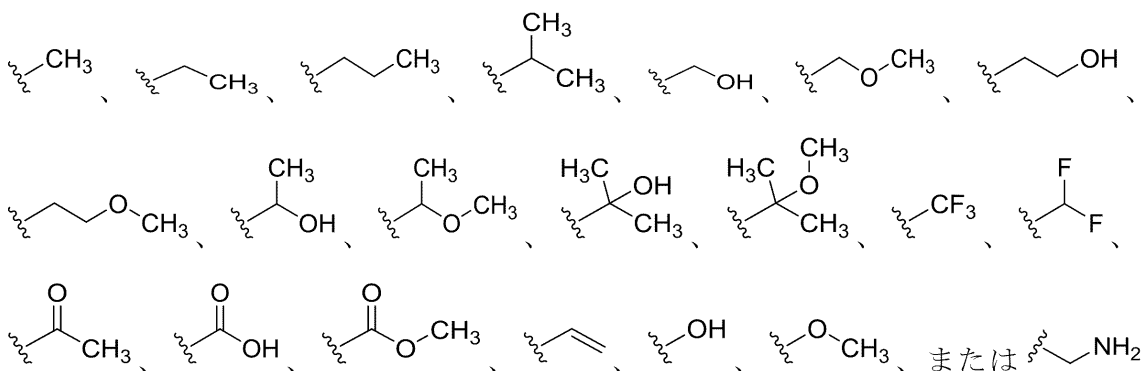
[項 2 6 1]

各 R¹¹が、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された C₁～C₆アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆アルケン、任意選択で置換された C₁～C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀カルボシクリル、OH、または NH₂である、項 2 6 0 に記載の化合物。

[項 2 6 2]

各 R^{11} が、独立して、F、Cl、Br、I、CN、

【化 1 1 1 6】



である、項 2 6 1 に記載の化合物。

[項 2 6 3]

Wが、CHである、項 2 6 0～2 6 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 2 6 4]

Wが、Nである、項 2 6 0～2 6 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 2 6 5]

Yが、NR^{Y1}である、項 2 6 0～2 6 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 2 6 6]

R^{Y1}が、H、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、または任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリルである、項 2 6 5 に記載の化合物。

[項 2 6 7]

R^{Y1}が、Hである、項 2 6 6 に記載の化合物。

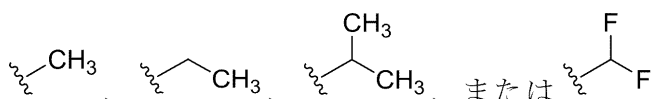
[項 2 6 8]

R^{Y1}が、任意選択で置換されたC₁～C₆アルキルである、項 2 6 6 に記載の化合物。

[項 2 6 9]

R^{Y1}が、

【化 1 1 1 7】



である、項 2 6 8 に記載の化合物。

[項 2 7 0]

R^{Y1}が、任意選択で置換されたC₃～C₁₀カルボシクリルである、項 2 6 6 に記載の化合物。

[項 2 7 1]

R^{Y1}が、任意選択で置換されたC₃～C₆カルボシクリルである、項 2 7 0 に記載の化合物。

[項 2 7 2]

R^{Y1}が、

【化 1 1 1 8】



である、項 2 7 1 に記載の化合物。

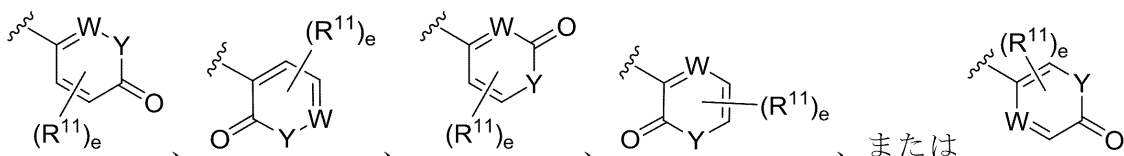
[項 2 7 3]

Zが、Oである、項 2 6 0～2 7 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 2 7 4]

R²が、

【化 1 1 1 9】



である、項 2 6 0～2 7 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 2 7 5]

eが、0または1である、項 2 6 0～2 7 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 2 7 6]

10

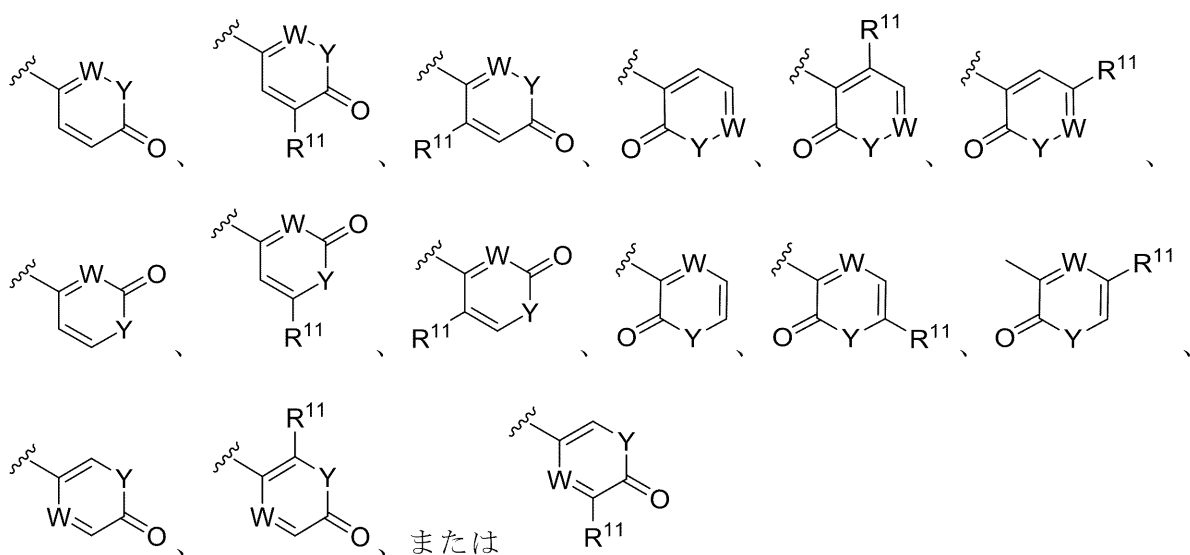
20

30

40

50

R²が、
【化1120】



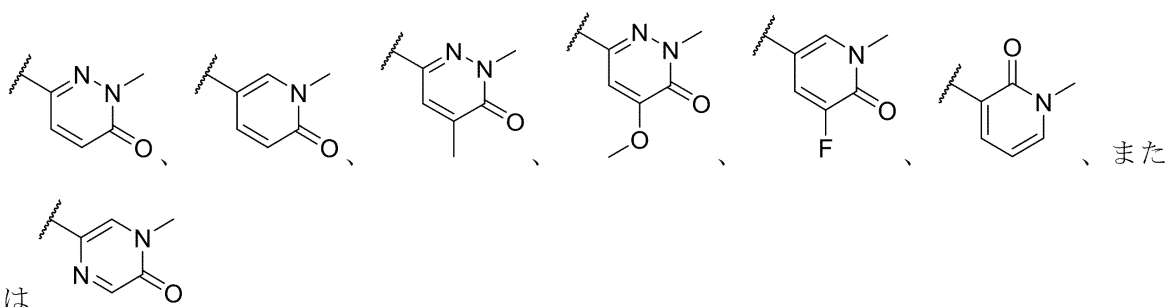
10

である、項260～275のいずれか1項に記載の化合物。

【項277】

20

R²が、
【化1121】

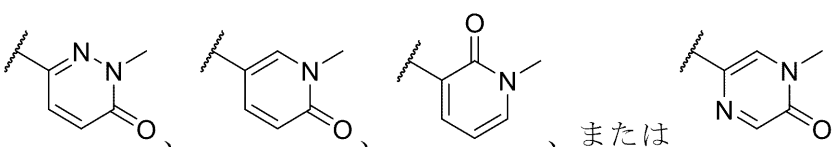


30

である、項276に記載の化合物。

【項278】

R²が、
【化1122】

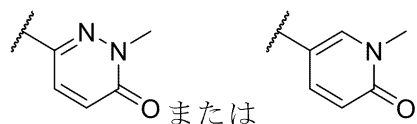


40

である、項277に記載の化合物。

【項279】

R²が、
【化1123】



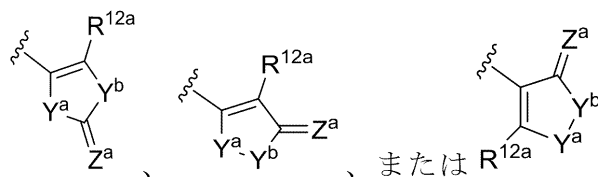
50

である、項 2 7 8 に記載の化合物。

[項 2 8 0]

R^{12a} が、

【化 1 1 2 4】



10

であり、

式中、

R^{12a} は、H、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケニル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリル、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリール、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロアリール、SH、OH、または NH₂ であり、

Y^a 及び Y^b のそれぞれは、独立して、O、S、または NR^{Y2} であり、

R^{Y2} は、H、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、または任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリルであり、

20

Z^a は、O、S、または NR^{Z2} であり、

R^{Z2} は、H または任意選択で置換された C₁～C₆ アルキルである、

項 2 4 4 に記載の化合物。

[項 2 8 1]

R^{12a} が、H である、項 2 8 0 に記載の化合物。

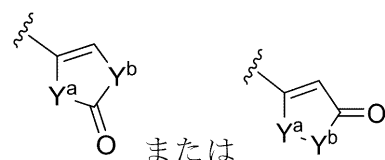
[項 2 8 2]

Z^a が、O である、項 2 8 0 または 2 8 1 に記載の化合物。

[項 2 8 3]

R^{12a} が、

【化 1 1 2 5】



である、項 2 8 2 に記載の化合物。

[項 2 8 4]

Y^a 及び Y^b のそれぞれが、NR^{Y2} である、項 2 8 0～2 8 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

[項 2 8 5]

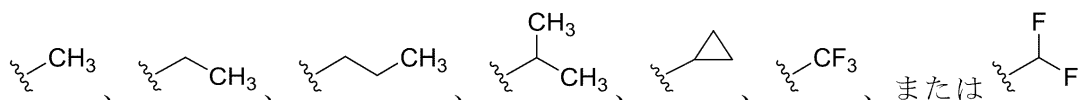
R^{Y2} が、H、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、または任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリルである、項 2 8 4 に記載の化合物。

[項 2 8 6]

R^{Y2} が、H、

50

【化 1 1 2 6】

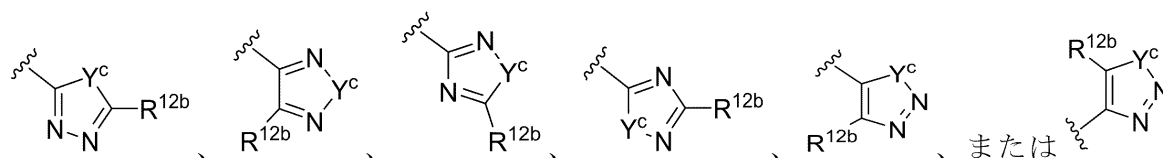


である、項 2 8 5 に記載の化合物。

[項 2 8 7]

 R^2 が、

【化 1 1 2 7】



であり、

式中、

R^{12b} は、H、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケニル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリル、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリール、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロアリール、SH、OH、または NH₂ であり、

 Y^c は、O、S、または NR^{Y3} であり、

R^{Y3} は、H、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、または任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリルである、

項 2 4 4 に記載の化合物。

[項 2 8 8]

 R^{12b} が、H である、項 2 8 7 に記載の化合物。

[項 2 8 9]

 Y^c が、NR^{Y3} である、項 2 8 7 または 2 8 8 に記載の化合物。

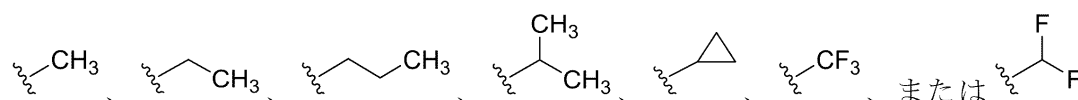
[項 2 9 0]

R^{Y3} が、H、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、または任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリルである、項 2 8 9 に記載の化合物。

[項 2 9 1]

 R^{Y3} が、H、

【化 1 1 2 8】

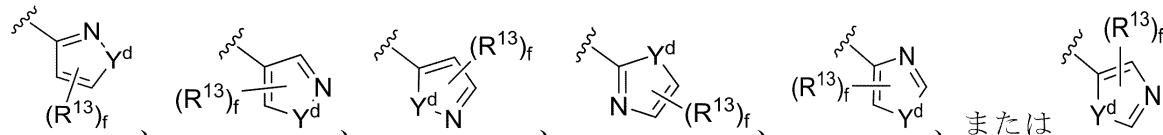


である、項 2 9 0 に記載の化合物。

[項 2 9 2]

 R^2 が、

【化 1 1 2 9】



10

20

30

40

50

であり、

式中、

f は、0、1、または2であり、

各 R^{13} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケニル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリル、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリール、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロアリール、SH、OH、または NH₂ であり、

Y^d は、O、S、または NR^{Y4} であり、

R^{Y4} は、H、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、または任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリルである、

項 2 4 4 に記載の化合物。

[項 2 9 3]

各 R^{13} が、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケン、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、OH、または NH₂ である、項 2 9 2 に記載の化合物。

[項 2 9 4]

各 R^{13} が、独立して、ハロ、CN、または任意選択で置換された C₁～C₆ アルキルである、項 2 9 3 に記載の化合物。

[項 2 9 5]

f が、0 または 1 である、項 2 9 2～2 9 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 2 9 6]

f が、0 である、項 2 9 5 に記載の化合物。

[項 2 9 7]

Y^d が、NR^{Y4} である、項 2 9 2～2 9 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

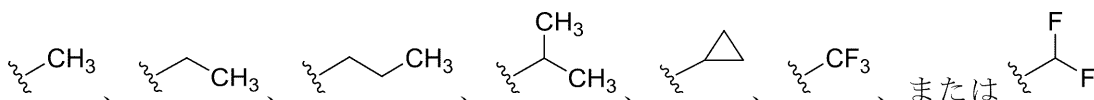
[項 2 9 8]

R^{Y4} が、H、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、または任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリルである、項 2 9 7 に記載の化合物。

[項 2 9 9]

R^{Y4} が、H、

【化 1 1 3 0】



である、項 2 9 8 に記載の化合物。

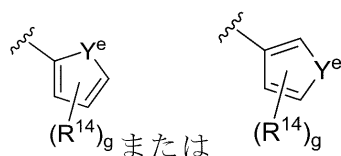
[項 3 0 0]

Y^d が、O である、項 2 9 2～2 9 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 3 0 1]

R^2 が、

【化 1 1 3 1】



10

20

30

40

50

であり、

式中、

g は、0、1、2、3 または 4 であり、

各 R^{14} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケニル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリル、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリール、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロアリール、SH、OH、または NH₂ であり、

Y^e は、O、S、または NR^{Y5} であり、

R^{Y5} は、H、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、または任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリルである、

項 244 に記載の化合物。

[項 302]

R^{14} が、ハロ、CN、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケン、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、OH、または NH₂ である、項 301 に記載の化合物。

[項 303]

R^{14} が、ハロ、CN、または任意選択で置換された C₁～C₆ アルキルである、項 302 に記載の化合物。

[項 304]

g が、0、1、または 2 である、項 301～303 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 305]

g が、0 である、項 304 に記載の化合物。

[項 306]

Y^e が、NR^{Y5} である、項 301～305 のいずれか 1 項に記載の化合物。

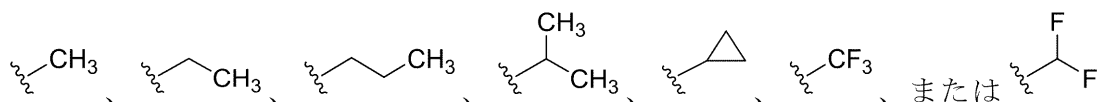
[項 307]

R^{Y5} が、H、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、または任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリルである、項 306 に記載の化合物。

[項 308]

R^{Y5} が、

【化 1132】



である、項 307 に記載の化合物。

[項 309]

Y^e が、O である、項 301～308 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 310]

Y^e が、S である、項 301～308 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 311]

R^2 が、

10

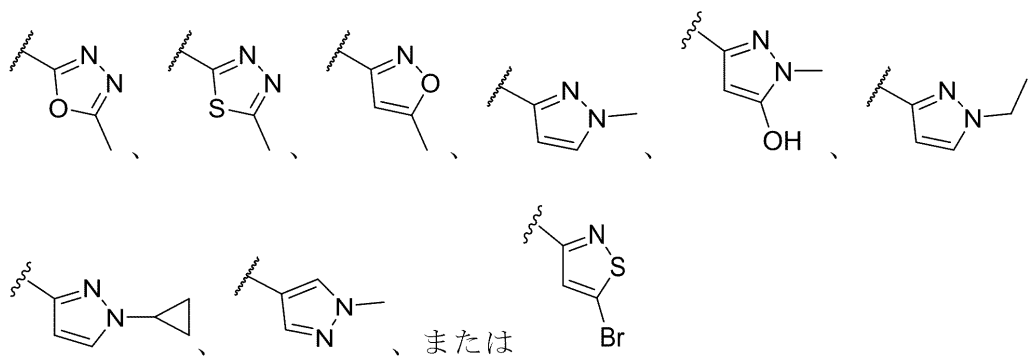
20

30

40

50

【化 1 1 3 3】



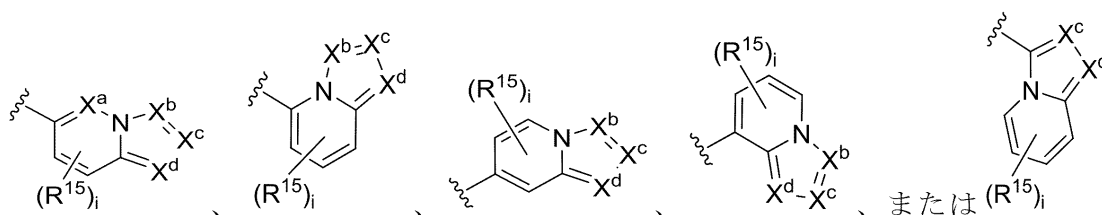
10

である、項 2 8 7 ～ 3 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【項 3 1 2】

R^2 が、

【化 1 1 3 4】



20

であり、

式中、

X^a 、 X^b 、 X^c 、及び X^d のそれぞれは、独立して、N または CR^{17} であり、

各 R^{17} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 であり、

30

i は、0、1、2、または 3 であり、

各 R^{15} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 である、

項 2 4 4 に記載の化合物。

40

【項 3 1 3】

各 R^{15} が、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である、項 3 1 2 に記載の化合物。

【項 3 1 4】

i が、0 または 1 である、項 3 1 2 または 3 1 3 に記載の化合物。

【項 3 1 5】

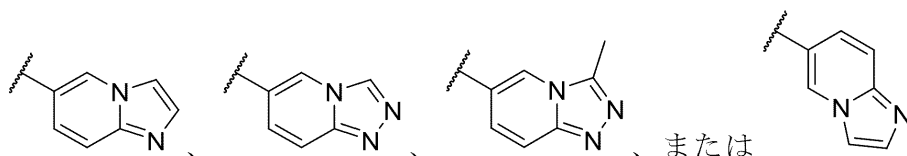
i が、0 である、項 3 1 4 に記載の化合物。

【項 3 1 6】

R^2 が、

50

【化 1 1 3 5】

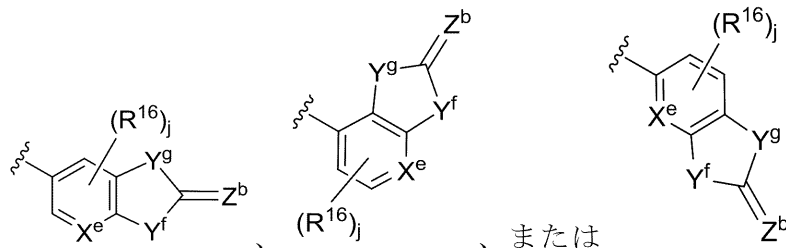


である、項 3 1 2 ～ 3 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 3 1 7]

R^2 が、

【化 1 1 3 6】



であり、

式中、

X^e は、N または CR^{18} であり、

R^{18} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 であり、

j は、0、1、または 2 であり、

各 R^{16} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 であり、

Y^f 及び Y^g のそれぞれは、独立して、O、S、または NR^{Y6} であり、

R^{Y6} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルであり、

Z^b は、O、S、または NR^{Z3} であり、

R^{Z3} は、H または任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、

項 2 4 4 に記載の化合物。

[項 3 1 8]

各 R^{16} が、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である、項 3 1 7 に記載の化合物。

[項 3 1 9]

j が、0 または 1 である、項 3 1 7 または 3 1 8 に記載の化合物。

[項 3 2 0]

j が、0 である、項 3 1 9 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

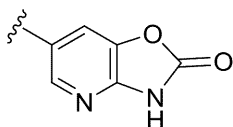
[項 3 2 1]

Z が、O である、項 3 1 7 ～ 3 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 3 2 2]

R² が、

【化 1 1 3 7】



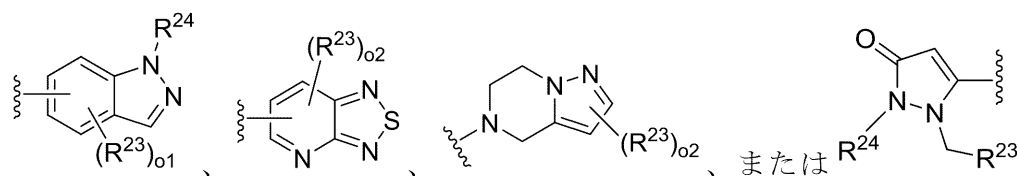
10

である、項 3 2 1 に記載の化合物。

[項 3 2 3]

R² が、

【化 1 1 3 8】



20

であり、

式中、

o 1 は、0、1、2、または 3 であり、

o 2 は、0、1、または 2 であり、

各 R^{2 3} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁ ～ C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂ ～ C₆ アルケン、任意選択で置換された C₁ ～ C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂ ～ C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃ ～ C₁₀ カルボシクリル、任意選択で置換された C₂ ～ C₉ ヘテロシクリル、任意選択で置換された C₆ ～ C₁₀ アリール、任意選択で置換された C₂ ～ C₉ ヘテロアリール、SH、OH、または NH₂ であり、

30

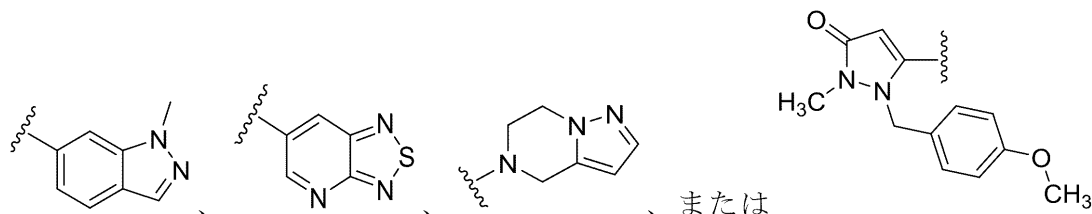
R^{2 4} は、H または任意選択で置換された C₁ ～ C₆ アルキルである、

項 2 4 4 に記載の化合物。

[項 3 2 4]

R² が、

【化 1 1 3 9】



40

である、項 3 2 3 に記載の化合物。

[項 3 2 5]

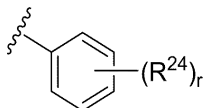
R² が、任意選択で置換された C₆ ～ C₁₀ アリールである、項 1 8 6 ～ 2 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 3 2 6]

R² が、

50

【化 1 1 4 0】



であり、

式中、

r は、0、1、2、3、または4であり、

各 R^{24} は、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケン、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された C₃～C₁₀ カルボシクリル、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロシクリル、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリール、任意選択で置換された C₂～C₉ ヘテロアリール、SH、OH、またはNH₂である、

項 3 2 5 に記載の化合物。

〔項 3 2 7〕

各 R^{24} が、独立して、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、SH、OH、またはNH₂である、項 3 2 6 に記載の化合物。

〔項 3 2 8〕

r が、0、1、または2である、項 3 2 6 または 3 2 7 に記載の化合物。

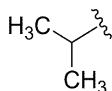
〔項 3 2 9〕

R^1 が、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキルである、項 1 8 6 ～ 3 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔項 3 3 0〕

R^1 が、

【化 1 1 4 1】



である、項 3 2 9 に記載の化合物。

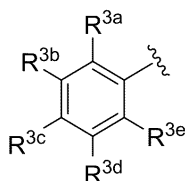
〔項 3 3 1〕

R^1 が、任意選択で置換された C₆～C₁₀ アリールである、項 1 8 6 ～ 3 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔項 3 3 2〕

R^1 が、

【化 1 1 4 2】



であり、

式中、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} のそれぞれは、独立して、H、ハロ、CN、NO₂、任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、任意選択で置換された C₂～C₆ アルケン、任意選択で置換された C₁～C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換された C₂～C₆

10

20

30

40

50

ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、もしくは NH_2 であるか、または R^{3a} 及び R^{3b} 、 R^{3b} 及び R^{3c} 、 R^{3c} 及び R^{3d} 、もしくは R^{3d} 及び R^{3e} は、それぞれが結合している原子と一緒に、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルもしくは任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルを形成するように結合する、項 331 に記載の化合物。

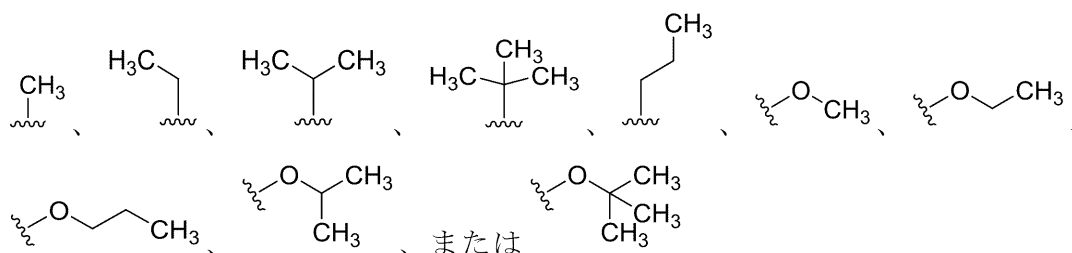
[項 333]

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} のそれぞれが、独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である、項 332 に記載の化合物。

[項 334]

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、及び R^{3e} のそれぞれが、独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、

【化 1143】

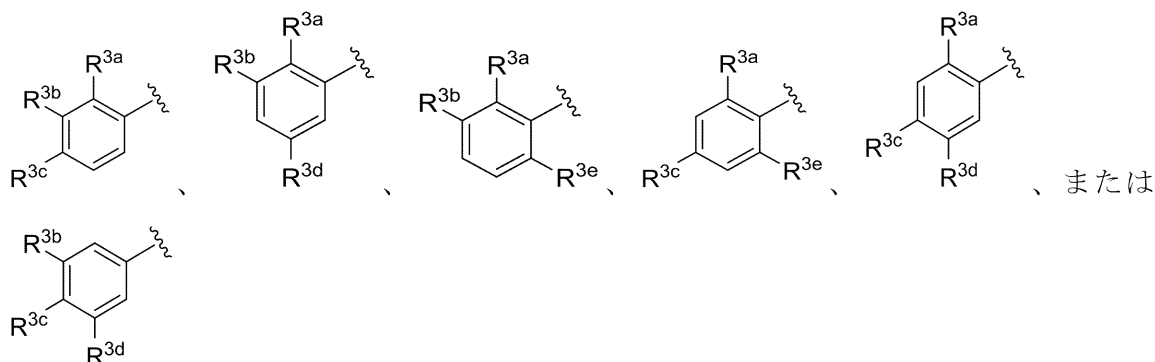


である、項 333 に記載の化合物。

[項 335]

R^1 が、

【化 1144】

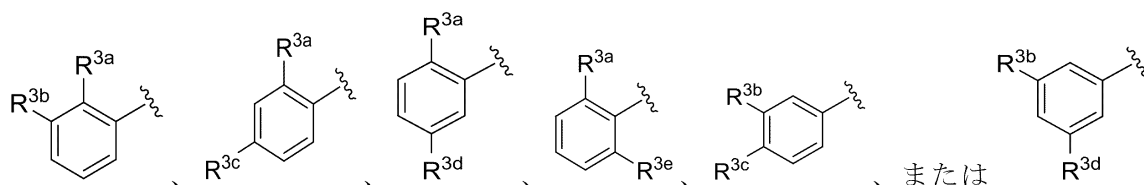


である、項 332 ～ 334 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 336]

R^1 が、

【化 1145】

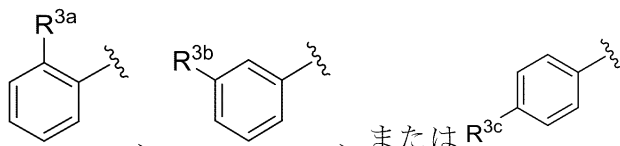


である、項 332 ～ 335 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 3 3 7]

R^1 が、

【化 1 1 4 6】



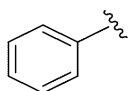
である、項 3 3 2 ～ 3 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

[項 3 3 8]

R^1 が、

【化 1 1 4 7】



である、項 3 3 2 ～ 3 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 3 3 9]

R^1 が、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-4-ニトリルフェニル、3-ニトリル-4-フルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-ブromoフェニル、3-シクロプロピルフェニル、3-シアノ-5-フルオロフェニル、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3-クロロ-5-シアノフェニル、3-クロロ-5-メトキシフェニル、または1,3-ジヒドロイソベンゾフランである、項 3 3 1 ～ 3 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

[項 3 4 0]

R^1 が、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルである、項 1 8 6 ～ 3 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

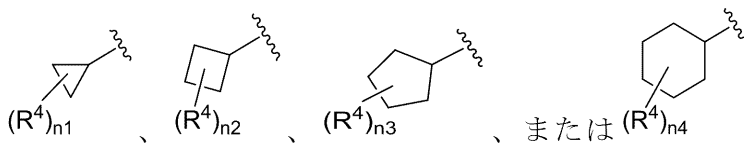
[項 3 4 1]

R^1 が、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである、項 3 4 0 に記載の化合物。

[項 3 4 2]

R^1 が、

【化 1 1 4 8】



40

であり、

式中、

n_1 は、0、1、2、または 3 であり、

n_2 は、0、1、2、3、または 4 であり、

n_3 は、0、1、2、3、4、または 5 であり、

n_4 は、0、1、2、3、4、5、または 6 であり、

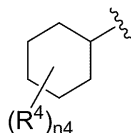
50

各 R^4 は、独立して、ハロ、 CN 、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、 SH 、 OH 、または NH_2 である、
項 3 4 1 に記載の化合物。

[項 3 4 3]

R^1 が、

【化 1 1 4 9】



である、項 3 4 2 に記載の化合物。

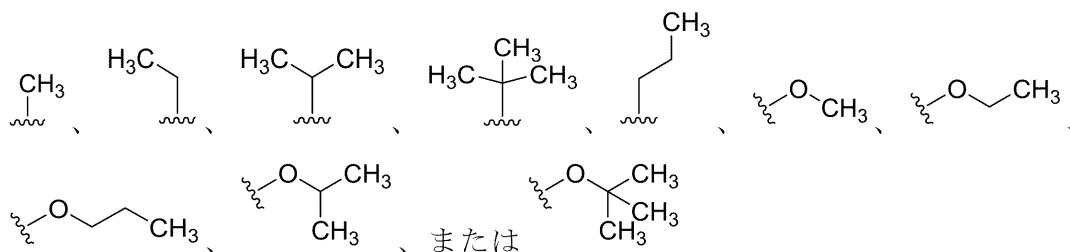
[項 3 4 4]

各 R^4 が、独立して、ハロ、 CN 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 SH 、 OH 、または NH_2 である、項 3 4 2 または 3 4 3 に記載の化合物。

[項 3 4 5]

各 R^4 が、独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、

【化 1 1 5 0】



である、項 3 4 4 に記載の化合物。

[項 3 4 6]

R^1 が、任意選択で置換されたシクロアルケニルである、項 3 4 0 に記載の化合物。

[項 3 4 7]

R^1 が、

【化 1 1 5 1】



であり、

式中、

n_5 は、0、1、2、3、または 4 であり、

n_6 は、0、1、2、3、4、または 5 であり、

各 R^4 は、独立して、ハロ、 CN 、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$

10

20

30

40

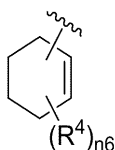
50

カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 である、
項 3 4 6 に記載の化合物。

[項 3 4 8]

R^1 が、

【化 1 1 5 2】



10

である、項 3 4 7 に記載の化合物。

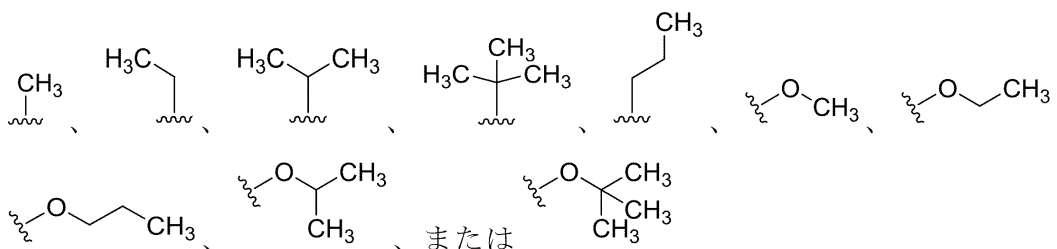
[項 3 4 9]

各 R^4 が、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である、項 3 4 7 または 3 4 8 に記載の化合物。

[項 3 5 0]

各 R^4 が、独立して、F、Cl、Br、I、CN、

【化 1 1 5 3】



20

である、項 3 4 9 に記載の化合物。

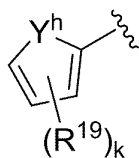
[項 3 5 1]

R^1 が、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアリールである、項 1 8 6 ～ 3 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 3 5 2]

R^1 が、

【化 1 1 5 4】



40

であり、

式中、k は、0、1、2、または 3 であり、

各 R^{19} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 であり、

Y^h は、O、S、または NR^{17} であり、

50

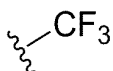
R^{Y7} は、H、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、または任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルである、
項 3 5 1 に記載の化合物。

[項 3 5 3]

各 R^{19} が、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である、項 3 5 2 に記載の化合物。

[項 3 5 4]

各 R^{19} が、独立して、F、Cl、Br、I、CN、または
【化 1 1 5 5】



である、項 3 5 3 に記載の化合物。

[項 3 5 5]

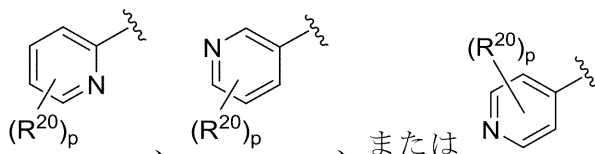
Y^h が、S である、項 3 5 2 ～ 3 5 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 3 5 6]

k が、0 または 1 である、項 3 5 2 ～ 3 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 3 5 7]

R^1 が、
【化 1 1 5 6】



であり、

式中、p は、0、1、2、3、または 4 であり、

各 R^{20} は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換された $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換された $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール、SH、OH、または NH_2 である、

項 3 5 1 に記載の化合物。

[項 3 5 8]

各 R^{20} が、独立して、ハロ、CN、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケン、任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、SH、OH、または NH_2 である、項 3 5 7 に記載の化合物。

[項 3 5 9]

各 R^{20} が、独立して、F、Cl、Br、I、CN、または
【化 1 1 5 7】



である、項 3 5 8 に記載の化合物。

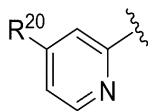
[項 3 6 0]

p が、0 または 1 である、項 3 5 7 ～ 3 5 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 3 6 1]

R¹が、

【化 1 1 5 8】



である、項 3 5 7 ～ 3 6 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 3 6 2]

R¹が、5-クロロピリジン-3-イル、5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル、4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル、5-フルオロピリジン-3-イル、または5-フルオロピリジン-3-イルである、項 3 5 7 ～ 3 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項 3 6 3]

表 1 中の化合物 1 ～ 4 7 5 のいずれか 1 つの構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項 3 6 4]

表 2 中の化合物 4 7 6 ～ 6 8 3 のいずれか 1 つの構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項 3 6 5]

項 1 ～ 3 6 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

[項 3 6 6]

神経障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、項 1 ～ 3 6 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または項 3 6 5 に記載の医薬組成物の有効量を投与することを含む、前記方法。

[項 3 6 7]

タンパク質に関連する細胞の毒性を阻害する方法であって、項 1 ～ 3 6 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、または項 3 6 5 に記載の医薬組成物の有効量を投与することを含む、前記方法。

[項 3 6 8]

前記毒性が、α-シヌクレイン関連毒性である、項 3 6 7 に記載の方法。

[項 3 6 9]

前記毒性が、ApoE4 関連毒性である、項 3 6 7 に記載の方法。

[項 3 7 0]

前記細胞が、哺乳動物の神経細胞である、項 3 6 7 ～ 3 6 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

[項 3 7 1]

ステアロイル-CoA デサチュラーゼ (SCD) 関連障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、項 1 ～ 3 6 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または項 3 6 5 に記載の医薬組成物の有効量を投与することを含む、前記方法。

[項 3 7 2]

前記 SCD 関連障害が、SCD5 関連障害である、項 3 7 1 に記載の方法。

[項 3 7 3]

項 1 ～ 3 6 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または項 3 6 5 に記載の医薬組成物の有効量を細胞と接触させることを含む、SCD5 を阻害する方法。

[項 3 7 4]

項 1 ～ 3 6 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または項 3 6 5 に記載の医薬組成物の有効量を細胞と接触させることを含む、S C D 1 を阻害する方法。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 P 25/28

(72)発明者

オズボヤ, ケレム

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, アパートメントナンバー 1, エ
レリー ストリート 1 1

(72)発明者

バンディア, バウミク

アメリカ合衆国 0 1 7 3 0 マサチューセッツ州, ベッドフォード, スプリングス ロード 3 2 5

(72)発明者

ターディフ, ダニエル

アメリカ合衆国 0 2 4 7 4 マサチューセッツ州, アーリントン, ニューランド ロード 4 8

(72)発明者

ティビトマハイスーン, パーチャレー

アメリカ合衆国 0 2 2 1 5 マサチューセッツ州, ボストン, コモンウェルス アベニュー ナン
バー 6 0 6 5 8 0

(72)発明者

ヴロナ, イヴォナ

アメリカ合衆国 0 2 0 6 7 マサチューセッツ州, シャロン, ハーディング ストリート 1 7

審査官

安田 周史

(56)参考文献

国際公開第 2 0 0 8 / 0 4 4 7 6 7 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 8 / 1 2 3 4 6 9 (WO, A 1)

特表 2 0 0 9 - 5 1 3 5 6 3 (JP, A)

特表 2 0 0 8 - 5 3 9 2 7 5 (JP, A)

特表 2 0 1 0 - 5 1 0 2 7 2 (JP, A)

特表 2 0 1 1 - 5 1 6 4 2 0 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

CAplus/REGISTRY (STN)